УДК 577.2.04;577.122.38;577.29;618.3-06;612.64;611.81.013

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ МАТЕРИНСКОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ: НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Обзор

© 2021 А.В. Арутюнян 1,2* , Г.О. Керкешко 2 , Ю.П. Милютина 1 , А.Д. Щербицкая 1,3 , И.В. Залозняя 1

¹ ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034 Санкт-Петербург, Россия; электронная почта: alexarutiunjan@gmail.com

Поступила в редакцию 18.12.2020 После доработки 19.02.2021 Принята к публикации 19.02.2021

Обзор посвящён современным представлениям о гипергомоцистеинемии (ГГЦ) матери, как важном факторе, вызывающем пренатальный стресс и нарушения развития нервной системы плода и новорождённого в раннем онтогенезе, имеющие отдалённые последствия во взрослом возрасте. Приводятся экспериментальные доказательства влияния пренатальной ГГЦ (ПГГЦ) на морфологическое созревание мозга и активность его нейромедиаторных систем. Отмеченный в экспериментальных исследованиях когнитивный дефицит у потомства после воздействия ПГГЦ может рассматриваться как одна из причин предрасположенности к различным нейродегенеративным заболеваниям, роль ГГЦ матери в патогенезе которых доказана в клинике. Рассмотрены молекулярные механизмы нейротоксического воздействия ПГГЦ на развитие нервной системы в пренатальный и ранний постнатальный период, к которым относятся окислительный стресс и активация апоптоза, влияние на степень метилирования ДНК и уровни микроРНК, воздействие на экспрессию и процессинг нейротрофинов, а также нейровоспаление, вызванное повышенной выработкой провоспалительных цитокинов. Особое место в представленном обзоре уделено проблеме влияния материнской ГГЦ на функциональное состояние плаценты и его возможному вкладу в нарушение мозговых функций у потомства. Анализ литературных данных позволяет предположить, что ряд механизмов воздействия ПГГЦ на развивающийся мозг плода может быть обусловлен нарушением транспортных функций плаценты, приводящим к недостаточному поступлению питательных веществ, необходимых для правильного формирования структуры и функций мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ранний онтогенез, плод, новорождённый, мозг, материнская гипергомоцистеинемия, пренатальная гипергомоцистеинемия, плацента, ангиогенез, нейрогенез.

DOI: 10.31857/S0320972521060099

ВВЕДЕНИЕ. ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ МАТЕРИ КАК РАЗНОВИДНОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

Материнский стресс во время беременности может вызывать у развивающегося плода серию

повреждений, которые имеют долгосрочные последствия для здоровья ребёнка [1]. Стимулы, действующие в критические периоды развития плода, способны запускать ряд дезадаптивных механизмов и изменять экспрессию генов, что оказывает значительное влияние на строение и

 Π р и н я тые сокращения: $\Gamma \Pi$ — гомоцистеин; $\Gamma \Gamma \Pi$ — гипергомоцистеинемия; $M \Gamma \Gamma \Phi P$ — метилентетрагидрофолатредуктаза; $\Pi \Gamma \Gamma \Pi$ — пренатальная гипергомоцистеинемия; BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor); CBS — цистатионин- β -синтаза (cystathionine β -synthase); CSE — цистатионин- γ -лиаза (cystathionine γ -lyase); E — день пренатального развития; E — потомство первого поколения; E — фактор роста нервов (Nerve Growth Factor); E — день постнатального развития; E — S-аденозилгомоцистеин (S-adenosylhomocysteine); E — метионин (S-adenosylmethionine).

² Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223 Санкт-Петербург, Россия

^{*} Адресат для корреспонденции.

функции тканей и органов, причём последствия этого негативного влияния могут передаваться из поколения в поколение [2].

Онтогенез мозга значительно длиннее, чем у других органов, он простирается от эмбрионального периода жизни до неонатального, младенческого, детского и подросткового возраста. Согласно одному из принципов программирования развития организма, мозг, как орган, претерпевающий изменения на протяжении длительного времени, особенно уязвим к неблагоприятным воздействиям условий окружающей среды. Пренатальный период развития мозга исключительно важен, так как в это время формируются основные мозговые структуры [3], под влиянием эндокринных и иммунных механизмов происходит миграция и дифференцировка нейронов и клеток глии, созревание синапсов и многие другие процессы нейрогенеза [4].

Воздействие стресса в пренатальный период может оказать пагубное воздействие на развивающийся мозг плода вследствие гиперактивации материнской гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Повышенная продукция кортизола у матери способствует увеличению выработки плацентарного кортикотропин-рилизингфактора с последующей стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси плода и увеличением уровня кортизола в его крови [2]. Избыточное воздействие на плод глюкокортикоидов может приводить к задержке роста плода и к необратимым изменениям структуры и функций его органов, предрасполагая к развитию заболеваний в последующей жизни [5]. Одним из следствий такого воздействия может являться структурная дегенерация и нарушение функционирования гиппокампа и префронтальной коры головного мозга, что приводит к повышенному риску развития в более позднем возрасте психоневрологических расстройств, включая депрессию и деменцию [2, 4, 6]. Плацента является барьером, ограничивающим воздействие глюкокортикоидов матери на плод, благодаря обильной экспрессии инактивирующего глюкокортикоиды фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа. Подавление активности или генетический дефицит этого фермента в плаценте связан со значительным снижением роста плода и массы тела при рождении, а также с запрограммированными поведенческими отклонениями во взрослом возрасте [5].

К факторам, вызывающим пренатальный стресс и влияющим на здоровье потомства, помимо эмоциональных факторов, относят также и метаболические стрессоры: недостаточное питание матери и воздействие на организм матери и плода токсических веществ [7]. Гипергомоцис-

теинемия (ГГЦ) матери, т.е. повышенное содержание в крови беременной женщины непротеиногенной аминокислоты гомоцистеина (ГЦ), свободно проходящей через фетоплацентарный барьер и обладающей выраженными нейротоксическими свойствами [8, 9], может рассматриваться как разновидность метаболического пренатального стресса, оказывающего долгосрочное неблагоприятное влияние на развивающийся плод и прежде всего на его нервную систему.

Не исключено и взаимовлияние ГГЦ и эмоционального стресса, хотя этот вопрос остаётся недостаточно изученным. У здоровых людей отмечена положительная корреляция между уровнями кортизола и ГЦ в крови [10], повышение уровня ГЦ наблюдалось у женщин после психологического стресса [11], а также у женщин, страдающих депрессией [12]. В экспериментах на животных показано, что психологический стресс вызывает повышение уровня ГЦ, связанное с ингибирующим воздействием глюкокортикоидов на катаболизм ГЦ в печени [13].

Поскольку механизмы возникновения ГГЦ, а также некоторые аспекты токсического действия ГЦ обусловлены особенностями его обмена, следует рассмотреть метаболизм этого соединения.

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

ГЦ образуется как продукт деметилирования метионина, поступающего в организм в составе белков пищи [14]. Обмен ГЦ неразрывно связан с метиониновым и фолатным циклами (рисунок). В ходе метионинового цикла под действием метионинаденозилтрансферазы метионин превращается в S-аденозилметионин (SAM), который служит донором метильных групп для метилирования ДНК, РНК, гистонов, фосфолипидов, катехоламинов и других субстратов. В результате реакций метилирования, катализируемых метилтрансферазами, SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), гидролизующийся затем до ГЦ под действием S-аденозилгомоцистеингидролазы. Поскольку SAH является ингибитором метилтрансфераз по механизму ингибирования продуктом реакции, внутриклеточное соотношение SAM/SAH рассматривается как показатель потенциальной способности клетки к метилированию [15]. Реакция гидролиза SAH обратима, её равновесие смещено в обратном направлении, поэтому для протекания реакции в сторону образования ГЦ необходимо постоянное его удаление. В клетках большинства органов и тканей низкое содержание ГЦ

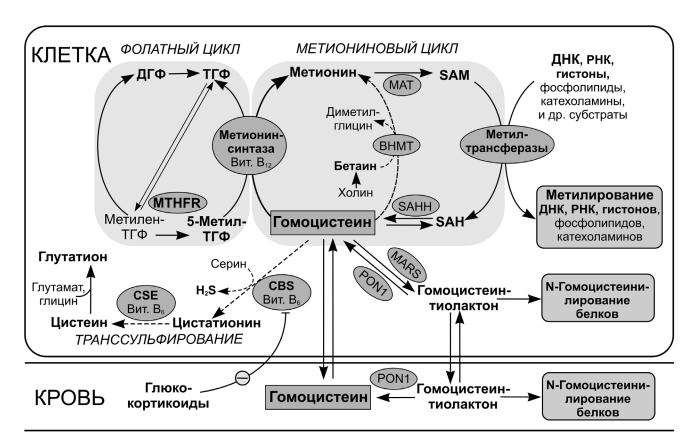


Схема метаболизма гомоцистеина. ДГФ — дигидрофолат; ТГФ — тетрагидрофолат; ВНМТ — бетаингомоцистеинметилтрансфераза; CBS — цистатионин- β -синтаза; CSE — цистатионин- γ -лиаза; MARS — метионил-тРНК-синтетаза; MAT — метионинаденозилтрансфераза; МТНFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; PON1 — параоксоназа 1; SAH — Sаденозилгомоцистеин; SAHH — Sаденозилгомоцистеингидролаза; SAM — Sаденозилметионин. Пунктирными линиями обозначены пути метаболизма, присутствующие не во всех тканях

обеспечивается либо путём его вовлечения в метиониновый цикл через фолат-зависимое реметилирование до метионина, либо посредством транспорта за пределы клетки [16]. Отмечено, что уровень общего ГЦ в крови коррелирует с содержанием внутриклеточного SAH [17].

Удаление избытка ГЦ в крови осуществляется также через катаболический путь его транссульфирования до цистеина ферментами цистатионин-β-синтазой (CBS) и цистатионин-γ-лиазой (CSE), использующими в качестве кофактора пиродоксальфосфат (витамин В₆) (рисунок) [18]. Генетические нарушения активности ферментов транссульфирования приводят к особенно выраженной ГГЦ. Ферменты CBS и CSE обнаружены в различных тканях, но наибольшее значение в инактивации ГЦ путём транссульфирования отводится печени и почкам [16]. Снижение экспрессии гена *CBS* и активности фермента CBS в печени под влиянием глюкокортикоидов сопровождается повышением уровня ГЦ в крови [13]. Ранее считалось, что путь транссульфирования в мозге является незавершённым из-за отсутствия экспрессии CSE [19]. Однако к настоящему времени собрано достаточное количество данных, свидетельствующих о наличии в мозге полностью функционального пути транссульфирования [20], характеризующегося значительным уровнем экспрессии генов *CBS* и *CSE*, уровня белков и активности этих ферментов [21–23]. Предполагается, что путь транссульфирования играет важную роль в обеспечении антиоксидантной защиты мозга за счёт образования глутатиона [20, 24], а также сероводорода — газотрансмиттера, обладающего антиоксидантными и нейропротекторными свойствами [18, 22, 23].

Цикл метионина связан с циклом фолиевой кислоты, активная форма которой, 5-метилтетрагидрофолат, является источником метильных групп для реметилирования Γ Ц с образованием метионина (рисунок). Катализирует данную реакцию фермент метионинсинтаза, в качестве кофермента использующий витамин B_{12} . Главным образом в печени и почках функционирует также фолат-независимый путь ремети-

лирования ГЦ с использованием фермента бетаингомоцистеинметилтрансферазы и бетаина в качестве донора метильной группы. Поскольку в мозге фолат-независимый путь превращения ГЦ в метионин отсутствует, фолаты являются особенно необходимыми для предотвращения негативных эффектов высоких концентраций ГЦ на нервную систему. Повышение уровня ГЦ в крови наблюдается при недостатке фолатов в пище, а также при генетически обусловленных нарушениях активности ферментов их биосинтеза, в первую очередь метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) (рисунок).

Один из путей метаболизма ГЦ, во многом обуславливающий его нейротоксичность, связан с образованием обладающего высокой реакционной способностью его метаболита ГЦ-тиолактона, синтез которого катализируется ферментом метионил-тРНК-синтетазой (рисунок). ГЦ-тиолактон обладает значительно более выраженным токсическим эффектом по сравнению с самим ГЦ [25, 26]. Основным ферментом, гидролизирующим ГЦ-тиолактон с образованием ГЦ, является параоксоназа 1, присутствующая главным образом в крови в составе липопротеинов высокой плотности, но также экспрессируемая и в мозге [27]. ГЦ-тиолактон способен образовывать ковалентную связь со свободной є-аминогруппой лизина в составе различных белков. Этот процесс, называемый N-гомоцистеинилированием белков, может вызывать значительные повреждения их структуры и функций, являясь одной из причин развития нейродегенеративных заболеваний [19, 28].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Многочисленные клинико-эпидемиологические данные подтверждают наличие взаимосвязи между уровнем ГЦ в крови и риском развития различных нервно-психических заболеваний (сосудистые деменции, болезнь Альцгеймера, шизофрения, аутизм и др.) [29—32], однако до сих пор нет однозначного ответа на вопрос: является повышенное содержание ГЦ причиной или следствием их развития [16, 33]. В экспериментальных работах показано, что избыток ГЦ в организме животных моделирует признаки и симптомы нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [31, 34].

Данные о воздействии ГГЦ на развитие неврологических нарушений у детей пока немного-

численны [32]. В экспериментальной модели отмечено, что материнская ГГЦ вызывала у потомства крыс спектр поведенческих реакций, сходных с наблюдающимися при аутизме [35]. Согласно клиническим исследованиям, у детей, страдающих расстройствами аутистического спектра, наблюдается повышенный уровень ГЦ и сниженное содержание фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} [32]. Приём фолиевой кислоты приводил к снижению уровня ГЦ в крови и улучшению клинической картины у таких детей, что позволяет считать ГЦ полезным биомаркёром для диагностики и оценки эффективности лечения расстройств аутистического спектра [36]. Наличие у матерей генетического полиморфизма, снижающего транспорт в клетки активной формы фолатов и характеризующегося повышенным уровнем ГЦ, SAH и гипометилированием ДНК в крови, значительно повышало риск возникновения у детей аутических расстройств. Присутствие подобного врождённого полиморфизма у самих детей не влияло на риск развития у них аутизма, что позволяет предположить наличие влияния изменённого метаболизма матерей в пренатальный период на развитие аутических отклонений у их детей [37].

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПОТОМСТВА

Повышение уровня ГЦ в организме плода в пренатальный период, обусловленное повышенным содержанием этого соединения в крови так называемая пренатальная ГГЦ (ПГГЦ), относится к патологическим факторам, способным нарушать процессы развития мозга плода и вызывать стойкие отдалённые последствия в различных функциональных системах растущего организма в постнатальном периоде [38–41]. Известно, что небольшие или даже едва заметные изменения в структуре или функциях мозга плода могут постепенно и существенно возрастать с течением времени, вызывая длительный или постоянный когнитивный дефицит [38, 41, 42].

Результаты клинических исследований указывают на то, что высокий уровень общего $\Gamma \coprod$ и/или недостаточность фолиевой кислоты и витамина B_{12} на ранних сроках беременности оказывают долгосрочное влияние на развитие мозга плода [38, 41, 42]. Несмотря на неоднородность и незавершённость обсервационных исследований по данной теме, примерно в поло-

вине из них отмечается положительная взаимосвязь между материнским уровнем фолиевой кислоты и когнитивными способностями у потомства. Недавно было показано, что у детей, матери которых во время беременности имели пониженный уровень фолатов и повышенное содержание ГЦ в крови, в возрасте 6 лет уровень ІQ был снижен на 7 пунктов. При этом наблюдалась обратная зависимость между уровнем ГЦ матерей во время беременности и успешностью выполнения заданий на языковые способности и зрительно-пространственную ориентацию у их детей [43].

В экспериментальных моделях ПГГЦ когнитивные нарушения были отмечены у потомства крыс и мышей, самки которых имели повышенный уровень ГЦ и/или пониженный уровень фолатов в крови во время беременности вследствие введения им метионина, диеты с дефицитом метильных доноров или генетического нарушения биосинтеза фолатов [38, 40-42, 44-53]. В первый месяц жизни, начиная с 5-го дня постнатального развития (Р5), у потомства таких животных отмечалась задержка формирования сенсомоторных рефлексов, снижение локомоторной активности, нарушение пространственного обучения и координации движений, а также значительные расстройства краткосрочной и долговременной памяти [40, 44–48]. В возрасте 1-3 месяцев у животных, перенёсших ПГГЦ, наряду с повышенным уровнем общей двигательной активности и тревожности, наблюдались снижение мышечной силы и координации движений, нарушения мелкой моторики, а также ухудшение пространственной памяти и обучения [38, 40–42, 49–53].

Следует отметить, что в большинстве упомянутых выше экспериментальных исследований воздействие материнской ГГЦ на потомство включало как период беременности, так и ранний послеродовой период вплоть до окончания лактации. В этой связи представляет интерес исследование, в котором вызванная недостатком фолатов материнская ГГЦ, продолжавшаяся с момента родов вплоть до окончания лактации, приводила у взрослого потомства к нарушениям поведенческих реакций, сходным с наблюдавшимися у животных, переносивших ГГЦ, начиная с внутриутробного периода развития [54].

В большинстве исследований поведенческие тесты у потомства матерей с ГГЦ проводились на самцах, так как их поведенческие реакции легче поддаются анализу вследствие отсутствия характерных для самок циклических изменений гормонального фона. В отдельных работах показано, что у половозрелых самок крыс потомства

первого поколения (F1), перенёсших ПГГЦ, также наблюдается нарушение краткосрочной и долговременной памяти [42]. Более того, недавно установлено, что ПГГЦ оказывает наиболее выраженное влияние на потомство женского пола F1, вызывая более стойкие по сравнению с самцами морфологические и биохимические изменения в гиппокампе, сопровождающиеся снижением когнитивных способностей вплоть до 11-го месяца постнатальной жизни [55].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА МОЗГ

Одним из основных механизмов нейротоксичности ГЦ является индуцируемый им окислительный стресс [8], роль которого в негативных эффектах ПГГЦ усиливается ввиду того, что формирующаяся в раннем онтогенезе нервная система обладает повышенной чувствительностью к свободнорадикальному окислению и низкой активностью антиоксидантной защиты [56, 57]. ПГГЦ вызывала повышение перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и ДНК, снижение активности супероксиддисмутазы и общей антиокислительной активности в мозге плодов крыс на 20-й день пренатального развития (Е20) и в мозге новорождённых крысят (Р1) [39, 56, 58]. Повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов, сопровождавшееся снижением активности ферментов антиоксидантной защиты, повышением генерации активных форм кислорода и снижением жизнеспособности нейронов наблюдалось в мозге таких животных и в ходе дальнейшего постнатального развития (Р12-Р13, Р21, Р28) [53, 59]. Характерно, что высокий уровень перекисного окисления липидов и сниженная активность глутатионпероксидазы сохранялись у взрослых животных F1, перенёсших ГГЦ в пренатальном и раннем постнатальном возрасте [52]. Роль окислительного стресса в индуцированных ПГГЦ нарушениях развития нервной системы и когнитивных функций потомства подтверждается также тем, что они могут быть устранены путём введения животным во время беременности мелатонина, коротких пептидов эпиталона и карнозина, а также сероводорода, обладающих антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами [41, 44, 50, 52, 60, 61].

В нервной системе ГГЦ вызывает развитие окислительного стресса за счёт активации глутаматных NMDA-рецепторов, а также метаботропного глутаматного рецептора mGluR5, что

приводит к апоптозу нейронов и глиальных клеток [8, 62]. В цельном мозге плодов (Е20), а также в отдельных его структурах (гиппокамп, кора) у новорождённых крысят, перенёсших ПГГЦ, отмечались признаки апоптоза (фрагментация ДНК, активация каспазы 3, повышение проапоптотического маркёра р53, снижение антиапоптотического маркёра Bcl-2) [39, 63, 64]. В гиппокампе таких животных усиление процессов апоптоза (повышение содержания и активности каспазы 3, увеличение количества апоптотических клеток) наблюдалось вплоть до прекращения грудного вскармливания (Р20—Р21), причём активация апоптоза отмечалась в основном в тех клетках, где накапливался ГЦ [40, 46, 65, 66].

Повышение в крови матери уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1β, способных проникать через фетоплацентарный барьер и влиять на программирование развития мозга плода, относят к числу причин долгосрочных нарушений развития мозга у потомства [3, 67, 68]. В экспериментальных работах показан провоспалительный эффект хронической ГГЦ, выражающийся в повышении содержания провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF- α) в крови и мозге взрослых крыс [69]. В модели ПГГЦ также было обнаружено повышение уровня IL-1β в крови и плаценте беременных самок крыс на 20 день беременности [64]. В теменной коре мозга крысят (Р5 и Р20), перенёсших ПГГЦ, наблюдалось увеличение количества астроглиальных и микроглиальных клеток, сопровождающееся повышением содержания IL-1β и фосфорилирования р38 МАРК, что позволяет предположить развитие нейровоспалительных процессов [66].

В период эмбрионального развития каждая клетка, ткань и орган приобретают характерные только для них паттерны экспрессии генов, которые, как считается, опосредуются эпигенетическими модификациями, в частности метилированием ДНК [70]. Количество и состав питательных веществ, которые поступают к плоду от матери, может оказывать воздействие на этот важный эпигенетический процесс, влияя тем самым на развитие плода и даже на состояние здоровья потомства в его дальнейшей жизни [15]. Предполагается, что нарушения развития нервной системы плода, в том числе врождённые дефекты развития нервной трубки, фактором риска развития которых является снижение уровня фолатов и повышение содержания ГЦ в крови матери, могут быть связаны с эпигенетическими регуляторными механизмами, контролирующими пролиферацию и дифференцировку нейронов [70, 71]. В мозге плодов с дефектами нервной трубки наблюдалось снижение общего метилирования ДНК, а также снижение метилирования мобильных элементов генома LINE-1 и повышение содержания их транскриптов, вызывающих хромосомную нестабильность, с которой, как предполагают, связано возникновение дефектов нервной трубки. Снижение уровня метилирования ДНК в мозге плодов с дефектами нервной трубки коррелировало с пониженным уровнем фолиевой кислоты и витамина B_{12} в крови матерей [71].

Влияние ПГГЦ на уровень метилирования ДНК в мозге плодов/новорождённых в экспериментальных моделях изучено недостаточно. В одном из исследований показано, что недостаток или избыток фолатов в пище беременных самок мышей не изменяет уровень общего метилирования ДНК в мозге их новорождённого потомства, что указывает на наличие гомеостатических механизмов, поддерживающих относительную стабильность этого показателя в развивающемся мозге, возможно, за счёт использования других доноров метильных групп [72]. При более выраженном недостатке в пище метильных доноров (фолатов, витамина B_{12} и холина) у самок крыс развивалась ГГЦ, сопровождавшаяся снижением в мозге плодов (Е20) общего уровня метилирования ДНК, а также отношения SAM/SAH [73].

Более многочисленные исследования, в которых моделировалась ГГЦ различного генеза у взрослых животных, свидетельствуют об изменениях под влиянием хронической ГГЦ содержания ДНК-метилтрансфераз, общего метилирования ДНК, метилирования СрG-богатых регуляторных областей и промоторов отдельных генов в мозге, что, по мнению авторов, может приводить к нейродегенеративным нарушениям [74—77].

Предполагается, что ПГГЦ может также влиять на репарацию ДНК. У потомства самок мышей, получавших диету с дефицитом фолиевой кислоты, в зрелом возрасте наблюдалось снижение в головном мозге активности системы эксцизионной репарации оснований, способное привести к нейродегенерации за счёт увеличения чувствительности ДНК к окислительному повреждению, на что указывает повышенное содержание биомаркёра окислительного стресса 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина в подкорковых областях мозга [78].

Следует отметить, что в процессе физиологического развития общий уровень метилирования ДНК, а также степень метилирования отдельных генов претерпевают изменения, динамика которых в различных отделах мозга и роль в процессах его морфологического и функционального созревания пока недостаточно иссле-

дованы [71]. Это делает невозможным в настоящее время выдвигать чёткие предположения о функциональных последствиях изменений под влиянием ПГГЦ характера метилирования ДНК в отдельных областях мозга в определенный период его развития. При текущем уровне знаний по данному вопросу учёные могут только констатировать, что ПГГЦ путём воздействия на уровень метилирования ДНК может приводить к изменению программы развития мозга плода [47].

Помимо воздействия на степень метилирования ДНК, ПГГЦ может также оказывать влияние на экспрессию генов через изменение уровней микроРНК. Дефицит метильных доноров в пище матерей во время беременности и связанная с ним материнская ГГЦ вызывают повышение в мозге плодов (Е20) уровня микpoPHK let-7a и miR-34a [73]. Let-7 оказывает воздействие на регуляторные пути, контролирующие пролиферацию и дифференцировку нервных клеток, тесно связанные с возникновением дефектов нервной трубки. Гены-мишени, на которые воздействует miR-34a, вовлечены в регуляцию клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки и поддержания функций нейронов. Повышение уровня miR-34a в мозге новорождённых крысят, матери которых получали пищу с дефицитом фолатов, сопровождалось усилением апоптоза в коре и гиппокампе [63]. К моменту отнятия от груди (Р21) у потомства матерей с пищевым дефицитом метильных доноров наблюдалось снижение содержания в мозге miR-34a, а также miR-23, являющейся, помимо регуляции клеточной пролиферация и апоптоза, ключевым фактором миелинизации [47].

ПГГЦ оказывает влияние на экспрессию в мозге плода нейротрофических факторов, имеющих ключевое значение для развития мозга и процессов обучения и памяти [64, 79]. В мозге плодов (Е20) крыс, перенёсших ПГГЦ, наблюдалось снижение отношения зрелой формы нейротрофического фактора мозга BDNF (mBDNF) к его предшественнику, что может быть связано с нарушением процессинга BDNF до зрелой формы [64]. Не исключено также влияние ПГГЦ на уровень транскрипции гена *BDNF* посредством изменения уровня его метилирования [80, 81]. Раздельное изучение воздействия ПГГЦ на содержание в мозге mBDNF и его предшественника (proBDNF) имеет важное значение, поскольку proBDNF, в противоположность mBDNF, оказывает негативное влияние на выживание и функционирование нейронов и развитие синаптической пластичности [82], а нарушение процессинга proBDNF может вносить вклад в развитие нейродегенеративных патологий [83]. Снижение уровня зрелых форм BDNF и фактора роста нервов (NGF) наблюдалось после ПГГЦ в мозге потомства к моменту прекращения лактации (P21), что авторы связывают со снижением числа нейронов в мозге [84]. Сниженное содержание BDNF и NGF сохранялось в гиппокампе взрослого потомства крыс F1, развитие которого происходило в условиях недостатка фолиевой кислоты [85].

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОЗРЕВАНИЕ МОЗГА И АКТИВНОСТЬ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ

Отмечаемые в литературных источниках поведенческие отклонения у потомства, перенёсшего ПГГЦ, чаще всего не сопоставляются с изменениями клеточного состава в структурах мозга, ответственных за когнитивные функции. Поэтому вопрос о механизмах возникновения когнитивной дисфункции под влиянием ПГГЦ на сегодняшний день остаётся актуальным и требует дальнейших исследований.

В мозге новорождённых крысят ПГГЦ вызывала снижение уровня молекул адгезии нервных клеток NCAM (вовлечены в процессы синаптогенеза, нейрональной пластичности и формирование памяти), глиального фибриллярного кислого белка GFAP (маркёр созревания астроцитов), а также глиального белка S100B (участвует в дифференциации и созревании нейронов), что позволяет предположить задержку развития мозга [38, 49]. Известно, что гиппокамп и кора участвуют в формировании и консолидации памяти. К моменту прекращения лактации (Р21) у потомства крыс и мышей, развивавшегося в условиях ПГГЦ, связанной с дефицитом в материнской пище метильных доноров, наряду со снижением общей массы мозга наблюдалось снижение толщины различных слоёв гиппокампа (СА1, СА3, зубчатой извилины и субвентрикулярной зоны) [47]. Другими авторами было показано, что у крысят того же возраста, перенёсших ПГГЦ, число нейронов в цельном мозге [51] и, в частности в теменной коре [66], было снижено по сравнению с контрольными животными.

Обнаруженная многими исследователями когнитивная дисфункция, вызванная перенесённой ПГГЦ, может являться следствием нарушения нейромедиаторной передачи в мозге, и особенно в гиппокампе. У плодов (Е17,5) мышей с псевдодефицитом МТГФР, вызванным избыточным потреблением фолиевой кислоты,

наблюдалось снижение содержания бетаина и холина в печени, сопровождавшееся снижением экспрессии ацетилхолинэстеразы в коре мозга, что через влияние на метаболизм ацетилхолина может способствовать ухудшению когнитивных функций, наблюдаемому у потомства в данной экспериментальной модели [86]. В гиппокампе потомства (Р21) самок мышей с генетическим дефицитом МТГФР или пищевым дефицитом фолатов показано повышение содержания холинацетилтрансферазы и снижение уровня бетаина, что также свидетельствует об изменении биосинтеза ацетилхолина [46].

У половозрелых самок крыс F1 (Р60–Р75), перенёсших ПГГЦ, установлено достоверное снижение уровня серотонина и норадреналина в гиппокампе [42], возможно, вследствие увеличения активности моноаминоксидазы [87], что коррелировало со снижением числа правильных посещений рукавов в восьмилучевом лабиринте. Полученные данные согласуются с результатами других исследований о том, что повышение концентрации ГЦ вследствие диеты, обеднённой фолатами, приводит к понижению уровня серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты и изменению нейрогенеза в гиппокампе мышей [88].

Наряду с этим, показано истощение содержания катехоламинов в надпочечниках [89] и повышение уровня норадреналина и адреналина в крови потомства крыс после перенесённой ПГГЦ [87], что может быть причиной развития тревожного состояния и увеличения ошибок в процессе обучения.

ПГГЦ может оказывать влияние на нейромедиаторные системы не только в гиппокампе, но также и в других структурах мозга, в частности, в гипоталамусе. Так, у половозрелых самок крыс F1 (P75), подвергнутых воздействию ПГГЦ, отмечалось снижение содержания норадреналина и повышение уровня дофамина в областях гипоталамуса, ответственных за формирование преовуляторного пика секреции гонадотропин-рилизинг-гормона: медиальной преоптической области и срединном возвышении с аркуатными ядрами [90]. Под влиянием ПГГЦ, вызванной дефицитом в пище доноров метильных групп, у потомства крыс (Р21) наблюдалось изменение уровня экспрессии в гипоталамусе проопиомеланокортина и других нейропептидов, вовлечённых одновременно в регуляцию метаболизма и репродуктивной функции [91].

Таким образом, среди факторов, обуславливающих развитие когнитивной дисфункции у потомства под влиянием ПГГЦ, можно выделить активацию в клетках мозга плода/новорождённого окислительного стресса и апоптоза,

индукцию нейровоспалительной реакции, изменение экспрессии генов путём влияния на степень метилирования ДНК и уровни различных микроРНК, изменение содержания нейротрофических факторов, вызывающее замедление роста и дифференцировки нейронов, что в совокупности приводит к задержке созревания отдельных структур и нейромедиаторных систем мозга, а также десинхронизации программы его развития.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ МАТЕРИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Когнитивные нарушения у потомства при воздействии ПГГЦ могут быть обусловлены не только прямым воздействием ГЦ и его метаболитов на ЦНС плода, но и изменением под влиянием материнской ГГЦ функционального состояния плаценты, в том числе её барьерной и транспортной функции [92]. Плацента обеспечивает плод жизненно важными питательными соединениями и кислородом, и нарушение её формирования напрямую отражается на развитии плода и новорождённого. Вместе с тем до настоящего времени влиянию повышенного уровня ГЦ на нормальное развитие и созревание плаценты уделялось недостаточно внимания. В этой связи большой интерес представляет выявление наиболее подверженных токсическому воздействию ГГЦ показателей функционального состояния плаценты.

Имеющиеся экспериментальные данные позволяют предполагать, что на уровне плаценты реализуются молекулярные механизмы воздействия ГЦ, сходные с другими тканями: активация окислительного стресса и апоптоза [26, 58, 93–95], а также эпигенетические эффекты, осуществляемые путём изменения уровня микроРНК и степени метилирования ДНК [96–100].

К возможным морфологическим мишеням ГГЦ в плаценте в первую очередь относится плацентарный ангиогенез [95, 101, 102]. В этом аспекте достаточно хорошо изучено негативное воздействие повышенных концентраций ГЦ на эндотелиальные клетки, приводящее к их повреждению и дисфункции [103]. Одним из косвенных доказательств воздействия ГГЦ на ангиогенез в плаценте служит тот факт, что ГГЦ рассматривается в качестве фактора риска задержки роста плода и преэклампсии [104–106], причиной которых при их плацентарной этиологии считается недостаточное ремоделирование спиральных артерий плаценты [107, 108].

Наблюдающиеся при опосредуемых плацентой осложнениях беременности нарушения микроциркуляции, тромбозы сосудов и инфаркты плаценты [107, 108] могут быть связаны с развивающимся под влиянием ГГЦ протромботическим состоянием [109]. Отмечено, что дисфункция эндотелия при ГГЦ проявляется, в частности, в угнетении его антикоагулянтных и активации прокоагулянтных свойств [110]. Результаты клинических исследований указывают на то, что факторы риска развития тромбоза, в том числе повышенный уровень ГЦ, одновременно являются факторами риска развития плацентарной васкулопатии [111]. Стимулирование тромбообразования в плаценте под влиянием ГГЦ может вызывать нарушения материнского плацентарного кровотока, приводя к снижению поступления к плоду кислорода и питательных веществ.

Сравнительно недавно были получены данные, позволяющие предположить участие нейротрофических факторов в развитии и функционировании плаценты [112]. Экспрессия нейротрофинов и их рецепторов обнаружена в клетках трофобласта (плодовая часть плаценты) и децидуальной оболочки (материнская часть плаценты) [113, 114, 115], показано, что BDNF, связываясь со своим рецептором TrkB, стимулирует пролиферацию и снижает уровень апоптоза клеток трофобласта [114]. Это подтверждает предположение об участии нейротрофинов в процессах имплантации и формирования плаценты, а также становлении трансплацентарного барьера. Предполагается, что такие нейротрофические факторы, как BDNF и NGF, играют существенную роль в регуляции плацентарного ангиогенеза, оказывая влияние на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов VEGF и активность матриксных металлопротеиназ [112, 114]. Экспрессия BDNF и его рецептора повышалась в плаценте при воздействии окислительного стресса, задержке роста плода и преэклампсии, что позволяет предположить его защитную роль при стрессорных воздействиях, связанных с осложнениями беременности [113]. Под воздействием ГГЦ в плаценте самок крыс наблюдалось повышение уровней предшественников факторов BDNF и NGF, что может отражать усиление их синтеза как компенсаторную реакцию в ответ на плацентарную недостаточность, вызванную ГГЦ [64]. Предполагается, что плацентарные нейротрофины, помимо воздействия непосредственно на плаценту, могут поступать к плоду, оказывая влияние на его рост и развитие [116].

Основной причиной задержки внутриутробного роста плода является недостаток поступления к нему питательных веществ через плаценту. Благодаря активным биосинтетическим процес-

сам организм плода/новорождённого характеризуется повышенной потребностью в свободных аминокислотах. Снижение содержания Leu, Lys, Trp, Phe, Arg, Glu, Gly, Ala и Pro является фактором риска нарушений физического развития, процессов возбуждения и торможения в ЦНС, экспрессии структурных и регуляторных генов [117]. Несмотря на большое количество экспериментальных данных по исследованию аминокислотных профилей в различных тканях под воздействием постнатальной ГГЦ, влияние материнской ГГЦ на трансплацентарный транспорт свободных аминокислот и других питательных веществ от матери к плоду остаётся малоизученным. Для активного транспорта метионина и ГЦ через плацентарный барьер используются те же транспортёры, что и для других аминокислот. Предполагается, что при высоких концентрациях метионина и ГЦ в крови матери может возникать конкуренция за аминокислотные транспортёры, приводящая к задержке поступления прочих аминокислот к плоду, что ведёт к снижению синтеза белка у плода и его пониженному весу при рождении [92, 118, 119]. Действительно, при потреблении беременными крысами больших доз метионина отмечалось значительное снижение веса их новорождённых детёнышей [64, 120, 121]. Кроме того, для удаления избытка ГЦ используются реакции, требующие расходования молекул глицина и серина (рисунок), что может привести к недостатку поступления к мозгу плода этих необходимых для его развития аминокислот, уровень которых в крови матери к концу беременности снижен вследствие повышенного их потребления развивающимся плодом [122].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая изложенное выше, можно предположить, что ПГГЦ посредством индукции в мозге плода/новорождённого окислительного стресса, активации апоптоза и нейровоспалительной реакции, сопровождающихся изменением экспрессии нейротрофинов и уровня микроРНК, обуславливает замедление роста и созревания отдельных структур и нейромедиаторных систем мозга, а также десинхронизацию программы его развития. Нарушение развития мозга под влиянием ПГГЦ приводит к когнитивной дисфункции, проявляющейся уже в ранний постнатальный период развития и сохраняющейся во взрослом возрасте.

Важное значение для пренатального развития мозга плода имеет своевременное поступление к нему необходимых питательных веществ и

кислорода посредством плацентарного транспорта, который зависит от сформированности плацентарной сосудистой сети и активности транспортёров на уровне трансплацентарного барьера между кровообращением матери и плода. Предполагается, что снижение транспортной и барьерной функции плаценты может вносить дополнительный вклад в реализацию негативных эффектов ПГГЦ на развитие и функции ЦНС потомства.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-015-00099) и Госзадания (АААА-А19-119021290116-1).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием человека или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boersma, G. J., Bale, T. L., Casanello, P., Lara, H. E., Lucion, A. B., et al. (2014) Long-term impact of early life events on physiology and behaviour, *J. Neuroendocrinol.*, 26, 587-602, doi: 10.1111/jne.12153.
- Entringer, S., Buss, C., and Wadhwa, P. D. (2015) Prenatal stress, development, health and disease risk: a psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper, Psychoneuroendocrinology, 62, 366-75, doi: 10.1016/ j.psyneuen.2015.08.019.
- 3. Bolton, J. L., and Bilbo, S. D. (2014) Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **16**, 307-320.
- 4. Buss, C., Entringer, S., and Wadhwa, P. D. (2012) Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology, *Sci. Signal.*, **5**, pt7, doi: 10.1126/scisignal.2003406.
- Cottrell, E. C., Seckl, J. R., Holmes, M. C., and Wyrwoll, C. S. (2014) Foetal and placental 11beta-HSD2: a hub for developmental programming, *Acta Physiol. (Oxf)*, 210, 288-95, doi: 10.1111/apha.12187.
- Marques, A. H., Bjorke-Monsen, A. L., Teixeira, A. L., and Silverman, M. N. (2015) Maternal stress, nutrition and physical activity: impact on immune function, CNS development and psychopathology, *Brain Res.*, 1617, 28-46, doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.051.
- 7. Williams, J. H., and Ross, L. (2007) Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review, *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, **16**, 243-53, doi: 10.1007/s00787-006-0596-6.
- 8. Boldyrev, A. A. (2009) Molecular mechanisms of homocysteine toxicity, *Biochemistry (Moscow)*, **74**, 589-598, doi: 10.1134/s0006297909060017.
- 9. Troen, A. M. (2005) The central nervous system in animal models of hyperhomocysteinemia, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **29**, 1140-1151, doi: 10.1016/j.pnpbp. 2005.06.025.
- Cascalheira, J. F., Parreira, M. C., Viegas, A. N., Faria, M. C., and Domingues, F. C. (2008) Serum homocysteine: relationship with circulating levels of cortisol and ascorbate, *Ann. Nutr. Metab.*, 53, 67-74, doi: 10.1159/000158636.
- 11. Stoney, C. M. (1999) Plasma homocysteine levels increase in women during psychological stress, *Life Sci.*, **64**, 2359-65, doi: 10.1016/s0024-3205(99)00189-7.
- 12. Tallova, J., Bicikova, M., Hill, M., Tomandl, J., and Valentova, D. (2003) Homocysteine during the menstrual cycle in depressive women, *Eur. J. Clin. Invest.*, **33**, 268-273, doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01087.x.
- 13. Zhao, Y., Wu, S., Gao, X., Zhang, Z., Gong, J., et al. (2013) Inhibition of cystathionine beta-synthase is associated with glucocorticoids over-secretion in psychological

- stress-induced hyperhomocysteinemia rat liver, *Cell Stress Chaperones*, **18**, 631-641, doi: 10.1007/s12192-013-0416-0.
- 14. Selhub, J. (1999) Homocysteine metabolism, *Annu. Rev. Nutr.*, **19**, 217-246, doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.217.
- 15. Gueant, J. L., Namour, F., Gueant-Rodriguez, R. M., and Daval, J. L. (2013) Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol. Metab.*, **24**, 279-289, doi: 10.1016/j.tem.2013.01.010.
- Hannibal, L., and Blom, H. J. (2017) Homocysteine and disease: causal associations or epiphenomenons? *Mol. Aspects Med.*, 53, 36-42, doi: 10.1016/j.mam.2016.11.003.
- 17. James, S. J., Melnyk, S., Pogribna, M., Pogribny, I. P., and Caudill, M. A. (2002) Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology, *J. Nutr.*, 132, 2361S-2366S, doi: 10.1093/jn/132.8.2361S.
- Yang, Q., and He, G. W. (2019) Imbalance of homocysteine and H₂S: significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury, *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2019, 7629673, doi: 10.1155/2019/7629673.
- 19. Skovierova, H., Vidomanova, E., Mahmood, S., Sopkova, J., Drgova, A., et al. (2016) The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health, *Int. J. Mol. Sci.*, **17**, doi: 10.3390/ijms17101733.
- Vitvitsky, V., Thomas, M., Ghorpade, A., Gendelman, H. E., and Banerjee, R. (2006) A functional transsulfuration pathway in the brain links to glutathione homeostasis, J. Biol. Chem., 281, 35785-35793, doi: 10.1074/jbc. M602799200.
- 21. Kamat, P. K., Kyles, P., Kalani, A., and Tyagi, N. (2016) Hydrogen sulfide ameliorates homocysteine-induced Alzheimer's disease-like pathology, blood-brain barrier disruption, and synaptic disorder, *Mol. Neurobiol.*, 53, 2451-2467, doi: 10.1007/s12035-015-9212-4.
- 22. Kumar, M., Modi, M., and Sandhir, R. (2017) Hydrogen sulfide attenuates homocysteine-induced cognitive deficits and neurochemical alterations by improving endogenous hydrogen sulfide levels, *Biofactors*, **43**, 434-450, doi: 10.1002/biof.1354.
- Kumar, M., and Sandhir, R. (2019) Hydrogen sulfide suppresses homocysteine-induced glial activation and inflammatory response, *Nitric Oxide*, 90, 15-28, doi: 10.1016/j.niox.2019.05.008.
- 24. Patel, D., Rathinam, M., Jarvis, C., Mahimainathan, L., Henderson, G., et al. (2018) Role for cystathionine gamma lyase (CSE) in an ethanol (E)-induced lesion in fetal brain GSH homeostasis, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, doi: 10.3390/ijms19051537.
- Borowczyk, K., Shih, D. M., and Jakubowski, H. (2012) Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraox-

- onase 1, *J. Alzheimer's Dis.*, **30**, 225-231, doi: 10.3233/JAD-2012-111940.
- Kamudhamas, A., Pang, L., Smith, S. D., Sadovsky, Y., and Nelson, D. M. (2004) Homocysteine thiolactone induces apoptosis in cultured human trophoblasts: a mechanism for homocysteine-mediated placental dysfunction? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 191, 563-571, doi: 10.1016/ j.ajog.2004.01.037.
- 27. Perla-Kajan, J., and Jakubowski, H. (2012) Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism, *Amino Acids*, **43**, 1405-1417, doi: 10.1007/s00726-012-1321-z.
- Sharma, G. S., Kumar, T., Dar, T. A., and Singh, L. R. (2015) Protein N-homocysteinylation: from cellular toxicity to neurodegeneration, *Biochim. Biophys. Acta*, 1850, 2239-45, doi: 10.1016/j.bbagen.2015.08.013.
- 29. Herrmann, W., and Obeid, R. (2011) Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases, *Clin. Chem. Lab. Med.*, **49**, 435-441, doi: 10.1515/CCLM.2011.084.
- Sharma, M., Tiwari, M., and Tiwari, R. K. (2015) Hyperhomocysteinemia: impact on neurodegenerative diseases, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 117, 287-296, doi: 10.1111/bcpt.12424.
- 31. Kamat, P. K., Vacek, J. C., Kalani, A., and Tyagi, N. (2015) Homocysteine induced cerebrovascular dysfunction: a link to Alzheimer's disease etiology, *Open Neurol. J.*, **9**, 9-14, doi: 10.2174/1874205X01509010009.
- 32. Azzini, E., Ruggeri, S., and Polito, A. (2020) Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, doi: 10.3390/ijms21041421.
- 33. Zhuo, J. M., Wang, H., and Pratico, D. (2011) Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol. Sci.*, **32**, 562-571, doi: 10.1016/j.tips.2011.05.003.
- Weekman, E. M., Sudduth, T. L., Price, B. R., Woolums, A. E., Hawthorne, D., et al. (2019) Time course of neuropathological events in hyperhomocysteinemic amyloid depositing mice reveals early neuroinflammatory changes that precede amyloid changes and cerebrovascular events, *J. Neuroinflammation*, 16, 284, doi: 10.1186/s12974-019-1685-z
- 35. Degroote, S., Hunting, D., and Takser, L. (2018) Periconceptional folate deficiency leads to autism-like traits in Wistar rat offspring, *Neurotoxicol. Teratol.*, **66**, 132-138, doi: 10.1016/j.ntt.2017.12.008.
- Jozefczuk, J., Kasprzycka, W., Czarnecki, R., Graczyk, A., Jozefczuk, P., et al. (2017) Homocysteine as a diagnostic and etiopathogenic factor in children with autism spectrum disorder, J. Med. Food, 20, 744-749, doi: 10.1089/jmf. 2016.0150.
- James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Pavliv, O., Trusty, T., et al. (2010) A functional polymorphism in the reduced folate carrier gene and DNA hypomethylation in mothers of children with autism, *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 153B, 1209-1220, doi: 10.1002/ajmg.b.31094.
- 38. Baydas, G., Koz, S. T., Tuzcu, M., Nedzvetsky, V. S., and Etem, E. (2007) Effects of maternal hyperhomocysteinemia induced by high methionine diet on the learning and memory performance in offspring, *Int. J. Dev. Neurosci.*, **25**, 133-139, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2007.03.001.
- Koz, S. T., Gouwy, N. T., Demir, N., Nedzvetsky, V. S., Etem, E., and Baydas, G. (2010) Effects of maternal hyperhomocysteinemia induced by methionine intake on oxidative stress and apoptosis in pup rat brain, *Int. J. Dev. Neurosci.*, 28, 325-329, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010. 02.006.
- 40. Blaise, S. A., Nedelec, E., Schroeder, H., Alberto, J. M., Bossenmeyer-Pourie, C., et al. (2007) Gestational vitamin

- B deficiency leads to homocysteine-associated brain apoptosis and alters neurobehavioral development in rats, *Am. J. Pathol.*, **170**, 667-679, doi: 10.2353/ajpath.2007.060339.
- 41. Arutjunyan, A., Kozina, L., Stvolinskiy, S., Bulygina, Y., Mashkina, A., and Khavinson, V. (2012) Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, **5**, 179-185.
- Shcherbitskaya, A. D., Milyutina, Y. P., Zaloznyaya, I. V., Arutjunyan, A. V., Nalivaeva, N. N., and Zhuravin, I. A. (2017) The effects of prenatal hyperhomocysteinemia on the formation of memory and the contents of biogenic amines in the rat hippocampus, *Neurochem. J.*, 11, 296-301, doi: 10.1134/s1819712417040080.
- 43. Ars, C. L., Nijs, I. M., Marroun, H. E., Muetzel, R., Schmidt, M., et al. (2019) Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: The Generation R Study, *Br. J. Nutr.*, **122**, S1-S9, doi: 10.1017/s0007114515002081.
- 44. Yakovleva, O. V., Ziganshina, A. R., Dmitrieva, S. A., Arslanova, A. N., Yakovlev, A. V., et al. (2018) Hydrogen sulfide ameliorates developmental impairments of rat offspring with prenatal hyperhomocysteinemia, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**, 2746873, doi: 10.1155/2018/2746873.
- Yakovleva, O. V., Ziganshina, A. R., Gerasimova, E. V., Arslanova, A. N., Yarmiev, I. Z., et al. (2019) Influence of group B vitamins on the early development of pup rats with prenatal hyperhomocysteinemia, *Sechenov Ros. Fiziologich. Zhurn.*, 105, 1247-1261, doi: 10.1134/ S086981391910011X.
- 46. Jadavji, N. M., Deng, L., Malysheva, O., Caudill, M. A., and Rozen, R. (2015) 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*, 300, 1-9, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.067.
- 47. Geoffroy, A., Saber-Cherif, L., Pourie, G., Helle, D., Umoret, R., et al. (2019) Developmental impairments in a rat model of methyl donor deficiency: effects of a late maternal supplementation with folic acid, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, doi: 10.3390/ijms20040973.
- Hassan, Z., Coelho, D., Kokten, T., Alberto, J. M., Umoret, R., et al. (2019) Brain susceptibility to methyl donor deficiency: from fetal programming to aging outcome in rats, *Int. J. Mol. Sci.*, 20, doi: 10.3390/ ijms20225692.
- Baydas, G., Koz, S. T., Tuzcu, M., and Nedzvetsky, V. S. (2008) Melatonin prevents gestational hyperhomocysteinemia-associated alterations in neurobehavioral developments in rats, *J. Pineal Res.*, 44, 181-188, doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00506.x.
- 50. Figueiro, P. W., de Moreira, D. S., Dos Santos, T. M., Prezzi, C. A., Rohden, F., et al. (2019) The neuroprotective role of melatonin in a gestational hypermethioninemia model, *Int. J. Dev. Neurosci.*, **78**, 198-209, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2019.08.004.
- 51. Schweinberger, B. M., Rodrigues, A. F., Dos Santos, T. M., Rohden, F., Barbosa, S., et al. (2018) Methionine administration in pregnant rats causes memory deficit in the offspring and alters ultrastructure in brain tissue, *Neurotox. Res.*, 33, 239-246, doi: 10.1007/s12640-017-9830-x.
- Yakovleva, O., Bogatova, K., Mukhtarova, R., Yakovlev, A., Shakhmatova, V., et al. (2020) Hydrogen sulfide alleviates anxiety, motor, and cognitive dysfunctions in rats with maternal hyperhomocysteinemia via mitigation of oxidative stress, *Biomolecules*, 10, doi: 10.3390/biom10070995.
- Makhro, A. V., Mashkina, A. P., Solenaya, O. A., Trunova,
 O. A., Kozina, L. S., et al. (2008) Prenatal hyperhomocys-

- teinemia as a model of oxidative stress of the brain, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **146**, 33-35, doi: 10.1007/s10517-008-0233-0.
- 54. Berrocal-Zaragoza, M. I., Sequeira, J. M., Murphy, M. M., Fernandez-Ballart, J. D., Abdel Baki, S. G., et al. (2014) Folate deficiency in rat pups during weaning causes learning and memory deficits, *Br. J. Nutr.*, **112**, 1323-1332, doi: 10.1017/S0007114514002116.
- Pourie, G., Martin, N., Daval, J. L., Alberto, J. M., Umoret, R., Gueant, J. L., and Bossenmeyer-Pourie, C. (2020) The stimulation of neurogenesis improves the cognitive status of aging rats subjected to gestational and perinatal deficiency of B9-12 vitamins, *Int. J. Mol. Sci.*, 21, doi: 10.3390/ijms21218008.
- Pustygina, A. V., Milyutina, Y. P., Zaloznyaya, I. V., and Arutyunyan, A. V. (2015) Indices of oxidative stress in the brain of newborn rats subjected to prenatal hyperhomocysteinemia, *Neurochem. J.*, 9, 60-65, doi: 10.1134/ s1819712415010079.
- 57. Dennery, P. A. (2010) Oxidative stress in development: nature or nurture? *Free Radic. Biol. Med.*, **49**, 1147-1151, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.011.
- Shcherbitskaia, A., Milyutina, Y., Zalozniaia, I., Kerkeshko, G., and Arutjunyan, A. (2020) Experimental hyperhomocysteinemia initiates oxidative stress in the mother-placenta-fetus system, Eur. J. Clin. Invest., 50, 52-53.
- 59. Schweinberger, B. M., Schwieder, L., Scherer, E., Sitta, A., Vargas, C. R., and Wyse, A. T. (2014) Development of an animal model for gestational hypermethioninemia in rat and its effect on brain Na⁺,K⁺-ATPase/Mg²⁺-ATPase activity and oxidative status of the offspring, *Metab. Brain Dis.*, **29**, 153-60, doi: 10.1007/s11011-013-9451-x.
- Makhro, A. V., Mashkina, A. P., Solenaya, O. A., Tyulina, O. V., Bulygina, E. R., et al. (2008) Carnosine protects cells from oxidative stress induced by hyperhomocysteinemia, *Neurochem. J.*, 2, 202-208, doi: 10.1134/S1819712408030112.
- Baydas, G., Ozer, M., Yasar, A., Koz, S. T., and Tuzcu, M. (2006) Melatonin prevents oxidative stress and inhibits reactive gliosis induced by hyperhomocysteinemia in rats, *Biochemistry (Moscow)*, 71 Suppl 1, S91-S95, doi: 10.1134/s0006297906130153.
- Abushik, P. A., Niittykoski, M., Giniatullina, R., Shakirzyanova, A., Bart, G., et al. (2014) The role of NMDA and mGluR5 receptors in calcium mobilization and neurotoxicity of homocysteine in trigeminal and cortical neurons and glial cells, *J. Neurochem.*, 129, 264-274, doi: 10.1111/jnc.12615.
- Li, W., Li, Z., Zhou, D., Zhang, X., Yan, J., and Huang, G. (2019) Maternal folic acid deficiency stimulates neural cell apoptosis via miR-34a associated with Bcl-2 in the rat foetal brain, *Int. J. Dev. Neurosci.*, 72, 6-12, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2018.11.002.
- Arutjunyan, A. V., Milyutina, Y. P., Shcherbitskaia, A. D., Kerkeshko, G. O., Zalozniaia, I. V., and Mikhel, A. V. (2020) Neurotrophins of the fetal brain and placenta in prenatal hyperhomocysteinemia, *Biochemistry (Moscow)*, 85, 248-259, doi: 10.1134/S000629792002008X.
- 65. Blaise, S. A., Nedelec, E., Alberto, J. M., Schroeder, H., Audonnet, S., et al. (2009) Short hypoxia could attenuate the adverse effects of hyperhomocysteinemia on the developing rat brain by inducing neurogenesis, *Exp. Neurol.*, **216**, 231-238, doi: 10.1016/j.expneurol.2008.11.020.
- Shcherbitskaia, A. D., Vasilev, D. S., Milyutina, Y. P., Tumanova, N. L., Zalozniaia, I. V., et al. (2020) Maternal hyperhomocysteinemia induces neuroinflammation and neuronal death in the rat offspring cortex, *Neurotox. Res.*, 38, 408-420, doi: 10.1007/s12640-020-00233-w.
- 67. Hsiao, E. Y., and Patterson, P. H. (2012) Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development,

- Dev. Neurobiol., **72**, 1317-1326, doi: 10.1002/dneu. 22045.
- Bale, T. L., Baram, T. Z., Brown, A. S., Goldstein, J. M., Insel, T. R., et al. (2010) Early life programming and neurodevelopmental disorders, *Biol. Psychiatry*, 68, 314-319, doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.028.
- Da Cunha, A. A., Ferreira, A. G., Loureiro, S. O., da Cunha, M. J., Schmitz, F., et al. (2012) Chronic hyperhomocysteinemia increases inflammatory markers in hippocampus and serum of rats, *Neurochem. Res.*, 37, 1660-1669, doi: 10.1007/s11064-012-0769-2.
- Kim, K. C., Friso, S., and Choi, S. W. (2009) DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging, *J. Nutr. Biochem.*, 20, 917-926, doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.06.008.
- 71. Liu, H. Y., Liu, S. M., and Zhang, Y. Z. (2020) Maternal folic acid supplementation mediates offspring health via DNA methylation, *Reprod. Sci.*, **27**, 963-976, doi: 10.1007/s43032-020-00161-2.
- 72. Harlan De Crescenzo, A., Panoutsopoulos, A. A., Tat, L., Schaaf, Z., Racherla, S., et al. (2020) Deficient or excess folic acid supply during pregnancy alter cortical neurode-velopment in mouse offspring, *Cereb. Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhaa248.
- Geoffroy, A., Kerek, R., Pourie, G., Helle, D., Gueant, J. L., et al. (2017) Late maternal folate supplementation rescues from methyl donor deficiency-associated brain defects by restoring Let-7 and miR-34 pathways, *Mol. Neurobiol.*, 54, 5017-5033, doi: 10.1007/s12035-016-0035-8.
- Li, J. G., Barrero, C., Gupta, S., Kruger, W. D., Merali, S., and Pratico, D. (2017) Homocysteine modulates 5-lipoxygenase expression level via DNA methylation, *Aging Cell*, 16, 273-280, doi: 10.1111/acel.12550.
- 75. Pogribny, I. P., Karpf, A. R., James, S. R., Melnyk, S., Han, T., and Tryndyak, V. P. (2008) Epigenetic alterations in the brains of Fisher 344 rats induced by long-term administration of folate/methyl-deficient diet, *Brain Res.*, 1237, 25-34, doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.077.
- Kalani, A., Kamat, P. K., Familtseva, A., Chaturvedi, P., Muradashvili, N., et al. (2014) Role of microRNA29b in blood-brain barrier dysfunction during hyperhomocysteinemia: an epigenetic mechanism, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 34, 1212-1222, doi: 10.1038/jcbfm.2014.74.
- 77. Kalani, A., Kamat, P. K., Givvimani, S., Brown, K., Metreveli, N., et al. (2014) Nutri-epigenetics ameliorates blood-brain barrier damage and neurodegeneration in hyperhomocysteinemia: role of folic acid, *J. Mol. Neurosci.*, **52**, 202-215, doi: 10.1007/s12031-013-0122-5.
- 78. Langie, S. A., Achterfeldt, S., Gorniak, J. P., Halley-Hogg, K. J., Oxley, D., et al. (2013) Maternal folate depletion and high-fat feeding from weaning affects DNA methylation and DNA repair in brain of adult offspring, *FASEB J.*, 27, 3323-3334, doi: 10.1096/fj.12-224121.
- 79. Sahay, A., Kale, A., and Joshi, S. (2020) Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development, *Neuropeptides*, 102075, doi: 10.1016/j.npep.2020.102075.
- 80. Parrish, R. R., Buckingham, S. C., Mascia, K. L., Johnson, J. J., Matyjasik, M. M., et al. (2015) Methionine increases BDNF DNA methylation and improves memory in epilepsy, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, **2**, 401-416, doi: 10.1002/acn3.183.
- 81. Yan, Z., Jiao, F., Yan, X., and Ou, H. (2017) Maternal chronic folate supplementation ameliorates behavior disorders induced by prenatal high-fat diet through methylation alteration of BDNF and Grin2b in offspring hippocampus, *Mol. Nutr. Food Res.*, **61**, doi: 10.1002/mnfr. 201700461.
- 82. Yang, J., Harte-Hargrove, L. C., Siao, C. J., Marinic, T., Clarke, R., et al. (2014) proBDNF negatively regulates

- neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus, *Cell Rep.*, 7, 796-806, doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.040.
- 83. Gerenu, G., Martisova, E., Ferrero, H., Carracedo, M., Rantamaki, T., et al. (2017) Modulation of BDNF cleavage by plasminogen-activator inhibitor-1 contributes to Alzheimer's neuropathology and cognitive deficits, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1863**, 991-1001, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.023.
- 84. Schweinberger, B. M., Rodrigues, A. F., Turcatel, E., Pierozan, P., Pettenuzzo, L. F., et al. (2018) Maternal hypermethioninemia affects neurons number, neurotrophins levels, energy metabolism, and Na⁺,K⁺-ATPase expression/content in brain of rat offspring, *Mol. Neurobiol.*, 55, 980-988, doi: 10.1007/s12035-017-0383-z.
- 85. Canever, L., Freire, T. G., Mastella, G. A., Damazio, L., Gomes, S., et al. (2018) Changes in behavioural parameters, oxidative stress and neurotrophins in the brain of adult offspring induced to an animal model of schizophrenia: the effects of FA deficient or FA supplemented diet during the neurodevelopmental phase, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 86, 52-64, doi: 10.1016/j.pnpbp.2018. 05.014.
- 86. Bahous, R. H., Jadavji, N. M., Deng, L., Cosin-Tomas, M., Lu, J., et al. (2017) High dietary folate in pregnant mice leads to pseudo-MTHFR deficiency and altered methyl metabolism, with embryonic growth delay and short-term memory impairment in offspring, *Hum. Mol. Genet.*, 26, 888-900, doi: 10.1093/hmg/ddx004.
- 87. Shcherbitskaya, A. D., Milyutina, Y. P., Vasil'ev, D. S., Nalivaeva, N. N., Zhuravin, I. A., and Arutyunyan, A. V. (2020) Specific features of metabolism of biogenic amines in the hippocampus and adrenals of rats after prenatal hyperhomocysteinemia, *Zhurn. Evol. Biokhim. Fiziol.*, **56**, 724.
- 88. Kronenberg, G., Harms, C., Sobol, R. W., Cardozo-Pelaez, F., Linhart, H., et al. (2008) Folate deficiency induces neurodegeneration and brain dysfunction in mice lacking uracil DNA glycosylase, *J. Neurosci.*, **28**, 7219-7230, doi: 10.1523/jneurosci.0940-08.2008.
- 89. Milyutina, Y. P., Arutyunyan, A. V., Pustygina, A. V., Shcherbitskaya, A. D., Zaloznyaya, I. V., and Zorina, I. I. (2014) Catecholamine levels in the adrenals of pup rat pups which underwent prenatal hyperhomocysteinemia, *Sechenov Ross. Fiziol. Zhurn.*, **100**, 360-369.
- Arutyunyan, A. V., Zaloznyaya, I. V., Kerkeshko, G. O., Milyutina, Y. P., and Korenevskii, A. V. (2017) Prenatal hyperhomocysteinemia impairs hypothalamic regulation of reproductive cycles in rat progeny, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 162, 738-740, doi: 10.1007/S10517-017-3701-6.
- Saber Cherif, L., Pourie, G., Geoffroy, A., Julien, A., Helle, D., et al. (2019) Methyl donor deficiency during gestation and lactation in the rat affects the expression of neuropeptides and related receptors in the hypothalamus, *Int. J. Mol. Sci.*, 20, doi: 10.3390/ijms20205097.
- 92. Tsitsiou, E., Sibley, C. P., D'Souza, S. W., Catanescu, O., Jacobsen, D. W., and Glazier, J. D. (2011) Homocysteine is transported by the microvillous plasma membrane of human placenta, *J. Inherit. Metab. Dis.*, **34**, 57-65, doi: 10.1007/s10545-010-9141-3.
- Di Simone, N., Maggiano, N., Caliandro, D., Riccardi, P., Evangelista, A., et al. (2003) Homocysteine induces trophoblast cell death with apoptotic features, *Biol. Reprod.*, 69, 1129-1134, doi: 10.1095/biolreprod.103.015800.
- Di Simone, N., Riccardi, P., Maggiano, N., Piacentani, A., D'Asta, M., et al. (2004) Effect of folic acid on homocysteine-induced trophoblast apoptosis, *Mol. Hum. Reprod.*, 10, 665-669, doi: 10.1093/molehr/gah091.
- Kasture, V. V., Sundrani, D. P., and Joshi, S. R. (2018) Maternal one carbon metabolism through increased oxida-

- tive stress and disturbed angiogenesis can influence placental apoptosis in preeclampsia, *Life Sci.*, **206**, 61-69, doi: 10.1016/j.lfs.2018.05.029.
- Kim, J. M., Hong, K., Lee, J. H., Lee, S., and Chang, N. (2009) Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats, *J. Nutr. Biochem.*, 20, 172-176, doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.01.010.
- 97. Li, B., Chang, S., Liu, C., Zhang, M., Zhang, L., et al. (2019) Low maternal dietary folate alters retrotranspose by methylation regulation in intrauterine growth retardation (IUGR) fetuses in a mouse model, *Med. Sci. Monit.*, 25, 3354-3365, doi: 10.12659/MSM.914292.
- 98. McGee, M., Bainbridge, S., and Fontaine-Bisson, B. (2018) A crucial role for maternal dietary methyl donor intake in epigenetic programming and fetal growth outcomes, *Nutr. Rev.*, **76**, 469-478, doi: 10.1093/nutrit/nuy006.
- 99. Park, B. H., Kim, Y. J., Park, J. S., Lee, H. Y., Ha, E. H., et al. (2005) [Folate and homocysteine levels during pregnancy affect DNA methylation in human placenta], *J. Prev. Med. Public Health*, **38**, 437-442.
- 100. Mahajan, A., Sapehia, D., Thakur, S., Mohanraj, P. S., Bagga, R., and Kaur, J. (2019) Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs, *Sci. Rep.*, **9**, 17602, doi: 10.1038/s41598-019-54070-9.
- 101. Li, Y., Gao, R., Liu, X., Chen, X., Liao, X., et al. (2015) Folate deficiency could restrain decidual angiogenesis in pregnant mice, *Nutrients*, 7, 6425-6445, doi: 10.3390/ nu7085284.
- 102. Oosterbaan, A. M., Steegers, E. A., and Ursem, N. T. (2012) The effects of homocysteine and folic acid on angiogenesis and VEGF expression during chicken vascular development, *Microvasc. Res.*, 83, 98-104, doi: 10.1016/j.mvr.2011.11.001.
- 103. Lai, W. K., and Kan, M. Y. (2015) Homocysteine-induced endothelial dysfunction, *Ann. Nutr. Metab.*, **67**, 1-12, doi: 10.1159/000437098.
- 104. Chen, Y. Y., Gupta, M. B., Grattton, R., Powell, T. L., and Jansson, T. (2018) Down-regulation of placental folate transporters in intrauterine growth restriction, *J. Nutr. Biochem.*, **59**, 136-141, doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.06.003.
- Hague, W. M. (2003) Homocysteine and pregnancy, Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 17, 459-469.
- 106. Gaiday, A. N., Tussupkaliyev, A. B., Bermagambetova, S. K., Zhumagulova, S. S., Sarsembayeva, L. K., et al. (2018) Effect of homocysteine on pregnancy: a systematic review, *Chem. Biol. Interact.*, 293, 70-76, doi: 10.1016/j.cbi. 2018.07.021.
- 107. Burton, G. J., and Jauniaux, E. (2018) Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **218**, S745-S761, doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- 108. Burton, G. J., Redman, C. W., Roberts, J. M., and Moffett, A. (2019) Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications, *BMJ*, **366**, 12381, doi: 10.1136/bmj.12381.
- Eldibany, M. M., and Caprini, J. A. (2007) Hyper-homocysteinemia and thrombosis: an overview, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 131, 872-884, doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[872:HATAO]2.0.CO;2.
- 110. Harpel, P. C., Zhang, X., and Borth, W. (1996) Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis, *J. Nutr.*, **126**, 1285S-1289S, doi: 10.1093/jn/126.suppl_4.1285S.
- 111. Van der Molen, E. F., Verbruggen, B., Novakova, I., Eskes, T. K., Monnens, L. A., and Blom, H. J. (2000) Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy, *BJOG*, 107, 785-91, doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13341.x.

- 112. Sahay, A. S., Sundrani, D. P., and Joshi, S. R. (2017) Neurotrophins: role in placental growth and development, *Vitam. Horm.*, **104**, 243-261, doi: 10.1016/bs.vh.2016. 11.002.
- 113. Fujita, K., Tatsumi, K., Kondoh, E., Chigusa, Y., Mogami, H., et al. (2011) Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors, *Placenta*, 32, 737-744, doi: 10.1016/j.placenta.2011.07.001.
- 114. Kawamura, K., Kawamura, N., Sato, W., Fukuda, J., Kumagai, J., and Tanaka, T. (2009) Brain-derived neurotrophic factor promotes implantation and subsequent placental development by stimulating trophoblast cell growth and survival, *Endocrinology*, **150**, 3774-3782, doi: 10.1210/en.2009-0213.
- 115. Toti, P., Ciarmela, P., Florio, P., Volpi, N., Occhini, R., and Petraglia, F. (2006) Human placenta and fetal membranes express nerve growth factor mRNA and protein, *J. Endocrinol. Invest.*, 29, 337-341, doi: 10.1007/BF03344105.
- 116. Mayeur, S., Lukaszewski, M. A., Breton, C., Storme, L., Vieau, D., and Lesage, J. (2011) Do neurotrophins regulate the feto-placental development? *Med. Hypotheses*, **76**, 726-728, doi: 10.1016/j.mehy.2011.02.008.
- 117. Akahoshi, N., Yokoyama, A., Nagata, T., Miura, A., Kamata, S., and Ishii, I. (2019) Abnormal amino acid pro-

- files of blood and cerebrospinal fluid from cystathionine beta-synthase-deficient mice, an animal model of homocystinuria, *Biol. Pharm. Bull*, **42**, 1054-1057, doi: 10.1248/bpb.b19-00127.
- 118. Jansson, T. (2009) Novel mechanism causing restricted fetal growth: does maternal homocysteine impair placental amino acid transport? *J. Physiol.*, **587**, 4123, doi: 10.1113/jphysiol.2009.178327.
- 119. Tsitsiou, E., Sibley, C. P., D'Souza, S. W., Catanescu, O., Jacobsen, D. W., and Glazier, J. D. (2009) Homocysteine transport by systems L, A and y+L across the microvillous plasma membrane of human placenta, *J. Physiol.*, **587**, 4001-4013, doi: 10.1113/jphysiol.2009.173393.
- 120. Mori, M., Yamashita, Y., Hiroi, Y., Shinjo, S., Asato, R., et al. (1999) Effect of single essential amino acid excess during pregnancy on dietary nitrogen utilization and fetal growth in rats, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **8**, 251-257, doi: 10.1046/j.1440-6047.1999.00094.x.
- 121. Matsueda, S., and Niiyama, Y. (1982) The effects of excess amino acids on maintenance of pregnancy and fetal growth in rats, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **28**, 557-73, doi: 10.3177/jnsv.28.557.
- 122. Rees, W. D., Wilson, F. A., and Maloney, C. A. (2006) Sulfur amino acid metabolism in pregnancy: the impact of methionine in the maternal diet, *J. Nutr.*, **136**, 1701S-1705S, doi: 10.1093/jn/136.6.1701S.

PRENATAL STRESS IN MATERNAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA: DISORDERS OF THE DEVELOPMENT OF THE FETAL NERVOUS SYSTEM AND THE FUNCTIONAL STATE OF THE PLACENTA

Review

A. V. Arutjunyan^{1,2*}, G. O. Kerkeshko², Y. P. Milyutina¹, A. D. Shcherbitskaia^{1,3}, and I. V. Zalozniaia¹

 D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034 St. Petersburg, Russia; E-mail: alexarutiunjan@gmail.com
 St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110 St. Petersburg, Russia
 I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 104223 St. Petersburg, Russia

The article presents current views on maternal hyperhomocysteinemia (HHcy) as an important factor causing prenatal stress and impaired nervous system development in fetuses and newborns in early ontogenesis, as well as complications in adulthood. Experimental data demonstrate that prenatal HHcy (PHHcy) affects the morphological maturation of the brain and activity of its neurotransmitter systems. Cognitive deficit observed in the offspring subjected to HHcy in experimental studies can presumably cause the predisposition to various neurodegenerative diseases, as the role of maternal HHcy in the pathogenesis such diseases has been proven in clinical studies. The review also discusses molecular mechanisms of the HHcy neurotoxic action on the nervous system development in the prenatal and early postnatal periods, which include oxidative stress, apoptosis activation, changes in the DNA methylation patterns and microRNA levels, altered expression and processing of neurotrophins, and neuroinflammation induced by an increased production of pro-inflammatory cytokines. Special attention is given to the maternal HHcy impact on the placenta function and its possible contribution to the brain function impairments in the offspring. Published data suggest that some effects of PHHcy on the developing fetal brain can be due to the disturbances in the transport functions of the placenta resulting in an insufficient supply of nutrients necessary for the proper formation and functioning of brain structures.

Keywords: early ontogenesis, fetus, newborn, brain, prenatal (maternal) hyperhomocysteinemia, placenta, angiogenesis, neurogenesis