Journal of Arak University of Medical Sciences
Volume 26, Issue 3
August & September 2023

Research Article

Effect of Excessive and Chronic Folic Acid Administration before and during Pregnancy on Spatial and Avoidance Memory in Rat Offspring

Masoumeh Gholami [1], Hossein Bakhtiari-Dovvombaygi [2], Mahla Rezaei–Shandiz [3], Saeed Pazhoohan [1], Mehdi Sadegh [1,*]

[1] Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[2] Nursing and Midwifery School, Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Student Research Committee, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, Iran

*** Corresponding author:** Mehdi Sadegh, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. E-mail: m.sadegh@arakmu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.26.3.34

How to Cite this Article:
Gholami M, Bakhtiari-Dovvombaygi H, Rezaei–Shandiz M, Pazhoohan S, Sadegh M. Effect of Excessive and Chronic Folic Acid Administration before and during Pregnancy on Spatial and Avoidance Memory in Rat Offspring. *J Arak Uni Med Sci*. 2023;**26**(3):34-40. DOI: 10.61186/jams.26.3.34

Received: 08 Dec 2023
Accepted: 12 Jan 2024
Keywords:
Folic Acid
Epigenetic
Spatial Memory
Avoidance Memory
© 2023 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Maternal folate supplementation during pregnancy is associated with reduced risk of several fetal neurodevelopmental disorders. However, it is not well known that excess folate intake from diet and supplements can impair neurodevelopment and behavior in offspring. Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of chronic and high doses of folic acid before and during pregnancy in female rats on learning and spatial and avoidance memory in male and female offspring.

Methods: 24 female Wistar rats received doses of 0.5, 1, and 2 mg folic acid by intraperitoneal injection two weeks before and during pregnancy. The control group received normal saline. Male and female offspring were divided into 8 groups. Learning behavior and spatial memory were measured by Morris blue maze test, avoidance memory by shuttle box test. The results showed that taking a dose of 2 mg folic acid before and during pregnancy causes spatial learning deficits in male offspring.

Results: While spatial memory is unchanged compared to the control. This dose of folic acid also causes a disturbance in avoidance memory in both male and female offspring.

Conclusions: Our results suggest that high doses of folic acid supplements during early life (fetal) have the potential to impair neurological functions such as memory. Although the severity of this disorder can depend on the gender of the child.

Copyright © *2023 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک
دوره ۲۶، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۲

مقاله پژوهشی

تأثیر تجویز بیش از حد ومزمن اسید فولیک قبل و طی بارداری بر حافظه فضایی و اجتنابی فرزندان موش صحرایی

معصومه غلامی [۱]، حسین بختیاری دوم بایگی [۲]، مهلا رضایی شاندیز [۳]، سعید پژوهان [۱]، مهدی صادق [۱،*]

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۲] دانشکده پرستاری و مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۳] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** مهدی صادق، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل: m.sadegh@arakmu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.26.3.34

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۷
واژگان کلیدی:
اسید فولیک
اپی ژنتیک
حافظه فضایی
حافظه اجتنابی

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

چکیده

مقدمه: مصرف مکمل‌های حاوی فولات توسط مادران، با کاهش خطرات ایجاد تعدادی از بیماری‌های تکاملی سیستم عصبی در جنین همراه است. با وجود این، اثرات دریافت بیش از اندازه فولات از طریق رژیم غذایی و مکمل‌ها، بر اختلال در تکامل سیستم عصبی و رفتاری به خوبی مشخص نیست. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر مصرف مزمن و دوز بالای اسید فولیک قبل و حین بارداری بر یادگیری و حافظه فضایی و اجتنابی فرزندان می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۱۲ رت ماده تصادفی در دو گروه مادران کنترل و اسید فولیک قرار گرفتند. مدت ۲ هفته پیش از بارداری و در طی بارداری روزانه مادران کنترل، سالین و مادران اسید فولیک در سه گروه جداگانه، به میزان ۰/۵، ۱ و ۲ میلی گرم اسید فولیک را داخل صفاقی دریافت کردند. پس از تولد وشیر دهی از فرزندان نر و ماده هر مادر ۲ حیوان تصادفی انتخاب و گروه‌های زیر ایجاد شد: (۱ فرزندان نر مادران کنترل، ۲) فرزندان ماده مادران کنترل،۳) فرزندان نر مادران اسید فولیک ۵۰۰،۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم ۴) فرزندان ماده مادران اسید فولیک ۵۰۰،۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکرو گرم. این گروه‌ها برای آزمایش های بعدی استفاده شدند. حافظه اجتنابی با شاتل باکس و حافظه فضایی با ماز آبی موریس اندازهگیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مصرف ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم در قبل و حین بارداری باعث اختلال در یادگیری فضایی فرزندان نر می‌شود. در حالیکه حافظه فضایی در دو جنس فرزندان در مقایسه با گروه کنترل مرتبط بدون تغییر است. همچنین دوز ۲ میلی‌گرم اسید فولیک باعث اختلال در حافظه اجتنابی فرزندان هر دو جنس نر و ماده می‌شود.

نتیجه گیری: نتایج ما پیشنهاد می‌کند که دوز بالای مکمل‌های اسید فولیک در دوران ابتدای زندگی (جنینی) پتانسیل اختلال در کارکردهای عصبی مانند حافظه را دارد. اگرچه بروز این اختلال می‌تواند وابسته به جنسیت فرزند باشد.

مقدمه

تغییرات اپی ژنتیک یک راه جذاب برای ارزیابی تأثیر عوامل محیطی بر فرایندهای بیولوژیک از دوران جنینی تا بزرگسالی می‌باشد. این حیطه باعث افزایش ارتباط بین بیولوژیست‌های مولکولی و تغذیه شناسان و روانشناسان می‌شود. در دهه‌های اخیر بررسی‌ها پیرامون پدیده اپی ژنتیک نشان داد که مواجهه با عوامل محیطی بجز تغییراتی که بصورت جهش در ساختار DNA ایجاد می‌کنند سبب تغییرات ماندگاری در ساختار پروتئین‌های تنظیمی متصل به DNA می‌شود. بعبارتی عوامل محیطی می‌توانند با ساختار کروماتین سبب تغییر بیان ژنها و در نتیجه تغییر رفتارهای سلولی شوند. مشخص شده بخشی از این تغییرات ناشی از اپی ژنتیک می‌توانند بصورت پدیده‌های بین نسلی (Transgenerational) از طریق اسپرم یا تخمک والدین به فرزندان منتقل شود و فنوتیپ‌های نسل بعدی را تحت تأثیر قرار دهد (۱). در این شرایط فرزندان حتی بدون مواجهه قبلی با یک عامل محیطی مؤثر در فرایند اپی‌ژنتیک، پیامدهای آنرا در کارکرد سلول‌ها و ارگان‌های خود نشان می‌دهند (۲).

اسید فولیک (فولات) یکی از ویتامین‌های گروه B و محلول در آب بشمار می‌رود، که نقش مهمی در انتقال گروه‌های تک کربنی از جمله گروه‌های متیل مورد نیاز برای متیلاسیون DNA و سنتز پورین‌ها دارد و به علاوه فولات برای سنتز DNA و تقسیم سلولی نیز ضروری می‌باشد (۳, ۴). مطالعات نشان می‌دهند که کمبود فولات با کاهش متیلاسیون کلی DNA وافزایش ریسک سرطان مرتبط است (۵). علاوه بر این، مشکلاتی از جمله افزایش انتقال هموسیستئین به جنین، مهار تکثیر سلول‌های اجدادی، افزایش آپپتوز مغز پیشین (Forebrain) جنین، اختلالات دائمی حافظه بیماری‌ها و نقایص لوله عصبی از قبیل اسپینا بیفیدا وآنسفالی ناشی از کمبود فولات در بدن مادر است (۶-۸).

Copyright © 2023 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

در حال حاضر به زنانی که بصورت برنامه ریزی شده قصد بارداری دارند، مصرف مکمل‌های حاوی فولات حداقل به مدت یک ماه قبل از بارداری توصیه می‌گردد (۹). به علاوه امروز دستورالعمل‌های اجباری برای غنی سازی مواد غذایی با اسید فولیک برای جلوگیری از بروز اختلالات لوله عصبی در بسیاری از جوامع وجود دارد (۱۰). بنابراین دریافت اسید فولیک از طریق مکمل‌ها و همچنین رژیم غذایی غنی شده با اسید فولیک، منجر به افزایش غلظت فولات در بدن اغلب مادران و جنین می‌شود (۱۱, ۱۲).

افزایش غلظت اسید فولیک در بدن سبب تغییر در الگوی متیلاسیون DNA می‌گردد. اما مناطق خاصی از DNA که به افزایش یا کاهش فولات دریافتی پاسخ می‌دهند بطور مشخص تعیین نشده‌اند (۵). در همین حال اثرات نامطلوب مصرف بیش از اندازه اسید فولیک بصورت مصنوعی در جامعه شروع بروز کرده است. شواهد در حال افزایشی وجود دارد که دریافت مقادیر زیاد اسید فولیک سبب افزایش نرخ میزان دوقلوزایی (۱۳)، تضعیف عملکرد تیروئید در برزگسالان، کاهش انگیزه، و حافظه فضایی (۱۴)، افزایش پیشرفت سرطان (۱۵)، و افزایش خطر اختلال اوتیسم (۱۶)، افزایش وزن نوزادان در هنگام تولد (۱۷) می‌شود. با توجه به این مطالعات و این که در جامعه امروزی فولات به عنوان یک مکمل و بدون نسخه به فروش می‌رسد لذا هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تجویز بیش از حد ومزمن اسید فولیک قبل و طی بارداری بر حافظه فضایی و اجتنابی فرزندان موش صحرایی می‌باشد.

روش کار

در این مطالعه تجربی، ۱۲ رت ماده و یک رت نر نژاد ویستار بالغ جوان (۹-۱۰ هفته) به عنوان والد وارد مطالعه شدند. حیوانات در دما و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. مواجهه پیش از بارداری با دارو و آمادهس سازی نسل فرزندان برای اساس مطالعات قبلی صورت گرفت. در شروع مطالعه، رتهای ماده به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند- 1 :گروه مادران اسید فولیک n=6 رتها روزانه ۱۰۰۰،۵۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم اسید فولیک در گروهای متفاوت به مدت ۲ هفته روزانه قبل از بارداری و طول دوران بارداری داخل صفاقی دریافت می‌کردند 2) .مادران کنترل (۶ :n=)روزانه ۰/۵ میلیلیتر نرمال سالین به مدت ۲ هفته روزانه قبل از بارداری و طول دوران بارداری داخل صفاقی دریافت می‌کردند. بعد از پایان شیردهی، دو فرزند نر و دو فرزند ماده از هر مادر به صورت تصادفی انتخاب و در چهار گروه آزمایشی n=12 به صورت زیر قرار گرفتند ۱) فرزندان ماده مادران کنترل ۲) فرزندان نر مادران کنترل ۳) فرزندان ماده مادران اسید فولیک دوز ۵۰۰ میکرو گرم ۴) فرزندان ماده مادران اسید فولیک ۱۰۰۰ میکرو گرم ۵) فرزندان ماده مادران اسید فولیک ۲۰۰۰ میکرو گرم.

۶) فرزندان نر مادران اسید فولیک دوز ۵۰۰ میکرو گرم ۷) فرزندان نر مادران اسید فولیک ۱۰۰۰ میکرو گرم ۸) فرزندان نر مادران فولیک ۲۰۰۰ میکرو گرم (۱۸, ۱۹).

سنجش یادگیری حافظه فضایی

ماز آبی موریس (Morris water maze)، یکی از معمولترین آزمون‌های علوم شناختی است که به منظور ارزیابی حافظه و یادگیری فضایی در وندگان مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماز، شامل یک استخر گرد با قطر ۱۴۰ تا ۱۸۰ و ارتفاع دیواره ۶۰ سانتی متر است. ماز در اتاقی که علایم فضایی مختلف که در طول دوره آزمایش بروی اتاق ثابت می‌باشد و برای حیوان داخل ماز قابل دیدن است قرار دارد. ماز به چهار قسمت فرضی تقسیم شده و تا ارتفاع ۳۰ سانتی متری با آب پر می‌شود. یک سکو با قطر ۱۲ سانتی متر در عمق ۲ سانتی متری از سطح آب در میانه یکی از چهار قسمت قرار داده شده است. که برای حیوان در حال شنا کردن قابل دیدن نیست. محل سکو در تمام دوره آزمایش ثابت و دمای آب ۲۳ تا ۲۴ درجه سانتی گراد بود. در طول انجام آزمایش حیوان از یکی از چهار قسمت ماز به طوری که روی آن به سمت دیواره ماز بود رها می‌شد. اگر حیوان بعد از ۶۰ ثانیه قادر به یافتن سکو نبود، بوسیله شخص آزمایش‌گر به سمت سکو هدایت می‌شد و به حیوان ۱۵ ثانیه اجازه ماندن بر روی سکو داده می‌شد. در طول این ۱۵ ثانیه حیوان با توجه موقعیت سکو و علایم نصب شده در آزمایشگاه موقعیت خود را به خاطر می‌سپرد. پس از این مدت حیوان حیوان خشک می‌شد به درون قفس خود انتقال می‌یافت. لازم به ذکر است که این آزمایش به مدت ۵ روز و هر روز ۴ بار با فاصله زمانی ۱۰ دقیقه‌ای تکرار می‌شد. در این مدت روند یادگیری حیوان بر اساس مدت زمان سپری شده و مسافت طی شده جهت یافتن سکو اندازه‌گیری می‌شد. در روز ششم یک مرحله تست حافظه (Probe) برای تمامی حیوانات انجام می‌شد. بدین ترتیب که پس از برداشتن سکو حیوان باز هم به صورت تصادفی از یکی از چهار قسمت درون ماز رها می‌شد. این آزمایش با فرض اینکه حیوان محل سکو را به خاطر سپرده است باید بیشترین زمان و مسافت را ربع قرارگیری سکو بماند. این مرحله برای هر حیوان یک بار تکرار می‌شد. رفتار حیوان بوسیله یک دوربین ردیاب پایش، و سپس بوسیله نرم افزار با قابلیت ردیابی حیوان پردازش گردید.

سنجش حافظه اجتنابی

تست shuttle box برای آزمایش وضعیت حافظه و یادگیری انجام شد. این دستگاه از یک جعبه تشکیل شده است که شامل دو اتاقک روشن و تاریک است. ابعاد هر دو اتاقک یکسان به اندازه ۲۰×۲۰×۲۰cm است و کف انها دارای میله‌های فلزی به قطر ۰/۵cm است که به فاصله یک سانتیمتر از هم قرار گرفته‌اند. این میله‌ها جریان الکتریسیته را از خود عبور می‌دهند و به حیوان شوک الکتریکی وارد می‌کند. جریان الکترتیکی توسط قسمت کنترل کننده به میله‌ها منتقل می‌شود که دارای کلیدهایی برای تنظیم مدت زمان، فرکانس و و شدت جریان می‌باشند. یک درب گیوتینی به ابعاد ۸×۷ cm رابط بین دو اتاقک تاریک و روشن می‌باشد در موقع لزوم با بالا کشیدن آن حیوان می‌تواند از یک سمت به سمت دیگر برود. سقف هر دو اتاقک نیز دارای درب کشویی می‌باشد که جهت گذاشتن یا برداشتن حیوان تعبیه شده است. در یادگیری اجتنابی غیر فعال شوک فقط محدود به محفظه تاریک می‌باشد. در این آزمایش هر حیوان در اتاقک روشن قرار می‌گرفت و بعد از ۱۵ ثانیه در بین دو اتاقک باز می‌شد و به حیوان به مدت ۵ دقیقه اجازه حرکت آزادانه بین دو اتاقک داده می‌شد. این مرحله در دو روز متوالی انجام شد. در روز سوم، هر حیوان ابتدا در اتاقک روشن قرار

می‌گرفت، و بعد از ۱۵ ثانیه در بین دو اتاقک باز می‌شد و به محض ورود حیوان به اتاقک تاریک، در بسته می‌شد و شوک الکتریکی (۱/۵ میلی آمپر، ۵۰ هرتز و ۲ ثانیه) به کف پای حیوان اعمال می‌شد و بعد از ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از روز سوم هر حیوان در اتاقک روشن قرار داده می‌شد و تأخیر زمانی، تعداد دفعات ورود به اتاقک تاریک و کل زمان ماندن در اتاقک تاریک به مدت ۵ دقیقه سنجیده شد.

یافته‌ها

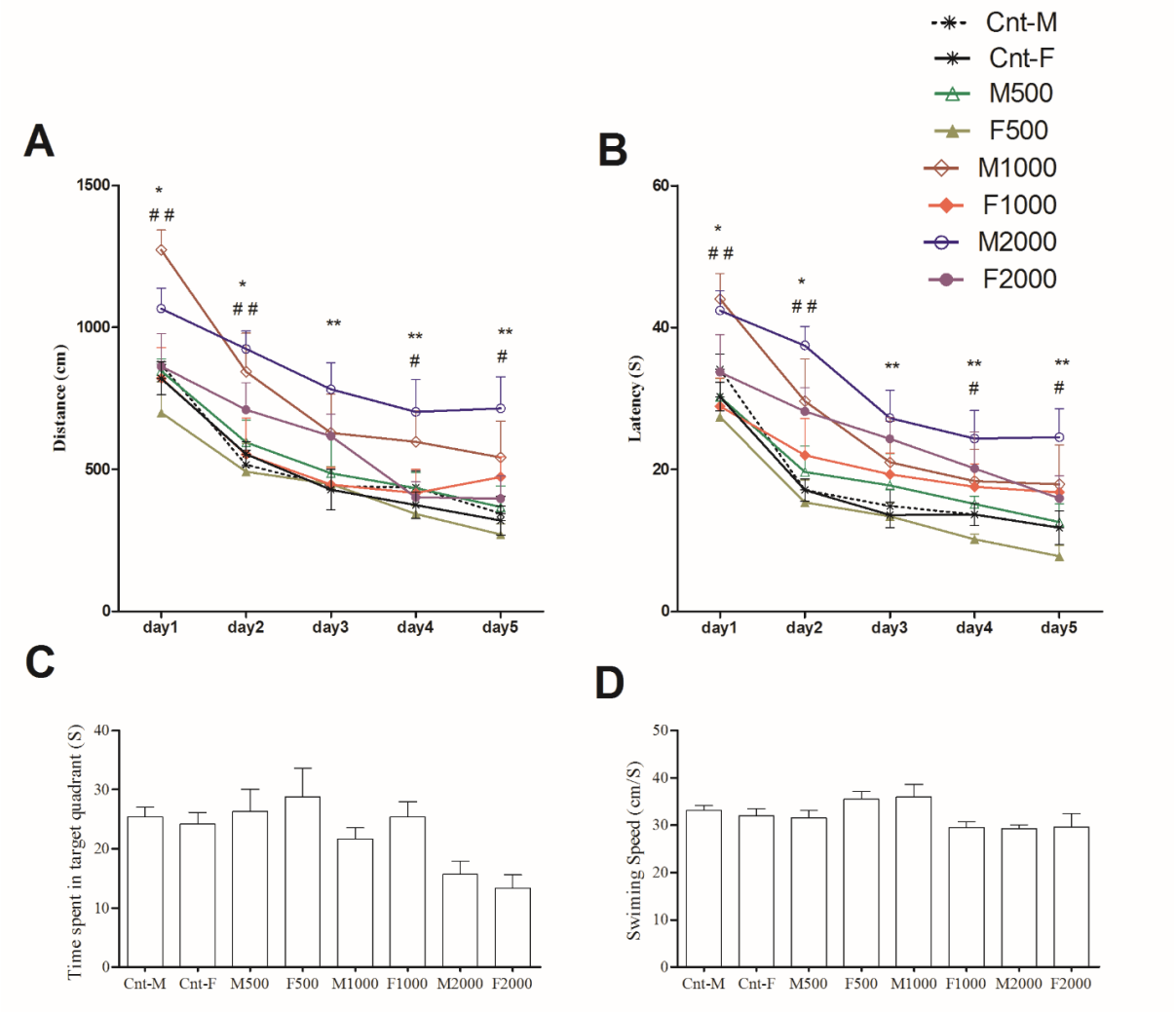
بررسی سرعت شنای رت ها در طی همه کار ازمایی ها در طول آزمایش بین تمام گروه‌ها تغییر معنی داری نشان نداد که نشان دهنده‌ی عدم اختلال حرکتی در فرزندان حیوانات تحت درمان اسید فولیک بوده است. به منظور بررسی روند فضایی مدل‌های آزمایشگاهی در ماز آبی موریس، تغییرات دو فاکتور زمان سپری شده در ماز برای رسیدن به سکوی پنهان و نیز مسافت پیموده شده برای یافتن آن مورد توجه قرار می‌گیرد.

بررسی تأثیر اسید فولیک بر زمان سپری شده

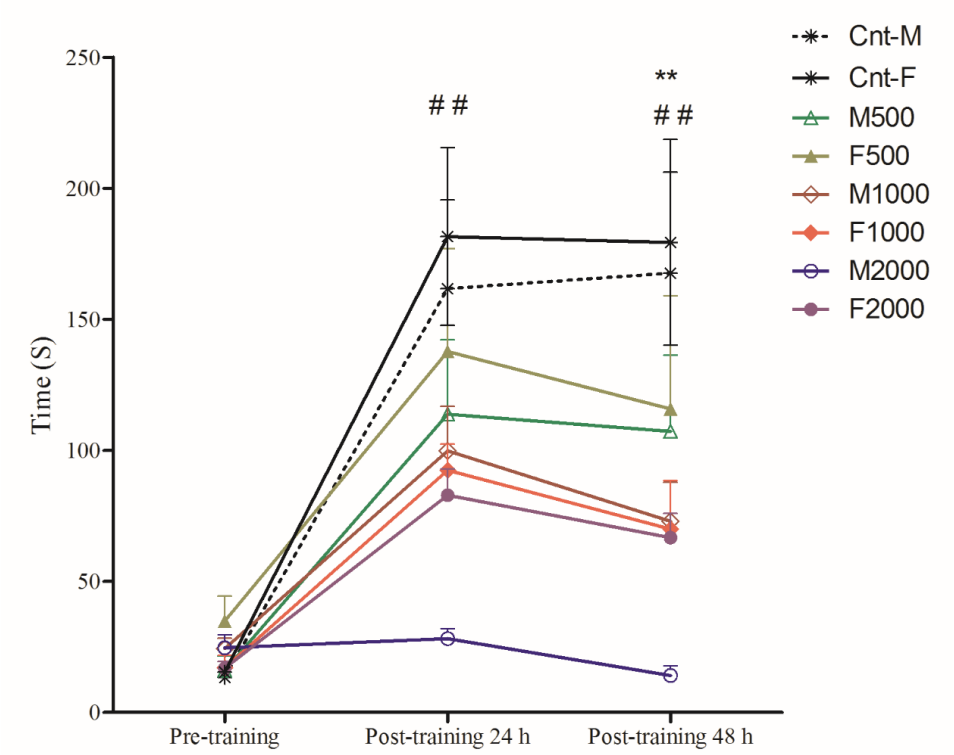
آنالیز داده‌ها نشان داد زمان سپری شدن در یک چهارم هدف در بین گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (P >۰/۰۵). (نمودار 1C)

بررسی تأثیر اسید فولیک بر مسافت پیموده شده

آنالیز داده‌های پارامتر میانگین میافت پیموده شده تا پیدا کردن سکوی مخفی توسط حیوانات گروه هار کنترل و گرو ه های مداخله طی ۵ روز متوالی در مار آبی موریس نشان می‌دهد که کاهش معنا داری در گروه گروه‌های نر 1000 و 2000 بین روز اول و روز پنجم آزمایش وجود دارد (P< ۰/۰۵).(نمودار 1A)



شکل ۱. نمودار نتایج آزمون آبی موریس. A: مسافت پیموده شده تشط حیوانات در ماز برای یافتن سکوی پنهان، B: زمان لازم برای یافتن سکوی پنهان توسط حیوانات، C: مدت زمان سپری شده در ربع هدف (محل قرار گیری سکو) در ماز در آزمایش Probe، D: سرعت شنا کردن حیوانات در ماز. * (P<0. 05) و ** (P<0. 01) در مقایسه با Cnt-M، # (P<0. 05) و ## (P<0. 01) در مقایسه با Cnt-M.



شکل ۲. مقایسه یادگیری و حافظه اجتنابی در گروه‌های مورد آزمایش. ** (P<0. 01) در مقایسه با F2000، ## (P<0. 01) در مقایسه با M2000

بررسی حافظه اجتنابی

تأخیر زمانی ورود از اتاق روشن به اتاق تاریک در روز یادگیری (Pre-Training) و روز به یاد آوری (Post-Training) آزمون شاتل باکس بین گروههای آزمایش با آزمون آماری Two-way ANOVA و پس آزمون Bonferroni مقایسه شده است (نمودار ۲). در روز Pre-Training، آزمون تفاوت معناداری را بین گروهها نشان نداد. همچنین در زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد، (Post-Training 24h & 48h)، آزمون حافظه اجتنابی نشان داد که زمان ورود از اتاقک روشن به اتاقک تاریک در گروه M2000 نسبت به گروه کنترل Cnt-M به طورمعنی داری کاهش یافته است (P<0.01). همچنین بررسی داده‌های مربوط به حیوانات ماده نشان داد که در زمان ۴۸ ساعت بعد (Post-Training 48h) زمان ورود به اتاقک تاریک در گروه F2000 نسبت به گروه کنترل Cnt-F بطور معنی داری کاهش یافته است (P<0.01).

روش‌های تحلیل آماری

داده‌ها توسط نرم افزار GraphPad Prism 8 تحلیل و بصورت میانگین ± خطا از میانگین نشان داده شده‌اند. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk بررسی شد. داده‌ها به صورت میانگین ± SD نشان داده می‌شوند برای مقایسه متغیرها در چند گروه از آنالیز واریانس دو طرفه و آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه گیری های مکرر استفاده گردید. سپس برای مقایسه متغیرها در زمان‌های مشخص از آزمون پس آماره Bonferroni استفاده گردید. ارزش P<0.05 معنی‌دار تلقی شد.

بحث

در این مطالعه ما، تأثیر مصرف مزمن و زیاد اسیدفولیک در قبل و دوران بارداری بر کارکردهای رفتارهای فرزندان هر دو جنس را مورد بررسی قرار دادیم. نتایج ما نشان داد که مصرف مزمن با دوز بالای اسید فولیک در مادران باعث اختلال یادگیری در فرزندان نر، و همچنین سبب اختلال در حافظه اجتنابی فرزندان هر دو جنس می‌گردد.

متیلاسیون DNA راهی است برای تأثیر عوامل محیطی در طی زندگی جنینی و تاثیرگذاری آن بر سلامت سیستم عصبی در دوران بزرگسالی است. فولات یکی از منابع اصلی گروه‌های یک کربنه می‌باشد که برای متیلاسیون DNA مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). نتایج مطالعات نشان می‌دهند که مکمل حاوی فولات باعث افزایش سطح متیلاسیون DNA و سپس مهار بیان ژن خاصی می‌شوند (۲۰). در یک مطالعه نشان داده شد که تغییرات متیلاسیون DNA با تعدادی از بیماری‌های عصبی شناختی و همچنین نقص‌های لوله عصبی شامل سندرم آنجلمن، اوتیسم و سندرم Rett در ارتباط است (۲۱).

امروزه دریافت مقدار متوسطی از اسید فولیک از طریق رژیم غذایی و یا با مصرف مکمل‌های برای پیشگیری از اختلالات و بیماری‌های لوله عصبی سال‌ها است که پذیرفته شده است (۹, ۲۲). بطوریکه غلظت سرمی فولات را تا ۲/۵ برابر، در جمعیت مردان و زنان در ایالات متحده افزایش داده است (۱۱). با وجود این، شواهدی هم وجود دارد، که بیان می‌کند مصرف بیش از اندازه مکمل‌های حاوی اسید فولیک دارای اثرات جانبی مضر بر تکامل سیستم عصبی دارد (۲۳-۲۵). در این مطالعه ما تأثیر مصرف دوز های کم، متوسط و زیاد اسید فولیک قبل و حین بارداری را بر یادگیری فضایی و حافظه اجتنابی هر دو جنس فرزندان نر و ماده را مورد بررسی قرار دادیم. نتایج ما نشان داد که دوزهای کم

اسید فولیک تاثیری بر یادگیری و حافظه فضایی در فرزندان نر ندارد. در حالیکه تجویز دوز متوسط و زیاد (۱ و ۲ میلی گرم) در مادران باعث کاهش یادگیری در فرزندان نر می‌شود. در حالیکه این اثر در فزندان ماده مشاهد نگردید. همچنین نتایج حافظه اجتنابی نشان داد که تجویز دوز ۲ میلی گرم به مادارن، سبب اختلال در حافظه اجتنابی هر دو گروه حیوانات نر و ماده گردید.

مطالعات نشان داده‌اند که مصرف دوز زیادی اسید فولیک در مادران باعث تغییرات بافت شناسی، بیوشیمایی، و رفتاری می‌شود. در یک مطالعه‌ای اخیر نشان داده شده است که تجویز اسید فولیک در رت های مادر قبل و طی بارداری باعث تغییر در نورونزای و تشکیل سیناپس در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکمپ و قشر مغز فرزندان آن‌ها می‌شود (۲۶). همچنین در سطح ملکولی مشخص شده است که تجویز دوز بالای اسید فولیک در مادارن باعث تغییر در بیان ژن fos در مغز فرزندان می‌گردد که خود این ژن بر بیان بسیاری از ژن‌های دیگر اثر می‌گذارد که در رفتارهای شناختی، یادگیری و فعالیت حیوان مؤثر هستند (۱۸، ۱۹، ۲۷). مطالعات رفتاری نشان داده‌اند که که مصرف زیاد مکمل‌های اسید فولیک قبل و در طی بار داری منجر به افزایش وزن و اختلالات رفتاری از قبیل بروز رفتارهای شبه اضطرابی، اختلالات حرکتی و اختلالات یادگیری در فرزندان مذکر می‌شود (۱۸، ۲۵). با این حال یافته جالب در داده‌های مربوط به یادگیری فضایی در این مطالعه، این بود که توانایی یادگیری فضایی فرزندان ماده نسبت به فرزندان نر کمتر تحت تأثیر مصرف زیاد اسید فولیک مادر قرار گرفته است. که این می‌تواند بیانگر تأثیر جنسیت بر تاثیرات اپی ژنتیک ناشی از اسید فولیک باشد. که مستلزم مطالعات بیشتر برای این نوع رفتار است. با وجود این دوز زیاد اسید فولیک در هر دو جنس نر و ماده حافظه فضایی متأثر نکرد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده نتایج ما پیشنهاد می‌کند که دریافت مقادیر زیاد اسید فولیک توسط مادر در دوران قبل و طی بارداری احتمال اختلال در کارکردهای شناختی مغز را دارد. اگرچه بروز این اختلالات در بین دو جنس فرزندان ممکن است یکسان نباشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر مستخرج از طرح تحقیقاتی شماره ۳۴۷۷ و کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1398.305 مصوب معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. تضاد منافع مالی و غیر مالی در خصوص این پژوهش برای نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep*. 2016;**6**:36250. **doi:** 10.1038/srep36250 **pmid:** 27819277
2. Wu LP, Wang X, Li L, Zhao Y, Lu S, Yu Y, et al. Histone deacetylase inhibitor depsipeptide activates silenced genes through decreasing both CpG and H3K9 methylation on the promoter. *Mol Cell Biol*. 2008;**28**(10):3219-3235. **doi:** 10.1128/MCB.01516-07 **pmid:** 18332107
3. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptional folate deficiency and implications in neural tube defects. *J Pregnancy*. 2012;**2012**:295083. **doi:** 10.1155/2012/295083 **pmid:** 22900183
4. Pauwels S, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, Freson K, Huybrechts I, et al. Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. *Clin Epigenetics*. 2017;**9**:16. **doi:** 10.1186/s13148-017-0321-y **pmid:** 28191262
5. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr*. 2012;**3**(1):21-38. **doi:** 10.3945/an.111.000992 **pmid:** 22332098
6. Blaise SA, Nedelec E, Schroeder H, Alberto JM, Bossenmeyer-Pourie C, Gueant JL, et al. Gestational vitamin B deficiency leads to homocysteine-associated brain apoptosis and alters neurobehavioral development in rats. *Am J Pathol*. 2007;**170**(2):667-679. **doi:** 10.2353/ajpath.2007.060339 **pmid:** 17255334
7. Jadavji NM, Deng L, Leclerc D, Malysheva O, Bedell BJ, Caudill MA, et al. Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in mice results in behavioral anomalies with morphological and biochemical changes in hippocampus. *Mol Genet Metab*. 2012;**106**(2):149-159. **doi:** 10.1016/j.ymgme.2012.03.020 **pmid:** 22521626
8. Jadavji NM, Deng L, Malysheva O, Caudill MA, Rozen R. MTHFR deficiency or reduced intake of folate or choline in pregnant mice results in impaired short-term memory and increased apoptosis in the hippocampus of wild-type offspring. *Neuroscience*. 2015;**300**:1-9. **doi:** 10.1016/j.neuroscience.2015.04.067 **pmid:** 25956258
9. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 1992;**41**(13):1-7.
10. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;**3**(3):370-384. **doi:** 10.3390/nu3030370 **pmid:** 22254102
11. Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, Bailey RL, Berry RJ, Zhang M, et al. Estimation of trends in serum and RBC folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988-2010. *J Nutr*. 2012;**142**(5):886-893. **doi:** 10.3945/jn.111.156919 **pmid:** 22437563
12. Plumptre L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn KJ, Croxford R, et al. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr*. 2015;**102**(4):848-857. **doi:** 10.3945/ajcn.115.110783 **pmid:** 26269367
13. Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;**191**(3):790-794. **doi:** 10.1016/j.ajog.2004.02.018 **pmid:** 15467542
14. Sittig LJ, Herzing LB, Xie H, Batra KK, Shukla PK, Redei EE. Excess folate during adolescence suppresses thyroid function with permanent deficits in motivation and spatial memory. *Genes Brain Behav*. 2012;**11**(2):193-200. **doi:** 10.1111/j.1601-183X.2011.00749.x **pmid:** 22050771
15. Boyles AL, Yetley EA, Thayer KA, Coates PM. Safe use of high intakes of folic acid: research challenges and paths forward. *Nutr Rev*. 2016;**74**(7):469-474. **doi:** 10.1093/nutrit/nuw015 **pmid:** 27272334
16. Neggers YH. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. *ISRN Nutr*. 2014;**2014**:514026. **doi:** 10.1155/2014/514026 **pmid:** 24967269
17. Penailillo R, Guajardo A, Llanos M, Hirsch S, Ronco AM. Folic acid supplementation during pregnancy induces sex-specific changes in methylation and expression of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 in rats. *PLoS One*. 2015;**10**(3):e0121098. **doi:** 10.1371/journal.pone.0121098 **pmid:** 25793274

18. Chu D, Li L, Jiang Y, Tan J, Ji J, Zhang Y, et al. Excess Folic Acid Supplementation Before and During Pregnancy and Lactation Activates Fos Gene Expression and Alters Behaviors in Male Mouse Offspring. *Front Neurosci*. 2019;**13**:313. **doi:** 10.3389/fnins.2019.00313 **pmid:** 31024236
19. Yang X, Sun W, Wu Q, Lin H, Lu Z, Shen X, et al. Excess Folic Acid Supplementation before and during Pregnancy and Lactation Alters Behaviors and Brain Gene Expression in Female Mouse Offspring. *Nutrients*. 2021;**14**(1). **doi:** 10.3390/nu14010066 **pmid:** 35010941
20. Barua S, Kuizon S, Brown WT, Junaid MA. DNA Methylation Profiling at Single-Base Resolution Reveals Gestational Folic Acid Supplementation Influences the Epigenome of Mouse Offspring Cerebellum. *Front Neurosci*. 2016;**10**:168. **doi:** 10.3389/fnins.2016.00168 **pmid:** 27199632
21. Irwin RE, Pentieva K, Cassidy T, Lees-Murdock DJ, McLaughlin M, Prasad G, et al. The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development. *Epigenomics*. 2016;**8**(6):863-879. **doi:** 10.2217/epi-2016-0003 **pmid:** 27319574
22. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;**317**(2):190-203. **doi:** 10.1001/jama.2016.19193 **pmid:** 28097361
23. Compan Gabucio LM, Garcia de la Hera M, Torres Collado L, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Guxens M, et al. The Use of Lower or Higher Than Recommended Doses of Folic Acid Supplements during Pregnancy Is Associated with Child Attentional Dysfunction at 4-5 Years of Age in the INMA Project. *Nutrients*. 2021;**13**(2). **doi:** 10.3390/nu13020327 **pmid:** 33498619
24. Harlan De Crescenzo A, Panoutsopoulos AA, Tat L, Schaaf Z, Racherla S, Henderson L, et al. Deficient or Excess Folic Acid Supply During Pregnancy Alter Cortical Neurodevelopment in Mouse Offspring. *Cereb Cortex*. 2021;**31**(1):635-649. **doi:** 10.1093/cercor/bhaa248 **pmid:** 32995858
25. Silveira JS, Ramires Junior OV, Schmitz F, Ferreira FS, Rodrigues FC, Silva RC, et al. Folic acid supplementation during pregnancy alters behavior in male rat offspring: nitrative stress and neuroinflammatory implications. *Mol Neurobiol*. 2022;**59**(4):2150-2170. **doi:** 10.1007/s12035-022-02724-7 **pmid:** 35044624
26. Wang X, Li W, Li Z, Ma Y, Yan J, Wilson JX, et al. Maternal Folic Acid Supplementation During Pregnancy Promotes Neurogenesis and Synaptogenesis in Neonatal Rat Offspring. *Cereb Cortex*. 2019;**29**(8):3390-3397. **doi:** 10.1093/cercor/bhy207 **pmid:** 30137237
27. Velazquez FN, Caputto BL, Boussin FD. c-Fos importance for brain development. *Aging (Albany NY)*. 2015;**7**(12):1028-1029. **doi:** 10.18632/aging.100862 **pmid:** 26684501