

تأثیر تمرین تناوبی شدید و عصاره آویشن بر بیان ژن‌های CREB1 و TRKB

هیپوکمپ موش‌های دیابتی نوع دوم

وحید آقاجانی گیاشی^۱، حسین عابد نطنزی^۲، فرشاد غزالیان^۳، شهرام سهیلی^۴

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

۲- گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. نویسنده مسئول: abednatanzi@iau.ir

۳- گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۴- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهرقدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۲

چکیده

زمینه و هدف: دیابت شایع‌ترین ناهنجاری متابولیکی غدد درونریز بدن است. هدف از انجام تحقیق حاضر تعیین تأثیر تمرین تناوبی شدید و عصاره آویشن بر بیان ژن‌های CREB1 و TRKB هیپوکمپ موش‌های دیابتی نوع دوم بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر ۳۶ سر رت نر ویستار ۴ هفته‌ای در دامنه وزنی 110 ± 20 گرم جهت آشنایی با محیط و رسیدن به وزن 190 ± 20 گرم، دو هفته نگهداری شدند. مدل دیابت نوع دو با تزریق ۲۵ میلی گرم STZ به ازای هر کیلوگرم به روش اذریق درون صفاقی ایجاد شد. سپس به ۴ گروه (کنترل دیابتی ۶ سر، تمرین هوازی تناوبی ۸ سر، آویشن ۴ سر و تمرین-آویشن ۷ سر) تقسیم شدند. گروه‌های آویشن و آویشن-تمرین مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی را بصورت حل شده در آب مقطر ۵ روز در هفته قبل از تمرین بصورت گاواژ دهانی مصرف می‌کردند. اندازه‌گیری بیان ژن‌های بافت هیپوکمپ با استفاده از روش Real time PCR کمی انجام شد.

نتایج: یافته‌های این پژوهش نشان داد که بیان ژن‌های CREB1 و TRKB بافت هیپوکمپ مغز موش‌ها در گروه‌های تمرین، آویشن و تمرین-آویشن افزایش معنی‌داری داشت ($P=0/0001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به این که CREB1 و TRKB هر دو از فاکتورهای رونویسی مهم در هیپوکمپ بوده و فعال کننده بسیاری از ژن‌های دخیل در پلاستیسیته نرونی و بقای سلول‌های عصبی هستند بنابر این افزایش بیان آنها می‌تواند موجب بهبود حافظه شده و از کاهش سلول‌های عصبی و دمانس جلوگیری نماید. بنابر این احتمالا تمرینات تناوبی و آویشن بتوانند باعث بهبود عملکرد حافظه شوند.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی شدید، عصاره آویشن، هیپوکمپ، CREB1، TRKB

مقدمه

شیوع چاقی و کم تحرکی و نتایج منفی آن بر سلامت مردم کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه، هم چنین در ایران به سرعت در حال افزایش است. چاقی و اضافه وزن بیماری مزمنی است که به عنوان مشکل سلامت عمومی محسوب شده و دارای شیوع بالایی در سراسر جهان می باشد که به عنوان یک مشکل سلامتی همه گیر، باعث افزایش خطر ابتلاء به برخی بیماری های مزمن مانند: بیماری های قلبی-عروقی آترواسکلروز، سندروم متابولیک و دیابت نوع ۲ شده است (۱).

همان طور که ذکر شد چاقی در حال افزایش است و مشکلات بهداشتی فراوانی را در پی دارد. ازاین رو اجرای تمرینات ورزشی به آنها توصیه می شود. امروزه تمرینات شدید با حجم کم به علت تأثیرات بالقوه در ترکیب بدنی و آمادگی جسمانی طرفداران زیادی پیدا کرده است (۲). بیشتر پروتکل های فعالیت ورزشی طراحی شده برای کاهش وزن، بر فعالیت یکنواخت منظم مانند راه رفتن و جاگینگ با شدت متوسط تمرکز دارند؛ ولی این نوع پروتکل ها به کاهش وزن کمی منجر می شوند و حتی برخی افراد تمرین های هوازی را یکنواخت، خسته کننده و زمان بر می دانند (۳)؛ بنابراین، به آن دسته از پروتکل های تمرینی نیاز است که با وجود تنوع تمرینی افراد با اضافه وزن چاق و غیرفعال بتوانند آنها را انجام دهند و به لحاظ کاهش چربی بدن به ویژه چربی احشایی مؤثرتر باشد. شواهد نشان می دهند که تمرین تناوبی شدید می تواند به طور بالقوه برای کاهش چربی افراد با اضافه وزن چاق مؤثرتر باشد و به لحاظ زمانی نیز اقتصادی تر باشد (۴). پروتکل تمرین تناوبی شدید برگرفته از آزمون وینگیت با تلاش حداکثری و بسیار شدید و ناراحت کننده است. تمرین تناوبی شدید با استفاده از آزمون وینگیت برای افراد فعال و با برانگیختگی بالا مناسب است؛ اما شواهد روبه رشد نشان می دهند که در افراد چاق/اضافه وزن غیرفعال نیز به خوبی اجرا

می شود (۵)؛ ولی نیاز به چرخ کارسنج و سطح بالای انگیزتگی از محدودیت های این آزمون هستند؛ بنابراین، پروتکل تعدیل شده تمرین تناوبی شدید با حجم کم توسط مطالعات استفاده شده است که برای جمعیت چاق/اضافه وزن و غیر فعال، کاربردی تر از تکرار آزمون وینگیت است (۶). در کنار ورزش و اثرات مفید آن، استفاده از مکمل های گیاهی یا آنتی اکسیدان ها نیز می تواند اثر بخش باشد (۷). در عین حال به کارگیری عوامل تغذیه ای و استفاده از مکمل های آنتی اکسیدانی به عنوان یک روش درمانی در افزایش شرایط ضد اکسایشی و یا پاکسازی رادیکال های، آزاد توجه فراوانی را به خود معطوف داشته است.

آویشن با نام علمی *Thymus vulgaris* از قدیمی ترین ترین گیاهان دارویی جهان و متعلق به تیره نعنائیان و حاوی ترکیبات تانن، فلاونوئید، ساپونین و مواد تلخ و ترکیب فنولی به نام تیمول، کارواکرول، پاراسمین، لینالول، سینئول، ترپنوئید، گلیکوزید، کافئیک و رزماریتیک اسید می باشد. این گیاه دارای اثر نیرو دهنده، هضم کننده، ضداسپاسم، بادشکن، ضد قارچی، باکتریایی، ضد عفونی کننده، ضد تشنج، ضد کرم، ضد رماتیسم، خلط آور، آنتی اکسیدان می باشد. عصاره گیاه آویشن دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار بالایی باشد که علاوه بر کاهش چربی خون می تواند در مهار اکسیداسیون LDL نقش داشته باشد (۸). عصاره آویشن می تواند به عنوان یک منبع آنتی اکسیدانی جهت تولید محصولات غذایی پایدار مورد استفاده قرار گیرد (۹). مشاهده شده که تیمول و کارواکرول موجود در عصاره آویشن مثل فلاونوئید و دیگر پلی فنول ها در فعالیت های آنتی اکسیدانی در گیر می شوند. رزماریتیک اسید از مشتقات هیدروکسی سینامیک و ترکیبات فلاونوئید فعالیت های مهم آنتی اکسیدانی را در شرایط آزمایشگاهی با مهار تشکیل آنیون سوپر اکسید آهن و پر اکسیداسیون لیپید در سیستم های میکروزومی و میتوکندریایی انجام می دهد. علاوه بر این

گرم و آشنایی با محیط برای دو هفته نگهداری شدند. کلیه رت‌های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دمای (22 ± 3 سانتی‌گراد)، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران نگهداری شدند. سپس به مدت ۵ ماه با رژیم پر چرب (45 تا 60 درصد چربی) تا رسیدن به میانگین وزنی حدود 40.7 ± 5.0 گرم تغذیه شدند. برای ایجاد مدل دیابتی نوع دو، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن STZ به شیوه تزریق درون صفاقی به آنها تزریق شد. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بالای ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد. سپس موش‌های دیابتی نوع دو به ۴ گروه (رت‌های دیابتی، تمرین هوازی تناوبی، مکمل (آویشن) و تمرین، مکمل) تقسیم شدند. گروه تجربی تمرین تناوبی و تمرین-آویشن، تمرین هوازی شدید تناوبی را با شدت ۳۰ تا ۳۶ متر در دقیقه (80 تا 95 درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) ۱۵ تا ۳۳ دقیقه در هر جلسه و ۵ جلسه در هفته برای مدت دو ماه (۸ هفته) انجام دادند. گروه‌های تجربی مصرف آویشن (گروه آویشن تنها و گروه آویشن-تمرین) مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی را بصورت حل شده در آب مقطر ۵ روز در هفته قبل از تمرین بصورت گاواژ دهانی مصرف می‌کردند.

روش تهیه و مصرف آویشن بدین صورت بود که برگ و سرشاخه‌های جوان گیاه آویشن از ارتفاعات ارسنجان فارس جمع‌آوری شد و نمونه هرباریوم در دانشگاه شیراز (با کد ۲۴۹۹۳) تأیید شد. پس از خشک‌کردن نمونه‌های جمع‌آوری‌شده 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

تیمول موجود در آویشن به وسیله خنثی‌سازی رادیکال $2,2$ -دیفینیل-۱-پیکریل هیدریزیل فعالیت آنتی اکسیدانی دارد (۹). مطالعات نشان داده‌اند در بیماری که دیابت آنها کنترل نشده، سطح آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز و آنتی اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E و α لیپوئیک اسید کاهش می‌یابد (۱۰). عصاره آویشن می‌تواند برای کنترل دیابت و کاهش ریسک افزایش عوارض قلبی عروقی ناشی از بیماری‌های متابولیک استفاده گردد (۱۱). با این حال کوهی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نتوانستند تاثیر معنادار عصاره آویشن با یا بدون آتروواستاتین را گزارش کنند (۱۲). درک ارتباط بین تمرین ورزشی، آویشن و کاهش آسیب کبدی برای سلامت عمومی مفید خواهد بود (۱۳). بنابراین هدف از پژوهش حاضر تعیین میزان تاثیر تمرین تناوبی و عصاره آویشن و همچنین تاثیر تعاملی این دو بر بیان ژن‌های هیپوکمپ موش‌های چاق دیابتی می‌باشد.

با توجه به تاثیر مثبت تمرین و فعالیت ورزشی بر فاکتورهای مختلف درگیر در دیابت از یک طرف اثبات نقش آنتی اکسیدانی آویشن از طرف دیگر و نقش ژن‌های CREB1 و TRKB در هیپوکمپ و از آنجا که با مرور تحقیقات انجام شده در داخل و خارج از کشور تحقیقی در زمینه موضوع مورد نظر یافت نشد لذا محققین در پی کشف این سوال هستند که آیا تمرین تناوبی شدید و عصاره آویشن بر بیان ژن‌های CREB1 و TRKB هیپوکمپ موش‌های دیابتی نوع دوم تاثیر دارند یا خیر؟

مواد و روش‌ها

این مطالعه بنیادی و آزمایشگاهی با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1402.291 در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات مورد تصویب قرار گرفت. برای این مطالعه ۳۶ سر رت نر ویستار ۴ هفته‌ای در دامنه وزنی 110 ± 20 گرم از پژوهشکده زیست فناوری رویان خریداری شد. رت‌ها جهت رسیدن به وزن حدود 190 ± 20

از این مدت از مخلوط به روش پرکوالسیون (عصاره گیری تحت فشار) عصاره گیری انجام شد. آنالیز عصاره جمع آوری شده به وسیله روتاری تغلیظ شد و سپس با دستگاه انکوباتور تا حد امکان رطوبت گیری شد. هنگام استفاده عصاره جامد با آب مقطر به محلول تبدیل شد و اس

تفاده شد. در طی دوره آزمایش به موش های 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 گاوژ، پنج روز در هفته برای هشت هفته اجرای پروتکل خورانده شد (۱۴-۱۵).

همچنین پروتکل تمرین تناوبی به صورت هشت هفته تمرین هوازی، پنج جلسه در هفته با افزایش تدریجی تناوب

شدید از سرعت ۳۰ تا ۳۶ متر در دقیقه (۸۰ تا ۹۵ درصد Vo2max) و تناوب استراحت با سرعت ۱۶ تا ۲۲ متر در دقیقه (۵۰ تا ۵۶ درصد Vo2max) و زمان ۱۵ تا ۳۳ دقیقه به صورت دویدن روی تردمیل انجام شد؛ به طوری که زمان دویدن از ۱۵ دقیقه در هفته اول به ۳۳ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت (جدول شماره یک). رت ها یک هفته قبل از شروع پروتکل به منظور 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 (۲۰۰۷) استفاده شد.

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی

هفته	شدت گرم کردن ۵ دقیقه	تعداد تناوب شدید	زمان تناوب شدید	سرعت تناوب شدید	زمان تناوب استراحت	شدت تناوب استراحت	شدت سرد کردن ۵ دقیقه	زمان کل (دقیقه)
1&2.th	10m/min	2 interval	2min	30 m/min (80%)	1 min	16 m/min (50%)	10m/min	15
3&4.th	10m/min	4 interval	2min	32 m/min (85%)	1 min	18 m/min (52%)	10m/min	21
5&6.th	10m/min	6 interval	2min	34 m/min (90%)	1 min	20 m/min (54%)	10m/min	27
7&8.th	10m/min	8 interval	2min	36 m/min (95%)	1 min	22 m/min (56%)	10m/min	33

برای اندازه گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max) به دلیل نبود دسترسی به ابزار مستقیم (مانند دستگاه آنالیز گازهای تنفسی) و با توجه به پژوهش های انجام شده، پروتکل غیرمستقیم با دقت زیاد استفاده شد؛ به این ترتیب که هر دو هفته یکبار موش ها در یک مرحله تمرینی پس از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، سپس با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت دو دقیقه شروع به دویدن کردند و هر

سه دقیقه سه متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا اینکه هرکدام از موش ها که نتوانستند ادامه دهند و روی شوکر باقی ماندند و به واماندگی رسیدند، آن سرعت به عنوان سرعت حداکثر آنان در نظر گرفته می شد و سرعت حداکثر برای شدت تمرین بین ۸۰ تا ۹۵ درصد MERT لحاظ شد. خلاصه پروتکل در جدول شماره ۱ آمده است. با توجه به پژوهش های انجام شده، ارتباط زیادی بین سرعت نوارگردان

از نیتروژن مایع و در دمای 80°C در فریزر نگهداری شد. جهت اندازه‌گیری بیان ژن‌ها نیز از روش Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) با دستگاه Rotor gene شرکت Thermo cycler مدل Corbett استفاده گردید. برای بررسی کمی و نسبی بیان ژن (داده‌های PCR) از روش $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ استفاده شد. طراحی پرایمر (جدول ۲) توسط ورژن ۳ نرم‌افزار Primer express انجام گردید. در این پژوهش ژن آنزیم هیپوگزانتین فسفریبوزیل ترانسفراز (HPRT1) به‌عنوان مرجع در نظر گرفته شد و در پایان محصول نهایی توسط الکتروفورز ژل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

و $\text{VO}_{2\text{max}}$ رت‌ها وجود دارد ($p < 0.05$ ، $r = 0.94$)؛ از این رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن، میزان $\text{VO}_{2\text{max}}$ رت‌ها را برآورد کرد (۱۶-۱۸).

در انتها و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین گروه‌های تجربی تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی رت‌ها توسط ماده اتر بی‌هوش و قربانی شدند. نمونه‌های خونی از طریق قلب جمع‌آوری و در دمای 20°C درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای برداشت نمونه‌ها قفسه سینه حیوان شکافته شد و پس از جدا کردن سر، بافت هیپوکمپ از حیوان برداشته شده و سپس در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد و در ترازوی دیجیتالی با دقت 0.0001 گرم وزن کشی شد سپس بافت جهت مطالعه‌ی بیان ژن‌ها برداشت و پس از خروج از بدن رت، در داخل تانک ازت قرار گرفته و پس از جداسازی

مشخصات پرایمر های ژن CREB1

Primer type	Sequence	Primer length bp	Product length bp	Melting Temperature (Tm)	GC Content (%)	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	TGGAGTTGTTATGGCGTCCT (5'→3')	20	104	59.02	50	3	2
Reverse primer	CTCTTGCTGCTTCCTGTTC (3'→5')	20	104	58.84	55	3	0.00

مشخصات پرایمر های ژن TRKB

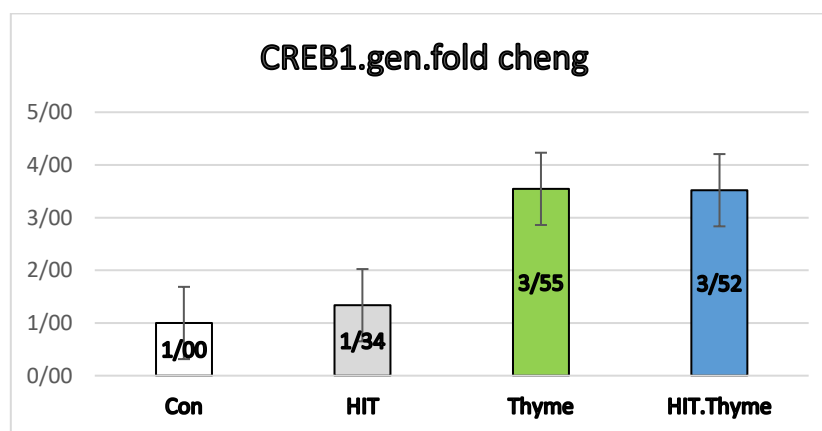
Primer type	Sequence	Primer length bp	Product length bp	Melting Temperature (Tm)	GC Content (%)	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	CCGGCTTAAAGTTTGTGGCT (5'→3')	20	188	59.02	50	3	2
Reverse primer	CTGGAGAGTCTTGAGCCACA (3'→5')	20	188	58.94	50	5	1

مشخصات پرایمر های ژن مرجع HPRT1

Primer type	Sequence	Primer length bp	Product length bp	Melting Temperature (Tm)	GC Content (%)	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	CTCATGGACTGATTATGGACAGGAC (5'→3')				3	4	1
Reverse primer	GCAGGTCAGCAAAGAACTTATAGCC (3'→5')	25	123	62.16	48	4	1

تعیینی بنفرونی، آزمون دوعاملی در سطح معناداری $p \leq 0.05$ از طریق نرم افزار آماری SPSS22 استفاده شد.

روش آماری: انتها از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد)، آزمون شپرو ویلک، تحلیل واریانس یک طرفه و



نمودار ۱- تغییرات بیان ژن CREB1 بافت هیپوکمپ مغز در گروه های مختلف

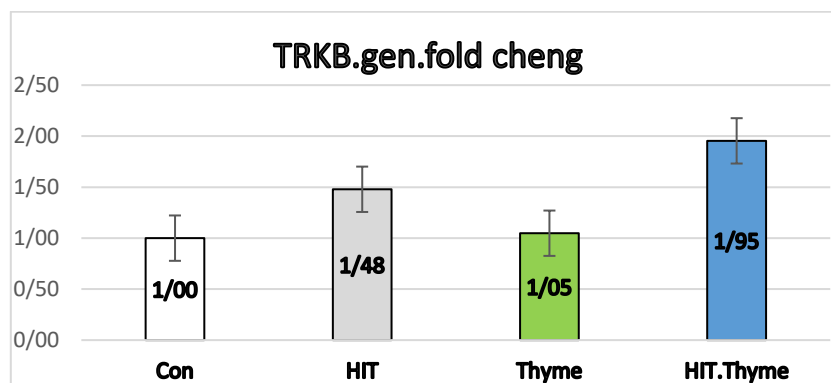
ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز از دیگر گروه ها بیشتر است (جدول ۲) نهایتا نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد تغییرات بیان ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز در گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه کنترل و نیز گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه تمرین معنی دار است.

نتایج نشان داد که بیان ژن CREB1 بافت هیپوکمپ مغز موش ها در گروه های تجربی تمرین و عصاره و تمرین - عصاره افزایش داشته است که تغییرات آن معنی دار است ($F=22.338, Sig=0.0001$). همچنین مشخص شد تاثیر عصاره آویشن بیان ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز گروه های مورد مطالعه معنا دار است. که بررسی شاخص های اندازه اثر نشان می دهد که اندازه اثر عصاره آویشن بر بیان

جدول ۲- نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی جهت تعیین اثرات تمرین تناوبی و عصاره آویشن بر بیان ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز موش های نر دیابتی نوع دو.

منبع	F	سطح معنی داری	نتیجه	اندازه اثر	توان آزمون
تمرین تناوبی	۰.۲۸	۰.۶۰۲		۰.۰۱۳	۰.۰۰۸
عصاره آویشن	۶۴.۳۳	۰.۰۰۰۱	**	۰.۷۵۴	۱.۰۰۰
تمرین تناوبی و عصاره آویشن	۰.۳۸	۰.۵۴۴		۰.۰۱۸	۰.۰۹۱

نتایج نشان داد که بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز موش ها در گروههای تجربی تمرین و عصاره و تمرین-عصاره افزایش داشته است که تغییرات آن معنی دار است ($F=11.217, Sig=0.0001$). همچنین تاثیر انجام تمرین تناوبی بر بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز گروه های مورد مطالعه معنادار است همچنین تاثیر عصاره آویشن بر بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز گروه های مورد مطالعه معنادار نیست و تاثیر تعاملی تمرین - عصاره آویشن بر بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز گروه های مورد مطالعه معنادار نیست . که بررسی شاخص های اندازه اثر نشان می دهد که اندازه اثر تمرین تناوبی بر بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز از دیگر گروه ها بیشتر است. (جدول ۳) نهایتا تغییرات بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز در گروه تمرین - عصاره نسبت به گروه کنترل و نیز گروه تمرین-عصاره نسبت به گروه عصاره آویشن معنی دار است.



نمودار ۴-۸- تغییرات بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز در گروه های مختلف

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی جهت تعیین اثرات تمرین تناوبی و عصاره آویشن بر بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز موش های نر دیابتی نوع دو.

منبع	F	سطح معنی داری	نتیجه	اندازه اثر	توان آزمون
تمرین تناوبی	۲۵.۹۴	۰.۰۰۱	**	۰.۵۵۳	۰.۹۹۸
عصاره آویشن	۳.۷۰۳	۰.۰۰۸		۰.۱۵۰	۰.۴۵۱
تمرین تناوبی و عصاره آویشن	۲.۴۶۳	۰.۱۳۲		۰.۱۰۵	۰.۳۲۲

بحث

در این مطالعه ژن‌های مرتبط با حافظه در بافت هیپوکمپ انتخاب شده و مطالعه شده و یکی از عوارض دیابت و مقاومت به انسولین مشکلات حافظه می‌باشد. دیابت مورد مطالعه دیابت نوع دوم بود. با توجه به مطالعه و بررسی پیشینه و منابع پژوهش به جهت القای طبیعی دیابت از رژیم پرچرب استفاده شده که دوز حداقلی STZ استفاده شود و سلولهای پانکراس کمتر آسیب ببیند و از ایجاد دیابت نوع یک تا حد ممکن جلوگیری شود

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز موش‌ها در گروه‌های تجربی تمرین، عصاره و تمرین-عصاره افزایش داشته که تغییرات آن معنی‌دار است ($F=22.338, \text{Sig}=0.0001$). همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس دوعاملی نشان داد که تاثیر عصاره آویشن بیان ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز گروه‌های مورد مطالعه معنادار است. که بررسی شاخص‌های اندازه اثر نشان می‌دهد که اندازه اثر عصاره آویشن بر بیان ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز از دیگر گروه‌ها بیشتر است. نتایج آزمون تعقیبی جهت تعیین محل تفاوت نیز نشان داد که تغییرات بیان ژن CREB بافت هیپوکمپ مغز در گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه کنترل و نیز گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه تمرین معنی‌دار است. هدف این مطالعه و مقاله حاضر مستخرج از آن مطالعه ژن‌های مرتبط با حافظه در بافت هیپوکمپ بوده و بافت‌های دیگر در این گزارش مد نظر نبوده البته این مطالعه بخشی از یک مطالعه مگا پروژه بوده و بافت‌های دیگر از جمله کبد کلیه پانکراس و چربی و عضله در مقالات دیگر گزارش شده است. پروتئین CREB در هموستاز گلکز و سوخت و ساز بافت چربی نقش مهمی دارد؛ فسفور بلاسیون CREB در سلول‌های بافت چربی و فعالیت آنها را در پاسخ به مواد غذایی در بافت چربی و چاقی افزایش می‌یابد مطابق با اثر CREB،

همچنین به نظر می‌رسد CRTCS برای سوخت و ساز سلول‌های چربی در بافت چربی مهم است به طور خاص افزایش CRTC بسیار در بافت سفید چربی (WAT) و بافت چربی قهوه‌ای (BAT) برای تنظیم مقاومت به انسولین مهم است (۱۹).

در تحقیق Bruno و همکاران (۲۰۱۴) به بررسی میزان پروتئین CREB و CRTC2 و CRTCG بر پاسخ آنابولیک و افزایش کارایی عضله اسکلتی پرداختند. تمرین ورزشی استقامتی با شدت بالا به مدت ۸ هفته و جلسه‌ای ۳۰ دقیقه انجام شد. تمرین ورزشی استقامتی با شدت بالا منجر به افزایش سطوح فرم فسفریله CREB و دفسفریلاسیون شدن CRTC2 و CRTC3 شد (۲۰). نتایج تحقیق Bruno و همکاران با نتایج تحقیق حاضر متفاوت بود. گرچه نتایج تحقیق حاضر با نتایج کریمی و همکاران (۲۰۲۰) مغایرت داشت، چرا که آنها شاهد تغییر در میزان پروتئین CREB را شاهد نبودند و این در حالی است که در مطالعه کریمی و همکاران (۱۳۹۹) میزان پروتئین CRTC2 افزایش معنی‌داری یافته بود (۱۹). از دلایل مهم این اختلاف نتایج می‌تواند مکان اندازه‌گیری این پروتئین باشد که در تحقیق کریمی و همکاران در بافت چربی زیر جلدی بود و ولی در تحقیق Bruno و همکاران در بافت عضله‌ی اسکلتی بوده است و در مطالعه حاضر از بافت هیپوکمپ اندازه‌گیری صورت گرفته بود. همچنین در این مطالعه اطلاعات و یافته‌های رفتاری موش‌ها بررسی نشده و جزو پیشنهادات می‌باشد ولی در کارهای مشابه ورزشی که نزدیک به این کار با پروتکل‌ها و مدل‌های دیگر مطالعه شده است. البته عوامل دیگر مانند نوع و شدت تمرین ورزشی نیز مهم هستند و باید مورد بررسی قرار گیرند. عامل بسیار مهم در تحقیق حاضر نسبت به دیگر تحقیقات بیمار بودن آزمودنی‌ها بود که مبتلا به دیابت نوع دو بودند در افراد مبتلا به دیابت انجام فعالیت ورزشی منجر به تنظیم وزن قند خون و مقاومت به انسولین می‌شود؛ بنابراین

CREB یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در حفاظت نورونی و بهبود یادگیری و حافظه دارد. CREB علاوه بر این که به طور مستقیم بیان BDNF را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به واسطه بازخورد مثبت بیان PGC1- α را در نئوکرتکس و استریاتوم کنترل می‌کند و می‌تواند به عنوان محرک مسیر پیامرسانی PGC1- α / FND5/ BDNF/ CREB نیز در نظر گرفته شود (۲۵).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز موش‌ها در گروه‌های تجربی تمرین، عصاره و تمرین-عصاره افزایش داشته که تغییرات آن معنی‌دار است ($F=11.217$, $Sig=0.0001$). همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس دوعاملی نشان داد که تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز گروه‌های مورد مطالعه معنادار است. همچنین بررسی شاخص‌های اندازه اثر نشان می‌دهد که اندازه اثر تمرین تناوبی بر بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز از دیگر گروه‌ها بیشتر است. نتایج آزمون تعقیبی جهت تعیین محل تفاوت نیز نشان داد که تغییرات بیان ژن TRKB بافت هیپوکمپ مغز در گروه تمرین-عصاره نسبت به گروه کنترل و نیز گروه تمرین-عصاره نسبت به گروه عصاره آویشن معنی‌دار است.

در زمینه اثر تمرین تناوبی با شدت پایین تا متوسط بر سطوح BDNF و TrkB مطالعات بسیار محدود هستند. تاکنون در زمینه مطالعه اثر تمرین تداومی مطالعات متعددی انجام شده است. دویدن تداومی هوازی سبک با سرعت ۱۲ متر بر دقیقه منجر به افزایش سطوح پروتئینی BDNF و TrkB در هیپوکمپ رت‌های نر بالغ سالم شده است (۲۶). ثابت شده است که ۵ هفته تمرین روی نوارگردان از کاهش وابسته به سن BDNF و TrkB در هیپوکامپ موش‌های صحرایی میانسال جلوگیری می‌کند (۲۷). با هدف مقایسه بین تمرین اجباری شنا به مدت ۶۰ دقیقه و اختیاری روی چرخ گردان برای مدت زمان ۶ هفته، نویسندگان نتیجه

تمرین HIIT می‌تواند مزیت‌های مهمی تنظیم وزن و قند خون داشته باشد که باید در این حین به عوامل این تمرین مانند شدت مدت و زمان ریکاوری تمرین دقت کرد (۲۱).

در بحث مسیرهای سلولی و ملکولی تنظیم کننده پروتئین CREB می‌توان به مسیرهای متفاوتی اشاره کرد. یکی از این مسیرها، فعال شدن توسط گیرنده‌های GPCR است. اتصال لیگاند به گیرنده G تحریکی، منجر به تشکیل کمپلکس زیر واحدهای آن (α ، β و γ) می‌شود؛ این عمل فعال شدن آدنیلات سیکلاز (AC) و در تسریع سنتز AMP حلقوی می‌شود. افزایش CAMP سلولی منجر به تحریک سیگنالینگ پروتئین کیناز-A (PKA) می‌شود. اتصال CAMP به زیر واحد تنظیمی PKA، سبب ارتقاء تفکیک خود از زیر واحد کاتالیزوری می‌شود. زیر واحدهای کاتالیزوری آزاد شده توسط انتشار غیر فعال و فسفریله شدن عنصر CRE متصل شونده به پروتئین CREB در جایگاه سرین - ۱۳۳ سبب ورود هسته آن به می‌شود و سپس اعمال فیزیولوژیک خود را اعمال می‌کند (۲۲). هنوز اثرات پروتئین-های CREB و CRT2 و نقش فعالیت ورزشی در تنظیم این دو پروتئین در بافت چربی و هیپوکمپ به خوبی مشخص نشده است. همچنین نقش این پروتئین‌ها در انواع بیماری‌های مرتبط با چاقی مانند دیابت نوع دو ناشناخته مانده است؛ بنابراین تحقیق‌های بیشتری بر روی پروتئین‌های CREB و CRT2 در بافت چربی مورد نیاز است.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی از مسیرهای مختلفی از جمله افزایش اکسیژن مصرفی مغز، افزایش انتقال دهنده‌های عصبی مغز و همچنین تنظیم افزایشی نوروتروفین‌ها در مغز، اثرات مفید خود را القاء می‌کند (۲۳). یکی از این نواحی مغزی هیپوکمپ است که نقش مهمی در شکل‌گیری حافظه و یادگیری دارد و نشان داده شده است که فعالیت ورزشی از طریق افزایش BDNF سبب بهبود عملکرد و ساختار هیپوکمپ می‌شود (۲۴).

گرفتند که هر دو مدل تمرینی منجر به افزایش معنی دار BDNF و TrkB در هیپوکمپ رت‌های ویستار می‌شود و بین دو مدل تمرینی هیچ تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (۲۸). در این راستا جنونگ و همکاران (۲۰۱۴) به اثر ۲۸ روز دویدن روی نوار گردان با مدت‌های بررسی ۱۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه و با شدت ۸ متر بر دقیقه برای ۵ روز در هفته روی رت‌های با اختلال نقص توجه بیش فعالی (ADH) پرداخته‌اند. این محققان نشان داده‌اند که هر چه مدت دویدن در روز بیشتر می‌شود، بیان هر دوی او TRKB و BDNF افزایش می‌یابد و توانایی یادگیری فضایی با افزایش این متغیرها بهبود می‌یابد (۲۹). در واقع ۲۸ روز دویدن متوالی ۳۰ دقیقه‌ای در روز میزان تکثیر سلولی و مقادیر BDNF و TrkB را در هیپوکمپ رت‌های آلزایمری شده افزایش داد و منجر به ارتقای توانایی یادگیری فضایی در رت‌ها شد (۳۰).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات تناوبی به ویژه همراه با آویشن می‌تواند همچنین در بهبود سطوح گلوکز به واسطه تأثیر مؤلفه‌های ژنی مؤثر در رهایی گلوکز کبدی و در بیماران دیابتی نوع دو مؤثر بوده است. همچنین آویشن از استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی افراد دیابتی نوع دو که معمولاً همراه با اضافه وزن و چاقی نیز است ممانعت می‌کند اما مصرف آویشن به تنهایی نمی‌تواند در این زمینه‌ها و تغییرات ژن‌های آپوپتوزی و آنتی آپوپتوزی 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.

در نهایت گروه‌های دیابتی که تحت تأثیر تمرین تناوبی شدید قرار گرفتند دچار افزایش عوامل نورونزایی شده و این عامل احتمالاً از اثرات سازگاری تمرین تناوبی شدید در کاهش عوامل آپوپتوزی است. همچنین تمرین تناوبی شدید بر حفظ میزان آمادگی جسمانی افراد دیابتی موثر است. میزان ترشح انسولین در دیابت تمرین تناوبی شدید نسبت به گروه دیابتی بهبود داشته است. با این حال پژوهش‌های بسیاری لازم است تا نتایج فوق را در افراد دیابتی به اثبات برساند. با کاهش عواملی همچون، استرس اکسیداتیو، التهاب و همچنین افزایش ترشح نوروتروفین‌ها و نورونزایی، می‌توان به آثار سودمند فعالیت ورزشی در ساختار و عملکرد مغز، به خصوص هیپوکامپ دیابتی که در معرض آسیب است، دست یافت. استفاده از این نوع تمرین در افراد مبتلا به دیابت برای بهبود عملکرد استفاده شود، اما قبل از شروع، باید افراد از تمرینات سبک شروع کنند تا به سطحی از آمادگی برسند. استفاده از این نوع تمرین در افراد مبتلا به دیابت برای بهبود عملکرد استفاده شود.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله حاضر اعلام می‌نمایند که هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

فهرست منابع

1. LU H.Z, Yu-Zhuang Xie, Chen Gao, Ying Wang³, Ting-Ting Liu, Xing-Zhe Wu, Fang Dai, Duo-Quan Wang, Sheng-Qun Deng. Diabetes mellitus as a risk factor for severe dengue fever and West Nile fever: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024 May 31;18(5):e0012217.
2. Ma J, Zhao D, Xu N, Yang J. The effectiveness of immersive virtual reality (VR) based mindfulness training on improvement mental-health in adults: A narrative systematic review. *Explore*. 2023 May 1;19(3):310-8.
3. McGregor G, Richard Powell, Brian Begg, Stefan T Birkett, Simon Nichols, Stuart Ennis, Scott McGuire, Jonathon Prosser, Olivier Fiassam, Siew Wan Hee. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a multi-centre randomized controlled trial. *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 30, Issue 9, July 2023, Pages 745–755.
4. Yin M, Li H, Bai M, Liu H, Chen Z, Deng J, Deng S, Meng C, Volvaard NB, Little JP, Li Y. Is low-volume high-intensity interval training a time-efficient strategy to improve cardiometabolic health and body composition? A meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2023 Nov 8;49(3):273-92.
5. Alahmadi MA. High-intensity interval training and obesity. *J Nov Physiother*. 2014;4(3):211.
6. Amorim Oliveira GT, Elsangedy HM, Pereira DC, de Melo Silva R, Campos Faro HK, Bortolotti H, Costa EC, Fontes EB. Effects of 12 weeks of high-intensity interval, moderate-intensity continuous and self-selected intensity exercise training protocols on cognitive inhibitory control in overweight/obese adults: A randomized trial. *European Journal of Sport Science*. 2022 Nov 2;22(11):1724-33.
7. Moghadam MH, Imenshahidi M, Mohajeri SA. Antihypertensive effect of celery seed on rat blood pressure in chronic administration. *Journal of medicinal food*. 2013 Jun 1;16(6):558-63.
8. Yaghmaei Parichehre, Heydarian Esfandiar, Pourbahman Nazanin. Investigation of the restorative effects of thyme extract (*Thymus vulgaris*) on pancreatic beta cells in adult male diabetic Wistar rats. *Medical Sciences, Islamic Azad University [Internet]*. 2011;21(3 (serial 65)):162-167.
9. Hailemariam Isaac Desta, David W. Lutz. *Philosophy of Management* is a refereed forum dedicated to applying philosophical scrutiny to management theory and practice. 2013, volume 12, pp:1-7.
10. Mousavi, Taheri, Noorallah, Rabiei, Shohreh, Rouhanimanesh. Study of the prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients under the care of Ahvaz Oil Industry Health and Treatment Center in 2012-2013. *Quarterly Journal of Diabetes Nursing*. 2014 Oct 10;2(3):29-37.
11. Ekoh SN, Akubugwo EI, Ude VC, Edwin N. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effect of spices (*Thymus vulgaris*, *Murraya koenigii*, *Ocimum gratissimum* and *Piper guineense*) in alloxan-induced diabetic rats.
12. Koohi-Hosseiniabadi O, Moini M, Safarpour A, Derakhshanfar A, Sepehrmanesh M. Effects of dietary *Thymus vulgaris* extract alone or with atorvastatin on the liver, kidney, heart, and brain histopathological features in diabetic and hyperlipidemic male rats. *Comparative Clinical Pathology*. 2015 Nov;24(6):1311-5.
13. Rahim M, Ooi FK, Hamid WZ. Blood immune function parameters in response to combined aerobic dance exercise and honey supplementation in adult women. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2017 Apr 1;7(2):165-71.
14. Hassani P, Yaghmaei P, Hayati Roodbari N. Combined Effects of Green Tea and *Zataria Multiflora* Boiss on Passive Avoidance Learning and Hippocampus Neurogenesis in Wistar Male Rats. *J Adv Med Biomed Res* 2016; 24 (102) :57-67
15. 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.
16. 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.

17. 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).

18. Rezaei R, Norshahi M, Bigdeli MR, Khodaghali F, Haghparsat 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.

19. Karimi F, Daryanoosh F, Salesi M, Nemat J. The Effect Of Eight Weeks Of High Intensity Interval Training On Creb And Crtc2 Proteins Levels In Subcutaneous Adipose Tissue Of Obese Rats With Type 2 Diabetes. ijdld 2020; 19 (6) :329-336

20. Bruno NE, Kelly KA, Hawkins R, Bramah-Lawani M, Amelio AL, Nwachukwu JC, Nettles KW, Conkright MD. Creb coactivators direct anabolic responses and enhance performance of skeletal muscle. The EMBO journal. 2014 May 2;33(9):1027-43.

21. Galbo H, Tobin L, van Loon LJ. Responses to acute exercise in type 2 diabetes, with an emphasis on metabolism and interaction with oral hypoglycemic agents and food intake. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2007 Jun;32(3):567-75.

22. Altarejos JY, Montminy M. CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. Nature reviews Molecular cell biology. 2011 Mar;12(3):141-51.

23. Sheikhzadeh F, Etemad A, Khoshghadam S, Asl NA, Zare P. Hippocampal BDNF content in response to short-and long-term exercise. Neurological Sciences. 2015 Jul;36(7):1163-6.

24. Zagaar M, Alhaidar I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, Alkadhi K. The

beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. Neurobiology of disease. 2012 Mar 1;45(3):1153-62.

25. Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, Nasr-Esfahani MH. Does PGC1 α /FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders?. Neuromolecular medicine. 2016 Mar;18(1):1-5.

26. Hosseini S E, Mojtahedi S, Kordi M R, Shabkhiz F, Fallah Omran S. Effect of short term and light forced treadmill running on BDNF and TrkB in the hippocampus of adult wistar male rats. RJMS 2012; 19 (101) :61-67

27. Wu CW, Chang YT, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Wu SY, Lo CP, Kuo YM. Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. Journal of applied physiology. 2008 Nov 1.

28. Alomari MA, Khabour OF, Alzoubi KH, Alzubi MA. Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. Behavioural brain research. 2013 Jun 15;247:34-9.

29. Im Jeong H, Ji ES, Kim SH, Kim TW, Baek SB, Choi SW. Treadmill exercise improves spatial learning ability by enhancing brain-derived neurotrophic factor expression in the attention-deficit/hyperactivity disorder rats. Journal of exercise rehabilitation. 2014 Jun 30;10(3):162.

30. Sim YJ. Treadmill exercise alleviates impairment of spatial learning ability through enhancing cell proliferation in the streptozotocin-induced Alzheimer's disease rats. Journal of exercise rehabilitation. 2014 Apr 30;10(2):81.



The Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme Extract on the Expression of CREB1 and TRKB Genes in the Hippocampus of Type 2 Diabetic Rats

Vahid Aghajani Giashi¹, Hossein Abednatanzi², Farshad Ghazalian³, Shahram Soheily⁴

1-Department Physical Education and Sport Science, SR. C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2-Department Physical Education and Sport Science, SR. C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Corresponding Author: abednatanzi@iau.ir

3- Department Physical Education and Sport Science, SR. C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

4- Department of Physical Education and Sport Science, ShQ. C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received:2025.05.13

Accepted: 2025.09.23

Abstract

Background & Aim: Diabetes is the most prevalent metabolic disorder of the endocrine system. The aim of the present study was to determine the effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) and thyme extract on the expression of CREB1 and TRKB genes in the hippocampus of type 2 diabetic rats.

Materials & Methods: In this experimental study, 36 male Wistar rats (4 weeks old, weighing 110 ± 20 g) were kept for two weeks for acclimatization and to reach a weight of 190 ± 20 g. Type 2 diabetes was induced by intraperitoneal injection of 25 mg/kg streptozotocin (STZ). The rats were then divided into four groups: diabetic control (n=6), HIIT (n=8), thyme extract (n=4), and HIIT-thyme extract (n=7). The thyme and HIIT-thyme groups received 200 mg/kg of hydroalcoholic extract of *Thymus vulgaris* (Persian thyme), dissolved in distilled water, via oral gavage five days a week before training. Gene expression in hippocampal tissue was measured using quantitative Real-Time PCR.

Results: The findings of this study showed a significant increase in the expression of CREB1 and TRKB genes in the hippocampal tissue of rats in the HIIT, thyme, and HIIT-thyme groups compared to the diabetic control group ($P=0.0001$).

Conclusion: Since CREB1 and TRKB are both important transcription factors in the hippocampus and activators of many genes involved in neuronal plasticity and neuronal cell survival, their increased expression can improve memory and prevent neuronal loss and dementia. Therefore, interval training and thyme extract may improve memory function.

Keywords: High-Intensity Interval Training, Thyme Extract, Hippocampus, CREB1, TRKB