

## Research Paper

## Gene Expression Changes of Pro and Anti-Apoptotic Indices in Liver Tissue and Insulin Resistance Index after HIIT and Thyme Extract in Obese Type 2 Diabetic Rats

N. Afravi<sup>1</sup>, H. Abednatanzi<sup>2</sup>, M. Helalizadeh<sup>3</sup>, M. Gholami<sup>4</sup>

1-Ph.D. Student of Exercise physiology, Science and research branch, Islamic Azad University, Faculty of Humanities, Department physical education and sport science, Tehran, Iran.

2-Assistant Professor of Exercise Physiology, Science and research branch, Islamic Azad University, Faculty of Humanities, Department physical education and sport science, Tehran, Iran (Corresponding author).

3-Assistant Professor of Exercise Physiology, Sport Sciences Research Institute, Sport Medicine Research Center, Tehran, Iran.

4- Associate Professor of Exercise Physiology, Science and research branch, Islamic Azad University, Faculty of Humanities, Department physical education and sport science, Tehran, Iran.

Received: 2021/03/18

Accepted: 2021/09/25

### Abstract

Type 2 diabetes is the most common endocrine disease that occurs due to glucose intolerance due to imbalance between reserves and insulin demand. Diabetes can also cause damage and cell death or apoptosis. The purpose of this study was to study the gene expression changes in apoptotic and anti-apoptotic indices in liver tissue and insulin resistance index after HIIT and *Zataria multiflora* extract in obese type 2 diabetic rats. The statistical population consisted of male Wistar rats weighing  $110 \pm 20$  g, with 4-week-old male selected from Royan Institute. Wistar rats with the aim of familiarizing themselves with the environment for two weeks, were kept at about  $190 \pm 20$  gr. All rats were fed a high-fat diet (45 to 60% fat) for 5 months or 20 weeks. After the rats became obese and reached an average weight of about  $407 \pm 50$  g, to create a type 2 diabetic model, 25 mg STZ at a low dose per kg body weight was injected intraperitoneally as fasting glucose between 150 to 400 mg/dl was considered as a criterion for diabetes. All rats were diabetic and were divided into 4 groups (control, HIIT, Thyme, HIIT-Thyme). Rats with fasting glucose between 150 and 400 mg / dL were considered to have type 2 diabetes. HIIT protocol and gavage performed for eight weeks, five sessions per week with 2-minute alternation of 2 and 8 intervals with 80 to 90% vo2max and a one-minute rest cycle with 50 to 56% vo2max. Thyme extract was given by gavage at a dose of 200 mg / kg 5 days a week for eight week. Insulin resistance index was calculated using the formula and the expression of liver tissue apoptotic genes was also measured by RT-PCR. Statistical analysis was performed with one-way ANOVA and two-factor analysis of variance test for comparison between groups and determination of the effect size and post-hoc method. A significant level of  $p \leq 0.05$  was considered. Compared to the control group, HIIT led to a significant reduction in glucose and insulin resistance index ( $P < 0.05$ ). Periodic exercise

1. Email: naderafrazi@gmail.com

2. Email: abednazari@gmail.com

3. Email: mhelizadeh@yahoo.com

4. Email: gholami\_man@yahoo.com



and thyme extract also decreased Bax gene expression and increased Bcl2 expression in hepatocytes compared with controls ( $P < 0.05$ ). The results showed that HIIT with thyme extract in diabetic rats led to improved glycemic profile and changes in glucose and insulin levels, as well as positive and appropriate changes in the expression of hepatic and anti-apoptotic genes.

**Keywords :** HIIT, Type 2 Diabetes, Thyme, Apoptosis, Liver

## Extended Abstract

### Background and purpose

Type 2 diabetes is the most common endocrine disease occurs due to glucose intolerance as a result of imbalance between reserves and insulin demand. Diabetes can also cause damage and cell death or apoptosis (1,2). The purpose of this study was to study the gene expression changes in apoptotic and anti-apoptotic indices in liver tissue and insulin resistance index after HIIT and *Zataria multiflora* (Thyme) extract in obese type 2 diabetic rats. Intense interval training is usually performed with intensities above 90% of the maximum heart rate and short rest periods and a training duration of less than 20 minutes. Due to *Zataria multiflora* anti-oxidant and anti-diabetic, anti-cancer, anti-inflammatory effects, various drugs are obtained from thyme.

### Materials and Methods

The statistical population of the study consisted of male Wistar rats weighing  $110 \pm 20$  g, with 4-week-old male selected from Royan Institute. Wistar rats with the aim of familiarizing themselves with the environment for two weeks, were kept at about  $190 \pm 20$  gr. All rats were fed a high-fat diet (45 to 60% fat) for 5 months or 20 weeks. After the rats became obese and reached an average weight of about  $407 \pm 50$  g, to create a type 2 diabetic model, 25 mg STZ at a low dose per kg body weight was injected intraperitoneally while fasting glucose between 150 to 400 mg/dl was considered as a criterion for diabetes. All rats were diabetic and were divided into 4 groups control (n=6), HIIT (n=8), thyme (n=4), HIIT-thyme (n=7). HIIT protocol was performed for five sessions per week with 2-minute alternation of 2 and 8 intervals with 80 to 90%  $VO_{2max}$  and a one-minute rest cycle with 50 to 56%  $vo_{2max}$ , with a gradual increase in extreme frequency from 22 to 38 meters per minute and a rest period of 16 to 22 meters per minute for 15 to 34 minutes by running on a treadmill. Running time increased from 16 minutes in the first week to 34 minutes in the eighth week. Thyme extract was given by gavage at a dose of 200 mg / kg 5 days a week for eight week. At the end of the training period and 48 hours after the last training session, the experimental training groups and after 12 hours of fasting, the rats were anesthetized and sacrificed by ether anesthetic. Blood samples were collected



from the heart. Glucose was measured using an auto-analyzer. Insulin measured by a special kit of Pars Azmoun Company. The insulin resistance index was calculated using the formula and the expression of liver tissue apoptotic genes was also measured by RT-PCR. Statistical analysis was performed with one-way ANOVA and two-factor analysis of variance test for comparison between groups and determination of the effect size and post-hoc method.

### Findings

According to the results, these findings were observed :

1. The mean weight (g) in the experimental groups of exercise (373.12), thyme (332.25) and exercise-thyme (352.71) groups increased slightly compared to control group (317).
2. The mean concentration of glucose (mg/dL) in the exercise group (138.25) was significantly lower than the control group (333.83) (C&E.  $P = 0.001$ ) and also in the exercise-thyme group (121.28), there was no significant difference ( $P = 0.992$ ) compared to the thyme group (117). Moreover, in the thyme-exercise group, there was a significant decrease ( $P = 0.001$ ) compared to the control group. Also, HIIT led to a significant reduction in glucose and insulin resistance index ( $P < 0.05$ ). HIIT along with thyme extract decreased Bax gene expression and increased Bcl2 expression in hepatocytes ( $P < 0.05$ ).
3. The mean insulin concentration ( $\mu\text{UI} / \text{ml}$ ) in the exercise group (6.22) was significantly higher than the control group (3.89) ( $P = 0.005$ ), and in the exercise-thyme group (9.64) was not significantly different compared to the thyme group (11.22) ( $P = 0.218$ ); however, the thyme group had a significant increase compared to the control group.
4. The mean insulin resistance index (HOMA) in the exercise group (2.04) and thyme-exercise (1.69) was significantly lower than the control group (3.18) but thyme group (3.24) was not significantly different from the control group ( $P = 0.994$ ).
5. The mean expression ratio of Bax gene in periodic exercise group (0.29) and exercise-thyme group (0.37) was significantly reduced compared to control group, but its expression in thyme group (1.06) was not significantly different from control group (1.11) ( $P = 0.996$ ).
6. The mean expression ratio of Bcl2 gene in the interval exercise group (1.73) and the exercise-thyme group (1.27) was significantly increased compared to the control group (1.07) but its expression in the thyme group (0.81) was not significantly different from the control group (1.07), ( $P = 0.947$ ).



## Conclusion

HIIT with thyme extract in diabetic rats led to improved glycemic profile and changes in glucose and insulin levels, as well as positive and appropriate changes in the expression of hepatic and anti-apoptotic genes.

## Article Messages

In general, according to the research findings, it can be concluded that interval exercise training, especially along with thyme consumption, can reduce the expression of apoptotic genes such as Bax and increase the expression of anti-apoptotic genes such as Bcl2. This context is consistent with the literature (3,4,5) and is effective in improving glucose levels due to the effect of genetic components which are remarkable in liver glucose release and in type 2 diabetic patients, too. Moreover, thyme due to having various vitamin, protein and phenolic compounds has a good influence on insulin sensitivity and also antioxidant and anti-inflammatory roles, and may regulate the metabolism of carbohydrates, especially glucose, and also regulate lipid metabolism, reduce hyperglycemia and dyslipidemia, and similarly reduce insulin resistance. It consequently prevents oxidative stress and inflammatory responses in people with type 2 diabetes, which is exercise-related diabetes type and is usually associated with overweight and obesity (6,7). However, thyme consumption alone may not change much the apoptotic and anti-apoptotic genes (8). Therefore, the use of aerobic exercise training programs, especially interval exercises may improve the effectiveness of herbal supplementation in type 2 diabetes treatment. However, further studies in this field are necessary.

**Keywords:** HIIT, Type 2 Diabetes, Thyme, Apoptosis, Liver

## References:

- 1- Chahardoli M, Mahmoodi M, Hajizadeh M, Khoramdel Azad H, Khoshdel A, Mirzaei M. Effect of Aloe Vera hydroalcoholic extract on blood glucose, serum insulin and the key enzymes in metabolic pathways of glycolysis and gluconeogenesis in hepatocytes of type 1 diabetic rats. JRUMS. 2015; 13 (8):669-682 (Persian). URL : <http://journal.rums.ac.ir/article-1-2296-en.html>
- 2- Jabbari E, Gholami M, Nikbakht H, Shakeri N, Ghazaliyan F. Effect of aerobic training and L-carnitine supplementation on some apoptotic factors in diabetic rat liver. RJMS. 2019; 26 (7) :131-140 URL : <http://rjms.iuums.ac.ir/article-1-5798-fa.html>
- 3- Shokrolahi Ardakani A, Abednatanzi H, and et.al. The effect of resistance training on G6pase gene expression in liver hepatocytes, glucose and insulin resistance levels in type 2 diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Obesity, Volume 12, Number 14 1, Spring 2020. URL : <http://ijdo.ssu.ac.ir/article-1-544-en.html>
- 4- Doustar Y, Mohajeri D, Rezaei A. Effects of grape seed extract on heart cells apoptosis in streptozotocin induced diabetic rats. Med Sci J Islam Azad Uni; 2012. 21(3) : 168-74. URL : <http://tmuj.iautmu.ac.ir/article-1-494-fa.html>
- 5- Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of exercise training on bcl-2 and Bax gene



- expression in the rat heart. *Gene Cell Tissue*; 2015.2(4): e32833. Doi : 10.17795/gct-32833.
- 6- Godin G, Desharnais R, Valois P, Lepage L, Jobin J, Bradet R. Differences in perceived barriers to exercise between high and low intenders : observations among different populations. *American Journal Health Promotion*, 1994. (8)4, 279-285. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-8.4.279>
- 7- Akbarzadeh A, Fattahi bafghi A. The effect of high intensity interval training combined with curcumin supplementation on Plasma glucose concentration and insulin resistance in diabetic rats. *JSSU*. 2018; 25 (12):961-969 URL : <http://jssu.ssu.ac.ir/article-1-4261-en.html>. [Persian].
- 8- Rana P, Soni G. Antioxidant potential of thyme extract : alleviation of N-nitrosodie thylamine - induced oxidative stress. *Hum Experiment Toxicol* 2008; 27 : 215-21. DOI: 10.1177/0960327108088970.



## تغییرات بیان ژن شاخص‌های پرو و آنتی‌آپوپتوزیک بافت کبد و مقاومت به انسولین پس از تمرین تناوبی و مصرف عصاره آویشن در رت‌های دیابتی نوع دو

نادر عفرای<sup>۱</sup>، حسین عابد نطنزی<sup>۲</sup>، معصومه هلالی‌زاده<sup>۳</sup>، ماندانا غلامی<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی

۲- استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی (نویسنده مسئول)

۳- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران

۴. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۰۳

### چکیده

دیابت می‌تواند باعث وارد کردن صدمه بافتی و مرگ سلولی یا آپوپتوز در برخی بافت‌های حیاتی مثل کبد شود. پژوهش حاضر با هدف مطالعه تغییرات بیان ژن آپوپتوزی و آنتی‌آپوپتوزی بافت کبد و شاخص مقاومت به انسولین پس از انجام دادن تمرین تناوبی و مصرف عصاره آویشن شیرازی در رت‌های چاق دیابتی نوع دو انجام شد. در این مطالعه، ۳۶ سر رت نر ویستار چهار هفته‌ای در دامنه وزنی  $20 \pm 110$  گرم از مؤسسه رویان با هدف آشنایی با محیط برای دو هفته نگهداری شدند و به حدود  $20 \pm 190$  گرم رسیدند. همه رت‌ها برای مدت ۲۰ هفته با رژیم پرچرب تغذیه شدند تا به میانگین وزنی حدود  $50 \pm 407$  گرم رسیدند. برای ایجاد مدل دیابتی نوع دو، ۲۵ میلی‌گرم STZ با دوز کم بر کیلوگرم وزن بدن به شیوه تزریق درون‌صفاقی به رت‌ها تزریق شد که گلوکز ناشنای بین  $150$  تا  $400$  mg/dl معیار دیابتی شدن در نظر گرفته شد. سپس همه موش‌ها دیابتی شدند و در چهار گروه کنترل، تمرین تناوبی، آویشن و تمرین-آویشن قرار گرفتند. پروتکل تمرینی به صورت هشت هفته تمرین تناوبی، پنج جلسه در هفته با تناوب شدید دو دقیقه‌ای با دو تا هشت تناوب و با ۸۰ تا ۹۰ درصد  $vo2max$  و تناوب استراحت یک دقیقه‌ای با ۵۰ تا ۵۶ درصد  $vo2max$  اجرا شد. عصاره آویشن به صورت گاواژ به میزان  $200$  mg/kg برای پنج روز در هفته به مدت هشت هفته داده شد. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول محاسبه شد و بیان ژن‌های آپوپتوزی بافت کبد نیز توسط RT-PCR اندازه‌گیری شد. از تحلیل واریانس یک‌طرفه، تحلیل واریانس دو عاملی، آزمون تعقیبی بنفرونی و شاخص تعیین اندازه اثر برای مقایسه میزان تأثیر هر یک از متغیرهای مستقل استفاده شد. سطح معناداری آزمون‌ها  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. نتایج پژوهش نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل، تمرین تناوبی شدید به کاهش معنادار گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین منجر شد. همچنین تمرین تناوبی و مصرف عصاره آویشن به کاهش بیان ژن Bax و افزایش بیان Bcl2 در سلول‌های کبدی در مقایسه با گروه کنترل منجر شد ( $P < 0.05$ ). در مجموع، تمرینات تناوبی همراه با مصرف عصاره آویشن در رت‌های دیابتی به بهبود نمرخ گلیسیمیک و تغییرات سطوح گلوکز و انسولین و نیز تغییرات مثبت و مناسب در بیان ژن‌های آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی کبدی منجر شد ( $P < 0.05$ ).

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی، دیابت نوع دو، آویشن، آپوپتوز، کبد.

1. Email: naderafravi@gmail.com

2. Email: abednazari@gmail.com

3. Email: mhelalizadeh@yahoo.com

4. Email: gholami\_man@yahoo.com



## مقدمه

دیابت نوع دو شایع‌ترین بیماری درون‌ریز است که به دلیل تحمل‌نکردن گلوکز در اثر برهم‌خوردن تعادل بین ذخایر و تقاضای انسولین روی می‌دهد. این بیماری متابولیک با هیپرگلیسمی ناشی از نقصان ترشح انسولین، مقاومت به انسولین یا ترکیبی از هر دو مشخص می‌شود و با افزایش گلوکز خون، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید همراه است (۱). تخمین زده می‌شود تعداد افراد دیابتی در دنیا از ۱۷ میلیون در سال ۲۰۰۰، به ۳۶۶ میلیون در سال ۲۰۳۰ برسد. در افراد مقاوم به انسولین سلول‌های بدن به صورت طبیعی به انسولین پاسخ نمی‌دهند و گلوکز نمی‌تواند به آسانی به درون سلول جریان یابد. این بیماری متابولیسم درون سلولی اغلب بافت‌ها از جمله کبد را متأثر می‌کند و یکی از عوامل اصلی شیوع اختلالات کبدی نیز محسوب می‌شود. حفظ ثبات سطح گلوکز خون توسط برداشت و ذخیره‌کردن گلوکز از وظایف کبد به شمار می‌رود. محل ترشح انسولین سلول‌های بتای پانکراس است. از آنجاکه اندام‌های اصلی بدن برای مصرف سوخت خود که عمدتاً گلوکز است به هورمون انسولین نیاز دارند، این کاهش به کاهش مصرف گلوکز توسط اندام‌ها و افزایش قندخون و گلوکونئوز منجر می‌شود؛ بنابراین کاهش تولید انسولین مهم‌ترین مشخصه بیماری دیابت است (۲). افزایش قندخون از طریق افزایش تولید محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته باعث تسهیل در تولید رادیکال‌های آزاد از طریق اختلال در تولید رادیکال‌های درون‌زاد آزاد مثل سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز می‌شود و به آسیب سلول منجر می‌شود (۳).

همچنین دیابت می‌تواند باعث واردکردن صدمه بافتی و مرگ سلولی یا آپوپتوز شود. آپوپتوز، مرگ برنامه‌ریزی شده و به‌طور کامل حفاظت‌شده سلولی است که نقش مهمی را در رشد و نمو اندام‌ها، همئوستاز و انهدام سلول‌های فرسوده ایفا می‌کند (۴). پژوهش‌ها نشان می‌دهند که نقص در این مسیر می‌تواند باعث تجمع سلول‌های جهش‌یافته و در نهایت مرگ بیمار شود (۵). پژوهش‌ها نشان‌دهنده افزایش شیوع آپوپتوز در کبد نمونه‌های دیابتی القا شده به وسیله آلوکسان (ALX) در مدل حیوانی هستند (۶). در برخی پژوهش‌ها گزارش شده است که فعالیت ورزشی شدید موجب آپوپتوز لنفوسیت روده‌های موش آزمایشگاهی می‌شود، اما دیدن اختیاری روی تردمیل آپوپتوز را کاهش می‌دهد؛ درحالی‌که تمرین ورزشی اجباری سطوح اکسیدان‌ها را افزایش می‌دهد (۷)؛ بنابراین درباره تأثیر فعالیت ورزشی بر القا یا مهار آپوپتوز هنوز محل تردید است. یکی از راه‌های درمانی و پیشگیری، انجام دادن فعالیت بدنی منظم توسط بیماران است، اما اینکه چه ورزشی و با چه نوع پروتکلی لازم است، پرسشی است که پژوهشگران همواره در پی پاسخگویی به آن هستند.

با توجه به نقش انجام دادن تمرینات و فعالیت‌های ورزشی در پیشگیری و کنترل چاقی و دیابت، اتخاذ شیوه‌های مختلف تمرینی برای پیشگیری و کاهش شیوع چاقی و نیز کمک به کاهش روند چاقی و عوارض ناشی از آن مانند بیماری‌های کاردیومتابولیک همچون کبد چرب و دیابت و غیره، در جامعه ضرورت پیدا می‌کند. تمرین استقامتی با حجم بالا کنترل قندخون را در دیابت نوع دو بهبود می‌بخشد، اما بسیاری از



افراد «کمبود وقت» را مانعی برای مشارکت منظم ذکر می‌کنند. تمرین تناوبی با شدت زیاد (HIT) در نهایت یک روش با زمان کارآمد برای ایجاد سازگاری‌های فیزیولوژیک است، اما درباره تأثیر HIT در دیابت نوع دو شناختی کمتر وجود دارد. تمرینات تناوبی شدید که معمولاً با شدت‌های بیشتر از ۹۰ درصد حداکثر ضربان قلب و دوره استراحت‌های کم و مدت زمان تمرینی کمتر از ۲۰ دقیقه انجام می‌گیرند، با به‌کارگیری و درگیرکردن بهتر و بیشتر تارهای عضلانی و فراخوانی قوی‌تر ارگان‌های سوخت و ساز و متابولیک می‌توانند از طریق سازوکار سلولی-مولکولی بر متابولیسم کل بدن در جهت مثبت تأثیر بگذارند (۸)؛ از این رو با انجام دادن تمرینات تناوبی شدید، همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، عضلات بیشتری درگیر خواهد شد؛ بنابراین در پاسخ به درگیری بیشتر عضلات اسکلتی، میزان مایوکین‌های ترشح‌یافته از عضلات اسکلتی افزایش می‌یابد و با فعال کردن متابولیسم عضلانی بسیاری از مسیرهای مربوط به متابولیسم چربی و جذب گلوکز خون افزایش می‌یابد و باعث افزایش هرچه بهتر متابولیسم می‌شود (۹). با توجه به تولید رادیکال‌های آزاد توسط دیابت و فعالیت ورزشی و در نهایت ایجاد آپوپتوز، یکی از مواردی که توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است، یافتن راهکارهایی برای کاهش عواقب منفی ناشی از دیابت و تولید رادیکال‌های آزاد است. در همین زمینه، مصرف عوامل آنتی‌اکسیدانی می‌تواند مؤثر باشد. پژوهشگران زیادی در سراسر دنیا در تلاش هستند با استفاده از روش‌های گوناگون از بیماری دیابت پیشگیری کنند یا آن را درمان کنند یا عوارض بیماری دیابت را کاهش دهند. امروزه استفاده از گیاهان دارویی و عصاره‌ها برای درمان بیماری‌ها افزایش یافته است. گیاهان دارویی و مشتقات آن‌ها از دیرباز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، ولی درباره اثربخشی قطعی بسیاری از آن‌ها تاکنون شواهدی معتبر یافت نشده است (۱۰).

آویشن با نام علمی *vulgaris Thymus* از قدیمی‌ترین گیاهان دارویی جهان و به تیره نعناعیان<sup>۱</sup> متعلق است. این گیاه حاوی ترکیبات تانن، فلاونوئید، ساپونین و مواد تلخ و ترکیب فنولی به نام تیمول، کارواکرول، پاراسمین، لینالول، سینئول، ترپنوئید، گلیکوزید، کافئیک و رزمارینیک اسید است (۱۱). این گیاه دارای اثر نیرودهندگی، هضم‌کنندگی، ضداسپاسم، بادشکن، ضدقارچی، ضدباکتریایی، ضدعفونی‌کنندگی، ضدتنشج، ضدکرم، ضدرماتیسم، خلط‌آور و آنتی‌اکسیدان است (۱۲). هیپرگلیسمی حاد و مزمن موجب القای استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود (۱۳). عصاره آویشن به جلوگیری از استرس اکسیداتیو کمک می‌کند (۱۴)؛ بنابراین در این مطالعه قصد بر آن است تا تأثیرات تمرینی تناوبی هوازی شدید به همراه عصاره آویشن بر شاخص‌های پرو و آنتی‌آپوپتوتیک بافت کبد موش‌های دیابتی نوع دو گزارش شود تا شاید بتوان از اثربخشی و نقش آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آویشن در کنار طراحی برنامه ورزشی تناوبی متناسب با رژیم غذایی برای دیابتی‌ها استفاده کرد.

1. Lamiaceae





## روش پژوهش

موش‌های صحرایی نر جامعه آماری پژوهش حاضر را تشکیل دادند. نمونه‌های پژوهش ۳۶ سر رت نر نژاد ویستار جوان با دامنه سنی ۳۵ تا ۴۵ روز و میانگین وزنی  $110 \pm 10$  گرم بودند. پس از دو هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه و رسیدن به وزن میانگین  $21/25 \pm 190/84$  گرم تحت رژیم پرچرب قرار گرفتند. پس از ۲۰ هفته (پنج ماه)، تغذیه با رژیم پرچرب و دسترسی آزاد به مواد غذایی و آب و رسیدن به میانگین وزنی  $56/52 \pm 470/64$  گرم، برای القای دیابت و ایجاد مدل دیابتی نوع دو، ۲۵ میلی‌گرم STZ با دوز کم بر کیلوگرم وزن بدن به شیوه تزریق درون صفاقی به همه آن‌ها تزریق شد. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری شد و قندخون بیشتر از ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع دو در نظر گرفته شد. از هفت سر موش به‌طور تصادفی نمونه‌گیری خونی از دم به‌منظور مطالعه تأثیر رژیم پرچرب و STZ بر شاخص‌های سرمی گلوکز، انسولین و مقاومت انسولین انجام شد. سپس موش‌های دیابتی نوع دو به چهار گروه کنترل (هشت سر)، تمرین تناوبی (۱۰ سر)، آویشن (هشت سر) و تمرین تناوبی و آویشن (۱۰ سر) تقسیم شدند. در پایان پروتکل، ۲۵ سر در چهار گروه کنترل (شش سر)، تمرین تناوبی (هشت سر)، آویشن (چهار سر) و تمرین تناوبی و آویشن (هفت سر) با میانگین وزنی  $58/10 \pm 347/40$  باقی ماندند.

برای نگهداری موش‌های صحرایی از قفس‌های جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتو کلاو استفاده شد. دمای مطلوب محل نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ درصد بود. چرخه روشنایی نیز هر ۱۲ ساعت یک‌بار به‌طور دقیق توسط تنظیم‌کننده الکترونیکی نور سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. برای تغذیه موش‌های صحرایی از رژیم پرچرب استاندارد استفاده شد. دسترسی موش‌های صحرایی به غذا به‌صورت نامحدود بود و آب در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری در تمامی قفس‌ها وجود داشت.

پس از آشناسازی رت‌ها و سازگاری آن‌ها با محیط جدید، تمامی رت‌ها به‌مدت ۲۰ هفته (پنج ماه) تحت رژیم غذایی پرچرب تهیه‌شده توسط پژوهشکده زیست فناوری رویان قرار گرفتند که شامل ۴۵ درصد انرژی کل از چربی مشتق‌شده از روغن حیوانی (حاوی ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم) بود. رژیم پرچرب ۴۵ درصد به‌مدت سه ماه و رژیم پرچرب ۶۰ درصد به‌مدت دو ماه داده شد (۱۶، ۱۵). در ضمن تمهیدات لازم برای حداقل آزاردیدن حیوان شامل استفاده کمتر از شوکر و تحریک حیوان، تعویض به‌موقع پوشال و قفس و همچنین تغذیه و آب به‌موقع، بودن تعداد مناسب سه یا چهار سر رت در هر قفس و فراهم کردن محیط آرام و مناسب در نظر گرفته شد.

روش دیابتی کردن رت‌ها از طریق تزریق استریتوزوسین (STZ): برای القای دیابت از رژیم غذایی پرچرب به‌مدت ۲۰ هفته و سپس تزریق محلول تازه‌تهیه‌شده از STZ در سرم فیزیولوژیک تزریق شدنی و به‌صورت



داخل صفاقی (۲۵ میلی گرم/کیلوگرم) استفاده شد. در این مطالعه سعی شد از رژیم پرچرب و حداقل دوز STZ استفاده شود تا سلول‌های پانکراس کمتر تخریب شوند و دیابت نوع دو ایجاد شود. یک هفته پس از تزریق گلوکز خون ناشتایی با ایجاد جراحت کوچک در دم رت‌ها، یک قطره خون روی نوار گلوکومتری قرار گرفت و نوار توسط دستگاه گلوکومتر خوانده شد و اندازه‌گیری شد. قندخون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم/دسی لیتر به‌عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت در نظر گرفته شد. برای اطمینان بیشتر از دیابتی شدن موش‌ها و دقت کار، از ۱۰ سر موش به‌طور تصادفی از دم خون‌گیری شد و گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین آن‌ها اندازه‌گیری شد (۱۷، ۱۸، ۱۹).

**تهیه و روش مصرف آویشن:** برگ و سرشاخه‌های جوان گیاه آویشن از ارتفاعات ارسنجان فارس جمع‌آوری شد و نمونه‌های هر بارיום در دانشگاه شیراز (با کد ۲۴۹۹۳) تأیید شد. پس از خشک کردن نمونه‌های جمع‌آوری شده در سایه، توسط آسیاب پودر شدند. سپس پودر در ظروف شیشه‌ای یک‌لیتری در بسته ریخته شد و به نسبت ۷۰ درصد الکل طبی و ۳۰ درصد آب مقطر اضافه شد و به مخلوط ۷۲ ساعت فرصت داده شد تا خوب خیس بخورد. بعد از این مدت از مخلوط به روش پرکوالسیون (عصاره‌گیری تحت فشار) عصاره‌گیری انجام شد. آنالیز عصاره جمع‌آوری شده به‌وسیله روتاری تغلیظ شد و سپس با دستگاه انکوباتور تا حد امکان رطوبت‌گیری شد. هنگام استفاده عصاره جامد با آب مقطر به محلول تبدیل شد و استفاده شد. در طی دوره آزمایش به موش‌های گروه آویشن و گروه آویشن و تمرین تناوبی، آویشن با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) رقیق شده در آب مقطر و به روش گاواژ، پنج روز در هفته برای هشت هفته اجرای پروتکل خوانده شد (۲۱، ۲۰).

**پروتکل تمرین تناوبی:** برنامه به‌صورت هشت هفته تمرین هوازی، پنج جلسه در هفته با افزایش تدریجی تناوب شدید از سرعت ۲۲ تا ۳۸ متر در دقیقه (۸۰ تا ۹۰ درصد  $VO_{2max}$ ) و تناوب استراحت با سرعت ۱۶ تا ۲۲ متر در دقیقه (۵۰ تا ۵۶ درصد  $VO_{2max}$ ) و زمان ۱۵ تا ۳۴ دقیقه به‌صورت دویدن روی تردمیل انجام شد؛ به‌طوری‌که زمان دویدن از ۱۶ دقیقه در هفته اول به ۳۴ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت (جدول شماره یک). رت‌ها یک هفته قبل از شروع پروتکل به‌منظور آشنایی با تردمیل سه روز در هفته با سرعت پنج متر در دقیقه با شیب صفر درصد با زمان ۱۰، ۱۲ و ۱۵ دقیقه روی تردمیل راه رفتند. گروه کنترل نیز در طول اجرای پروتکل به همین ترتیب روی تردمیل راه رفتند. برای تعیین سرعت حداکثر از پروتکل رودریگز و همکاران (2007)<sup>۱</sup> استفاده شد. برای اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2max}$ ) به‌دلیل نبود دسترسی به ابزار مستقیم (مانند دستگاه آنالیز گازهای تنفسی) و با توجه به پژوهش‌های انجام‌شده، پروتکل غیرمستقیم با دقت زیاد استفاده شد؛ به این ترتیب که هر دو هفته یک‌بار موش‌ها در یک وهله تمرینی پس از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، سپس با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به‌مدت دو دقیقه شروع به دویدن کردند و هر

1. Rodrigues and et.al(2007)



سه دقیقه سه متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا اینکه هرکدام از موش‌ها که نتوانستند ادامه دهند و روی شوکر باقی ماندند و به واماندگی رسیدند، آن سرعت به عنوان سرعت حداکثر آنان در نظر گرفته می‌شد و سرعت حداکثر برای شدت تمرین بین ۸۰ تا ۹۵ درصد MERT لحاظ شد. خلاصه پروتکل در جدول شماره دو آمده است. با توجه به پژوهش‌های انجام‌شده، ارتباط زیادی بین سرعت نوارگردان و  $VO_{2max}$  رت‌ها وجود دارد است.  $(p < 0.05, r = 0.94-0.98)$ ؛ از این رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن، میزان  $VO_{2max}$  رت‌ها را برآورد کرد (۲۲-۲۴).

#### جدول شماره یک - پروتکل تمرین تناوبی

Table 1: HIIT Protocol

Total Time Protocol (min) زمان کل (دقیقه)	Cold down. 5 min شدت سردکردن ۵ دقیقه	Velocity of Rest Interval شدت تناوب استراحت	Time of Rest Interval زمان تناوب استراحت	Velocity of Intense Interval سرعت تناوب شدید	Time of Intense Interval زمان تناوب شدید	Number of Intense Interval تعداد تناوب شدید	Warm up. 5 min شدت گرم کردن ۵ دقیقه	Weeks هفته
16	10m/min	16 m/min (50%)	1 min	30 m/min (80%)	2min	2 interval	10m/min	1&2.th
22	10m/min	18 m/min (52%)	1 min	32 m/min (85%)	2min	4 interval	10m/min	3&4.th
28	10m/min	20 m/min (54%)	1 min	34 m/min (90%)	2min	6 interval	10m/min	5&6.th
34	10m/min	22 m/min (56%)	1 min	36 m/min (95%)	2min	8 interval	10m/min	7&8.th

**ملاحظات اخلاقی:** پس از اتمام پروتکل تمرین و تغذیه موش‌ها، پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، پس از بی‌هوشی موش‌ها با اتر در شرایط بی‌دردی و بدون اختلالات دردناک و مزمن در حیوان، آن‌ها بی‌هوش و قربانی شدند و از قلب آن‌ها خون‌گیری شد و سپس بافت‌برداری انجام شد. گفتنی است در تمام مراحل تمرین، گاواژ، جراحی و نمونه‌گیری از پژوهشگران و کارکنان متخصص آزمایشگاه رازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات که آموزش‌های لازم را درباره شرایط محل نگهداری حیوان و اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی دیده بودند، استفاده شد و کل فرایند پژوهش با نظارت و دخالت مستقیم استاد راهنما انجام شد. این پژوهش با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1399.004 در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات تأیید شد.

**نمونه‌گیری:** با خاتمه دوره تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین گروه‌های تجربی تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی موش‌ها توسط ماده بی‌هوشی اتر بی‌هوش و قربانی شدند. نمونه‌های خون از طریق خون‌گیری از قلب جمع‌آوری شد و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. گلوکز با استفاده از دستگاه اتو آنالیزر و انسولین توسط کیت مخصوص شرکت پارس‌آزمون اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین



(HOMA-IR) با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۲۵).

$$/۴۰۵ \text{ (گلوکز (mg/dl) * انسولین (}\mu\text{UI/ml) = مقاومت به انسولین (HOMA-IR)}$$

روش بیان ژن Bax و BCL2 بافت کبد: بافت کبد نیز به منظور اندازه‌گیری بیان ژن جدا شد و بلافاصله توسط ازت مایع به فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل شد. مقداری از بافت کبد برای انجام شدن مراحل ریل تایم درون RNA later قرار داده شد و سپس در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در مرحله بعد، RNA با استفاده از کیت (GeneAll) RiboEx Total RNA isolation solution استخراج شد و در نهایت بررسی کمی و کیفی آن با استفاده از دستگاه نانودارپ و ژل آگارز یک درصد انجام شد. پس از اطمینان از خلوص و کیفیت RNA استخراج شده، cDNA با استفاده از کیت (Solis BioDyne) FIRE Script RT cDNA Synthesis ساخته شد و به فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد. سپس برای بررسی بیان ژن Bax و BCL2 بافت کبد، پرایمرهای استفاده شده در این پژوهش توسط نرم‌افزار Primer3 طراحی شدند و توسط شرکت بیوتکنولوژی پیشگام سنتز شدند. توالی پرایمرهای به کار رفته در جدول شماره دو ارائه شده است.

جدول شماره دو - پرایمرهای استفاده شده در پژوهش

Table 2: Primers used in research

Oligo Name Genes	Primer Sequence (5' → 3')	Product size	Amplicon, bp	Gene Bank
Bax	For: AGGGTGGCTGGGAAGGC Rev TGAGCGAGCGGTGAGG	159 bp	17 17	NM_001191052.1
Bcl2	For: ATCGCTCTGTGGATGACTGAGTAC For: AGAGACAGCCAGGAGAAATCAAAC		24 24	NM_001191052.1
GapDh	For: AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG Rev: CATACTCAGCACCAGCATCACC	164 bp	22 22	XM_008759265.1

تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار اسپ‌اس‌اس<sup>۱</sup> نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف داده‌ها آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) به کار رفت. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف<sup>۲</sup> به منظور تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون لون<sup>۳</sup> برای تجانس واریانس‌ها، از آمار استنباطی تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی بنفرونی برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها و همچنین از آزمون تحلیل واریانس

1. SPSS
2. Kolmogorov-Smirnov
3. Leven



دو عاملی و شاخص تعیین اندازه اثر برای مقایسه میزان تأثیر هر یک از متغیرهای مستقل استفاده شد. آنالیز آماری ژن Bax و Bcl2 با استفاده از نرم‌افزار اسپ‌اس‌اس نسخه ۲۲ انجام شد. در اینجا گروه شاهد به‌عنوان رفرنس سایر گروه‌هاست و برحسب این گروه P-Value سایر گروه‌ها به دست آمد. سطح معناداری  $p \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

## نتایج

میانگین وزن موش‌های مطالعه‌شده در جدول شماره سه ارائه شده است.

**جدول شماره سه** - اطلاعات توصیفی اولیه وزن و گلوکز و مقاومت به انسولین موش‌های صحرایی پس از رژیم پرچرب HFD و القای دیابت با STZ برای تشخیص دیابت نوع دو

**Table 3:** Preliminary descriptive data on weight and glucose and insulin resistance in rats after high-fat diet (HFD) and induction of diabetes with STZ for the diagnosis of type 2 diabetes

HOMA.IR شاخص مقاومت به انسولین	Insulin ( $\mu$ UI/ml) انسولین	Glucose (mg/dl) گلوکز	Weight after HFD(gr) وزن پس از رژیم پرچرب	Weight in start of protocol(gr) وزن در شروع پروتکل
1.43 $\pm$ 3.56	0.49 $\pm$ 3.92	363 $\pm$ 124.5	409.03 $\pm$ 51.69	193.34 $\pm$ 19.46

جدول شماره ۳ میانگین وزن موش‌ها (گرم) قبل و پس از رژیم پرچرب را نیز نشان می‌دهد. همچنین نشان می‌دهد وزن بعد از اعمال رژیم پرچرب افزایش چشمگیر داشته است. همچنین در این جدول اطلاعات توصیفی گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین موش‌ها که پس از خون‌گیری از دم اندازه‌گیری شد، مشاهده می‌شود که حاکی از دیابتی شدن موش‌هاست. جدول شماره ۴ اطلاعات توصیفی متغیرها را نشان می‌دهد.

جدول شماره چهار - توصیف وزن و گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین و بیان ژن Bax و Bcl2 کبدی موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف

**Table 4:** Description of weight and glucose, insulin and insulin resistance index and expression of Liver Bax and Bcl2 in rats in different groups

HIIT&Thyme (n=7)	Thyme Extract (n=4)	Interval training (n=8)	Control (n=6)	variable/ Groups متغیر / گروه
421.85 ±65.53	414.75 ±43.49	407.37 ±64.64	386.66 ±48.42	Weight after HFD(gr) وزن پس از رژیم پر چرب
352.71 ±39.31	332.25 ±67.73	373.12 ±54.28	317 ±71.3	Weight after Protocol.8w(gr) وزن پس از هشت هفته پروتکل
121.28 ±6.39	1.41 ± 117	138.25 ± 40.04	333.83 ±39.39	Glucose (mg/dl) گلوکز
9.64 ±1.51	11.22 ±1.25	6.22 ±1.35	3.89 ±0.53	Insulin (μUI/ml) انسولین
1.69 ±0.36	3.24 ±0.38	2.04 ±0.35	3.18 ±0.33	HOMA.IR شاخص مقاومت به انسولین
0.37 ± 0.21	1.06 ±0.57	0.29 ±0.16	1.11 ±0.54	Bax.gen.Fold.cheng
1.27 ±0.72	0.81 ±0.51	1.73 ±0.95	0.45 ± 1.07	Bcl2.gen.Fold.cheng



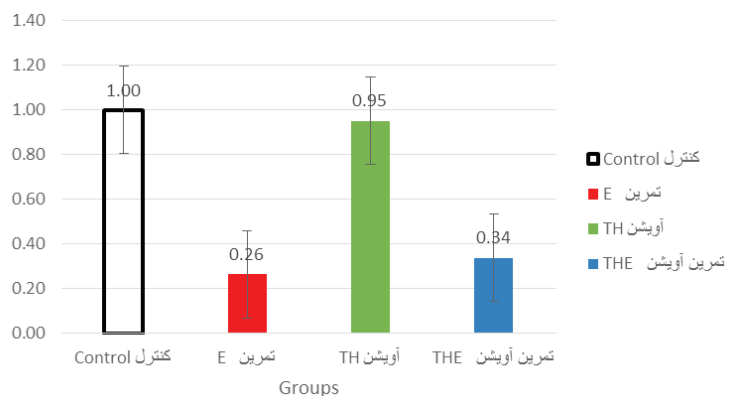
جدول شماره پنج نتایج تحلیل واریانس دو عاملی، آزمون تعقیبی بنفرونی و نیز اندازه اثر گروه‌ها را نشان می‌دهد.

**جدول شماره پنج** - نتایج تحلیل واریانس دو عاملی، آزمون تعقیبی بنفرونی و نیز اندازه اثر گروه‌ها

**Table 5:** Results of two-factor analysis of variance, Benferoni post hoc test and the effect size of the groups

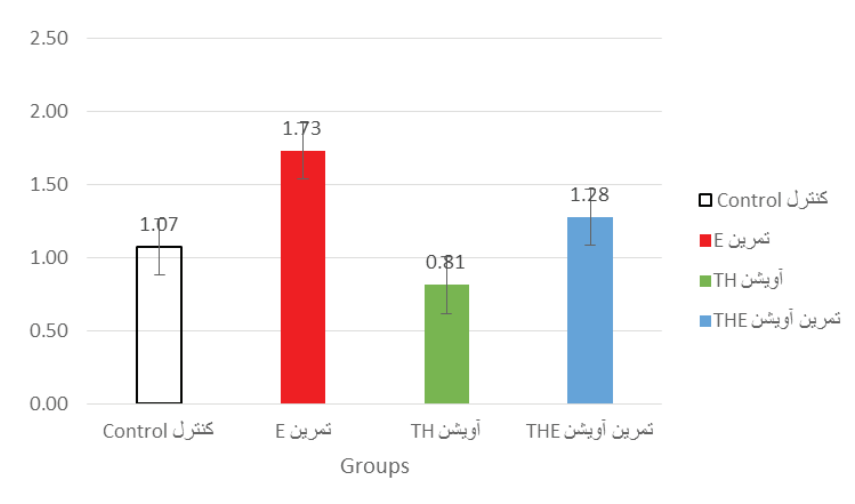
Effect.Size	Sig.	F	Group	Group	متغیر/شاخص آماری Variable/Statistical index
0.11	0.12	2.60	HIIT	Control	وزن (گرم) Weight (gr)
0.001	0.91	0.012	Thyme		
0.026	0.46	0.56	HIIT&Thyme		
0.735	0.0001	58.36	HIIT	Control	گلوکز (میلی‌گرم بر دسی لیتر) (mg/dl)Glucose
0.806	0.0001	87.17	Thyme		
0.752	0.0001	63.71	HIIT&Thyme		
0.025	0.472	0.537	HIIT	Control	انسولین (میکرو واحد بر میلی لیتر) ( $\mu$ UI/ml)Insulin
0.837	0.0001	108.09	Thyme		
0.404	0.001	14.22	HIIT&Thyme		
0.514	0.0001	22.17	HIIT	Control	شاخص مقاومت به انسولین HOMA.IR
0.275	0.01	7.97	Thyme		
0.219	0.024	5.90	HIIT&Thyme		
0.530	0.0001	23.65	HIIT	Control	بیان ژن Bax(Fold Cheng) Bax.gen.Fold.cheng
0.0001	0.928	0.008	Thyme		
0.009	0.660	0.199	HIIT&Thyme		
0.138	0.08	3.37	HIIT	Control	بیان ژن Bcl2 (Fold Cheng) Bcl2.gen.Fold.cheng
0.062	0.253	1.38	Thyme		
0.005	0.748	0.106	HIIT&Thyme		

شکل‌های شماره یک و شماره دو، بیان ژن‌های Bax و Bcl2 را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهند.



**شکل یک** - نسبت بیان ژن Bax در گروه‌های مختلف

**Figure 1:** ( Bax Gen Fold change ratio)



شکل دو - نسبت بیان ژن Bcl2 در گروه‌های مختلف

Figure 2: (Bcl2 Gen Fold change ratio)

با توجه به جداول نتایج زیر به دست می‌آید:

- ۱- میانگین وزن (گرم) در گروه‌های تجربی تمرین (۳۷۳/۱۲)، آویشن (۳۳۲/۲۵) و تمرین-آویشن (۳۵۲/۷۱) در مقایسه با گروه کنترل (۳۱۷) افزایش معنادار نداشت.
- ۲- میانگین غلظت گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در گروه تمرین (۱۳۸/۲۵) در مقایسه با گروه کنترل (۳۳۳/۸۳) کاهش معنادار داشت (C & E. P = 0.001) و در گروه تمرین-آویشن (۱۲۱/۲۸) در مقایسه با گروه آویشن (۱۱۷) تفاوت معنادار نداشت (P = 0.992) و در گروه تمرین-آویشن در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار داشت (P = 0.001).
- ۳- میانگین غلظت انسولین ( $\mu\text{UI/ml}$ ) در گروه تمرین (۶/۲۲) در مقایسه با گروه کنترل (۳/۸۹) افزایش معنادار داشت (C & E. P = 0.005) و در گروه تمرین-آویشن (۹/۶۴) در مقایسه با گروه آویشن (۱۱/۲۲) تفاوت معنادار نداشت (P = 0.218)، اما گروه آویشن در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنادار داشت (P = 0.001).
۴. میانگین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) در گروه تمرین (۲/۰۴) و گروه تمرین-آویشن (۱/۶۹) در مقایسه با گروه کنترل (۳/۱۸) کاهش معنادار داشت و گروه آویشن (۳/۲۴) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنادار نداشت (P = 0.994).
۵. میانگین نسبت بیان ژن Bax در گروه تمرین تناوبی (۰/۲۹) و گروه تمرین-آویشن (۰/۳۷) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار داشت، ولی بیان آن در گروه آویشن (۱/۰۶) در مقایسه با گروه کنترل (۱/۱۱) تفاوت معنادار نداشت (P = ۰/۹۹۶).





۶. میانگین نسبت بیان ژن Bcl2 در گروه تمرین تناوبی (۱/۷۳) و گروه تمرین-آویشن (۱/۲۷) در مقایسه با گروه کنترل (۱/۰۷) افزایش معنادار داشت، ولی بیان آن در گروه آویشن (۰/۸۱) در مقایسه با گروه کنترل (۱/۰۷) تفاوت معنادار نداشت (P = 0.947).

### بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین تناوبی شدید و عصاره آویشن به کاهش معنادار گلوکز و افزایش انسولین و همچنین کاهش معنادار مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی نوع دو تغذیه‌شده با رژیم پرچرب منجر شد. همچنین تمرین تناوبی شدید و عصاره آویشن بیان ژن عامل آپوپتوزی Bax را در بافت کبدی کاهش داد و به افزایش بیان ژن عامل ضدآپوپتوزی Bcl2 بافت کبد موش‌های نر دیابتی نوع دو تغذیه‌شده با رژیم پرچرب منجر شد. جعفری و همکاران (۲۶) در پژوهشی نتیجه گرفتند که انجام دادن ۱۲ هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط تا شدید در میزان پروتئین Bcl2 بین گروه تمرینی و گروه کنترل در قلب موش‌های ویستار تفاوت معنادار نداشت. احمدی اصل و همکاران (۲۷) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر میزان آپوپتوز میوکارد موش‌های ویستار تأثیر ندارد، اما ۲۴ و ۳۶ هفته تمرین استقامتی میزان آپوپتوز را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد. همچنین مارش و همکاران<sup>۱</sup> (۲۸) نشان دادند که تمرینات هوازی بلندمدت (۱۴ هفته) تأثیری بر میزان BAX/Bcl-2 و Bcl-2، BAX اندوتلیال موش‌های نر ویستار ندارند، اما جباری و همکاران (۳) کاهش بیان Bax و افزایش Bcl2 را متعاقب شش هفته تمرین هوازی و مصرف ال-کارنیتین گزارش کردند. آن‌ها بیان کردند افزایش عامل ضدآپوپتوزی Bcl2 بافت کبد با تمرین به‌همراه مکمل ال-کارنیتین ممکن است به اثرات تعاملی آنتی‌اکسیدانی و کاهنده چربی ال-کارنیتین و تمرین مربوط باشد، اما استفاده از مکمل به‌تنهایی تأثیر معناداری بر میزان فاکتور Bax بافت کبد ندارد (۳) که از این لحاظ با مطالعه حاضر که عصاره آویشن تنها، تغییر معناداری در بیان این دو ژن ایجاد نکرد، همخوانی دارد. مکانیسم دقیق آپوپتوز هنوز مشخص نیست، اما ممکن است با توجه به نوع سلول و نوع تحریکات متفاوت باشد (۲۹) نشان داده شده است که تمرین ورزشی سبب القای آپوپتوز می‌شود که روندی طبیعی برای از بین بردن سلول‌های آسیب‌دیده است و در آن واکنش‌های التهابی چشمگیر روی نمی‌دهد. این روند باعث حصول اطمینان از عملکرد طبیعی بدن می‌شود (۳۰). مسیرهای پیام‌رسانی مختلفی سلول را به‌سوی مرگ برنامه‌ریزی‌شده یا آپوپتوز می‌برند که در این فرایند پروتئین‌های ویژه‌ای به‌عنوان فاکتورهای آپوپتوزی نقش دارند. این پروتئین‌ها عاملی هستند که در نهایت ترکیبات کلیدی سلول همچون پروتئین‌های ساختاری اسکلت سلولی و پروتئین‌های هسته‌ای را تخریب می‌کنند (۳۱). حساسیت سلول به آپوپتوز به تعادل و نسبت فاکتورهای پیش‌آپوپتوزی (Bax و Bid) و ضدآپوپتوزی (Bcl2 و Bcl-x1) بستگی دارد و درحقیقت نسبت متوسط این پروتئین‌ها سرنوشت سلول را تعیین می‌کند (۳۲). مکانیزم‌های حفاظت در برابر آپوپتوز به‌علت

1 - Marsh and et al(2005)



پیشگیری ممکن است توسط kB-NF تحت تأثیر قرار بگیرد که مانع از حساسیت به آپوپتوز می‌شود و تنظیم افزایش سلول‌های ضدآپوپتیک Bcl2 را تقویت کند (۳۳). بیان زیاد عامل ضدآپوپتوزی Bcl2 در کاهش آسیب بافت کبد و بهبود عملکرد کبد مؤثر است. سازوکارهای دقیق فعالیت ورزشی بر تنظیم مسیر آپوپتوزی بافت کبد به درستی مشخص نیست، ولی در پژوهش‌های قبلی مشاهده شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق کاهش پروتئین پروآپوپتیک Bax و افزایش پروتئین ضدآپوپتیک Bcl2 و در نتیجه مهار آزادسازی سیتوکروم c، مانع فعال شدن کاسپاز ۹ شود. کاسپاز ۹ نیز با فعال کردن کاسپاز ۳ می‌تواند به تنظیم مثبت روند آپوپتوز منجر شود (۳۴). در پژوهش حاضر سطوح کاسپازهای ۳ و ۹ تعیین نشد که این امر می‌تواند از محدودیت‌های این پژوهش نیز محسوب شود، ولی در مطالعات دیگر مشاهده شد که فعالیت ورزشی با کاهش فعالیت کاسپاز آغازگر ۹ و کاسپاز اجرایی ۳ می‌تواند از دو مسیر داخلی و خارجی مانع آپوپتوز و قطعه‌قطعه شدن DNA شود (۳۵). استرس اکسایشی، یک آغازگر مهم آپوپتوز در سلول‌هاست (۳۶). فرنج و همکاران<sup>۱</sup> (۳۷) نشان دادند که حداقل در بخشی ممکن است بهبود عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از جمله فعالیت MnSOD در تعدیل آپوپتوز نقش داشته باشد. این دیدگاهی مهم است که اهمیت ورزش درمانی را در بهبود سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان به‌عنوان وسیله‌ای برای جلوگیری از آپوپتوز برجسته می‌کند (۳۷).

مطالعات نشان داده‌اند که روش‌های مختلف تمرینی تأثیری مثبت بر حساسیت به انسولین، کنترل گلیسمی و سایر عوامل خطر مرتبط با دیابت نوع دو دارند. به‌خوبی نشان داده شده است که تمرین ورزشی حتی تمرین حاد می‌تواند حساسیت به انسولین در عضله موش‌های چاق را بهبود بخشد. ورزش هوازی باید یکی از ویژگی‌های کلیدی برنامه‌های تمرینی در دیابت نوع دو باشد؛ اگرچه اثربخشی و مقرون به صرفه بودن ورزش برای پیشگیری دیابت نوع دو به‌خوبی شناخته شده است. در رابطه با مکانیزم‌های سلولی-مولکولی برای افزایش برداشت گلوکز توسط انسولین با تمرین ورزشی می‌توان گفت ممکن است این کار تا حدودی به افزایش بیان و فعالیت پروتئین‌های کلیدی شناخته‌شده برای تنظیم متابولیسم گلوکز در عضلات و کبد مرتبط باشد (۴۱-۳۸).

تمرین ورزشی علاوه بر اینکه می‌تواند از طریق کاهش PGC-1 $\alpha$  و متعاقب آن، کاهش گلوکونئوژنز به‌واسطه کاهش بیان PEPCK باعث بهبود گلیسمی شود، همچنین می‌تواند باعث افزایش اثر انسولین از طریق اثرات کوتاه‌مدت و عمدتاً از طریق انتقال گلوکز مستقل از انسولین شود. همچنین پژوهش‌های قبلی بیان‌کننده این موضوع هستند که در تمرینات هوازی با شدت متوسط، برداشت گلوکز محیطی بیش از گلوکز تولیدی کبد است و این امر به کاهش گلوکز خون منجر می‌شود. درباره اثرات مفید تمرین ورزشی هوازی بر دیابت می‌توان گفت فعالیت ورزشی می‌تواند بر متابولیسم گلوکز در افراد دیابتی به‌وسیله دو مکانیزم مجزا اثر داشته باشد: یکی افزایش ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری در بافت‌های محیطی و کبد است و دومی سرکوب تولید گلوکز کبدی است. سرکوب تولید گلوکز کبدی به‌طور مؤثر دیابت را بهبود می‌بخشد و می‌تواند برای درمان آن سوء استفاده

1 - French and et.al(2008)



شود. در واقع، می‌توان گفت هدف قرار دادن اجزای موجود در مسیر گلوکونئوژنیک می‌تواند هیپرگلیسمی را بهبود بخشد (۴۲، ۴۳).

پژوهش حاضر نتایج نشان داد که عصاره هیدرو الکلی گیاه آویشن شیرازی به لحاظ داشتن ترکیبات ترپنوئید و فلاونوئید همانند سایر گیاهان تیره نعناع اثر هیپوگلیسمیک دارد. در پژوهش لی و همکاران (۴۴) اثر آنتی‌اکسیدانی عصاره آویشن تأیید شد. دورمان و همکاران<sup>۲</sup> (۴۵) در پژوهشی بیان کردند یکی از بهترین منابع آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، ترکیبات فنولی موجود در اسانس‌های گیاهی است و خاصیت ضددیابتی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاه ارتباط دارد.

آویشن دارای مقادیر فراوانی ترکیبات فنلی از خانواده فلاونوئیدهاست که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان ترکیبات تانن، فلاونوئید، ساپونین و مواد تلخ و ترکیب فنولی به نام تیمول، کارواکرول، پاراسمین، لینالول، سینئول، ترپنوئید، گلیکوزید، کافئیک و رزمارینیک اسید نام برد. هیپرگلیسمی حاد و مزمن موجب القای استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود و عصاره آویشن به جلوگیری از استرس اکسیداتیو کمک می‌کند (۱۱-۱۴). فلاونوئیدها از چند بعد بر دیابت تأثیر می‌گذارند. این ترکیبات موجب تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و لیپید و کاهش هیپرگلیسمی، دیس لیپیدی و مقاومت به انسولین می‌شوند و از استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی ممانعت می‌کنند. فلاونوئیدها (به‌خصوص کوئرستین) از کاهش وزن در دیابت نیز جلوگیری می‌کنند (۴۶-۴۸)؛ بنابراین ممکن است آویشن با محتوای فلاونوئیدی خود از کاهش وزن موش‌های دیابتی در مطالعه حاضر جلوگیری کرده باشد. حتی افزایش غیرمعنادار وزن که هم در گروه تمرین و آویشن و هم در گروه تمرین مشاهده شد، احتمالاً به دلیل افزایش اشتها در نتیجه افزایش فعالیت هورمون‌ها و نروپیتاید‌های اشتها در نتیجه انجام دادن فعالیت‌های ورزشی، میزان و رفتار دریافت غذا توسط موش‌ها افزایش یافته است و احتمالاً گروه تمرین - آویشن و نیز گروه آویشن بیشتر غذا مصرف می‌کردند؛ بنابراین لازم است در پژوهش‌های آینده و تکمیلی، هورمون‌ها و نروپیتاید‌های مرتبط با چاقی و اشتها اندازه‌گیری و ارتباط سنجی شوند و نیز میزان غذای مصرفی هریک از موش‌ها اندازه‌گیری شود؛ این موارد جزو محدودیت‌های پژوهش حاضر بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی و آویشن در موش‌های صحرایی نر دیابتی باعث کاهش معنادار گلوکز ناشتا و افزایش معنادار میزان انسولین سرم موش‌های صحرایی دیابتی شد، اما درباره تغییرات انسولین در تمرینات تناوبی در این زمینه، ایزدی و همکاران (۴۹) افزایش انسولین سرم همراه با کاهش گلوکز خون را در پاسخ به تمرینات HIIT طولانی مدت در رت‌های دیابتی نوع دو گزارش کردند؛ با این حال، همسو با پژوهش حاضر، رشیدی و همکاران (۵۰) در مطالعه‌ای روی موش‌های صحرایی دیابتی که

1. Lee and et.al(2005)

2. Dorman and et.al(2003)



با STZ دیابتی شده بودند، تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی STZ نیکوتین آمید و به صورت دویدن روی تریدمیل را روی موش‌های صحرایی دیابتی بررسی کردند. نتایج نشان داد که برنامه تمرینی به کاهش معنادار سطوح گلوکز ناشتا در گروه دیابتی هوازی در مقایسه با گروه دیابتی کنترل منجر شد و سطوح انسولین سرم در گروه دیابتی هوازی بالاتر از گروه دیابتی کنترل بود، اما این تفاوت به لحاظ آماری معنادار نبود؛ از این رو بر پایه یافته‌های مطالعه حاضر و سایر مطالعات پیشین (۴۹،۵۰)، جدا از تغییرات ژنتیکی ذکر شده، کاهش گلوکز خون را می‌توان به افزایش سنتز و ترشح انسولین از سلول‌های بتا و کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت انسولینی و در نتیجه بهبود عملکرد سلول‌های بتا نسبت داد.

### پیام مقاله

با توجه به نتایج پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات تناوبی به‌ویژه همراه با آویشن می‌تواند باعث کاهش بیان ژن‌های عامل آپوپتوزی مانند Bax و افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی مانند Bcl2 شود که نتایج با برخی مطالعات پیشین در این زمینه همسو می‌باشد (۵۱). تمرینات تناوبی به‌ویژه همراه با آویشن می‌تواند همچنین در بهبود سطوح گلوکز به‌واسطه تأثیر مؤلفه‌های ژنی مؤثر در رهایی گلوکز کبدی و در بیماران دیابتی نوع دو مؤثر بوده و آویشن هم به دلیل داشتن ترکیبات متنوع ویتامینی و پروتئینی و ترکیبات فنلی، جایگزینی خوب برای نقش گلوکز و نیز نقش‌های متعدد آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی و غیره است و موجب تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها به‌ویژه گلوکز، تنظیم متابولیسم لیپید، کاهش هیپرگلیسمی و دیس لیپیدمی و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود. همچنین آویشن از استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی افراد دیابتی نوع دو - که دیابت مرتبط با ورزش و معمولاً همراه با اضافه‌وزن و چاقی نیز است - ممانعت می‌کند، اما مصرف آویشن به‌تنهایی نمی‌تواند در این زمینه‌ها و تغییرات ژن‌های آپوپتوزی و آنتی‌آپوپتوزی مؤثر باشد؛ بلکه استفاده از برنامه‌های تمرینی ورزشی هوازی از نوع تمرینات تناوبی می‌تواند اثر بخشی آن را بهبود بخشد؛ با وجود این، انجام دادن مطالعات بیشتر و تکمیلی در این زمینه ضروری است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری است که با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1399.004 در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات تأیید شد. از تمام همکاران پژوهشی و کارکنان آزمایشگاهی تقدیر و تشکر می‌شود.



## منابع

1. Shokrolahi Ardakani A, Abednatanzi H, Gholami M, Shakeri N. The effect of resistance training on g6pase gene expression in liver hepatocytes, glucose and insulin resistance levels in type 2 diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Obesity. 12(14): URL : <http://ijdo.ssu.ac.ir/article-1-544-en.html>.(in Persian).
2. Chahardoli M, Mahmoodi M, Hajizadeh M, Khoramdel Azad H, Khoshdel A, Mirzaei M. effect of aloe vera hydroalcoholic extract on blood glucose, serum insulin and the key enzymes in metabolic pathways of glycolysis and gluconeogenesis in hepatocytes of type 1 diabetic rats. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2015;13(8):669-82. (in Persian).
3. Jabbari E, Gholami M, Nikbakht H, Shakeri N, ghazaliyan F. Effect of aerobic training and L-carnitine supplementation on some apoptotic factors in diabetic rat liver. Razi Journal of Medical Sciences. 2019;26(7):131-40.
4. Doustar Y, Mohajeri D, Rezaei A. Effects of grape seed extract on heart cells apoptosis in streptozotocin induced diabetic rats. Med Sci J Islam Azad Uni. 2012;21(3):168-74.
5. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A. Myocardial cell death in human diabetes. Circ Res; 2000;87:1123-32.
6. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. J Gastroen. Hepatol; 2000;15:718-24.
7. Mirdar Harijani Sh, Musavi N, Hamidian Gh. Effect of endurance swimming training during pregnancy on histology and apoptotic index of rats' liver. Iranian South Medical Journal; 2015;18(1):54-63.
8. Godin G, Desharnais R, Valois P, Lepage L, Jobin J, Bradet R. Differences in perceived barriers to exercise between high and low intenders: observations among different populations. American Journal Health Promotion. 1994;(8)4:279-85.
9. Khajehlandi A, Abed Natanzi H, Nikbakht H. The effect of swimming training and aloe vera extract on lipid profile of male diabetic rats. Journal of Isfahan Medical School. 2017;34(411):1515-21. (In Persian).
10. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. J Am Pharmacol Assoc. 2002;42:217-26.
11. Naghdi Badi H, Makkizadeh M. Review of common thyme. J Med Plants. 2003;2(7):1-12.
12. Rana P, Soni G. Antioxidant potential of thyme extract: alleviation of N-nitrosodie thylamine-induced oxidative stress. Hum Experiment Toxicol. 2008;27:215-21.
13. Letchamo W, Xu HL, Gosselin A. Variations in photo synthesis and essential oil in thyme. J Plant physiol. 1995;147:29-37.
14. Baynes LW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complication: a new perspective on an old paradigm. Diabetes. 1999;48:1-9.
15. Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. Life Sci. 2006;79(11):1100-7.
16. Zou F, Mao XQ, Wang N, Liu J, Ou-Yang JP. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of ampk. Acta Pharmacol Sin. 2009;30:1607-15.



17. Gheibi S, Bakhtiari Zadeh F, Ghasemi A. A review of the high-fat diet model - Streptozotocin for type 2 diabetes in rats. *Journal of Endocrinology and Metabolism of Iran*. 2016;18(2):135-48. (In Persian).
18. Srinivasan. K, Viswanad. B, Lydia Asrat, C.L. Kaul, P. Ramarao. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*. 2005;52:313-20.
19. Moeini Fard M, Hedayati M. Aluxan and streptozotocin, diabetes research tool. *Journal of Applied Sports Physiology*. 2014;10(20):13-22. (In Persian).
20. Mehran M, Hoseini H, Hatami A, Taghizade M, Safaie A. Investigation of components of seven species of thyme essential oils and comparison of their antioxidant properties. *J Med Plants*. 2016;15(58):134-40.
21. Yaghmaie P, Heydarian E, Poorbahman N. The regenerative effects of *Thymus vulgaris* extract on beta cells of pancreas of streptozotocin induced diabetic Wistar rats. *Medical Sciences*. 2011;21(3):162-67.
22. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:38. Published 2007 Dec 13. doi:10.1186/1475-2840-6-38
23. Akbarzadeh A, Fattahi bafghi A. The effect of high intensity interval training combined with curcumin supplementation on Plasma glucose concentration and insulin resistance in diabetic rats. *JSSU*. 2018;25(12):961-9. (In Persian).
24. Rezaei R, Norshahi M, Bigdeli MR, Khodaghali F, Haghparast A. Effect of eight weeks of continuous and interval intense aerobic exercise on VEGFR-2 and VEGF-A values in the brain tissue of wistar rats. *Journal of Exercise Physiology and Physical Activity*. 2015;8(2):1213-21. (In Persian).
25. Shidfar F, Jazayeri S, Mousavi SN, Malek M, Hosseini AF, Khoshpey B. Does Supplementation with Royal Jelly Improve Oxidative Stress and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients? *Iran J Public Health*. 2015;44(6):797-803.
26. Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of exercise training on Bcl-2 and Bax gene expression in the rat heart. *Gene Cell Tissue*. 2015;2(4):e32833.
27. Ahmadiasl N, Ghadiri Soufi F, Alipour M, Bonyadi M, Sheikhzadeh F, Vatankhah A, Salehi I, Mesgari M. Effects of age increment and 36-week exercise training on antioxidant enzymes and apoptosis in rat heart tissue. *Jour Sports Sci Med*. 2007;6:243-249.
28. Marsh SA, Laursen PB, Pat BK, Gobe GC, Coombes JS. Bcl-2 in endothelial cells is increased by vitamin E and -lipoic acid supplementation but not exercise training. *J Mole Cell Cardiol*. 2005;38(3):445-51.
29. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo cause's cytochrome c release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2 : Bax ratio. *Can Res*. 2002;62:4592-98.
30. Mooren FC, Bl ming D, Lechtermann A, Lerch MM, V lker K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *Jour Appl Physiol*. 2002;93(1):147-53.
31. Skommer J, Wlodkowic D, Deptala A. Larger than life: mitochondria and the Bcl-2 family. *Leuk Res*. 2007;31:277-86.
32. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35:495-516.



33. Maulik N, Sasaki H, Addya S, Das DK. Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redoxsensitive transcription factors. *FEBS Lett.* 2000;485:7-12.
34. Chen KC, Peng CC, Hsieh CL, Peng RY. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in chronic kidney disease by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a rat model. *Evid Based Complem Altern Med.* 2013;1-13.
35. Kwak HB, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *FASEB J.* 2006;20(6):791-3.
36. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Mitochondrial centrality in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008;13:137-50.
37. French JP, Hamilton KL, Quindry JC, Lee Y, Upchurch PA, Powers SK. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. *FASEB J.* 2008;22:2862-71.
38. Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, Duan H. PGC-1, glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2016;229(3):R99-R115.
39. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature.* 2001;413(6852):131.
40. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2014;4(1):177-197. doi:10.1002/cphy.c130024.
41. Aoi W, Ichiishi E, Sakamoto N, Tsujimoto A, Tokuda H, Yoshikawa T. Effect of exercise on hepatic gene expression in rats: a microarray analysis. *Life Sci.* 2004;75(26):3117-28.
42. Sharabi K, Lin H, Tavares CD, Dominy JE, Camporez JP, Perry RJ, et al. Selective chemical inhibition of PGC-1 gluconeogenic activity ameliorates type 2 diabetes. *Cell.* 2017;169(1):148-60.
43. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab.* 2016;40(4):253-71.
44. Lee S, Umamo K, Shibamoto T, Lee S. Identification of volatile components in basil (*ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chemistry.* 2005;91(1):131-7.
45. Dorman HJD, Peltoketo A, Hiltunen R, Tikkanen MJ. Characterisation of the antioxidant properties of de-odourised aqueous extracts from selected Lamiaceae herbs. *Food Chemistry.* 2003;83(2):255-62.
46. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, De Nigris V, Ceriello A. The possible role of flavonoids in the prevention of diabetic complications. *Nutrients.* 2016;8(5):310.
47. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research.* 2005;51(2):117-23.
48. Yeylaghi Ashrafi MR, Abednatanzi H, Ghazalian F. The effect of eight weeks of high intensity interval training and n-chromosomal royal jelly on G6Pase gene expression in hepatocytes, glucose levels and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2020(10):135-150. URL: <http://rjms.iums.ac.ir/article-1-6387-en.html> (In Persian).
49. Eizadi M, Soory R, Ravasi A, Baesy K, Choobineh S. Relationship between TCF7L2 relative



- expression in pancreas tissue with changes in insulin by high intensity interval training (HIIT) in type 2 diabetes Rats. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2017;24(12):981-93.
50. Rashidi M, Soori R, Choobineh S, Ravasi AA, Baesi K. The effect of an aerobic exercise on MTNR1B gene expression, insulin and glucose levels in pancreas of induced diabetic rat with streptozotocin-nicotinamide. Journal of Knowledge & Health 2016;11(3):40-48.
51. Alizadeh Pahavani H, Rajabi H, Nabiuni M, Motamedi P, Khaledi, N, Tayanloo A. The effect of aerobic exercise with medium and high intensity on the gene expression of bax (BCL2 associated X) and Bcl-2 (B-Cell Lymphoma 2) markers in rat myocard after ischemic-reperfusion. Sport Physiology. 2020;12(45):31-44. Doi: 10.22089/SPJ.2018.4598.1618 (In Persian).

## ارجاع دهی

Afravi, N. Abednatanzi, H. Helalizadeh, M. Gholami, M. (2022) Gene expression changes of pro and antiapoptotic indices in liver tissue and insulin resistance index after HIIT and thyme extract in obese type 2 diabetic rats. *Sport Physiology*, 13 (52): 61-84 (Persian)

**DOI:** 10.22089/SPJ.2021.10102.2116

عفراوی، نادر؛ عابد نطنزی، حسین؛ هلالی‌زاده، معصومه. غلامی، ماندانا. (۱۴۰۰). تغییرات بیان ژن شاخص‌های پرو و آنتی‌آپوپتوتیک بافت کبد و مقاومت به انسولین پس از تمرین تناوبی و مصرف عصاره آویشن در رت‌های دیابتی نوع دو. *فیزیولوژی ورزشی*، ۱۴ (۵۲): ۶۱-۸۴

شناسه دیجیتال : 10.22089/SPJ.2021.10102.2116

