REVIEW ARTICLE

The Role of Epigenetic Modifications in Shaping Pregnancy Outcomes: A Scoping Review

Zeinab Hamzehgardeshi[1],
Soghra khani[1],
Zohreh Shahhosseini[1],
Nasim Yousefi Ghandali[2],
Zeinab Hashemi[3]

[1] Professor of Reproductive Health, Department of Midwifery, Sexual and Reproductive Health Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
[2] PhD Candidate of Midwifery, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
[3] PhD Candidate of Midwifery, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 1, 2025; Accepted Januart 4, 2026)

Abstract

Background and purpose: Epigenetics is a key mechanism for regulating gene expression without altering the DNA sequence. It plays a crucial role in embryonic development and pregnancy outcomes. This study aimed to comprehensively investigate the role of epigenetics in pregnancy outcomes, with a particular focus on DNA methylation changes and other epigenetic markers.

Materials and methods: This study utilized a scoping review method, which involved formulating a research question, systematically searching scientific databases, selecting relevant articles, analyzing data, and tabulating the results. English-language articles were extracted from Scopus, PubMed, and the Web of Science (WOS) databases, and while Persian articles were sourced from SID and Google Scholar.

The search was performed using keywords such as "Epigenetics," "Epigenetic Interventions," "DNA Methylation," "Histone Modification," "Non-coding RNA," "Pregnancy Outcome," "Prenatal Care," "Maternal Health," "Fetal Development," "Fetal Health," "Premature Birth," "Birth Weight," and their Persian equivalents.

Results: A total of 24 articles were selected for this scoping review. Study findings were categorized into three main groups: environmental and nutritional factors (12 studies), psychosocial factors (4 studies), and clinical-pathophysiological factors (8 studies). The results indicated that maternal nutrition (folic acid and DHA) and exposure to environmental pollutants and chemicals are associated with changes in fetal DNA methylation patterns; additionally, maternal stress and social support influence epigenetic changes in the placenta and newborn. Pregnancy complications such as preeclampsia and preterm birth were associated with epigenetic changes, including hypermethylation of placental functional genes and changes in non-coding RNA expression.

Conclusion: Epigenetic changes can have long-term effects on the health of the fetus and offspring. These modifications are particularly influenced by maternal nutrition and environmental factors during pregnancy. Improving these conditions may effectively reduce pregnancy complications and promote better health for future generations.

Keywords: Epigenetics, Epigenetic Changes, Pregnancy outcome, Scoping Review

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (252): 132-145 (Persian).

Corresponding Author: Zeinab Hashemi - Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: zynab.hashemi@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۲ دی سال ۱۴۰۴ (۱۴۵-۱۳۲)

نقش تغییرات اپی‌ژنتیک در شکل‌گیری نتایج بارداری: یک مرور دامنه ای

زینب حمزه گردشی[۱]
صغری خانی[۱]
زهره شاه حسینی[۱]
نسیم یوسفی قندعلی[۲]
زینب هاشمی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: اپی ژنتیک به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های اصلی تنظیم بیان ژن بدون تغییر در توالی DNA، نقش مهمی در رشد و تکامل جنین و پیامدهای بارداری دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی جامع نقش اپی‌ژنتیک در پیامدهای بارداری، به‌ویژه با تمرکز بر تغییرات متیلاسیون DNA و دیگر نشانگرهای اپی ژنتیکی، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه با روش مروری اسکوپینگ انجام شده است که شامل طراحی سوال پژوهشی، جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های علمی، انتخاب مقالات مرتبط، تجزیه و تحلیل داده‌ها و جدول‌بندی نتایج است. مقالات انگلیسی از پایگاه‌های Scopus، PubMed و WOS و مقالات فارسی از SID و گوگل اسکالر استخراج شدند. جست‌وجو با استفاده از کلید واژه‌های Epigenetic, Epigenetic interventions, DNA methylation, Histone Modification, RNA Non-coding, Pregnancy Outcome, Prenatal Care, Maternal Health, Fetal Development, Fetal Health, Premature Birth, Birth Weight و معادل فارسی آن ها انجام شد.

یافته‌ها: ۲۴ مقاله جهت بررسی در این مرور دامنه‌ای انتخاب شدند. یافته‌های مطالعه در ۳ دسته اصلی، عوامل محیطی و تغذیه‌ای (۱۲ مطالعه)، عوامل روانی-اجتماعی (۴ مطالعه) و عوامل بالینی-پاتوفیزیولوژیکی (۸ مطالعه) سازمان‌دهی شدند. یافته‌ها نشان داد تغذیه مادر (اسید فولیک و DHA) و قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های محیطی و مواد شیمیایی با تغییرات در الگوهای متیلاسیون DNA در جنین مرتبط هستند و استرس و حمایت اجتماعی مادر نیز بر تغییرات اپی‌ژنتیک در جفت و نوزاد تأثیر می‌گذارد. عوارض بارداری مانند پره اکلامپسی و زایمان زودرس با تغییرات اپی ژنتیکی، از جمله هیپرمتیلاسیون ژن‌های عملکردی جفت و تغییرات در بیان RNA غیر کد کننده مرتبط بودند.

استنتاج: تغییرات اپی‌ژنتیکی می‌توانند پیامدهای بلند مدتی بر سلامت جنین و فرزندان داشته باشند. این تغییرات به ویژه در پاسخ به تغذیه و محیط مادر در دوران بارداری ایجاد می‌شوند و بهبود این شرایط می‌تواند در کاهش عوارض بارداری و ارتقاء سلامت نسل‌های آینده مؤثر باشد.

واژه های کلیدی: اپی ژنتیک، تغییرات اپی ژنتیکی، پیامد بارداری، مرور اسکوپینگ

مولف مسئول: زینب هاشمی- کمیته تحقیقات دانشجویی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **Email:** zynab.hashemi@gmail.com
۱. استاد بهداشت باروری، گروه مامایی، مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. دانشجوی دکتری مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشجوی دکتری مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۱۱/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۱۲/۱۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۱۰/۱۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

مقدمه

پیامد بارداری تحت تاثیر عوامل مختلفی از قبیل ژنتیک، محیط و تغذیه قرار دارد و اپی ژنتیک به عنوان پلی میان این دو، نقش مهمی در تنظیم تغییرات بیان ژن ایفا می‌کند(۳ - ۱). در یونان باستان پیشوند epi به معنای بالا و فراتر است؛ بنابراین اپی‌ژنتیک به معنای فراتر از ژنتیک است(۴). تغییرات اپی‌ژنتیکی به معنای بروز تغییرات در کروماتین بدون تغییر در توالی DNA است که می‌تواند کل ژنوم یا در سطحی از یک کروموزوم خاص (سانترومرها و تلومرها) یا بر ترکیب و ساختار کروماتین در سطح یک ژن رخ دهد(۵). مکانیسم اپی‌ژنتیکی بر متیلاسیون، هیدروکسی متیلاسیون DNA و تغییرات پس از ترجمه هیستون، متکی است که کاملاً به هم مرتبط هستند(۲).

متیلاسیون DNA یک نشانگر اپی‌ژنتیکی ارثی و رایج‌ترین مکانیسم اپی‌ژنتیکی می باشد که فرآیند افزودن گروه‌های متیل اضافی به‌صورت هم‌ظرفیت به یک سیتوزین است که معمولاً در سایت‌های دی نوکلئوتیدی سیتوزین-فسفو-گوانین (CpG) قرار دارد؛ فرایند متیلاسیون DNA توسط DNA متیل ترانسفرازها (DNMTs) انجام می‌شود، آنزیم‌هایی که نقش مهمی در رشد و نمو در همه موجودات سطح بالا دارند(۶). متیلاسیون DNA با بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی مهم مانند تنظیم ژن، چاپ ژنومی و سرکوب عناصر قابل انتقال مرتبط است و نقش مهمی در بسیاری از عملکردهای مهم سلولی از جمله رشد جنینی، رونویسی، ساختار کروماتین و غیرفعال سازی کروموزوم X ایفا می‌کند(۶).

هیستون ها تغییرات پس از ترجمه را بر روی بقایای خاصی از اسیدهای آمینه در ترمینال N پروتئین هیستون انجام می‌دهند. اهمیت اصلاح بستگی به نوع اصلاح (متیلاسیون، استیلاسیون، فسفوریلاسیون و یوبی کوئیتیناسیون)، درجه اصلاح (مونو، دی و تری متیلاسیون) و موقعیت اصلاح دارد. اصلاح تعریف شده دقیقاً با بازسازی پروتئین کروماتین که در نهایت درجه تراکم کروماتین را تغییر می دهد، شناسایی می‌شود(۷).

RNAهای غیر کدکننده (ncRNA) گروهی ناهمگن از رونوشت‌ها هستند که بنا به تعریف، به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند. ncRNA ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم عملکردهای بیولوژیکی متعدد در طیفی از انواع سلول‌ها و بافت‌ها وجود دارند که اختلال در تنظیم آن‌ها در بیماری نقش دارد(۸).

آلاینده‌های محیطی و مختل‌کننده‌های غدد درون ریز، رژیم غذایی نامتعادل، عوامل استرس‌زا، داروهای غیرقانونی، سوء مصرف موادی مانند استروئیدهای آندروژنی آنابولیک، الکل و سیگار اثرات نامطلوبی بر تولید مثل دارند(۹). مطالعات اپیدمیولوژیک شواهدی ارائه کرده است که قرار گرفتن در معرض عوامل مختلف داخل رحمی، از جمله سوء تغذیه، مواد سمی و کمبود ریزمغذی‌ها، افسردگی و استرس مادر و سایر عوامل محیطی مانند ورزش، اختلالات غدد درون ریز و همچنین استرس تروماتیک از طریق توارث اپی ژنتیکی بر انعطاف پذیری رشد فنوتیپ و اپی ژنوم نوزاد در مراحل اولیه رشد تاثیر می‌گذارند و باعث ایجاد بیماری در بزرگسالی می‌شود(۱۳ - ۱۰).

علاوه بر این، نشان داده شده است که تغییرات در پروفایل‌های اپی‌ژنتیک در طول نسل‌ها ثابت می‌ماند و استعداد ابتلا به اختلالات عاطفی و رفتاری را از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌کند(۱۴). نتایج مطالعات نشان داده است فعل و انفعالات پیچیده بین تأثیرات ژنتیکی و محیطی نقش مهمی در تنظیم رشد و نمو جنین و متیلاسیون DNA نقش مهمی در رشد مغز، وزن هنگام تولد و بیماری‌های قلبی-متابولیک در بزرگسالی دارد(۱۵، ۱۶). وضعیت تغذیه تعدیل کننده اصلی تقریبا در تمام عملکردهای بدن از جمله بلوغ و باروری است(۱۷). الگوهای غذایی سالم در بین مردان و زنان در سنین باروری تأثیر مفیدی بر باروری آنان دارد(۱۸).

مطالعات انسانی و حیوانی شواهد روشنی ارائه کرده است که محیط در طول دوره‌های بحرانی رشد می‌تواند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

خطر ابتلا به طیف وسیعی از بیماری‌ها را در زندگی پس از تولد افزایش دهد؛ این برنامه‌ریزی خطر بیماری ممکن است، تحت تاثیر تغییرات اپی‌ژنتیکی دائمی که می‌تواند بیان ژن را تنظیم کند و در نتیجه فنوتیپ را تحت تأثیر قرار دهد، واسطه شود(۱، ۱۷، ۱۹). تغییرات در الگوهای متیلاسیون ژن های حک شده، که به دلیل ثبات اپی‌ژنتیکی خود، تغییرات دوران اولیه رشد را تا بزرگسالی حفظ می‌کنند، به طور بالقوه افراد را مستعد ابتلا به بیماری های غیر واگیر در زندگی بعدی می‌کند(۲۰).

نتیجه مطالعه Zuccarello و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که درک بهتر نقش عوامل اپی ژنتیک در رشد جنینی ممکن است به ارائه درمان‌های دارویی جدید برای بهبود مراحل اولیه بارداری و امکان شناخت و مدیریت بهتر عوامل محیطی بالقوه مضر یا حتی مفید با توجه به رشد جنین شود(۲۱).

با وجود رشد فزاینده مطالعات در زمینه اپی‌ژنتیک و سلامت بارداری، یافته‌ها همچنان پراکنده، ناهمگن و فاقد جمع‌بندی جامع هستند. مرورهای نظام‌مند اغلب فقط بر یک متغیر خاص (اسیدفولیک یا پره‌اکلامپسی) تمرکز داشته‌اند و کم‌تر به بررسی کلی تمام عوامل اپی‌ژنتیکی در دوره بارداری پرداخته‌اند. لذا انجام یک مطالعه مرور دامنه‌ای ضروری است. این مطالعه با هدف بررسی جامع نقش اپی‌ژنتیک در پیامدهای بارداری، با تمرکز بر شناسایی، دسته‌بندی و تحلیل مطالعات موجود در خصوص متیلاسیون DNA و دیگر نشانگرهای اپی‌ژنتیکی، انجام شد. هدف نهایی مطالعه حاضر، فراهم کردن چارچوبی برای شناسایی شکاف‌های پژوهشی و هدایت تحقیقات آینده است.

مواد و روش‌ها

این مرور دامنه‌ای (Scoping Review) بر اساس راهنمای به‌روز شده‌ی JBI (Joanna Briggs Institute) در سال JBI۲۰۲۰ و با استفاده از چارچوب PCC (Population, Concept, Context) انجام شد که جمعیت (Population)، زنان باردار و جنین انسان، مفهوم (Concept)، تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون DNA، تنظیم هیستونی و RNAهای غیرکدکننده و زمینه (Context)، دوران بارداری و پیامدهای مربوط به سلامت مادر و نوزاد، می‌باشد.

این مطالعه شامل شش مرحله بود. مرحله اول، شناسایی سوال مرور، سؤال اصلی این بود که "تغییرات اپی ژنتیکی در دوران بارداری چه نقشی بر پیامدهای سلامت مادر و نوزاد دارند؟ "، مرحله دوم، شناسایی مطالعات مرتبط، با جستجوی جامع در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و SID و Google Scholar بین سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۴ می‌باشد. مرحله سوم، انتخاب مطالعات، ابتدا با وارد کردن مطالعات به نرم‌افزار EndNote و حذف موارد تکراری، سپس غربالگری عنوان و چکیده توسط دو محقق، و نهایتاً بررسی متن کامل مقالات بود، هم‌چنین اختلاف نظرها با نظر داور سوم حل شد. مرحله چهارم، استخراج داده‌ها، اطلاعات از مقالات منتخب شامل عنوان، نویسنده، سال انتشار، کشور، نوع مطالعه، ابزار اندازه‌گیری و یافته‌های کلیدی در جدول استخراج شد. مرحله پنجم، تجزیه‌وتحلیل، طبقه‌بندی و خلاصه‌سازی یافته‌ها، با دسته‌بندی یافته‌ها در سه طبقه‌ی اصلی (محیطی-تغذیه‌ای، روانی-اجتماعی، بالینی-پاتوفیزیولوژیک) انجام شد و مرحله ششم، ارائه نتایج و تفسیر آن‌ها در قالب تحلیل روایت‌گونه (narrative synthesis) بود که با ارجاع به منابع معتبر انجام گرفت(۲۲).

معیارهای ورود به پژوهش حاضر شامل مطالعات مشاهده‌ای (کوهورت، مورد-شاهدی، آینده‌نگر) و مطالعات تجربی به زبان فارسی و انگلیسی با دسترسی به متن کامل مقاله می‌باشد که بین سال‌های ۲۰۱۴-۲۰۲۴ منتشر شده و به بررسی تغییرات اپی‌ژنتیکی در دوران بارداری انسان و تأثیر آن‌ها بر پیامدهای سلامت مادر یا جنین پرداخته‌اند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

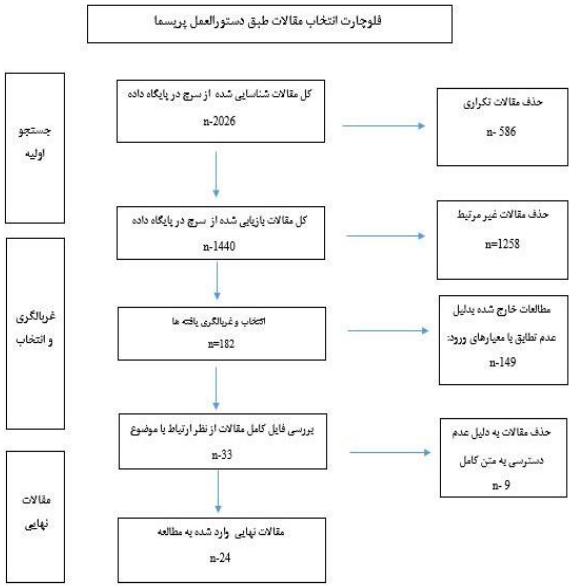
جستجو مقالات

جستجوی اولیه در PubMed (MEDLINE) برای پیدا کردن مقالات در راستای پاسخ به سوال پژوهش انجام شد. از کلمات موجود در عناوین و چکیده مقالات مرتبط و عبارات Mesh مربوط به کلید واژه‌ها، جهت یک جستجوی کامل استفاده شد. جستجو به مطالعات منتشر شده به زبان انگلیسی و فارسی و منتشر شده از سال ۲۰۱۴ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۲۴ محدود شد. مقالات منتشر شده پس از این تاریخ در این مطالعه حاضر لحاظ نشدند و مقالات منتشر شده به سایر زبان‌ها نیز کنار گذاشته شدند. پایگاه‌های داده‌ای که جستجو شدند شامل PubMed، Scopus، Web of Science (WOS) و در خصوص مقالات فارسی در پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و همچنین گوگل اسکالر می باشد (جدول شماره ۱).

انتخاب مقالات

پس از جستجو مقالات شناسایی شده وارد نرم افزار End Note نسخه ۲۱ شد و مقالات تکراری حذف شدند. عناوین و چکیده مقالات توسط ۲ محقق بررسی شدند و با نظر محقق سوم هر مقاله جهت داشتن معیارهای ورود مورد ارزیابی قرار گرفت. مقالات مرتبط با سوال پژوهش انتخاب شدند و متن کامل آن ها توسط ۲ محقق غربالگری شد و مطالعاتی که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، انتخاب شدند. هر گونه اختلاف نظر بین ۲ محقق از طریق گفت و گو یا مشورت با نظر محقق سوم حل شد. در نهایت ۲۴ مقاله بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند. فرآیند انتخاب مطالعات به‌طور دقیق در فلوچارت PRISMA نمایش داده شد(نمودار شماره ۱).

جمع‌آوری و خلاصه‌سازی داده‌ها، اطلاعات کلیدی مقالات شامل عنوان، نویسنده، کشور، نوع مطالعه، ابزار سنجش و نتایج در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.



نمودار شماره ۱: فلوچارت انتخاب مقالات طبق دستورالعمل پریسما

جدول شماره ۱: جستجو استراتژی پایگاه‌های اطلاعاتی

Database	Search Terms	Language	Years
PubMed	(Epigenetic OR "DNA methylation" OR "Histone Modification" OR "Non-coding RNA") AND ("Pregnancy outcomes" OR Pregnancy OR "Pregnancy Complications" OR "Fetal Development" OR "Maternal health") AND ("Cohort Studies" OR "Case-Control Studies" OR "Prospective Studies" OR "Clinical Trial")	English	2014–2024
Scopus	TITLE-ABS-KEY ((Epigenetic* OR "DNA methylation" OR "Histone Modification" OR "Non-coding RNA") AND ("Pregnancy outcomes" OR Pregnancy OR "Pregnancy Complications" OR "Fetal Development" OR "Maternal health") AND ("Cohort Study" OR "Longitudinal Study" OR "Prospective Study" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Case-Control Study"))	English	2014–2024
Web of Science	((TS=(Epigenetic* OR "DNA methylation" OR "Histone Modification" OR "Non-coding RNA")) AND TS=("Pregnancy outcomes" OR "Pregnancy" OR "Pregnancy Complications" OR "Fetal Development" OR "Maternal health")) AND TS=("Cohort Study" OR "Longitudinal Study" OR "Prospective Study" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Case-Control Study")	English	2014–2024
SID	اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA، اصلاح هیستون، بارداری، پیامد بارداری، عوارض بارداری، سلامت مادر، رشد جنین	فارسی	2014–2024

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

جدول شماره ۲: خلاصه ای از نتایج و دیگر اطلاعات مربوط به مطالعات انجام شده در مورد ارتباط بین اپی ژنتیک و پیامدهای بارداری

نتایج	ابزار جمع آوری داده ها	کشور	حجم نمونه	نوع مطالعه	نویسنده/سال (رفرنس)	ردیف
عوامل محیطی و تغذیه‌ای						
عدم رعایت دوز توصیه شده فولیک اسید(دوز کم‌تر از 400 µg/day و بالاتر از 1000 µg/day) توسط مادر قبل از لقاح تا ۱۲ هفته اول بارداری، با کاهش سطح متیلاسیون جهانی DNA در خون بندناف نوزاد مرتبط است؛ اما بین مصرف فولیک اسید پس از هفته ۱۲ و یا میزان کل فولات (رژیم غذایی + مکمل) با متیلاسیون DNA ارتباطی وجود نداشت.	پرسشنامه ارزیابی بسامد غذا، نمونه خون مادر درهفته ۲۴ و نمونه خون بندناف نوزاد	اسپانیا	۳۲۵ حفت مادر و کودک	کوهورت	Morales, et al. 2024 (23)	۱
دریافت رژیم غذایی با کیفیت بهتر توسط مادر در دوران بارداری با مهارت‌های بینایی بهتر در فرزندان در اوایل کودکی و با هوش و عملکرد اجرایی بهتر در فرزندان در اواسط کودکی همراه است.	پرسشنامه ارزیابی کیفیت غذا، پرسشنامه ارزیابی پیامدهای شناختی و رفتاری کودک و نمونه خون بندناف	آمریکا	۱۵۸۰ جفت مادر و کودک	کوهورت	Mahmassani, et al. 2022 (۲۴)	۲
مواجهه با آرسنیک منجر به افزایش متیلاسیون در DNMT3A نوزاد می‌شود که با پیامدهای نامطلوب تولد از قبیل کاهش سن حاملگی و وزن تولد مرتبط می‌باشد.	نمونه خون بندناف و نمونه ناخن پای مادر جهت بررسی غلظت آرسنیک	بنگلادش	۴۱۳ نوزاد حاصل زایمان طبیعی	کوهورت آینده‌نگر	Bozack, A. K., et al. 2020 (۲۵)	۳
نتایج تفاوت در متیلاسیون خون بند ناف بین گروه های مداخله و کنترل را نشان داد که این نتایج ارتباط بین مکمل اسید فولیک در دوران بارداری و تغییرات اپی ژنتیکی را تقویت می کند و مکانیسم جدیدی را برای تنظیم ZFP57 شناسایی می کند.	پرسشنامه، دفترچه خاطرات غذایی ۴بعدی و نمونه خون بندناف	ایرلند شمالی	۸۶ زن باردار (گروه مداخله: ۴۱نفر (تجویز اسدفولیک ۴۰۰میلی گرم در روز) و گروه کنترل: ۴۵ نفر (دارو نما)	مداخله ایی	Irwin, et al. 2019 (26)	۴
مصرف مکمل فولیک‌اسید در طول سه ماهه دوم و سوم بارداری منجر به تغییرات قابل توجهی در متیلاسیون DNA خون بند ناف ژن‌های مرتبط با رشد مغز نوزاد می‌شود و رشد عصبی کودک با وضعیت فولات مادر مرتبط است.	نمونه خون بندناف	ایرلند شمالی	۸۶ زن باردار(گروه مداخله: ۴۱ نفر (تجویز اسدفولیک) و گروه کنترل: ۴۵ نفر دارو نما)	مداخله‌ایی	Caffrey, et al. 2018 (27)	۵
مصرف مکمل DHA در نیمه دوم بارداری توسط مادر هیچ تفاوت معناداری در سطوح متیلاسیون DNA نوزادان در بدو تولد و ۵ سالگی نداشت اما تغییرات جزئی در متیلاسیون DNA در ۲۱ منطقه خاص (DMRs) در بدو تولد شناسایی شد که برخی از آن‌ها تا ۵ سالگی نیز ادامه داشتند.	نمونه خون	استرالیا	کل نوزادان: 991(۵۱۷ گروه DHA، 474 گروه کنترل) و ۶۵ نوزاد در ۵ سالگی	مداخله ایی	Van Dijk, et al. 2016 (۱)	۶
سطح متیلاسیون DNA در گروه DHA به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل در نوزادان نارس بود (P = ۰/۰۴) مکانیسم‌های اپی ژنتیکی ممکن است توسط DHA تعدیل شوند و تأثیرات بالقوه‌ای بر رشد و تکامل کودک داشته باشند.	پرسشنامه مشخصات دموگرافیک و نمونه های خون بند ناف	مکزیک	۹۷۳ زن باردار	مداخله ایی	Sun Lee, et al 2014 (۲۸)	۷
بین غلظت‌های PM2.5 و PM10 در سه ماهه اول بارداری با سطوح متیلاسیون جهانی DNA جفت ارتباط مثبت و معناداری وجود داشت.	بافت جفت	ایران	۹۲ جفت مادر و نوزاد	مورد-شاهدی تودرتو	Maghbooli, et al. 2018 (۲۹)	۸
تغییرات DNAm جفتی ژن‌های حک شده ممکن است بر رشد جنین تأثیر بگذارد.	پرسشنامه شیوه زندگی و سوابق پزشکی ونمونه از بافت جفت	فرانسه	۱۵۳۹ جفت مادر-کودک	آینده نگر مبتنی بر جمعیت مادر و کودک	Broséus,et al. 2024 (۳۰)	۹
آلودگی هوا ممکن است با تأثیر بر سطح متیلاسیون پروموتر IGF2BP1 باعث از بین رفتن بارداری شود.	نمونه بافت جفت	چین	۷۷ زن (۳۱ زن مبتلا به سقط مکرر و ۴۶ زن باردار در گروه کنترل)	کوهورت	Zh , et al. 2022 (۳۱)	۱۰
سیگار کشیدن مادر باعث تغییر در DNAm جنین می شود که DNAm در ارتباط بین سیگار کشیدن و وزن هنگام تولد نوزاد نقش دارد.	پرسشنامه مشخصات دموگرافیک مادر و سبک زندگی مادر و نمونه خون جهت بررسی DNAm	آمریکا	۹۵۴ جفت مادر و کودک	کوهورت	Xu, et al. 2021(۳۲)	۱۱
در زنان باردار سیگاری متیلاسیون در مکان cg27402634 منجر به وزن کم زمان تولد نوزاد می‌شود	نمونه جفت	اسپانیا	۴۲۷ جفت مادر-نوزاد	کوهورت	Morales et al. 2016 (۳۳)	۱۲
عوامل روانی -اجتماعی						
بین استرس و افسردگی پری‌ناتال و پس از زایمان مادر با تغییرات متیلاسیون DNA در خون بند ناف نوزادان تازه متولد شده و خون محیطی نوزادان در ۱۲ ماهگی ارتباط معناداری وجود دارد که یانگر نقش متیلاسیون DNA در واسطه گری بین سلامت روان مادر و سلامت فرزند است	پرسشنامه 10 آیتمی استرس ادراک شده، پرسشنامه ۲۰ آیتمی افسردگی مرکز مطالعات اپیدمیولوژیک و سلول‌های تک‌هسته‌ای خون بند ناف (CBMC) در بدو تولد و از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC) در ۱۲ ماهگی نوزاد	آمریکا	۱۳۱ جفت مادر و کودک	کوهورت	Abrishamcar, S., et al. 2024 (۳۴)	۱۳
حمایت اجتماعی قبل از تولد در سه ماهه اول، مستقل از استرس مادر، با متیلاسیون افتراقی هفت CpG در جفت هنگام زایمان همراه بود.	پرسشنامه حمایت اجتماعی ESSI و مقیاس استرس ادراک شده کوهن بود و نمونه جفت	آمریکا	۳۰۱ زن باردار	کوهورت	Tesfaye,et al 2023 (۳۵)	۱۴
3 سایت CpG و DMR5 با افسردگی مادر به‌طور معنا دار مرتبط بودند. نواحی DMR ژن‌هایی مانند DOK6 که در رشد عصبی نوزاد دخیل هستند، را هدف قرار می‌دهند.	خون بندناف	آفریقای جنوبی	n = ۲۴۸ جفت مادر-کودک	کوهورت	Drzymalla et al. 2021 (۳۶)	۱۵
استرس مادر در دوران بارداری، پس از تعدیل BMI مادر، درآمد خانوار و افزایش فشار خون، پیش بینی کننده خطر برای زایمان زودرس نیست. با این حال، سطوح بالای استرس مادر در دوران بارداری با افزایش متیلاسیون نوزاد در MEST DMR همراه بود.	مقیاس استرس ادراک شده کوهن (PSS10)، نمونه خون محیطی و بندناف	آمریکا	۱۳۰۴ زن باردار	آینده نگر	Vidal, et al 2014 (۳۷)	۱۶
عوامل بالینی-پاتوفیزیولوژیکی						
متیلاسیون بالا پروموتر VTRNA2-1 ممکن است با افزایش خطر زایمان زودرس همراه باشد.	نمونه خون مادر	کره جنوبی	۱۰ زن باردار(۵ زن با زایمان ترم و ۵زن با زایمان زودرس)	موردی-شاهدی	You, et al. 2021(38)	۱۷
افزایش فعالیت ژن cg06155341 ، باعث کاهش فعالیت ژن FOSL1 و در نتیجه، افزایش وزن هنگام تولد نوزاد می‌شود. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی جفت ممکن است زمینه‌ساز رشد نامنظم جنین و منشأ اولیه بیماری‌های قلبی-متابولیکی بزرگسالان باشند.	نمونه جفت	ایالات متحده آمریکا	۳۰۱ زن باردار	آینده نگر	Tekola-Ayele, et al. 2020 (۳۹)	۱۸
lncRNA در نمونه های دهانه رحم قابل اندازه گیری هستند و بیان بالاتر TUG1، TINCR، و FALEC ممکن است با طول کوتاه تر بارداری مرتبط باشد.	نمونه مخاط دهانه رحم در ۱۵هفته+۵ روز	ایالات متحده آمریکا	۷۸زن باردار	آینده نگر	Burris, et al. 2018 (۴۰)	۱۹
افزایش بیان miRNAهای خاص (miR-۲۱ ، miR-30e، ۱۴۲، b۱۴۸، b۲۹ و ۲۲۳) در دهانه رحم زنان باردار، پیش‌بینی کننده سن بارداری در زمان زایمان است.	نمونه مخاط دهانه رحم در هفته ۱۶-۱۹ بارداری	مکزیک	۵۳ زن باردار	کوهورت آینده‌نگر	Sanders et al. 2015 (۴۱)	۲۰
بیان mRNA ها در دهانه رحم در بروز زایمان زودرس خودبخود نقش دارد.	نمونه از دهانه رحم	آمریکا	۲۰ زن باردار (۱۰نفر در گروه مورد و ۱۰ نفر در گروه شاهد)	مورد-شاهد	Elovitz, et al. 2014 (۴۲)	۲۱
در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی هیپرمتیلاسیون در ژن‌های کلیدی که مسئول شکل‌گیری و عملکرد طبیعی جفت هستند (WNT2، SPESP1، NOX5 و ALCAM)، وجود دارد.	بافت جفت	استرالیا	۲۴ زن باردار (۸ نفر مبتلا به پره اکلامپسی و ۱۶نفر با فشارخون نرمال)	کوهورت	Yeung et al. 2016 (۴۳)	۲۲
در جفت زنان مبتلا به پره اکلامپسی، متیلاسیون بالا در ژن‌های CYP27B1، VDR و RXR یافت شد، که در مورد RXR با کاهش بیان پروتئین همراه بود.	پرسشنامه بسامد غذا، نمونه خون و نمونه بافت جفت	ایالات متحده آمریکا (داکوتای شمالی)	۴۸ زن نخست زا	آینده نگر	Anderson, et al. 2015 (۴۴)	۲۳
تغییرات متیلاسیون DNA اختصاصی پره اکلامپسی در نمونه‌های بافت جفت بدون در نظر گرفتن سن حاملگی در هنگام زایمان شناسایی شد اما ارتباط واضحی بین متیلاسیون DNA و سن بارداری پیدا نشد.	بیوپسی جفت	آمریکا	۴۸ زن باردار (۲۴ زن باردار با حاملگی طبیعی و ۲۴ زن مبتلا به پره اکلامپسی)	موردی-شاهدی	Chu, et al. 2014 (۴۵)	۲۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

گزارش نتایج

با توجه به هدف این مطالعه که بررسی ارتباط بین اپی‌ژنتیک و پیامدهای بارداری بود، شواهد مرتبط با هدف مطالعه در ۳ طبقه ارائه شد. طبقه اول به بررسی نقش تغذیه‌ایی و محیطی، طبقه دوم به بررسی عوامل روانی و اجتماعی و طبقه سوم به عوامل بالینی و پاتوفیزیولوژیک در زمینه تغییرات اپی‌ژنتیکی و پیامدهای بارداری پرداخته‌اند (جدول شماره ۲).

بحث

عوامل محیطی و تغذیه‌ای

نتایج مطالعات نشان داد تغییرات اپی‌ژنتیکی در دوران بارداری به‌شدت تحت‌تأثیر تغذیه مادر و عوامل محیطی قرار دارد(۱، ۲۳-۲۵، ۲۷). دریافت مکمل‌هایی چون اسیدفولیک و DHA موجب بهبود الگوهای متیلاسیون و رشد مغز جنین می شود(۲۴، ۲۶-۲۸، ۴۶). این موضوع نشان دهنده نقش حیاتی تغذیه زنان باردار در رشد و سلامت جنین، از طریق تأمین مواد ساختاری مهم و فعال یا خاموش‌سازی ژن‌ها را برجسته می کند. در همین راستا، نتایج مطالعه مروری نظام‌مند پاناجیوتیدو(Panagiotidou) و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد مداخلات تغذیه‌ایی و فعالیت بدنی مادر با متیلاسیون‌های افتراقی در سطح ژنوم یا ژن خاص و بیان miRNA در خون بند ناف یا جفت همراه است(۴۷). نتیجه مطالعه کافری(Caffrey) و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد تغییرات اپی‌ژنتیکی مربوط به رشد مغز کودک تحت تاثیر وضعیت فولات مادر قرار دارد و نقش اسیدفولیک در رشد مغز نوزاد تنها به قبل از لقاح و ۳ ماهه اول محدود نمی‌شود و ادامه مصرف مکمل اسیدفولیک در طول سه‌ماهه دوم و سوم بارداری نیز منجر به تغییرات قابل توجهی در متیلاسیون DNA در خون بند ناف ژن‌های مرتبط با رشد مغز می‌شود(۲۷).

با این حال برخی مطالعات نتایج ناهمسویی را در مورد تأثیرات اپی‌ژنتیکی تغذیه مادر بر سلامت نوزاد گزارش کرده‌اند. نتایج مطالعه فن دایک(Van Dijk) و همکاران (۲۰۱۶) نشان دهنده عدم تفاوت معنادار در متیلاسیون کلی DNA بود(۱). در مطالعه کرایدر(Crider) و همکاران (۲۰۲۲) نیز هیچ تفاوت معنی‌داری در الگوهای متیلاسیون DNA اپی‌ژنومیک گسترده در نوجوانان (۱۴-۱۷ سال) که در معرض مکمل فولیک اسید مادر در دوران قبل از لقاح بودند و آن هایی که نبودند، مشاهده نشد(۴۸). نتایج متفاوت مطالعات می‌تواند به‌دلیل عوامل مختلفی مانند تفاوت در نوع مکمل‌ها، زمان مصرف، نوع بافت نمونه‌برداری شده و یا ویژگی‌های جمعیتی مطالعات باشد. این موضوع نشان دهنده ضرورت استانداردسازی پروتکل مداخلات تغذیه‌ای و روش کار در مطالعات آینده می‌باشد.

مواجهه با سموم محیطی از قبیل آلاینده‌ها، آرسنیک، آفت‌کش‌ها و فلزات سنگین، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با اختلال در بیان ژن های مرتبط با رشد و افزایش خطر پیامدهای منفی بارداری مرتبط هستند(۲۵، ۳۰، ۳۱، ۴۹). در دوران بارداری، جفت به عنوان یک رابط پویا بین مادر و جنین، تبادل مواد مغذی، اکسیژن و مواد زائد و در نتیجه رشد و بلوغ جنین را بر عهده دارد(۵۰). به عنوان یک فرآیند پویا، در پاسخ به مواجهه محیطی مادر با آلاینده‌ها، تغییرات اپی ژنتیکی در جفت جهت زنده ماندن جنین تا زمان تولد رخ می دهد؛ اما بسته به شدت شرایط محیطی غیرطبیعی مادر و سن بارداری، ممکن است پاسخ انطباقی جفت برای حفظ رشد طبیعی جنین کافی نباشد و منجر به اثرات ثانویه مضری مانند تغییر در مقاومت عروق جفت و متابولیسم غیرطبیعی هورمونی شود(۲۹). سه ماهه اول به عنوان زمان بحرانی جهت تأثیر آلاینده‌ها بر سازگاری اپی‌ژنتیک جفت مطرح است(۲۹). تغییر در رشد جفت، سازماندهی بافتی و محتوای گلیکوژن آن، بر سلامت نوزاد و شروع بیماری در بزرگسالی مرتبط است(۲۹، ۵۰). از دیدگاه مکانیسم، تغییرات اپی‌ژنتیکی ناشی از تعاملات ژن-محیط

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

می‌توانند در طول نسل‌ها منتقل شوند، بدین معنی که تأثیر محیطی که در یک نسل رخ داده‌اند، می‌تواند فراتر از نسل دوم منتقل شوند و اثرات طولانی مدتی داشته باشند(۵۱).

علاوه بر این سیگار کشیدن مادر نیز باعث تغییر در DNAm جنین می‌شود که DNAm در ارتباط بین سیگار کشیدن و وزن تولد نوزاد نقش دارد(۳۲). مطالعه مورالس(Morales) و همکاران (۲۰۱۶)، نشان داد تغییرات در متیلاسیون DNA در وزن کم زمان تولد نوزاد در زنان سیگاری نقش دارد و به طور ویژه متیلاسیون در مکان cg27402634 توانست تا ۳۶ درصد از اثر منفی سیگار بر وزن تولد را توضیح دهد(۳۳).

عوامل روانی–اجتماعی

شواهد بدست آمده از مرور حاضر نشان می‌دهد که استرس روانی مادر در دوران بارداری با تغییر الگوهای متیلاسیون ژن‌های مرتبط با محور HPA (استرس) در نوزادان مرتبط است(۳۴، ۳۷). نتایج مطالعه آبرایشم‌کار(Abrishamcar) و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد استرس و افسردگی پری‌ناتال مادر با تغییرات متیلاسیون DNA در خون بند ناف نوزاد در بدو تولد و در خون محیطی در ۱۲ ماهگی همراه است(۳۴). در مطالعه درزیمالا(Drzymalla) و همکاران (۲۰۲۱) نیز ارتباط معناداری بین افسردگی مادر در دوران بارداری و تغییرات متیلاسیون DNA نوزاد گزارش شد(۳۶). این نتایج نشان می‌دهد بدن زن باردار، استرس محیطی را به یک نشانگر اپی‌ژنتیکی تبدیل می‌کند که ممکن است به نسل‌های بعدی منتقل شوند و سلامت و توسعه نسل های بعدی را نیز تحت تأثیر قرار دهد(۵۲).

علیرغم نتایج فوق الذکر در مطالعه سامالهتی(Sammallahti) و همکاران (۲۰۲۱) هیچ ارتباط معنی‌داری بین علائم اضطراب مادر در دوران بارداری و متیلاسیون DNA شناسایی نشد(۵۳). دلیل این تناقض در نتایج ممکن است به علت تفاوت در زمان ارزیابی اضطراب مادر، نوع ژن‌های مورد بررسی و تفاوت‌های جمعیتی–قومیتی در گروه‌های مورد مطالعه باشد. این عوامل ممکن است بر نحوه شناسایی و بروز تغییرات اپی‌ژنتیک ناشی از استرس مادر اثرگذار باشند. نتایج متفاوت مطالعات نشان دهنده لزوم تعریف دقیق پنجره‌های زمانی حساس در تحقیقات اپی‌ژنتیک بارداری می‌باشد.

از سوی دیگر حمایت اجتماعی قوی مانند همراهی خانواده یا مراقبت مداوم از سوی ماما، به تنظیم اپی‌ژنتیکی بهینه کمک می‌کند. نتایج مطالعه تسفای(Tesfaye) و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که سطح حمایت اجتماعی قبل از تولد در طول سه ماهه اول بارداری با متیلاسیون افتراقی هفت CpG در جفت در هنگام زایمان همراه است و این امضاهای اپی‌ژنتیک مستقل از استرس دوران بارداری هستند، بنابراین حمایت اجتماعی حتی زمانی که سطح استرس مادر بالا نیست، می‌تواند بر متیلاسیون جفت تأثیر بگذارد(۳۵). در مجموع، این مطالعات نشان دهنده تاثیر مثبت عوامل روانی–اجتماعی مادر در دوران بارداری بر برنامه‌ریزی رشد جنین، از طریق مسیرهای اپی‌ژنتیکی هستند.

عوامل بالینی–پاتوفیزیولوژیکی

عوارض بارداری نظیر پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری و زایمان زودرس با تغییرات قابل توجه در الگوهای اپی‌ژنتیکی همراه هستند(۶، ۳۸، ۴۰-۴۵). در مطالعه ژو(Zhou) و همکاران (۲۰۲۳) تغییرات خاصی در ژن‌های مولکولی ساعت زیستی جفت زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی، مانند CRY1، NR1D2 و PER3 و در مطالعه یونگ(Yeung) و همکاران (۲۰۱۶) نیز هیپرمتیلاسیون در ژن‌های SPESP1، NOX5 و ALCAM را در بروز پره‌اکلامپسی موثر گزارش کردند(۴۳، ۵۴). این یافته‌ها نشان دهنده نقش تغییرات اپی‌ژنتیکی به‌عنوان یک واسطه پاتولوژیک مهم در اختلالات بارداری است. یافته‌های فوق، توسط مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

مرور نظام‌مند سیرکوویک(Cirkovic) و همکاران (۲۰۲۰) که به بررسی نقش متیلاسیون DNA در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی پرداخته است، نیز تأیید می‌شود(۵۵). اما این مرور بر ناهمگونی بالا در نتایج مطالعات موجود نیز تأکید کرده است که ناشی از تفاوت در نوع بافت نمونه‌برداری شده، روش‌های تحلیل آماری و تعریف پره‌اکلامپسی می‌شود. این موضوع یکی از دلایل اصلی تفاوت در نتایج مطالعات می‌تواند باشد و نشانگر لزوم استانداردسازی روش کار در انجام مطالعات آتی است.

تغییرات اپی‌ژنتیکی در تعیین وزن هنگام تولد و پیامدهای سلامت بزرگسالان نیز نقش دارد. نتایج مطالعه تکولا آیله(Tekola-Ayele) و همکاران (۲۰۲۰) نشان دهنده یک مثلث ارتباطی میان متیلاسیون cg06155341 و ژن *FOSL1* بود، که در تنظیم فرآیندهای رشد در سطح مشترک مادر و جنین نقش دارد و ممکن است با بیماری‌های دوران بزرگسالی ارتباط داشته باشد(۳۹). مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک اغلب در تنظیم طول بارداری نیز دخیل هستند. نقش RNA های غیر کدکننده (ncRNA) و هم‌چنین افزایش بیان miRNA های خاص (miR-21, miR-30e، ۱۴۲، b۱۴۸، b۲۹ و ۲۲۳) در تغییرات متیلاسیون در بازسازی دهانه رحم و همین‌طور خطر بروز زایمان زودرس خودبخود تایید شده است(۴۱، ۴۲، ۵۶). نتیجه مطالعه بوریس(Burris) و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد lncRNA در نمونه‌های دهانه رحم قابل اندازه‌گیری هستند و بیان بالاتر TUG1، TINCR و FALEC ممکن است با طول کوتاه‌تر بارداری مرتبط باشد و متیلاسیون بالا پروموتر VTRNA2-1 نیز ممکن است با افزایش خطر زایمان زودرس همراه باشد(۳۸، ۴۰). اما همان طور که نایت و اسمیت(Knight and Smith) (۲۰۱۶) در مطالعه خود اشاره کردند هنوز مسیرهای دقیق و مکانیسم‌های کاملاً واضح اپی‌ژنتیکی که منجر به انواع زایمان زودرس می‌شوند، کاملاً مشخص نیستند(۵۷). این موضوع موید لزوم انجام پژوهش‌های بیش‌تر در این زمینه می‌باشد.

در زمینه دیابت بارداری نیز مطالعات نشان داده‌اند بیان نابجای ژن‌ها در جفت با بروز دیابت بارداری و عوارض آن مرتبط است. فیلاردی(Filardi) و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود ارتباط قابل توجهی بین پروفایل‌های تغییر یافته ncRNA و عوارض مرتبط با دیابت بارداری از قبیل ماکروزومی یا اختلال عملکرد تروفوبلاست را گزارش کردند(۵۸). مطالعه Li و همکاران (۲۰۲۴) نیز نشان داد با تغییرات اپی‌ژنتیکی وسیعی در جفت، خون محیطی مادر و خون بند ناف نوزاد، تغییر در متیلاسیون DNA ژن‌های مرتبط با متابولیسم انرژی (از قبیل PPARGC1A و MC4R)، مقاومت به انسولین (IGFBP و HIF3) و التهاب (TNF-α و IL-10) با پاتوفیزیولوژی دیابت بارداری و پیامدهای آن در مادر و نوزاد مرتبط است؛ این تغییرات اپی‌ژنتیکی ممکن است بر بیان ژن‌های هدف در فرزندان اثر بگذارند و منجر به پیامدهای کوتاه مدت و بلند مدت بر سلامت مادر و فرزند شود(۵۹).

علیرغم شواهد فوق، در مطالعه دیاز(Dias) و همکاران (۲۰۲۲) ناهمگونی قابل توجهی در سنجش متیلاسیون جهانی DNA در دیابت بارداری گزارش شد؛ در این مطالعه مروری، در برخی از مطالعات دیابت منجر به کاهش متیلاسیون بافت جفت و در برخی دیگر افزایش متیلاسیون شده است(۳). این تناقضات، نشان می‌دهد که نتایج اپی‌ژنتیک جهانی تحت تأثیر منبع بیولوژیکی (خون محیطی در مقابل جفت) و هم‌چنین متدولوژی مورد استفاده در مطالعات قرار دارد. این موضوع نشان دهنده ضرورت استاندارد نمودن روش کار مطالعات برای کسب نتایج تکرارپذیر در زمینه تغییرات اپی‌ژنتیک ناشی از دیابت بارداری می‌باشد.

به‌طور کلی، مرور دامنه‌ای حاضر نشان می‌دهد که طیف وسیعی از عوامل محیطی، تغذیه‌ای، روانی–اجتماعی و بالینی می‌توانند از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی بر پیامدهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

بارداری تأثیر بگذارند. نتایج بررسی مطالعات نشان دهنده شکاف‌های پژوهشی مهمی نیز در این زمینه می‌باشد. لذا با توجه به ناهمگونی در شواهد حاضر توصیه می‌شود مطالعات آتی بر مواردی چون، مطالعات کارآزمایی بالینی جهت تعیین دوز و زمان‌بندی بهینه مداخلات غذایی برای ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکی پایدار در نوزاد، مطالعات بین‌جمعیتی جهت مقایسه الگوهای متیلاسیون DNA ناشی از استرس در گروه‌های مختلف قومی-فرهنگی، استاندارد سازی پروتکل در زمینه جمع‌آوری نمونه و استفاده از روش تحلیل آماری یکسان جهت افزایش قابلیت مقایسه بین نتایج مطالعات و هم‌چنین ادغام داده‌های اپی‌ژنتیکی با داده‌های بالینی جهت توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده چند عاملی قوی جهت تشخیص زودهنگام عوارض بارداری، متمرکز باشند.

محدودیت های مطالعه

این مرور دامنه‌ای با وجود جامع بودن، دارای چند محدودیت است. نخست این‌که، فقط مطالعات به زبان فارسی و انگلیسی بررسی شدند و مقالات سایر زبان‌ها کنار گذاشته شدند، که ممکن است موجب حذف بخشی از شواهد شده باشد. دوم، به دلیل ماهیت مرور دامنه‌ای، ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده انجام نشد؛ بنابراین یافته‌ها صرفاً نمایانگر محدوده موجود دانش هستند، نه قدرت اثبات رابطه علت و معلولی و سوم، به دلیل ناهمگونی در متدولوژی، ابزارها و متغیرهای بررسی شده در مطالعات، امکان مقایسه کمی (مانند متاآنالیز) وجود نداشت. همچنین محدودیت در دسترسی به برخی مقالات و داده‌های ناقص نیز تحلیل عمیق‌تر را در برخی موارد دشوار ساخت.

سپاسگزاری

از تمام محققانی که مقالات آنان در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت و به توسعه دانش یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Van Dijk SJ, Zhou J, Peters TJ, Buckley M, Sutcliffe B, Oytam Y, etal. Effect of prenatal DHA supplementation on the infant epigenome: results from a randomized controlled trial. Clin Epigenetics 2016;8(1):114 PMID: 27822319.
2. Siddeek B, Simeoni U. Epigenetics provides a bridge between early nutrition and long- term health and a target for disease prevention. Acta Paediatr 2022;111(5):927-934 PMID: 35038770.
3. Dias S, Willmer T, Adam S, Pheiffer C. The role of maternal DNA methylation in pregnancies complicated by gestational diabetes. Front Clin Diabetes Healthc 2022;3:982665 PMID: 36992770.
4. Güneş S, Kulaç T. The role of epigenetics in spermatogenesis. Turk J Urol 2013;39(3):181-187.
5. Kumar S, Singh R, Mishra MK. Genetic and Epigenetic Modifications in Pancreatic Cancer. Epigenetic Mechanisms in Cancer: Elsevier; 2018: 117-140.
6. Ashraf UM, Hall DL, Rawls AZ, Alexander BT. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. Clin Sci 2021;135(19):2307-2327 PMID: 34643675.
7. Taudt A, Colomé-Tatché M, Johannes F. Genetic sources of population epigenomic variation. Nat Rev Genet 2016;17(6):319-332 PMID: 27156976.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

8. Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics. Nat Rev Genet 2024;25(3):211-332 PMID: 37968332.
9. Mazzeo F, Meccariello R. Cannabis and paternal epigenetic inheritance. Int J Environ Res Public Health 2023;20(9):5663 PMID: 37174181.
10. van Dijk SJ, Zhou J, Peters TJ, Buckley M, Sutcliffe B, Oytam Y, etal. Effect of prenatal DHA supplementation on the infant epigenome: results from a randomized controlled trial. Clin Epigenetics 2016;8:114 PMID: 27822319.
11. Bleker LS, Milgrom J, Sexton-Oates A, Roseboom TJ, Gemmill AW, Holt CJ, etal. Exploring the effect of antenatal depression treatment on children's epigenetic profiles: findings from a pilot randomized controlled trial. Clin Epigenetics 2019;11(1):18 PMID: 30717815.
12. Donkin I, Barrès R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. Mol Metab 2018;14:1-11 PMID: 29525406.
13. Ho SM, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NN, etal. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. Reprod Toxicol 2017;68:85-104 PMID: 27421580.
14. Drake AJ, Walker BR ,Seckl JR. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. Am J Physiol Comp Physiol 2005;288(1):R34-R38 PMID: 15178540.
15. Tekola-Ayele F, Zeng X, Ouidir M, Workalemahu T, Zhang C, Delahaye F, etal. DNA methylation loci in placenta associated with birthweight and expression of genes relevant for early development and adult diseases. Clin Epigenetics 2020;12:78 PMID: 32493484.
16. Massaro AN, Bammler TK, MacDonald JW, Perez KM, Comstock B, Juul SE. Whole genome methylation and transcriptome analyses to identify risk for cerebral palsy (CP) in extremely low gestational age neonates (ELGAN). Sci Rep 2021;11(1):5305 PMID: 33674671.
17. Chan K, Tsoulis MW, Sloboda DM. Early-life nutritional effects on the female reproductive system. J Endocrinol 2015;224(2):R45-R62 PMID: 25349248.
18. Panth N, Gavarkovs A, Tamez M, Mattei J. The influence of diet on fertility and the implications for public health nutrition in the United States. Front Public Health 2018;6:211 PMID: 30109221.
19. Lacagnina S. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). Am J Lifestyle Med 2020;14(1):47-50 PMID: 31903081.
20. Cevik SE, Skaar DA, Jima DD, Liu AJ, Østbye T, Whitson HE, etal. DNA methylation of imprint control regions associated with Alzheimer's disease in non-Hispanic Blacks and non-Hispanic Whites. Clinical Epigenetics 2024;16(1):58.
21. Zuccarello D, Sorrentino U, Brasson V, Marin L, Piccolo C, Capalbo A, etal. Epigenetics of pregnancy: looking beyond the DNA code. J Assist Reprod Genet 2022;39(4):801-816 PMID: 35301622.
22. MDJGC P, McInerney P, Munn Z, Tricco A, Khalil H. Chapter 11: Scoping reviews (2020 version). JBI manual for evidence synthesis. 2020.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

23. Morales E, Prieto-Sánchez MT, Mendiola J, Cutillas-Tolín A, Adoamnei E, Valera-Gran D, etal. Maternal non-compliance with recommended folic acid supplement use alters global DNA methylation in cord blood of newborns: a cohort study. Clin Nutr 2024;43(6):1191-1198 PMID: 38631086.
24. Mahmassani HA, Switkowski KM, Scott TM, Johnson EJ, Rifas-Shiman SL, Oken E, etal. Maternal diet quality during pregnancy and child cognition and behavior in a US cohort. Am J Clin Nutr 2022;115(1):128-141 PMID: 34562095.
25. Bozack AK, Cardenas A, Geldhof J, Quamruzzaman Q, Rahman M, Mostofa G, etal. Cord blood DNA methylation of DNMT3A mediates the association between in utero arsenic exposure and birth outcomes: results from a prospective birth cohort in Bangladesh. Environ Res 2020;183:109134 PMID: 32018205.
26. Irwin RE, Thursby S-J, Ondičová M, Pentieva K, McNulty H, Richmond RC, etal. A randomized controlled trial of folic acid intervention in pregnancy highlights a putative methylation-regulated control element at ZFP57. Clin Epigenetics 2019;11(1):31 PMID: 30777123.
27. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain J, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, etal. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2018;107(4):566-575 PMID: 29635492.
28. Lee H-S, Barraza-Villarreal A, Biessy C, Duarte-Salles T, Sly PD, Ramakrishnan U, etal. Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acid during pregnancy modulates DNA methylation at IGF2/H19 imprinted genes and growth of infants. Physiol Genomics 2014;46(23):851-857 PMID: 25293351.
29. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Adabi E, Asadollah-Pour E, Sadeghi M, Mohammad-Nabi S, etal. Air pollution during pregnancy and placental adaptation in the levels of global DNA methylation. PLoS One 2018;13(7):e0199772 PMID: 29979694.
30. Broséus L, Guilbert A, Hough I, Kloog I, Chauvaud A, Seyve E, etal. Placental DNA methylation signatures of prenatal air pollution exposure and potential effects on birth outcomes: an analysis of three prospective cohorts. Lancet Planet Health 2024;8(5):e297-e308 PMID: 38723642.
31. Zhu W, Gu Y, Li M, Zhang Z, Liu J, Mao Y, etal. Integrated single-cell RNA-seq and DNA methylation reveal the effects of air pollution in patients with recurrent spontaneous abortion. Clinical Epigenetics 2022;14(1):105 PMID: 35999615.
32. Xu R, Hong X, Zhang B, Huang W, Hou W, Wang G, etal. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking on offspring birthweight: a birth cohort study of multi-ethnic US mother–newborn pairs. Clinical Epigenetics 2021;13(1):47 PMID: 33663600.
33. Morales E, Vilahur N, Salas LA, Motta V, Fernandez MF, Murcia M, etal. Genome-wide DNA methylation study in human placenta identifies novel loci associated with maternal smoking during pregnancy. Int J Epidemiol 2016;45(5):1644-1655.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

34. Abrishamcar S, Zhuang BC, Thomas M, Gladish N, MacIsaac JL, Jones MJ, etal. Association between maternal perinatal stress and depression and infant DNA methylation in the first year of life. Transl Psychiatry 2024;14(1):445 PMID: 39438450.
35. Tesfaye M, Wu J, Biedrzycki RJ, Grantz KL, Joseph P, Tekola-Ayele F. Prenatal social support in low-risk pregnancy shapes placental epigenome. BMC Med 2023;21(1):12 PMID: 36617561.
36. Drzymalla E, Gladish N, Koen N, Epstein MP, Kobor MS, Zar HJ, etal. Association between maternal depression during pregnancy and newborn DNA methylation. Transl Psychiatry 2021;11(1):572 PMID: 34750344.
37. Vidal AC, Neelon SEB, Liu Y, Tuli AM, Fuemmeler BF, Hoyo C, etal. Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans. Genetics Epigenet 2014;6:37-44 PMID: 25512713.
38. You YA, Kwon EJ, Hwang HS, Choi SJ, Choi SK, Kim YJ. Elevated methylation of the vault RNA2-1 promoter in maternal blood is associated with preterm birth. BMC Genomics 2021;22(1):528 PMID: 34246240.
39. Tekola-Ayele F, Zeng X, Ouidir M, Workalemahu T, Zhang C, Delahaye F, etal. DNA methylation loci in placenta associated with birthweight and expression of genes relevant for early development and adult diseases. Clinical Epigenetics 2020;12(1):78 PMID: 32493484.
40. Burris HH, Just AC, Haviland MJ, Neo DT, Baccarelli AA, Dereix AE, etal. Long noncoding RNA expression in the cervix mid-pregnancy is associated with the length of gestation at delivery. Epigenetics 2018;13(7):742-750 PMID: 30045669.
41. Sanders AP, Burris HH, Just AC, Motta V, Svensson K, Mercado-Garcia A, etal. microRNA expression in the cervix during pregnancy is associated with length of gestation. Epigenetics 2015;10(3):221-228 PMID: 25611922.
42. Elovitz MA, Brown AG, Anton L, Gilstrop M, Heiser L, Bastek J. Distinct cervical microRNA profiles are present in women destined to have a preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2014;210(3):221 e1- e11 PMID: 24565431.
43. Yeung KR, Chiu CL, Pidsley R, Makris A, Hennessy A, Lind JM. DNA methylation profiles in preeclampsia and healthy control placentas. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016;310(10):H1295-303 PMID: 26968548.
44. Anderson CM, Ralph JL, Johnson L, Scheett A, Wright ML, Taylor JY, et al. First trimester vitamin D status and placental epigenomics in preeclampsia among Northern Plains primiparas. Life Sci 2015;129:10-15 PMID: 25050465.
45. Chu T, Bunce K, Shaw P, Shridhar V, Althouse A, Hubel C, etal. Comprehensive analysis of preeclampsia-associated DNA methylation in the placenta. PloS One 2014;9(9):e107318 PMID: 25247495.
46. Socha MW, Flis W, Wartęga M. Epigenetic genome modifications during pregnancy: the impact of essential nutritional supplements on DNA methylation. Nutrients 2024;16(5):678 PMID: 38474806.
47. Panagiotidou A, Chatzakis C, Ververi A, Eleftheriades M, Sotiriadis A. The effect

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]

of maternal diet and physical activity on the epigenome of the offspring. Genes 2024;15(1):76 PMID: 38254965.

48. Crider KS, Wang A, Ling H, Potischman N, Bailey RL, Lichen Y, etal. Maternal periconceptional folic acid supplementation and DNA methylation patterns in adolescent offspring. J Nutr 2022;152(12):2669-2676 PMID: 36196007.
49. Xu R, Hong X, Zhang B, Huang W, Hou W, Wang G, etal. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking on offspring birthweight: a birth cohort study of multi-ethnic US mother–newborn pairs. Clin Epigenetics 2021;13(1):47 PMID: 33663600.
50. Bhadsavle SS, Golding MC. Paternal epigenetic influences on placental health and their impacts on offspring development and disease. Front Genet 2022;13:1068408 PMID: 36468017.
51. Klibaner-Schiff E, Simonin EM, Akdis CA, Cheong A, Johnson MM, Karagas MR, etal. Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission. Clin Epigenetics 2024;16(1):145 PMID: 39420431.
52. Cao-Lei L, De Rooij S ,King S, Matthews S, Metz G, Roseboom T, etal. Prenatal stress and epigenetics. Neurosci Biobehav Rev 2020;117:198-210 PMID: 28528960.
53. Sammallahti S, Cortes Hidalgo AP, Tuominen S, Malmberg A, Mulder RH, Brunst KJ, etal. Maternal anxiety during pregnancy and newborn epigenome-wide DNA methylation. Mol Psychiatry 2021;26(6):1832-1845 PMID: 33414500.
54. Zhou G, Fichorova RN, Holzman C, Chen B, Chang C, Kasten EP, etal. Placental circadian lincRNAs and spontaneous preterm birth. Front Genet 2023;13:1051396 PMID: 36712876.
55. Cirkovic A, Garovic V, Milin Lazovic J, Milicevic O, Savic M, Rajovic N, etal. Systematic review supports the role of DNA methylation in the pathophysiology of preeclampsia: a call for analytical and methodological standardization. Biol Sex Differ 2020;11(1):36 PMID: 32631423.
56. Anton L, DeVine A, Sierra LJ, Brown AG, Elovitz MA. miR-143 and miR-145 disrupt the cervical epithelial barrier through dysregulation of cell adhesion, apoptosis and proliferation. Scientific Reports 2017;7(1):3020.
57. Knight AK, Smith AK. Epigenetic biomarkers of preterm birth and its risk factors. Genes 2016;7(4):15 PMID: 27089367.
58. Filardi T, Catanzaro G, Mardente S, Zicari A, Santangelo C, Lenzi A, etal. Non-coding RNA: role in gestational diabetes pathophysiology and complications. Int J Mol Sci 2020;21(11):4020 PMID: 32512799.
59. Li N, Liu HY, Liu SM. Deciphering DNA methylation in gestational diabetes mellitus: epigenetic regulation and potential clinical applications. Int J Mol Sci 2024;25(17):9361 PMID: 39273309.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-03]