مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال بیست و یکم، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵، صفحات ۴۵-۳۵

اثر تمرین هوازی همراه با مکمل رزوراترول بر بیان ژن Wnt/بتا-کاتنین هیپوکمپ موش‌های مبتلا به آلزایمر

محبوبه رنجبر[۱]، مریم نقیب زاده[۲]، احمد عبدی[۳]، قاسم ترابی پلت کله[۴]

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

۲- نویسنده مسئول: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران. پست الکترونیک: m.naghibzadeh@ilam.ac.ir

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، آمل، ایران

۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه غیردولتی قدیر لنگرود، لنگرود، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۴/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۶/۴

چکیده

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری عصبی پیشرونده و علت اصلی زوال عقل مرتبط با سن است که با اختلال عملکرد شناختی و در حافظه مشخص می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که سیگنال‌دهی نامنظم Wnt/بتا-کاتنین نقش مهمی در پاتوژنز AD ایفا می‌کند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی تمرین هوازی همراه با مکمل رزوراترول بر بیان ژن Wnt/بتا-کاتنین هیپوکمپ موش‌های مبتلا به آلزایمر انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به پنج گروه کنترل (NO)، آلزایمر(AD)، آلزایمر-تمرین (ADT)، آلزایمر-رزوراترول (ADRSV) و آلزایمر-تمرین-رزوراترول (ADTRSV) تقسیم شدند. برای القای آلزایمر از آمیلوئید بتای ۴۲-۱ استفاده شد. گروه‌های ADRSV و ADTRSV طی دوره مداخله روزانه رزوراترول (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم) را به صورت خوراکی دریافت کردند. برنامه تمرین هوازی هشت هفته ای شامل دویدن روی نوارگردان بود که با سرعت ۱۸-۶ متر در دقیقه در هر جلسه و با تکرار پنج روز در هفته اجرا شد. تمام نمونه ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی) با استفاده از کلروفرم بی‌هوش و فدا شدند. بیان ژن Wnt/بتا-کاتنین به روش Real time-PCR اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ تجزیه شد.

یافته‌ها: القای AD باعث کاهش معنی‌داری در بیان ژن Wnt و بتا-کاتنین نسبت به گروه NO شد(p=۰/۰۰۰۱). تمرین و RSV باعث افزایش بیان ژن Wnt (به ترتیب، p=۰/۰۲۵، p=۰/۰۴۵) و بتا-کاتنین (به ترتیب، p=۰/۰۱۵، p=۰/۰۲۱) نسبت به گروه AD شد. همچنین افزایش معنی‌داری در میزان بیان ژن Wnt و بتا-کاتنین در گروه ADTRSV نسبت به گروه‌های ADT (به ترتیب، p=۰/۰۲۷، p=۰/۰۲۶) و ADRSV (به ترتیب، p=۰/۰۱۴، p=۰/۰۱۸) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج تحقیق که اثرات محافظتی فعالیت بدنی و RSV بر تنظیم نوروژنز هیپوکامپ از طریق مسیر سیگنال‌دهی Wnt را در هیپوکمپ موش‌های مبتلا به آلزایمر(AD)، نشان می دهد، می‌توان از این دو روش درمانی برای بهبود بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی از قبیل آلزایمر(AD) استفاده کرد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، رزوراترول، مسیر سیگنالینگ Wnt، هیپوکمپ، بیماری آلزایمر

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

پیام‌های اصلی

- بیماری آلزایمر با اختلال در مسیر مهم Wnt/β-catenin که برای بقا، عملکرد و شکل‌گیری سیناپس‌های عصبی حیاتی است، مرتبط می‌با شد. این مطالعه ن شان می‌دهد که ترکیب ورزش و رزوراترول می‌تواند این م سیر سرکوب شده را **دوباره فعال کرده** و به حالت طبیعی نزدیک کند.
- تأثیر همز مان تمرین هوازی و مکمل‌دهی رزوراترول در بهبود علائم آلزایمر و عوا مل مولکولی مرتبط با آن، **قوی‌تر و مؤثرتر** از استفاده از هر یک از این روش‌ها به تنهایی است. این تحقیق بر اهمیت "رویکرد ترکیبی" در درمان بیماری‌های عصبی تأکید می‌کند.
- ورزش هوازی به خودی خود یک محرک قوی برای سلامت مغز است. رزوراترول، به عنوان یک ترکیب ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان قوی، ممکن ا ست با **تقویت سیگنال‌های مفید تولید شده تو سط ورزش** و خنثی کردن عوامل م ضر (مانند رادیکال‌های آزاد و التهاب)، محیط بهتری برای ترمیم و محافظت از نورون‌ها فراهم کند.

• مقدمه

بیماری آلزایمر AD (Alzheimer's disease) یک اختلال عصبی پیشرونده و مزمن است که با ویژگی های پاتولوژیک کلیدی از جمله تجمع پلاک های آمیلوئید-بتا Aβ (Beta amyloid) و توده های نوروفیبریلاری تاو فسفریله شده در ساختار هیپوکامپ شناخته می شود. این تغییرات منجر به زوال سیناپسی، مرگ نورون‌ها، آتروفی مغزی و در نهایت اختلالات شناختی برگشت ناپذیر می گردد (۱). بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹، مرگ‌ومیر ناشی از AD بیش از ۱۴۵ درصد افزایش یافته و این بیماری را به یک چالش جهانی سلامت تبدیل کرده است (۲). علیرغم تحقیقات گسترده، هیچ درمان مؤثری برای متوقف‌سازی یا معکوس‌کردن روند AD یافت نشده است. این شکست درمانی، لزوم فوری کشف سازوکارهای پاتوژنیک عمیق‌تر و شناسایی اهداف درمانیِ نوین را آشکار می‌سازد.

یکی از مسیرهای سیگنالینگ حیاتی که اختلال آن نقش بارزی در پاتوژنز AD ایفا می‌کند، مسیر سیگنالینگ Wnt (Wnt/beta-catenin) (ترکیبی از Wingless و Int-1) است. این مسیر در تنظیم فرآیندهای حیاتیِ سلولی نظیر تکثیر، تمایز و بقای سلولی نقش دارد (۳). اختلال در سیگنالینگ Wnt حساسیت نورون‌ها را به آپوپتوز ناشی از Aβافزایش می‌دهد (۴)، نوروژنز هیپوکمپ بالغین را مختل می‌کند و با کاهش ترشح پروتئین‌های Wnt از آستروسیت‌ها در پیری تشدید می شود (۵). در مقابل، فعال‌سازی این مسیر مرگ نورون‌های ناشی از Aβ و اختلالات رفتاری را کاهش می‌دهد (۴) و برای انعطاف‌پذیری سیناپسی (Synaptic Plasticity) و انتقال عصبی ضروری است(۶). شکست تمام آزمایشات بالینیِ مبتنی بر داروهای ضد Aβ-طی ۲۵ سال گذشته (۷)، ضرورت اتخاذ راهبردهای ترکیبی نوین را که همزمان چندین عامل پاتوژنیک از جمله اختلالات سیگنالینگ Wntرا هدف قرار می‌دهند، پررنگ می‌سازد.

در این راستا، فعالیت ورزشی هوازی به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی امیدوارکننده مطرح است. شواهد نشان می‌دهند سبک زندگی فعال در بزرگسالان و سالمندان می‌تواند سلامت مغز را بهبود بخشد و اختلالات شناختی مرتبط با افزایش سن را کاهش دهد(۸). به ویژه، فعالیت ورزشی طولانی مدت با شدت متوسط(به مدت ۱۲ هفته) قادر به تحریک سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین از طریق کاهش سطح سرمی پروتئین مهارکننده DKK1 Wnt (Dickkopf-1)در انسان‌ها است (۹). همچنین، بهبود عملکرد شناختی ناشی از ورزش با القای بیان ژن Wnt در هیپوکامپ همراه است (۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعال‌سازی سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین یک مکانیسم بالقوه است که زمینه‌ساز بهبود شناختی مرتبط با سبک زندگی فعال می باشد. جالب‌تر اینکه مهار این مسیر موجب افزایش سطح Aβ می‌شود (۱۰)، که گواهی بر ارتباط دوگانه این مسیر با پاتولوژی اصلی AD است. راهبرد مکمل دیگر، استفاده از رزوراترول RSV (Resveratrol) پلی‌فنول طبیعی موجود در منابعی مانند انگور، بادام‌زمینی و میوه‌ها است (۱۱). مطالعات نشان می‌دهند RSV نه‌تنها از طریق فعال‌سازی مسیر SIRT1/AMPK موجب القای اتوفاژی و مهار آپوپتوز در بافت عصبی(در قشر مغز و هیپوکامپ) می‌شود (۱۲)، بلکه می‌تواند مسیرWnt /بتا-کاتنین را نیز فعال کند. به‌طور مثال، RSV در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار، که به ترتیب به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند، در رده‌های سلولی سرطان کولورکتال انسانی موجب افزایش سطوح Wnt3a و-β کاتنین و مهار GSK-3β شده است (۱۳). همچنین، فعال‌سازی

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

مستقیم این مسیر توسط RSV، اثرات نوروپروتکتیو در مدل بیماری پارکینسون نشان داده است (۱۴).

با وجود اهمیت مسیر Wnt/بتا-کاتنین در عملکرد هیپوکمپ مبتلایان به AD و شواهد مستقل مبنی بر تاثیر مثبت ورزش و RSV بر این مسیر، مطالعه‌ای به بررسی اثر ترکیبی این دو مداخله بر بهبود سیگنالینگ Wnt در مدل‌های AD نپرداخته است. این شکاف دانشی، مانع از درک پتانسیل سینرژیستیک (هم‌افزایی) این راهبردهای غیردارویی شده است. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف پرکردن این خلاء و با فرضیه محوری اثر فزاینده‌تر ترکیب تمرین هوازی و مکمل‌رسانی رزوراترول (نسبت به هر یک به‌تنهایی) بر بهبود بیان ژن‌های کلیدی مسیر Wnt/بتا-کاتنین در هیپوکمپ موش‌های مبتلا به AD طراحی شد. کاربرد نتایج این تحقیق می‌تواند مبنایی برای توسعه پروتکل‌های درمانی ترکیبی غیرتهاجمی و مبتنی بر سبک زندگی جهت تعدیل پاتولوژی AD از طریق تقویت سیگنالینگ Wnt فراهم آورد.

• مواد و روش‌ها

نمونه های پژوهش: تحقیق حاضر با توجه به ماهیت و روش اجرای آن در زمره تحقیقات آزمایشگاهی و تجربی است. در این پژوهش همه آزمایش‌ها بر اساس خط مشی‌های قرارداد هلسینگی انجام شد و قوانین راهنمای مؤسسه ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای با نژاد ویستار و میانگین وزن ۹/۰۸±۲۲۳/۱۷ گرم از مؤسسه پاستور تهیه شد و به آزمایشگاه حیوانی منتقل شدند. دمای محیط ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بود. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. بعد از سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید (پس از یک هفته)، موش‌ها به پنج گروه هفت سری شامل ۱) کنترل (NO)، ۲) آلزایمر-مرجع (AD)، ۳) آلزایمر-تمرین (ADT)، ۴) آلزایمر-رزوراترول (ADRSV)، ۵) آلزایمر-تمرین-رزوراترول (ADTRSV) قرار گرفتند.

نحوه القای آلزایمر: برای القای آلزایمر از آمیلوئید بتای ۴۲-۱ خریداری شده از شرکت سیگما-آلدریچ استفاده شد. ابتدا آمیلوئید بتای ۴۲-۱ در آب مقطر دو بار استریل شده حل و به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد آنکوبه شد. برای جراحی، موش‌ها با تزریق کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی هوش 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 به صورت دو طرفه به آرامی در حدود یک دقیقه تزریق شد. تایید ابتلا به آلزایمر با استفاده از ارزیابی حافظه احترازی غیر فعال انجام شد. برای ارزیابی حافظه احترازی غیر فعال از دستگاه شاتل باکس استفاده شد. این آزمایش در دو روز پشت سر هم انجام می شود. روز اول یا روز آموزش، شامل آموزش دادن حیوان در دستگاه می باشد و روز دوم یا روز آزمون، شامل بررسی یا سنجش میزان حافظه حیوانات آموزش دیده است. در روز آموزش، هر حیوان در محفظه سفید دستگاه قرار می گیرد و پس از گذشت پنج ثانیه درب گیوتینی باز می شود. مدت زمانی که حیوان برای ورود به بخش تاریک دستگاه صبر می کند، ثبت می گردد. حیواناتی که بیش از ۱۰۰ ثانیه از داخل شدن به درون بخش تاریک، خودداری کردند، از ادامه آزمایش ها حذف شدند. پس از ورود حیوان به بخش تاریک درب بسته شده و پس از گذشت ۲۰ ثانیه از دستگاه خارج می شود. ۲۰ دقیقه بعد حیوان مجدداً، درون محفظه روشن قرار می گیرد و پس از ۵ ثانیه درب باز شده، مدت زمان تاخیر ورود حیوان به بخش تاریک ثبت می گردد. پس از ورود حیوان درب بسته شده و تحریک الکتریکی به مدت ۲ ثانیـــه وارد می شود. ۲۰ ثانیه بعد از شوک، حیو ان به قفس نگهداری، منتقل می گردد. دو دقیقه بعد مجدداً، حیوان را در محفظه روشن قرار داده و میزان تاخیرش در ورود به محفظه سیاه ثبت می گردد. اگر تاخیر حیوان بیشتر از ۱۲۰ ثانیه باشد، نشان دهنده این است که یادگیری اجتنابی غیر فعال شکل گرفته است. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، مرحله آزمون برای سنجش حافظه طولانی مدت انجـام می گیـرد. به این صـورت که هر موش در محفظه روشن دستگاه قرار داده و پس از ۵ ثانیه درب باز می شود. سپس مدت زمان تاخیر ورود حیوان به محفظه تاریک ثبت می گردد. در این مرحله حیوان هیچ گونه شوک الکتریکی دریافت نمی کند. در این آزمایش ها سقف زمانی برای توقف موش در محفظه روشن حداکثر ۷۰۰ ثانیه بود. موشی که به یاد می آورد در بخش تاریک دستگاه، شوک دریافت کرده است، تمایلش را برای ورود به این بخش مهار نموده و از ورود به آن اجتناب می کند. کاهش تاخیر در ورود به بخش تاریک نشان دهنده تضعیف حافظه است و افزایش زمان تاخیر نشان دهنده بهبود حافظه می باشد (۱۵).

پروتکل تمرین: برنامه تمرین موش‌های صحرایی AD در جدول ۱ آورده شده است. تمرین ورزشی روی تردمیل از ۲ ماهگی آغاز شد و در ۱۰ ماهگی حیوانات پایان یافت. تمرین به دو مرحله آشنایی با تمرین (دو هفته) و سازگاری با تمرین

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

(هشت هفته) تقسیم شد (جدول ۱). تمرین در شب بین ساعت ۷:۰۰ بعد از ظهر و ۱۰:۰۰ شب در شرایط اتاق تاریک انجام شد تا از استرس ناشی از اختلال در ریتم شبانه‌روزی طبیعی موش‌ها جلوگیری شود. برای تشویق به انجام کامل تمرین از محرک‌های غیر استرس زا مانند لمس پشت موش‌ها استفاده شد(۱۶).

دریافت رزوراترول: رزوراترول (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم از سیگما آلدریچ) یا حجمی معادل آن سالین (محلول نمکی) هر روز صبح (بین ساعت ۸ صبح تا ۱۰ صبح) به مدت ۲ ماه (۸ هفته) به صورت گاواژ و کاملا یکسان به موش‌ها تجویز شد (۱۷). در گروه ترکیبی، دریافت رزوراترول هر روز بین ساعت ۸ صبح تا ۱۰ صبح و پروتکل تمرین بین ساعت ۷:۰۰ بعد از ظهر و ۱۰:۰۰ شب در شرایط اتاق تاریک انجام شد.

روش‌های اندازه‌گیری متغیرها: پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه ها با شرایط کاملاً مشابه و 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 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 با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تاثیر آهنگ شبانه روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید.

طراحی و آماده‌سازی پرایمر: جدول ۲ الگوی پرایمر را نمایش می‌دهد. ابتدا 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.

جدول ۱. برنامه تمرین موش‌های صحرایی AD

هفته	روز در هفته	سرعت تردمیل(متر/دقیقه)	زمان (دقیقه)
اول(آشنایی با تمرین)	دوشنبه	۴	۱۵
	چهارشنبه	۶	۳۰
	جمعه	۸	۴۵
دوم(آشنایی با تمرین)	دوشنبه	۸	۴۵
	چهارشنبه	۱۲	۴۵
	جمعه	۱۸	۴۵
سوم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵
چهارم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵
پنجم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵
ششم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵
هفتم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵
هشتم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵
نهم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵
دهم	دوشنبه- چهارشنبه- جمعه	۱۸	۴۵

جدول ۲. الگوی پرایمر

Genes	Forward primers	Reverse primers	طول محصول (bp)	دمای آنیلینگ (°C)
β-Catenin	5′-ATGCTGAGGAAGAAGATGTGGA-3′	5′-ATGAAACTGCGTGGATGGGA-3′	۱۰۳~	۶۰–۵۸
Wnt	5′-CGACTCAGAGATGGTGGTAGA-3′	5′-AGGAGACGGTTTCAGGGTTG-3′	۳۲۷~	۶۰–۵۸
GAPDH	5′-AGAAGGCTGGAGAAGATGAGG-3′	5′-TTGGTGCCTCGTGTCTTCTGT-3′	۱۲۲~	۶۲–۶۰

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

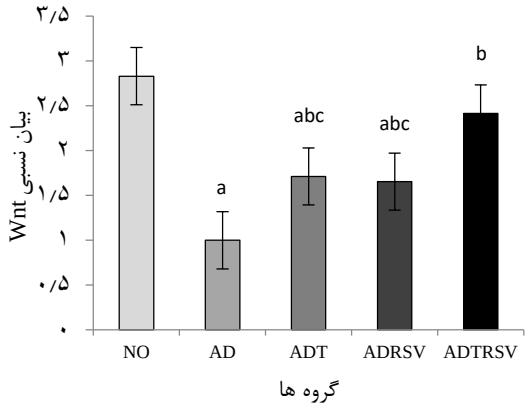
انجام Real time-PCR: ۲۰ میلی‌گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شده، سپس با استفاده از محلول تیازول، RNA کل سلول‌ها استخراج شد. cDNA سنتز شده و جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. cDNA سنتز شده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) و آغازگرهای ذکر شده در جدول ۲ تکثیر شد. برای اندازه گیری mRNA، ۱میکروگرم 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: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ سیکل ۲۰ ثانیه‌ای در حرارت ۹۵°، ۳۰ ثانیه در۶۰° و ۵۰ ثانیه در دمای ۷۲° 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 ژن از فرمول (کنترل) ct – (هدف) ct =Δ ct 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.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها: پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط از آزمون لون، برای تجزیه‌وتحلیل آماری از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان بیان ژن Wnt بافت هیپوکامپ بین گروه‌های مختلف وجود دارد (p=۰/۰۰۰۱، F=۲۰/۶۷۶). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد کاهش معنی‌داری در میزان بیان ژن Wnt در گروه‌های AD (p=۰/۰۰۰۱)، ADT (p=۰/۰۰۰۱) و ADRSV (p=۰/۰۰۰۱) نسبت به NO وجود دارد. همچنین افزایش معنی‌داری در گروه‌های ADT (p=۰/۰۲۵)، ADRSV (p=۰/۰۴۵) و ADTRSV (p=۰/۰۰۰۱) نسبت به AD؛ و ADTRSV نسبت به گروه ADT (p=۰/۰۲۷) و ADRSV (p=۰/۰۱۴) مشاهده شد (شکل ۱).

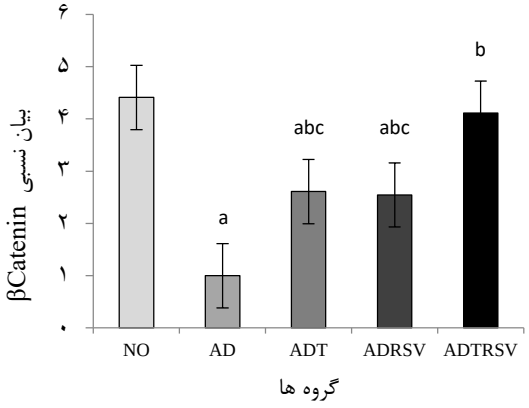
تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان بیان ژن بتا-کاتنین بافت هیپوکامپ بین گروه‌های مختلف وجود دارد (p=۰/۰۰۰۱، F=۱۷/۰۳۳). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد کاهش معنی‌داری در میزان بیان ژن بتا-کاتنین در گروه‌های AD (p=۰/۰۰۰۱) ADT (p=۰/۰۰۰۵) و ADRSV (p=۰/۰۰۴) نسبت به NO وجود دارد. همچنین افزایش معنی‌داری در گروه‌های ADT (p=۰/۰۱۵)، ADRSV (p=۰/۰۲۱) و ADTRSV (p=۰/۰۰۰۱) نسبت به AD؛ و ADTRSV نسبت به گروه ADT (p=۰/۰۲۶) و ADRSV (p=۰/۰۱۸) مشاهده شد (شکل ۲).



شکل ۱. میزان بیان ژن Wnt هیپوکامپ در گروه‌های مختلف (در سطح p<۰/۰۵).

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.



شکل ۲. میزان بیان ژن بتا-کاتنین هیپوکامپ در گروه‌های مختلف (در سطح p<۰/۰۵).

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.

• بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که القای AD ناشی از Aβ باعث کاهش بیان Wnt و بتا-کاتنین بافت هیپوکمپ موش‌ها شد. همراستا با پژوهش حاضر شن و همکاران (۲۰۲۳) در پژوهش خود نشان دادند که القای آلزایمر با استفاده از ترکیب

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

تزریق داخل صفاقی D-گالاکتوز (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و تزریق داخل مغزی Aβ25-35 (۱۰ میکرولیتر) به مدت چهار هفته باعث کاهش بیان پروتئین Wnt1 و بتا-کاتنین در ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌ها شد (۱۰). همچنین لیو و همکاران (۲۰۲۴) مشاهده کردند که به دنبال القای AD بیان پروتئین‌های مسیر سیگنال‌دهی Wnt در سلول‌های HT22 موش ها کاهش یافته و با بر هم خوردن عملکرد شناختی همراه است (۱۸). مهار سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین به دنبال القای AD در موش‌های مسن، ناشی از کاهش بیان پروتئین‌های Wnt و بتا-کاتنین و افزایش بیان DKK1 (آنتاگونیست Wnt) است (۱۹). علاوه بر این در AD، تجمع پروتئین Aβ منجر به کاهش فعالیت مسیر Wnt/بتا-کاتنین در نورون های مغز می‌شود. کاهش بتا-کاتنین منجر به کاهش فعالیت مسیر PI3K/Akt، افزایش استرس اکسیداتیو و افزایش گونه های اکسیژن واکنشی ROS (Reactive Oxygen Species) در میتوکندری سلول‌های مبتلا به AD می‌شود. تولید ROS، رونویسی و آزادسازی ژن‌های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα) و اینترلوکین-۱ Interleukin-1 (IL-1) که مسئول التهاب عصبی هستند را فعال می‌کند(۲۰). بنابراین، فعال شدن مسیر Wnt/بتا-کاتنین ممکن است یک هدف درمانی برای AD باشد. جالب این که در پژوهش حاضر، فعالیت ورزشی هوازی باعث معکوس شدن اثر القای AD بر بیان Wnt/بتا-کاتنین بافت هیپوکمپ موش‌ها شد. در همین راستا، چن و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که القای AD در موش‌های مسن موجب کاهش فعالیت مسیرهای سیگنالینگ PI3K/AKT و Wnt در هیپوکمپ می‌شود؛ با این وجود، ۱۲ هفته مداخله ورزشی (شامل دویدن روی تردمیل، تمرین مقاومتی و تمرین تناوبی) این تغییرات را به حالت عادی بازگرداند (۲۱). زنجانیان و و همکاران (۲۰۲۳) نیز در پژوهش خود نشان دادند که تمرینات اجباری و اختیاری با فعال کردن مسیر سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین باعث کاهش تجمع پلاک‌های Aβ در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۳ می‌شود. دیابت نوع ۳ یا دیابت مغزی اصطلاحی برای آلزایمر است که در آن مقاومت به انسولین به طور انتخابی بر مغز تأثیر می‌گذارد و باعث از دست دادن توانایی شناختی می‌شود. مسیرهای سیگنالینگ Wntدر سیستم عصبی، کاهش علائم بیماری آلزایمر، سنتز انسولین و دیابت نقش دارند (۲۲). هو و همکاران (۲۰۲۳) در پژوهش خود مشاهده کردند که هشت هفته مداخله ورزشی روی تردمیل چرخه سلولی را تنظیم کرده، آپوپتوز را مهار و ترشح فاکتورهای نوروتروفیک را با تنظیم مسیر سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین افزایش می‌دهد، در نتیجه اختلالات شناختی را در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی بهبود می‌بخشد (۸). همان‌طوری که قبلا اشاره شد، پروتئین Dkk1 که از آندودرم احشایی قدامی ترشح می شود، می‌تواند سیگنالینگ Wnt را با القای LRP5/6 مهار کرده و از رشد و تکثیر بیش از حد سلول‌ها جلوگیری کند (۱۹). در بیماران مبتلا به AD و در مغز موش های AD، DKK1 بیش از حد بیان می شود و میزان بیان آن را می توان به طور معنی‌داری از طریق فعالیت ورزشی کاهش داد. رن و همکاران (۲۰۱۷) دریافتند که فعالیت‌بدنی طولانی مدت به طور معناداری DKK1، مهارکننده Wnt را در مقایسه با بیماران کم تحرک مهار می‌کند (۹). فعالیت ورزشی مسیر سیگنال‌دهی Wnt را در موش های APP/PS1 (موش‌های تراریخته‌ای شبه آلزایمر) فعال کرده، اختلال عملکرد سیناپسی را بهبود بخشیده و انعطاف‌پذیری سیناپسی و نوروژنز را در هیپوکامپ تقویت می‌کند (۲۳). در مغز، Aβ قادر است GSK-3β(که در انتقال سیگنال‌های درون‌سلولی نقش دارد) را فعال کند و از این طریق منجر به مهار مسیر سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین می‌شود. تمرین ورزشی روی تردمیل به‌مدت ۱۲ هفته (هر جلسه ۳۰ دقیقه، ۵ روز در هفته) در موش‌ها نشان داد که سطح بیان Wnt3 افزایش می‌یابد، بیان GSK-3β کاهش پیدا می‌کند، مسیر سیگنال‌دهی Wntفعال‌تر می‌شود، نوروژنز افزایش، و حافظه بهبود می‌یابد (۲۴). یکی دیگر از مسیرهای موثر فعالیت ورزشی بر مسیر Wnt/بتا-کاتنین سلول‌های استخوانی می باشد. در AD، تلاقی عوامل مشتق از استخوان و مغز با مهار تشکیل پلاک Aβ، افزایش پاکسازی Aβ از مغز و افزایش عملکرد شناختی همراه است (۲۵). مطالعه قاری و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که پنج هفته فعالیت ورزشی باعث کاهش ترشح اسکلروستین (SOST) از استخوان موش ها شده و در نتیجه بروز و توسعه AD را از طریق مسیر Wnt/بتا-کاتنین بهبود می‌بخشد(۲۶). در مطالعات انسانی در مردان و زنان فعال سطوح پایین‌تری SOST مشاهده شده است (۲۷). پس از فعالیت ورزشی ترشح SOST از استخوان کاهش یافته و در نتیجه میزان گردش آن در خون و همچنین میزان عبور آن در سد خونی-مغز کاهش می‌یابد. در نتیجه مسیر سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین را فعال می‌کند، در نهایت باعث افزایش شکل‌پذیری سیناپسی و نوروژنز شده و سطوح AD و مکانیسم‌های بیولوژیکی این بیماری را کاهش می‌دهد (۲۸). به طور کلی تمرین ورزشی از طریق تعدیل مولکول‌های کلیدی در مسیر Wnt/بتا-کاتنین، اثرات محافظتی در برابر پاتولوژی آلزایمر ایجاد می‌کند. مکانیسم‌های احتمالی مطرح شده در مطالعات حیوانی شامل سرکوب مهارکننده‌های مسیر Wnt

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

(DKK1 و sFRPs)(۲۹)، فعال‌سازی گیرنده‌ها و اجزای سیگنالینگ (افزایشLRP6 ، فعال‌سازی پروتئین Dvl (Dishevelled)) (۳۰)، تثبیت بتا-کاتنین و انتقال به هسته(کاهش تخریب بتا-کاتنین، انتقال هسته‌ای بتا-کاتنین، تأثیر بر پاتولوژی آلزایمر(کاهش تولیدAβ، کاهش هیپرفسفریلاسیون تاو، کاهش سمیتAβ)، تأثیرات عملکردی(افزایش نوروژنز هیپوکامپ، بهبود پلاستیسیته سیناپسی) (۳۱) می باشد.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر افزایش بیان ژن Wnt/بتا-کاتنین بافت هیپوکمپ موش‌های AD به دنبال مصرف RSV بود.

سوریا و همکاران (۲۰۲۳) در پژوهشی نشان دادند که درمان با RSV می‌تواند با فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهیWnt، ظرفیت نوروژنز هیپوکامپ را در مدل‌های AD افزایش دهد و از طریق تحریک سلول‌های بنیادی عصبی، اثرات محافظتی ایجاد کند (۳۲). همچنین دونگ و همکاران (۲۰۲۲) در مدل موش‌های پارکینسونی نشان دادند که RSV سطح پروتئین‌های مسیر سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین را افزایش داده و اثرات محافظت کننده عصبی بر مدل بیماری پارکینسون اعمال می‌کند (۱۴). یانگ و همکاران (۲۰۱۷) نیز در موش‌ها نشان دادند که RSV با افزایش بیان فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) و کاهش بیش‌فعالی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) و غلظت‌های IL-6، CRP و TNF-α پلاسما و تنظیم مسیر Wnt/بتا-کاتنین هیپوکامپ، رفتار افسردگی را در موش‌های بهبود می‌بخشد (۳۳). RSV به دلیل نقش نوروژنیک و پتانسیل بازسازی عصبی‌اش در شرایط پاتولوژیک مانند آلزایمر مورد توجه است. احتمالا بخشی از این اثرات به واسطه‌ی فعال‌سازی پروتئین سیرتونین SIRT1 (Sirtunin) و تاثیر آن بر سیگنالینگ Wnt و تنظیم چرخه سلولی اعمال می‌شود. RSV دارای خواص ضد التهابی قوی است که عمدتاً ناشی از مهار فعال‌سازی میکروگلیا و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α است؛ این امر منجر به کاهش التهاب عصبی و تخریب ناشی از استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۵، ۳۴). از سوی دیگر، RSV از طریق فعال‌سازیSIRT1، عملکرد عوامل آپوپتوزی مانند p53 و FOXOرا تعدیل کرده و مسیرهای کلیدی بقا و تکثیر سلولی شاملAMPK، PI3K/Akt و BDNF را تنظیم می‌کند که همگی به اثرات نوروپروتکتیو آن در آلزایمر کمک می‌کنند (۱۲). به طور ویژه، SIRT1 تنظیم‌کننده‌ی مثبت مهمی برای مسیر سیگنالینگ Wnt محسوب می‌شود: ۱) SIRT1 با داستیلاسیون و فعال‌سازی پروتئین‌های Dvl، که اجزای ضروری انتقال سیگنال Wnt هستند، به مهار کمپلکس تخریب بتا-کاتنین و تثبیت آن کمک می‌کند (۳۶). ۲) SIRT1 فعالیت کینازی GSK-3β را مهار می‌کند که این امر به تثبیت بیشتر بتا-کاتنین، فعال‌سازی رونویسی ژن‌های هدف Wnt و تقویت فرآیندهایی مانند سیناپتوژنز منجر می‌شود (۱۳). ۳) شواهدی نشان می‌دهد SIRT1 ممکن است با داستیلاسیون پروتئین مهارکننده‌ی قویWnt، یعنیDkk1، پایداری یا فعالیت آن را کاهش داده و به طور غیرمستقیم سیگنالینگ Wnt را تقویت کند (۳۷). مجموع این اثراتSIRT1 بر مسیرWnt، همراه با تنظیم سایر مسیرهای بقا، در نهایت به تقویت نوروپلاستیسیته (شامل نوروژنز و سیناپتوژنز) و محافظت عصبی در برابر پاتولوژی آلزایمر منجر می‌شود. بنابراین، فرض می‌شود که RSV می‌تواند سیگنال‌های Wnt را به روش‌های مختلف با افزایش SIRT1 تعدیل کند.

در پژوهش حاضر ترکیب فعالیت ورزشی هوازی و مصرف RSV اثر بهتری نسبت به هر کدام به تنهایی بر بیان ژن Wnt/بتا-کاتنین بافت هیپوکمپ داشت. مطالعات محدودی اثر ترکیب تمرین و RSV را بر این مسیر در مدل موش‌های AD مورد بررسی قرار دادند. در محدود مطالعه‌ای که توسط برودریچ و همکاران (۲۰۲۰) انجام شد، مشاهده شد که پنج ماه تمرین هوازی منظم برخی از نشانگرهای مربوط به محافظت عصبی در مدل موشی xTg-AD۳ مبتلا به AD را بهبود بخشید، اما هنگامی که با RSV ترکیب شد، مزایای به دست آمده بیشتر شد (۳۸). مطالعه لیو و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که تمرین و RSV و ترکیب این دو باعث افزایش SIRT1 در موش‌های مسن می‌شود (۳۹). علاوه بر این، اختلال در مسیر-Wnt/β cateninدر پاتولوژی AD به‌خوبی مستند شده است و عوامل متعددی از جمله افزایشROS، التهاب عصبی پایدار و افزایش سایتوکاین‌های التهابی پیش‌برنده‌ی این اختلال هستند (۳۸). به عنوان مثال، به‌طور خاص، نشان داده‌شده که سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α می‌توانند بیان مهارکننده‌های کلیدی مسیر Wnt مانند Dkk1 را افزایش دهند و به‌طور مستقیم سیگنالینگ را مختل کنند (۳۹). مطالعات متعددی حاکی از آن است که هم تمرین ورزشی و هم RSV به‌طور مستقل قادر به تعدیل این عوامل اختلال‌زا هستند؛ تمرین ورزشی با کاهش استرس اکسیداتیو (کاهشROS) (۴۰)، مهار فعال‌سازی میکروگلیا و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی (۴۱)، و همچنین افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF که با مسیر Wnt تعامل مثبت دارد (۴۲)، عمل می‌کند. به‌طور موازی، RSV از طریق فعال‌سازی SIRT1 و سایر مسیرها، اثرات

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

آنتی‌اکسیدانی قوی (خنثی‌سازیROS) (۴۳)، خواص ضد التهابی (کاهش TNF-α و سایتوکاین‌ها) (۳۵، ۳۴)، و تنظیم مثبت مسیرهای بقای سلولی (از جمله تقویت غیرمستقیم Wnt) (۳۷، ۳۶، ۱۲) اعمال می‌کند. با توجه به این مکانیسم‌های مکمل و مستقل، نتایج حاضر که بهبود معنی‌دارتری در متغیرهای مرتبط با مسیرWnt /بتا-کاتنین در گروه ترکیبی (تمرین+RSV) نسبت به گروه‌های منفرد مشاهده شد، به‌طور قوی نشان‌دهنده‌ی اثر هم‌افزایی (سینرژیسم) این دو مداخله است. این هم‌افزایی احتمالاً ناشی از حمله‌ی همزمان به چندین عامل اختلال‌زای پیش‌برنده‌ی نقص Wnt در AD (ROS، التهاب، مهارکننده‌ها) از طریق کانال‌های مختلف ولی مرتبط می‌باشد.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می توان به عدم اندازه‌گیری سطوح یا فعالیت پروتئین SIRT1 اشاره کرد. ارزیابی SIRT1 می‌توانست نقش واسطه‌ای کلیدی آن در اثرات گزارش‌شده‌ی RSV (و احتمالاً تمرین) بر سیگنالینگWnt /بتا-کاتنین را مستقیماً تأیید کند و درک مکانیسمی را به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشد(۴۴). از دیگر محدودیت ها، استفاده از مدل حاد القای آلزایمر با تزریق داخل هیپوکامپی آمیلوئید بتای ۴۲-۱ بود، که این روش لزوماً تمام جنبه‌های پیچیده‌ی پاتولوژی AD مرتبط با افزایش سن (نظیر تجمع تدریجی تاو، اختلال متابولیک مزمن، تغییرات عروقی) را شبیه‌سازی نمی‌کند (۴۵). بنابراین، تعمیم‌پذیری نتایج ممکن است نیازمند احتیاط باشد.

نتیجه‌گیری

القای AD با کاهش بیان ژن Wnt/بتا-کاتنین همراه بود و فعالیت ورزشی هوازی و تجویز RSV این روند را بهبود بخشید. با توجه به نتایج تحقیق که اثرات محافظتی فعالیت‌بدنی و RSV بر تنظیم نوروژنز هیپوکامپ از طریق مسیر سیگنال‌دهی Wnt را نشان می دهد، می‌توان از این دو روش درمانی برای بهبود بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی از قبیل AD استفاده کرد.

حمایت مالی

این پژوهش با هزینه شخصی نویسندگان انجام شد.

تعارض منافع

در این پژوهش هیچ گونه تضاد منافعی برای نویسندگان وجود ندارد.

تقدیر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد گروه علوم ورزشی دانشگاه ایلام است، بدین وسیله از تمامی افرادی که در این پژوهش ما را یاری کردند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر دارای کد اخلاق IR.ILAM.REC.1403.021 که در دانشگاه ایلام به تصویب رسیده است.

References

1. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. Cell. 2019;3;179(2):312-39. doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001.
2. Xu K, Wang M, Zhou W, Pu J, Wang H, Xie P. Chronic D-ribose and D-mannose overload induce depressive/anxiety-like behavior and spatial memory impairment in mice. Transl Psychiatry. 2021;11(1):90. doi:10.1038/s41398-021-01456-3.
3. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (Transl Res Clin Interv). 2018;4:575-90. doi:10.1016/j.trci.2018.06.001.
4. Rao YL, Ganaraja B, Suresh PK, Joy T, Ullal SD, Manjrekar PA, et al. Effect of resveratrol and combination of resveratrol and donepezil on the expression of microglial cells and astrocytes in Wistar albino rats of colchicine-induced Alzheimer's disease. 3 Biotech. 2023;13(9):1-14. doi:10.1007/s13205-023-03539-2.
5. Hirata Y, Tsunekawa Y, Takahashi M, Oh-Hashi K, Kawaguchi K, Hayazaki M, et al. Identification of novel neuroprotective N, N-dimethylaniline derivatives that prevent oxytosis/ferroptosis and localize to late endosomes and lysosomes. Free Radic Biol Med. 2021;174:225-35. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.015.
6. Zhang X, Jiang L, Chen H, Wei S, Yao K, Sun X, et al. Resveratrol protected acrolein-induced ferroptosis and insulin secretion dysfunction via ER-stress-related PERK pathway in MIN6 cells. Toxicology. 2022;465:153048. doi:10.1016/j.tox.2022.153048.
7. Li S, He Y, Chen K, Sun J, Zhang L, He Y, et al. RSL3 drives ferroptosis through NF-κB pathway activation and GPX4 depletion in glioblastoma. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:7420187. doi:10.1155/2021/7420187.
8. Wu S, Zhang Y, Kou X. Treadmill exercise improves cognitive dysfunction in diabetic rats. Chin J Tissue Eng Res. 2023;27(2):208. doi:10.3969/j.issn.2095-4348.2023.02.015.
9. Kim TH, Chang JS, Park K-S, Park J, Kim N, Lee JI, et al. Effects of exercise training on circulating levels of Dickkpof-1 and secreted frizzled-related protein-1 in breast cancer survivors: A pilot single-blind randomized controlled trial. PLoS One. 2017;12(2):e0171771. doi:10.1371/journal.pone.0171771.
10. Shan X, Lv S, Huang P, Zhang W, Jin C, Liu Y, et al. Classic famous prescription kai-xin-san ameliorates Alzheimer's disease via the Wnt/β-catenin signaling pathway. Mol Neurobiol. 2023:1-16. doi:10.1007/s12035-023-03528-2.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

11. Fisher E, Wood SJ, Elsworthy RJ, Upthegrove R, Aldred S. Exercise as a protective mechanism against the negative effects of oxidative stress in first-episode psychosis: a biomarker-led study. Transl Psychiatry. 2020;10(1):254. doi:10.1038/s41398-020-00877-6.

12. Chiang M-C, Nicol CJ, Cheng Y-C. Resveratrol activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced inflammation and oxidative stress. Neurochem Int. 2018;115:1-10. doi:10.1016/j.neuint.2017.11.003.

13. Seyyedsalehi MS, Saboor-Yaraghi AA, Koohdani F, Amiri F, Norouzzadeh M, Kalikias Y, Talebi S, Pasalar P, Berahmeh A, Shemirani F, Mahmoodi M. Resveratrol affects β-catenin and GSK-3β gene expression in Wnt-signalingpathway in HCT-116 human colorectal cancer cells. Basic & Clinical Cancer Research. 2018;30;10(1):22-33. bccr.tums.ac.ir/index.php/bccrj/article/view/272

14. Dong Y, Wang Z, Yan Z, Wu C, Yang T, Qiu H. Neuroprotective effects of resveratrol on a mouse model of Parkinson's disease via the Wnt/Beta-Catenin signaling pathway. Indian J Pharm Sci. 2022;84:959. doi:10.36468/pharmaceutical-sciences.736.

15. 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. J. Ilam Uni. Med. Sci. 2019; 27 (1) :1-12. doi: 10.29252/sjimu.27.1.1

16. Wu C, Yang L, Li Y, Dong YA, Yang B, Tucker LD, Zong X, Zhang Q. 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.

17. 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.21884.

18. Liu J, Wei AH, Liu TT, Ji XH, Zhang Y, Yan F, et al. Icariin ameliorates glycolytic dysfunction in Alzheimer's disease models by activating the Wnt/β-catenin signaling pathway. FEBS J. 2024. doi:10.1111/febs.17055.

19. García-Velázquez L, Arias C. The emerging role of Wnt signaling dysregulation in the understanding and modification of age-associated diseases. Ageing Res Rev. 2017;37:135-45. doi:10.1016/j.arr.2017.07.001.

20. Harris RA, Tindale L, Cumming RC. Age-dependent metabolic dysregulation in cancer and Alzheimer's disease. Biogerontology. 2014;15:559-77. doi:10.1007/s10522-014-9501-x.

21. Chen D, Zhang Y, Zhang M, Chang J, Zeng Z, Kou X, et al. Exercise attenuates brain aging by rescuing down-regulated Wnt/β-catenin signaling in aged rats. Front Aging Neurosci. 2020;12:105. doi:10.3389/fnagi.2020.00105.

22. Zanjanian S, Kordi MR, Ravasi AA. Comparison of the effect of voluntary exercise in enriched environment and forced exercise on Wnt-5a expression and Amyloid Beta accumulation in hippocampus of rats with type 3 diabetes. Daneshvar Med. 2023;30(5):62-78.

23. Xiao HH, Chen JC, Li H, Li RH, Wang HB, Song HP, et al. Icarisid II rescues cognitive dysfunction via activation of Wnt/β-catenin signaling pathway promoting hippocampal neurogenesis in APP/PS1 transgenic mice. Phytother Res. 2022;36(5):2095-108. doi:10.1002/ptr.7480.

24. Kim D-Y, Jung S-Y, Kim K, Kim C-J. Treadmill exercise ameliorates Alzheimer disease-associated memory loss through the Wnt signaling pathway in the streptozotocin-induced diabetic rats. J Exerc Rehabil. 2016;12(4):276. doi:10.12965/jer.1632744.355.

25. Khrimian L, Obri A, Ramos-Brossier M, Rousseaud A, Moriceau S, Nicot AS, Mera P, Kosmidis S, Karnavas T, Saudou F, Gao XB. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition. Journal of Experimental Medicine. 2017;214(10):2859-73. doi.org/10.1084/jem.20171320

26. Ghari M, Fathi E, Farahzadi R. The role of Wnt/β-catenin signaling pathway in blood leukemias. Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ. 2018;15(2):149-64. http://bloodjournal.ir/article-1-1156-en.html.

27. Gardinier JD, Rostami N, Juliano L, Zhang C. Bone adaptation in response to treadmill exercise in young and adult mice. Bone Rep. 2018;8:29-37. doi:10.1016/j.bonr.2018.01.004.

28. Xiang T, Zhang S, Cheng N, Ge S, Wen J, Xiao J, et al. Oxidored-nitro domain-containing protein 1 promotes liver fibrosis by activating the Wnt/β-catenin signaling pathway in vitro. Mol Med Rep. 2017;16(4):5050-4. doi:10.3892/mmr.2017.7054.

29. Aghaizu ND, Jin H, Whiting PJ. Dysregulated Wnt signalling in the Alzheimer's brain. Brain Sciences. 2020;10(12):902. doi.org/10.3390/brainsci10120902.

30. Kang J, Liu M, Yang Q, Dang X, Li Q, Wang T, Qiu B, Zhang Y, Guo X, Li X, Liu Y. Exercise training exerts beneficial effects on Alzheimer's disease through multiple signaling pathways. Frontiers in Aging Neuroscience. 2025;17:1558078. doi.org/10.3389/fnagi.2025.1558078.

31. Tong XK, Royea J, Hamel E. Simvastatin rescues memory and granule cell maturation through the Wnt/β-catenin signaling pathway in a mouse model of Alzheimer's disease. Cell death & disease. 2022;13(4):325. https://doi.org/10.1038/s41419-022-04784-y.

32. Surya K, Manickam N, Jayachandran KS, Kandasamy M, Anusuyadevi M. Resveratrol mediated regulation of hippocampal neuroregenerative plasticity via SIRT1 pathway in synergy with Wnt signaling: Neurotherapeutic implications to mitigate memory loss in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2023;94(s1):S125-S40. doi:10.3233/JAD-220418.

33. Yang X-H, Song S-Q, Xu Y. Resveratrol ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior: involvement of the HPA axis, inflammatory markers, BDNF, and Wnt/β-catenin pathway in rats. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017:2727-36. doi:10.2147/NDT.S147724.

34. Yang X, Xu S, Qian Y, Xiao Q. Resveratrol regulates microglia M1/M2 polarization via PGC-1α in conditions of neuroinflammatory injury. Brain Behav Immun. 2017;64:162-72. doi:10.1016/j.bbi.2017.02.014.

35. Hoda U, Agarwal NB, Vohora D, Parvez S, Raisuddin S. Resveratrol suppressed seizures by attenuating IL-1β, IL1-Ra, IL-6, and TNF-α in the hippocampus and cortex of kindled mice. Nutr Neurosci. 2017;20(9):497-504. doi:10.1080/1028415X.2017.1299465.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

36. Holloway KR, Calhoun TN, Saxena M, Metoyer CF, Kandler EF, Rivera CA, et al. SIRT1 regulates Dishevelled proteins and promotes transient and constitutive Wnt signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(20):9216-21. doi:10.1073/pnas.1002787107.

37. Hussain M, Rao M, Humphries AE, Hong JA, Liu F, Yang M, et al. Tobacco smoke induces polycomb-mediated repression of Dickkopf-1 in lung cancer cells. Cancer Res. 2009;69(8):3570-8. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2726.

38. Broderick TL, Rasool S, Li R, Zhang Y, Anderson M, Al-Nakkash L, et al. Neuroprotective effects of chronic resveratrol treatment and exercise training in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2020;21(19):7337. doi:10.3390/ijms21197337.

39. Liao Z-Y, Chen J-L, Xiao M-H, Sun Y, Zhao Y-X, Pu D, et al. The effect of exercise, resveratrol or their combination on Sarcopenia in aged rats via regulation of AMPK/Sirt1 pathway. Exp Gerontol. 2017;98:177-83. doi:10.1016/j.exger.2017.08.004.

40. Ren J, Xiao H. Exercise intervention for Alzheimer's disease: unraveling neurobiological mechanisms and assessing effects. Life. 2023;13(12):2285. doi.org/10.3390/life13122285.

41. Cantón-Suárez A, Sánchez-Valdeón L, Bello-Corral L, Cuevas MJ, Estébanez B. Understanding the molecular impact of physical exercise on Alzheimer's disease. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(24):13576. doi.org/10.3390/ijms252413576.

42. Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, Lee SW, Pulli B, Clemenson GD, Kim E, Rompala A, Oram MK, Asselin C, Aronson J. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. Science. 2018;361(6406):eaan8821. doi: 10.1126/science.aan8821.

43. AlHayani DA, Kubaev A, Uthirapathy S, Mandaliya V, Ballal S, Kalia R, Arya R, Gabble BC, Alasheqi MQ, Kadhim AJ. Insights Into the Therapeutic Potential of SIRT1-modifying Compounds for Alzheimer's Disease: A Focus on Molecular Mechanisms. Journal of Molecular Neuroscience. 2025;75(1):29. doi.org/10.1007/s12031-025-02324-9.

44. Cao W, Li H, Fan K, Tuya W. Respiratory Syncytial Virus Enhances SIRT2 Expression Through Wnt/?-Catenin Signaling to Promote Lung Cancer Progression. Jundishapur Journal of Microbiology. 2025;18(5):1-3. doi.org/10.5812/jjm-158800.

45. Padmakumar S, Taha MS, Kadakia E, Bleier BS, Amiji MM. Delivery of neurotrophic factors in the treatment of age-related chronic neurodegenerative diseases. Expert opinion on drug delivery. 2020;17(3):323-40. doi.org/10.1080/17425247.2020.1727443.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]

The Effect of Aerobic Exercise Combined with Resveratrol Supplementation on Hippocampal Wnt/β-Catenin Gene Expression in Alzheimer's-Afflicted Rats

*Ranjbar M[1], Naghibzadeh M[*2], Abdi A[3], Torabi Palat Kaleh Gh[4]*

1- MSc student in Sport Physiology, Department of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran

*2- *Corresponding author: Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran. Email:* m.naghibzadeh@ilam.ac.ir

3- Dep of Sport Physiology Faculty of Physical Education and Sport Sciences , Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

4- Department of Sport Physiology, University Langerud non-governmental Qadir, Langerud, Iran.

Received 1 Jul, 2025 **Accepted 25 Aug, 2025**

Background and Objectives: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of age-related dementia, characterized by cognitive impairment and memory deficits. Studies have indicated that dysregulated Wnt/β-catenin signaling plays a significant role in AD pathogenesis. The present study aimed to investigate the efficacy of aerobic exercise combined with resveratrol supplementation on Wnt/β-Catenin gene expression in the hippocampus of Alzheimer's model rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 35 male Wistar rats were divided into five groups: Control (NO), Alzheimer's (AD), Alzheimer's-Training (ADT), Alzheimer's-Resveratrol (ADRSV) and Alzheimer's-Training-Resveratrol (ADTRSV). Beta-42-1 amyloid was used to induce Alzheimer's. The ADRSV and ADTRSV groups received daily resveratrol (20 mg/kg) orally during the intervention period. The eight-week aerobic exercise program consisted of treadmill running performed at speeds of 6-18 meters per minute per session, five days per week. All samples were anesthetized with chloroform and sacrificed under identical conditions at baseline (48 hours after the last exercise session and following a 12-14 hour fast). Wnt/β-catenin gene expression was measured using real-time PCR. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test at a significance level of $p<0.05$.

Results: AD induction caused a significant decrease in Wnt and β-Catenin expression compared to the NO group ($p=0.0001$). Exercise and RSV administration significantly increased Wnt expression ($p=0.025$ and $p=0.045$, respectively) and β-Catenin expression ($p=0.015$ and $p=0.021$, respectively) compared to the AD group. Furthermore, a significant increase in Wnt and β-Catenin expression levels was observed in the ADTRSV group compared to both the ADT group ($p=0.027$ and $p=0.026$, respectively) and the ADRSV group ($p=0.014$ and $p=0.018$, respectively).

Conclusion: Considering the results of the study that show the protective effects of physical activity and RSV on the regulation of hippocampal neurogenesis through the Wnt signaling pathway in the hippocampus of mice with AD, these two therapeutic methods can be used to improve neurodegenerative diseases such as AD.

Keywords: Exercise, Resveratrol, Wnt Signaling Pathway, Hippocampus, Alzheimer Disease

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.66224/nsft.21.1.35]