

تأثیر چهار هفته تمرین مقاومتی و عصاره گرده خرما بر بیان ژن برخی پروتئین های اتصالات محکم سد نخاعی - خونی موش های صحرائی نر

نیلوفر اسکندری گودرزی^۱، محمد علی آذربایجانی*^۲، حسن متین‌همایی^۳، حسین فتح‌الهی^۴

۱. دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، ایران

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، ایران

۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، ایران

۴. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پردیس، ایران

چکیده

زمینه و هدف: تغییر در بیان پروتئین های سد نخاعی - خونی نقش مهمی در جابجایی و توسعه پاسخ های التهابی - عصبی دارد. در این مطالعه اثر چهار هفته تمرین مقاومتی و عصاره گرده خرما را بر میزان بیان پروتئین های کلودین - ۵ و کانکسین - ۴۳ موش های نر صحرائی بررسی گردید.

روش ها: ۳۰ سر رت نر ویستار بصورت تصادفی در ۶ گروه: کنترل؛ تمرین مقاومتی؛ عصاره DPP؛ تستوسترون؛ عصاره DPP + تمرین مقاومتی؛ تستوسترون + تمرین مقاومتی تقسیم شدند. مقدار ۱۰۰ mg/kg عصاره گرده خرما به صورت گاواژ در مدت ۴ هفته به موش ها خوراندند شد. همچنین از تستوسترون با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر به صورت زیر جلدی در گروه هدف استفاده شد. تمرین مقاومتی شامل یک دوره تمرین فزاینده چهار هفته ای روی یک نردبان ۵۰ پله ای بصورت ۸ تا ۱۲ تکرار در جلسه بود. داده ها با استفاده از آزمون آماری در نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ در سطح معناداری ۰/۰۵ تحلیل شد.

نتایج: رنگ آمیزی بافت نشان دهنده افزایش میزان لیپولیز، کاهش تعداد و اندازه سلول های التهابی در بافت عصبی گروه های تمرین مقاومتی، عصاره گرده خرما و تستوسترون بود. چهار هفته تمرین مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان ژن کلودین - ۵ ($P=0/004$) و کانکسین - ۴۳ ($P=0/005$) شد. چهار هفته دریافت عصاره DPP نیز اثر افزایشی معنادار بر بیان این ژن ها داشت ($P=0/005$ و $P=0/001$). بیشترین افزایش معنادار کلودین - ۵ و کانکسین - ۴۳ مربوط به گروه های تمرین مقاومتی / عصاره DPP و تمرین / تستوسترون بود ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: ظاهراً انجام چهار هفته تمرین مقاومتی و دریافت جداگانه تستوسترون راهکار مناسبی برای افزایش بیان پروتئین های سد نخاعی - خونی است، اما مصرف مجزای عصاره DPP اثرات بهتری به همراه دارد. ترکیب این مداخلات اثرات مضاعفی در ارتقای سطوح این پروتئین ها و حفظ یکپارچگی سد دارد.

کلید واژه‌ها:

سد نخاعی - خونی ،
پروتئین های اتصالات
محکم ، تمرین مقاومتی ،
عصاره گرده خرما ،
تستوسترون

تمامی حقوق نشر برای
دانشگاه علوم پزشکی
تربت حیدریه محفوظ
است.

مقدمه

در سرطان های پستان، پروستات، آندومتر، ریه، کبد و روده بزرگ ایفا می کند. براساس این مطالعات افزایش نفوذ پذیری سد نخاعی-خونی با کاهش در بیان کلودین ۵ همراه و با آسیب های CNS مرتبط است (۵، ۶).

از طرفی در بافت های عصبی اتصالات شکاف دار ارتباط بین سلولی را از طریق مجموعه ای از پروتئین های غشایی یکپارچه به نام کانکسین مقدور می کنند. این پروتئین ها، سیتوپلاسم دو سلول را به یکدیگر مرتبط و تعداد زیادی از پیش سازهای ماکرومولکولی و پیامبرهای ثانویه مانند کلسیم، cAMP و IP3 را عبور می دهند. در واقع هر اتصال شکاف دار از دو کانکسون و هر کانکسون به تنهایی از شش کانکسون تشکیل شده است (۷). خانواده ژن کانکسین دارای بیست و یک عضو شنا سایی شده در ژنوم انسان و بیست عضو در ژنوم موش است. در این زمینه کانکسین ۴۳ (Cx43) با بیشترین میزان بیان در بسیاری از بافت های پوست، استخوان و مغز مهره داران، یک پایه مهم سلول درمانی محسوب می شود. گزارش شده است که این ژن با تنظیم مسیر آپوپتوتیک ذاتی در شرایطی مانند استرس اکسیداتیو، باعث زنده ماندن سلول می شود (۸). همچنین این کانکسین برای بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند دپلاریزاسیون هماهنگ عضله، رشد مناسب، پاسخ عروق ریز و فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی ضروری است. به همین دلیل، جهش در ژن های کدکننده کانکسین می تواند منجر به ناهنجاری های عملکردی و رشدی شود (۹).

با افزایش دانش در حوزه زیست شناسی ساختاری و عملکردی پروتئین های اتصال محکم و شکاف دار، نقش مداخلات به عنوان مهم ترین عامل محیطی تأثیرگذار بر آن ها اهمیت روز افزونی یافته است. در این راستا درخت خرما با محصولاتی مانند گرده خرما، سلول های بنیادی و میوه سرشار از فیبر غذایی و آنتی اکسیدان های طبیعی است (۱۰). گرده های خرما (DPP)

سد مغزی-خونی (BBB)^۱ و نخاعی-خونی (BSCB)^۲ نقش مهمی در حفاظت سیستم اعصاب مرکزی در برابر عوامل خارجی مانند هورمون ها، سموم و پاتوژن ها دارند. تغییرات در انسجام این سدها مستقیماً در جابجایی سلول های ملتهب داخل مغز و توسعه پاسخ های التهابی-عصبی دخیل هستند. در واقع BBB و BSCB نه تنها سدهای فیزیکی هستند بلکه مجراهای مهمی برای انتقال مواد مغذی، ویتامین ها و یون ها و واسطه ارتباطات CNS با سایر بخش ها محسوب می شوند (۱). چند اختلاف ساختاری مانند وجود لایه های گلیکوژن بیشتر و میزان پروتئین های چسبنده کمتر در سلول مویرگ های نخاعی نسبت به مغز توجه کننده قابلیت نفوذ، جذب و متابولیسم بیشتر BSCB در مقایسه با BBB است. وجود این تفاوت ها که احتمالاً مرتبط با تنوع کارکردهای نخاعی است، ضرورت مطالعه و بررسی بیشتر BSCB نسبت به BBB را نشان می دهد (۲).

مویرگ های سد نخاعی در یک واحد عصبی-عروقی از سلول های اندوتلیال و ساختارهایی مانند پری سایت ها، آستروسیت ها، نوروں ها و میکروگلیاها به حفظ هموستاز کمک می کنند. در واقع عملکرد منظم هر دو سد BBB و BSCB توسط ترکیبی از ساختارهای پروتئینی تنظیم می شود (۳). این ساختارها به عنوان اتصالات محکم (TJs)^۳، اتصالات چسبنده (AJs)^۴ طبقه بندی می شوند. پروتئین های موجود در سیستم TJ براساس عملکرد خود به عنوان اتصالات دسموزوم^۵، اتصالات شکاف دار^۱ و سایر پروتئین ها شناخته می شوند (۴). در واقع شکاف سلول های اندوتلیال در سد نخاعی-خونی توسط پروتئین های اتصالات محکم، پوشیده و حرکت مولکول ها بین خون و نخاع را محدود می کنند. مهم ترین این پروتئین ها شامل آکلودین و کلودین ۱، ۲، ۵، ۸، ۱۳ و مولکول های چسبنده اتصالی می باشد که در میان آن ها کلودین ۵ بدلیل سطوح بزرگ تر نقش مهمی در عملکرد مناسب اپیتلیال ها و چندین مسیر سیگنالینگ کلیدی

4. Adherens junction
5. Desmosome junction
6. Gap junctions

1. Blood-brain barrier (BBB)
2. Blood-spinal cord barrier (BSCB)
3. Tight junction

روش ها

در یک مگا پروژه تجربی، ۳۰ سر رت نر جوان نژاد ویستار تهیه شده از انستیتو پاستور تهران با دامنه سنی ۸ تا ۱۰ هفته و وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم آزمودنی های این مطالعه را تشکیل دادند. آزمودنی ها پس از انتقال به پانسیون آزمایشگاه هیستوژنوتک در قفس هایی با سایز استاندارد و چرخه روشنایی ۱۲ ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه در ۶ گروه کنترل؛ تمرین مقاومتی؛ عصاره DPP؛ تستوسترون؛ عصاره DPP و تمرین مقاومتی؛ تستوسترون و تمرین مقاومتی در محیطی با دمای ۲۲± درجه سانتیگراد نگهداری شدند. کلیه مراحل آزمایشگاهی براساس دستورالعمل تشکیل، سطح بندی و شرح وظایف کمیته های اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی و با کد اخلاق IR.UT.SPORT.REC.1397.028 شروع شد.

پودر گرده نر نخل خرما که منحصراً در فصل بهار از گل های درخت نخل نخلستان های شهر شهداد استان کرمان تهیه شده بود، خریداری و تا زمان عصاره گیری در یخچال نگه داری شد. کلیه مراحل عصاره گیری در پژوهشگاه گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی واقع در کمالشهر استان البرز انجام شد. در این فرآیند و براساس پدیشینه پژوهش ۲۵۰ گرم از گرده نخل خرما در دستگاه پرکولاتور ریخته شد (۱۷). سپس عصاره گیری توسط اتانول ۹۰ درصد به میزان ۶۷۰ میلی لیتر برای سه بار تکرار شد. عصاره های حاصل بوسیله دستگاه تقطیر در خلأ تغلیظ و حلال آن بطور کامل حذف گردید. میزان بازده عصاره گیری ۸۵/۲۵ درصد بود و به صورت گاواژ ۵ روز در هفته برای مدت ۴ هفته با دوز ۱۰۰ mg/kg به موش ها خوراندند. همچنین در این مطالعه از تستوسترون انانتات با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر ساخت شرکت ایران هورمون به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. حیوانات ۵ روز در هفته با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، به صورت زیر جلدی تستوسترون انانتات را دریافت نمودند (۱۸).

در گروه تجربی یک دوره تمرین مقاومتی با بار فزاینده در ۴ هفته انجام شد. برای انجام این تمرین از یک نردبان یک متری

مخلوط گیاهی سلول های زیای نر گل های گیاه نخل (*Phoenix dactylifera* L) است که به طور سنتی به عنوان مکمل غذایی، ماده مخدر و تقویت کننده قدرت باروری دو جنس مورد استفاده قرار می گیرد (۱۱). این گرده دارای آکالوئیدها، تانن ها، فلاونوئیدها، تریپن ها و قند است. گزارش شده دانه های گرده خرما حاوی مقادیر قابل توجهی ویتامین های A، B و E، مواد معدنی (روی، سلنیوم، آهن، مولیبدن، مس، منگنز، کبالت و نیکل)، اسیدهای آمینه لو سین و لیزین، اسیدهای چرب پالمیتیک، لینولئیک و میریستیک و ترکیبات استروژن، کلسترول و استرادیول است (۱۲). استفاده از عصاره آبی DPP در دوزهای مختلف باعث افزایش سطح هورمون های جنسی، ایجاد تعادل سطح گلوکز، خنثی کردن سموم و بهبود عملکرد کبد شده است (۱۳).

به نظر می رسد گرده خرما بتواند باعث کاهش فشار اکسایشی در بدن شود، با اینحال استفاده از مکمل این گیاه شاخص های التهابی متعاقب کسوفتگی عضلانی را بهبود نداده است (۱۴). در کنار مکمل گرده خرما، افزایش فعالیت بدنی نیز می تواند بر هموستازی هورمون های بدن، میزان تراکم بافت چربی، بهبود عملکرد قلب و کبد، کنترل سطح کلسترول و گلوکز خون تأثیرات مثبتی داشته باشد. در واقع فعالیت های بدنی منظم یک استراتژی غیردارویی امیدوارکننده برای بهبود متابولیسم، افزایش ترشح آدیپوکین و عادی سازی عدم تعادل ردوکس بافت محسوب می شود (۱۵). در این راستا تمرینات مقاومتی شامل تمرینات با وزنه و تمرینات توانی موجب سازگاری های فیزیولوژیکی متفاوتی می شود. این تمرینات با سرکوب فاکتورهای التهابی $TNF\ \alpha$ ، $IL\ 6$ ، β ، $IL\ 1$ و $MCP\ 1$ و افزایش آنزیم های آنتی اکسیداتیو یک اثر پیشگیری کننده دارند (۱۴). با اینحال تاکنون اثر تمرینات مقاومتی و گرده خرما بر پروتئین های اتصال محکم و شکاف دار سد نخاعی-خونی بررسی نشده است. لذا در این مطالعه اثر این مداخلات بر میزان بیان پروتئین های کلودین ۵ و کانکسین ۴۳ بافت نخاع موش های صحرائی نر مورد ارزیابی قرار گرفته است.

گونه تغییر بافتی ایجاد شده در نخاع همه گروه ها مشاهده و ثبت شد (۱۹).

از تکنیک PCR جهت اندازه گیری بیان ژن متغیرهای مورد نظر استفاده شد. در این روش چون اسیدنوکلئیک هدف از نوع RNA بود، نیاز به یک مرحله اضافی تبدیل RNA به DNA بود که با استفاده از آنزیم نسخه بردار معکوس ۱ یا RT انجام شد. در این تکنیک در مرحله آماده سازی ابتدا پرایمرها برای ژن کلودین-۵ و کانکسین-۴۳ سفارش داده شد. سپس استخراج کل RNA موجود در نمونه مورد نظر انجام گرفت. در مرحله بعد با افزایش دما تا ۶۵ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه، ساختارهای ثانویه و پیچ و تاب های RNA های موجود در نمونه از همدیگر باز شد. سپس cDNA با استفاده از پرایمرهای اولیگو dT و براساس دستورالعمل کیت فرمنتاز ساخت آلمان سنتز گردید. از بیان ژن خانه داری بتا اکتین به عنوان ژن رفرانس و جهت نرمالیزه کردن بیان ژن ها استفاده شد. در مرحله بعد آنزیم Reverse transcriptase برای سنتز DNA از mRNA مورد استفاده قرار گرفت. طی این فرایند، RNA های دنا توره شده در اثر حرارت، بافر RT، dNTP ها، پرایمرها، آنزیم Reverse transcriptase به همراه سایر مواد مورد نیاز در لوله PCR قرار داده شد و به مدت یک ساعت و در دمای ۴۲-۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. DNA تک رشته ای حاصل از این واکنش به مدت ۲ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد حرارت داده شدند تا دنا توره شوند. در مرحله آخر واکنش PCR طبق روال عادی انجام و طی آن cDNA ها به منظور مطالعه بیشتر تکثیر شدند. سپس cDNA ها، بافر PCR، پرایمرهای forward و reverse dNTP ها و آنزیم های Taq DNA پلیمرز داخل لوله PCR و در داخل دستگاه ترموسایکلر قرار داده و به مدت ۳۰ ثانیه و در دمای ۹۸ درجه سانتیگراد حرارت داده شدند. پس از این که تکثیر قطعات مشخصی از RNA صورت گرفت، الکتروفورز شده و از لحاظ وجود یا عدم وجود، میزان و سایز نوارها مورد بررسی قرار گرفتند (۲۰، ۲۱). برای توصیف داده های جمع آوری شده از شاخص های گرایش مرکزی و جهت

استفاده شد که دارای ۵۰ پله با فاصله ۲ سانتی متری و پهنای ۵۰ سانتی متری به صورت دو کانال و با شیب ۸۵ درجه بود. همچنین از وزنه های سربی ماهی گیری که به وسیله کش و چسب به دم موش ها (۲-۱ سانتی متر بعد از محل رویش مو) بسته شد، به عنوان مقاومت استفاده گردید. پس از دو هفته آموزش و آشناسازی حیوان با این دستگاه تمرین، تمرین در هفته اول با وزنه ۴۰ درصد وزن آن ها شروع شد. در ادامه بار تمرینی تا ۷۵ درصد وزن موش ها تا پایان هفته هشتم افزایش داشت. یک تکرار موفق زمانی بود که حیوان می توانست در زمان ۸ ثانیه به صورت کامل تمام پله ها را بالا برود. موش ها در پایین پله قرار می گرفتند و با ضربات بسیار آهسته و یا لمس دم آن ها جهت بالا رفتن برانگیخته می شدند. در این مطالعه از هیچگونه پاداش غیرطبیعی و تحریک غیرطبیعی مانند تحریک الکتریکی، آب سرد یا فشار هوا استفاده نشد. تعداد تکرارها در هر جلسه بین ۸ تا ۱۲ تکرار بود. وقتی یک حیوان به بالای نردبان می رسید بعد از ۲ دقیقه استراحت برای تکرار بعدی آماده می شد. در ابتدا و پایان تمرین به منظور گرم کردن و سرد کردن از ۵ تکرار بدون وزنه در نردبان استفاده گردید (۱۴، ۱۸).

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، آزمودنی های هر گروه در یک محفظه CO₂ بی هوش شدند. پس از قربانی شدن حیوان نخاع آن ها با دقت از بدن جدا و در محلول فرمالین ۱۰ درصد و بافر فسفات به مدت ۴۸ ساعت نگهداری شد. مراحل آب گیری با استفاده از الکل های درجه بندی شده انجام گرفت و در نهایت با پارافین قالب گیری شد. سپس توسط دستگاه میکروتوم برش هایی با ضخامت ۵ میکرون زده و روی لام شیشه ای آغشته به چسب سیلان انتقال داده شد. جهت مطالعه بافت شناسی، نمونه هایی به ضخامت حداکثر ۰،۵ سانتیمتر از لوب مربعی تهیه و جهت ثبوت در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. با استفاده از روش های متداول تهیه مقاطع بافتی، از نمونه ها برش هایی به ضخامت ۵ میکرون تهیه و مورد رنگ آمیزی H&E قرار گرفت. سپس هر

غیرمعناداری بیشتر از تمرین مقاومتی بود ($\eta^2=0/031$, $\eta=0/658$, $F=2/08P=$ بیشترین میزان افزایش کلودین-۵ در گروه های ترکیب تمرین مقاومتی/ عصاره DPP ($\eta^2=0/714$, $\eta=0/000$, $F=14/02P=$ و تمرین/ تستوسترون ($\eta^2=0/668$, $\eta=0/000$, $F=12/88P=$ مشاهده شد، ولی بین این دو نوع تعامل از نظر آماری تفاوت معنی دار وجود نداشت ($\eta^2=0/011$, $\eta=0/846$, $F=0/168P=$ (شکل ۲).

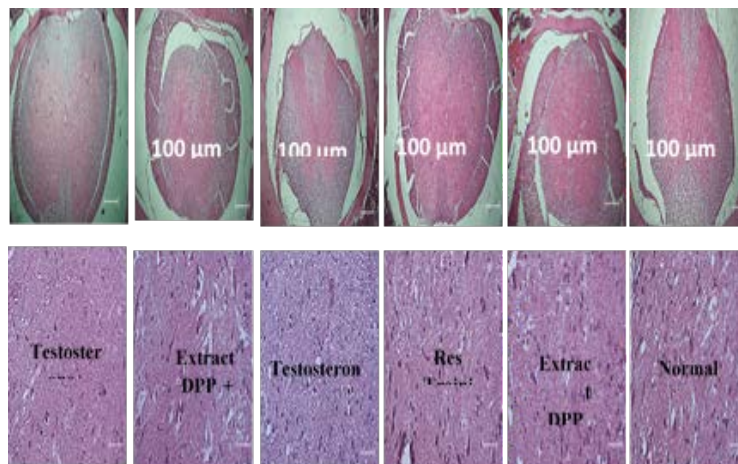
در رابطه با تغییرات ژن کانکسین-۴۳ نتایج نشان داد که چهار هفته تمرین مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان این ژن شد ($\eta^2=0/233$, $\eta=0/005$, $P=9/10$, $F=9/10$). دریافت عصاره DPP نیز میزان بیان کانکسین-۴۳ بطور معناداری افزایش داد ($\eta^2=0/294$, $\eta=0/005$, $P=6/26$, $F=6/26$). میزان بیان کانکسین-۴۳ گروه دریافت کننده تستوسترون نیز به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل شد ($\eta^2=0/252$, $\eta=0/002$, $P=7/11$, $F=7/11$)؛ با اینحال تفاوت معناداری با گروه تمرین مقاومتی نداشت ($\eta^2=0/019$, $\eta=0/905$, $P=1/02$, $F=1/02$). بیشترین میزان افزایش کانکسین-۴۳ در گروه های ترکیب تمرین مقاومتی/ عصاره DPP ($\eta^2=0/654$, $\eta=0/000$, $P=13/11$, $F=13/11$) و تمرین/ تستوسترون ($\eta^2=0/642$, $\eta=0/000$, $P=12/45$, $F=12/45$) مشاهده شد، ولی بین این دو نوع تعامل از نظر آماری تفاوت معنی دار وجود نداشت ($\eta^2=0/017$, $\eta=0/778$, $P=0/25$, $F=0/25$) (شکل ۳).

بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. به منظور بررسی فرضیه های پژوهش از تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی بنفرونی برای تعیین اثر اصلی تمرین، عصاره DPP و اثر تعاملی آن ها بر متغیرهای وابسته استفاده گردید. عملیات آماری با استفاده از نرم افزار اسپاس نسخه ۲۳ انجام و نتایج در سطح معناداری ۰/۰۵ گزارش شد. همچنین رسم اشکال با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism انجام شد.

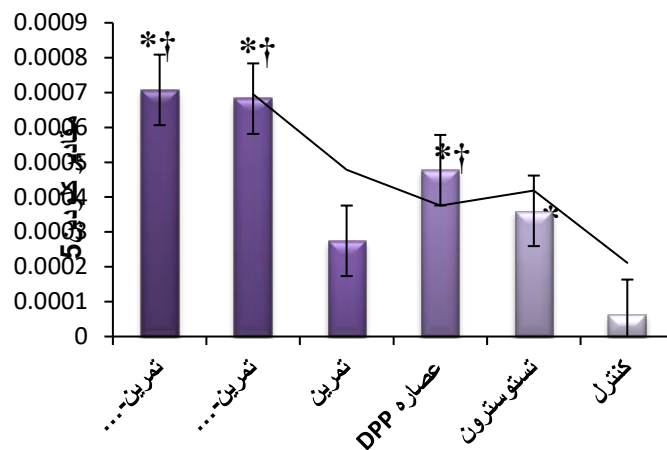
نتایج

نتایج حاصل از رنگ آمیزی بافتی به روش H&E بیانگر تغییرات بارز در بافت نخاعی شامل افزایش لیپولیز، کاهش تعداد و اندازه آدیپوسیت ها در گروه های تحت مداخلات عصاره گرده خرما، تمرین مقاومتی و تستوسترون است. همچنین تعداد سلول های التهابی در بافت سیستم عصبی موش های تحت مداخله بصورت معناداری کاهش یافت (شکل ۱).

چهار هفته تمرین مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان ژن کلودین-۵ شد ($\eta^2=0/240$, $\eta=0/004$, $P=9/49$, $F=9/49$). همچنین چهار هفته دریافت عصاره DPP اثر افزایشی معنادار بر بیان این ژن داشت ($\eta^2=0/401$, $\eta=0/001$, $P=10/05$, $F=10/05$). میزان بیان ژن کلودین-۵ گروه دریافت کننده تستوسترون به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل ($\eta^2=0/368$, $\eta=0/002$, $P=8/31$, $F=8/31$) و بصورت



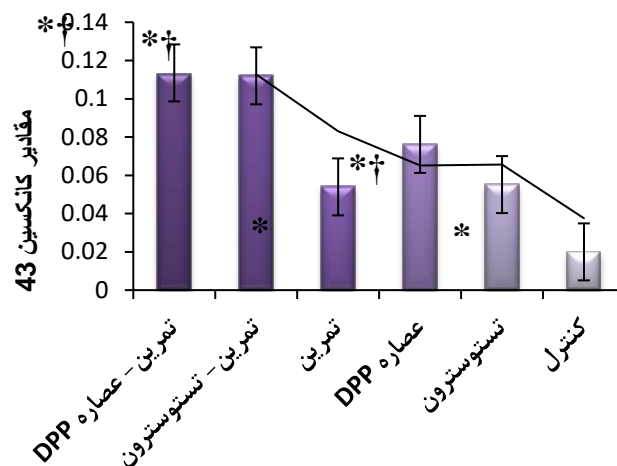
شکل ۱. فتومیکروگراف نوری از بافت نخاع گروه های مختلف با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین با بزرگ نمای $\times 100$



شکل ۲. اثرات تمرین مقاومتی، تستوسترون و عصاره گرده خرما بر سطوح کلودین-۵ سد نخاعی-خونی رت های نر

* افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل

† افزایش معنادار در مقایسه با سایر گروه‌ها



شکل ۳. اثرات تمرین مقاومتی، تستوسترون و عصاره گرده خرما بر سطوح کانکسین-۴۳ سد نخاعی-خونی رت های نر

* افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل

† افزایش معنادار در مقایسه با سایر گروه‌ها

بحث

اندوتلیال آن‌ها افزایش یافته است. احتمالاً یکی از علل این اثر، کاهش حضور سلول‌های التهابی در بافت سیستم عصبی و عدم توانایی آن‌ها در مهاجرت از سد خونی-مغزی و نخاعی-خونی باشد (۲۲). از طرفی افزایش یکپارچگی سد خونی مغزی می‌تواند ناشی از افزایش بیان ژن پروتئین‌های اتصالات محکم و اتصالات شکاف دار باشد. یکپارچگی سد BSCB وابسته به اتصالات محکمی است که پروتئین‌های تخصصی آن (ZO-1, ZO-2)

در مطالعه حاضر اثر چهار هفته تمرین مقاومتی، مصرف عصاره DPP و تستوسترون بر میزان بیان ژن‌های کلودین-۵ و کانکسین-۴۳ بافت نخاع موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت. در این راستا ارزیابی بافت‌شناسی با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین نشان داد که نفوذ پذیری سد نخاعی-خونی آزمودنی‌های گروه ورزشی، عصاره DPP و تستوسترون نسبت به گروه کنترل کاهش و یکپارچگی اتصالات

مطالعات آینده مدنظر قرار گیرند. اگر چه هر دو تمرینات ورزش اجباری و اختیاری ابزار مفیدی برای CNS محسوب می شوند، اما برخی از محققان معتقدند که فقط ورزش اجباری از جهت امکان دستکاری شدت، مدت و تعداد تکرار برنامه مفیدتری در محافظت عصبی و تغییر متابولیسم مغز است (۲۹، ۳۰). تفاوت اصلی بین تمرین ورزشی اجباری و اختیاری به میزان استرس ورزش اجباری که به حیوان وارد می کند و متغیر بودن میزان ورزش اختیاری مربوط است. با اینحال یعقوبی و همکاران نشان دادند که بیان ژن دو پروتئین آکلودین و کلودین ۵ با هر دو مدل تمرین شنای اجباری و ویل رانینگ داوطلبانه افزایش می یابد اما ورزش داوطلبانه تأثیر بیشتری بر بیان ژن آکلودین و کلودین ۵ دارد (۲۱). علاوه بر این خدادوست و همکاران به این نتیجه رسیدند که تمرینات ورزشی بر نشانگرهای نفوذپذیری سد مغزی-خونی و وضعیت فاکتور نروتروفیک افراد با وزن طبیعی تأثیر دارد اما شرکت کنندگان دارای اضافه وزن نسبت به این اثرات مقاوم ترند (۳۱). همچنین به دلایل نامعلومی این اثرات پس از بیست روز تمرین ورزشی منظم تنها در موش های نر دیده شده است (۳۲). جدیدترین یافته ما نیز نشان داد که تمرینات مقاومتی علاوه بر افزایش میزان بیان پروتئین های اتصال محکم باعث افزایش بیان پروتئین های اتصال شکاف دار از جمله کانکسین-۴۳ می شود. اگرچه هیچ الگو و مطالعه مناسبی برای مقایسه این یافته پیدا نشد، اما افزایش میزان بیان Cx43 پس از ۸ و ۱۲ هفته تمرین هوازی در رت های جوان و بالغ دیده شده است (۳۳). شواهد روزافزونی وجود دارد که افزایش قابلیت نفوذ سد نخاعی-خونی در شرایط مختلف توأم با افزایش گرما اتفاق افتاده است. در این زمینه Tiscornia و همکاران مهار کانکسین ۴۳ قلبی را پس از تمرین بدنی شدید و افزایش دمای بدن نشان دادند (۳۴). این داده ها حاکی از این است که افزایش گرما مستقل از علت آن اثرات قابل توجهی بر سلول های عصبی، گلیال، اندوتلیال و کارکرد سدها دارد. در پژوهش حاضر هرچند دمای بدن موش های گروه تمرینی اندازه گیری نشده است اما می توان

کلودین ۵ و اوکلودین) مسئول حفظ ساختار سه بعدی هستند. همچنین عملکرد درست این سد وابسته به اتصالات شکافدار به عنوان کانال های بین غشائی سلول ها می باشد که باعث ارتباط سیتوپلاستیک سلول های مجاور می گردد. این ارتباطات می تواند بوسیله تغییر در بیان زیر واحدهای تشکیل دهنده موسوم به کانکسین ها تحت تأثیر قرار گیرند (۲۳). اختلال در تولید و میزان بیان این ژن ها یکی از علل مهم بروز بیماری های متابولیکی و بسیاری از سرطان ها هستند. به همین منظور، استفاده از روش هایی نظیر استفاده از مکمل های گیاهی یا انجام تمرینات ورزشی به جای استفاده از داروهای صنعتی احتمالا راهکارهای مؤثری در تنظیم سطوح پروتئین ها هستند.

نتایج حاصل از تحقیق نشان داد چهار هفته تمرین مقاومتی با وزنه، میزان بیان ژن پروتئین های کلودین ۵ و کانکسین ۴۳ را نسبت به گروه کنترل افزایش و میزان نفوذپذیری سد BSCB را کاهش داده است. ظاهراً فعالیت های ورزشی با بهبود عروق مغزی، عملکرد متابولیک و اندوتلیال، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی را کاهش و عملکرد نورونی را بهبود می بخشد (۲۴). به علاوه فعالیت ورزشی با افزایش سطح فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و فاکتور رشد شبه انسولین منجر به افزایش غلظت سایتوکین های ضد التهابی IL-10 و کاهش سایتوکین های پیش التهابی IL-1 β و TNF- α می شود. IL-10 با کاهش تنظیم منفی بیان کلودین ۵ و اختلال اتصالات محکم در مغز عملکرد سد نخاعی-خونی را بهبود می دهد (۲۵). این نتایج در راستای تحقیقاتی هستند که نشان داده اند استرس اکسیداتیو با تغییر ساختار و موقعیت کلودین ها انسجام سدها را مختل می کنند (۲۶). همچنین در پژوهش Souza و همکاران نشان داده شد که تمرینات ورزشی قدرتی و استقامتی بیان پروتئین های اتصالات محکم CNS را تا سطوح پایه مجدداً تثبیت می کند (۲۷). با اینحال Nierwińska نشان داد که ۶ هفته تمرین استقامتی روی تردمیل محرک تأثیرگذاری برای افزایش محتوای پروتئین های اندوتلیال شکل دهنده سد نخاعی-خونی نیست (۲۸). علت تفاوت در این نتایج شاید مربوط به نکات مهمی باشد که باید در

و VE-cadherin را کاهش می دهد (۲۸). این نتایج خاطر نشان می کند که تغییرات واقعی پروتئین های تحلیل شده در سد نخاعی- خونی پیچیده تر از آنچه چیزی است که قبلا تصور می شد. در پژوهش های آینده بررسی مکانیسم های ذکر شده می تواند تأییدی برای نتایج این قسمت از پژوهش ما باشد.

دیگر یافته مطالعه حاضر نشان داد که عصاره گرده خرما به عنوان یک ترکیب طبیعی اثرگذاری بیشتری نسبت به تمرین مقاومتی و تستوسترون در تقویت پروتئین های اتصال محکم و شکاف دار سد نخاعی- خونی موش ها دارد. تاکنون اثر گرده خرما بر متغیرهای پژوهش حاضر بررسی نشده است و تبیین نتایج ما نیاز به بررسی مکانیسم های دقیق سلولی و مسیرهای بیان ژن دارد. با اینحال، عابدی و همکاران با بررسی مطالعات مروری انجام شده در مورد عصاره گرده خرما گزارش کردند که گرده خرما به دلیل دارا بودن انواع اسید آمینه ها و ویتامین های مفید اثرات مثبتی بر سیستم تولید مثل و باروری نمونه های انسانی و حیوانی دارد (۳۹). از طرفی اثرات مفید گرده خرما بروی مارکهای التهابی و استرس اکسیداتیو احتمالا به میزان بالای پلی فنول و آنتی اکسیدان آن مربوط است. گرده خرما با دارا بودن برخی مواد فعال مانند آلكالوئیدها، تاننها، فلاونوئیدها، ترپنها و قندها می تواند مسئول اثرات ضدالتهابی و ضد درد باشد (۴۰). ظاهرا ترکیباتی نظیر روی و کادمیوم در گرده نخل خرما از طریق افزایش بیوسنتز ۱۷-بتا هیدورکسی دهیدروژناز باعث افزایش متابولیسم استروئیدها و پروتئین ها می گردد (۴۱). اینکه کدام یک از این ترکیبات مسئول تنظیم بیان ژن های پروتئینی سد نخاعی- خونی موش های نر هستند، باید در مطالعات بعدی بررسی شوند.

در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر اثرات هم افزای تمرین مقاومتی/ تستوسترون و عصاره گرده خرما/ تمرین مقاومتی بر افزایش میزان بیان پروتئین های کلودین-۵ و کانکسین-۴۳ بود. نکته جالب توجه عدم وجود تفاوت معنادار بین میزان تأثیرگذاری این دو مداخله بر متغیرهای مورد نظر بود. اینکه ترکیب تمرین مقاومتی با مکمل تستوسترون باعث افزایش معنادار میزان بیان

فرض کرد که شدت ۴ هفته تمرین مقاومتی به اندازه ای نبوده است که باعث افزایش نفوذپذیری سد نخاعی- خونی شود. در خصوص تستوسترون یافته های ما نشان داد که ۴ هفته مصرف تستوسترون موجب ایجاد تغییرات کاملا مشابه در کلودین-۵ و افزایش بیشتر (غیرمعنادار) کانکسین-۴۳ در مقایسه با تمرین مقاومتی شد. این یافته نشان می دهد که مکمل تستوسترون می تواند جایگزین مناسبی برای افزایش میزان بیان پروتئین های سد نخاعی- خونی باشد. تا به امروز پژوهش های محدودی اثرات هورمون های استروئیدی را بر عملکرد عروقی- مغزی بررسی کرده اند و مکانیسم عملی که توسط آن ها قادر به ایجاد تغییرات در پروتئین های شکاف دار و پروتئین های اتصال محکم هستند، مشخص نیست. با اینحال قبلا اهمیت ویژه تستوسترون و هورمون محرک فولیکولی (FSH) در حفظ توزیع مناسب کلودین ۱۱، کلودین ۵ و JAM-A سد بیضه- خون (BTB) موش های نر نشان داده شده است (۳۵). همچنین طی دوران یائسگی یا در آستانه آن کاهش انسجام سد مغزی- خونی با تغییر هورمون های جنسی پلاسمای خون ارتباط دارد. از این رو به نظر می رسد تأثیرات تستوسترون بر اندوتلیال های مغزی وابسته به افزایش هورمون های موجود در گردش خون یا ایجاد پیوند به صورت موضعی باشد (۳۶). از طرفی شاید تأثیر نهایی تستوسترون بر CNS عروقی ناشی از قابلیت متابولیک بیشتر دهیدروتستوسترون (DHT) باشد (۳۷). همچنین در سد نخاعی- خونی پروتئین P-gp یک پمپ انتشار مهم برای تعدادی از هورمون های استروئیدی مانند تستوسترون و پروژسترون است. در این زمینه Zuloaga و همکاران نشان داده اند که هورمون های پروژسترون و استرادیول باعث افزایش ظهور P-gp از طریق قاعده نسخه برداری می شوند (۳۸). در واقع شاید تنظیم بالای P-gp علامتی برای کاهش قابلیت نفوذپذیری سد BSCB موش ها باشد. با اینحال در این پژوهش سطح تنظیم پروتئین P-gp در سد نخاعی- خونی گروه های آزمایشی مورد بررسی قرار نگرفت. از طرفی تزریق دوزهای بیش از حد تستوسترون به صورت قابل توجهی سطوح اوکلودین، JAM-1

بنابراین برای تفسیر منطقی و تعمیم این نتایج به پژوهش‌های بیشتری درباره نقش کمکی دوزهای عصاره DPP و انواع تمرینات ورزشی در کاهش نفوذپذیری سد نخاعی - خونی نیاز داریم

تشکر و قدردانی

نتایج این مقاله منتج از کارگروهی جمعی از دانش‌جویان دوره دکتری بروی یک مگاپروژه بوده و بدینوسیله از همه دوستان و همکاران و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی که امکانات لازم را جهت اجرا و پیش‌برد این پژوهش در اختیار ما قرار دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

(۱) مفهوم پردازی و طراحی مطالعه، یا جمع آوری داده‌ها، یا تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها: نویسندگان مشارکت یکسانی در نگارش مقاله داشته‌اند.

(۲) تهیه پیش نویس مقاله یا بازبینی آن جهت تدوین محتوای اندیشمندان: نویسندگان مشارکت یکسانی در نگارش مقاله داشته‌اند.

(۳) تایید نهایی دستنوشته پیش از ارسال به مجله: نویسندگان مشارکت یکسانی در نگارش مقاله داشته‌اند.

پروتئین های سد نخاعی - خونی می‌شود، براساس تأثیر قابل توجه تستوسترون بر سطوح آن‌ها قابل توجیه است. در این رابطه نیروینسکا (۲۰۱۹) نشان داد که ترکیب تمرین استقامتی با دو دوز تستوسترون اثری بر سطح پروتئین های اندوتلیال کلودین، اکلودین، کادرین، ZO-1، ZO-2، گلیکوپروتئین P و JAM-1 در تارهای نخاعی موش ندارد (۲۸). از طرفی اثربخشی ترکیب عصاره DPP با تمرین قدرتی با تحقیقات همسو در رابطه با اثرات این مداخلات بر سطوح گیرنده های هورمون لوتئینی، بیان ژن کلودین ۱ همخوانی دارد (۱۴، ۱۷، ۱۸). براساس نظر محققان، این مداخلات از طریق مکانیسم جبران اختلال در نشانگرهای حیاتی یا ارتقای سطوح پروتئین های کارکردی عمل می‌کنند.

نتیجه‌گیری

یافته های پژوهش حاضر میزان تغییر فیزیولوژیکی قابل برگشت پروتئین های اتصال محکم و شکاف دار سد BSCB را پس از چهار هفته تمرین مقاومتی و مداخلات دارویی - گیاهی نشان داد. این نتایج به بیماران سیستم عصبی که بیماری آن‌ها مرتبط با نفوذپذیری و عملکرد سد نخاعی - خونی است، انگیزه شرکت در این مداخلات را می‌دهد. با اینحال عدم بررسی سایر پروتئین های مجموعه سد نخاعی - خونی از جمله محدودیت‌های پژوهش محسوب می‌شود. مرور تحقیقات نشان می‌دهد که تغییرات در میزان بیان پروتئین های اتصال محکم می‌تواند متفاوت از تغییرات سایر پروتئین ها و سلول های اندوتلیال CNS باشد.

References

1. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020;17(1):69.
2. Chopra N, Menounos S, Choi JP, Hansbro PM, Diwan AD, Das A. Blood-Spinal Cord Barrier: Its Role in Spinal Disorders and Emerging Therapeutic Strategies. *NeuroSci*. 2022;3(1):1-27.
3. Almutairi MM, Gong C, Xu YG, Chang Y, Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2016;73(1):57-77.
4. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system-a review. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2017;469(1):123-34.
5. Jiao H, Wang Z, Liu Y, Wang P, Xue Y. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2011;44(2):130-9.
6. Lv J, Hu W, Yang Z, Li T, Jiang S, Ma Z, et al. Focusing on claudin-5: A promising candidate in the regulation of BBB to treat ischemic stroke. *Progress in neurobiology*. 2018;161:79-96.
7. Skerrett IM, Williams JB. A structural and functional comparison of gap junction channels composed of connexins and innexins. *Developmental Neurobiology*. 2017;77(5):522-47.
8. Oyamada M, Takebe K, Oyamada Y. Regulation of connexin expression by transcription factors and epigenetic mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2013;1828(1):118-33.
9. Xu C-Y, Zhang W-S, Zhang H, Cao Y, Zhou H-Y. The Role of Connexin-43 in the Inflammatory Process: A New Potential Therapy to Influence Keratitis. *Journal of Ophthalmology*. 2019;2019:9312827.
10. Tahvilzadeh M, Hajimahmoodi M, Rahimi R. The Role of Date Palm (*Phoenix dactylifera L*) Pollen in Fertility: A Comprehensive Review of Current Evidence. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2016;21(4):320-4.
11. Waly M. Health Benefits and Nutritional Aspects of Date Palm Pollen. *Canadian Journal of Clinical Nutrition*. 2020;8:1-3.
12. Ghnimi S, Umer S, Karim A, Kamal-Eldin A. Date fruit (*Phoenix dactylifera L.*): An underutilized food seeking industrial valorization. *NFS Journal*. 2017;6:1-10.
13. Saleh M, Kokoszyński D, Mousa A, Abuoghaba A. Effect of Date Palm Pollen Supplementation on the Egg Production, Ovarian Follicles Development, Hematological Variables and Hormonal Profile of Laying Hens. *Animals*. 2021;11:1-13.
14. Mousaei M, Azarbayjani MA, Peeri M, Hosseini SA. The Effects of Resistance Training with Palm Pollen on Scleraxis Protein and Gene Expression Levels in the Tendon Tissue of Male Adult Rats. *Jorjani Biomedicine Journal*. 2019;7(4):30-9.
15. Polito R, Monda V, Nigro E, Messina A, Di Maio G, Giuliano MT, et al. The Important Role of Adiponectin and Orexin-A, Two Key Proteins Improving Healthy Status: Focus on Physical Activity. *Frontiers in physiology*. 2020;11:356.
16. Macêdo Santiago LÂ, Neto LGL, Borges Pereira G, Leite RD, Mostarda CT, de Oliveira Brito Effects of Resistance Training on Immunoinflammatory Response, TNF-Alpha Gene Expression, and Body Composition in

Elderly Women Monzani J, et al.. Journal of aging research. 2018;2018:1467025.

17. Matin Homae H, GHAZALIAN F, Ghasemi Ouzan Olia R. The Effect of Date Palm Pollen and Resistance Training on Regulation of Adiponectin in Visceral Adipose Tissue of Male Rats. KNOWLEDGE AND HEALTH. 2021;15(4 #r001934): (In Persian)

18. Arbati A, Matinhomae H, Azarbayjani MA, Rahmati-Ahmadabad S. Effect of Resistance Training, Testosterone, and Phoenix dactylifera on Gene Expression of Adiponectin and GLUT4 and Oxidative Stress Markers in Adipose Tissue of Rats. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2021;31(203):39-49. (In Persian)

19. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. Neuropeptides. 2018;70:93-100.

20. Rahmati-Ahmadabad S, Azarbayjani MA, Farzanegi P, Moradi L. High-intensity interval training has a greater effect on reverse cholesterol transport elements compared with moderate-intensity continuous training in obese male rats. European journal of preventive cardiology. 2019. (In Persian)

21. Yaghoubi M, Kordi M, Gaeini A. The Effect of Forced and Voluntary Exercise before Induction of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis on the Integrity of the Blood-Brain Barrier and Gene Expression of Some of Tight Junction Proteins. Journal of Applied Exercise Physiology. 2020;16(32):87-101. (In Persian)

22. Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. Cellular & Molecular Immunology. 2021;18(11):2489-501.

23. Pan Y, Nicolazzo JA. Altered blood-brain barrier and blood-spinal cord barrier dynamics in amyotrophic lateral sclerosis: Impact on medication efficacy and safety. British Journal of Pharmacology. 2022;179(11):2577-88.

24. Jensen CS, Hasselbalch SG, Waldemar G, Simonsen AH. Biochemical Markers of Physical Exercise on Mild Cognitive Impairment and Dementia: Systematic Review and Perspectives. Frontiers in neurology. 2015;6:187.

25. Lin R, Chen F, Wen S, Teng T, Pan Y, Huang H. Interleukin-10 attenuates impairment of the blood-brain barrier in a severe acute pancreatitis rat model. Journal of inflammation (London, England). 2018;15:4.

26. Lochhead JJ, McCaffrey G, Quigley CE, Finch J, DeMarco KM, Nametz N, et al. Oxidative stress increases blood-brain barrier permeability and induces alterations in occludin during hypoxia-reoxygenation. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2010;30(9):1625-36.

27. Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical Exercise Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Inhibiting Peripheral Immune Response and Blood-Brain Barrier Disruption. Molecular neurobiology. 2017;54(6):4723-37.

28. Nierwińska K, Nowacka-Chmielewska M, Bernacki J, Jagsz S, Chalimoniuk M, Langfort J, et al. The effect of endurance training and testosterone supplementation on the expression

- of blood spinal cord barrier proteins in rats. *PloS one*. 2019;14(2):e0211818.
29. Hayes K, Sprague S, Guo M, Davis W, Friedman A, Kumar A, et al. Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke. *Acta neuropathologica*. 2008;115(3):289-96.
30. Kinni H, Guo M, Ding JY, Konakondla S, Dornbos D, 3rd, Tran R, et al. Cerebral metabolism after forced or voluntary physical exercise. *Brain research*. 2011;1388:48-55.
31. Khodadoost M, Negaresh R, Mokhtarzade M, Rabjbar R. Investigation of the relationship between fitness and physical activity level with serum levels of nerve growth factor and markers of blood-brain permeability in people with multiple sclerosis: the role of body composition. *MEDICAL SCIENCES JOURNAL*. 2019;29(3):222-31. (In Persian)
32. Mifflin KA, Frieser E, Benson C, Baker G, Kerr BJ. Voluntary wheel running differentially affects disease outcomes in male and female mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*. 2017;305:135-44.
33. Ariningpraja RT, Santoso DIS, Jusuf AA, Hany A. Effect of Aerobic Exercise on Left Ventricular Connexin43 Expression and Distribution in Juvenile and Young Adult Rats. 2021. 2021:7.
34. Tiscornia GC, Moretta R, Argenziano MA, Amorena CE, Garcia Gras EA. Inhibition of connexin 43 in cardiac muscle during intense physical exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2):336-44.
35. McCabe MJ, Tarulli GA, Laven-Law G, Matthiesson KL, Meachem SJ, McLachlan RI, et al. Gonadotropin suppression in men leads to a reduction in claudin-11 at the Sertoli cell tight junction. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(4):875-86.
36. Zipser BD, Johanson CE, Gonzalez L, Berzin TM, Tavares R, Hulette CM, et al. Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2007;28(7):977-86.
37. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101(4):1252-61.
38. Zuloaga KL, Swift SN, Gonzales RJ, Wu TJ, Handa RJ. The androgen metabolite, 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol, decreases cytokine-induced cyclooxygenase-2, vascular cell adhesion molecule-1 expression, and P-glycoprotein expression in male human brain microvascular endothelial cells. *Endocrinology*. 2012;153(12):5949-60.
39. Abdi F, Roozbeh N, Mortazavian AM. Effects of date palm pollen on fertility: research proposal for a systematic review. *BMC Research Notes*. 2017;10(1):363.
40. Elblehi SS, El-Sayed YS, Soliman MM, Shukry M. Date Palm Pollen Extract Avert Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy Fibrosis and Associated Oxidative/Nitrosative Stress, Inflammatory Cascade, and Apoptosis-Targeting Bax/Bcl-2 and Caspase-3 Signaling Pathways. *Animals*. 2021;11(3):886.
41. Ahmad Mohd Zain MR, Abdul Kari Z, Dawood MAO, Nik Ahmad Ariff NS, Salmuna ZN, Ismail N, et al. Bioactivity and Pharmacological Potential of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Against Pandemic COVID-19: a Comprehensive Review. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2022.

The effect of four weeks of resistance training and date pollen extract on gene expression of some of tight junction proteins of the spinal-blood barrier in male rats

Eskandari Goodarzi Niloufar¹, Azarbayjani Mohamad Ali^{2*}, Matin Homae Hasan³, Fatolahi Hosein⁴

1. Phd student of Sports Physiology Department, Islamic Azad University, Central Tehran branch, Iran

2. Professor of Sports Physiology Department, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Iran

3. Associate Professor of Sports Physiology, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Iran

4. Associate Professor of Sports Physiology, Islamic Azad University, Pardis Branch, Iran

Corresponding author: Tehran, end of Artesh Blvd, Sohank, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Faculty of Physical Education, Sports Physiology Department

Abstract

Background & Aim: Changes in the expression of blood-spinal barrier proteins play an important role in the move and development of neuro-inflammatory responses. This study investigated the effect of four weeks of resistance training and date pollen extract on the expression of claudin-5 and connexin-43 proteins in male rats.

Methods: 30 male Wistar rats randomly divided into 6 groups: Control; Resistance training; DPP extract; Testosterone; DPP extract+ resistance training; Testosterone+ resistance training. The amount of 100 mg/kg date pollen extract was fed to mice by gavage for 4 weeks. Testosterone at a dose of 100 mg/ml was also used subcutaneously in the target group. Resistance training consisted of a four-week increasing training period on a 50-step ladder with 8 to 12 repetitions per session. Data were analyzed using statistical test in SPSS software version 23 at a significance level of 0.05.

Results: Histological staining showed an increase in the amount of lipolysis, a decrease in the number and size of inflammatory cells in the nervous tissue of resistance training, date pollen extract and testosterone groups. Four weeks of resistance training caused a significant increase in the gene expression of claudin-5 ($P=0.004$) and connexin-43 ($P=0.005$). Four weeks of receiving DPP extract also had a significant increasing effect on the expression of these genes ($P=0.005$ and $P=0.001$). The most significant increase in claudin-5 and connexin-43 was related to resistance training/DPP extract and training/testosterone groups ($P<0.05$).

Conclusion: Apparently, four weeks of resistance training and separate testosterone consumption is a suitable approach to increase the expression of blood-spinal barrier proteins, but the separate consumption of DPP extract has better effects. The combination of these interventions will have additional effects in improving the levels of these proteins and maintaining the integrity of the barrier.

Keywords:

Blood-spinal cord barrier, Tight junction proteins, Resistance training, Date pollen extract, Testosterone

How to Cite this Article: Eskandari Goodarzi N, Azarbayjani M.A, Matin Homae H, Fatolahi H. The effect of four weeks of resistance training and date pollen extract on gene expression of some of tight junction proteins of the spinal-blood barrier in male rats. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2022;10(1):1-13.