



Original Article

## Protective Effect of Interval Training Combined with Resveratrol Consumption on Hippocampal $\gamma$ and $\beta$ Secretase Expression in Alzheimer's Rats with Beta Amyloid

Fatemeh Zahra Janbarari<sup>1</sup>, Amir Taghipour<sup>1\*</sup>, Saqqa Farajtabar Behrestaq<sup>1</sup>,  
Mohsen Mousavi Amin<sup>1</sup>

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, QaS.C., Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran

\* **Corresponding author:** Amir Taghipour, Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran. Email: [amir.taghipoor@iau.ac.ir](mailto:amir.taghipoor@iau.ac.ir)

DOI: [10.22034/cmja.15.4.301](https://doi.org/10.22034/cmja.15.4.301)

### How to Cite this Article:

Janbarari FZ, Taghipour A, Farajtabar Behrestaq S, Mousavi Amin M. Protective Effect of Interval Training Combined with Resveratrol Consumption on Hippocampal  $\gamma$  and  $\beta$  Secretase Expression in Alzheimer's Rats with Beta Amyloid. *Complement MedJ*. 2026;15(4): 301-310 DOI: 10.22034/cmja.15.4.301

Received: 12 July 2025

Accepted: 30 January 2026

### Keywords:

Alzheimer's disease  
Hippocampus  
Interval training  
Resveratrol  
Secretase

© 2025 Arak University of Medical Sciences

### Abstract

**Introduction:** Alzheimer's disease is characterized by the abnormal accumulation of amyloid beta peptide in the brain and activation of the amyloidogenic pathway through the enzymes  $\beta$ -secretase and  $\gamma$ -secretase. The present study aimed to determine the protective effect of interval training combined with resveratrol (RSV) consumption on the expression of  $\gamma$  and  $\beta$  secretase in the hippocampus of Alzheimer's rats with amyloid beta.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 35 male Wistar rats with an average weight of  $223.17 \pm 9.08$  g were obtained from the Pasteur Institute and randomly divided into five groups, including control (NO), Alzheimer (AD), Alzheimer-training (ADT), Alzheimer-resveratrol (ADRSV), and Alzheimer-training-resveratrol (ADTRSV). Alzheimer's induction was performed by injecting A $\beta$ 1-42 into the hippocampus. The interval training consisted of treadmill running at a gradual intensity (30-40 m/min) for 8 weeks, 5 days a week. Resveratrol was orally administered at a dose of 20 mg/kg body weight to the animals during the intervention. For statistical analysis, one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used.

**Results:** The results of the study showed a significant increase in the rate of changes in  $\gamma$ -secretase gene expression in the AD ( $p=0.0001$ ), ADT ( $p=0.002$ ), and ADRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to the control group, as well as a significant decrease in the ADT ( $p=0.024$ ) and ADTRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to AD. The results showed that there was a significant increase in the rate of changes in  $\beta$ -secretase gene expression in the AD ( $p=0.0001$ ), ADT ( $p=0.001$ ), and ADRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to the control group, as well as a significant decrease in the ADT ( $p=0.036$ ) and ADTRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to AD.

**Conclusion:** The results of the present study could have potential application in the development of non-invasive strategies to prevent or control the progression of Alzheimer's disease.

## INTRODUCTION

Alzheimer's (AD) disease is characterized by the accumulation of amyloid-beta plaques, particularly in the hippocampus (2). These accumulations damage neuronal function, leading to the development of cognitive and behavioral symptoms of the disease (3). All of these changes contribute to the memory loss common in old age, ischemia, and AD (4). Accumulation of  $\beta$ -amyloid peptide ( $A\beta$ ) in the brain is a major hallmark of sporadic and familial forms of AD (5). The  $A\beta$  is cleaved from APP (Amyloid Precursor Protein) by  $\beta$ -secretase 1 (BACE1) and subsequently by  $\gamma$ -secretase. The  $\gamma$ -secretase is a plasma membrane-embedded complex composed of at least four proteins: presenilin-1 (PS1), nicastrin (NCT), anterior pharyngeal phenotype defect, and presenilin enhancer 2. The PS1, an aspartyl protease, is the catalytic subunit of the  $\gamma$ -secretase complex, mediating the intramembrane proteolysis of APP and other transmembrane proteins, including Notch and cadherins. Cleavage of these proteins by  $\gamma$ -secretase releases active cytoplasmic peptide fragments that have important biological functions (9).  $\beta$ -Secretase, widely known as the amyloid beta-site precursor protein cleaving enzyme (BACE1), initiates the production of  $A\beta$ , which plays an important early role in the pathogenesis of Alzheimer's disease (10). Physical exercise is associated with neuroprotection and is considered as a protective and therapeutic strategy in the management of cognitive impairments and neurological disorders, through various proposed beneficial effects on neuronal survival, neuroinflammation, vascularization, and brain amyloid burden (12). Epidemiological findings suggest that regular exercise can reduce the risk of AD, and studies in mouse models of AD have shown that exercise on a running wheel can reduce  $A\beta$  accumulation and improve cognitive deficits (13). Resveratrol (RSV) is a natural polyphenol with potent effects, including antioxidative, anti-inflammatory, cardiovascular protective, neuroprotective, and cancer preventive activities (18). It has been suggested that RSV may act as a potent antioxidant in neurodegenerative disorders. Previous studies have reported that RSV has the ability to regulate  $A\beta$  toxicity or significantly increase the rate of  $A\beta$  clearance in a mouse model of AD (19). The  $A\beta$  accumulation in the brain induces cytotoxicity, apoptosis, and activation of astrocytes in cellular and animal models (25). Therefore, in this study, we investigated the protective effect of interval training combined with RSV consumption on hippocampal  $\gamma$  and  $\beta$  secretase expression in Alzheimer's rats with beta amyloid.

## METHODS

To conduct the present experimental study, 35 8-week-old male Wistar rats with an average weight of  $223.17 \pm 9.08$  g were obtained from the Pasteur Institute and transferred to the

laboratory with free access to water and special rat food to familiarize them with the new environment. After adaptation to the new environmental conditions (after one week), the rats were divided into five groups of eight: normal (NO), Alzheimer (AD), Alzheimer-training (ADT), Alzheimer-resveratrol (ADRSV), and Alzheimer-training-resveratrol (ADTRSV) (26). To induce Alzheimer's disease, amyloid beta 42-1 was purchased from Sigma-Aldrich. Resveratrol (20 mg/kg from Sigma-Aldrich) or an equivalent volume of saline was administered orally and by gavage to rats every morning (between 8 a.m. and 10 a.m.) for two months (8 weeks) (30). After completing the training protocol, all samples were anesthetized and sacrificed using chloroform under completely similar conditions and under baseline conditions (48 h after the last training session and 12-14 h of fasting). Immediately after isolation and washing with saline, hippocampal tissue was immediately placed in tubes containing RNA later to prevent RNA degradation, transferred to liquid nitrogen, and then stored in a refrigerator at  $-80$  °C until measurement. Finally, Shapiro-Wilk tests were used to examine the normality of data distribution, and one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used using SPSS statistical software (version 26). A  $P$ -value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Data analysis revealed a significant difference in the rate of changes in  $\gamma$ -secretase gene expression in hippocampal tissue between different groups ( $p=0.0001$ ,  $F=18.740$ ). The results of the post hoc test showed a significant increase in the rate of changes in  $\gamma$ -secretase gene expression in the AD ( $p=0.0001$ ), ADT ( $p=0.002$ ), and ADRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to NO. Additionally, a significant decrease was observed in the ADT ( $p=0.024$ ) and ADTRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to AD; and ADTRSV compared to the ADT ( $p=0.029$ ) and ADRSV ( $p=0.001$ ) groups.

In addition, a significant difference was observed in the rate of changes in  $\beta$ -secretase gene expression in hippocampal tissue between different groups ( $p=0.0001$ ,  $F=16.811$ ). The results of the post hoc test also showed a significant increase in the rate of changes in  $\beta$ -secretase gene expression in the AD ( $p=0.0001$ ), ADT ( $p=0.001$ ) and ADRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to NO. Furthermore, a significant decrease was observed in the ADT ( $p=0.036$ ) and ADTRSV ( $p=0.0001$ ) groups compared to AD; and ADTRSV compared to the ADT ( $p=0.047$ ) and ADRSV ( $p=0.021$ ) groups.

## CONCLUSION

The present study showed that induction of Alzheimer's disease with  $A\beta$  leads to increased expression of  $\beta$  and  $\gamma$  secretase enzymes in the hippocampus. Interval training significantly reduced this expression, while resveratrol alone had no significant effect. These findings suggest the potential for developing non-invasive strategies to prevent or slow the progression of Alzheimer's disease. However, clinical studies are required to confirm these effects in humans.

**Ethical Considerations**

**Compliance with Ethical Guidelines**

The present study has received the Code of Ethics No. IR.IAU.SARI.REC.1404.153 from the Faculty of Medical Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University.

**Fundings**

This research received no financial support.

**Authors' Contribution**

All authors of this article participated in the

design, implementation, data analysis, and writing of all parts of the research.

**Conflicts of Interest**

The authors declare that they have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

**Acknowledgments**

The present study is based on a master's thesis in exercise physiology conducted at Islamic Azad University.



## اثر محافظتی تمرین اینتروال همراه با مصرف رزوراترول بر بیان $\gamma$ -سکرتاز و $\beta$ -سکرتاز هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلازیمی با آمیلوئید بتا

فاطمه زهرا جان‌براری<sup>۱</sup> ID، امیر تقی‌پور<sup>۱\*</sup> ID، سقا فرج تبار بهرستاق<sup>۱</sup> ID، محسن موسوی امین<sup>۱</sup> ID

۱. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران

\* نویسنده مسئول: امیر تقی‌پور، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران. ایمیل: [amir.taghipoor@iau.ac.ir](mailto:amir.taghipoor@iau.ac.ir)

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۰

واژگان کلیدی:

تمرینات اینتروال

رزوراترول

آلازیم

سکرتاز

هیپوکامپ

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

**مقدمه:** بیماری آلازیم با تجمع غیرطبیعی پپتید آمیلوئید بتا در مغز و فعال‌سازی مسیر آمیلوئیدوژنیک از طریق آنزیم‌های  $\beta$ -سکرتاز و  $\gamma$ -سکرتاز مشخص می‌شود. هدف از انجام تحقیق حاضر تعیین اثر محافظتی تمرین اینتروال همراه با مصرف رزوراترول بر بیان  $\gamma$  و  $\beta$ -سکرتاز هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلازیمی با آمیلوئید بتا بود.

**روش کار:** برای انجام تحقیق تجربی حاضر ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار و میانگین وزن  $223/17 \pm 9/08$  گرم از مؤسسه پاستور تهیه شد و به‌صورت تصادفی به پنج گروه شامل کنترل (NO)، آلازیم (AD)، آلازیم-تمرین (ADT)، آلازیم-رزوراترول (ADRSV)، و آلازیم-تمرین-رزوراترول (ADTRSV) تقسیم شدند. القای آلازیم از طریق تزریق  $A\beta_{1-42}$  به ناحیه هیپوکامپ انجام شد. تمرین اینتروال شامل دویدن روی تردمیل با شدت تدریجی (۳۰ تا ۴۰ متر در دقیقه) به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته بود. رزوراترول به‌صورت خوراکی با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در طول مداخله به حیوانات داده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری  $p \leq 0/05$  استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه افزایش معنی‌داری در میزان تغییرات بیان ژن  $\gamma$ -سکرتاز در گروه‌های AD ( $p=0/0001$ )، ADT ( $p=0/0001$ )، ADRSV ( $p=0/0001$ ) و ADTRSV ( $p=0/0001$ ) نسبت به گروه کنترل و همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های AD ( $p=0/0001$ )، ADT ( $p=0/0001$ )، ADRSV ( $p=0/0001$ ) و ADTRSV ( $p=0/0001$ ) نسبت به گروه کنترل و همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های AD ( $p=0/0001$ )، ADT ( $p=0/0036$ ) و ADTRSV ( $p=0/0001$ ) نسبت به AD وجود دارد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج تحقیق حاضر می‌تواند در توسعه راهبردهای غیرتهاجمی برای پیشگیری یا کنترل پیشرفت بیماری آلازیم کاربرد بالقوه داشته باشد.

مجموعه بزرگی از شواهد نشان می‌دهد که فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor/BDNF) نقش عمده‌ای در پاسخ‌های تطبیقی مدارهای عصبی به ورزش از جمله نوروزن، تشکیل سیناپس، یادگیری، حافظه، و مقاومت در برابر استرس عصبی دارد (۱۶). علاوه بر این، اثرات داروهای که در حال حاضر توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای درمان تظاهرات AD تأیید شده‌اند، متوسط و گذرا هستند و فقط درمان علامتی را ارائه می‌دهند (۱۷). اخیراً، محققان توجه بیشتری به عصاره‌های گیاهی به دلیل اثرات درمانی بالقوه آنها بر بیماری آلزایمر معطوف کرده‌اند. رزوراترول (RSV) یک پلی‌فنول طبیعی با اثرات قوی است، از جمله فعالیت‌های ضد اکسیداتیو، ضد التهابی، محافظتی قلب و عروق، محافظت‌کننده عصبی، و پیشگیری از سرطان (۱۸). پیشنهاد شده است که RSV می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی در اختلالات نورودژنراتیو عمل کند. مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که RSV توانایی تنظیم سمیت  $A\beta$  یا افزایش قابل توجه میزان پاکسازی  $A\beta$  را در مدل موش AD دارد (۱۹). علاوه بر این، پلی‌فنول‌ها می‌توانند به طور خاص ساختارهای آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) و الیگومرهای محلول را به گونه‌های جایگزین غیرسمی تبدیل کنند. همچنین مشخص شده است که آنها بیان فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از مغز را افزایش می‌دهند که نشان می‌دهد آنها تأثیر مثبتی بر ایجاد نوروتروفین‌ها دارند (۲۰).

شواهد اخیر نشان داد که در مدل‌های مختلف *in vivo* و *in vitro* AD، RSV نقش برجسته‌ای در پیشگیری و درمان آلزایمر ایفا می‌کند (۲۱). سمیت سلولی ناشی از  $A\beta$ ، آپوپتوز و تجمع اکسین فعال درون سلولی (ROI) در سلول‌های PC12 را کاهش داد (۲۲). به طور مشابه، RSV آپوپتوز عصبی ناشی از  $A\beta$  را در سلول‌های PC12 از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ تنظیم‌کننده اطلاعات خاموش  $\rho$  - Rho-associated, coiled-1 (Sirtuin1/SIRT1) مرتبط با کیناز ۱ (coil containing protein kinase 1/ROCK1) مهار می‌کند (۲۳). در موش‌های تحت درمان مجدد APP/PS1 که مدلی از رسوب  $A\beta$  مغزی هستند، کاهش قابل توجهی در تعداد میکروگلیاهای فعال وجود داشت که اثرات ضد التهابی RSV را در برابر فعال‌سازی میکروگلیال تحریک‌شده با  $A\beta$  ارائه می‌کرد (۲۴). جالب است که نشان داده شده است تجمع  $A\beta$  در مغز باعث ایجاد سمیت سلولی، آپوپتوز و فعال‌شدن آستروسیت‌ها در مدل‌های سلولی و حیوانی می‌شود (۲۵). بنابراین در این پژوهش ما به بررسی اثر محافظتی تمرین اینترنال همراه با مصرف رزوراترول بر بیان  $\gamma$  و  $\beta$ -سکرتاز هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری با آمیلوئید بتا پرداختیم.

## روش کار

برای انجام تحقیق آزمایشگاهی و تجربی حاضر، همه آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی) انجام شد و قوانین راهنمای مؤسسه ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. روش انجام تحقیق بدین صورت بود که تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای با نژاد ویستار و میانگین وزن  $223/17 \pm 9/08$  گرم از مؤسسه پاستور تهیه و جهت آشنایی با محیط جدید به آزمایشگاه با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش منتقل شدند. برای نگهداری موش‌های صحرایی از قفس‌هایی با جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو استفاده شد. برای جذب ادرار و مدفوع حیوانات و راحتی آنها از تراشه و بریده‌های چوب استریل استفاده شد. یک روز در میان شست‌وشوی قفس‌ها انجام شد و تراشه‌های چوب نیز تعویض شد.

بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی پیش‌رونده است که با اختلالات شناختی و حافظه مشخص می‌شود. بیش از ۳۵ میلیون فرد مبتلا به آلزایمر در سراسر جهان وجود دارد که منجر به بار عاطفی و مالی قابل توجهی بر بیماران و جامعه می‌شود (۱). بیماری آلزایمر با تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا به ویژه در ناحیه هیپوکامپ شناخته می‌شود (۲). این تجمعات با آسیب به عملکرد نرون‌ها زمینه‌ساز بروز علائم شناختی و رفتاری بیماری هستند (۳). همه این تغییرات زمینه‌ساز از دست دادن حافظه معمولی در سنین بالا، ایسکمی، و آلزایمر است (۴). تجمع پپتید  $\beta$ -آمیلوئید ( $A\beta$ ) در مغز به عنوان مشخصه اصلی اشکال پراکنده و خانوادگی آلزایمر است (۵). پپتیدهای سمی مشتق از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) در کالبدشکافی در مغز افراد مبتلا به آلزایمر یافت می‌شوند.  $A\beta$  توسط  $\beta$ -سکرتاز ۱ (Beta-site amyloid precursor protein cleaving/BACE1) و متعاقباً توسط  $\gamma$ -سکرتاز از APP جدا می‌شود. BACE1 آنزیم محدودکننده سرعت در تولید  $A\beta$  در نظر گرفته می‌شود (۶). علاوه بر این، تجمع BACE1 در پایانه‌های پیش‌سیناپسی طبیعی و دیستروفیک اطراف پلاک‌های آمیلوئید در مغز مدل‌های موش آلزایمر و بیماران مشاهده می‌شود (۷).

گزارش شده است که تعدادی از بسترهای BACE1 نقش حیاتی در عملکردهای عصبی دارند (۸).  $\gamma$ -سکرتاز یک کمپلکس تعبیه‌شده در غشای پلاسمایی است که از حداقل چهار پروتئین تشکیل شده است: پرسنیلین-۱ (PS1)، نیکاسترین (NCT)، فنوتیپ معیوب قدما، و تقویت‌کننده پرسنیلین ۲. PS1، یک پروتئین اسپارتیل، کاتالیزور است. زیر واحد مجتمع کمپلکس  $\gamma$ -سکرتاز، پروتئولیز درون‌غشایی APP و سایر پروتئین‌های گذرنده از جمله ناچ و کادرین‌ها را واسطه می‌کند. برش این پروتئین‌ها توسط  $\gamma$ -سکرتاز، قطعات پپتید سیتوپلاسمی فعال را آزاد می‌کند که دارای عملکردهای بیولوژیکی مهمی هستند (۹).  $\beta$ -سکرتاز، که به طور گسترده به عنوان آنزیم جداکننده پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا سایت (BACE1) شناخته می‌شود، تولید  $A\beta$  را آغاز می‌کند که نقش اولیه مهمی در پاتوژن بیماری آلزایمر ایفا می‌کند (۱۰). رویکردهای اولیه برای کاهش تولید  $A\beta$  بر مهار یا تعدیل مستقیم فعالیت‌های پروتئاز BACE1 یا سکرتازها متمرکز شده است (۱۰). تلاش‌ها برای ایجاد درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری برای درمان AD عمدتاً بر روی داروهای متمرکز شده‌اند که  $\gamma$ - یا  $\beta$ -سکرتازها را مهار می‌کنند (۱۱).

تمرینات بدنی با محافظت عصبی مرتبط است و به عنوان یک استراتژی محافظتی و درمانی در مدیریت اختلالات شناختی و اختلالات عصبی، از طریق اثرات مطلوب پیشنهادی متفاوت بر بقای نرون‌ها، التهاب عصبی، عروقی شدن و بار آمیلوئید مغز در نظر گرفته می‌شود (۱۲). یافته‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که ورزش منظم می‌تواند زوال شناختی را کاهش دهد و پیشرفت بیماری را در آلزایمر و سایر اختلالات حافظه به تأخیر بیندازد (۱۳). مکانیسم‌های سلولی و مولکولی اصلی ناشناخته است. ورزش انعطاف‌پذیری سیناپسی (تشکیل سیناپس و افزایش اتصال عملکردی) را افزایش می‌دهد و می‌تواند نوروزن (تولید نرون‌ها از سلول‌های بنیادی) را در هیپوکامپ تحریک کند (۱۴). علاوه بر این، بهبود یادگیری و حافظه به دلیل بهبود متابولیسم و تنظیم افزایشی مسیرهای IGF1 و BDNF می‌تواند تحت تأثیر ورزش قبل از درمان و انسولین قرار گیرد (۱۵).

در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی) حیوانات با استفاده از کلروفرم بی‌هوش و قربانی شدند. بافت هیپوکامپ بلافاصله پس از جداسازی و شست‌وشو با سالین فوراً در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. بافت منجمد شده به آرامی ذوب و سپس با روش هموژنایزر به قطعات کوچک‌تر تقسیم شد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج شد و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شد و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده بررسی شد (جدول ۲).

جدول ۲. الگوی پرایمر ژن‌های  $\gamma$  و  $\beta$  سکر تاژ

| Genes               | Forward primers             | Reverse primers             |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| $\gamma$ -secretase | 5'-AGGCTGCACTGTGTCTCTGA-3'  | 5'-ACAGGTCACCAAAGGAGCTG-3'  |
| $\beta$ -secretase  | 5'-TTTGGGCTTTCTTTTGCCTT-3'  | 5'-CCTTCTGGAGTCCAGGAGG-3'   |
| GAPDH               | 5'-AGAAGGCTGGAGAAGATGAGG-3' | 5'-TTGGTGCCTCGTGTCTTCTGT-3' |

### روش انجام Real time-PCR

۲۰ میلی‌گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شد. سپس با استفاده از محلول تیزاول، RNA کل سلول‌ها استخراج شد. cDNA سنتز شد و برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. cDNA سنتز شده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) تکثیر شد. برای اندازه‌گیری mRNA ۱ میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم RQ1 RNase-free DNase-I (Promega) و (RT) retro-transcribed تیمار شد. پروتکل چرخه حرارتی استفاده شده Real time-PCR شامل ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ سیکل ۲۰ ثانیه‌ای در حرارت ۹۵°، ۳۰ ثانیه در ۶۰°، و ۵۰ ثانیه در دمای ۷۲° بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Threshold Cycle: CT) ارزیابی شدند. برای نرمال‌سازی بیان ژن از فرمول (کنترل) - ct = (هدف)  $\Delta$ ct استفاده کردیم. پس از محاسبه تغییرات بیان ژن‌ها با  $\Delta$ ct، برای کمی‌کردن نتیجه حاصل از تغییرات Ct نمونه‌ها، این عدد را در فرمول  $2^{-\Delta\Delta ct}$  وارد و نتایج حاصل را بین گروه‌ها مقایسه کردیم.

### یافته‌ها

نهایتاً از آزمون‌های شاپیرو-ویلک برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها و تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ در سطح معنی‌داری  $p \leq 0.05$  جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد.

در جدول ۳ نتایج آزمون فرض نرمال بودن متغیرهای تحقیق با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک نشان داده شده است.

جدول ۳. نتایج آزمون فرض نرمال بودن متغیرهای اصلی تحقیق توسط آزمون شاپیرو-ویلک

| آماره متغیر               | تعداد (N) | شاپیرو-ویلک | Sig   |
|---------------------------|-----------|-------------|-------|
| $\gamma$ -سکر تاژ (ng/mL) | ۳۵        | ۰/۹۵۱       | ۰/۱۲۳ |
| $\beta$ -سکر تاژ (ng/mL)  | ۳۵        | ۰/۱۲۱       | ۰/۲۰۰ |

دمای مطلوب سالن نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ درصد کنترل و ثبت شد. چرخه روشنایی - تاریکی نیز هر ۱۲ ساعت یک‌بار به‌طور دقیق با تنظیم‌کننده الکترونیکی نور سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. بعد از سازگاری با شرایط محیطی جدید (پس از یک هفته)، موش‌ها به پنج گروه هشت سری نرمال (NO)، آلزایمر (AD)، آلزایمر-تمرین (ADT)، آلزایمر-رزور اتروال (ADRSV)، و آلزایمر-تمرین-رزور اتروال (ADTRSV) تقسیم شدند (۲۶).

### الفای آلزایمر

برای الفای آلزایمر از آمیلوئید بتای ۴۲-۱ خریداری شده از شرکت سیگما-آلدریج استفاده شد. ابتدا آمیلوئید بتای ۴۲-۱ در آب مقطر دو بار استریل شده حل و به مدت یک هفته در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد آنکوبه شد. موش‌ها با تزریق کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش و در دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. موهای روی سر تراشیده و درز برگما و لامبدا با یک برش ساجیتال مشخص شد. در ادامه ناحیه CA1 هیپوکامپ علامت‌گذاری شد و مجسمه به آرامی سوراخ شد. از سرنگ همیلتون برای تزریق  $A\beta$  استفاده شد. دو میکرولیتر  $A\beta$  در مغز به آرامی در حدود یک دقیقه تزریق شد (۲۷). جهت بررسی حافظه از آزمون رفتاری ماز Y استفاده شد. عملکرد حافظه حیوان در این آزمون از طریق مشاهده و اندازه‌گیری رفتار تناوب خودبه‌خودی حیوان در یک جلسه کاری هشت‌دقیقه‌ای بررسی شد (۲۸).

### پروتکل تمرینی

تمرین ورزشی روی تردمیل از دوماهگی آغاز شد. تمرین در هفته اول با سرعت ۳۰-۴۰ متر در دقیقه شروع شد، در هفته دوم به ۴۰-۵۰ متر در دقیقه، در هفته سوم به ۵۰-۵۵ متر در دقیقه، و در هفته چهارم به ۶۰ متر در دقیقه رسید از هفته چهارم تا هشتم شدت تمرین ثابت ماند. برنامه تمرین اینتروال با شدت بالا (HIIT) شامل ۱۰ تکرار دویدن ۳۰ ثانیه‌ای روی تردمیل بدون شیب با زمان استراحت ۲/۵ دقیقه‌ای بود. در همان زمان، حیوانات گروه کنترل روی تردمیل ثابت قرار گرفتند (۲۹) (جدول ۱).

جدول ۱. پروتکل تمرین

| هفته                 | اول                  | دوم                  | سوم                  | چهارم تا هشتم        |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| شدت (متر در دقیقه)   | ۴۰-۳۰                | ۵۰-۴۰                | ۵۵-۵۰                | ۶۰                   |
| تکرار                | ۱۰ تکرار ۳۰ ثانیه‌ای | ۱۰ تکرار ۳۰ ثانیه‌ای | ۱۰ تکرار ۳۰ ثانیه‌ای | ۱۰ تکرار ۳۰ ثانیه‌ای |
| زمان استراحت (دقیقه) | ۲/۵                  | ۲/۵                  | ۲/۵                  | ۲/۵                  |

### مصرف رزور اتروال

رزور اتروال (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از شرکت سیگما آلدریج) یا حجمی معادل آن سالین (محلول نمکی) هر روز صبح (بین ساعت ۸ صبح تا ۱۰ صبح) به مدت ۲ ماه (۸ هفته) به‌صورت خوراکی و گاوآژ به موش‌ها تجویز شد (۳۰).

### روش‌های آزمایشگاهی

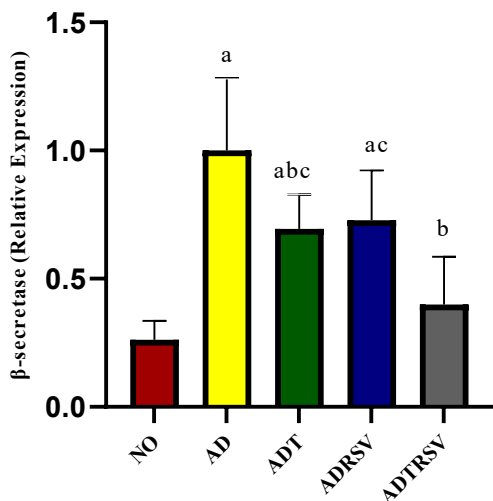
پس از اتمام پروتکل تمرین، همه نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و

مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده می‌شود.

همان‌گونه که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، چون سطح معنی‌داری متغیرهای پژوهش در همه گروه‌ها بیشتر از سطح آلفا است (یعنی بیشتر از  $\alpha=0/05$ )، بنابراین توزیع داده‌های مؤلفه‌های فوق نرمال و برای

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه  $\gamma$ -سکرتاز و  $\beta$ -سکرتاز هیپوکامپ در گروه‌های مختلف پژوهش

| متغیر                    | مجموع مربعات | درجه آزادی | میانگین مربعات | مقدار F | سطح معنی‌داری |
|--------------------------|--------------|------------|----------------|---------|---------------|
| $\gamma$ -سکرتاز (ng/mL) | بین گروه‌ها  | ۴          | ۰/۴۹۶          | ۱۸/۷۸۰  | ۰/۰۰۰۱        |
|                          | داخل گروه‌ها | ۳۰         | ۰/۰۲۶          |         |               |
|                          | مجموع        | ۳۴         |                |         |               |
| $\beta$ -سکرتاز (ng/mL)  | بین گروه‌ها  | ۴          | ۰/۵۹۳          | ۱۶/۸۱۱  | ۰/۰۰۰۱        |
|                          | داخل گروه‌ها | ۳۰         | ۰/۰۳۵          |         |               |
|                          | مجموع        | ۳۴         |                |         |               |



نمودار ۲. تغییرات بیان  $\beta$ -سکرتاز هیپوکامپ در گروه‌های مختلف با آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (در سطح  $p < 0/05$ ).  
a تفاوت با گروه NO، b تفاوت با گروه AD، c تفاوت با ADTRSV.  
NO: نرمال، AD: آلزایمر، ADT: آلزایمر-تمرین، ADRSV: آلزایمر-رزورترول، ADTRSV: آلزایمر-تمرین-رزورترول.

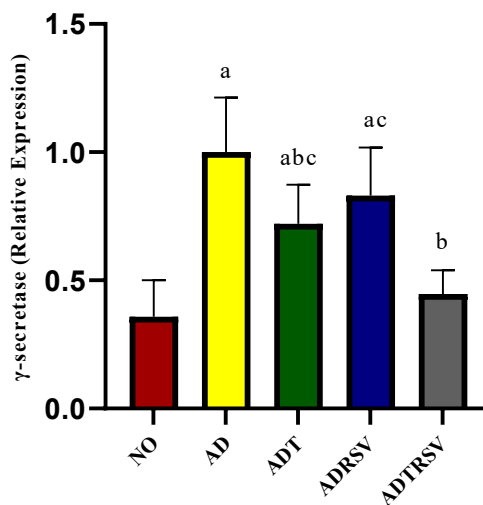
### بحث

نتایج نشان داد تمرین تناوبی باعث کاهش معنی‌دار در بیان آنزیم‌های  $\gamma$  و  $\beta$ -سکرتاز در هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری شد. این نتیجه هم‌سو با شواهد فزاینده‌ای است که نشان می‌دهند فعالیت بدنی به‌ویژه تمرینات هوازی و تناوبی می‌تواند با مهار مسیرهای پاتولوژیک، به بهبود عملکرد شناختی و کاهش نشانگرهای زیستی آلزایمر کمک کند (۳۱). در این رابطه می‌توان عنوان کرد که آنزیم‌های  $\beta$  و  $\gamma$ -سکرتاز نقش کلیدی در مسیر آمیلوئیدوژنیک دارند و کاهش فعالیت یا بیان آن‌ها می‌تواند باعث کاهش تولید پپتید آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) و در نتیجه کاهش بار پاتولوژیک در مغز شود (۳۲). تمرینات بدنی به‌ویژه تمرینات هوازی تناوبی نشان داده‌اند که می‌توانند از طریق تنظیم مسیرهای سیگنالینگ سلولی، فعالیت این آنزیم‌ها را کاهش دهند (۳۳). مطالعات پیشین نیز اثرات مفید ورزش را بر بیان ژن‌های مرتبط با آلزایمر تأیید کرده‌اند. برای مثال، مطالعه‌ای توسط چو و همکاران نشان داد که شش هفته تمرین هوازی در مدل موش آلزایمری باعث کاهش معنادار در بیان BACE1 و همچنین کاهش رسوب  $A\beta$  در هیپوکامپ شد (۳۴). این تغییرات با بهبود حافظه و عملکرد شناختی همراه بودند.

یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی برای این اثر، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی ناشی از تمرینات بدنی است. تمرین بدنی می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2/ARE باعث افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌های

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که در میزان تغییرات بیان ژن‌های  $\gamma$ -سکرتاز ( $F=18/740$ ,  $p=0/0001$ ) و  $\beta$ -سکرتاز ( $F=16/811$ ,  $p=0/0001$ ) بافت هیپوکامپ بین گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (جدول ۴).

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد افزایش معنی‌داری در میزان تغییرات بیان ژن  $\gamma$ -سکرتاز در گروه‌های AD ( $p=0/0001$ )، ADT ( $p=0/002$ ) و ADRSV ( $p=0/0001$ ) نسبت به NO وجود دارد. همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های ADT ( $p=0/024$ ) و ADTRSV ( $p=0/0001$ ) نسبت به AD؛ و ADRSV ( $p=0/001$ ) و ADT ( $p=0/029$ ) مشاهده شد (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات بیان  $\gamma$ -سکرتاز هیپوکامپ در گروه‌های مختلف با آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (در سطح  $p < 0/05$ ).  
a تفاوت با گروه NO، b تفاوت با گروه AD، c تفاوت با ADTRSV.  
NO: نرمال، AD: آلزایمر، ADT: آلزایمر-تمرین، ADRSV: آلزایمر-رزورترول، ADTRSV: آلزایمر-تمرین-رزورترول.

همچنین نتایج آزمون تعقیبی نشان داد افزایش معنی‌داری در میزان تغییرات بیان ژن  $\beta$ -سکرتاز در گروه‌های AD ( $p=0/0001$ )، ADT ( $p=0/001$ ) و ADRSV ( $p=0/0001$ ) نسبت به NO وجود دارد. همچنین کاهش معنی‌داری در گروه‌های ADT ( $p=0/036$ ) و ADTRSV ( $p=0/0001$ ) نسبت به AD؛ و ADRSV ( $p=0/021$ ) و ADT ( $p=0/047$ ) مشاهده شد (نمودار ۲).

تا بتواند بیان ژن‌های سکرناز را تغییر دهد.

علاوه بر موارد بالا رزوراترول ممکن است اثرات خود را از طریق تنظیمات اپی‌ژنتیک، کاهش التهاب، یا تقویت مسیرهای ترمیمی اعمال کند، اما نه لزوماً از طریق کاهش مستقیم بیان سکرنازها. برای مثال، برخی مطالعات نشان داده‌اند که رزوراترول از طریق فعال‌سازی SIRT1 باعث کاهش فسفریلاسیون APP می‌شود بدون اینکه مستقیماً بر BACE1 یا PSEN1 (Presenilin-1) اثر بگذارد (۴۴). به عبارت دیگر، تغییر نکردن بیان این آنزیم‌ها به معنای اثربخش نبودن رزوراترول نیست، بلکه ممکن است مسیر اثر متفاوت باشد.

درباره تأثیر بیشتر تمرین و مکمل رزوراترول بر متغیرهای تحقیق می‌توان عنوان کرد که هر دو مداخله تمرین و رزوراترول به‌طور مستقل نشان داده‌اند که می‌توانند مسیرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی، و متابولیسم انرژی را تنظیم کنند، اما ترکیب آن‌ها ممکن است موجب افزایش اثربخشی بر مسیرهایی نظیر BDNF (Peroxisome proliferator-activated )، AMPK، PGC-1 $\alpha$  (receptor gamma coactivator 1-alpha)، SIRT1، و Nrf2 شود (۳۵). این مسیرها به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در تنظیم بیان ژن‌های BACE1 و PSEN1 که به ترتیب کدکننده  $\beta$  و  $\gamma$  سکرناز هستند نقش دارند (۴۵). برای مثال، رزوراترول با فعال‌سازی SIRT1 باعث مهار مسیر NF- $\kappa$ B و کاهش التهاب می‌شود، درحالی‌که تمرین تناوبی نیز از طریق افزایش BDNF و تنظیم مسیرهای MAPK و PI3K/Akt همین هدف را دنبال می‌کند (۴۶). هم‌زمانی این مکانیسم‌ها می‌تواند به کاهش مضاعف در بیان آنزیم‌های سکرناز منجر شود. همچنین تمرین و رزوراترول هر دو باعث کاهش میکروگلیای فعال‌شده و کاهش ترشح سایتوکاین‌هایی نظیر TNF- $\alpha$ ، IL-6، و IL-1 $\beta$  می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند فعالیت میکروگلیا با افزایش بیان BACE1 و تولید A $\beta$  در ارتباط مستقیم است (۴۷). کاهش التهاب در مدل ترکیبی ممکن است بسیار گسترده‌تر باشد و بنابراین، کاهش بیان سکرنازها قوی‌تر اتفاق بیفتد.

نهایتاً آلزایمر به‌عنوان یک بیماری پیچیده با عوامل متعدد مولکولی، ژنتیکی، محیطی، و متابولیسی اغلب به درمان‌های چندبعدی بهتر پاسخ می‌دهد. ترکیب مداخلاتی که به جنبه‌های مختلف آسیب‌شناسی بیماری می‌پردازند، منطقی‌تر و اثربخش‌تر از تمرکز بر یک مسیر واحد است (۴۸). این مطالعه با تأیید اثر تقویت‌شده درمان ترکیبی، این دیدگاه را تقویت می‌کند. پیشنهاد می‌شود با توجه به اهمیت این بیماری به بررسی سایر نشانگرهای آلزایمر نظیر فسفریلاسیون تاو یا التهاب عصبی پرداخته شود.

## نتیجه‌گیری

مطالعات حاضر نشان داد که القای آلزایمر با A $\beta$  منجر به افزایش بیان آنزیم‌های  $\beta$  و  $\gamma$ -سکرناز در هیپوکامپ می‌شود. تمرین تناوبی اثر معنی‌داری در کاهش این بیان داشت، درحالی‌که رزوراترول به‌تنهایی فاقد اثر معنی‌دار بود. این یافته‌ها پتانسیل توسعه راهبردهای غیرتهاجمی برای پیشگیری یا کاهش پیشرفت آلزایمر را نشان می‌دهند. با این حال، تأیید این اثرات در مطالعات بالینی انسانی ضروری است.

## تشکر و قدرانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر است. نویسندگان از تمامی اشخاصی که صمیمانه در اجرای این پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدرانی می‌کنند.

درون‌زاد مانند SOD (Superoxide Dismutase) و GPx (Glutathione Peroxidase) شود و با کاهش رادیکال‌های آزاد، فشار اکسیداتیو بر سلول‌های عصبی را کم کند (۳۵). از آنجاکه استرس اکسیداتیو یکی از عوامل افزایش‌دهنده بیان BACE1 است، کاهش آن می‌تواند باعث مهار این مسیر شود. همچنین، فعالیت بدنی می‌تواند از طریق تنظیم مسیرهای التهابی مانند NF- $\kappa$ B و کاهش بیان سایتوکاین‌هایی نظیر TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor ) و IL-1 $\beta$  (receptor 1)، به کاهش التهاب عصبی و در نتیجه کاهش بیان  $\beta$ -سکرناز منجر شود (۳۶). این نتایج در مطالعات حیوانی متعدد تأیید شده‌اند. برای نمونه، کواک و همکاران گزارش دادند که تمرین هوازی باعث کاهش بیان NF- $\kappa$ B در هیپوکامپ شده است و این با کاهش سطح BACE1 و بهبود حافظه همراه بوده است (۳۷). از سوی دیگر، فعالیت بدنی به‌طور غیرمستقیم نیز بر بیان سکرنازها تأثیر می‌گذارد. برای مثال، ورزش می‌تواند بی‌نظمی متابولیسی مرتبط با مقاومت به انسولین و اختلالات چربی را بهبود بخشد، که این عوامل به‌نوبه خود می‌توانند فعالیت سکرنازها را در مغز افزایش دهند (۳۸). در واقع، متابولیسم چربی و گلوکز نقش مهمی در تنظیم مسیر آمیلوئیدوژنیک دارند، و اختلال در آن‌ها با افزایش فعالیت BACE1 و تولید A $\beta$  در ارتباط است.

همچنین از دیدگاه مولکولی، فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt و مهار GSK3 $\beta$  از دیگر مکانیسم‌هایی است که با تمرین تناوبی فعال می‌شود و باعث کاهش فسفریلاسیون APP و مهار مسیر آمیلوئیدوژنیک می‌شود (۳۹). همچنین، ورزش با فعال‌کردن (activated protein kinase/AMPK) نقش مهمی در تنظیم انرژی سلولی و کاهش استرس‌های متابولیک دارد که این نیز می‌تواند از عوامل مهارکننده بیان سکرنازها باشد (۳۵). با توجه به مطالب بالا تأثیر فعالیت بدنی بر متغیرهای تحقیق منطقی به نظر می‌رسد.

یافته دیگر تحقیق حاضر نشان داد رزوراترول اثر معنی‌داری بر بیان آنزیم‌های  $\beta$  و  $\gamma$ -سکرناز در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری ندارد. این ترکیب پلی‌فنولی طبیعی که عمدتاً در پوست انگور قرمز و برخی توت‌ها یافت می‌شود، به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۴۰). در مطالعات پیش‌بالینی و سلولی، رزوراترول نشان داده که می‌تواند تولید A $\beta$  را کاهش دهد و از طریق فعال‌سازی مسیرهایی مانند SIRT1 و AMPK در کاهش پاتولوژی آلزایمر مؤثر باشد (۴۱). با این حال، نبود تأثیر معنی‌دار در پژوهش حاضر می‌تواند ناشی از چند عامل کلیدی مانند دوز، مدت زمان، روش تجویز، دسترسی زیستی پایین، و ... باشد. به‌طوری‌که بسیاری از اثرات مفید گزارش‌شده برای رزوراترول در مطالعاتی دیده شده که از دوزهای بالا یا تجویز بلندمدت استفاده کرده‌اند. برای مثال، در مطالعه‌ای که توسط کاروپاگوند و همکاران انجام شد، تجویز رزوراترول با دوز بالا (۴۰ mg/kg) به مدت ۸ هفته باعث کاهش بیان BACE1 شد (۴۲). اگر در مطالعه حاضر دوز پایین‌تری استفاده شده یا دوره درمان کوتاه بوده است، ممکن است سطح رزوراترول در مغز به‌حدی نرسیده باشد که اثرات قابل توجهی بر بیان سکرنازها اعمال کند.

همچنین یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های بالینی رزوراترول، دسترسی زیستی بسیار پایین آن است. رزوراترول پس از جذب خوراکی به سرعت متابولیزه شده و به فرم‌های غیرفعال تبدیل می‌شود که از عبور از سد خونی-مغزی جلوگیری می‌کنند (۴۳). بنابراین، حتی با دوزهای متوسط ممکن است غلظت کافی در هیپوکامپ حاصل نشود

هیچ یک از نویسندگان این مقاله تعارض منافی با انتشار مقاله ندارند.

## سهم نویسندگان

همه نویسندگان این مقاله در طراحی، اجرا، تحلیل داده‌ها، و نگارش همه بخش‌های تحقیق مشارکت داشته‌اند.

مطالعه حاضر دارای کد اخلاق از دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری IR.IAU.SARI.REC.1404.153 است.

## حامی مالی

این مطالعه حامی مالی نداشته است.

## References

- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):459-509. doi: [10.1016/j.jalz.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001). pmid
- Liu HX, Zhang JJ, Zheng P, Zhang Y. Altered expression of MAP-2, GAP-43, and synaptophysin in the hippocampus of rats with chronic cerebral hypoperfusion correlates with cognitive impairment. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;139(1):169-77. doi: [10.1016/j.molbrainres.2005.05.014](https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.05.014). pmid
- Bartsch T, Döhning J, Reuter S, Finke C, Rohr A, Brauer H, et al. Selective neuronal vulnerability of human hippocampal CA1 neurons: lesion evolution, temporal course, and pattern of hippocampal damage in diffusion-weighted MR imaging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(11):1836-45. doi: [10.1038/jcbfm.2015.137](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.137) pmid
- Tang Y, Yan Y, Mao J, Ni J, Qing H. The hippocampus associated GABAergic neural network impairment in early-stage of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2023;86:101865. doi: [10.1016/j.arr.2023.101865](https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101865). pmid
- Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43(1):545-84. doi: [10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140248](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140248). pmid
- Cole SL, Vassar R. BACE1 structure and function in health and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(2):100-20. doi: [10.2174/156720508783954758](https://doi.org/10.2174/156720508783954758). pmid
- Kandalepas PC, Sadleir KR, Eimer WA, Zhao J, Nicholson DA, Vassar R. The Alzheimer's  $\beta$ -secretase BACE1 localizes to normal presynaptic terminals and to dystrophic presynaptic terminals surrounding amyloid plaques. *Acta Neuropathol.* 2013;126:329-52. doi: [10.1007/s00401-013-1152-3](https://doi.org/10.1007/s00401-013-1152-3). pmid
- Luo X, Prior M, He W, Hu X, Tang X, Shen W, et al. Cleavage of neuregulin-1 by BACE1 or ADAM10 protein produces differential effects on myelination. *J Biol Chem.* 2011;286(27):23967-74. doi: [10.1074/jbc.M111.251538](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.251538). pmid
- Jurisch-Yaksi N, Sannerud R, Annaert W. A fast growing spectrum of biological functions of  $\gamma$ -secretase in development and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1828(12):2815-27. doi: [10.1016/j.bbame.2013.04.016](https://doi.org/10.1016/j.bbame.2013.04.016). pmid
- Yan R, Vassar R. Targeting the  $\beta$  secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):319-29. doi: [10.1016/S1474-4422\(13\)70276-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70276-X). pmid
- Nigam SM, Xu S, Kritikou JS, Marosi K, Brodin L, Mattson MP. Exercise and BDNF reduce  $A\beta$  production by enhancing  $\alpha$ -secretase processing of APP. *J Neurochem.* 2017;142(2):286-96. doi: [10.1111/jnc.14034](https://doi.org/10.1111/jnc.14034). pmid
- Koo JH, Kang EB, Oh YS, Yang DS, Cho JY. Treadmill exercise decreases amyloid- $\beta$  burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2017;288:142-52. doi: [10.1016/j.expneurol.2016.11.014](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.11.014) pmid
- Chen L, Wang X, Zheng Q, Wang H. Natural products and exercise synergy: unraveling molecular mechanisms to enhance brain function in Alzheimer's disease. *Phytother Res.* 2025;39(8):3800-12. doi: [10.1002/ptr.70005](https://doi.org/10.1002/ptr.70005) pmid
- Van Praag H, Fleshner M, Schwartz MW, Mattson MP. Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. *J Neurosci.* 2014;34(46):15139-49. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014). pmid
- Radfar F, Shahbazi M, Tahmasebi Boroujeni S, Arab Ameri E, Farahmandfar M. Moderate aerobic training enhances the effectiveness of insulin therapy through hypothalamic IGF1 signaling in rat model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2024;14(1):15996. doi: [10.1038/s41598-024-66637-2](https://doi.org/10.1038/s41598-024-66637-2). pmid
- Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(2):89-98. doi: [10.1016/j.tem.2013.10.006](https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006). pmid
- De Strooper B. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiol Rev.* 2010;90(2):465-94. doi: [10.1152/physrev.00023.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2009). pmid
- Baltaci AK, Arslangil D, Mogulkoc R, Patlar S. Effect of resveratrol administration on the element metabolism in the blood and brain tissues of rats subjected to acute swimming exercise. *Biol Trace Elem Res.* 2017;175:421-7. doi: [10.1007/s12011-016-0792-2](https://doi.org/10.1007/s12011-016-0792-2). pmid
- Ladiwala ARA, Lin JC, Bale SS, Marcelino-Cruz AM, Bhattacharya M, Dordick JS, et al. Resveratrol selectively remodels soluble oligomers and fibrils of amyloid  $A\beta$  into off-pathway conformers. *J Biol Chem.* 2010;285(31):24228-37. doi: [10.1074/jbc.M110.133108](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.133108). pmid
- Tan Q. The beneficial effects of combined exercise and polyphenols in Alzheimer's disease. *Phytother Res.* 2025;39(2):1020-34. doi: [10.1002/ptr.8422](https://doi.org/10.1002/ptr.8422). pmid
- Braidy N, Jugder BE, Poljak A, Jayasena T, Mansour H, Mohammad Nabavi S, et al. Resveratrol as a potential therapeutic candidate for the treatment and management of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(17):1951-60. doi: [10.2174/15680266166666160204121431](https://doi.org/10.2174/15680266166666160204121431). pmid
- Jang JH, Surh YJ. Protective effect of resveratrol on  $\beta$ -amyloid-induced oxidative PC12 cell death. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(8):1100-10. doi: [10.1016/s0891-5849\(03\)00062-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00062-5). pmid
- Feng X, Liang N, Zhu D, Gao Q, Peng L, Dong H, et al. Resveratrol inhibits  $\beta$ -amyloid-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway. *PLoS one.* 2013;8(3):e59888. doi: [10.1371/journal.pone.0059888](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059888). pmid
- Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H, Sankowski R, Al-Abed Y, Davies P, et al. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide-and  $A\beta$ -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT signaling cascade. *J Neurochem.* 2012;120(3):461-72. doi: [10.1111/j.1471-4159.2011.07594.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07594.x). pmid
- Amin FU, Shah SA, Kim MO. Vanillic acid attenuates  $A\beta$ 1-42-induced oxidative stress and cognitive impairment in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):40753. doi: [10.1038/srep40753](https://doi.org/10.1038/srep40753). pmid
- Rasht A, Abdi A, Barari A. Synergistic role of aerobic training and resveratrol on AMPK/PGC1- $\alpha$ /SIRT1 pathway in the hippocampus of rats with Alzheimer's disease. *J Arch Military Med.* 2024;12(1):e144281. doi: [10.5812/jamm-144281](https://doi.org/10.5812/jamm-144281)
- Eslimi Esfahani D, Oryan S, Khosravi M, Valizadegan F. Effect of fennel extract on the improvement of memory disorders in beta amyloid alzheimer model of male wistar rats. *J Ilam Univ.* 2019;27(1):1-12. Link
- Seyedhosseini Tamijani SM, Beirami E, Ahmadiani A, Dargahi L. Effect of three different regimens of repeated methamphetamine on rats' cognitive performance. *Cogn Process.* 2018;19(1):107-15. doi: [10.1007/s10339-017-0839-0](https://doi.org/10.1007/s10339-017-0839-0). pmid
- Feng S, Wu C, Zou P, Deng Q, Chen Z, Li M, et al. High-intensity interval training ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by regulating astrocyte phenotype-associated AQP4 polarization. *Theranostics.* 2023;13(10):3434-50. doi: [10.7150/thno.81951](https://doi.org/10.7150/thno.81951). pmid
- Monserrat Hernández-Hernández E, Serrano-García C, Antonio Vázquez-Roque R, Díaz A, Monroy E, Rodríguez-Moreno A, et al. Chronic administration of resveratrol prevents morphological changes in prefrontal cortex and hippocampus of aged rats. *Synapse.* 2016;70(5):206-17. doi: [10.1002/syn.21888](https://doi.org/10.1002/syn.21888). pmid
- Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2013;57:47-55. doi: [10.1016/j.nbd.2012.06.011](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.011). pmid
- Vassar R, Kovacs DM, Yan R, Wong PC. The  $\beta$ -secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential. *J Neurosci.* 2009;29(41):12787-94. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3657-09.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3657-09.2009). pmid
- Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci.* 2005;25(38):8680-5. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005). pmid
- Kim BK, Shin MS, Kim CJ, Baek SB, Ko YC, Kim YP. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in

- amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *J Exerc Rehabil.* 2014;10(1):2-8. doi: [10.12965/jer.140086](https://doi.org/10.12965/jer.140086). pmid
- 35- Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev.* 2008;7(1):34-42. doi: [10.1016/j.arr.2007.04.004](https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.04.004). pmid
- 36- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Rev Immunol.* 2011;11(9):607-15. doi: [10.1038/nri3041](https://doi.org/10.1038/nri3041). pmid
- 37- Zhang L, Liu Y, Wang X, Wang D, Wu H, Chen H, et al. Treadmill exercise improve recognition memory by TREM2 pathway to inhibit hippocampal microglial activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease model. *Physiol Behav.* 2022;251:113820. doi: [10.1016/j.physbeh.2022.113820](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113820). pmid
- 38- Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(2):147-52. doi: [10.2174/156720507780362137](https://doi.org/10.2174/156720507780362137). pmid
- 39- Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:545-84. doi: [10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140248](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140248). pmid
- 40- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):493-506. doi: [10.1038/nrd2060](https://doi.org/10.1038/nrd2060). pmid
- 41- Turner RS, Thomas RG, Craft S, Van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurol.* 2015;85(16):1383-91. doi: [10.1212/WNL.0000000000002035](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002035). pmid
- 42- Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, Chen HL, Beal MF, Gibson GE. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 2009;54(2):111-8. doi: [10.1016/j.neuint.2008.10.008](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.10.008). pmid
- 43- Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1215(1):9-15. doi: [10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x). pmid
- 44- Qin W, Yang T, Ho L, Zhao Z, Wang J, Chen L, et al. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *J Biol Chem.* 2006;281(31):21745-54. doi: [10.1074/jbc.M602909200](https://doi.org/10.1074/jbc.M602909200). pmid
- 45- Chen M, Huang N, Liu J, Huang J, Shi J, Jin F. AMPK: A bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2021;400:113043. doi: [10.1016/j.bbr.2020.113043](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113043). pmid
- 46- Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci.* 2018;12:52. doi: [10.3389/fnins.2018.00052](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00052). pmid
- 47- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5). pmid
- 48- Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR, Jones RW, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8:39. doi: [10.1186/s13195-016-0207-9](https://doi.org/10.1186/s13195-016-0207-9). pmid