نشریه
سوخت و ساز و فعالیت ورزشی

Journal of
Metabolism and Exercise

Journal of Metabolism and Execise (JME); Autumn and Winter 2025; Volume 15; Issue 2; 124-139

Research Paper

The effect of aerobic exercise and resveratrol on hippocampal mitochondrial fusion in rats with Alzheimer's disease

Saqqa Farajtabar Behrestaq[1*]., Mahla hosseini Tabatabaei[1]

Received: August 18, 2025 Revised: October 12, 2025 Accepted: October 15, 15

ABSTRACT

Objective: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease affecting more than 50 million people worldwide. The aim of the present study was to determine the effect of aerobic exercise and resveratrol on hippocampal mitochondrial fusion in rats with Alzheimer's disease.

Methodology: To conduct the present experimental and laboratory study, 35 male Wistar rats were purchased from the Pasteur Institute of Iran and after one week of familiarization with the new environment, they were randomly divided into five groups: Control (NO), Alzheimer's (AD), Alzheimer's-exercise (ADT), Alzheimer's-resveratrol (ADRSV), and Alzheimer's-exercise-resveratrol (ADTRSV). The supplement groups received 20 mg of RSV (per kilogram of body weight) orally daily during the intervention period. The aerobic exercise program included treadmill running at a speed of 6-18 meters per minute, five days a week for eight weeks.

Results: The results showed that AD induction caused a significant decrease in the expression of MNF1 and MNF2 ($p=0.0001$). A significant increase in the expression of MNF1 and MNF2 was observed in the ADT, ADRSV, and ADTRSV groups compared to AD ($p\leq0.05$).

Conclusion: Mitochondrial dynamics are disrupted following AD induction in hippocampal tissue, and exercise and resveratrol increase mitochondrial fusion and reduce fission by increasing Mfn1 and Mfn2 levels. However, the combination of exercise and resveratrol did not have a synergistic effect on fission genes.

Keywords: Aerobic exercise, resveratrol, mitochondrial fusion, hippocampus, Alzheimer's)

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, QaS.C., Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran. * Corresponding author's e-mail address: farajtabarp@yahoo.com

Cite this article: Farajtabar, S., hosseini Tabatabaei, M,. (2025). The effect of aerobic exercise and resveratrol on hippocampal mitochondrial fusion in rats with Alzheimer's disease. *Journal of Metabolism and Exercise,* 15 (2), 124-139.

DOI: https://doi.org/ 10.22124/JME.2025.31445.422

Copyright © 2025 The Author(s);
Publiser: University of Guilan
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International License (CC-By-NC): https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en,
which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction and State of Problem

Pathological features in Alzheimer's disease are evident with amyloid deposition and include changes in mitochondrial physiology (1). The Mfn1 and Mfn2 proteins regulate mitochondrial fusion in cells (2). Chronic physical activity can stimulate the growth and development of new nerve cells in the brain and plays a vital role in nerve regeneration and neuroprotection (3). AD-induced pathology can be significantly attenuated by resveratrol through modulation of underlying mechanisms, potentially slowing the onset and further progression of AD (4). Based on the above, researchers are seeking to answer the question of whether aerobic exercise and resveratrol supplementation affect hippocampal mitochondrial fusion in rats with AD.

Methodology

In the present experimental and laboratory study, 35 8-week-old male Wistar rats with a mean weight of 223.17±9.08 grams were randomly divided into five groups of eight: normal (NO), Alzheimer's (AD), Alzheimer's-training (ADT), Alzheimer's-resveratrol (ADRSV), and Alzheimer's-training-resveratrol (ADTRSV). Amyloid beta was used to induce Alzheimer's disease in mice. The animals' memory performance in this test was assessed by measuring the animals' spontaneous alternation behavior during an eight-minute task session (5).

Rats performed aerobic exercise on an animal treadmill for eight weeks, five days a week, at an intensity of 18 meters per minute for 45 minutes (6). Resveratrol (20 mg/kg from Sigma-Aldrich) or an equivalent volume of saline (salt solution) was administered orally and gavage to mice every morning (between 8 am and 10 am) for 2 months (8 weeks) (7). After completing the research protocol, all samples were anesthetized and sacrificed using chloroform under completely similar conditions (48 hours after the last training session and 12 to 14 hours of fasting). Immediately after isolation and washing with saline, the hippocampal tissue was immediately placed in tubes containing RNA later to prevent RNA degradation and transferred to liquid nitrogen and then stored in a refrigerator at -80°C until measurement. Then, primer design was performed and total RNA was extracted from the tissues and converted to cDNA. Then, the cDNA was amplified by PCR and examined for the expression of the mentioned genes. Finally, descriptive statistics (mean and standard deviation) and Shapiro-Wilk statistical tests, one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used to statistically analyze the data using SPSS statistical software version 26 at a significance level of $p \leq 0.05$.

Results

The test results showed a significant decrease in the rate of changes in MNF1 expression in the AD ($p=0.0001$), ADT ($p=0.001$), ADRSV ($p=0.001$), and ADTRSV ($p=0.043$) groups compared to the control. Further, a significant increase was observed in the ADT ($p=0.041$), ADRSV ($p=0.027$), and ADTRSV ($p=0.001$) groups compared to AD. The test results also showed a significant decrease in the rate of changes in MNF2 expression in the AD ($p=0.0001$), ADT ($p=0.029$), and ADRSV ($p=0.008$) groups compared to NO. In addition, a significant increase was observed in the ADT ($p=0.010$), ADRSV ($p=0.035$), and ADTRSV ($p=0.0001$) groups compared to AD; and ADTRSV compared to the ADRSV group ($p=0.047$).

Discussion and Conclusion

The results of the present study showed an improvement in mitochondrial dynamics following resveratrol consumption in AD rats. Resveratrol is effective in regulating mitochondrial fission/fusion balance by influencing the expression of OPA1/MFN2 and Fis1/Drp1, thereby maintaining mitochondrial homeostasis and reducing neuronal mitochondrial homeostasis. A study showed that mitochondrial fission and fusion dysfunction could be reduced by resveratrol pretreatment through the improvement of MFN2 and Fis1 expression, which were inhibited by rotenone (8).

Resveratrol can exert distinct neuroprotective effects against Aβ-related AD-induced mitochondrial dysfunction and dynamics (9). Another result of the present study was the improvement of mitochondrial fusion following the combination of exercise and resveratrol supplementation. Also, the effect of the combination of exercise and supplementation on Mnf2 was significant only compared to the supplementation group. Few studies have examined the simultaneous effects of exercise training and resveratrol supplementation on mitochondrial dynamics. In this context, researchers have stated that aerobic exercise along with the use of antioxidant supplements, including resveratrol, greatly helps in inhibiting the production of free radicals and oxidative stress in the heart tissue cells of NAFLD patients, thereby increasing the expression of the MFn1 and MFn2 fusion genes (10). It seems that resveratrol consumption improves AD disease by reducing inflammatory mediators and oxidative stress and increasing antioxidant capacity (11) and increases the amount of fusion proteins.

Originality/Value

Currently, there is insufficient evidence for disease-modifying drug treatments for AD and the benefits of these treatments are limited. For this reason, non-pharmacological treatments for the management of dementia and mild cognitive impairment (MCI) are currently a relevant research topic.

Research Limitations/Implications

The limitations of the present study were the lack of simultaneous tissue sampling from all mice, as well as forced injection of resveratrol and forced exercise. Also, since AD disease leaves its effects in the long term, perhaps the length of the research period in the present study is another important limitation for accurately examining the effects of exercise training and resveratrol consumption on this disease.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

In the present experimental research, all animal experiments were approved by the Research Ethics Committee of Islamic Azad University, Sari Branch, with code IR.IAU.SARI.REC.1404. 156.

Funding

This study was not sponsored.

Authors' contribution

All authors of this article participated in the design, implementation, data analysis, and writing of all parts of the research.

Conflict of interest

None of the authors of this article have any conflicts of interest with the publication of the article.

Acknowledgments

This study is based on a master's thesis in exercise physiology. We would like to express our sincere gratitude to all those who helped us in carrying out this research.

References

1-Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H-g, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2014;1842(8):1240-7.[doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.10.015].

2-Rojo M, Legros F, Chateau D, Lombès A. Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo. Journal of cell science. 2002;115(8):1663-74.[https://doi.org/10.1242/jcs.115.8.1663].

3-Cass SP. Alzheimer's disease and exercise: a literature review. Current sports medicine reports. 2017;16(1):19-22.[https://journals.lww.com/acsm-csmr/abstract/2017/01000/].

4-Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 2017;1403(1):142-9.[doi.org/10.1111/nyas.13431].

5-Seyedhosseini Tamijani SM, Beirami E, Ahmadiani A, Dargahi L. Effect of three different regimens of repeated methamphetamine on rats' cognitive performance. Cognitive Processing. 2018;19:107-15.[doi.org/10.1007/s10339-017-0839-0].

6-Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al. Effects of exercise training on anxious–depressive-like behavior in Alzheimer rat. Medicine and science in sports and exercise. 2020;52(7):1456.[doi: 10.1249/MSS.0000000000002294].

7- Kong D, Yan Y, He XY, Yang H, Liang B, Wang J, He Y, Ding Y, Yu H. Effects of resveratrol on the mechanisms of antioxidants and estrogen in Alzheimer's disease. BioMed research international. 2019;2019(1):8983752.[doi.org/10.1155/2019/8983752].

8- Peng K, Tao Y, Zhang J, Wang J, Ye F, Dan G, Zhao Y, Cai Y, Zhao J, Wu Q, Zou Z. Resveratrol regulates mitochondrial biogenesis and fission/fusion to attenuate rotenone-induced neurotoxicity. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016;2016(1):6705621.[https://doi.org/10.1155/2016/6705621].

9-Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. Neurological research. 2017;39(1):73-82.[https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1251711].

10-delroz h, Abdi A, Barari A, Farzanegi P. Protective Effect of Aerobic Training along with Resveratrol on Mitochondrial Dynamics of Cardiac Myocytes in Animal Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2019;19(3):272-83.[doi.org/10.29252/JARUMS.19.3.272]. [In Persian]

11-Johnson J, Mercado-Ayon E, Mercado-Ayon Y, Dong YN, Halawani S ,Ngaba L, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. Archives of biochemistry and biophysics. 2021;702:108698.[doi.org/10.1016/j.abb.2020.108698].

نشریه
سوخت و ساز و فعالیت ورزشی

Journal of
Metabolism and Exercise

128

نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی؛ دوره 15؛ شماره 2؛ پاییز و زمستان 1404؛ 124-139

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرین هوازی و رزوراترول بر همجوشی میتوکندری هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر

سقا فرج تبار بهرستاق[1*]، مهلا حسینی طباطبایی[1]

تاریخ دریافت: 1404/05/27 تاریخ بازنگری: 1404/07/20 تاریخ پذیرش: 1404/07/21

چکیده

هدف: بیماری آلزایمر (AD) شایع ترین بیماری تخریب کننده عصبی است که بیش از 50 میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می دهد. هدف از پژوهش حاضر تعیین اثر تمرین هوازی و رزوراترول بر همجوشی میتوکندریایی هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر بود.

روش‌شناسی: برای انجام تحقیق تجربی و آزمایشگاهی حاضر 35 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار از انستیتو پاستور ایران خریداری شده و پس از یک هفته آشناسازی با محیط جدید بطور تصادفی به پنج گروه کنترل (NO)، آلزایمر (AD)، آلزایمر-تمرین (ADT)، آلزایمر-رزوراترول (ADRSV) و آلزایمر-تمرین-رزوراترول (ADTRSV) تقسیم شدند. گروه‌های مکمل، طی دوره مداخله روزانه 20 میلی‌گرم RSV (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را به صورت خوراکی دریافت کردند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل با سرعت 18-6 متر در دقیقه، پنج روز هفته به مدت هشت هفته اجرا شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد القای AD باعث کاهش معنی‌داری در بیان MNF1، MNF2 شد (p=0/0001). افزایش معنی‌داری در بیان MNF1، MNF2 در گروه‌های ADT، ADRSV و ADTRSV نسبت به AD مشاهده شد (p≤0/05).

نتیجه‌گیری: پویایی میتوکندری به دنبال القای AD در بافت هیپوکامپ مختل شده و فعالیت ورزشی و رزوراترول با افزایش سطح Mfn1 و Mfn2 روند همجوشی میتوکندری را افزایش و شکاف را کاهش می‌دهد. با این وجود، ترکیب تمرین و رزوراترول تاثیر هم‌افزایی بر ژن‌های شکاف نداشت.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، رزوارترول، همجوشی میتوکندری، هیپوکامپ، آلزایمر

1. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

* نشانی الکترونیک نویسندهٔ مسئول: farajtabarp@yahoo.com

استناد: فرج تبار بهرستاق، سقا؛ حسینی طباطبایی، مهلا (1404). اثر تمرینات تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن Humanin و MOTS-c در موش‌های چاق دیابتی. *نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی*، 15 (2)، 124- 139

DOI: https://doi.org/ 10.22124/JME.2025.31445.422

نوآوری پژوهش و پیام کلی

در حال حاضر، شواهد کافی برای درمان‌های دارویی اصلاح‌کننده بیماری AD وجود ندارد و مزایای این درمان‌ها محدود است. به همین دلیل، درمان‌های غیردارویی برای مدیریت زوال عقل و اختلالات شناختی خفیف (MCI) در حال حاضر یک موضوع تحقیقاتی مرتبط هستند.

Copyright © 2025 The Author(s);
Publiser: University of Guilan
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International License (CC-By-NC): https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en,
which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) شایع ترین بیماری تخریب کننده دستگاه عصبی است که بیش از 50 میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. بیماران مبتلا به AD اختلال شناختی عمیق همراه با اختلالات رفتاری را به عنوان علائم اصلی بالینی نشان می‌دهند. قبل از AD یک مرحله پرودرومال وجود دارد که به عنوان اختلال شناختی خفیف (MCI) شناخته می‌شود که در آن بیماران هنوز علائم بالینی زوال عقل را نشان نمی‌دهند، اما با پیشرفت بیماری دچار از دست دادن حافظه، زبان و سایر توانایی های ذهنی می شوند. از نظر نوروپاتولوژیک، AD با وجود رسوبات خارج سلولی مغز پپتید آمیلوئید- β (Aβ) که از پردازش APP، رسوبات درون عصبی پروتئین تاو هیپرفسفریله شده، التهاب عصبی و مرگ سلول های عصبی در نواحی خاص مغز می آید، مشخص می شود (1). مطالعه این علائم نوروپاتولوژیک، فرضیه اصلی را برای توضیح منشأ بیماری به وجود آورد، اما امروزه هیچ یک از آنها به طور کامل تأیید نشده است. پذیرفته شده‌ترین فرضیه آبشار آمیلوئید است که نشان می‌دهد تجمع الیگومری Aβ باعث AD می‌شود (2). این تنها زمانی اتفاق می افتد که APP در سراسر مسیر آمیلوئیدوژنیک پردازش شود و سپس پپتید Aβ تولید شود. این تجمع ممکن است سالها در اوایل پیشرفت بیماری حتی سالها قبل از آشکار شدن علائم بالینی اصلی در بیماران شروع شود، اما دلیل تجمع این پپتید ناشناخته است (3). همراه با تجمع آمیلوئید، سایر رویدادهای احتمالی بیماری ممکن است رخ دهد. ویژگی‌های پاتولوژیک ثانویه در AD همراه با رسوب آمیلوئید مشهود است و شامل تغییرات در فیزیولوژی میتوکندری می‌شود که باعث کمبود انرژی به دلیل آسیب میتوکندری و نارسایی عملکردی می‌شود (4). میتوکندری‌ها در نورون ها منبع اصلی انرژی هستند و به هر دلیلی در دژنراسیون عصبی و به ویژه در بیماری آلزایمر کمتر عمل می‌کنند و در نتیجه با پیشرفت بیماری، کمبود انرژی ایجاد می‌شود (5). در طی هم‌جوشی میتوکندری دو یا چند اندامک به یکدیگر متصل می‌شوند و میتوکندری بزرگتری را تشکیل می‌دهند. هم‌جوشی میتوکندری را قادر می‌سازند تا محتوایشان را از جمله DNA و مداخله‌گرهای متابولیک با هم ترکیب سازد و فعالیت آسیب دیده یا دپلاریزه شده غشا را بازسازی کند. پروتئین‌های Mfn1 و Mfn2 هم جوشی میتوکندری را در سلول های پستانداران تنظیم می‌کنند. (6). مطالعات انجام شده در نورون های بیماری AD، نشان داده که استفاده از Aβ با کاهش در سطوح پروتئین های هم‌جوشی میتوکندری (Mfn1[1]، Mfn2 و Opa1) همراه است (7). نشان داده شده که در مقایسه با موش های تمرین‌نکرده، تمرین شنا عملکرد شناختی را بهتر کرده و باعث ساختن میتوکندری‌های قوی‌تر شد، همچنین سطوح بیان پروتئین‌های Mfn1 و Mfn2[2] را افزایش داده و سطح استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (8).

با توجه به مطالب فوق محققین بطور پیوسته در پی کشف روش یا روش‌هایی جهت به تاخیر انداختن علایم AD می‌باشند و در این بین یکی از روش‌هایی که از دیرباز مورد توجه محققین بوده است تمرین و فعالیت بدنی است بطوریکه برای مدت طولانی، تائید شده است که ورزش ارتباط نزدیکی با سلامت عصبی در مدل های حیوانی، انسان و جوندگان دارد. ورزش مناسب تأثیر مفیدی در کند کردن روند پیری و افزایش عملکرد میتوکندری دارد. به طور مشابه، ورزش همچنین می تواند عملکرد میتوکندری اندام های محیطی را تقویت کند تا به طور غیرمستقیم از آتروفی مغز جلوگیری

1. Mitofusin-1
2. Mitofusin-2

کند. در عین حال، اثرات مفید فعالیت بدنی در حال حاضر به طور گسترده‌ای در ارتقای تناسب اندام و پیشگیری یا درمان بیماری‌ها پذیرفته شده است (9). فعالیت بدنی مزمن می‌تواند رشد و توسعه سلول‌های عصبی جدید در مغز را تحریک کند و نقشی حیاتی در بازسازی اعصاب و محافظت عصبی دارد. علاوه بر این، ورزش می‌تواند به طور موثر محافظت از خود اعصاب جمجمه ای را بهبود بخشد، باعث فعال شدن سیستم عصبی هیپوکامپ و حفظ فعالیت متابولیک مغز شود (10). بر این اساس، ورزش می تواند به عنوان یک استراتژی مداخله‌ای غیردارویی برای به تاخیر انداختن یا کند کردن شروع و پیشرفت AD مورد استفاده قرار گیرد. با این وجود، مکانیسم‌های اساسی ورزش در برابر اختلال عملکرد میتوکندری مربوط به AD به طور کامل شناخته نشده است.

یکی دیگر از روش‌هایی که بطور مداوم مورد توجه محققین می‌باشد استفاده از داروهای مکمل از جمله رزوراترول می-باشد بطوریکه محققان متعددی اثر محافظت عصبی رزوراترول را با استفاده از مدل‌های تجربی مختلف in vitro و in vivo مرتبط با AD بررسی کردند (11). آسیب شناسی ناشی از AD به طور قابل توجهی توسط رزوراترول از طریق تعدیل مکانیسم های زیربنایی مختلف و مسیرهای سیگنالینگ بهبود می یابد، که می تواند شروع و پیشرفت بیشتر AD را کندتر کند (12). همانطور که مشاهده شده است که تولید بیش از حد ROS ناشی از استرس اکسیداتیو در نهایت بر هموستاز فلز، فعالیت میتوکندری، سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی و همچنین عملکرد سیناپسی تاثیر می‌گذارد و باعث آسیب عصبی مرتبط با AD می شود. در برابر این آسیب شناسی، یک عامل آنتی اکسیدانی مانند رزوراترول ممکن است برای درمان و مدیریت AD استفاده شود (13). مطالعات مختلف in vitro و in vivo اثر محافظتی رزوراترول را در آسیب اکسیداتیو نورونی ناشی از Aβ نشان داده‌اند (14). رزوراترول سطح آنتی اکسیدان‌های داخل سلولی، یعنی گلوتاتیون (15) و همچنین آنزیم‌های آنتی اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز (CAT) را افزایش می‌دهد (16) و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می‌دهد (16). علاوه بر این، رزوراترول از غشای مختل شده میتوکندری محافظت کرده و تولید ROS را در بافت مغز کاهش می‌دهد (15).

با توجه به مطالب فوق و عدم اجماع نظر کلی در مورد انتخاب بهترین روش جهت تاثیر بر عوارض منفی AD از یک طرف عدم انجام تحقیق در زمینه موضوع مورد نظر از طرف دیگر و همچنین نیاز به تحقیقات بیشتر جهت روشن شدن اثر رزوراترول، بنابراین محققین درصدد پاسخگویی به این سوال هستند که آیا تمرین هوازی و مصرف مکمل رزوراترول بر همجوشی میتوکندریایی هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا AD تاثیر دارند یا خیر؟

روش‌شناسی

در تحقیق آزمایشگاهی و تجربی حاضر 35 سر موش صحرایی نر 8 هفته‌ای نژاد ویستار و میانگین وزن 223/17±9/08 گرم از مؤسسه پاستور تهیه و به آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه آزاد مرودشت با دمای محیط 3 ± 22 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی 12:12 ساعت منتقل شدند. در طول پروتکل تحقیق تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. بعد از یک هفته سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید موش‌ها بطور تصادفی به پنج گروه هشت سری نرمال(NO) ، آلزایمر(AD) ، آلزایمر-تمرین(ADT) ، آلزایمر-رزوراترول(ADRSV) ، آلزایمر-تمرین-رزوراترول (ADTRSV) تقسیم شدند

برای القای آلزایمر ابتدا آمیلوئید بتای 42-1 خریداری شده از شرکت سیگما-آلدریچ در آب مقطر دو بار استریل شده حل و به مدت یک هفته در دمای 37 درجه سانتی‌گراد آنکوبه شد. موش‌ها با تزریق کتامین (50 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (5 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 جمجمه

به آرامی سوراخ گردید. از سرنگ همیلتون برای تزریق Aβ استفاده شد. دو میکرولیتر Aβ در مغز به آرامی در حدود یک دقیقه تزریق شد (17). جهت بررسی حافظه از آزمون رفتاری ماز Y استفاده شد. عملکرد حافظه حیوان در این آزمون از طریق مشاهده و اندازه‌گیری رفتار تناوب خود به خودی حیوان در یک جلسه کاری هشت دقیقه‌ای بررسی شد (18).

برنامه تمرین ورزشی که از 2 ماهگی شروع شد شامل دو مرحله آشنایی با تمرین (دو هفته) و سازگاری با تمرین (هشت هفته) بود. در مرحله آشنایی با تمرین، موش‌ها در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت 15-45 دقیقه با سرعت 6-18 متر در دقیقه تمرین ورزشی را انجام دادند. در مرحله سازگاری تمرین، موش‌ها هشت هفته و پنج روز در هفته با شدت 18 متر در دقیقه و به مدت 45 دقیقه فعالیت هوازی را روی تردمیل مخصوص حیوانات انجام دادند (19).

جدول 1. پروتکل تمرین

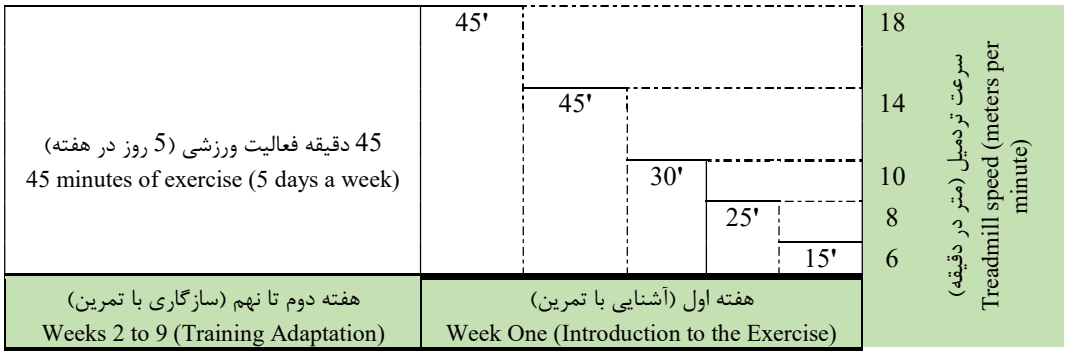


Table 1. Exercise protocol

همچنین رزوراترول (20 میلی گرم/کیلوگرم از سیگما آلدریچ) یا حجمی معادل آن سالین (محلول نمکی) هر روز صبح (بین ساعت 8 صبح تا 10 صبح) به مدت 2 ماه (8 هفته) به صورت خوراکی و گاواژ به موش‌ها تجویز شد (16). پس از اتمام پروتکل تحقیق تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (48 ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و 12 تا 14 ساعت ناشتایی) حیوانات با استفاده از کلروفرم بی‌هوش و قربانی شدند. بافت هیپوکامپ بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالین فورا در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای 80- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تاثیر آهنگ شبانه روزی، نمونه‌گیری از ساعت 8 آغاز و 11:30 به اتمام رسید. سپس طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت. 20 میلی‌گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شده، سپس با استفاده از محلول تیازول، RNA کل سلول‌ها استخراج شد. cDNA سنتز شده و جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. cDNA سنتز شده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) و آغازگرهای ذکر شده در جدول 2 تکثیر شد. برای اندازه گیری mRNA، 1میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم RQ1 RNAse-free DNAse-I (Promega) و retro-transcribed (RT) تیمار شد. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: 95° به مدت 10 دقیقه و به دنبال آن 40 سیکل20 ثانیه‌ای در حرارت 95°، 30 ثانیه در60° و 50 ثانیه در دمای 72° بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای نرمال سازی بیان زن از فرمول

(کنترل) ct – (هدف) ct = Δct استفاده گردید. پس از محاسبه تغییرات بیان ژن‌ها با Δct، برای کمی‌کردن نتیجه حاصل از تغییرات ct نمونه‌ها، این عدد در فرمول 2-Δct وارد و نتایج حاصل بین گروه‌ها مقایسه شد.

جدول 2. الگوی پرایمر

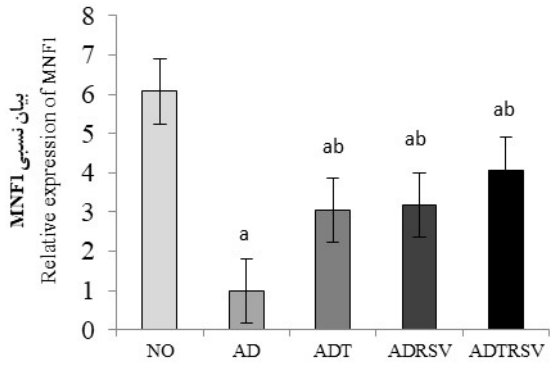
Genes	Forward primers	Reverse primers
MNF1	5′-CTC CTG TAA TCT TGC CTG-3′	5′-ATC GGA TCT TTT TTG TTT CAG -3′
MNF2	5′-ATG TCT GTG TGT CAC TTC C-3′	5′-CAA TGA CCC ACT GTG AGA TGA-3′
GAPDH	5′-AGAAGGCTGGAGAAGATGAGG-3′	5′-TTGGTGCCTCGTGTCTTCTGT-3′

Table 2. Primer pattern

در انتها از آمار توصیفی (میانگین وانحراف معیار) و آزمون‌های آماری شاپیروویلک، تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ 26 در سطح معنی‌داری p≤0/05 جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات بیان MNF1 (F=14/626 ،p=0/0001) بافت هیپوکامپ بین گروه‌های مختلف وجود دار. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد کاهش معنی‌داری در میزان تغییرات بیان MNF1 در گروه‌های AD (p=0/0001)، ADT (p=0/001)، ADRSV (p=0/001) و ADTRSV (p=0/043) نسبت به کنترل وجود دارد. همچنین افزایش معنی‌داری در گروه‌های ADT (p=0/041)، ADRSV (p=0/027) و ADTRSV (p=0/001) نسبت به AD مشاهده شد (نمودار 1).

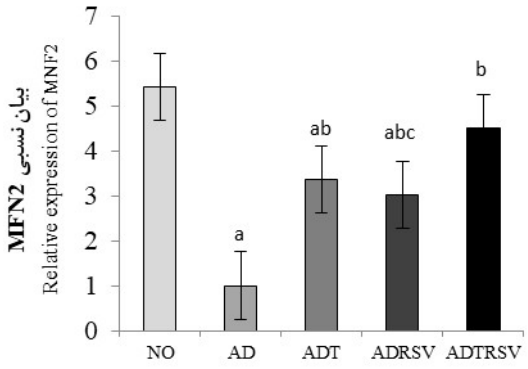


نمودار 1: تغییرات بیان MNF1 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه (در سطح p<0/05).
a تفاوت با گروه NO، b تفاوت با گروه AD.
NO: نرمال، AD: آلزایمر، ADT: آلزایمر-تمرین، ADRSV: آلزایمر-رزوراترول، ADTRSV: آلزایمر-تمرین-رزوراترول.

Figure 1: Changes in hippocampal MNF1 expression in different groups using one-way analysis of variance (at the p<0.05 level).
a Difference from the NO group, b Difference from the AD group.

NO: normal, AD: Alzheimer's, ADT: Alzheimer's-exercise, ADRSV: Alzheimer's-resveratrol, ADTRSV: Alzheimer's-exercise-resveratrol.

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات بیان MNF2 (F=14/087 ،p=0/0001) بافت هیپوکامپ بین گروه‌های مختلف وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد کاهش معنی‌داری در میزان تغییرات بیان MNF2 در گروه‌های AD (p=0/0001) ADT (p=0/029) و ADRSV (p=0/008) نسبت به NO وجود دارد. همچنین افزایش معنی‌داری در گروه‌های ADT (p=0/010)، ADRSV (p=0/035) و ADTRSV (p=0/0001) نسبت به AD؛ و ADTRSV نسبت به گروه ADRSV (p=0/047) مشاهده شد (نمودار 2).



نمودار 2. تغییرات بیان MNF2 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز 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-رزوراترول، ADTRSV: آلزایمر-تمرین-رزوراترول.

Figure 2. Changes in hippocampal MNF2 expression in different groups using one-way analysis of variance (at the p<0.05 level).
a Difference from the NO group, b Difference from the AD group, c Difference from ADTRSV.
NO: normal, AD: Alzheimer's, ADT: Alzheimer's-exercise, ADRSV: Alzheimer's-resveratrol, ADTRSV: Alzheimer's-exercise-resveratrol.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که القای AD با کاهش ژن‌های هم جوشی همراه است. با توجه به نقش مهم پویایی میتوکندری، هرگونه تغییر در دقت این مکانیسم‌ها می تواند عواقب مخربی بر عملکرد، انرژی و هموستاز ردوکس میتوکندری داشته باشد. مشاهده شده که تغییر در پویایی میتوکندری در بیماران AD با افزایش تکه تکه شدن میتوکندری همراه است (20). مطالعه مورفولوژی میتوکندری با استفاده از بافت مغز در چندین مدل AD نشان داد که در برخی موارد تکه تکه شدن میتوکندری با کاهش سطوح MFN1 و MFN2 همراه است (21). شکافت بیش از حد میتوکندری می‌تواند تولید انرژی را با تأثیر بر مجموعه کمپلکس‌های فسفوریلاسیون اکسیداتیو تحت تأثیر قرار دهد و کاهش همجوشی میتوکندری با افزایش نسبت اندامک‌های ناکارآمد، ترمیم میتوکندری را مهار می‌کند. عدم تعادل همجوشی/شکافت میتوکندری ممکن است در نهایت منجر به اختلال عملکرد سیناپسی شود (22). علاوه بر این، شکافت

میتوکندری پیشرو آپوپتوز است، بنابراین شکافت بیش از حد میتوکندری ممکن است مستقیماً با مرگ نورون‌ها مرتبط باشد. ردی و همکاران با اندازه‌گیری سطوح mRNA ژن‌های مربوط به متابولیسم انرژی میتوکندری و آپوپتوز نشان دادند که متابولیسم انرژی در پیشرفت بیماری AD مختل می‌شود (23). همسو با یافته تحقیق حاضر گزارش شده که 12 هفته ورزش روی تردمیل و دویدن داوطلبانه با چرخ می‌تواند پروتئین‌های همجوشی میتوکندری مانند Mfn1/2 را افزایش دهد (24). فعالیت ورزشی با بهبود در متابولیسم میتوکندری، بیوژنز و افزایش کیفیت میتوکندری مانع از پیشرفت و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود (25). فعالیت ورزشی منظم سبب کاهش شاخص‌های التهابی و افزایش ظرفیت یا فعالیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو می‌گردد (26). کاهش غلظت شاخص‌های استرس اکسیداتیو با افزایش بیان ژن‌های MFn1، MFn2 و کاهش شاخص های شکاف همراه است که باعث بهبود وضعیت پویایی میتوکندری می شود (27). با این وجود، برخی پژوهش‌ها بیان کردند که فعالیت ورزشی تاثیری بر شاخص‌های همجوشی و شکاف میتوکندری ندارد (28). شاید تفاوت در نوع آزمودنی‌ها، شدت، مدت، و بافت اندازه‌گیری متغیرها، علت تفاوت در نتیجه پژوهش‌های بیان شده با تحقیق حاضر باشد.

یکی از مهم‌ترین دلایل تفاوت نتایج، گونه‌ی حیوانی یا انسانی مورد مطالعه است. در مدل‌های حیوانی مانند موش یا رت، پاسخ‌های مولکولی به تمرین ممکن است با انسان متفاوت باشد. در مطالعات انسانی نیز تفاوت بین افراد ورزشکار، سالمندان، بیماران متابولیک یا افراد سالم باعث تغییرات گزارش شده در نتایج می‌شود (29). از طرفی Mfn1/2 در تمام سلول‌ها وجود دارند، اما میزان بیان و نقش آن‌ها وابسته به نوع بافت است. برای مثال، در عضله‌ی اسکلتی پاسخ به تمرین مقاومتی یا هوازی می‌تواند متفاوت از پاسخ در قلب یا بافت کبد باشد. همچنین در برخی مطالعات تغییرات در عضلات اکسیداتیو بیشتر از عضلات گلیکولیتیک گزارش شده است (30).

شدت و مدت تمرین اثر مستقیمی بر دینامیک میتوکندری دارند. تمرینات هوازی طولانی‌مدت عموماً باعث افزایش بیان Mfn1/Mfn2 می‌شوند، در حالی که تمرینات کوتاه‌مدت یا با شدت بالا ممکن است تغییر قابل‌توجهی ایجاد نکنند (31).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر بهبود وضعیت پویایی میتوکندری به دنبال مصرف رزوراترول در موش های AD بود. یک مطالعه قبلی گزارش داد که رزوراترول با تقویت عملکرد میتوکندری، اختلال عملکرد مغز را بهبود می بخشد (32). در مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داده شد که رزوراترول عملکرد حافظه موش‌های را بهبود بخشیده و با افزایش فعالیت کمپلکس تنفسی میتوکندریایی II و IV در هیپوکامپ همراه است، که نشان می‌دهد افزایش عملکرد میتوکندریایی به اثرات بهبودی رزوراترول بر عملکردهای شناختی موش‌ها کمک می‌کند (33). رزوراترول بیان PGC-1α و mtTFA را برای تقویت بیوژنز میتوکندری و تأثیر بر بیان OPA1/MFN2 و Fis1/Drp1 برای تنظیم تعادل شکافت/ همجوشی میتوکندری، در نتیجه حفظ هموستازی میتوکندری و کاهش هموستازی عصبی میتوکندریایی را القا می‌کند. در پژوهشی بیان شد که اختلال عملکرد شکافت و همجوشی میتوکندری را می‌توان با پیش‌درمانی رزوراترول از طریق بهبود بیان MFN2 و Fis1 که توسط روتنون مهار می‌شدند، کاهش داد (34). در مطالعه‌ای که به مقایسه‌ی اثر رزوراترول (5 میکرومولار) روی دو مولکول هدفمند میتوکندری، یعنی SS31 و MitoQ، برای پارامترهای مختلف مانند بیوژنز میتوکندری و همجوشی/شکافت میتوکندری انجام شد، مشاهده شد که رزوراترول قادر به محافظت از میتوکندری است (35). نویسندگان دریافتند که پیش تیمار رزوراترول (به مدت 48 ساعت) از میتوکندری در مواجهه با Aβ محافظت می‌کند. اختلال در همجوشی میتوکندری ناشی از Aβ توسط رزوراترول از طریق تعدیل بیان ژن‌های مربوطه از جمله Mfn2، Fis1 مهار شد. همچنین فعالیت سیتوکروم c اکسیداز، آسیب MPP و قطعه قطعه شدن میتوکندری به طور قابل توجهی توسط رزوراترول در سلول‌ها در برابر Aβ جلوگیری شد. همچنین پیشنهاد شده است که رزوراترول می‌تواند اثرات محافظتی عصبی مشخصی در برابر اختلال عملکرد و پویایی میتوکندری ناشی از AD مرتبط با Aβ اعمال کند (36).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر بهبود همجوشی میتوکندری به دنبال ترکیب تمرین و مکمل رزوراترول بود. همچنین اثر ترکیب تمرین و مکمل بر Mnf2، فقط نسبت به گروه مکمل معنی‌دار شد. مطالعات اندکی به بررسی هم‌زمان تمرین ورزشی و مکمل رزوراترول بر پویایی میتوکندری پرداخته‌اند. در این زمینه محققین بیان کرده‌اند که که انجام فعالیت ورزشی هوازی در کنار مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله رزوراترول کمک زیادی در مهار تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو در سلول‌های بافت قلبی بیماران NAFLD دارد و از این طریق باعث افزایش بیان ژن‌های همجوشی MFn1 و MFn2 می‌شود (37). پژوهش‌های قبلی نشان می‌دهد، رزوراترول با فعال کردن AMPK (AMP-activated protein kinase) و فاکتورهای رونویسی میتوکندری، باعث ایجاد بیوژنز میتوکندری می‌شود (38). به نظر می‌رسد مصرف رزوراترول از طریق کاهش واسطه‌های التهابی و استرس‌اکسیداتیو و از طرفی با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، سبب بهبود بیماری AD شده (39) و میزان پروتئین‌های همجوشی را افزایش داد. در خصوص نقش آنتی‌اکسیدان‌ها بر پروتئین‌های همجوشی نشان داده شد که اسید سالیانولیک B به عنوان یک آنتی‌اکسیدان با تقویت همجوشی میتوکندری و افزایش MFn2 منجر به کاهش مرگ و میر سلول‌ها با تقویت میتوکندری می‌شود (40).

نتیجه‌گیری کلی و پیام مقاله

نتایج این مطالعه نشان داد فعالیت ورزشی هوازی و همچنین مصرف رزوراترول باعث افزایش سطوح MFn1 و MFn2 در موش‌های صحرایی AD شد، که نشان می‌دهد این نوع تمرین و رزوراترول روند همجوشی میتوکندری را افزایش می‌دهد. همچنین از نتایج تحقیق مشخص شد که مکمل رزوراترول اثر مضاعفی بر فعالیت هوازی در روند همجوشی میتوکندری دارد. به نظر برای درک بهتر اثر تمرین ورزشی و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل رزوراترول بر پروتئین‌های شکاف میتوکندری هیپوکامپ نیاز به پژوهش‌های بیشتر می‌باشد.

محدودیت‌ها

از محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم نمونه‌برداری همزمان از بافت تمامی موش‌ها و همچنین تزریق اجباری رزوراترول و تمرین اجباری بود. همچنین از آنجایی که بیماری **AD** به صورت دراز مدت ثاثیرات خود را به جای می‌گذارد، شاید طول دوره پژوهش در تحقیق حاضر از محدودیت‌های مهم دیگر برای بررسی دقیق اثرات تمرین ورزشی و مصرف رزوراترول بر این بیماری باشد.

پیشنهاد برای مطالعات آتی

با توجه به تاثیر مثبت تمرین هوازی و رزوراتررول بر شاخص های پویایی میتوکندری، به نظر می‌رسد، تمرین و مکمل با هم دارای اثر هم‌افزایی داشته و تاثیر بیشتری بر بهبود AD از طریق بهبود در شاخص‌های موثر بر پویایی میتوکندری داشته و از این طریق آسیب‌های CNS را در بیماران AD تعدیل می‌کند. بنابراین توصیه می‌شود از این پروتکل برای بیماران AD استفاده شود. از آنجایی که این پژوهش بنیادی بوده، توصیه می‌شود با احتیاط کامل از تمرینات هوازی و رزوراتررول در نمونه‌های انسانی نیز انجام شود.

ملاحظات اخلاقی

رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی

در تحقیق تجربی حاضر همه آزمایش‌های مربوط به حیوانات به تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری با کد IR.IAU.SARI.REC.1404. 156 رسید.

منابع مالی

این مطالعه حامی مالی نداشته است.

مشارکت نویسندگان

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

تعارض منافع

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

تقدیر و تشکر

این مطالعه برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی می‌باشد. بدینوسیله از تمامی اشخاصی که صمیمانه ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References

1-Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. Cell. 2019;179(2):312-39.[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)31007-4].

2- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. science. 2002 Jul 19;297(5580):353-6.[DOI: 10.1126/science.1072994].

3-Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2018;14(4):535-62.[doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018.].

4-Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H-g, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2014;1842(8):1240-7.[doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.10.015].

5-Saez-Atienzar S, Masliah E. Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario. Nature Reviews Neuroscience. 2020;21(8):433-44.[https://www.nature.com/articles/s41583-020-0325-z].

6-Rojo M, Legros F, Chateau D, Lombès A. Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo. Journal of cell science. 2002;115(8):1663-74.[https://doi.org/10.1242/jcs.115.8.1663].

7-Kandimalla R, Manczak M, Yin X, Wang R, Reddy PH. Hippocampal phosphorylated tau induced cognitive decline, dendritic spine loss and mitochondrial abnormalities in a mouse model of Alzheimer's disease. Human molecular genetics. 2018;27(1):30-40.[doi.org/10.1093/hmg/ddaf098].

8-Luo L, Dai J-R, Guo S-S, Lu A-M, Gao X-F, Gu Y-R, et al. Lysosomal proteolysis is associated with exercise-induced improvement of mitochondrial quality control in aged hippocampus. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2017;72(10):1342-51.[https://doi.org/10.1093/gerona/glw242].

9-Bernardo T, Marques-Aleixo I, Beleza J, Oliveira P, Ascensao A, Magalhaes J. Physical Exercise and Brain Mitochondrial Fitness: The Possible Role Against A lzheimer's Disease. Brain Pathology. 2016;26(5):648-63.[https://doi.org/10.1111/bpa.12403].

10-Cass SP. Alzheimer's disease and exercise: a literature review. Current sports medicine reports. 2017;16(1):19-22.[https://journals.lww.com/acsm-csmr/abstract/2017/01000/].

11-Rao YL ,Ganaraja B, Joy T, Pai MM, Ullal SD, Murlimanju BV. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer's disease. Frontiers in Bioscience-Elite. 2020;12(1):139-49 .[https://www.imrpress.com/journal/FBE/12/1/10.2741/E863/htm].

12-Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 2017;1403(1):142-9.[doi.org/10.1111/nyas.13431].

13-Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2017;57(4):1105-21.[https://doi.org/10.3233/JAD-161088].

14-Rahman MH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arafah MW, et al. Resveratrol and neuroprotection: impact and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. Frontiers in pharmacology. 2020;11:619024.[doi.org/10.3389/fphar.2020.619024].

15-Kwon KJ, Kim H-J, Shin CY, Han S-H. Melatonin potentiates the neuroprotective properties of resveratrol against beta-amyloid-induced neurodegeneration by modulating AMP-activated protein kinase pathways. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea). 2010;6(3):127.[doi.org/10.3988/jcn.2010.6.3.127].

16- Kong D, Yan Y, He XY, Yang H, Liang B, Wang J, He Y, Ding Y, Yu H. Effects of resveratrol on the mechanisms of antioxidants and estrogen in Alzheimer's disease. BioMed research international. 2019;2019(1):8983752.[doi.org/10.1155/2019/8983752].

17- Eslimiesfahani 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. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2019;27(1):1-12.[https://sid.ir/paper/381658/en]. [In Persian]

18-Seyedhosseini Tamijani SM, Beirami E, Ahmadiani A, Dargahi L. Effect of three different regimens of repeated methamphetamine on rats' cognitive performance. Cognitive Processing. 2018;19:107-15.[doi.org/10.1007/s10339-017-0839-0].

19-Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al. Effects of exercise training on anxious–depressive-like behavior in Alzheimer rat. Medicine and science in sports and exercise. 2020;52(7):1456.[doi: 10.1249/MSS.0000000000002294].

20- Cai N, Wu Y, Huang Y. Induction of accelerated aging in a mouse model. Cells. 2022 Apr 22;11(9):1418.[https://www.mdpi.com/2073-4409/11/9/1418].

21-Nakamura T, Cieplak P, Cho D-H, Godzik A, Lipton SA. S-nitrosylation of Drp1 links excessive mitochondrial fission to neuronal injury in neurodegeneration. Mitochondrion. 2010;10(5):573-8.[doi.org/10.1016/j.mito.2010.04.007].

22-Flannery PJ, Trushina E. Mitochondrial dynamics and transport in Alzheimer's disease. Molecular and Cellular Neuroscience. 2019;98:109-20.[doi.org/10.1016/j.mcn.2019.06.009].

23-Reddy PH, McWeeney S, Park BS, Manczak M, Gutala RV, Partovi D, et al. Gene expression profiles of transcripts in amyloid precursor protein transgenic mice: up-regulation of mitochondrial metabolism and apoptotic genes is an early cellular change in Alzheimer's disease. Human molecular genetics. 2004;13(12):1225-40.[doi.org/10.1093/hmg/ddh140].

24-Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Balça M, Rizo-Roca D, Moreira P, Oliveira P, et al. Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto (mito) phagy markers. Neuroscience. 2015;301:480-95.[doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.027].

25-Tanaka T, Nishimura A, Nishiyama K, Goto T, Numaga-Tomita T, Nishida M. Mitochondrial dynamics in exercise physiology. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2020;472(2):137-53.[DOI:10.1007/s00424-019-02258-3].

26-Yan Z, Lira VA, Greene NP. Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. Exercise and sport sciences reviews. 2012;40(3):159.[doi:10.1097/JES.0b013e3182575599].

27- Trewin AJ, Berry BJ, Wojtovich AP. Exercise and Mitochondrial Dynamics: Keeping in Shape with ROS and AMPK. Antioxidants (Basel). 2018 Jan 6;7(1):7. [doi.org/10.3390/antiox7010007].

28-Marton O, Koltai E, Takeda M, Koch LG, Britton SL, Davies KJ, et al. Mitochondrial biogenesis-associated factors underlie the magnitude of response to aerobic endurance training in rats. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2015;467(4):779-88 .[https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-014-1554-7.

29-Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics in mammals. Curr Top Dev Biol. 2004;59:119–144.[https://doi.org/10.1016/S0070-2153(04)59005-1].

30-Zorzano A, Liesa M, Sebastián D, Segalés J. Regulation of mitofusin-2 expression in skeletal muscle: relationship with insulin sensitivity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;299(5):E798–E805.[doi.org/10.1139/H09-049].

31- Liesa M, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. Cell metabolism. 2013 Apr 2;17(4):491-506.[https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(13)00104-6?sf175071564=1].

32-Palomera-Avalos V, Griñán-Ferré C, Puigoriol-Illamola D, Camins A, Sanfeliu C, Canudas AM, et al. Resveratrol protects SAMP8 brain under metabolic stress: focus on mitochondrial function and Wnt pathway. Molecular neurobiology. 2017;54:1661-76.[doi.org/10.1007/s12035-016-9770-0].

33-Cao Y, Sun W, Liu C, Zhou Z, Deng Z, Zhang M, et al. Resveratrol ameliorates diabetic encephalopathy through PDE4D/PKA/Drp1 signaling. Brain Research Bulletin. 2023;203:110763.[doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110763].

34- Peng K, Tao Y, Zhang J, Wang J, Ye F, Dan G, Zhao Y, Cai Y, Zhao J, Wu Q, Zou Z. Resveratrol regulates mitochondrial biogenesis and fission/fusion to attenuate rotenone-induced neurotoxicity. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016;2016(1):6705621.[https://doi.org/10.1155/2016/6705621].

35-Manczak M, Mao P, Calkins MJ, Cornea A, Reddy AP, Murphy MP, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-β toxicity in Alzheimer's disease neurons. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;20(s2):S609-S31.[https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100564].

36-Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. Neurological research. 2017;39(1):73-82.[https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1251711].

37-delroz h, Abdi A, Barari A, Farzanegi P. Protective Effect of Aerobic Training along with Resveratrol on Mitochondrial Dynamics of Cardiac Myocytes in Animal Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2019;19(3):272-83.[doi.org/10.29252/JARUMS.19.3.272]. [In Persian]

38-Hart N, Sarga L, Csende Z ,Koltai E, Koch LG, Britton SL, et al. Resveratrol enhances exercise training responses in rats selectively bred for high running performance. Food and chemical toxicology. 2013;61:53-9.[doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.051].

39-Johnson J, Mercado-Ayon E, Mercado-Ayon Y, Dong YN, Halawani S ,Ngaba L, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. Archives of biochemistry and biophysics. 2021;702:108698.[doi.org/10.1016/j.abb.2020.108698].

40-Wang Y-C, Kong W-Z, Jin Q-M, Chen J, Dong L. Effects of salvianolic acid B on liver mitochondria of rats with nonalcoholic steatohepatitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2015;21(35):10104.[doi: 10.3748/wjg.v21.i35.10104].