

The Effect of Caloric Restriction and Treadmill Exercise on Reserpine-Induced Catalepsy in a Rat Model of Parkinson's Disease

Mohammad Reza Yazdian¹, Azam Khalaj^{2*}, Naser Kalhor³

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

²Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

³Research Center of Stem Cells, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Qom, Iran

Article Info:

Received: 10 Mar 2018

Revised: 7 Jun 2018

Accepted: 1 Aug 2018

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD), a degenerative disorder commonly affects the extrapyramidal system, is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. It has been shown that caloric restriction increases life expectancy, decreases the incidence of several age-related diseases, and preserves youth activities in a large scale of laboratory animals. Several studies have revealed that exercise may have neuroprotective effects and increase neurogenesis and angiogenesis. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of caloric restriction diet on reserpine-induced catalepsy in a rat model of PD. **Materials and Methods:** 54 Wistar male rats were divided into 9 groups (control, exercise, PD, caloric restriction, PD + exercise, caloric restriction + exercise, PD + caloric restriction, caloric restriction+ PD II, and PD + exercise +caloric restriction). PD was induced by administration of reserpine (1 mg/kg, i.p). The bar- test was used to measure cataleptic symptoms. All animals in the Exercise group were forced to run on a motorized treadmill (24 m/min for 20 min, 5 days/week) for 3weeks. Animals in the caloric restriction groups were under 30% caloric restriction diets. **Results:** Catalepsy was significantly lower in the caloric restriction + PD and PD + exercise groups than in the PD group. Furthermore, there was a significant decrease in catalepsy was observed in the PD + exercise +caloric restriction group compared to the PD. **Conclusion:** Caloric restriction of 30 percent and treadmill exercise can improve reserpine-induced catalepsy in an animal model of PD. In addition, application of caloric restriction before induction of PD may reduce the severity of complications in PD, including catalepsy.

Key words:

1. Caloric Restriction
2. Catalepsy
3. Exercise
4. Parkinson Disease
5. Rats

*Corresponding Author: Azam Khalaj

E-mail: A_khalaj@hotmail.com

اثر محدودیت کالری و ورزش تردمیل بر کاتالپسی ناشی از رزپین در مدل موش صحرایی بیماری پارکینسون

محمدرضا یزدیان^۱، اعظم خلج^{۲*}، ناصر کلهر^۳

^۱گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

^۲گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

^۳مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، جهاد دانشگاهی (ACECR)، قم، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۰ مرداد ۱۳۹۷

اصلاحیه: ۱۷ خرداد ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۹ اسفند ۱۳۹۶

چکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون یک اختلال تحلیل برنده معمولاً بر دستگاه خارج هرمی اثر می‌گذارد که بعد از بیماری آلزایمر دومین و شایع‌ترین اختلال تحلیل برنده عصبی است. نشان داده شده است که محدودیت کالری موجب افزایش امید به زندگی، کاهش بروز چندین بیماری وابسته به سن و حفظ عملکردهای جوانی در طیف گسترده‌ای از حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. چندین گزارش روشن کرده است که ورزش ممکن است اثرات محافظت نورونی، افزایش نوروژن‌زایی و رگ‌زایی داشته باشد. بنابراین هدف از این پژوهش بررسی اثر رژیم غذایی محدودیت کالری بر کاتالپسی ناشی از رزپین در مدل موش صحرایی بیماری پارکینسون می‌باشد. **مواد و روش‌ها:** ۵۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۹ گروه (کنترل، ورزش، پارکینسون، محدودیت کالری، پارکینسون + ورزش، محدودیت کالری + ورزش، بیماری پارکینسون + محدودیت کالری، محدودیت کالری + بیماری پارکینسون دو و محدودیت کالری + بیماری پارکینسون + ورزش) تقسیم شدند. بیماری پارکینسون به وسیله تزریق رزپین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) ایجاد شد. برای سنجش علائم کاتالپسی از تست میله استفاده شد. همه حیوانات در گروه ورزش مجبور به دویدن روی تردمیل موتور دار (با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه، ۵ روز در هفته) در طول ۳ هفته شدند. حیوانات در گروه‌های محدودیت کالری تحت رژیم غذایی محدودیت کالری ۳۰ درصدی قرار گرفتند. **یافته‌ها:** کاتالپسی به طور معنی‌داری در گروه‌های محدودیت کالری + بیماری پارکینسون و بیماری پارکینسون + ورزش نسبت به گروه پارکینسون کمتر بود. علاوه بر این کاهش معنی‌داری در گروه‌های بیماری پارکینسون + ورزش + محدودیت کالری در مقایسه با گروه پارکینسون در کاتالپسی مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** محدودیت کالری ۳۰ درصدی و ورزش تردمیل می‌تواند کاتالپسی ناشی از رزپین را در مدل حیوانی بیماری پارکینسون بهبود بخشد. علاوه بر این اعمال محدودیت کالری قبل از القای بیماری پارکینسون ممکن است از شدت عوارض جانبی بیماری پارکینسون از جمله کاتالپسی بکاهد.

کلید واژه‌ها:

۱. محدودیت کالری
۲. کاتالپسی
۳. ورزش
۴. بیماری پارکینسون
۵. موش‌های صحرایی

* نویسنده مسئول: اعظم خلج

آدرس الکترونیکی: A_khalaj@hotmail.com

مقدمه

پژوهش‌های ماتسون^{۱۱} و هاسکل^{۱۲} و همکارانش نشان می‌دهند که فعالیت بدنی و ورزش فرایند سالمندی را به تأخیر می‌اندازد، از بیماری‌های مزمن جلوگیری می‌کند و سلامتی را ارتقاء می‌دهد (۱۹۰، ۲۰).

با توجه به اینکه CR و ورزش ترمیم دارای اثر محافظت عصبی هستند و احتمالاً می‌توانند بر بیماری پارکینسون مؤثر باشند، لذا هدف از این پژوهش بررسی و مقایسه اثر رژیم CR و ورزش ترمیم بر کاتالپسی در موش‌های صحرایی نر مدل پارکینسونی با رزپین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

برای انجام پژوهش تجربی حاضر از ۵۴ 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 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 45 ± 5 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 پوشیده شده با خاک اره در اتاق حیوانات دانشگاه نگهداری شدند. موش‌ها بر اساس استانداردهای رعایت حقوق حیوانات مصوبه دانشگاه آزاد اسلامی و معاهده هلسینکی نگهداری شدند.

گروه‌های آزمایشی

موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۹ گروه تقسیم شدند ($n=6$): ۱- گروه کنترل سالم؛ بدون هیچ‌گونه تیماری، ۲- گروه پارکینسون، ۳- گروه محدودیت کالری؛ تحت رژیم کاهش ۳۰ درصدی، ۴- گروه ورزش، ۵- گروه محدودیت کالری + ورزش، ۶- گروه پارکینسون + محدودیت کالری؛ این گروه که ابتدا پارکینسونی شدند و سپس تحت CR قرار گرفتند، ۷- گروه پارکینسونی + ورزش، ۸- گروه پارکینسونی + محدودیت کالری + ورزش، ۹- گروه محدودیت کالری + پارکینسون دو؛ این گروه ابتدا به مدت ۲۱ روز تحت CR قرار گرفتند و بعد از مدت ۲۱ روز پارکینسونی شدند. به دلیل شباهت نسبی نام این گروه با گروه پارکینسون + محدودیت کالری، عدد دو در ادامه نام این گروه قرار داده شد.

پروتکل اعمال محدودیت کالری

ابتدا به‌منظور سازگاری موش‌های صحرایی با شرایط جدید و تعیین میزان گرم غذای مصرفی بر حسب گرم به ازای هر موش و سپس به جهت تعیین میزان محدودیت، موش‌های صحرایی به مدت ۲ هفته در حیوان‌خانه دانشگاه نگهداری شدند. بعد از دو هفته

بیماری پارکینسون به دلیل تحلیل پیش‌رونده نوروهای دوپامینرژیک جسم سیاه^۱ در عقده‌های قاعده‌ای^۲ مغز به وجود می‌آید (۱)؛ که در نهایت منجر به بروز اختلالات حرکتی مشخصی از جمله ناپایداری وضعیتی، کندی حرکت، لرزش در حالت استراحت، سفتی عضلانی (کاتالپسی)^۳ و سختی حرکات بدن می‌شود که در این میان لرزش جزء ابتدایی‌ترین علائمی است که بیماران در اولین مراجعه به پزشک گزارش می‌کنند (۲-۴). کاتالپسی شرایطی است که با عدم تحرک، سفتی عضلانی و ثبات برنامه حرکتی معین^۴ صرف نظر از محرک‌های خارجی مشخص می‌شود (۵) و به‌عنوان یک ناتوانی در اصلاح وضعیت غیرمعمولی بدن تعریف می‌گردد (۶). سفتی عضلانی، ناشی از افزایش تونیسیت عضلات بوده که مقاومت عضلات در مقابل حرکات غیرفعال بدون ارتباط با نیروی جاذبه زمین است و در آن همه عضلات خم‌کننده و راست‌کننده، گرفتار می‌شوند (۷).

مطالعات نشان می‌دهد که کاهش ملایم میزان غذا (کاهش ۳۰ تا ۴۰ درصدی در دریافت کالری) سازوکاری شناخته شده برای کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژنی و مقابله با پیری زودرس محسوب می‌شود (۸). پژوهش‌ها حاکی از آن است که محدودیت کالری (CR)^۵، موجب افزایش طول عمر، کاهش استرس اکسیداتیو^۶ و به تعویق انداختن فرایندهای مرتبط با پیری و کاهش بیماری‌های مزمن قلبی، سرطان، سکته مغزی، بیماری‌های خودایمنی، آلزایمر و غیره می‌شود (۸). از طرفی مطالعه‌ای نشان داده است که CR می‌تواند کاهش وابسته به سن پیام‌رسانی^۷ دوپامین را در جوندگان بهبود بخشد (۹) و ناشتایی متناوب می‌تواند نوروها را در برابر اختلال و انحطاط در مدل جوندگان برخی بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی^۸ حفاظت کند (۱۱، ۱۰) اما نتایج خاص مطالعات CR در مورد حفاظت نوروئی همیشه مثبت نبوده است (۱۲).

دو نوع ورزش وجود دارد: ورزش اجباری و ورزش ارادی. ورزش ارادی ممکن است برای اختلالات سیستم عصبی مرکزی از جمله بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی مفید باشد؛ حتی اگر اثرات محافظت نوروئی را مستقیم اعمال نکند (۱۳). ممکن است ورزش اجباری کوتاه‌مدت و متناوب هم برای اختلالات سیستم عصبی مرکزی^۹ (CNS) خوب باشد (۱۴). چند گزارش روشن کرده است که ورزش ممکن است اثرات محافظت نوروئی، افزایش نوروژنایی^{۱۰} و افزایش رگ‌زایی اعمال کند (۱۵-۱۸).

¹ Substantia nigra

² Basal ganglia

³ Catalepsy

⁴ Fixity of posture

⁵ Caloric restriction

⁶ Oxidative stress

⁷ Signaling

⁸ Neurodegenerative

⁹ Central nervous system

¹⁰ Neurogenesis

¹¹ Mattson

¹² Haskell

۲۲ صورت گرفت. مقایسه گروه‌ها توسط آزمون One-way ANOVA و سطح معنی‌داری بین گروه‌ها توسط آزمون LSD مشخص شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش و مقادیر $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود گروه پارکینسون در هفته اول، دوم و سوم دارای افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل بود. گروه پارکینسون + ورزش و گروه پارکینسون + محدودیت کالری نیز نسبت به گروه کنترل سالم دارای افزایش معنی‌داری ($P < 0.05$) بودند. ورزش تردمیل منظم در گروه پارکینسون + ورزش و اعمال محدودیت کالری در گروه پارکینسون + محدودیت کالری موجب کاهش معنی‌داری ($P < 0.05$) در زمان تست میله و بهبود کاتالپسی نسبت به گروه پارکینسون گردید. همانطور که در نمودار ۱ مشخص است، گروه محدودیت کالری + پارکینسون دو نسبت به گروه‌های کنترل سالم، ورزش، محدودیت کالری و همچنین گروه محدودیت کالری + ورزش تفاوت معنی‌داری نداشت، در حالی که نسبت به گروه‌های پارکینسون، پارکینسون + ورزش، پارکینسون + محدودیت کالری و همچنین گروه پارکینسون + ورزش + محدودیت کالری کاهش معنی‌داری ($P < 0.05$) در زمان تست میله در نمودار ۱ در هر سه هفته مشاهده شد. گروه پارکینسون + ورزش + محدودیت کالری افزایش معنی‌داری در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل و کاهش معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون در نمودار ۱ نشان داد ($P < 0.05$). همچنین این گروه نسبت به گروه‌های پارکینسون + ورزش و پارکینسون + محدودیت کالری در نمودار ۱ در هفته اول تفاوت معنی‌داری نشان نداد ولی در هفته دوم و سوم افزایش معنی‌داری ($P < 0.05$) داشت.

همچنین در نمودار ۲ که مقایسه بین گروه‌های پارکینسون، پارکینسون + محدودیت کالری و گروه محدودیت کالری + پارکینسون دو در اولین روز ابتلا به پارکینسون است، مشاهده شد که در گروه پارکینسون + محدودیت کالری دو کاهش بیشتری در زمان تست میله در مقایسه با گروه پارکینسون + محدودیت کالری و نسبت به گروه پارکینسون وجود داشت ($P < 0.05$).

گروه‌های CR تحت رژیم کاهش ۳۰ درصدی قرار گرفتند. به این معنی که نسبت به گروه‌های غیر CR ۳۰ درصد غذای کمتری دریافت کردند.

ایجاد بیماری پارکینسون

طی دو روز متوالی، گروه‌های پارکینسونی به صورت داخل صفاقی داروی رزپین (sigma-Aldrich, India) را با دوز یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. به این صورت که ابتدا مقدار مورد نظر از رزپین در ۰/۳ میلی‌لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل شد و سپس محلول با استفاده از آب مقطر به حجم رسانده شد (۲۱).

آزمون کاتالپسی

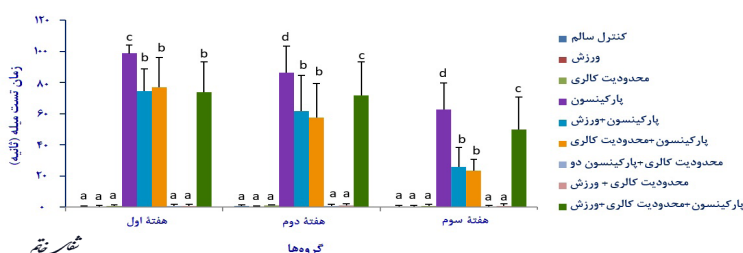
برای ارزیابی کاتالپسی از تست میله^{۱۳} استفاده شد. این تست در جوندگانی که در آن‌ها پارکینسونیسم تجربی توسط هالوپریدول^{۱۴}، متی رزپین^{۱۵} و رزپین^{۱۶} ایجاد شده است، برای ارزیابی کاتالپسی به کار می‌رود (۲۱). وسیله مورد استفاده در این آزمون، یک بارفیکس چوبی دارای یک سکو است. ارتفاع بارفیکس از سکو، ۹ سانتی‌متر و قطر میله ۰/۹ سانتی‌متر 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 می‌گرفت ثبت می‌شد. زمان قطع آزمون موقعی بود که حیوان یکی و یا هر دو دست خود را از روی میله بر می‌داشت و یا سر خود را به صورت جستجوگرانه 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 (۲۱).

پروتکل ورزشی

موش‌های صحرایی در گروه‌های ورزش، ۵ روز در هفته به مدت ۲۵-۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر در دقیقه، در طول ۳ هفته توسط دستگاه تردمیل در شیب صفر درجه ورزش داده شدند (۲۲، ۲۱).

آنالیز آماری

آنالیز داده‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش



نمودار ۱

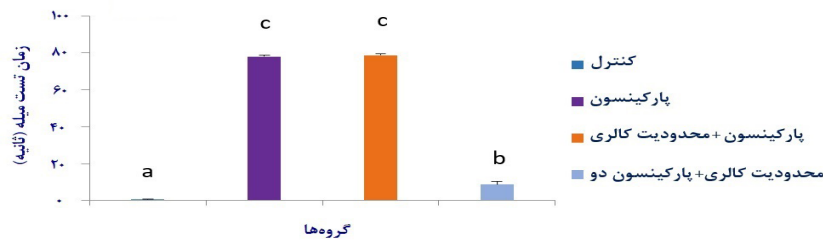
نمودار ۱- بررسی اثر ورزش و محدودیت کالری بر زمان تست میله در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون در هفته اول، دوم و سوم. مقایسه زمان تست میله در تمامی گروه‌های مورد مطالعه در طی هفته اول، دوم و سوم. حروف هم نام به معنای نداشتن اختلاف میانگین بین گروه‌ها و حروف غیرهم نام به معنای داشتن اختلاف میانگین در سطح احتمال ۹۵٪ است (n=۶).

¹³ Bar test

¹⁴ Haloperidol

¹⁵ Metyrosine

¹⁶ Reserpine



نمودار ۲- مقایسه زمان تست میله در گروه‌های پارکینسون، پارکینسون + محدودیت کالری، محدودیت کالری + پارکینسون یک روز پس از القای بیماری پارکینسون. حروف هم نام به معنای نداشتن اختلاف میانگین بین گروه‌ها و حروف غیرهم نام به معنای داشتن اختلاف میانگین در سطح احتمال ۹۵٪ است (n=۶).

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد افرادی که دارای رژیم‌های غذایی کم کالری، کم چرب (۲۳) هستند و کسانی که در طول زندگی بزرگسالی خود بیشتر ورزش می‌کنند ممکن است در معرض کاهش خطر ابتلا به پارکینسون باشند (۲۴). همچنین داده‌های مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که کاهش مصرف کالری می‌تواند شدت و شیوع فرایندهای تحلیل‌برنده عصبی را کاهش دهد. بنابراین، مداخلات تغذیه‌ای مانند محدودیت کالری یا ناشتایی متناوب، به عنوان یک راهبرد مناسب برای جلوگیری از ابتلا به اختلالات نورونیک مثل بیماری پارکینسون پیشنهاد شده است (۲۵).

نشان داده شده است که موش‌های تحت محدودیت کالری، افزایش در طول عمر نشان می‌دهند و در انجام وظایف یادگیری و حافظه، در مقایسه با موش‌های صحرایی همسن تغذیه شده با دسترسی آزاد به آب و غذا^{۱۷} بهتر عمل می‌کنند (۲۵).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که محدودیت کالری می‌تواند کاتالپسی و سفتی عضلانی را در موش‌های صحرایی مدل پارکینسونی با رزپین بهبود بخشد و کاهش معنی‌داری ($P < 0.05$) را در زمان تست میله نسبت به گروه کنترل موجب شود (نمودار ۱). مسیرهای تعاملی و مکانیسم‌های مولکولی متعددی وجود دارد که محدودیت کالری و ناشتایی متناوب به وسیله آن‌ها به نورون‌ها سود می‌رسانند از جمله آن‌هایی که شامل پیام‌رسانی شبه انسولین، فاکتورهای رونویسی FoxO، sirtuins، گیرنده‌های فعال شده با تکثیرکننده پراکسی‌زوم^{۱۸} هستند. این مسیرها تولید چاپرون‌های^{۱۹} پروتئینی، عوامل نوروتروفیک^{۲۰} و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را تحریک می‌کنند که همه این‌ها به سلول‌ها کمک می‌کند تا با استرس مقابله کرده و در برابر بیماری مقاومت کنند (۲۶).

نتایج یک مطالعه نشان داده است که اثر محافظتی رژیم‌های کاهش کالری ممکن است ناشی از بالا بردن بیان 11 GDNF و 23 BDNF و در نتیجه فعال کردن مسیرهای نشانه‌پردازی^{۲۳} محافظت عصبی در نورون‌های دوپامینی باشد (۲۷). همانطور که قبلاً اشاره شد، CR می‌تواند با استفاده از مکانیسم‌های دیگری علاوه بر تنظیم تصاعدی^{۲۴} عوامل نوروتروفیک، نورون‌های دوپامینی را حفظ کند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که CR سطوح استرس اکسیداتیو سلولی (۲۸) را کاهش می‌دهد و همچنین می‌تواند بیان چاپرون‌های پروتئینی محافظت‌کننده سلولی مانند پروتئین شوک گرمایی^{۲۵} را در جوندگان (۲۹) تنظیم تصاعدی کند. به هر حال به نظر می‌رسد که سهم عمده‌ای از تأثیرات محدودیت کالری بر نورون‌ها حاصل پاسخ استرس سلولی است که در آن مقدار پروتئین چاپرون و عامل‌های نوروتروفیک زیاد می‌شوند و بقای سلولی را افزایش می‌دهند. پاسخ استرس سلولی می‌تواند توسط یک استرس متابولیکی ملایم تحریک شود که مربوط به روزه‌داری یا استرس فیزیولوژیکی حاصل از گرسنگی یا تشنگی است (۳۰). در مطالعه ما نیز ممکن است که کاهش کاتالپسی ناشی از دلایل ذکر شده باشد.

همانطور که قبلاً اشاره شد، محدودیت کالری می‌تواند شدت و شیوع فرایندهای تحلیل‌برنده عصبی را کاهش دهد و به عنوان یک راهبرد مناسب برای جلوگیری از ابتلا به اختلالات نورونیک مثل پارکینسون به کار رود. در مطالعه حاضر گروهی با عنوان محدودیت کالری + پارکینسون دو 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. در مقایسه میزان کاتالپسی این گروه با گروه پارکینسون + محدودیت کالری، کاتالپسی بسیار کمتری مشاهده شد (نمودار ۲). همسو با این یافته و در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که

¹⁷ Ad libitum

¹⁸ Peroxisome proliferator-activated receptors

¹⁹ Chaperone

²⁰ Neurotrophic factors

²¹ Glial cell-derived neurotrophic factor

²² Brain-derived neurotrophic factor

²³ Signal transduction

²⁴ Up-regulation

²⁵ Heat shock protein 70

داده است که ورزش موجب بهبود اختلالات فیزیکی و شناختی بیماران مبتلا به اختلالات CNS از جمله سکتۀ مغزی و آسیب طناب نخاعی می‌شود (۱۵). نشان داده شده است که ورزش اجباری ممکن است بسیار مفیدتر از ورزش اختیاری باشد (۳۴).

در نتایج به دست آمده از مقایسۀ گروه‌های پارکینسون + ورزش و گروه پارکینسون + محدودیت کالری مشخص شد که زمان تست میله تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه نداشته است؛ یعنی اعمال CR به اندازه دوییدن بر روی تردمیل بر بهبود کاتالپسی مؤثر بوده است. از طرفی انتظار می‌رفت اعمال محدودیت کالری و انجام همزمان ورزش (گروه پارکینسون + محدودیت کالری + ورزش) به مراتب تأثیر بیشتری داشته باشد و در زمان تست میله کاهش بیشتری را نشان دهد در حالی که به نظر می‌رسد زمانی که این دو فاکتور به طور همزمان به کار برده شدند، اثرات یکدیگر را تقویت نکردند. احتمالاً اجبار موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون به دوییدن بر روی تردمیل و اعمال همزمان محدودیت کالری موجب ایجاد استرس بیشتری شده که در نهایت باعث شده تأثیر کمتری بر روی بهبود کاتالپسی (نسبت به زمانی که این دو فاکتور به تنهایی اعمال شده) داشته باشد.

داده‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد اعمال محدودیت کالری و ورزش تردمیل به‌عنوان یک برنامه درمانی می‌تواند باعث بهبود کاتالپسی گشته و زمان تست میله را در موش‌های صحرایی پارکینسونی کاهش دهد. همچنین اعمال محدودیت کالری قبل از القای بیماری، به نوعی اثر پیشگیرانه در رابطه با شدت تظاهر علایم پس از ابتلا به بیماری دارد.

تشکر و قدردانی

از آقای دکتر سعید حسینی و کلیۀ عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود. اعتبار مالی پژوهش حاضر، توسط معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی قم تأمین شده است.

هشت هفته بعد از ناشتایی طولانی، موش‌های صحرایی بالغ بعد از تزریق داخل هیپوکامپی اسیدکاینیک، در برابر تخریب عصبی محافظت شدند و موقعی که روزه‌داری پیش از القای تشنج انجام شد، شدت تشنج به طور چشمگیری کم شده بود (۳۰).

همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که اجبار موش‌های صحرایی به دوییدن بر روی تردمیل توانسته زمان تست میله را کاهش دهد که به معنای بهبود کاتالپسی می‌باشد. نتایج مطالعات دیگر همسو با مشاهدات حاصل از این پژوهش است. در توافق با یافته‌های ما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش سیستم دوپامینرژیک را فعال کرده و دوپامین موجود در جسم مخطط را افزایش می‌دهد (۱۴) و باعث حفاظت نورون‌های دوپامینی در برابر ابتلا به بیماری پارکینسون شود (۳۱). مطالعه یاسوهارا^{۲۶} و همکاران نیز نشان داد که دوییدن موش‌های صحرایی روی تردمیل با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه، ۳۰ دقیقه در روز به مدت ۴ هفته اثرات محافظت نورونی در سیستم دوپامینرژیک اعمال می‌کند (۳۲).

در مطالعه‌ای که توسط احمدی و همکاران انجام شد، دوییدن موش‌های صحرایی روی تردمیل به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر بر دقیقه، باعث بهبود کاتالپسی و کاهش زمان تست میله در موش‌های صحرایی گشته بود (۲۱).

شواهد حاصل از مطالعات گذشته مشخص کرده‌اند که ورزش یا فعالیت جسمانی استرس اکسیداتیو مزمن را کاهش می‌دهد و پیدایش حیات^{۲۷} میتوکندریایی را تحریک و حذف اندامک‌های آسیب‌دیده^{۲۸} در بیماران پارکینسونی را افزایش می‌دهد. به‌علاوه آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (سوپر اکسید دیسموتاز)^{۲۹} مؤثر در پاسخ به ورزش و فعالیت‌های جسمانی بیشتر فعال می‌شوند (۳۳).

ورزش انتقال دهنده‌های عصبی^{۳۰} مانند دوپامین و سنتز فاکتورهای تغذیه‌ای (IGF-1^{۳۱}, FGF-2^{۳۱}, BDNF, GDNF) را تحریک می‌کند (۱۵). از طرفی مطالعات اخیر نشان

²⁶ Yasuhara

²⁷ Biogenesis

²⁸ Autophagy

²⁹ Superoxide dismutase (SOD)

³⁰ Neurotransmitters

³¹ Fibroblast growth factor 2

³² Insulin-like growth factor 1

منابع

1. Chuang C-S, Su H-L, Cheng F-C, Hsu S-h, Chuang C-F, Liu C-S. Quantitative evaluation of motor function before and after engraftment of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Biomed Sci*. 2010; 17(1): 9. doi: 10.1186/1423-0127-17-9.
2. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005; 128(6): 1314-22.
3. Starkstein SE, Merello M. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *J R Soc Med*. 2003; 96(3): 151.
4. Zimmermann R, Deuschl G, Hornig A, Schulte-Mönting J, Fuchs G, Lücking C. Tremors in Parkinson's disease: symptom analysis and rating. *Clin Neuropharmacol*. 1994; 17(4): 303-14.
5. Marrocco J, Mairesse J, Bucci D, Lionetto L, Battaglia G, Consolazione M, et al. Early life stress causes refractoriness to haloperidol-induced catalepsy. *Mol Pharmacol*. 2013; 84(2): 244-51.
6. Sanberg PR, Bunsey MD, Giordano M, Norman AB. The catalepsy test: its ups and downs. *Behav Neurosci*. 1988; 102(5): 748-59.
7. Amidi M, Sarkaki A, Badavi M. Effect of intra striatum administration of MK-801 on muscular stiffness, straight length and electrical recording of globus pallidus in animal model of parkinson disease. PhD Thesis. Ahvaz Jondishapoor University of Medical Sciences, Medical Faculty. 2003.
8. Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health. *J Physiol Anthropol*. 2010; 29(4): 127-32.
9. 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.
10. Duan W, Zhang Z, Gash DM, Mattson MP. Participation of prostate apoptosis response-4 in degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1999; 46(4): 587-97.
11. Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li X-J, Mattson MP. Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(5): 2911-6.
12. Morgan WW, Richardson AG, Nelson JF. Dietary restriction does not protect the nigrostriatal dopaminergic pathway of older animals from low-dose MPTP-induced neurotoxicity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58(5): B394-B9.
13. O'dell S, Gross N, Fricks A, Casiano B, Nguyen T, Marshall J. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neuroscience*. 2007; 144(3): 1141-51.
14. Yoon M-C, Shin M-S, Kim T-S, Kim B-K, Ko I-G, Sung Y-H, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neurosci Lett*. 2007; 423(1): 12-7.
15. Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(23): 13427-31.
16. Tillerson J, Caudle W, Reveren M, Miller G. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2003; 119(3): 899-911.
17. Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Res*. 2002; 934(1): 1-6.
18. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*. 2003; 117(4): 1037-46.
19. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the american college of sports medicine and the american heart association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39(8): 1423-34.
20. Mattson MP. Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain Res*. 2000; 886(1): 47-53.
21. 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.
22. Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a

systematic review. *Transl Neurodegener.* 2014; 3(1): 5. doi: 10.1186/2047-9158-3-5.

23. Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol.* 1996; 39(1): 89-94.

24. Sasco AJ, Paffenbarger RS, Gendre I, Wing AL. The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1992; 49(4): 360-5.

25. 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.

26. Martin B, Mattson MP, Maudsley S. Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res Rev.* 2006; 5(3): 332-53.

27. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(52): 18171-6.

28. Barja G. Endogenous oxidative stress: relationship to aging, longevity and caloric restriction. *Ageing Res*

Rev. 2002; 1(3): 397-411.

29. Guo Z, Ersoz A, Butterfield DA, Mattson MP. Beneficial effects of dietary restriction on cerebral cortical synaptic terminals. *J Neurochem.* 2000; 75(1): 314-20.

30. Moghadami S, Mohammadzadeh E, Karimzadeh F. The effect of caloric restriction on the seizure behaviors in rats. *Shefaye Khatam.* 2013; 1(2): 21-6.

31. Howells FM, Russell VA, Mabandla MV, Kellaway LA. Stress reduces the neuroprotective effect of exercise in a rat model for Parkinson's disease. *Behav Brain Res.* 2005; 165(2): 210-20.

32. Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res.* 2010; 1310: 200-7.

33. Monteiro-Junior RS, Cevada T, Oliveira BR, Lattari E, Portugal EM, Carvalho A, et al. We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Med Hypotheses.* 2015; 85(5): 537-41.

34. Kones R. Parkinson's disease: mitochondrial molecular pathology, inflammation, statins, and therapeutic neuroprotective nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2010; 25(4): 371-89.