

Research Paper 

The Effects of Aerobic Exercise and Rhodiola Extract on BDNF and Oxidative Stress Markers in the Brain Tissue of Alzheimer's Rats

Yosefali Salehi¹ , Asieh Abbassi^{1*} , Alireza Barari¹

Received: October 22, 2025

Revised: December 19, 2025

Accepted: December 24, 2025

ABSTRACT

Objective: Alzheimer is a progressive neurodegenerative disorder that gradually impairs mental abilities through abnormal protein accumulation, as well as inflammatory and oxidative processes.. the present study aimed to investigate the effects of aerobic exercise and Rhodiola rosea extract on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression and oxidative stress indices in the brain tissue of mice with Alzheimer.

Methodology: 30 male C57BL/6 mice with an weight of 14 ± 2 g and an age of 12 weeks were randomly assigned to five groups: (1) healthy control, (2) Alzheimer's, (3) Alzheimer's + exercise, (4) Alzheimer's + Rhodiola, and (5) Alzheimer's + exercise + Rhodiola. The Alzheimer's model was induced by intrahippocampal injection of $A\beta_{1-42}$. Mice in the training groups performed treadmill running for 30–45 minutes per session, five days per week, at a speed of 10–18 m/min for eight weeks. Rhodiola extract was administered by gavage at a dose of 200 mg/kg on training days. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey test in SPSS.

Results: BDNF gene expression and SOD activity levels in the Alzheimer's + exercise, Alzheimer's + Rhodiola, and Alzheimer's + exercise + Rhodiola groups were significantly higher than those in the Alzheimer's group ($P < 0.001$). serum MDA levels were significantly lower in these three intervention groups compared with the Alzheimer's group ($P < 0.001$).

Conclusion: the concurrent application of aerobic exercise and Rhodiola rosea extract represents an effective, non-invasive, and low-risk strategy for modulating oxidative stress and promoting neuronal regeneration under neurodegenerative conditions.

Keywords: Alzheimer's disease, aerobic exercise, Rhodiola rosea, BDNF, SOD, MDA

1. Department of exercise physiology, Am.C., Islamic Azad University, Amol, Iran

* Corresponding author's e-mail address: Abbasi.dalooi@gmail.com

Cite this article: Salehi, Y., Abbasi.dalooi, A., Barari, A., (2025). The Effects of Aerobic Exercise and Rhodiola Extract on BDNF and Oxidative Stress Markers in the Brain Tissue of Alzheimer's Rats. *Journal of Metabolism and Exercise*, 15 (2), 161-175.

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.32031.431>

Extended Abstract

Introduction and State of Problem

Alzheimer's disease causes a decrease in neurogenesis, a disruption in the expression of neurotrophic factors, and an increase in oxidative stress in brain tissue. (3). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a key role in the process of neurogenesis and synaptic plasticity .

Oxidative stress is considered a major factor in the pathogenesis of Alzheimer's disease, which is caused by an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant systems .

The enzyme superoxide dismutase (SOD) prevents the destruction of DNA and neuronal proteins by eliminating superoxide radicals, while an increase in malondialdehyde (MDA) is an indicator of increased lipid peroxidation (9). Along with physical activity, food consumption reduces the incidence of age-related diseases such as Alzheimer's. *Rhodiola rosea* is a plant that has significant antioxidant, anti-inflammatory, and neuromodulatory effects (17-19). The aim of the present study was to investigate the combined effect of moderate-intensity aerobic exercise and *Rhodiola* extract on neurogenesis and oxidative stress indices in Alzheimer's model mice.

Methodology

This study was an experimental research with a post-test and controlled design. Thirty C57BL/6 mice with an average weight of 14 ± 2 g and an age of 12 weeks were obtained from Royan Research Institute, Isfahan and were kept at a controlled temperature of $21\pm 2^\circ\text{C}$, humidity of about 50%, and a 12/12-hour light/dark cycle in special cages with free access to water and food. All protocols were carried out in accordance with international guidelines for the care of laboratory animals. Then, Alzheimer's disease was induced by injecting A β 1-42. The mice were randomly divided into 5 groups, each group containing 6 heads: 1) Control group - healthy (healthy mice without Alzheimer's induction and without intervention of exercise and *Rhodiola* extract), 2) Alzheimer's group (A), 3) Alzheimer's + aerobic exercise group (A + E), 4) Alzheimer's + *Rhodiola* extract group (A + R), 5) Alzheimer's + aerobic exercise + *Rhodiola* extract group (A + E + R).

Results

Thirty C57BL/6 mice with an average weight of 14 ± 2 g and an age of 12 weeks were randomly divided into 5 groups: 1) control, healthy 2) Alzheimer's, 3) Alzheimer's + exercise, 4) Alzheimer's + *rhodiola*, 5) Alzheimer's + exercise + *rhodiola*. The Alzheimer's model was created by injecting A β 1-42 into the hippocampus. The mice in the exercise groups ran on a treadmill for eight weeks, five days a week, each session for 30 to 45 minutes and at a speed of 10 to 18 m/min. *Rhodiola* extract was given by gavage at a dose of 200 mg/kg on the exercise days. RNA extraction from the hippocampal tissue of the brain was performed using the Trizol method based on the protocol of the manufacturer Yekta Tajhiz Azma. RNA purity and quality were determined using Nano Drop spectrophotometry at wavelengths of 260/280 nm. cDNA synthesis was performed according to the BIOFACT kit protocol. The expression levels of the target genes were evaluated using Real-Time qPCR technique using Corbett rotor gene 6000 device. Primer sequences were designed using Oligo 7 and Beacon designer 7 software and the results are listed in Table 1. GAPDH gene was used as a housekeeping gene in this study. Gene

expression analysis was calculated and evaluated using the $\Delta\Delta\text{CT}$ -2 method.

Table 1. Table Table

	C	A	A+P	A+R	A+P+R
BDNF	1.0±0.03	0.4±0.03	0.65±0.03	0.68±0.02	0.86±0.02
			F=303.24* P=0.000		
SOD	45.0±0.32	25.0±0.60	35.0±0.566	37.91±0.51	43.0±0.34
			F=1572.94* P=0.000		
MDA	2.50±0.08	5.1±0.14	3.78±0.11	3.45±0.10	2.80±0.08
			F=510.48* P=0.000		

Discussion and Conclusion

The aim of the present study was to investigate the effect of aerobic exercise and Rhodiola extract on BDNF gene expression and oxidative stress markers (SOD and MDA) in the brain tissue of Alzheimer's model mice induced by intrahippocampal injection of A β 1–42. The results showed that both interventions, especially in combination, improved memory, increased BDNF and SOD levels, and decreased MDA levels in brain tissue. The results of these findings suggest that aerobic exercise and Rhodiola utilize overlapping but complementary molecular pathways to modulate oxidative stress and increase neurogenesis. In Alzheimer's models, injection of amyloid beta (A β 1–42) activates the NF- κ B and MAPK inflammatory pathways in neurons and microglia, leading to increased expression of TNF- α , IL-6, and iNOS and production of free radicals. This increase in ROS and RNS ultimately leads to lipid peroxidation, increased MDA, and inhibition of CREB–BDNF-dependent neurogenic pathways. The findings of the present study are also consistent with this mechanism, as decreased expression of BDNF and SOD and increased MDA were observed in the Alzheimer's group (25–27). Aerobic exercise, especially at moderate intensity, causes phosphorylation of the transcription factor CREB (cAMP-response element binding protein) through activation of the PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 axis in neurons and astrocytes. CREB is the main factor inducing BDNF gene expression, and increased BDNF expression leads to stimulation of the TrkB receptor tyrosine kinase on the surface of neurons. Activation of TrkB enhances the ERK and Akt/mTOR pathways, ultimately increasing neuronal survival, dendrite growth, and the formation of new synapses. This process is one of the key mechanisms in increasing synaptic plasticity and improving memory after aerobic exercise (28, 29). Aerobic exercise also improves mitochondrial function by increasing the expression of genes related to PGC-1 α , NRF1, and TFAM, which leads to an increase in cellular respiratory capacity and a decrease in ROS production (30, 31). In the present study, the level of SOD, a key antioxidant enzyme, was also increased in the exercise group. SOD converts superoxide radicals to hydrogen peroxide and prevents oxidative damage to DNA and neuronal membranes. This increase in SOD activity was accompanied by a decrease in MDA, which indicates a decrease in lipid peroxidation. Rhodiola extract exerts antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects by containing active compounds such as rosavin, salidroside and tyrosol. Salidroside is able to activate the Nrf2/ARE pathway and increase the expression of antioxidant enzymes such as SOD, CAT and GPx. In addition to inhibiting oxidative stress, Nrf2 activation reduces NF- κ B activation and prevents the secretion of inflammatory cytokines. At the same time, rhodiola prevents excessive phosphorylation of tau

protein and A β accumulation by inhibiting the p38 MAPK pathway. As a result, rhodiola consumption can prevent the destruction of synaptic structures in addition to reducing ROS (35). Overall, the present results suggest that the interaction between regular physical activity and antioxidant plant compounds such as Rhodiola can lead to improved memory function and neurogenesis in the Alzheimer's model through multiple mechanisms including (1) activation of the CREB–BDNF–TrkB axis, (2) enhancement of the antioxidant system via the Nrf2/ARE pathway, (3) inhibition of the NF- κ B and MAPK-p38 inflammatory pathways, and (4) improvement of mitochondrial function.

Originality/Value

Overall, the present results suggest that the interaction between regular physical activity and antioxidant plant compounds such as Rhodiola can lead to improved memory function and neurogenesis in an Alzheimer's model through multiple mechanisms including (1) activation of the CREB–BDNF–TrkB axis, (2) enhancement of the antioxidant system via the Nrf2/ARE pathway, (3) inhibition of the NF- κ B and MAPK-p38 inflammatory pathways, and (4) improvement of mitochondrial function. In conclusion, it can be said that the simultaneous use of aerobic exercise and Rhodiola extract is an effective, non-invasive, and low-complication strategy to modulate oxidative stress and enhance neuronal regeneration in neurodegenerative conditions.

Research Limitations/Implications

It is important to note that the researcher's awareness of the limitations of the study can lead to more valid conclusions. The present study was small in terms of sample size and the study was conducted cross-sectionally. On the other hand, changes in the intensity and duration of exercise training can also affect the results of the study.

Limitations

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The present study was approved with the ethics code IR.IAU.BABOL.REC.1404.096.

Funding

All research costs were covered by the researchers and were not supported by any organization or institution.

Authors' contribution

It is suggested that future studies with larger sample sizes and different training protocols over a longer period of time should be conducted. However, more detailed investigation of optimal doses, duration of intervention, and molecular pathways at the proteomic and transcriptomic levels is necessary in future studies.

Conflict of interest

Acknowledgments

This research is derived from the doctoral dissertation of a researcher at Islamic Azad University, Ayatollah Amoli Branch, Amol City. I would like to express my deepest gratitude and appreciation for the sincere guidance of my dear professors and respected reviewers.

References

1. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller F-J, Loring JF, et al. (2009) Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106:13594–9

2. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N.(2005) A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*,15:316–28.
3. Zare B, Daryanoosh F, Rezaei R, Nemati J, Hemmatinavar M.(2023) Effect of Eight Weeks of High-Intensity Intermittent Swimming Training on the Biochemical Factors of Lipid Metabolism and Hippocampal Memory Function of Male Rats with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*,31:6378–95
4. Panossian A, Wikman G, Sarris J.(2010) Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine*,17:481–93.
5. Amsterdam JD, Panossian AG.(2016) *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*,23:770–83.
6. Butterfield DA.(2014) The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. *Free Radical Biology and Medicine*,74:157–74.
7. Vasconcelos-Filho FS, da Rocha-E-Silva RC, Martins JE, Godinho WD, da Costa VV, Ribeiro JK, et al.(2020) Neuroprotector effect of daily 8-minutes of high-intensity interval training in rat A β 1-42 Alzheimer disease model. *Current Alzheimer Research*,17:1320–33.
8. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al.(2014) Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *Journal of Alzheimer's disease*,43:81–91.



اثر تمرین هوازی و عصاره رودیولا بر BDNF و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت مغزی

موش‌های آلزایمری

یوسفعلی صالحی¹، آسیه عباسی دلویی^{1*}، علیرضا براری¹

تاریخ پذیرش: 1404/10/03

تاریخ بازنگری: 1404/09/28

تاریخ دریافت: 1404/07/30

چکیده

هدف: بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیشرونده است که با تجمع پروتئینی، فرایندهای التهابی و اکسیداتیو نابجا به تدریج توانایی‌های ذهنی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تاثیر توام فعالیت هوازی و عصاره رودیولا بر این بیماری به طور کامل شناخته نشد. هدف از پژوهش حاضر اثر هم‌افزای تمرین هوازی و عصاره رودیولا بر BDNF و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت مغزی موش‌های آلزایمری بود.

روش‌شناسی: در این پژوهش، تعداد 30 سر موش 6 C57BL/ با میانگین وزن 14 ± 2 گرم و سن 12 هفته به صورت تصادفی به 5 گروه (1 کنترل، سالم 2) آلزایمر، 3) آلزایمر+تمرین، 4) آلزایمر+رودیولا، 5) آلزایمر + تمرین + رودیولا تقسیم شدند. ایجاد مدل آلزایمری از روش تزریق $A\beta_{1-42}$ درون هیپوکامپ استفاده شد. موش‌های گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته، پنج روز در هفته، هر جلسه 30 تا 45 دقیقه و با سرعت 10 تا 18 متر بر دقیقه روی نوار گردان دویدند. عصاره رودیولا به مقدار 200 mg/kg به صورت گاوژ در روزهای تمرین دریافت شد. داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون توکی در نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان ژن BDNF و میزان فعالیت SOD در گروه‌های آلزایمر+تمرین، آلزایمر+رودیولا، آلزایمر+تمرین+رودیولا در مقایسه با گروه آلزایمری به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/001$). سطح سرمی MDA در گروه‌های آلزایمر+تمرین، آلزایمر+رودیولا، آلزایمر+تمرین+رودیولا در مقایسه با گروه آلزایمری به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: استفاده هم‌زمان از تمرین هوازی و عصاره رودیولا، راهبردی مؤثر، غیرتهاجمی و کم‌عارضه برای تعدیل استرس اکسیداتیو و تقویت بازسازی نورونی در شرایط نورودژنراتیو است.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، فعالیت هوازی، رودیولا، BDNF، SOD، MDA

1. گروه فیزیولوژی ورزشی واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
* نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: Abbasi.dalooi@gmail.com

استناد: صالحی، یوسفعلی؛ عباسی دلویی، آسیه؛ براری، عباس. (1404). اثر تمرین هوازی و عصاره رودیولا بر BDNF و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت مغزی موش‌های آلزایمری. نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی، 15 (2)، 161 - 175

DOI: <https://doi.org/10.22124/jme.2025.32031.431>

نوآوری پژوهش و پیام کلی

با توجه به اینکه پژوهشی که اثر تعاملی فعالیت ورزشی و عصاره رودیولا بر روی بیماری آلزایمر در تحقیقات یافت نشد در نوع خودش یک نوآوری می‌باشد.



مقدمه

بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین اختلالات نورودژنراتیو در سالمندان است که با تحلیل پیشرونده عملکرد شناختی، اختلال حافظه و از بین رفتن نورون‌ها همراه می‌باشد (1). این بیماری به‌عنوان ششمین علت مرگ‌ومیر در جهان و یک چالش مهم بهداشت عمومی، به‌تدریج با اختلال در عملکرد سیناپس‌ها و تجمع آمیلوئید بتا ($A\beta$) در مغز و مایع مغزی-نخاعی، منجر به آسیب نورونی در ناحیه هیپوکامپ بوده که سالانه 10 درصد مردم به آن گرفتار شده و در نهایت منجر به مرگ سلولی می‌گردد (2).

از مهم‌ترین مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک آلزایمر می‌توان به کاهش نوروزن، اختلال در بیان فاکتورهای نوروتروفیک و افزایش استرس اکسیداتیو در بافت مغز اشاره کرد (3). فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) نقشی کلیدی در فرآیند نوروزن و پلاستیسیته سیناپسی دارد و از طریق اتصال به گیرنده‌های تیروزین‌کینازی اختصاصی، مسیرهای درون‌یاخته‌ای متعددی را فعال می‌سازد. کاهش سطح BDNF در بیماران آلزایمری گزارش شده و با تخریب نورونی و افت عملکرد شناختی ارتباط دارد (4).

از سوی دیگر، استرس اکسیداتیو از عوامل اصلی پاتوژنز آلزایمر محسوب می‌شود که ناشی از عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی است. میزان رادیکال‌های آزاد با سن ارتباط مستقیم داشته و در سنین بالا مقدار آن افزایش می‌یابد (5). افزایش ROS با آسیب به پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و غشای سلولی، موجب اختلال عملکرد نورون‌ها می‌گردد (6). همچنین این عوامل تولیدکننده گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن می‌توانند آسیب به میتوکندری، افزایش کلسیم، مهار عملکرد پروتئازوم‌ها و در نهایت به راه افتادن تخریب نورون شوند. به دلایل فیزیولوژیک، عقیده بر این است که سیستم عصبی مرکزی (CNS) حساسیت بسیار زیادی به استرس اکسیداتیو دارد (7). اولین دلیل، مصرف بالای اکسیژن (حدود 20 درصد) توسط مغز است با توجه به اینکه درصد کمی از وزن بدن را تشکیل می‌دهد. این گونه‌های مخرب سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های بسیار فعال هیدروکسیل هستند (7). تحقیقات نشان داد که دارد و منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال و ایجاد آسیب‌هایی به ماکرومولکول‌ها در سلول‌های هدف می‌شود (8).

در مقابل، آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) یکی از مؤلفه‌های اصلی دفاع آنتی‌اکسیدانی است که با حذف رادیکال سوپراکسید، از تخریب DNA و پروتئین‌های نورونی جلوگیری می‌کند، در حالی که افزایش مالون‌دی‌آلدئید (MDA) شاخص افزایش پراکسیداسیون لیپیدی است (9). در کنار این عوامل، فعالیت ورزشی منظم، به‌ویژه تمرینات هوازی، با افزایش بیان BDNF، بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش استرس اکسیداتیو، اثرات محافظتی قابل توجهی بر بافت عصبی دارد (10-13). پژوهش سوهان و همکاران (2025) نشان داد که تمرین هوازی منظم باعث کاهش التهاب عصبی



و نشانگرهای استرس اکسیداتیو در زنان شده است (14). همچنین نتایج پژوهش‌گیندین سیمونا (2021)، نشان داد که تمرینات هوازی موجب افزایش بیان BDNF و ارتقای پلاستیسیته سیناپسی در هیپوکامپ می‌شود (15).

در کنار فعالیت بدنی، مصرف مواد غذایی شامل میوه‌ها و سبزیجات، بروز بیماری‌های مرتبط با سن نظیر آلزایمر را کاهش می‌دهد (16). همچنین استفاده از مکمل‌های گیاهی با اثرات آنتی‌اکسیدانی و نوروتروفیک نیز مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. از جمله این ترکیبات، گیاه رودیولا رزاً (*Rhodiola rosea*) است که به‌عنوان یک گیاه سازگارزا، دارای ترکیبات فعالی نظیر روزاوین، سالیدروزید و تیروزول بوده و اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و نورومدولاتوری قابل توجهی دارد (17-19). شواهد نشان داده‌اند که عصاره رودیولا می‌تواند با کاهش سطح MDA و افزایش فعالیت SOD، از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می‌کند (20). مطالعات نشان داد که ویژگی عمدتاً ناشی از احیا کنندگی و ساختار شیمیایی آنهاست که قادر به خنثی کردن رادیکال‌های آزاد می‌باشند (21).

با وجود شواهد متعدد درباره اثرات مفید ورزش و رودیولا به‌صورت جداگانه، تاکنون مطالعات اندکی به بررسی اثر هم‌زمان تمرینات هوازی و عصاره رودیولا بر بیان ژن‌های مرتبط با نورون‌ها و استرس اکسیداتیو در مدل حیوانی آلزایمر پرداخته‌اند. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر ترکیبی تمرین هوازی با شدت متوسط و عصاره رودیولا بر شاخص‌های نورون‌ها و استرس اکسیداتیو در موش‌های مدل آلزایمر می‌باشد.

روش‌شناسی

این پژوهش از نوع تحقیقات تجربی با طرح پس‌آزمون و کنترل شده بود. تعداد 30 سر موش C57BL/6 با میانگین وزن 14 ± 2 گرم و سن 12 هفته از پژوهشکده رویان اصفهان تهیه و در دمای کنترل شده 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود 50 درصد و چرخه 12/12 ساعت روشن/تاریک در قفس‌های مخصوص که دسترسی به آب و غذا آزاد است، نگهداری شدند. کلیه پروتکل‌ها مطابق دستورالعمل‌های بین‌المللی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی اجرا شد. سپس القای بیماری آلزایمر از طریق تزریق $A\beta 1-42$ صورت گرفت. موش‌ها به‌طور تصادفی در 5 گروه و هر گروه شامل 6 (سر: 1) گروه کنترل - سالم (موش‌های سالم بدون القای آلزایمر و بدون مداخله‌ی تمرین و عصاره رودیولا)، 2) گروه آلزایمر (A)، 3) گروه آلزایمر + تمرین هوازی (A+E)، 4) گروه آلزایمر + عصاره رودیولا (A+R)، 5) گروه آلزایمر + تمرین هوازی + عصاره رودیولا (A+E+R) تقسیم شدند.

روش القا آلزایمر

الیگومر $A\beta 1-42$ از کمپانی سیگما آلدریچ خریداری شد. به‌طور خلاصه، $A\beta 1-42$ مصنوعی (Sigma-Aldrich)، ایالات متحده آمریکا) به مدت 20 دقیقه در هگزا فلئوئورو ایزوپروپانول (HFIP) سرد حل شد و سپس محلول به مدت 10 دقیقه برای تشکیل مونومرهای $A\beta 1-42$ مخلوط و یکنواخت شد. مونومرهای $A\beta 1-42$ با اسپین خلاء، رسوب دهی و در نهایت در محلول 10% HFIP حل شدند. محلول $A\beta 1-42$ پس از انکوباسیون به مدت 48 ساعت تحت هم‌زدن مداوم در دمای اتاق، به مدت 20 دقیقه در دمای 4 درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت‌ها جدا و به لوله‌های از قبل سرد شده منتقل شدند. پنجاه میکرومولار الیگومرهای محلول $A\beta 1-42$ پس از تبخیر کامل HFIP جمع‌آوری شد. محلول الیگومر $A\beta 1-42$ تا زمان استفاده در دمای 4 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. موش‌ها با تجویز داخل صفاقی پنتوباریتال سدیم 0/2 درصد (50 میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و سپس در دستگاه استریوتاکسیک (Stoelting, Wood Dale, IL, USA) قرار گرفتند. الیگومر $A\beta 1-42$ در غلظت 50 میکرومولار و 0.9 درصد سالین استریل با غلظت 1 میلی‌مولار (1 میکرولیتر در هر سمت، با سرعت 0.2 میکرولیتر در



دقیقه) به ناحیه شکنج دنداندار دو طرفه هیپوکامپ پشتی موش‌ها تزریق شد. یک هفته پس از جراحی و توسعه علائم بیماری آلزایمر مداخلات تمرین هوازی و عصاره رودیولا اجرا شد (22).

پروتکل تمرین

تمرینات هوازی با شدت متوسط روی تردمیل جوندگان با کنترل سرعت و حداقل تحریک لمسی/هوایی تنظیم شد تا از تنبیه الکتریکی اجتناب شود. برنامه تمرینی پیشرونده: 5 روز در هفته، با افزایش تدریجی زمان و سرعت طبق پروتکل زیر انجام شد. در هفته اول جهت آشنایی موش‌ها به مدت 8 دقیقه با سرعت 6 متر بر دقیقه بدون شیب روی نوارگردان رفتند. پروتکل تمرین طبق جدول 1 بعد از القا آلزایمر اجرا شد. تمرین با این شدت معادل حدود 50 تا 60 درصد حداکثر اکسیژن مصرفی گزارش شده است (23).

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
زمان (دقیقه)	30	35	40	45	45	45	45	45
سرعت (متر بر دقیقه)	10	12	14	15	16	17	18	18

عصاره رودیولا

عصاره هیپروالکلی استاندارد رودیولا (*Rhodiola rosea*) با روزاوینها 3 درصد و سالیدروزید 1 درصد از شرکت سیگما با کد تجاری 1602580؛ با دوز 200 mg/kg/day از راه گواژ دهانی، یک بار در روز، به مدت 8 هفته به مدت یک ساعت قبل از شروع تمرین مصرف شد. انتخاب دوز بر مبنای گزارش‌های پیش‌بالینی با اثرات نوروتروفیک و آنتی‌اکسیدانی در مدل‌های نورودژنراتیو انجام شد (24).

مواد و روش‌های اندازه‌گیری:

استخراج RNA از بافت هیپوکامپ مغز با روش تراپیزول بر اساس پروتکل شرکت سازنده یکتا تجهیز آزما انجام شد. میزان خالص بودن و کیفیت RNA با استفاده از روش اسپکتروفتومتری نانو دراپ در طول موج‌های 280/260 انجام شد. سنتز cDNA مطابق پروتکل کیت BIOFACT انجام گرفت. با استفاده از تکنیک Real-Time qPCR توسط دستگاه Corbett rotor gene 6000 میزان بیان ژن‌های مورد نظر ارزیابی شد. توالی پرایمرها به کمک نرم افزارهای Oligo 7 و Beacon designer 7 طراحی گردید و نتایج در جدول 1 ذکر شد. ژن GAPDH به عنوان ژن خانه گردان در این پژوهش استفاده شد. آنالیز بیان ژن‌ها با استفاده از روش $\Delta\Delta CT-2$ محاسبه و ارزیابی گردید.

جدول 1. توالی پرایمرهای استفاده شده متغیرها

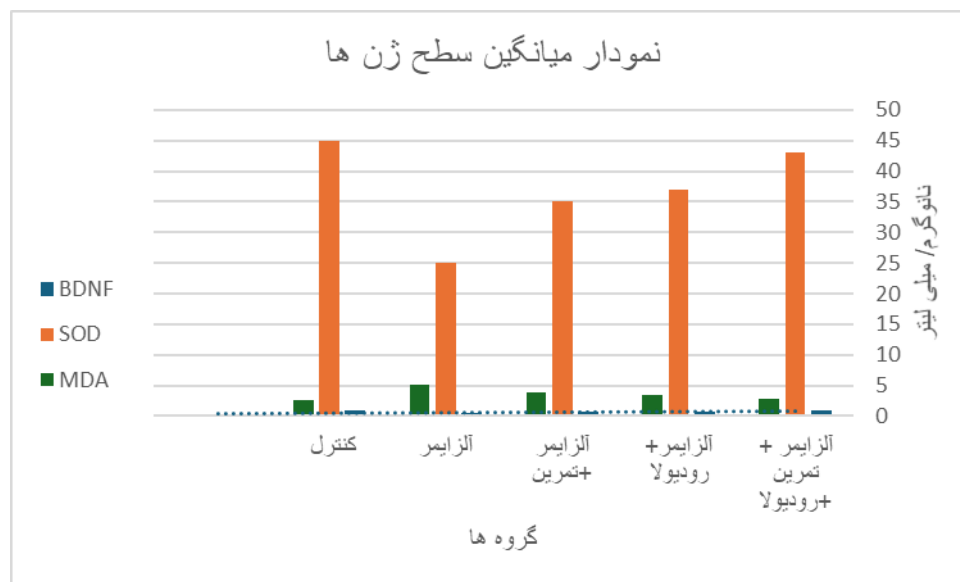
نام ژن	پرایمرها	توالی
BDNF	FORWARD	GGCTGACACTTTTGGAGCACGTC
	REVERSE	CTCCAAAGGCACTTGACTGCTG
GAPDH	FORWARD	CATCACTGCCACCCAGAAGACTG
	REVERSE	ATGCCAGTGAGCTTCCCCTTCAG

روش های تحلیل آماری

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون کلموگروف اسمیرنوف، بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لوین، بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌سویه و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل‌ها تحت نرم‌افزار SPSS نسخه 26 و در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد BDNF، SOD و MDA در بین گروه‌های مختلف پژوهش در نمودار 1 ارائه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین گروه‌های مختلف در سطوح بیان ژن BDNF، SOD و MDA تفاوت معنی‌داری به لحاظ آماری وجود دارد ($P=0.000$) (جدول 2).



جدول 2- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بیان ژن BDNF، SOD، MDA (نانوگرم/ میلی‌لیتر) بین گروه‌ها

گروه متغیر	کنترل	آلزایمر	آلزایمر +تمرین	آلزایمر +رودیولا	آلزایمر +تمرین +رودیولا
BDNF (ng/ml)	0.03 ± 1.0	0.03 ± 0.4	0.03 ± 0.65	0.02 ± 0.68	0.02 ± 0.86
F=303/24* P=0.000					
SOD (ng/ml)	0.32 ± 45.0	0.60 ± 25.0	0.56 ± 35.0	0.51 ± 37.91	0.34 ± 43.0
F=1572/94* P=0.000					
MDA	0.08 ± 2.50	0.14 ± 5.1	0.11 ± 3.78	0.10 ± 3.45	0.08 ± 2.80



F=510/48* P=0.000	(ng/ml)
-------------------	---------

*اختلاف معنی داری در سطح $P \leq 0.05$

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که میزان بیان ژن BDNF، به جز در بین گروه آلزایمر+تمرین با گروه آلزایمر+رودیولا ($M=0.02$, $P=0.55$)، در بین سایر گروه ها تفاوت معنی دار می باشد. همچنین نتایج نشان داد که میزان فعالیت آنزیم SOD در بین همه گروه ها، افزایش معنی داری و در بررسی سطح سرمی MDA در بین گروه ۳ها، کاهش معنی داری مشاهده شد (جدول 3).

جدول 3: نتایج آزمون تعقیبی برای بیان ژن های BDNF، SOD، MDA در بین گروه های مختلف

کنترل	آلزایمر	آلزایمر+تمرین	آلزایمر+رودیولا	
0/6*	-	0/25*	0/28*	آلزایمر
0/34*	0/25*	-	0/02	آلزایمر+تمرین
0/31*	0/28*	0/02	-	آلزایمر+رودیولا
0/13*	0/46*	0/21*	0/18*	آلزایمر+تمرین+رودیولا
20/00*	-	10/05*	12/91*	آلزایمر
9/95*	10/05*	-	2/86*	آلزایمر+تمرین
7/08*	12/91*	2/86*	-	آلزایمر+رودیولا
2/00*	18/00*	7/95*	5/08*	آلزایمر+تمرین+رودیولا
2/60*	-	1/31*	1/65*	آلزایمر
1/28*	1/31*	-	0/33*	آلزایمر+تمرین
0/95*	1/65*	0/33*	-	آلزایمر+رودیولا
0/3*	2/3*	0/98*	0/65*	آلزایمر+تمرین+رودیولا

* اختلاف معنی داری در سطح $P \leq 0.05$

بحث

هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی و عصاره رودیولا بر بیان ژن BDNF و شاخص های استرس اکسیداتیو (SOD و MDA) در بافت مغز موش های مدل آلزایمری القا شده با تزریق داخل هیپوکامپی Aβ1-42 بود. نتایج نشان داد که هر دو مداخله به ویژه در ترکیب با یکدیگر، موجب بهبود حافظه، افزایش سطح BDNF و SOD و کاهش سطح MDA در بافت مغزی شدند. نتایج این یافته ها حاکی از آن است که تمرین هوازی و رودیولا از مسیرهای مولکولی هم پوشان اما مکمل برای تعدیل استرس اکسیداتیو و افزایش نورونز بهره می برند.



در مدل‌های آلزایمر، تزریق آمیلوئید بتا (A β 1-42) باعث فعال‌سازی مسیرهای التهابی NF- κ B و MAPK در سلول‌های عصبی و میکروگلیا می‌شود، که منجر به افزایش بیان TNF- α ، IL-6، iNOS و تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. این افزایش ROS و RNS در نهایت به پراکسیداسیون لیپیدها، افزایش MDA و مهار مسیرهای نورونیک وابسته به CREB- BDNF منجر می‌شود. یافته‌های پژوهش حاضر نیز با این مکانیسم تطابق دارد، زیرا در گروه آلزایمری کاهش بیان BDNF و SOD و افزایش MDA مشاهده شد (25-27).

تمرینات هوازی به‌ویژه با شدت متوسط، از طریق فعال‌سازی محور PI3K/Akt و MAPK/ERK1/2 در نورون‌ها و آستروسیت‌ها، موجب فسفریلاسیون فاکتور رونویسی CREB (cAMP-response element binding protein) می‌شود. CREB فاکتور اصلی الفاکندنده بیان ژن BDNF است و افزایش بیان BDNF منجر به تحریک گیرنده تیروزین کینازی TrkB در سطح نورون‌ها می‌گردد. فعال‌سازی TrkB موجب تقویت مسیرهای ERK و Akt/mTOR شده و در نهایت بقاء نورون‌ها، رشد دندریت‌ها، و تشکیل سیناپس‌های جدید را افزایش می‌دهد. این فرآیند یکی از مکانیسم‌های کلیدی در افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی (synaptic plasticity) و بهبود حافظه پس از تمرین هوازی است (28، 29). همچنین تمرین هوازی باعث بهبود عملکرد میتوکندری از طریق افزایش بیان ژن‌های مرتبط با PGC-1 α ، NRF1 و TFAM می‌شود، که منجر به افزایش ظرفیت تنفسی سلولی و کاهش تولید ROS می‌گردد (30، 31). در پژوهش حاضر نیز سطح SOD، به‌عنوان آنزیم آنتی‌اکسیدانی کلیدی، در گروه تمرین افزایش یافت. SOD رادیکال سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن تبدیل کرده و از آسیب اکسیداتیو به DNA و غشاء نوروئی جلوگیری می‌کند. این افزایش فعالیت SOD، با کاهش MDA هم‌زمان بود، که نشانگر کاهش پراکسیداسیون لیپیدی است. همسو با پژوهش، مطالعات دیگر هم نشان داد که تمرین موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، جریان خون در سیستم عصبی و کاهش سطح بتا آمیلوئید، فشار اکسایشی و همچنین افزایش حافظه و یادگیری می‌شود (32).

با احتمال می‌توان گفت دلیل همسو بودن، تقویت سد خونی مغزی، گسترش شبکه مویرگی و شریانی مغز، بهبود متابولیسم مغز و کاهش اختلالات متابولیک، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها، کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز است که از آثار سیستمیک فعالیت ورزشی می‌باشد (33). از طرفی اکبری و همکاران در پژوهشی با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط بر بیان ژن هیپوکامپی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز و گیرنده تیروزین کیناز B در موش‌های صحرایی آلزایمری شده با نوروتوکسین تریمتیلین تفاوت معنی‌داری در بیان ژن هیپوکامپی BDNF و گیرنده TrkB گزارش نکردند (34). شاید دلیل عدم همسو بودن شدت و مدت نوع فعالیت‌های ورزشی باشد.

از سوی دیگر، عصاره رودیولا با دارا بودن ترکیبات فعالی مانند روزاوین، سالیدروزید، و تیروزول اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و نورومدولاتوری خود را اعمال می‌کند. سالیدروزید قادر است مسیر Nrf2/ARE را فعال کرده و بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر SOD، CAT، GPx و افزایش دهد. فعال‌سازی Nrf2 علاوه بر مهار استرس اکسیداتیو، موجب کاهش فعال‌سازی NF- κ B می‌شود و از ترشح سایتوکاین‌های التهابی جلوگیری می‌کند. هم‌زمان، رودیولا از طریق مهار مسیر MAPK p38 مانع فسفریلاسیون بیش از حد پروتئین tau و تجمع A β می‌گردد. در نتیجه، مصرف رودیولا می‌تواند علاوه بر کاهش ROS، از تخریب ساختارهای سیناپسی نیز جلوگیری نماید (35). در مطالعه‌ای اثر گیاه فنل و سماق بر بهبود یادگیری و حافظه نیز نتایج نشان داد که مصرف این گیاهان اثر حفاظت عصبی برار بیماری آلزایمر القایی توسط بتا آمیلوئید را دارند. احتمالاً بهبود مشاهده شده، با خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و شبه استروژنی این گیاهان در ارتباط بوده است که این نتایج (6، 36) با یافته تحقیق ما همخوانی داشته و نشان‌دهنده تأثیر دریافت مکمل آنتی‌اکسیدانی بر بیماری آلزایمر است. از طرفی نتایج با تحقیق پارسی فر با عنوان تأثیر مصرف مکمل جینکوبیلوبا و تمرینات استقامتی

تناوبی بر فعالیت TNF- α و BDNF سرمی موش های نر مدل آلزایمری همخوانی ندارد. احتمال دارد این عدم همخوانی مرتبط با نوع فعالیت و یا اثر متفاوت دو مکمل باشد (37).

در پژوهش حاضر، ترکیب تمرین هوازی و رودیولا بیشترین تأثیر را در افزایش سطح BDNF و SOD و کاهش MDA نشان داد. این هم افزایی می تواند به دلیل هم زمانی فعال سازی مسیرهای CREB-TrkB-BDNF توسط تمرین و Nrf2-ARE توسط رودیولا باشد؛ دو مسیر که متقابلاً یکدیگر را تقویت می کنند. در این شرایط، افزایش BDNF سبب تحریک نورونز در ناحیه dentate gyrus هیپوکامپ می شود، در حالی که کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، محیط مناسبی برای بقاء نورون های تازه متولد فراهم می آورد.

مطالعات پیشین نیز نشان داده اند که رودیولا و ترکیبات مشابه مانند ژرانیول و لینالول از طریق مهار مسیرهای NF- κ B و MAPK-p38 و کاهش TNF- α ، IL-6 و iNOS، اثرات ضدالتهابی بارزی در هیپوکامپ اعمال می کنند (38، 39) بنابراین، اثر ترکیبی رودیولا و تمرین هوازی می تواند از طریق تعدیل مسیرهای CREB، NF- κ B، و Nrf2 منجر به کاهش تجمع آمیلوئید بتا، افزایش انعطاف پذیری سیناپسی، و تحریک تکثیر سلول های بنیادی عصبی شود.

نتیجه گیری کلی و پیام مقاله

به طور کلی، نتایج حاضر نشان می دهد که تعامل بین فعالیت فیزیکی منظم و ترکیبات گیاهی آنتی اکسیدانی مانند رودیولا می تواند از طریق مکانیسم های چندگانه شامل (1) فعال سازی محور CREB-BDNF-TrkB، (2) تقویت سیستم آنتی اکسیدانی از مسیر Nrf2/ARE، (3) مهار مسیرهای التهابی NF- κ B و MAPK-p38، و (4) بهبود عملکرد میتوکندری، منجر به بهبود عملکرد حافظه و نورونز در مدل آلزایمر شود.

در نتیجه، می توان گفت که استفاده 7-ی هم زمان از تمرین هوازی و عصاره 7-ی رودیولا، راهبردی مؤثر، غیرتهاجمی و کم عارضه برای تعدیل استرس اکسیداتیو و تقویت بازسازی نورونی در شرایط نورودژنراتیو است.

محدودیت ها

لازم به ذکر است آگاه بودن محقق از محدودیت های تحقیق می تواند در نتیجه گیری معتبرتر باشد. پژوهش حاضر از لحاظ حجم نمونه کم بوده و بررسی به صورت مقطعی انجام شده از طرفی تغییرات در شدت و مدت تمرینات ورزشی هم می تواند بر نتایج تحقیق تأثیر داشته باشد.

پیشنهاد برای مطالعات آتی

پیشنهاد می شود در تحقیقات آینده با حجم نمونه بیشتر با پروتکل تمرینی متفاوت در بازه زمانی بیشتر انجام شود. با این حال، بررسی دقیق تر دوزهای بهینه، مدت مداخله و مسیرهای مولکولی در سطوح پروتئومیک و ترانسکریپتومیک در پژوهش های آینده ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

رعایت دستورالعمل های اخلاقی

پژوهش حاضر با شناسه اخلاق IR.IAU.BABOL.REC.1404.096 مصوب گردید.

منابع مالی

منابع مالی این پژوهش توسط محققین تامین گردید و هیچ نهاد یا سازمانی حمایت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

در این بخش میزان و نحوه مشارکت هر یک از نویسندگان را بنویسید

تعارض منافع

تضاد منافع را در اینجا ذکر کنید

تقدیر و تشکر

این پژوهش برگرفته از رساله دکترای پژوهشگر در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله املی شهر آمل می باشد. از راهنمایی صمیمانه استادان عزیز و داوران محترم نهایت تشکر و قدردانی را دارم.

References

1. Baig MH, Ahmad K, Rabbani G, Choi I.(2018) Use of peptides for the management of Alzheimer's disease: diagnosis and inhibition.Frontiers in aging neuroscience,10:21.
2. Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RC-M.(2019) Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis.International Journal of Molecular Sciences,20:257.
3. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller F-J, Loring JF, et al.(2009) Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease.Proceedings of the National Academy of Sciences,106:13594–9.
4. Amrolahi Z, Avandi SM, Khaledi N.(2022) The effect of six weeks' progressive resistance training on hippocampus BDNF gene expression and serum changes of TNF- α in diabetic wistar rats.Journal of Sport and Exercise Physiology,15:10.
5. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al.(2020) Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease.Journal of sport and health science,9:394–404.
6. Eslimiesfahani D, Oryan S, Khosravi M, Valizadegan F.(2019) Effect of fennel extract on the improvement of memory disorders in beta amyloid Alzheimer model of male wistar rats.
7. Sosani Rad M, Navaian M, Nasehi M.(2023) Evaluation of the effect of medium-term exercise on the response induced by thymozal in the autophagy of the prefrontal part of male wistar rats.Cellular and Molecular Research (Iranian Journal of Biology),36:28–45.
8. Bai R, Guo J, Ye X-Y, Xie Y, Xie T.(2022) Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease.Ageing research reviews,77:101619.
9. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N.(2005) A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress.Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases,15:316–28.
10. Iuliano E, di Cagno A, Cristofano A, Angiolillo A, D'Aversa R, Ciccotelli S, et al.(2019) Physical exercise for prevention of dementia (EPD) study: background, design and methods.BMC Public Health,19:659.
11. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al.(2003) Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial.Jama,290:2015–22.
12. Maliszewska-Cyna E, Lynch M, Jordan Oore J, Michael Nagy P, Aubert I.(2017) The benefits of exercise and metabolic interventions for the prevention and early treatment of Alzheimer's disease.Current Alzheimer Research,14:47–60.
13. Rondao CADM, Mota MPG, Esteves D.(2022) Development of a combined exercise and cognitive stimulation intervention for people with mild cognitive impairment—Designing the MEMO_MOVE PROGRAM.International Journal of Environmental Research and Public Health,19:10221.

14. Koh S, Kim T, Son S, Kim M, Kim D.(2025) Progressive aerobic exercise in reducing inflammation and oxidative stress markers in older adult Korean women with obesity. *Experimental Gerontology*,112868.
15. Gindin S.(2021) Exploring Exercise-induced BDNF Pathways that affect Tau Dephosphorylation and Episodic Memory in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Undergraduate Research in Natural and Clinical Science and Technology Journal*,5:1-7.
16. A R, a a, a b.(2024) The effect of aerobic training combined with resveratrol on inflammatory and antioxidant indices of the hippocampus of mice with Alzheimer's disease. *Metabolism and Exercise*,105-25.
17. Zare B, Daryanoosh F, Rezaei R, Nemati J, Hemmatinafar M.(2023) Effect of Eight Weeks of High-Intensity Intermittent Swimming Training on the Biochemical Factors of Lipid Metabolism and Hippocampal Memory Function of Male Rats with Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*,31:6378-95.
18. Panossian A, Wikman G, Sarris J.(2010) Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine*,17:481-93.
19. Amsterdam JD, Panossian AG.(2016) *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*,23:770-83.
20. Nolan JM, Power R, Howard AN, Bergin P, Roche W, Prado-Cabrero A, et al.(2022) Supplementation with carotenoids, omega-3 fatty acids, and vitamin e has a positive effect on the symptoms and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*,90:233-49.
21. Hatami M, Mortazavi M, Baseri Z, Khani B, Rahimi M, Babaei S.(2023) Antioxidant compounds in the treatment of Alzheimer's disease: Natural, hybrid, and synthetic products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*,2023:8056462.
22. Daré LR, Garcia A, Neves B-H, Mello-Carpes PB.(2020) One physical exercise session promotes recognition learning in rats with cognitive deficits related to amyloid beta neurotoxicity. *Brain Research*,1744:146918.
23. Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al.(2020) Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in Alzheimer rat. *Medicine and science in sports and exercise*,52:1456.
24. Zhang X, Wang X, Hu X, Chu X, Li X, Han F.(2019) Neuroprotective effects of a *Rhodiola crenulata* extract on amyloid- β peptides (A β 1-42) -induced cognitive deficits in rat models of Alzheimer's disease. *Phytomedicine*,57:331-8.
25. Butterfield DA.(2014) The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. *Free Radical Biology and Medicine*,74:157-74.
26. Ma C, Hong F, Yang S.(2022) Amyloidosis in Alzheimer's disease: Pathogeny, etiology, and related therapeutic directions. *Molecules*,27:1210.
27. Ow SY, Dunstan DE.(2014) A brief overview of amyloids and Alzheimer's disease. *Protein Science*,23:1315-31.
28. Vasconcelos-Filho FS, da Rocha-E-Silva RC, Martins JE, Godinho WD, da Costa VV, Ribeiro JK, et al.(2020) Neuroprotector effect of daily 8-minutes of high-intensity interval training in rat A β 1-42 Alzheimer disease model. *Current Alzheimer Research*,17:1320-33.
29. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, et al.(2007) BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochemical and biophysical research communications*,358:961-7.

30. Shishmanova-Doseva M, Georgieva K, Koeva Y, Terzieva D, Peychev L.(2019) Enhancing effect of aerobic training on learning and memory performance in rats after long-term treatment with Lacosamide via BDNF-TrkB signaling pathway.Behavioural brain research,370:111963.
31. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al.(2014) Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes.Journal of Alzheimer's disease,43:81-91.
32. Siciliano G, Chico L, Lo Gerfo A, Simoncini C, Schirinzi E, Ricci G.(2020) Exercise-related oxidative stress as mechanism to fight physical dysfunction in neuromuscular disorders.Frontiers in Physiology,11:451.
33. Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I.(2018) The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging.Brain plasticity,4:17-52.
34. Shirvani H, Aslani J, Fallah Mohammadi Z, Arabzadeh E.(2019) Short-term effect of low-, moderate-, and high-intensity exercise training on cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) and oxidative stress biomarkers in brain male Wistar rats.Comparative Clinical Pathology,28:369-76.
35. Nie Y, Chu C, Qin Q, Shen H, Wen L, Tang Y, et al.(2024) Lipid metabolism and oxidative stress in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment.Brain Pathology,34:e13202.
36. Fišar Z.(2022) Linking the amyloid, tau, and mitochondrial hypotheses of Alzheimer's disease and identifying promising drug targets.Biomolecules,12:1676.
37. Parsifar F, Vahidian RM, Jahantigh Z, Rakhshani A.(2024) The Effect of Ginkgo Biloba Supplementation and Intermittent Endurance Training on Serum TNF- α and BDNF Activity in Male Rats' Model of Alzheimer's Disease.
38. Murbach Teles Andrade BF, Conti BJ, Santiago KB, Fernandes A, Sforcin JM.(2014) Cymbopogon martinii essential oil and geraniol at noncytotoxic concentrations exerted immunomodulatory/anti-inflammatory effects in human monocytes.Journal of Pharmacy and Pharmacology,66:1491-6.
39. Horváth G, Horváth A, Reichert G, Böszörményi A, Sipos K, Pandur E.(2021) Three chemotypes of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and their main compounds affect differently the IL-6 and TNF α cytokine secretions of BV-2 microglia by modulating the NF- κ B and C/EBP β signalling pathways.BMC Complementary Medicine and Therapies,21:148.