

بررسی اثر رژیم غذایی محدودیت کالری بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر مدل پارکینسونی با رزپین

اعظم خلج^۱، طاهره سادات شبیری^۱، محمدرضا یزدیان^{۲*}

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

۲. دکتری تخصصی فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۰۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۵/۲۸)

چکیده

سابقه و هدف: بیماری پارکینسون دومین اختلال تحلیل برنده عصبی شایع پس از آلزایمر و شایع‌ترین علت اختلال حرکتی است. این بیماری به عنوان یک بیماری پیشرونده با تخریب سلول‌های عصبی همراه می‌باشد. محدودیت کالری تنها اقدام پیشگیرانه‌ای است که دارای اثرات قوی برای طول عمر در مدل‌های آزمایشگاهی است. در سطح گسترده‌ای از مطالعات حیوانی نشان داده شده است که محدودیت کالری موجب افزایش طول عمر، کاهش بروز چندین بیماری وابسته به سن و حفظ عملکردهای جوانی می‌شود. بنابراین هدف از این پژوهش بررسی اثر رژیم محدودیت کالری در موش‌های صحرایی نر پارکینسونی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۵ گروه (کنترل، پارکینسون، محدودیت کالری، پارکینسون+محدودیت کالری و محدودیت کالری+پارکینسون دو) استفاده شد. حیوانات در گروه‌های محدودیت کالری تحت محدودیت کالری ۳۰ درصدی قرار گرفتند. بیماری پارکینسون به وسیله تزریق رزپین به مدت دو روز (1mg/kg, i.p) ایجاد شد. برای سنجش کاتالپسی از تست میله استفاده شد.

نتایج: میزان کاتالپسی در گروه‌های پارکینسون+محدودیت کالری و محدودیت کالری+پارکینسون دو نسبت به گروه پارکینسون به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: محدودیت کالری ۳۰ درصد می‌تواند باعث بهبود کاتالپسی در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون گردد. همچنین اعمال محدودیت کالری قبل از القای بیماری پارکینسون از شدت عوارض پس از ابتلا به بیماری از جمله کاتالپسی می‌کاهد.

کلیدواژه‌ها

بیماری پارکینسون، کاتالپسی، محدودیت کالری، موش صحرایی.



مقدمه

بیماری پارکینسون دومین اختلال تحلیل برنده عصبی شایع پس از آلزایمر و شایع‌ترین علت اختلال حرکتی است. این بیماری به عنوان یک بیماری پیشرونده که با تخریب سلول‌های عصبی همراه می‌باشد، برای اولین بار توسط پزشک انگلیسی به نام جیمز پارکینسون شناسایی شد. حدود ۵ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. این بیماری معمولاً در سنین بالای ۵۵ سال بروز می‌کند (۱).

بیماری پارکینسون که به عنوان فلج آشفته نیز شناخته می‌شود، ناشی از تخریب گسترده بخشی از جسم سیاه یعنی بخش متراکم است که فیبرهای عصبی ترشح کننده دوپامین را به هسته دمدار و پوتامن می‌فرستد. این بیماری با سختی بخش اعظم ساختمان عضلانی بدن، لرزش غیر ارادی نواحی درگیر حتی در زمان استراحت، با فرکانس ثابت ۳ تا ۶ سیکل در ثانیه، مشکل جدی در آغاز حرکت، موسوم به آکینزی، ناتوانی در حفظ موقعیت که به دلیل اختلال در رفلکس‌های وضعی ایجاد می‌شود، موجب عدم تعادل و افتادن فرد می‌شود و سایر نشانه‌های حرکتی شامل دیس‌فاژی (اختلال در بلع)، اختلالات تکلم، اختلال در راه رفتن و خستگی مشخص می‌شود (۲).

کاتالپسی در بیماری پارکینسون به عنوان شرایطی تعریف می‌شود که با عدم تحرک، سفتی عضلانی و ثبات استقرار^۱ صرف نظر از محرک‌های خارجی مشخص می‌شود و به عنوان یک ناتوانی در اصلاح وضعیت غیر معمولی بدن تعریف می‌گردد (۳).

کاهش کالری^۲ زیر سطح معمول مصرف آزاد^۳ بدون سوءتغذیه، پیری را به تعویق می‌اندازد و طول عمر سلامت را در مدل‌های حیوانی مختلف افزایش می‌دهد (۴، ۵). در سطح وسیعی از مطالعات انجام شده

بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است که محدودیت کالری موجب افزایش طول عمر، کاهش بروز چندین بیماری وابسته به سن و حفظ عملکردهای جوانی می‌شود (۴).

محدودیت کالری و ناشتایی متناوب به گونه‌ای بر انرژی، متابولیسم رادیکال‌های اکسیژن و سیستم پاسخ‌دهی سلول به استرس اثر می‌گذارد که باعث حفاظت نرون‌ها در برابر فاکتورهای ژنتیکی و محیطی می‌شود که در غیر اینصورت این فاکتورها در روند پیری باعث آسیب (به سلول) می‌شوند (۶).

به نظر می‌رسد که سهم عمده‌ای از تأثیرات محدودیت کالری بر نرون‌ها، حاصل پاسخ استرس سلولی است که می‌تواند توسط یک استرس متابولیکی ملایم تحریک شود که مربوط به روزه‌داری یا استرس فیزیولوژیکی حاصل از گرسنگی یا تشنگی است. با توجه به اثرات مفید گزارش شده در رابطه با محدودیت کالری و جلوگیری از اختلالات نروژنیک، در این مطالعه به بررسی اثر رژیم غذایی محدودیت کالری بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر مدل پارکینسونی با رزوپین پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: در این مطالعه از ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 200 گرم خریداری شده از مرکز انستیتو پاستور کرج استفاده شد. حیوانات در محدوده دمایی 2 ± 22 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 5 ± 45 درصد و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا (بجز حیوانات تحت CR) در قفس‌های پلاستیکی در اتاق حیوانات دانشگاه نگهداری شدند. موش‌ها بر اساس استانداردهای رعایت حقوق حیوانات مصوبه دانشگاه آزاد اسلامی و معاهده هلسینکی نگهداری شدند.

1. Fixity of posture
2. Caloric restriction or CR
3. Ad libitum



می‌گرفت ثبت می‌شد. زمان قطع آزمون موقعی بود که حیوان یکی و یا هر دو دست خود را از روی میله برمی‌داشت و یا سر خود را به صورت جستجوگرایانه حرکت می‌داد. Cut off time آزمون ۱۲۰ ثانیه در نظر گرفته شده بود. بدیهی است هرچه کاتالپسی حیوان شدیدتر باشد، مدت زمان بیشتری را در وضعیت اعمال شده سپری می‌کرد (۷).

آنالیز آماری: آنالیز داده‌های حاصل با استفاده از آزمون آماری ANOVA و سطح معناداری بین گروه‌ها توسط LSD برای مقایسه بین گروه‌ها انجام شد.

نتایج

در پژوهش حاضر تجویز رزپین برای القای بیماری پارکینسون در گروه‌های پارکینسونی صورت گرفت و همانطور که در شکل‌های ۱ تا ۳ مشاهده می‌شود، رزپین توانست باعث افزایش معنی‌داری در زمان تست میله در گروه پارکینسون و پارکینسون+محدودیت کالری (PD+CR) نسبت به گروه کنترل سالم شود ($P < 0.05$). همانطور که در شکل‌های ۱ تا ۳ مشخص است، گروه محدودیت کالری+پارکینسون دو (CR+PD2) نسبت به گروه‌های کنترل سالم و محدودیت کالری تفاوت معنی‌داری نداشت. در حالی که نسبت به گروه‌های پارکینسون، پارکینسون+محدودیت کالری کاهش معنی‌داری ($P < 0.05$) در زمان تست میله در شکل‌های ۱ تا ۳ مشاهده شد.

گروه محدودیت کالری و محدودیت کالری+پارکینسون دو در هیچ یک از شکل‌های ۱ تا ۳ تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل سالم نداشتند که نشان می‌دهد اعمال رژیم محدودیت کالری تأثیری در ایجاد کاتالپسی نداشت. در تمام موارد اختلاف میانگین در سطح احتمال ۰.۰۵٪ در نظر گرفته شده است.

گروه‌های آزمایشی: موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند ($n=6$): ۱. گروه کنترل سالم (Ctrl)؛ بدون هیچ گونه تیماری، ۲. گروه محدودیت کالری (CR)؛ تحت رژیم کاهش ۳۰ درصدی، ۳. گروه پارکینسون (PD)، ۴. گروه پارکینسون+محدودیت کالری (PD+CR)؛ این گروه ابتدا پارکینسونی شدند و سپس تحت CR قرار گرفتند، ۵. گروه محدودیت کالری+پارکینسون دو (PD (2) (CR+)؛ تحت رژیم کاهش ۳۰ درصدی (این گروه ابتدا به مدت ۲۱ روز تحت CR قرار گرفتند و بعد از این مدت پارکینسونی شدند).

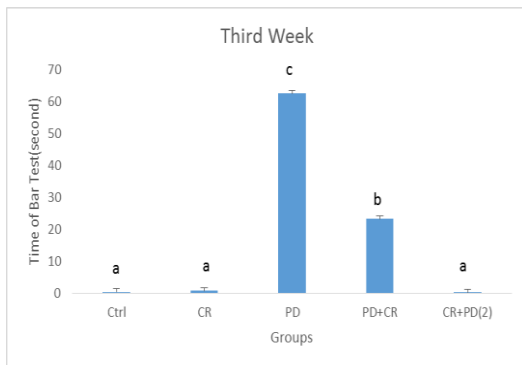
پروتکل اعمال محدودیت کالری: ابتدا به منظور سازگاری رت‌ها با شرایط جدید و تعیین میزان غذایی مصرفی بر حسب گرم به ازای هر موش و سپس به جهت تعیین میزان محدودیت، رت‌ها به مدت ۲ هفته در حیوانخانه دانشگاه نگهداری شدند. بعد از دو هفته گروه‌های CR تحت رژیم کاهش ۳۰ درصدی قرار گرفتند. به این معنی که نسبت به گروه‌های غیر CR سی درصد غذای کمتری دریافت کردند.

ایجاد بیماری پارکینسون: طی دو روز متوالی، گروه‌های پارکینسونی بصورت داخل صفاقی داروی رزپین (sigma-Aldrich, India) را با دوز یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۷).

آزمون کاتالپسی: برای ارزیابی کاتالپسی از تست میله^۱ استفاده شد. این تست برای ارزیابی کاتالپسی ایجاد شده توسط رزپین در جوندگان به کار می‌رود. وسیله مورد استفاده در این آزمون، یک بارفیکس چوبی دارای یک سکو است. ارتفاع بارفیکس از سکو، ۹ سانتی متر و قطر میله ۰/۹ سانتی متر بود. برای انجام آزمایش حیوان بر روی سکو قرار داده می‌شد و دو دست آن به آرامی روی میله بارفیکس قرار می‌گرفت. مدت زمانی که حیوان در این وضعیت قرار

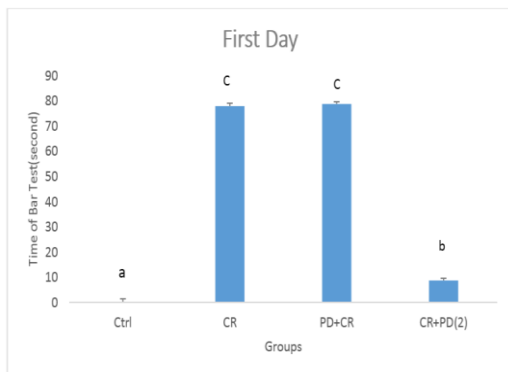


پارکینسون، PD+CR: پارکینسون+محدودیت کالری، (2) CR+PD: محدودیت کالری+پارکینسون. حروف هم نام به معنای نداشتن اختلاف میانگین بین گروه‌ها و حروف غیر هم نام به معنای داشتن اختلاف میانگین در سطح احتمال ۹۵٪ است. (n=۶).



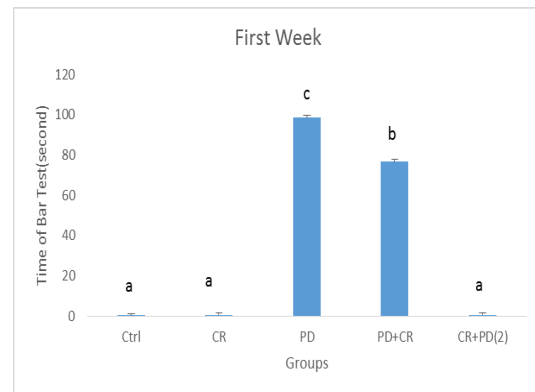
شکل ۳- بررسی اثر محدودیت کالری بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون در هفته اول.

Ctrl: کنترل سالم، CR: محدودیت کالری، PD: پارکینسون، PD+CR: پارکینسون+محدودیت کالری، (2) CR+PD: محدودیت کالری+پارکینسون. حروف هم نام به معنای نداشتن اختلاف میانگین بین گروه‌ها و حروف غیر هم نام به معنای داشتن اختلاف میانگین در سطح احتمال ۹۵٪ است. (n=۶).



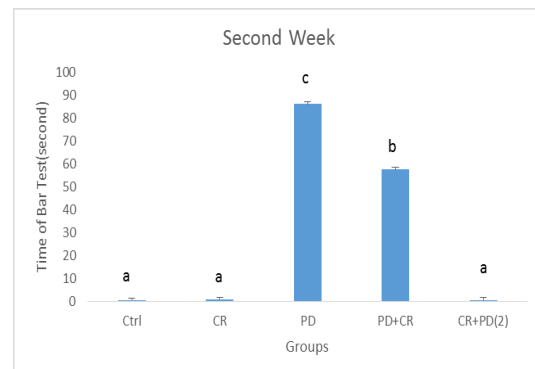
شکل ۴- مقایسه زمان تست میله در گروه‌های پارکینسون، پارکینسون+محدودیت کالری، محدودیت کالری+پارکینسون یک روز پس از القای بیماری پارکینسون. Ctrl: کنترل سالم، CR: محدودیت کالری، PD: پارکینسون، PD+CR: پارکینسون + محدودیت کالری، (2) CR+PD: محدودیت کالری + پارکینسون. حروف هم نام به معنای نداشتن اختلاف میانگین بین گروه‌ها و حروف غیر هم نام به معنای داشتن اختلاف میانگین در سطح احتمال ۹۵٪ است. (n=۶).

هم چنین در شکل ۴ که مقایسه بین گروه‌های پارکینسون، پارکینسون+محدودیت کالری و گروه محدودیت کالری+پارکینسون دو است، نشان داده شده که در گروه محدودیت کالری دو کاهش بیشتری در زمان تست میله در مقایسه با گروه پارکینسون+محدودیت کالری و نسبت به گروه پارکینسون مشاهده میشود (P<0.05).



شکل ۱- بررسی اثر محدودیت کالری بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون در هفته اول.

Ctrl: کنترل سالم، CR: محدودیت کالری، PD: پارکینسون، PD+CR: پارکینسون+محدودیت کالری، (2) CR+PD: محدودیت کالری+پارکینسون. حروف هم نام به معنای نداشتن اختلاف میانگین بین گروه‌ها و حروف غیر هم نام به معنای داشتن اختلاف میانگین در سطح احتمال ۹۵٪ است. (n=۶).



شکل ۲- بررسی اثر محدودیت کالری بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون در هفته دوم.

Ctrl: کنترل سالم، CR: محدودیت کالری، PD:



بحث

کمبرود دوپامین در جوندگان منجر به نشانه‌های پارکینسون، مانند akinesia و rigidity (کاتالپسی) می‌شود. در مطالعه حاضر برای القای مدل پارکینسون در موش‌های صحرایی از داروی رزپین استفاده شد؛ زیرا تداخل رزپین با ذخایر کته‌کولامین‌ها به وسیله مهار حامل‌های ویزیکولی پیش سیناپسی منجر به تخلیه مونوآمین‌ها در پایانه‌های عصبی و ایجاد کاهش حرکت و سفتی عضلانی می‌گردد (۸). یکی از پارامترهای مهمی که برای تعیین آسیب حرکتی در مدل‌های حیوانی پارکینسونی استفاده می‌شود، بررسی کاتالپسی است. به همین منظور در این مطالعه از تست میله برای سنجش میزان سفتی عضلانی استفاده شد.

در شکل‌های ۱ تا ۳ نشان داده شد که گروه پارکینسون و سایر گروه‌های پارکینسونی دارای افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل بودند. بنابراین رزپین باعث ایجاد کاتالپسی در گروه‌های پارکینسونی در مطالعه حاضر شده است که این کاتالپسی تا پایان مدت مطالعه ادامه داشت. نتایج مطالعات قبلی گزارش شده در خصوص اثر تیمار با رزپین مطابق با این نتیجه می‌باشد (۷).

از طرفی در مطالعات قبلی پیشنهاد شده است که محدودیت کالری طولانی مدت ممکن است راهبردی برای محافظت عصبی در بیماری‌های نروژنراتیو، از جمله پارکینسون باشد (۶، ۹). بعضی شواهد نشان می‌دهد که محدودیت کالری ممکن است با اثر بر مسیرهای متابولیک اساسی و مسیرهای سیگنالینگ سلولی که طول عمر را تنظیم می‌کنند، برای نرون‌ها سودمند باشد.

محدودیت کالری بواسطه سیگنالینگ شبه انسولین، فاکتورهای رونویسی FoxO^۱، sirtuin^۲ ها و PPAR^۳،

باعث تحریک تولید چاپرون‌های پروتئینی، عوامل نروتروفیک و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌گردد که به جلوگیری از اختلالات نروژنیک کمک می‌کند (۱۰).

به عنوان مثال مشخص شده است که مقدار BDNF^۴ موجود در نرون‌های دوپامینی در بیماران پارکینسونی کاهش می‌یابد. از طرفی مطالعات نشان می‌دهد BDNF و GDNF^۵ می‌توانند نرون‌های دوپامینی را در مدل‌های حیوانی و کشت سلولی بیماری پارکینسون محافظت کنند. علاوه بر این مشخص شده است که محدودیت کالری بیان BDNF را در مناطق مختلف مغز افزایش می‌دهد. بنابراین اثر حفاظتی رژیم‌های کاهش کالری ممکن است ناشی از بالا بردن (تنظیم افزایشی) بیان GDNF و BDNF و در نتیجه فعال کردن مسیرهای انتقال سیگنال محافظت عصبی در نرون‌های دوپامینی باشد. به عبارت دیگر محدودیت کالری با افزایش بیان فاکتورهای نروتروفیک، نرون‌ها را در برابر عوارض سمیت تحریکی، متابولیک و اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۱).

محدودیت کالری علاوه بر تنظیم افزایشی فاکتورهای نروتروفیک، از طریق مکانیسم‌های دیگری نیز نرون‌های دوپامینی را محافظت می‌کند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که محدودیت کالری سطوح استرس اکسیداتیو سلولی را کاهش می‌دهد و همچنین می‌تواند باعث تنظیم افزایشی بیان چاپرون‌های پروتئینی محافظتی مانند پروتئین شوک حرارتی ۷۰ در جوندگان شود (۱۱).

همچنین در مطالعه دیگری بیان شده است که محدودیت کالری در جوندگان می‌تواند کاهشی که بطور وابسته به سن در سیگنالینگ دوپامین اتفاق می‌افتد را کاهش دهد؛ به این معنی که با افزایش سن کاهشی در سیگنالینگ دوپامین به وجود می‌آید که

1. Forkhead box O transcription factors
2. Sirtuin proteins (SIRT1 to SIRT 7)
3. Peroxisome proliferator-activated receptor

4. Brain derived neurotrophic factor
5. Glial cell line-derived neurotrophic factor



وارد بکاهد. اما اینکه مکانیسم دقیق دخیل در این کاهش چیست و چگونه اعمال محدودیت کالری قبل از القای بیماری، کاتالپسی را در موش‌های صحرایی بهبود بخشیده مشخص نیست چرا که پژوهش حاضر یک مطالعه رفتاری محسوب می‌شود و برای اظهار نظر دقیق‌تر نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

در نهایت می‌توان گفت محدودیت کالری می‌تواند شدت و شیوع فرایندهای تحلیل برنده عصبی را کاهش دهد و به عنوان یک استراتژی مناسب برای جلوگیری از ابتلا به اختلالات نروژنیک مثل پارکینسون به کار رود. بنظر می‌رسد محدودیت کالری اثر محافظت عصبی خود را بوسیله تحریک تولید چاپرون‌های پروتئینی، عوامل نروتروفیک مثل فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز و گلایل، آنزیم‌های آنتی اکسیدان و بهبود سیگنالینگ دوپامین اعمال می‌کند. با این حال برای نتیجه‌گیری درباره علت و چگونگی اثرگذاری محدودیت کالری بر بیماری پارکینسون (قبل و بعد از ابتلا به بیماری) و مکانیسم‌های موثر بر کاهش کاتالپسی در مطالعه حاضر و سایر مطالعات نیاز به بررسی‌های دقیق مولکولی و سایر جنبه‌های مرتبط می‌باشد.

نتیجه‌گیری

داده‌های مطالعه حاضر حاکی از آن است که اعمال محدودیت کالری می‌تواند اثر مفیدی در جهت بهبود و کاهش میزان کاتالپسی داشته باشد. به خصوص زمانی که محدودیت کالری قبل از القای بیماری اعمال می‌شود به نوعی اثر پیشگیرانه در رابطه با شدت تظاهر علائم پس از ابتلا به بیماری دارد و کاهش بیشتری در میزان کاتالپسی دیده می‌شود. بنابراین می‌توان از محدودیت کالری به عنوان یک راه حل درمانی و حتی پیشگیرانه در بیماریهای تحلیل برنده عصبی مثل پارکینسون بهره جست. البته در این رابطه مطالعات بیشتری لازم است تا اثرات مفید محدودیت کالری در بیماران پارکینسونی مشخص گردد.

اعمال محدودیت کالری می‌تواند تا حدی از آن جلوگیری کند و از شدت آن بکاهد (۱۲). برخلاف مطالعه ما و همچنین سایر مطالعات ذکر شده، پژوهش‌های انجام شده در رابطه با اثر محدودیت کالری در مورد حفاظت نرونی همیشه مثبت نبوده است. به عنوان مثال، گزارش شده است که محدودیت کالری کوتاه مدت (۸-۲ هفته) بر از دست دادن نرون‌های دوپامینرژیک (در مقایسه با کنترل‌هایی که با دسترسی آزاد به آب و غذا تغذیه شده بودند) در موش صحرایی پارکینسونی شده با تزریق ۶ - هیدروکسی دوپامین اثری ندارد (۱۳). درحالیکه در مطالعه ما اعمال محدودیت کالری توانسته کاتالپسی ناشی از رزپین را بهبود ببخشد و زمان تست میله را کاهش دهد (شکل‌های ۱ تا ۳).

داده‌های حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد ریسک ابتلا به بیماری پارکینسون در افرادی که تحت رژیم‌های غذایی کم کالری و کم چرب بوده‌اند و کسانی که بیشتر در طول زندگی بزرگسالی خود ورزش می‌کنند ممکن است کاهش یابد (۱۱).

در مطالعه حاضر در بین گروه‌ها، گروهی با عنوان محدودیت کالری+پارکینسون دو (CR+PD (2)) در نظر گرفته شده بود. این گروه برخلاف سایر گروه‌ها ابتدا به مدت ۲۱ روز تحت محدودیت کالری قرار گرفت و بعد از اتمام این مدت بیماری پارکینسون القا شد. این گروه در مقایسه با گروه پارکینسون+محدودیت کالری (PD+CR) کاتالپسی بسیار کمتری را نشان دادند (شکل ۴). این یافته نشان می‌دهد که اعمال محدودیت کالری قبل از ابتلا به بیماری، شدت تظاهر علائم و عوارض بیماری پس از ابتلا را کاهش می‌دهد.

در این مورد به نظر می‌رسد محدودیت کالری با حفاظت نرون‌ها علیه فاکتور محیطی (در اینجا رزپین) و با اثر بر سیستم پاسخدهی سلول به استرس و کاهش استرس اکسیداتیو سلولی و احتمالاً مکانیسم‌های مرتبط دیگر توانسته از شدت آسیب



تشکر و قدردانی

اعتبار مالی پژوهش حاضر توسط معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی قم تامین شده است، از آقای دکتر سعید حسینی، خانم

بابایی (رئیس بخش آزمایشگاه‌ها)، خانم کدخدایی (کارشناس آزمایشگاه ارشد فیزیولوژی)، آقای جوادی (کارشناس آزمایشگاه تحقیقاتی میکروبیولوژی) و کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری داشتند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.



منابع و مآخذ

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17013.
2. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2015;711.
3. Marrocco J, Mairesse J, Bucci D, Lionetto L, Battaglia G, Consolazione M, et al. Early life stress causes refractoriness to haloperidol-induced catalepsy. Molecular pharmacology. 2013;84(2):244-51.
4. Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects):(dietary restriction and health. Journal of physiological anthropology. 2010;29(4):127-32.
5. Wolf G. Calorie restriction increases life span: a molecular mechanism. Nutrition reviews. 2006;64(2):89-92.
6. Martin B, Mattson MP, Maudsley S. Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. Ageing research reviews. 2006;5(3):332-53.
7. Khalaj A, Ahmadi R. The effect of treadmill exercise on catalepsy from reserpine-induced Parkinson model in diabetic male rat. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2016; 20(5): 397-404.
8. Fernandes VS, Santos JR, Leão AH, Medeiros AM, Melo TG, Izídio GS, et al. Repeated treatment with a low dose of reserpine as a progressive model of Parkinson's disease. Behavioural brain research. 2012;231(1):154-63.
9. Armentero M, Levandis G, Bramanti P, Nappi G, Blandini F. Dietary restriction does not prevent nigrostriatal degeneration in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Experimental neurology. 2008;212(2):548-51.
10. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. Molecular aspects of medicine. 2011;32(3):159-221.
11. Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA, et al. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;101(52):18171-6.
12. Roth GS, Joseph JA. Cellular and molecular mechanisms of impaired dopaminergic function during aging. Annals of the New York Academy of Sciences. 1994;719(1):129-35.
13. Morgan WW, Richardson AG, Nelson JF. Dietary restriction does not protect the nigrostriatal dopaminergic pathway of older animals from low-dose MPTP-induced neurotoxicity. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2003;58(5):B394-B9.

