Original Article

The effects of different doses of folic acid on motor activity of rat

Khombi Shooshtari M[1*], Moazedi A[1], Parham GA[2]

1- Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, I. R. Iran
2- Department of Statistics, Faculty of Mathematics, Shahid Chamran University, Ahvaz, I. R. Iran

Received February 22, 2010; Accepted August 29, 2010

Abstract:

Background: Folic acid (folate) which is a water-soluble vitamin-B is essential for the life-sustaining processes of DNA synthesis, replication, repair, and also protein synthesis. Experimental evidence suggests that folate deficiency and its consequent elevated homocysteine level sensitize dopaminergic neurons to environmental toxin, whereby folate deficiency may influence risk of Parkinson disease. Accordingly, in this study, the effects of different doses of folic acid on motor activity of rat were studied using rotarod apparatus.
Materials and Methods: Animals were divided into four groups and were injected intraperitonealy a single dose of folic acid or vehicle/day for one week. The there test groups received 5, 10 and 15 mg/kg/day folic acid and the sham group received saline. Then, all groups were introduced to the rotarod test.
Results: The results showed that 5 mg/kg/day of folic acid significantly improves motor coordination ($P<0.05$).
Conclusion: Overally, the present results indicate that low-dose folic acid improves motor performance of the rats.

Keywords: Folic acid, Rotarod performance test, Locomotion, Rat

* **Corresponding Author.**
Email: shooshtari_m@yahoo.com
Tel: 0098 913 218 1402
Fax: 0098 611 333 1045

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn, 2010; Vol 14, No 3, Pages 217-222

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

اثرات مقادیر مختلف اسید فولیک بر فعالیت حرکتی در موش‌های صحرایی نر بالغ

مریم خمبی شوشتری [1*]، احمد علی معاضدی [2]، غلامعلی پرهام [3]

خلاصه:

سابقه و هدف: اسید فولیک یک ویتامین B محلول در آب است که برای تداوم سنتز، همانندسازی و ترمیم DNA و نیز سنتز پروتئین‌ها ضروری است. شواهد تجربی بیان می‌کنند، کمبود فولات و به دنبال آن افزایش سطح هموسیستئین، نورون های دوپامینرژیک جسم سیاه را به سموم خارجی حساس کرده و خطر ابتلا به پارکینسون را افزایش می‌دهد. در این مطالعه، اثرات مقادیر مختلف اسید فولیک بر فعالیت حرکتی موش‌های صحرایی نر بالغ با استفاده از دستگاه روتارود مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی حیوانات به چهار گروه تقسیم شدند. گروه‌های آزمایش، اسید فولیک با مقادیر (mg/kg ۱۵، ۱۰، ۵) را روزانه به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند و گروه شاهد نیز سالین (حلال) را به همان حجم دریافت کرد؛ سپس همه‌ی گروه‌ها توسط دستگاه روتارود مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده های حاصل با استفاده از آزمون ANOVA مورد مقایسه قرار گرفتند.

نتایج: نتایج به دست آمده نشان داد که دریافت اسید فولیک با مقدار mg/kg/day ۵ به مدت یک هفته به طور معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) تعادل حرکتی در موش‌های صحرایی را بهبود می‌بخشد.

نتیجه گیری: در مجموع می‌توان گفت که اسید فولیک باعث بهبود فعالیت حرکتی در موش‌های صحرایی نر بالغ می‌شود.

واژگان کلیدی: اسید فولیک، آزمون روتارود، فعالیت حرکتی، موش صحرایی

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۹، صفحات ۲۲۲-۲۱۷

مقدمه

امروزه استفاده از اسید فولیک به عنوان یک مکمل غذایی رو به افزایش است و تحقیقات، پیرامون اسید فولیک و ارتباط آن با بیماری‌های مختلفی همچون نقص لوله‌عصبی، سکته‌ی مغزی، صرع، ضعف عملکردهای شناختی، آلزایمر و پارکینسون از دهه‌ی گذشته آغاز شده است. [۱]. واژه‌ی اسید فولیک برای نخستین بار در سال ۱۹٤۱ توسط میشل و همکارانش به دلیل استخراج این ویتامین از سبزیجات برگ سبز انتخاب شد. از دیگر نام‌های این ویتامین می‌توان به ویتامین B_9، ویتامین M، ویتامین B_c، فاکتور ویلز و فاکتور L- کازئی اشاره نمود [۲]. انسان‌ها قادر به ساختن فولات نیستند و باید آن را از رژیم‌های غذایی به دست آورند. منبع اصلی فولات، سبزیجات (به ویژه اسفناج، مارچوبه، کلم برکلی)، مرکبات، جگر، قارچ و همه‌ی غلات می‌باشد [۳،۱]. غالب فولات رژیم غذایی به شکل ۵- متیل تتراهیدروفولات و ۱۰- فرمیل تتراهیدروفولات می‌باشد که به آسانی از عرض اپی‌تلیوم روده‌ای منتقل می‌شوند. سلول‌ها در سرتاسر بدن حامل‌های فولات را بیان می‌کنند و در نتیجه فولات‌ها در متابولیسم واحدهای یک کربنه تقریبا در همه‌ی انواع سلول‌ها نقش حیاتی دارند [۱]. فولات‌ها به عنوان دهنده‌ی واحدهای یک کربنه در سنتز سرین از گلایسین، در سنتز نوکلئوتیدها از پیش‌سازهای پورین، در شکل-گیری دزوکسی تیمیدیلات مونو فسفات و به طور غیر مستقیم در سنتز RNA پیام رسان و به عنوان دهنده‌ی متیل برای تولید متیل کوبالامین که در ری‌متیلاسیون هموسیستئین به متیونین به کار می-رود، عمل می‌کنند [٤،۵]. هموسیستئین یک آمینو اسید غیر ضروری حاوی سولفور است که از متابولیسم اسید آمینه‌ی ضروری، متیونین مشتق می‌شود. هموسیستئین به طور معمول از طریق ری‌متیلاسیون دو مسیر بیوشیمایی که هموسیستئین را به متیونین تبدیل می‌کند و ترانس‌سولفوراسیون که هموسیستئین را به سیستئین و تائورین تبدیل می‌کند، به وجود می‌آید [٦]. هموسیستئین در چندین فرآیند انتقال گروه‌های متیل درگیر است و نقش اساسی در بیوشیمی بدن انسان دارد [۱]. نتایج مطالعات بسیاری نشان می‌دهند که افزایش سطح هموسیستئین که ممکن است ناشی از کمبود فولات یا موتاسیون در آنزیم‌های درگیر در کاتابولیسم هموسیستئین باشد، بیشتر، دستگاه عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. شواهد اخیر بیان می‌کنند، تغییر در سرنوشت متابولیت‌های هموسیستئین منجر به هیپرهموسیستئینمی می‌شود که نقش مهمی را در پاتوبیولوژی اختلالات نورودژنراتیو به ویژه بیماری پارکینسون ایفا می‌کند [۷]. در این بیماری نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرند. استرس اکسیداتیو در ترکیب با

[1] کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

[2] استاد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

[3] دانشیار، گروه آمار، دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه شهید چمران اهواز

* **نشانی نویسنده مسوول:**

دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۳ ۲۱۸۱۴۰۲ **دورنویس:** ۰۶۱۱۳۳۳۱۰۴۵

پست الکترونیک: shooshtari_m@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۳ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۸۹/۶/۷

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

سموم اگزوژن، باعث پیشرفت بیماری پارکینسون می‌شود [۸]. اگرچه برخی مطالعات گزارش می‌دهند که ارتباطی میان کاهش اسید فولیک و بیماری پارکینسون وجود ندارد، مطالعات بسیاری بیان می‌کنند که کاهش سطح اسید فولیک و به دنبال آن افزایش هموسیستئین در افراد مبتلا به پارکینسون رخ می‌دهد [۱]. شواهد تجربی بیان می‌کنند، کاهش ورودی فولات، غلظت هموسیستئین پلاسما را افزایش می‌دهد. همچنین در افراد مبتلا به پارکینسون غلظت بالایی از هموسیستئین در پلاسما مشاهده شده است؛ بنابراین کمبود فولات یا رژیم غذایی فاقد فولات و یا تجویز مرکزی هموسیستئین، نورون‌های دوپامینرژیک را به نوروتوکسیستی ۱- متیل ٤- فنیل ۱، ۲، ۳، ٦ تتراهیدروپیریدین حساس می‌کند. در واقع متابولیسم و اتواکسیداسیون هموسیتئین موازی با شکل‌گیری گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشد که ممکن است در آسیب اندوتلیالی مرتبط با هیپرهموسیستئینمی نقش داشته باشد. شواهدی از ارتباط بین هموسیستئین و افزایش استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، پیشرفت آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی) و اگزسیتوتوکسیستی وجود دارد که همه‌ی این موارد مکانیسم‌های مهم درگیر در نورودژنراتیومی‌باشند [۹،۷]. برخی مطالعات نشان می‌دهند تیمار با اسید فولیک به طور معنی‌داری مرگ نورون‌های حرکتی در اختلالات حرکتی را کاهش می‌دهد [۱۰]. این یافته‌ها نشان می‌دهند کمبود فولات و هیپرهموسیستئینمی به طور بالقوه در بیماری‌زایی پارکینسون شرکت می‌کنند [۱۱]. بنابراین در این کار پژوهشی اثر اسید فولیک بر فعالیت حرکتی در موش‌های صحرایی نر بالغ با استفاده از دستگاه سنجش رفتار، روتارود، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

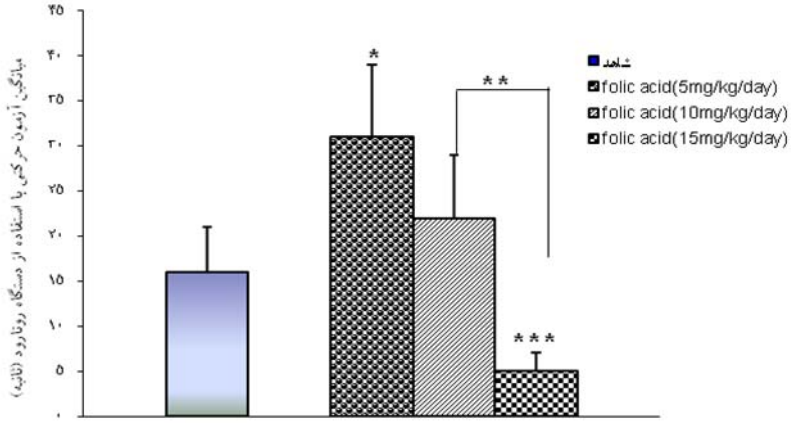
به منظور انجام این مطالعه تجربی، ٤٠ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی (۲۰±۱۸۰) گرم، و سن ٤-۳ ماهه از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه شد. موش‌ها پس از انتقال به خانه‌ی حیوانات در قفس‌های مخصوص توزیع شدند و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ تاریکی قرار گرفتند. همه‌ی موش‌ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. دمای نگهداری حیوانات ۲±۲۳ درجه‌ی سانتی‌گراد بود. غذای حیوانات از کارخانه‌ی دام و طیور پارس تهران تهیه شد. موش‌ها به چهار گروه ده‌تایی تقسیم شدند. جهت بررسی اثر تجویز اسید فولیک بر فعالیت حرکتی، برای هر گروه اسید فولیک به فرم پتروئیل گلوتامیک اسید، ساخت شرکت سیگما، با مقادیر مختلف روزانه، تهیه و در سرم فیزیولوژی (حلال) حل شده، و به ۳ گروه از حیوانات مقادیر مختلف اسید فولیک (۱۵ mg/kg/day، ۱۰، ۵) به مدت یک هفته به صورت داخل صفاقی تزریق شد [۱۲]. یک گروه نیز به عنوان گروه شاهد به همان حجم سرم فیزیولوژی دریافت کردند. بیست و چهار ساعت بعد از گذشت آخرین تزریق، قدرت حفظ تعادل و مقاومت حرکتی موش‌ها با استفاده از دستگاه روتارود مورد بررسی قرار گرفت. روتارود دستگاهی است که با استفاده از آن مقاومت حرکتی و حفظ تعادل حیوانات سنجیده می‌شود. این دستگاه شامل یک گردونه است که از ٤٠-۰ rmp سرعت چرخیدن آن می‌باشد. دستگاه روتارود تسمه‌ای دارد که با جا به جا کردن آن روی محل قرار گرفتن تسمه می‌توان سرعت چرخیدن گردونه را تنظیم کرد. در این بررسی سرعت چرخیدن ۱۰rmp با شتاب $7\ rmp^2$ در نظر گرفته شد که تقریبا ۱۱-۱۰ دور در دقیقه بود. هنگامی‌که موش روی گردونه قرار می‌گرفت، به مدت ٦۰ ثانیه (ماکزیمم) گردونه می‌چرخید و مدت زمانی را که موش می‌توانست تعادل خود را حفظ و در مقابل حرکت گردونه مقاومت کند، به عنوان زمان مقاومت موش ثبت می‌شد و این عمل برای هر موش ۳ مرتبه تکرار و میانگین آن محاسبه شد [۱۳] که در محاسبات آماری مورد استفاده قرار گرفت. برای تحلیل آماری داده‌ها ازآنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد. در صورت وجود معنی‌داری از آزمون LSD جهت تعیین سطح تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها استفاده شد و $P<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

آزمون آماری نشان داد که اختلاف مشاهده شده بین گروه‌های مختلف آزمایش در میانگین مدت زمان ماندن برگردونه دستگاه روتارود متفاوت است ($P= ۰/۰۰۲$). نتایج آزمون‌های تعقیبی نشان داد که میان گروه شاهد و گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار (۵ mg/kg/day) اختلاف معنی‌داری ($P=۰/۰۲$) وجود دارد (شکل شماره۱)، اما بین گروه دریافت کننده اسید فولیک با مقادیر (۱۵mg/kg/day، ۱۰) و گروه شاهد به ترتیب اختلاف معنی‌داری ($P=۰/۰٦$، $P=۰/۳$)؛ وجود ندارد. البته شایان ذکر است که بین گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار ۵ mg/kg/day و گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار ۱۵ mg/kg/day نیز اختلاف معنی‌داری در سطح $P=۰/۰۰۱$ وجود داشت (شکل شماره ۱). همچنین بین گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار ۱۰ mg/kg/day و گروه دریافت کننده‌ی اسید فولیک با مقدار ۱۵ mg/kg/day نیز در سطح $P=۰/۰۱$

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

ختلاف معنی داری مشاهده شد (شکل شماره ۱). بنابراین نتایج به دست آمده نشان می‌دهد، موش‌هایی که اسید فولیک با مقدار mg/kg/day ۵ را دریافت کرده‌اند، از تعادل بیشتری برخوردار بوده و مدت زمان بیشتری خود را بر روی گردونه‌ی دستگاه روتارود نگه می‌دارند، اما موش‌هایی که اسید فولیک با مقادیر (۱۰،۱۵mg/kg/day) را دریافت کرده‌اند به ترتیب از تعادل کمتری برخوردار بوده و مدت زمان کمتری می‌توانند خود را بر گردونه‌ی دستگاه روتارود نگه دارند.



شکل شماره ۱- مقایسه‌ی میانگین آزمون حرکتی با استفاده از دستگاه روتارود بین گروه‌های دریافت کننده‌ی مقادیر مختلف اسید فولیک و گروه شاهد ($P<۰/۰۵$*، $P<۰/۰۱$**، $P<۰/۰۰۱$***)

بحث

در مطالعه حاضر اثرات مقادیر مختلف اسید فولیک بر تعادل و رفتار حرکتی در موش‌های صحرایی نر بالغ بررسی شد. نتایج حاصل نشان داد، موش‌هایی که به مدت یک هفته اسید فولیک با مقدار mg/kg/day ۵ دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه شاهد از تعادل بیشتری برخوردار بوده و زمان بیشتری را روی گردونه‌ی دستگاه روتارود سپری می‌کنند، اما موش‌هایی که اسید فولیک با مقادیر (mg/kg/day ۱۰،۱۵) را دریافت کرده‌اند به ترتیب از تعادل کمتری برخوردار بوده و در مدت زمان کمتری می‌توانند خود را بر گردونه‌ی دستگاه روتارود نگه دارند. اگرچه مدت زیادی از شناسایی نقش اسید فولیک در بیماری کم خونی مگالوبلاستیک می‌گذرد، اما در دهه‌ی اخیر توجه زیادی به سمت اسید فولیک معطوف شده است و آن به دلیل نقش اسید فولیک در درمان بیماری‌های مختلفی از جمله نقص لوله‌ی عصبی، بیماری‌های قلبی- عروقی، آلزایمر، پارکینسون، سکته‌ی مغزی، صرع و سرطان می‌باشد [۱۶،۶-۱۴]. اسید فولیک عامل ضروری برای متیلاسیون هموسیستئین به متیونین می‌باشد و کمبود یا تخریب عملکرد متابولیکی اسید فولیک، بازگشت هموسیستئین به چرخه را تحت تأثیر قرار داده و موجب بر هم خوردن سیکل و پیامدهایی از جمله هیپرهموسیستئینمی می‌شود [۱۷،۶]. امروزه نقش هیپرهموسیستئینمی به عنوان عامل افزاینده‌ی خطر بیماری‌های قلبی- عروقی، ترومبوتیک، آنمی بدخیم، نارسایی کلیه، هیپوتیروئیدیسم، بدخیمی‌ها و برخی بیماری‌های جلدی- روماتولوژیک مورد توجه قرار گرفته است. نقش این عامل در بیماری‌های نورولوژیک با منشأ عروقی و یا بدون منشأ عروقی مثل سکته‌ی مغزی، زوال عقل، آلزایمر، هانتینگتون، دیستونی اولیه و پارکینسون نیز در چند سال اخیر همواره مورد بحث بوده است [۱۸]. نوروتوکسیستی بالقوه‌ی هموسیستئین برای نورون‌های دوپامینرژیک اخیراً در مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون بررسی شده است؛ به طوری که مطالعات نشان می‌دهند، رژیم‌های غذایی فاقد فولات یا تجویز مستقیم هموسیستئین نوروتوکسیستی ۱- متیل ٤- فنیل ۱، ۲، ۳، ٦ تتراهیدروپیریدین (MPTP) (نوروتوکسین تولید شده در پارکینسونیسم) را افزایش می‌دهد [۱۱]. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند، کمبود فولات منجر به افزایش سطح هموسیستئین در موش‌ها می‌شود و به طور معنی‌داری نورون‌های دوپامینرژیک را به نوروتوکسیتی مقادیر کم، MPTP، حساس می‌کنند. این مقادیر کم موجب مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در موش‌هایی با ورودی کافی فولات نمی‌شود، اما هنگامی که با رژیم غذایی فاقد فولات توأم شود موجب کاهش معنی‌داری در تعداد نورون‌های دوپامینرژیک شده و تخریب حرکتی وسیعی را ایجاد می‌کند؛ به هر حال تجویز هموسیستئین به درون استریاتوم یا جسم سیاه، تخریب حرکتی ناشی از MPTP و کاهش دوپامین

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

استریاتال و متابولیت‌هایش را تشدید می‌کند [۱۱]. فرهودی و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند هموسیستئین سرم در بیماران پارکینسونی نسبت به افراد غیر پارکینسونی بیشتر است، اما با شدت بیماری در گروه‌های مختلف ارتباط معنی‌داری ندارد. آن‌ها بیان کردند اگرچه وضعیت ویتامین‌های گروه B، اسید فولیک و عوامل ژنتیکی، تعیین کننده‌ی اصلی در میزان هموسیستئین سرم هستند، ولی به نظر می‌رسد که داروی ضد پارکینسونی لوودوپا، عامل اصلی هیپرهموسیستئینمی در این بیماران می‌باشد. آن‌ها بیان کردند در زمینه‌ی اثر درمان کاهش دهنده‌های سطح هموسیستئین با استفاده از تجویز مکمل‌های ویتامینی (گروه B و اسید فولیک) در بیماری پارکینسون باید مطالعات بیشتری انجام گیرد [۱۸]. در همین رابطه گزارش شده است که افزایش ورودی فولات با کاهش خطر بیماری پارکینسون مرتبط نمی‌باشد و از فرضیه‌ای که افزایش ورودی فولات را با کاهش خطر بیماری پارکینسون مرتبط می‌دانست، حمایت نکردند؛ هر چند که مشاهدات بسیاری ارتباط بین هیپرهموسیستئینمی و خطر بیماری پارکینسون را بیان می‌کنند [۲]. Lalonde و همکاران نیز بیان کردند افزایش سطح هموسیستئین ناشی از کمبود ویتامین‌های B در ضعف‌های عملکردی مشارکت دارد [۱۲]. مطالعات برون تنی نشان می‌دهند که هموسیستئین در غلظت‌های زیاد موجب آپوپتوز می‌شود که این امر ممکن است ناشی از استرس اکسیداتیو برای پیشرفت این فرآیند باشد. اگرچه مکانیسم‌های مختلفی در این زمینه گزارش شده، اما بیشتر، دخالت در آسیب‌های اندوتلیالی مرتبط با استرس‌های اکسیداتیو، برای اثرات مضرر هموسیستئین در نظر گرفته می‌شود [۱۲]. به نظر می‌رسد هموسیستئین به تنهایی یا در تعامل با سایر علل از جمله آمیلوئیدβ خود باعث ایجاد بیماری پارکینسون می‌گردد. همچنین هموسیستئین از طریق اختلال در تعادل پیامدهای عصبی مدارهای حرکتی و نیز افزایش خطر آسیب‌های عروقی مغز، خود عامل ایجاد و یا گسترش بیماری پارکینسون می‌باشد؛ علاوه بر این هموسیستئین با ایجاد استرس اکسیداتیو، تخریب DNA و تحریک آپوپتوز و اگزسیتوتوکسیستی نقش مستقیمی در بروز بیماری پارکینسون دارد [۱۸]. علی رغم مطالعات زیادی که پیرامون اثرات کاهش اسید فولیک صورت گرفته است، نتیجه‌ی افزایش بسیار زیاد غلظت فولات ناشناخته مانده است، اما به نظر می‌رسد که بسیاری از آنزیم‌های نیازمند فولات به وسیله‌ی افزایش بیش از حد سوسبسترا مهار می‌شوند و یا شرایطی وجود دارد که به موجب آن افزایش متوسط یا ناچیز در غلظت سلولی فولات، چندین آنزیم وابسته به فولات را فعال خواهد کرد؛ در حالی‌که افزایش زیاد غلظت فولات ممکن است آنزیم‌های وابسته را مهار کند [۱۹].

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که دریافت اسید فولیک به صورت وابسته به دوز موجب بهبود فعالیت حرکتی در موش‌های صحرایی بالغ می‌شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد مطالعاتی از این قبیل اطلاعات سودمندی را در جهت کاربرد اسید فولیک و به طور کلی ویتامین‌های خانواده‌ی B به منظور درمان و یا پیشگیری اختلالات نورودژنراتیو از قبیل پارکینسون فراهم می‌کند، که تحقق این امر مستلزم پژوهش های بیشتر می باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی گروه زیست شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز صورت پذیرفته است؛ بدین وسیله از همکاری این مرکز کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References:

[1] Mattson MP, Kruman II, Duan W. Folic acid and homocysteine in age-elated disease. ***Agin Resh Rev*** 2002; 1: 95-111.
[2] Hassing L, Wahlin A, Winblad B, Backman L. Further Evidence on effects of vitamin B12 and folate levels on episodic memory functioning: a population- based study of healthy very old adults. ***Soci Biolo Psyc*** 1999; 45: 1472-83.
[3] Meshkin B, Blum K. Folate nutrigenetics: A convergence of dietary folate metabolism, folic acid supplementation, and folate antagonist pharma-cologenetics. ***Dru Met Let*** 2007; 1: 55-60.
[4] Brocardo PS, Budni J, manuella p, Santos ARS, Rodrigues ALS. Folic acid administration produces an anti depressant-like effect in mice Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. ***Neuropharmacology*** 2008; 54: 464-73.
[5] Gregory S, Kelly ND. Folates: Supplemental forms and therapeutic applications. ***Altern Med Re*** 1998; 3(3): 208-20.
[6] Miller AL. The methionin-homocystein cycle and its effects on cognitive diseases. ***Altern Med Re*** 2003; 8: 7-19.
[7] Martignoni E, tassorelli C, Nappi G, Zangalia R, Pacchetti C, Balndini F. Homocysteine and parkinson's disease: A dangerous liaison? ***NeuroScience*** 2007; 257: 31-7.
[8] Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: Implications for

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

integrative management. ***Altern Med Rev*** 2000; 5: 502-45.
[9] Lee H, Kim HJ, Chang N. Effects of dietary folic acid supplementation on cerebrovascular endothelial dysfunction in rats with induced hyperhomocysteinemia. ***Brain Res*** 2004; 2: 139-47.
[10] Zang X, Sheng Ch, Liang L, Wang Q, Le W. Folic acid protect motor neuron against the increased homocysteine inflammation and apoptosis in $SOD1^{G93A}$ transgenic mice. ***Neuropharmacology*** 2008; 54: 1112-9.
[11] Chen H, Zhang SM, SchwarzschildMA, Hernan MA, Logroscino G, Willett WC, et .al. Folate intake and risk of parkinsons disease. ***Am J Epidemiol*** 160(2004): 368-75.
[12] Lalonde R, Barraud H, Ravey J, Guent JL, Bronowicki JP, Sterazille C. Effects of a B-vitamin-deficient diet on exploratory activity, motor coordination, and spatial learning in
yong adult Balb/c mice. ***Brain res*** 2008; 1188: 122-31.
[13] Ghotbeddin Z, Moazedi AA, Parham GH. Comparison the effect of different doses of zinc supplementation on motor activity in young male rats. ***Iranian Journal of Biology*** 2007; 21(3): 543-8. [in Persian] .
[14] Moore JL.The significance of folic acid for epilepsy patients. ***Epilep & Behav*** 2005; 7: 172-81.
[15] Obeid R, Herrmann w. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. ***Ame J Clin Chem*** 2006; 53: 326-33.
[16] Ramos MI, Allen LH, Mungas DM. Low folate statuse is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on aging. ***Ame J Clin Nutr*** 2005; 82(6): 1346-1352.
[17] Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Sevadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. ***Ame J Clin Nutr*** 2005; 82(3) 636-43.
[18] Farhoodi M, Majidi J, Talebi m, Yazdchi Marandi m, Alizade M, Arjangnia f. Barresi sathe homocysteine serom dar bimariye Parkinson va ertebate an ba sheddate bimari. ***Journal of Tabriz University of Medical Sciences*** 2008; 29(4): 47-51. [in Persian]
[19] Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? ***Ame J Clin Nutr*** 2008; 87(3): 517-33.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]