

УДК 577.2.04;577.122.38;577.29;618.3-06;612.64;611.81.013;575.16

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ И ПЛАСТИЧНОСТЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОТОМСТВА

Обзор

© 2023 А.В. Арутюнян^{1,4*}, Ю.П. Милютин^{1,2}, А.Д. Щербицкая^{1,3},
Г.О. Керкешко^{1,4}, И.В. Залозная¹

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

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава России, 194100 Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
194223 Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 23.11.2022

После доработки 02.02.2023

Принята к публикации 02.02.2023

Согласно современным представлениям, предрасположенность к некоторым заболеваниям, в особенности к когнитивным и психоневрологическим нарушениям, может закладываться в период эмбрионального развития. Неблагоприятные воздействия на мать во время беременности служат фактором риска развития патологии в постнатальном периоде. Несмотря на обнаруженную связь между повышенным уровнем аминокислоты гомоцистеин (ГЦ) в крови матери и нарушениями формирования мозга плода, а также когнитивным дефицитом у потомства, роль пластичности мозга в развитии этих патологий остается до сих пор мало исследованной. Настоящий обзор позволяет ознакомиться с имеющимися данными в отношении негативных эффектов гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на процессы, обеспечивающие нейрональную пластичность. Важным аспектом рассматриваемой в обзоре проблемы является возможность влияния материнской ГГЦ на пластичность мозга потомства через эпигенетические механизмы. Приведены данные об изменении под воздействием ГГЦ потенциала внутриклеточного метилирования, активности ДНК-метилтрансфераз, степени метилирования ДНК в клетках головного мозга, а также рассмотрено возможное влияние ГГЦ на модификации гистонов и экспрессию микроРНК. Поскольку плацента играет ключевую роль в транспорте питательных веществ и модуляции сигналов, поступающих от матери к плоду, нарушение ее функционального состояния, обусловленное эпигенетическими механизмами, может негативно отражаться на развитии ЦНС плода. В связи с этим в обзоре представлены данные о воздействии материнской ГГЦ на процессы эпигенетической регуляции в плаценте. Приведенные сведения имеют не только теоретическую значимость, но также представляют интерес для понимания роли эпигенетических механизмов в патогенезе заболеваний, фактором риска которых является ГГЦ: патологий беременности, сопровождающихся задержкой развития мозга плода, когнитивных нарушений в детском возрасте и развивающихся позднее психоневрологических и нейродегенеративных заболеваний, а также для поиска подходов к их профилактике с использованием нейротропных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пренатальная (материнская) гипергомоцистеинемия, эпигенетическая регуляция, плод, новорожденный, мозг, плацента, пластичность нервной системы.

DOI: 10.31857/S0320972523040012, EDN: AJXFKF

Принятые сокращения: БА – болезнь Альцгеймера; ГЦ – гомоцистеин; ГГЦ – гипергомоцистеинемия; ДНТ – дефекты нервной трубки; ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода; НДЗ – нейродегенеративные заболевания; ПЭ – преэклампсия; BDNF – нейротрофический фактор мозга; DNMT – ДНК-метилтрансфераза; HDAC – деацетилаза гистонов; LINE-1 – длинный диспергированный ДНК-повтор 1; LTP – долговременная потенциация; MeCP2 – метил-SpG-связывающий белок 2; NMDA – N-метил-D-аспартат; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин.

* Адресат для корреспонденции.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение в крови матери уровня непротиногенной серосодержащей аминокислоты гомоцистеин (ГЦ) во время беременности, получившее в современной литературе название материнской или пренатальной гипергомоцистеинемии (ГГЦ), может приводить к изменению структуры и функции различных клеток, тканей, органов и систем, вызывая нарушение гомеостаза организма плода в период эмбриогенеза, а также стойкие негативные последствия для различных систем на постнатальном этапе развития [1–4]. К настоящему времени собрано значительное количество экспериментальных доказательств, показывающих, что материнская ГГЦ способна нарушать развитие мозга плода и новорожденного [5–23] и, как следствие этого, нейropsychическое созревание и когнитивные функции потомства [5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 24–38]. Значительное количество клинических данных свидетельствует о том, что повышенный уровень ГЦ в крови матери может быть связан с риском возникновения врожденных патологий развития ЦНС у плода [39, 40]. Появились клинические исследования, в которых установлена взаимосвязь между повышенным содержанием ГЦ в крови матерей и снижением когнитивных функций и умственных способностей у их детей [41–44].

В связи с тем, что ГЦ и его метаболиты обладают выраженными нейротоксическими свойствами, в многочисленных исследованиях описан характер их воздействия на нервную систему в целом и отдельные нервные клетки в частности [45, 46]. На клеточном уровне снижение когнитивных способностей потомства под воздействием материнской ГГЦ связывают с уменьшением специфических субпопуляций нейронов головного мозга за счет активации апоптоза и задержки процесса миграции нейронов, нарушения синтеза нейромедиаторов и формирования синапсов, а также развития нейровоспаления вследствие усиленной активации астроцитов и микроглии [4]. Вместе с тем молекулярные механизмы, лежащие в основе этих функциональных изменений, остаются недостаточно исследованными. К числу наиболее изученных механизмов нейротоксического действия ГЦ относят развитие под влиянием этого соединения состояния окислительного стресса [47–49], эксайтотоксический эффект, обусловленный структурным сходством с глутаматом и осуществляемый через активацию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и метаботропных рецепторов глутамата [45, 50, 51], а также N-гомоцистеинилирование бел-

ков, приводящее к нарушению их структуры и функций [52, 53]. Несмотря на установленное наличие у ГЦ потенциала для воздействия на эпигенетические механизмы, роль этих механизмов в реализации нейротоксических и прочих негативных эффектов ГГЦ на развивающийся мозг остается мало изученной.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ, ИНИЦИИРУЕМЫЕ ГГЦ

ГЦ образуется в организме путем деметилирования незаменимой аминокислоты, метионина, поступающей в организм в составе белков пищи, поэтому обмен ГЦ неразрывно связан с биохимическим циклом превращения метионина и взаимосвязанным с ним фолатным циклом [54]. В ходе метионинового цикла под действием фермента метионинаденилтрансферазы метионин превращается в S-аденозилметионин (SAM), являющийся универсальным донором метильных групп для метилирования широкого спектра субстратов (ДНК, РНК, гистонов, фосфолипидов, катехоламинов и др.). В результате реакций метилирования, катализируемых метилтрансферазами с различной субстратной специфичностью, SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который гидролизует до ГЦ под действием S-аденозилгомоцистеингидролазы. SAH по механизму ингибирования продуктом реакции вызывает снижение активности метилтрансфераз, поэтому внутриклеточное соотношение SAM/SAH рассматривается в качестве показателя потенциальной способности клетки к метилированию [55, 56]. Реакция гидролиза SAH обратима, ее равновесие смещено в обратном направлении [56], поэтому для протекания реакции в сторону образования ГЦ необходимо поддержание его низкого уровня в клетках, которое достигается в большинстве органов и тканей путем реметилирования ГЦ до метионина, а также посредством транспорта ГЦ за пределы клетки [57]. Отмечено, что уровень общего ГЦ в крови коррелирует с содержанием внутриклеточного SAH, поэтому предполагается, что увеличение содержания ГЦ в крови через повышение SAH может приводить к снижению в клетках активности метилтрансфераз и тем самым к ингибированию процессов ДНК-метилирования [56]. Реакция реметилирования гомоцистеина с образованием метионина вызывает цикл метионина с фолатным циклом, поскольку источником метильных групп для нее служит активная форма фолиевой кислоты

(витамина В₉) 5-метил-тетрагидрофолат. Катализирует данную реакцию фермент метионин-синтаза, в качестве кофермента использующий витамин В₁₂. В некоторых тканях присутствует также фолат-независимый путь реметилирования ГЦ, в котором в качестве донора метильной группы используется аминокислота бетаин, поступающая с пищей или образующаяся в организме из холина. Удаление избытка ГЦ, находящегося в крови, осуществляется в печени и почках через катаболический путь его транссульфирования до цистеина с участием ферментов цистатионин-β-синтазы и цистатионин-γ-лиазы, использующих в качестве кофактора пиридоксальфосфат (витамин В₆). Причиной возникновения ГГЦ может являться нарушение или дисбаланс метионинового и/или фолатного циклов в результате снижения уровня в крови участвующих в метаболизме метильных групп соединений (фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и др.), генетически обусловленных нарушений активности ферментов метаболизма фолатов, в первую очередь метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), а также мутаций генов ферментов, осуществляющих транссульфирование ГЦ [58].

В последнее время активно исследуется существенная роль, которую ГГЦ может играть в различных эпигенетических модификациях, в первую очередь связанных с реакциями метилирования ДНК и гистонов [56, 59–62].

ГГЦ и процессы метилирования ДНК. 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 [63]. Изменение уровня метилирования ДНК является одним из основных эпигенетических механизмов регуляции активности генов [64], при этом считается, что метилирование приводит к ингибированию, а деметилирование — к активации транскрипции генов [65, 66]. У позвоночных метилирование ДНК вовлечено во многие процессы, связанные с развитием организма, включая регуляцию экспрессии онтогенетических генов, поддержание стабильности генома, инактивацию X-хромосомы и геномный импринтинг [67]. Метилирование ДНК осуществляется семейством ферментов ДНК-метилтрансфераз (DNMT). DNMT1 осуществляет «поддерживающее» метилирование вновь синтезированной цепи ДНК по образцу старой в процессе репликации ДНК, в то время как другие члены семейства DNMT (DNMT3a и DNMT3b) экспрессируются только в пери-

од эмбрионального развития и ответственны за установление паттернов метилирования ДНК *de novo* [62]. ДНК-метилирование осуществляется DNMT путем присоединения метильной группы к остатку цитозина в динуклеотиде CpG. Для оценки общего уровня ДНК-метилирования используют подходы, основанные на определении общего содержания 5-метилцитозина в ДНК (глобальное ДНК-метилирование) или метилирования CpG-богатых последовательностей ДНК, в частности, ретротранспозона LINE-1 (длинный диспергированный ДНК-повтор 1), а для изучения метилирования отдельных генов оценивают степень метилирования CpG в их промоторных участках [68].

Длительное время считалось, что процессы ДНК-метилирования необратимы, и установившиеся *de novo* в период эмбрионального развития паттерны метилирования отдельных генов сохраняются на протяжении всей жизни. Крупным прорывом в понимании процессов эпигенетической регуляции стало открытие возможности деметилирования ДНК и, следовательно, обратимости характера метилирования. Деметилирование ДНК осуществляется при помощи семейства белков ТЕТ (транслокационные метилцитозин диоксигеназы), которые способны превращать 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин [69, 70]. 5-Гидроксиметилцитозин сразу же привлек внимание нейробиологов, поскольку было показано, что эта эпигенетическая метка необычайно распространена в ЦНС по сравнению с другими органами [71] и содержится преимущественно в дифференцированных постмитотических нейронах, что согласуется с отмечаемым быстрым повышением уровня 5-гидроксиметилцитозина в период синаптогенеза и созревания нейронов в постнатальном мозге [72, 73].

Функциональные последствия снижения способности клеток к метилированию в результате повышения уровня SAH значительны и могут включать демиелинизацию ЦНС [74], снижение синтеза нейромедиаторов и изменение состава фосфолипидов мембраны [75], нарушение экспрессии генов и дифференциации клеток [56, 62]. Поскольку ГГЦ приводит к повышению внутриклеточного уровня SAH, являющегося ингибитором активности DNMT, закономерно предположить, что общим следствием ГГЦ является снижение ДНК-метилирования в клетках, приводящее к увеличению экспрессии специфических генов. Действительно, в исследовании *in vitro* на нейрональных стволовых клетках было показано, что воздействие ГЦ приводит к повышению внутри-

клеточного содержания SAH и снижению соотношения SAM/SAH (потенциала метилирования), сопровождающемуся снижением активности и экспрессии белков DNMT1, DNMT3a и DNMT3b и гипометилированием ДНК [61]. Вместе с тем в ряде исследований под воздействием ГГЦ и/или дефицита фолатов не наблюдалось снижения общего уровня ДНК-метилирования, а иногда отмечалось даже его повышение, сопровождавшееся увеличением степени метилирования отдельных генов и экспрессии отдельных DNMT на уровне мРНК и белка [62, 76, 77]. Скорее всего, характер влияния ГГЦ на уровень метилирования ДНК и экспрессии генов зависит от гораздо большей совокупности факторов, таких как тип клеток, внутриклеточные уровни SAH и SAM, отношение SAM/SAH, уровни других компонентов метионинового и фолатного циклов, активность ферментов, вовлеченных в эти циклы, уровень белка и активность DNMT и др. Поэтому столь различными оказываются данные, полученные *in vitro* и *in vivo* в разных экспериментальных моделях ГГЦ (введение метионина или ГЦ, диета с дефицитом фолатов, витамина B₁₂ и других доноров метильных групп, животные с мутациями генов ферментов метаболизма ГЦ) [62, 78, 79].

Значительное число исследований посвящено изучению воздействия ГГЦ на процессы метилирования в мозге взрослых животных, как модели нейродегенеративных нарушений во взрослом и старческом возрасте. Полученные данные свидетельствуют об изменениях под влиянием хронической ГГЦ содержания ДНК-метилтрансфераз, общего метилирования ДНК, метилирования CpG-богатых регуляторных областей и промоторов отдельных генов в мозге, что, по мнению авторов, может приводить к нейродегенеративным нарушениям [80–83]. Предполагается, что через влияние на степень метилирования ДНК и гистонов, а также на экспрессию микроРНК ГГЦ может вызывать дисфункцию гематоэнцефалического барьера [82].

Метилирование ДНК имеет решающее значение для развития мозга плода и для выживания нейронов в постнатальный период. Мыши с мозгом, состоящим на 95% из гипометилированных клеток (в результате условного нокаута гена *DNMT1*), умирали при рождении [84]. Животные с более низким содержанием гипометилированных клеток в мозге (30%) выживали, однако гипометилированные клетки претерпевали интенсивную клеточную гибель в течение первых трех недель постнатальной жизни [84]. Показано, что в развивающемся

мозге мыши снижение экспрессии DNMT1 в клетках-предшественниках негативно влияет на созревание и выживание нейронов и вызывает преждевременную астроглиальную дифференцировку [85].

Во время беременности, когда в эпигеноме плода устанавливаются паттерны метилирования ДНК, влияние факторов, которые изменяют биодоступность и/или перенос метильных групп, может привести к необратимым изменениям эпигенома плода. Предполагается, что нарушения развития нервной системы плода, в том числе врожденные дефекты нервной трубки (ДНТ), фактором риска которых является снижение уровня фолатов и повышенное содержание ГЦ в крови матерей, могут быть связаны с эпигенетическими регуляторными механизмами, контролирующими пролиферацию и дифференцировку нейронов [63, 86]. В мозге плодов с ДНТ 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 ДНТ. Снижение уровня метилирования ДНК в мозге плодов с ДНТ коррелировало с пониженным уровнем фолиевой кислоты и витамина B₁₂ в крови матерей [86].

Влияние пренатальной ГГЦ на уровень метилирования ДНК в мозге плодов/новорожденных в экспериментальных моделях изучено недостаточно. В одном из исследований не было отмечено изменений уровня общего метилирования ДНК в мозге новорожденного потомства самок мышей, находившихся во время беременности на диете с недостатком или избытком фолатов, что указывает на наличие гомеостатических механизмов, поддерживающих относительную стабильность уровня ДНК-метилирования в развивающемся мозге [18]. При более выраженном недостатке в пище метильных доноров (фолатов, витамина B₁₂ и холина) у самок крыс развивалась ГГЦ, сопровождавшаяся снижением в мозге плодов общего уровня метилирования ДНК, а также отношения SAM/SAH [9]. Недостаток фолатов в пище беременных самок крыс приводил также к снижению в мозге их новорожденного потомства уровня общего метилирования ДНК, общей активности DNMT, экспрессии на уровне мРНК и белка метилтрансфераз DNMT1, DNMT3a и DNMT3b [87].

Недавно проведенный полногеномный анализ метилирования промоторов генов в мозге новорожденных мышей, матери которых находились на диете с недостатком и избытком

фолатов, показал, что влияние этого метильного донора на уровень метилирования в мозге не однонаправленно и зависит от конкретного участка ДНК. Как в группе с недостатком фолатов, так и в группе с их избытком, часть промоторов генов оказалась гипометилированной, а часть — гиперметилированной, хотя при недостатке фолатов количество гипометилированных участков ДНК преобладало над числом гиперметилированных [88]. В этом же исследовании было показано, что недостаток фолатов в крови матери влияет на метилирование в мозге плода широкого ряда генов, участвующих в процессах развития нервной системы, а также в процессах нейрональной пластичности и обучения/памяти, в том числе связанных с сигнальными путями нейротрофинов [88].

В наших предыдущих работах было показано, что при ГГЦ происходит увеличение уровней предшественников нейротрофического фактора мозга *BDNF* и фактора роста нервов *NGF* в плаценте и мозге плодов [11]. *BDNF* критически важен для нейrogenеза и выживания нервных клеток, он также участвует в процессах синаптогенеза, синаптической пластичности и консолидации памяти. Отмечено, что ряд неврологических расстройств связан с нарушением эпигенетической регуляции активности его гена [89, 90]. Повышенное метилирование в промоторной области гена *BDNF* вызывает репрессию его транскрипции в результате рекрутирования метил-CpG-связывающего белка 2 (*MeCP2*, methylated-DNA binding protein 2), способствующего переходу хроматина в компактное неактивное состояние. Диссоциация *MeCP2* от промотора гена *BDNF* вследствие снижения метилирования ДНК приводит к ремоделированию хроматина в активное состояние и активации гена *BDNF* [91, 92], что в дальнейшем может вносить свой вклад в процессы нейрональной пластичности [93]. Влияние ГГЦ на эпигенетическую регуляцию активности генов нейротрофинов, в частности, *BDNF* и *NGF*, пока остается малоизученным, хотя подобные гипотезы были высказаны ранее [94, 95]. Отмечено, что при различных стимулах окружающей среды экспрессия гена *BDNF* может регулироваться эпигенетическими механизмами, такими как метилирование ДНК, модификации гистонов, процессы, протекающие при участии микроРНК [89, 96]. Возможность функционирования подобных механизмов при ГГЦ подтверждается данными о том, что однократное введение взрослым самцам крыс метионина способно приводить к повышению уровня метилирова-

ния и снижению экспрессии гена *BDNF* в гиппокампе [97]. Показано, что материнская диета с дефицитом доноров метильных групп (фолиевой кислоты, витаминов B_{12} и B_6) у мышей приводит к снижению уровня *BDNF* в гиппокампе взрослого потомства [98]. С другой стороны, добавление в пищу беременных самок мышей фолиевой кислоты предотвращало повышение уровня метилирования и снижение экспрессии гена *BDNF* в гиппокампе потомства, вызванное материнской диетой с высоким содержанием жиров [99].

Приведенные данные указывают на жизненно важную роль процессов ДНК-метилирования в программировании нормального развития нервной системы в раннем онтогенезе и свидетельствуют о том, что материнская ГГЦ через нарушение ДНК-метилирования способна оказывать негативное влияние на развитие мозга плода.

ГГЦ и посттрансляционные модификации гистонов. Метилирование гистонов изменяет структуру хроматина, что определяет доступ транскрипционных факторов к регуляторным сайтам ДНК и, следовательно, оказывает влияние на экспрессию генов [100]. Изучению моно- (*me*), ди- (*me2*) и триметилирования (*me3*) α -кислотных гистонов H3 и H4 по остаткам лизина (K) придается в настоящее время важное значение, так как считается, что некоторые виды рака и дефекты развития связаны с нарушением этого процесса [101]. Метилирование лизина гистонов обеспечивает активацию или репрессию транскрипции в зависимости от положения лизина и степени его метилирования. Как правило, метилирование гистона H3 по остаткам лизина в положениях 4, 36 и 79 (H3K4, H3K36 и H3K79) считается маркером активной транскрипции, тогда как метилирование H3K9, H3K27 и H4K20, как полагают, связано с конденсированным и транскрипционно-неактивным состоянием хроматина [101]. Особый интерес представляет регуляция уровня метилирования гистона H3 по лизину в положении 4 (H3K4), нарушение которого на уровне ЦНС ассоциируется с различными неврологическими заболеваниями, в том числе с когнитивными нарушениями [102]. Метилирование H3K4 связано с повышенной активностью транскрипции генов, связанных с нейrogenезом, а подавление триметилирования H3K4me3, напротив, ингибирует их экспрессию, что указывает на важную роль характера процесса метилирования гистонов для развития и функционирования нейронов в центральной нервной системе [96]. Поскольку SAM является субстратом для

гистон-метилтрансфераз, а SАН – их ингибитором, уровень ГЦ может влиять на метилирование гистонов [62]. Недавние исследования позволяют полагать, что метиониновый цикл является ключевой метаболической сенсорной системой, которая опосредует независимое от рецепторов распознавание сигналов, связанных с метаболизмом, и модулирует SAM/SАН-зависимое метилирование гистонов в физиологических условиях и при развитии различных заболеваний [103, 104].

Ацетилирование и деацетилирование гистонов является другой важной разновидностью эпигенетической регуляции [62]. Степень ацетилирования гистонов находится в обратной связи со степенью метилирования ДНК [105]. Ацетилирование гистонов, осуществляемое ферментами ацетилазами по остаткам лизина, добавляет отрицательный заряд гистонам и характерно для транскрипционно активного, некомпактного хроматина [106], тогда как деацетилирование гистонов при помощи деацетилаз гистонов (HDAC) приводит к конденсации хроматина и инактивации транскрипции генов [107]. Таким образом, ацетилирование нуклеосомных гистонов играет важную роль в переключении между пермиссивной и репрессивной структурами хроматина.

Модификации гистонов, в первую очередь их метилирование и ацетилирование, играют значительную роль в процессах нейрогенеза и нейрональной пластичности [96]. Путем изменения экспрессии специфических нейрональных генов они способны влиять на процессы дифференциации нейронов, роста аксонов, морфогенез дендритных шипиков. При помощи модификаций гистонов, наряду с другими эпигенетическими механизмами, осуществляется регуляция экспрессии синаптических белков и молекул, участвующих в процессах синаптической пластичности, таких как BDNF [89, 96].

До сих пор нет прямых доказательств участия ГЦ в ацетилировании гистонов, но предполагается, что посредством изменения уровня метилирования ДНК ГЦ может изменять количество HDAC, образующих комплекс с метил-СpG-связывающими белками, в частности, MeCP2, и таким образом влиять на степень ацетилирования гистонов [62]. Еще один механизм нарушения модификации гистонов под влиянием ГЦ может быть связан с N-гомоцистеинилированием остатков лизина молекул гистонов, что препятствует их нормальному ацетилированию/метилированию [53]. Результаты исследований на клеточных куль-

турах показывают, что ГЦ, помимо влияния на процессы ДНК-метилирования, может вызывать изменения экспрессии метилтрансфераз и ацетилтрансфераз, модифицирующих гистоны [108]. В сердечной ткани мышей при воздействии ГЦ, наряду со снижением активности HDAC1, отмечалось повышение степени ацетилирования по лизину 9 гистона H3 (H3K9ac) [109]. Хроническая ГЦ вызывала повышение уровня H3K9ac и ацетилированного по лизину 12 гистона H4 (H4K12ac) в коре мозга крыс, что может быть связано с индуцируемыми ГЦ нейровоспалительными процессами [110]. Индуцированное ГЦ гипометилирование ДНК и гиперацетилирование гистонов, вызывающее несвоевременную активацию транскрипции различных генов, может сделать ткань мозга более чувствительной к различным повреждениям, в частности, вызванным ишемией-реперфузией [110]. Введение метионина приводило к увеличению в мозге мышей уровня метилирования промотора гена *RELN*, сопровождавшемуся снижением экспрессии белка рилин, ответственного за регуляцию миграции нейронов и формирование слоистой структуры коры в развивающемся мозге, а также за модуляцию синаптической пластичности. При этом введение ингибиторов HDAC увеличивало количество ацетилированных гистонов H3 и снижало метилирование гена *RELN* в мозге [111, 112].

Во время беременности состояние плацентарной гипоксии через различные эпигенетические механизмы (ДНК-метилирование, модификации гистонов, экспрессия микроРНК) может вызывать нарушение развития нервной системы плода, негативно влияя на процессы пролиферации и дифференцировки нервных и эндотелиальных клеток [113, 114]. В модели задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), вызванной плацентарной недостаточностью, сопровождавшейся гипоксией, у потомства крыс наблюдалось увеличение уровня ГЦ и SАН, гипометилирование ДНК, снижение экспрессии *DNMT1* и существенное увеличение содержания ацетилированного гистона H3 в печени [115]. Несбалансированное питание матери через зависимые от метаболических сдвигов эпигенетические механизмы также может оказывать негативное влияние на развитие потомства. Как было отмечено выше, материнская диета с высоким содержанием жиров вызывала гиперметилирование и снижение активности генов, кодирующих BDNF и субъединицу NR2B рецептора NMDA (*GRIN2B*) в мозге потомства [99]. У потомства самок крыс, получавших во время

беременности пищу с высоким содержанием метионина, наблюдалось повышение уровня ГЦ в сыворотке крови, сопровождавшееся гипометилированием ДНК, снижением уровня триметилированного по лизину 9 гистона H3 (H3K9me3) и увеличением H3K9ac в печени [116].

Таким образом, помимо изменения степени метилирования ДНК, материнская ГЦ может влиять на экспрессию генов, контролирующую развитие мозга плода, через воздействие на механизмы посттрансляционных модификаций гистонов (метилирование, ацетилирование), а также путем непосредственного связывания ГЦ с молекулами гистонов (гомоцистеинилирование).

ГЦ и экспрессия микроРНК. Влияние ГЦ на экспрессию микроРНК мало изучено по сравнению с его воздействием на процессы метилирования ДНК и модификации гистонов. Установлено, что ГЦ вызывает дисфункцию гематоэнцефалического барьера, влияя на метилирование ДНК и гистонов, а также на уровни микроРНК. Показано, что ГЦ индуцирует в эндотелиальных клетках мозга увеличение экспрессии более двадцати микроРНК с наибольшим повышением уровня miR29b, которая вызывает снижение уровня DNMT3b и последующее увеличение активности металлопротеиназы ММР-9, что может привести к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [82]. Материнская ГЦ, вызванная дефицитом метильных доноров в пище самок крыс во время беременности, приводила к нарушениям развития и повышению в мозге плодов уровней микроРНК let-7a и miR-34a, экспрессия которых зависит от степени метилирования ДНК [9]. Считается, что обе эти микроРНК участвуют в различных этапах развития мозга и могут играть определенную роль в возникновении ДНТ. Let-7 оказывает воздействие на регуляторные пути, контролирующие пролиферацию и дифференцировку нервных клеток, тесно связанные с возникновением ДНТ. Гены-мишени, на которые воздействует miR-34a, вовлечены в регуляцию клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки и поддержания функций нейронов. Повышение уровня miR-34a в мозге новорожденных крысят, матери которых получали пищу с дефицитом фолатов, сопровождалось усилением апоптоза в коре и гиппокампе [19]. К моменту отнятия от груди у потомства матерей с пищевым дефицитом метильных доноров наблюдалось снижение содержания в мозге miR-34a, а также miR-23, являющейся, помимо регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, ключевым фактором миелинизации [10].

Приведенные данные свидетельствуют о возможности влияния материнской ГЦ на процессы эпигенетической регуляции (метилирования ДНК, модификаций гистонов и экспрессии микроРНК) в различных тканях развивающегося плода, в том числе в его мозге. Помимо нарушений эпигенетических механизмов в ЦНС плода, материнская ГЦ может также оказать негативное воздействие на эпигенетическую регуляцию формирования и функционирования плаценты — временного органа, имеющего ключевое значение для нормального развития плода.

Эпигенетические модификации в плаценте при воздействии ГЦ. Предполагается, что исходная причина многих нейроповеденческих расстройств у потомства может заключаться в патофизиологических изменениях в плаценте матери во время внутриутробного развития, в том числе опосредованных эпигенетическими механизмами [117]. Процессы эпигенетической регуляции, связанные с метилированием ДНК, модификацией гистонов и экспрессией микроРНК, играют существенную роль в развитии плаценты, принимая участие в пролиферации клеток трофобласта, миграции, инвазии, апоптозе и ангиогенезе [117]. Отмечено, что выработка плацентой определенных факторов и контроль трансплацентарного транспорта различных соединений служат одним из механизмов регуляции развития мозга плода [118]. Наличие тесной связи между плацентой и мозгом плода позволило исследователям сделать вывод о существовании регуляторной оси «плацента → мозг плода» [118–120]. Изучение взаимодействия плаценты и мозга плода на пренатальном этапе развития может открыть новые возможности для ранней диагностики и лечения нейроповеденческих расстройств постнатального периода [118]. Вместе с тем роль в этом взаимодействии эпигенетических механизмов, проявляющихся в физиологических условиях в изменении экспрессии в плаценте специфических генов в ответ на изменяющиеся потребности плода, а также возможные нарушения эпигенетической регуляции в плаценте под влиянием неблагоприятных пренатальных факторов и их последствия для морфологического и функционального развития мозга плода, пока еще слабо изучены [117].

Изменение пула доноров метильных групп во время беременности может привести к нарушению эпигенетической модификации макромолекул в плаценте. Установлено, что избыток ГЦ и недостаток фолатов и других метильных доноров оказывает действие на экспрессию генов плаценты и плода

за счет изменения профиля метилирования ДНК [63, 86, 121].

Недостаток фолатов в пище матерей вызывал нарушение происходящего до формирования плаценты процесса децидуализации стромальных клеток эндометрия матки, играющего важнейшую роль для выживания эмбриона на ранних стадиях имплантации [122]. Нарушение децидуализации материнского эндометрия под влиянием дефицита фолатов сопровождалось множественным изменением профилей метилирования генов, в том числе участвующих в процессе децидуальной трансформации [122].

Влияние соотношения уровней в крови фолиевой кислоты и ГЦ на степень общего ДНК-метилирования в плаценте было изучено в экспериментах на беременных самках крыс [123]. Потребление с пищей совместно ГЦ и фолиевой кислоты, несмотря на повышение уровня ГЦ в крови, не влияло на основные показатели одноуглеродного метаболизма (SAM, SAH и отношение SAM/SAH) в печени матерей и плаценте, при этом уровень общего ДНК-метилирования в плаценте животных этой группы был достоверно выше по сравнению с животными, принимающими исключительно фолиевую кислоту [123]. Вместе с тем диета с дефицитом фолиевой кислоты и высоким содержанием ГЦ вызывала снижение потенциала метилирования, что выражалось в повышении уровня SAH в печени матерей, снижении содержания SAM в плаценте, а также снижении отношения SAM/SAH в обоих этих органах с одновременным снижением степени общего ДНК-метилирования в плаценте. Уровень общего ДНК-метилирования в плаценте имел положительную корреляцию с содержанием фолатов в крови и плаценте и обратную корреляцию с уровнем ГЦ в крови [123]. У женщин с генетически обусловленным снижением активности фермента биосинтеза фолатов МТГФР была отмечена сходная негативная ассоциация уровня метилирования ДНК в плаценте с содержанием ГЦ в крови и положительная корреляция этого показателя с уровнем в крови фолатов [124]. Вместе с тем степень ДНК-метилирования в плаценте может определяться не только уровнем фолатов и ГЦ, но и содержанием в крови витамина В₁₂, поскольку отмечено, что избыток фолатов при одновременно пониженном содержании витамина В₁₂ также вызывает снижение уровня общего ДНК-метилирования в плаценте крыс [125]. Таким образом, характер влияния ГЦ на ДНК-метилирование в плаценте может различаться в зависимости от степени доступности фолатов и витамина В₁₂.

Повышение уровня ГЦ при достаточном содержании этих микронутриентов в крови может приводить к интенсификации процессов метилирования, возможно, за счет повышения содержания в крови метионина, являющегося источником метильных групп. С другой стороны, высокое содержание в крови ГЦ на фоне дефицита фолатов и/или витамина В₁₂ вызывает повышение уровня SAH, являющегося ингибитором метилтрансфераз, а также снижение содержания донора метильных групп SAM, что, вероятно, является причиной ингибирования процессов ДНК-метилирования в плаценте.

В модели ЗВУР, вызванной фолат-дефицитной диетой, у самок мышей наблюдалось понижение содержания SAH в крови матери, снижение уровня общего ДНК-метилирования и метилирования ретротранспозонов *LINE-1* в плаценте и мозге плода, а также увеличение уровня кодируемого *LINE-1* белка ORF1p в тканях плода [126]. Авторы предполагают, что дефицит фолатов может через деметилирование и активацию *LINE-1* вызывать усиление процессов ретротранспозиции внутри генома, приводящее к его нестабильности и в конечном итоге к развитию ЗВУР [126].

Поскольку исследования, в которых изучалась бы прямая зависимость между уровнем ГЦ и/или фолатов в крови матери и эпигенетическими изменениями в плаценте, крайне скудны, мы сочли нужным в этом разделе привести также данные, касающиеся эпигенетических изменений в плаценте при преэклампсии (ПЭ) — патологии беременности, как правило, сопровождающейся повышенным уровнем ГЦ в крови матери [127]. При состоянии ПЭ было отмечено снижение уровня общего метилирования ДНК в плаценте [128]. У женщин с более тяжелой ранней формой ПЭ в ткани плаценты наблюдалось снижение содержания SAM и уменьшение уровня метилирования гена плацентарного фактора роста *PIGF*, а также отрицательная корреляция между этими двумя показателями, позволяющая предположить между ними причинно-следственную связь [60]. Следует отметить, что *PIGF*, синтезируемый плацентой, способен достигать мозга плода и действовать в качестве важного регулятора ангиогенеза мозга [129]. При изучении возможной роли эпигенетических механизмов в развитии ПЭ особое внимание уделяется эпигенетической регуляции процесса инвазии клеток вневорсинчатого трофобласта, нарушение которого, как предполагают, является одной из основных причин развития ПЭ. Было установлено, что

прием фолиевой кислоты, уровень которой обычно снижен при ПЭ, увеличивает инвазивный потенциал клеток плацентарного трофобласта [130]. При этом наблюдалось усиление активности генов, способствующих инвазии, и снижение активности генов, препятствующих этому процессу, во многих случаях сдвиги в активности генов сопровождались соответствующими изменениями уровня метилирования CpG их промоторных регионов [130]. В плацентах женщин с ПЭ было отмечено снижение уровня гистонов H3K4me3 и H3K9ac в клетках вневорсинчатого трофобласта, что может являться одной из причин или индикатором нарушения инвазии этих клеток [131]. В эндотелиальных клетках, выделенных из плацент женщин с ПЭ, наблюдалось повышение уровня экспрессии метилированных гистонов H3K9me2 и H3K9me3, предположительно, связанное с развитием гипоксии и окислительного стресса при ПЭ [132].

Среди прочих эпигенетических механизмов материнская ГГЦ может также оказывать воздействие на функции плаценты посредством изменения экспрессии специфических микроРНК. Значительное количество микроРНК, обнаруживаемых в плаценте, экспрессируется из кластера генов, расположенного на хромосоме 19 (C19MC). В плаценте человека экспрессия кластера C19MC обнаруживается уже на пятой неделе беременности [133]. Гиперэкспрессия кластера C19MC приводит к снижению миграции трофобласта, что указывает на потенциальную роль этого кластера микроРНК в качестве ингибитора миграции, уменьшения ремоделирования спиральных артерий и ишемии плаценты при ПЭ [134]. Другой кластер микроРНК, обнаруженный в плаценте, расположен на хромосоме 14 (C14MC) и кодирует несколько видов микроРНК, которые участвуют в регуляции ключевых физиологических процессов, таких как подавление иммунитета, противовоспалительный и антигипоксический ответ [135]. В отличие от C19MC, экспрессия микроРНК кластера C14MC снижается по мере прогрессирования беременности, указывая на то, что регулируемое повышение и/или понижение экспрессии многочисленных микроРНК на протяжении беременности способствует правильному развитию и функционированию плаценты [136, 137].

Наибольшее число исследований уровня микроРНК в плаценте проведено в аспекте изучения патогенеза ПЭ. Во многих исследованиях обнаружено, что активность miR-210, ключевого фактора ответа на гипок-

сию, конститутивно повышена в плаценте и плазме при ПЭ, вследствие чего ее, наряду с miR-155, регулирующей процессы плацентарного ангиогенеза, рассматривают в качестве предикторов развития ПЭ [138, 139]. Это согласуется с представлениями о том, что одной из причин развития ПЭ являются аномалии плацентарного ангиогенеза, приводящие к состоянию гипоксии. Предполагается, что изменение спектра и уровня микроРНК при ПЭ может вызывать снижение пролиферации и инвазии трофобласта, а также нарушения ангиогенеза, наблюдаемые при данной патологии [140–142]. Помимо повышения уровня miR-210 и miR-155, при ПЭ в плаценте наблюдается активация еще более 10 связанных с окислительным стрессом микроРНК, в том числе miR-29b [143]. Отмечено, что повышение уровня miR-29b усиливает процессы апоптоза в культуре клеток трофобласта, снижает их способности к инвазии и ангиогенезу [141]. С другой стороны, снижение уровня miR-29b в клетках трофобласта приводит к значительному повышению экспрессии генов *DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, деацетилазы сиртуина (*SIRT1*), сопровождающемуся повышением общего метилирования ДНК и снижением общего ацетилирования белков [144].

Дисрегуляция под влиянием материнской ГГЦ эпигенетических механизмов (ДНК-метилирование, модификации гистонов и экспрессия микроРНК), играющих важную роль в морфологическом и функциональном развитии плаценты, может служить одной из причин неполного формирования ее сосудистого дерева, нарушения транспортных и секреторных функций плаценты, следствием чего могут являться наблюдаемые при ГГЦ задержка роста плода и нарушение развития его ЦНС.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ И ПЛАСТИЧНОСТЬ МОЗГА

Наиболее широко распространенная в настоящее время гипотеза заключается в том, что долговременная память сохраняется в виде стабильных, вызванных обучением изменений в синаптических связях. Эта гипотеза синаптической пластичности памяти подтверждается обширными экспериментальными данными, собранными в ходе более чем 50-летних исследований, начиная с 70-х гг. прошлого столетия. В последнее время становится все более очевидным, что долговременная память сохраняется главным образом в виде эпигенетических и геномных изменений в нервных клетках.

Синаптическая пластичность может опосредовать быстрое, но относительно кратковременное, максимум в несколько часов, запоминание усвоенной информации. Высказываются предположения о том, что новая память сохраняется путем синаптических изменений, пока она оценивается на предмет ее значимости для организма: если ее значимость превышает некоторое пороговое значение, память затем переносится в ядра нейронов для постоянного хранения [145].

Значительное количество проведенных исследований подтвердило, что эпигенетическая регуляция экспрессии генов, связанных с нейрональной пластичностью, играет существенную роль в формировании и консолидации обучения и памяти, а метилирование ДНК и модификации гистонов являются наиболее важными способами подобной нейро-эпигенетической регуляции [96, 146]. Эпигенетические механизмы (метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование гистонов) вовлечены в регуляцию процессов пролиферации нервных стволовых клеток, дифференцировки и созревания нейронов, роста нейрональных отростков, влияют на плотность дендритных шипиков нейронов, формирование синапсов и синаптическую пластичность [96, 146]. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что метилирование ДНК и модификации гистонов в гиппокампе синхронно регулируют транскрипцию генов при формировании и хранении памяти [147, 148]. Исследования, проведенные на животных моделях неврологических расстройств, показали эффективность использования ингибиторов модификаций гистонов для восстановления нарушенной синаптической пластичности [96].

Нарушение регуляции эпигенетических механизмов вовлечено в развитие различных патологических состояний, начиная от стресса и депрессии и заканчивая тяжелыми нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) [149]. Стойкие эпигенетические изменения могут быть вызваны краткосрочными и долгосрочными стрессорными эффектами, что позволяет предположить возможность влияния факторов окружающей среды на пластичность нейронов путем изменения эпигенетической регуляции в головном мозге. Отмечено, что при хроническом стрессе происходит уменьшение длины и разветвления апикальных дендритов, снижение количества и нарушение функций синапсов на шипиках пирамидных нейронов медиальной префронтальной коры, области CA3 гиппокампа, а также нейронов

гранулярных клеток зубчатой извилины [150, 151]. В последние годы представлены доказательства того, что эпигенетические модификации особенно восприимчивы к воздействию стрессоров в период внутриутробного и неонатального развития [152]. В подтверждение этого в экспериментах на беременных самках мыши показано, что пренатальный стресс матери сопровождается повышенной экспрессией *DNMT1* и *DNMT3A* в ГАМКергических интернейронах плодов на эмбриональных стадиях развития, вызывая в дальнейшем подобное шизофреническое поведение у потомства [153]. Также отмечено, что воздействие психического стресса в течение первой недели жизни у новорожденных крыс изменяет статус метилирования ДНК в промоторной области гена глюкокортикоидного рецептора в головном мозге, что приводит к долгосрочному аномальному поведению [154].

Помимо психологического внутриутробного и перинатального стресса, на развитие нервной системы и дальнейшее функционирование мозга путем изменения эпигенетического статуса могут повлиять и неблагоприятные внешние факторы, такие как недостаточное питание матери, воздействие на организм матери и плода токсических веществ окружающей среды, злоупотребление наркотиками и алкоголем и др. [155]. Материнская ГГЦ также может рассматриваться как разновидность метаболического пренатального стресса, оказывающего долгосрочное неблагоприятное влияние на развивающийся плод и, прежде всего, на его нервную систему [4]. В проведенных нами исследованиях было установлено, что экспериментальная материнская ГГЦ вызывает нарушение развития нервной системы плода, что приводит к снижению устойчивости клеток мозга новорожденных к окислительному стрессу, а в последующем — к изменению гипоталамической регуляции репродуктивных циклов [156] и угнетению когнитивной функции у взрослых животных [12, 26]. Достаточно подробно были изучены последствия и нейротоксические эффекты пренатальной ГГЦ, которые у крысят наблюдаются в постнатальном периоде. Установлено, что перенесенная пренатальная ГГЦ вызывает снижение числа NeuN-позитивных нейронов, увеличение GFAP-позитивных астроцитов и Iba1-позитивных микроглиальных клеток, а также повышение уровня фосфорилирования p38 MAPK в теменной коре и гиппокампе потомства крыс в раннем постнатальном развитии. Наряду с этим, в коре детенышей отмечалось увеличение уровня и активности каспазы-3.

Материнская ГГЦ оказывала негативное влияние на нейрогенез и синаптогенез, что выражалось у плодов и новорожденного потомства в замедлении пролиферации и дифференциации нейрональных стволовых клеток гиппокампа, уменьшении количества нейронов коры мозга [157], нарушении миграции нейронов и снижении уровня принимающих участие в этом процессе семафорина 3Е (SEMA3Е) и молекул адгезии нервных клеток NCAM [5, 23], снижении уровня синаптофизина и зрелой формы BDNF [23, 157]. Исследование на ранних сроках постнатального развития структурной и ультраструктурной организации коры и гиппокампа у потомства крыс, перенесшего пренатальную ГГЦ, выявило дегенеративные изменения нейронов: лизис оргanelл в цитоплазме, разрушение митохондрий, накопление лизосом и появление большого количества глиальных клеток [13, 14]. При этом сравнительный анализ изменений в гиппокампе и коре продемонстрировал участие различных механизмов гибели нейрональных клеток, обусловленное особенностями развития данных областей мозга, что в конечном итоге приводит к различиям в их уязвимости для пренатальной ГГЦ. Таким образом, перенесенная пренатальная ГГЦ вызывает развитие нейровоспалительных процессов в коре и гиппокампе у крысят уже на ранних этапах постнатального развития, что может явиться предпосылкой к формированию у них в дальнейшем выраженных когнитивных нарушений, которые мы наблюдали в более поздний период постнатального развития у половозрелого потомства. Установлено, что структуры гиппокампа более уязвимы к действию ГЦ, чем кортикальные структуры [158, 159]. Исследовательское поведение и психомоторные способности, которые в первую очередь связаны с такими областями мозга, как мозжечок и различные области коры, менее восприимчивы к повреждению, вызванному ГЦ, которое оказывает негативное воздействие на пространственное обучение и долгосрочную память, связанные с гиппокампом, кратковременная рабочая память, по-видимому, меньше подвержена повреждению ГЦ [160]. Нами впервые были получены данные о том, что нарушение кратковременной и долговременной памяти у потомства крыс, перенесшего пренатальную ГГЦ, сопровождается снижением моноаминергической передачи в гиппокампе [26]. Наряду с этим, показано истощение содержания катехоламинов в надпочечниках и повышение уровня норадреналина и адреналина в крови потомства крыс после перенесенной прена-

тальной ГГЦ, что может быть причиной развития тревожного состояния и увеличения ошибок в процессе обучения [26, 161]. Изменения нейротрансмиттерной передачи в головном мозге, прежде всего, в гиппокампе, могут явиться причиной развития нарушений памяти и обучения, отмечаемых нами при проведении экспериментов в 8-лучевом лабиринте, в тесте распознавания новых объектов [26] и водного теста Морриса [12]. Нами также установлено, что пренатальная ГГЦ может иметь долговременные последствия в постнатальном периоде, приводя не только к когнитивному дефициту, но и к нарушению регуляции репродуктивной функции. Выявлено нарушение гипоталамической регуляции репродуктивных циклов, в частности процессов, связанных с формированием преовуляторного пика гонадотропин-рилизинг гормона у самок крыс, перенесших пренатальную ГГЦ [156]. Показано также, что действие пренатальной ГГЦ на нейромедиаторные системы гипоталамуса, участвующие в регуляции репродуктивной системы самок крыс, обусловлено не повышением уровня ГЦ в крови потомства в ранний постнатальный период, а его нейротоксическим влиянием на формирование ЦНС при внутриутробном развитии плода.

При исследовании влияния ГГЦ на процессы синаптической пластичности у взрослых животных были отмечены изменения долговременной потенциации (LTP), однако направленность этих изменений различалась в зависимости от концентрации ГЦ и длительности его воздействия [162–166]. В модели пренатальной ГГЦ также наблюдалось снижение LTP у потомства [38]. В рамках изучения ГЦ, как фактора риска развития болезни Альцгеймера (БА), было показано, что хроническая ГГЦ у взрослых животных приводит к снижению количества нейронов гиппокампа, уменьшению числа их дендритных отростков, общего числа дендритных шипиков и количества шипиков грибовидной формы [166–169], что также было отмечено в отношении синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в модели пренатальной ГГЦ [38]. Помимо влияния на морфологию нейрональных отростков, хроническая ГГЦ может оказывать воздействие на синаптическую передачу посредством изменения экспрессии ключевых пре- и постсинаптических белков. У взрослых животных под влиянием ГГЦ в гиппокампе наблюдалось снижение уровней пресинаптических белков синаптофизина, синапсина I, синаптотагмина, MAP-2 (ассоциированный с микротрубочками белок 2) и постсинаптических белков PSD95

(белок постсинаптической плотности 95) и SAP-97 (синапс-ассоциированный белок 97) [166–172], а также субъединиц NR1 и NR2A рецептора NMDA [166, 167]. В модели материнской ГЦ у потомства различного возраста отмечалось снижение экспрессии субъединицы NR1 на уровне мРНК [38] или белка [32]. Одним из вариантов воздействия ГЦ на механизмы нейрональной пластичности является модификация нейрональных белков. В опытах на линии клеток гиппокампа в условиях недостатка фолатов, приводившего к повышению уровня ГЦ, наблюдалось усиление гомоцистеинилирования и агрегации моторных белков микротрубочек динеина и кинезина, необходимых для развития нейронов и формирования синапсов [173]. Кроме того, во многих исследованиях под влиянием ГЦ отмечались гиперфосфорилирование тау-белка и агрегация β -амилоида, являющиеся причиной когнитивных нарушений и НДЗ, связанных со снижением синаптической пластичности [166–169].

Воздействие на организм ГЦ, вызывая нарушения на клеточном уровне, может привести к серьезным клиническим проявлениям. Интересно, что черная субстанция, гиппокамп, кора головного мозга, а также мозжечок, то есть ключевые структуры для патогенеза болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и фетального алкогольного синдрома, являются предпочтительными местами проявления нейротоксического действия ГЦ в головном мозге [174–176]. Изменение уровня ГЦ во время беременности является важным фактором программирования экспрессии ключевых генов, регулирующих активность и пластичность нейронов мозга плода и потомства, при этом повышение содержания его предшественника метионина в крови матери связано с развитием у потомства поведенческого фенотипа, характерного для шизофрении и других основных психоневрологических заболеваний [20, 177]. Во многих исследованиях повышенный уровень ГЦ во взрослом возрасте рассматривается как потенциальный фактор риска развития БА [178], в отдельных исследованиях высказаны предположения о том, что пренатальная ГЦ может способствовать развитию БА у взрослого потомства [179, 180].

На основании анализа имеющихся данных Н.В. Гуляевой была выдвинута концепция о сходстве основных молекулярных механизмов, участвующих в нейропластичности и нейропатологии, и сформулировано положение о том, что изменение нормальной пластичности при нейропатологии не означает

исчезновения способности к пластичности, но свидетельствует об изменении формы пластичности [181, 182]. Это наглядно проявляется в раннем онтогенезе, когда мозг особенно чувствителен к воздействию нейротоксических факторов, и в зависимости от силы и интенсивности этих воздействий благодаря изменению формы нейропластичности могут преимущественно проявляться адаптивные свойства нервной системы либо возникнуть предпосылки для развития в краткосрочной или долгосрочной перспективе нейродегенеративных процессов.

Был достигнут значительный прогресс в том, чтобы соотнести aberrантный эпигенетический контроль, наблюдаемый при НДЗ, с дефектными процессами развития нервной системы, приводящими к порокам развития и нарушениям функций, наблюдаемым при этих заболеваниях. В то время как отдельные эпигенетические модификации далеко не всегда сопровождаются изменением фенотипа, их накопление с течением времени потенциально может привести к этому. Со временем и при непрерывном воздействии отмечается повышение чувствительности к ним систем мозга и увеличивается вероятность того, что последующие эпигенетические изменения сформируют фенотип заболевания. Установлено, что нарушение регуляции эпигенома мозга связано с рядом неврологических дисфункций, а aberrантное метилирование ДНК и модификации гистонов наблюдаются при шизофрении, аутизме, посттравматическом стрессовом расстройстве и БА [183]. В настоящее время сложилось четкое представление о том, что развитие мозга — это процесс, длящийся всю жизнь и чувствительный как к генетическим факторам, так и к факторам окружающей среды. В то время как генетический код инвариантен, эпигенетические изменения, происходящие в критические периоды и обусловленные нарушением процессов метилирования ДНК и модификации гистонов, могут привести к ухудшению пластичности мозга и увеличить риск снижения когнитивных способностей в дальнейшей жизни. Хотя критические периоды преимущественно связаны с ранним развитием мозга, они происходят на протяжении всей жизни: формирование гамет, внутриутробное развитие, половое созревание и репродуктивное старение — все это переходные периоды, которые сверхчувствительны к воздействию неблагоприятных факторов на репродуктивную функцию [183].

Дальнейшему выявлению механистических взаимосвязей между нарушениями эпи-

генетических механизмов и дефектами развития нервной системы должны способствовать инновационные исследования, использующие различные подходы к редактированию эпигенома [184]. Поскольку на изменения эпигеномных показателей могут влиять экологические факторы, будущие исследования должны показать, каким образом негативные экологические воздействия могут приводить к дискретным эпигеномным изменениям и тем самым вносить вклад в патофизиологию НДЗ. Использование отдельных эпигенетических изменений в качестве диагностических инструментов может помочь в ранней и правильной диагностике НДЗ. Ранняя диагностика имеет большое значение, поскольку во время эмбриогенеза и ранней постнатальной жизни развивающийся мозг динамически адаптируется к внешним стимулам [185], что может быть использовано для противодействия определенным нарушениям.

В связи с тем, что в ряде случаев в основе отставания развития нервной системы и/или психических расстройств, включая заболевания, которые проявляются на разных этапах жизни, такие как тяжелые формы депрессии, шизофрения, БА и др., лежит нарушение метилирования в развивающемся мозге из-за унаследованных мутаций и эпигенетических нарушений, перспективным для терапии подобных расстройств видится использование доноров метильных групп. Применение SAM в качестве универсального метильного донора продемонстрировало эффективность в лечении нервно-психических заболеваний на протяжении всей жизни, причем было предложено начать его как можно раньше, что повышает терапевтические эффекты и/или потенциальное предотвращение проявления болезни. Что касается эффективности терапии у лиц с существующими психическими расстройствами, то имеются веские доказательства в поддержку использования SAM при лечении депрессивных расстройств. SAM рекомендуется использовать в качестве варианта терапии второй линии после неадекватного ответа на лечение обычными антидепрессантами [186]. Благодаря благоприятному профилю безопасности SAM может быть особенно подходящим для лечения депрессии у детей, подростков и беременных женщин. Однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для подтверждения его использования среди этих потенциально уязвимых групп населения. Новые исследования были сосредоточены на функции SAM как потенциального средства при терапии БА, являющейся прогрес-

сирующим и необратимым заболеванием без эффективного лечения. Ряд факторов риска усугубляют БА, включая дефицит фолиевой кислоты и витамина B₁₂. SAM продемонстрировал положительный эффект, предотвращая прогрессирование признаков БА, вызванных дефицитом витаминов группы B. SAM снижал выработку β -амилоида и предотвращал накопление фосфорилированного тау-белка на животных моделях. В то же время клинические проявления БА также были ослаблены с помощью SAM. Недавние клинические испытания эффективности показали, что SAM можно использовать в составе питательной композиции [187] для поддержания или улучшения когнитивных функций и настроения/поведения у пациентов с БА [188]. Несмотря на то что SAM имеет благоприятный профиль безопасности, все же следует иметь в виду, что он может вызывать повышение уровня ГЦ, что связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [189].

Вместе с доказательствами того, что эпигенетические модификации являются динамическими и обратимыми, представляется вероятным, что эпигенетически спровоцированных изменений в развитии мозга можно избежать, используя соответствующие ингибиторы этих регуляторных механизмов. На самом деле некоторые из этих ингибирующих молекул уже применяются для фармацевтического лечения, и многие из них находятся в стадии разработки. Например, ингибиторы HDAC трихостатин А и 4-фенилбутират, наряду с 5-аза-дезокситидином, ингибитором метилтрансферазы, широко используются для лечения синдрома ломкой X-хромосомы (fragile X syndrome, синдром Мартина–Белл), наследственного X-сцепленного заболевания, возникающего в результате нарушений в гене *FMR1* (fragile X mental retardation 1), который необходим для нормального развития ЦНС. Другой ингибитор HDAC, вальпроевая кислота, применяется для снижения частоты приступов у пациентов с эпилепсией и синдромом Ретта — наследственным психоневрологическим заболеванием, связанным с мутацией расположенного в X-хромосоме гена, кодирующего белок MeCP2 [153]. Обычно считалось, что терапевтические средства, нацеленные на эпигенетические регуляторы, будет трудно разработать для испытания на людях, а также применять из-за низкой степени специфичности и большого влияния эпигенетической регуляции во время процессов развития. Основное ограничение связано с потенциальным воздействием на нецелевые гены, показанным, например,

для ингибиторов гистоновых метилтрансфераз и HDAC. Применение этих ингибирующих соединений в качестве терапевтического подхода также способствует активации онкогенов и потенциально увеличивает риск развития метастазов [190].

Текущие исследовательские цели лечения НДЗ направлены на то, чтобы использовать в качестве потенциального подхода технологии, позволяющие непосредственно устранить генетическую причину конкретного заболевания, одной из которых является система редактирования генома CRISPR/dCas9. Недавно она была использована в мышинной модели синдрома Драве для восстановления гаплонедостаточности гена *SCN1A*, играющего важную роль в развитии различных форм эпилепсии [191]. В другом исследовании система dCas9–SunTag использовалась для восстановления межполушарной коммуникации путем целенаправленной доставки репрессорного белка C11orf46 к промотору гена *SEMA6A*, кодирующего белок семафорин, что приводило к нормализации роста и ветвления аксонов развивающихся транскаллозальных кортикальных нейронов [192]. Более очевидным видится применение эпигенетического подхода на основе dCas9 для потенциального лечения синдрома ломкой X-хромосомы, связанного с потерей экспрессии белка FMRP вследствие гиперметилирования промотора гена *FMR1* и сопровождающегося умственной отсталостью различной степени тяжести. Использование системы dCas9–TET, нацеленной на деметилирование промотора гена *FMR1*, вызывало почти полное восстановление экспрессии участвующего в формировании синапсов и играющего ключевую роль в поддержании синаптической пластичности белка FMRP у мышей [193]. Несмотря на существование некоторых подходов к терапии НДЗ, профилактика соответствующих расстройств продолжает оставаться первоочередной задачей. Поэтому будущие исследования должны выявить молекулярные сигнальные каскады и их связь с эпигенетическими модификациями в здоровом мозге и при НДЗ. Это также включает анализ пространственно-временной динамики эпигенетических механизмов и паттернов, который поможет выяснить причины и выработать меры профилактики или лечения НДЗ.

Влияние на эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификация гистонов, в сочетании с доступными методами антиоксидантной и нейропротекторной терапии потенциально может благодаря пластичности мозга стимулировать адаптивный ответ организма, что приведет к улучшению кли-

нического проявления нервно-психических заболеваний, предрасположенность к которым закладывается при беременности, в том числе под воздействием таких неблагоприятных факторов, как ГГЦ. В этой связи уместно отметить, что в таком аспекте весьма обнадеживающим подходом может быть использование в качестве нейропротектора, обладающего ярко выраженными антиоксидантными свойствами, гормона эпифиза мелатонина, вклад которого в регуляцию эпигенетических модификаций при различных НДЗ был недавно описан [194]. В последнее десятилетие появились сообщения о том, что мелатонин играет важную роль в регуляции нейрогенеза, и, таким образом, он может быть потенциальным средством лечения неврологических и психических расстройств, связанных с нарушением развития нервной системы [195, 196]. Было показано, что мелатонин способствует повышению жизнеспособности, пролиферации и дифференцировки нейронов гиппокампа *in vivo* и нервных стволовых клеток *in vitro* [197–199]. В эксперименте с клетками PC12 установлено, что антагонист рецепторов мелатонина лузиндол может устранять действие мелатонина, что приводит к уменьшению роста нейритов и уменьшению числа зрелых нейронов [200]. В клеточной модели нервных стволовых клеток среднего мозга крыс мелатонин усиливал дофаминергическую дифференцировку нейронов 14-го дня эмбрионального развития, причем эффект достигался путем увеличения образования BDNF и глиального нейротрофического фактора GDNF [201]. Более того, мелатонин способствовал выработке BDNF и GDNF в клетках, продуцирующих провоспалительные цитокины (IL-18), и подавлял индуцированное ими ингибирование пролиферации и дифференцировки нервных стволовых клеток [200].

Нейропротекторные эффекты мелатонина в отношении негативных эффектов ГЦ на ЦНС, основанные на его антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических свойствах, достаточно подробно изучены [202]. Некоторые исследователи подчеркивают, что мелатонин способен не только поглощать кислородные радикалы, индуцируемые при ГГЦ, но также действовать как гормональный фактор, регулирующий метаболизм низкомолекулярных тиолов [202, 203]. В ряде исследований было показано, что хроническое введение мелатонина животным с ГГЦ сопровождается снижением концентрации ГЦ в крови до нормальных значений, а повышение уровня ГЦ, вызванное пинеалэктомией, нивелируется путем введения пинеалэктомированным животным

мелатонина [202]. Помимо непосредственного воздействия на уровень ГЦ, введение мелатонина способствует повышению содержания в тканях глутатиона, в свою очередь, способного снижать концентрацию ГЦ в крови и обладающего протекторным эффектом в отношении нейротоксического действия ГЦ [202, 203].

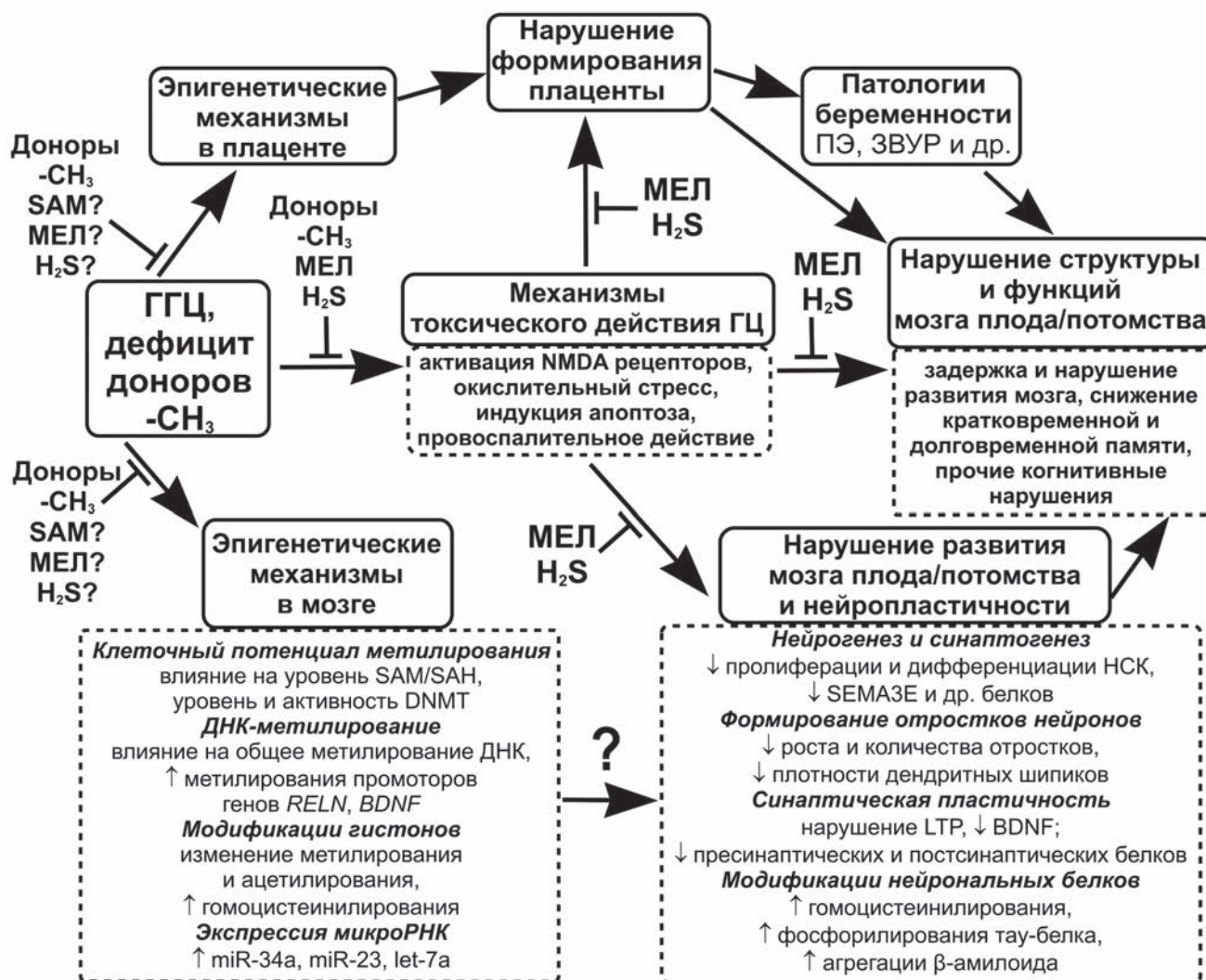
Тем не менее, на наш взгляд, нейропротекция при ГГЦ изучена недостаточно, и настоящее время надо рассматривать как раннюю стадию исследований возможности использования мелатонина в качестве средства, снижающего нейротоксичность ГЦ. В этом аспекте, наряду с мелатонином, представляет также интерес исследование в качестве нейропротектора сероводорода, обладающего антиоксидантным и противовоспалительным действием [204] и способного предотвращать развитие окислительного стресса в мозге, нарушения нейропластичности и когнитивную дисфункцию под влиянием ГГЦ [27, 28, 170], однако при этом необходимо учитывать, что биохимические механизмы нейротоксичности H_2S нуждаются в дальнейшем изучении.

Обобщая изложенное выше, следует предположить, что материнская ГГЦ, помимо достаточно хорошо изученных нейротоксических эффектов, связанных с активацией NMDA-рецепторов, индукцией окислительного стресса и апоптоза и развитием нейровоспалительной реакции, может оказывать негативное влияние на развитие мозга потомства через эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и экспрессия микроРНК. Собрано значительное количество данных, свидетельствующих о нарушении процессов нейропластичности под влиянием ГГЦ (изменение LTP, снижение уровня пре- и постсинаптических белков и др.), что может являться одной из причин развития когнитивного дефицита у потомства, подвергшегося пренатальной ГГЦ. Представленные в обзоре данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что причиной нарушений пластичности мозга под влиянием ГГЦ, наряду с известными нейротоксическими эффектами ГЦ, может также являться его воздействие на эпигенетические механизмы, контролирующие экспрессию генов, вовлеченных в регуляцию процессов нейропластичности. Нарушение под влиянием материнской ГГЦ формирования плаценты, в частности, ее кровеносной сети, способно оказывать дополнительное негативное влияние на развитие мозга плода, вызывая снижение поступления к плоду кислорода, питательных веществ и соединений, необходимых для

нормального развития его мозга. Негативное влияние материнской ГГЦ на процессы развития мозга плода и нейрональной пластичности может иметь как ранние негативные последствия для потомства в детском возрасте, выражаясь в снижении когнитивных и умственных способностей и расположенности к развитию аутизма, так и более отдаленные эффекты, связанные с предрасположенностью к психоневрологическим заболеваниям в зрелом возрасте и к НДЗ – в пожилом возрасте. В качестве универсальных протекторов против негативных эффектов ГГЦ могут быть использованы в первую очередь доноры метильных групп (фолиевая кислота и витамин B_{12} , бетаин, холин), способные снижать уровень ГЦ через активацию его реметилирования до метионина. В качестве протекторов токсических эффектов ГЦ используются соединения, обладающие антиоксидантными и противовоспалительными свойствами (мелатонин, H_2S и др.). Протекторами в отношении воздействия ГГЦ на эпигенетические механизмы, помимо упомянутых метильных доноров, снижающих уровень ГЦ, могут выступать также SAM, восстанавливающий сниженный под влиянием ГГЦ внутриклеточный потенциал метилирования, а также другие модуляторы эпигенетических процессов. На представленной схеме (рисунок) показано воздействие ГЦ на процессы эпигенетической регуляции и нейрональной пластичности, которые могут быть вовлечены в формирование нарушений развития мозга плода и когнитивного дефицита у потомства при материнской ГГЦ, а также возможный вклад плацентарной составляющей в эти нарушения и предполагаемые механизмы защитного действия нейропротекторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При всем разнообразии эпигенетических механизмов важнейшими из них являются процессы ДНК-метилирования, посттрансляционные модификации гистонов, а также экспрессия микроРНК. Все эти механизмы вовлечены в регуляцию транскрипции генов, ответственных за развитие мозга, особенно важна их роль в раннем онтогенезе. В последнее время появились доказательства того, что эпигенетические модификации играют существенную роль в регуляции адаптивных процессов нейропластичности. Установлено, что ГЦ, вовлеченный в пути метаболизма одноуглеродных фрагментов, способен влиять на эпигенетические процессы в мозге плода и в плаценте. Мы предполагаем,



Воздействие гипергомоцистеинемии на процессы эпигенетической регуляции и нейрональной пластичности, которые могут участвовать в формировании нарушений развития мозга плода и когнитивного дефицита у потомства при материнской гипергомоцистеинемии. ГГЦ или дефицит метильных доноров, в большинстве случаев приводящий к повышению уровня ГЦ, вызывает изменение в клетках потенциала метилирования (отношения SAM/SAH), активности и экспрессии DNMT, что, в свою очередь, оказывает влияние на степень общего метилирования ДНК и на уровень метилирования промоторов и активность отдельных генов. ГЦ также способен осуществлять влияние на экспрессию генов через воздействие на механизмы, регулирующие посттрансляционные модификации гистонов (метилирование и ацетилирование), путем непосредственного связывания с гистонами (гомоцистеинилирование), а также, возможно, через изменение экспрессии микроРНК. Воздействие материнской ГГЦ на эпигенетические механизмы, контролирующие экспрессию белков, отвечающих за нейрогенез, глиогенез, синаптогенез и синаптическую передачу сигналов, может являться одной из причин нарушений развития мозга плода и новорожденного, а также через снижение нейрональной пластичности оказывать негативное влияние на когнитивные способности потомства. Посредством токсических и эпигенетических механизмов ГГЦ может вызывать нарушение формирования плаценты, и, в частности, ее кровеносной сети, что отмечается при таких патологиях беременности, как ПЭ и ЗВУР. Недостаточное кровоснабжение плаценты, в свою очередь, должно приводить к снижению поступления к плоду соединений, необходимых для нормального развития его мозга. Использование в качестве протекторов доноров метильных групп (фолиевая кислота и витамин B₁₂, бетаин, холин), снижающих уровень ГЦ, эффективно на начальных этапах для предотвращения негативных токсических и эпигенетических эффектов ГГЦ. При развитии окислительного стресса под влиянием ГГЦ в качестве протекторов токсических эффектов ГЦ могут быть использованы соединения, обладающие антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, такие как мелатонин, H₂S и др. Протектором в отношении негативных эпигенетических эффектов ГГЦ, связанных с ингибированием ДНК-метилирования, может выступать SAM, восстанавливающий сниженный под влиянием ГГЦ внутриклеточный потенциал метилирования. Обозначения: ГЦ – гомоцистеин; ГГЦ – гипергомоцистеинемия; Доноры-CH₃ – метильные доноры (соединения, участвующие в процессе метилирования ГЦ с образованием метионина: фолиевая кислота, витамин B₁₂, бетаин, холин); ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода; НСК – нейрональные стволовые клетки; МЕЛ – мелатонин; ПЭ – преэклампсия; BDNF – нейротрофический фактор мозга; B₉ – фолиевая кислота; B₁₂ – витамин B₁₂; DNMT – ДНК-метилтрансфераза; LTP – долговременная потенция; NMDA – N-метил-D-аспартат; *RELN* – ген рилина; SAH – S-аденозил-гомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; *SEMA3E* – семафорин 3E; ↑ – повышение уровня; ↓ – снижение уровня

что материнская ГГЦ может оказывать негативное воздействие на развитие мозга плода не только посредством изученных нейротоксических эффектов, но и путем воздействия на эпигенетические механизмы, регулирующие процессы нейропластичности, что, возможно, является одной из причин снижения когнитивных способностей потомства под влиянием ГГЦ. Будучи фактором риска когнитивного дефицита в ранние годы жизни, пренатальная ГГЦ может иметь и более отдаленные последствия, такие, как развитие психоневрологических расстройств в зрелом возрасте и, возможно, предрасположенность к НДЗ при старении. Несмотря на достигнутые успехи, многие вопросы, связанные с исследованием молекулярных механизмов негативного влияния ГГЦ на процессы эпигенетической регуляции, его последствий и возможной протекции, требуют дальнейшего исследования. Изучение роли эпигенетических механизмов в регуляции процессов нейрональной пластичности в мозге и их нарушений под влиянием ГГЦ представляет

особый интерес в связи с разработкой возможных стратегий воздействия на эпигеном, позволяющих предотвратить или ослабить развитие неврологических патологий, фактором риска развития которых служит ГГЦ.

Вклад авторов. А.В. Арутюнян — исходная концепция; А.В. Арутюнян, Г.О. Керкешко, Ю.П. Милютин, А.Д. Щербицкая, И.В. Залозная — сбор и обсуждение литературных данных; А.В. Арутюнян, Г.О. Керкешко, Ю.П. Милютин, А.Д. Щербицкая, И.В. Залозная — написание текста; А.В. Арутюнян, Г.О. Керкешко — редактирование текста.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00393).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Irvine, N., England-Mason, G., Field, C. J., Dewey, D., and Aghajafari, F. (2022) Prenatal folate and choline levels and brain and cognitive development in children: a critical narrative review, *Nutrients*, **14**, 364, doi: 10.3390/nu14020364.
2. Naninck, E. F. G., Stijger, P. C., and Brouwer-Brolsma, E. M. (2019) The importance of maternal folate status for brain development and function of offspring, *Adv. Nutr.*, **10**, 502-519, doi: 10.1093/advances/nmy120.
3. Korsmo, H. W., and Jiang, X. (2021) One carbon metabolism and early development: a diet-dependent destiny, *Trends Endocrinol. Metab.*, **32**, 579-593, doi: 10.1016/j.tem.2021.05.011.
4. Arutjunyan, A. V., Kerkeshko, G. O., Milyutina, Y. P., Shcherbitskaia, A. D., and Zalozniaia, I. V. (2021) Prenatal stress in maternal hyperhomocysteinemia: impairments in the fetal nervous system development and placental function, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 716-728, doi: 10.1134/S0006297921060092.
5. 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.
6. Baydas, G., Koz, S. T., Tuzcu, M., and Nedzvetsky, V. S. (2008) Melatonin prevents gestational hyperhomocysteinemia-associated alterations in neuro-behavioral developments in rats, *J. Pineal Res.*, **44**, 181-188, doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00506.x.
7. 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.
8. 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.
9. Geoffroy, A., Kerek, R., Pourie, G., Helle, D., Gueant, J. L., Daval, J. L., and Bossenmeyer-Pourie, C. (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.
10. Geoffroy, A., Saber-Cherif, L., Pourie, G., Helle, D., Umoret, R., Gueant, J. L., Bossenmeyer-Pourie, C., and Daval, J. L. (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**, 973, doi: 10.3390/ijms20040973.
11. 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.
12. 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.
 13. Shcherbitskaia, A. D., Vasilev, D. S., Milyutina, Y. P., Tumanova, N. L., Mikhel, A. V., Zalozniaia, I. V., and Arutjunyan, A. V. (2021) Prenatal hyperhomocysteinemia induces glial activation and alters neuroinflammatory marker expression in infant rat hippocampus, *Cells*, **10**, 1536, doi: 10.3390/cells10061536.
 14. Shcherbitskaia, A. D., Vasilev, D. S., Milyutina, Y. P., Tumanova, N. L., Zalozniaia, I. V., Kerkeshko, G. O., and Arutjunyan, A. V. (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.
 15. 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.
 16. Saber Cherif, L., Pourie, G., Geoffroy, A., Julien, A., Helle, D., Robert, A., Umoret, R., Gueant, J. L., Bossenmeyer-Pourie, C., and Daval, J. L. (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**, 5097, doi: 10.3390/ijms20205097.
 17. Schweinberger, B. M., Rodrigues, A. F., Turcatel, E., Pierozan, P., Pettenuzzo, L. F., Grings, M., Scaini, G., Parisi, M. M., Leipnitz, G., Streck, E. L., Barbe-Tuana, F. M., and Wyse, A. T. S. (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.
 18. De Crescenzo, A. H., Panoutsopoulos, A. A., Tat, L., Schaaf, Z., Racherla, S., Henderson, L., Leung, K. Y., Greene, N. D. E., Green, R., and Zarbalis, K. S. (2020) Deficient or excess folic acid supply during pregnancy alter cortical neurodevelopment in mouse offspring, *Cereb. Cortex*, **31**, 635-649, doi: 10.1093/cercor/bhaa248.
 19. 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.
 20. Chen, S., Alhassen, W., Yoshimura, R., De Silva, A., Abbott, G. W., Baldi, P., and Alachkar, A. (2020) Metabolomic and transcriptomic signatures of prenatal excessive methionine support nature rather than nurture in schizophrenia pathogenesis, *Commun. Biol.*, **3**, 409, doi: 10.1038/s42003-020-01124-8.
 21. Craciunescu, C. N., Johnson, A. R., and Zeisel, S. H. (2010) Dietary choline reverses some, but not all, effects of folate deficiency on neurogenesis and apoptosis in fetal mouse brain, *J. Nutr.*, **140**, 1162-1166, doi: 10.3945/jn.110.122044.
 22. Милютин Ю. П., Щербитская А. Д., Салтыкова Е. Д., Козина Л. С., Журавин И. А., Наливаева Н. Н., Арутюнян А. В. (2017) Метаболические нарушения в плаценте и мозге плодов беременных крыс при экспериментальной гипергомоцистеинемии, *Росс. Физиол. Журн. им. И. М. Сеченова*, **103**, 1280-1291.
 23. Vasilev, D. S., Shcherbitskaia, A. D., Tumanova, N. L., Mikhel, A. V., Milyutina, Y. P., Kovalenko, A. A., Dubrovskaya, N. M., Inozemtseva, D. B., Zalozniaia, I. V., and Arutjunyan, A. V. (2023) Maternal hyperhomocysteinemia disturbs the mechanisms of embryonic brain development and its maturation in early postnatal ontogenesis, *Cells*, **12**, 189, doi: 10.3390/cells12010189.
 24. Blaise, S. A., Nedelec, E., Schroeder, H., Alberto, J. M., Bossenmeyer-Pourie, C., Gueant, J. L., and Daval, J. L. (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.
 25. Blaise, S. A., Nedelec, E., Alberto, J. M., Schroeder, H., Audonnet, S., Bossenmeyer-Pourie, C., Gueant, J. L., and Daval, J. L. (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.
 26. 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.
 27. Yakovleva, O. V., Ziganshina, A. R., Dmitrieva, S. A., Arslanova, A. N., Yakovlev, A. V., Minibayeva, F. V., Khaertdinov, N. N., Ziyatdinova, G. K., Giniatullin, R. A., and Sitdikova, G. F. (2018) Hydrogen sulfide ameliorates developmental impairments of rat offspring with prenatal hyperhomocysteinemia, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**, 2746873, doi: 10.1155/2018/2746873.
 28. Yakovleva, O., Bogatova, K., Mukhtarova, R., Yakovlev, A., Shakhmatova, V., Gerasimova, E., Ziyatdinova, G., Hermann, A., and Sitdikova, G. (2020) Hydrogen sulfide alleviates anxiety, motor,

- and cognitive dysfunctions in rats with maternal hyperhomocysteinemia via mitigation of oxidative stress, *Biomolecules*, **10**, 995, doi: 10.3390/biom10070995.
29. Gerasimova, E., Burkhanova, G., Chernova, K., Zakharov, A., Enikeev, D., Khaertdinov, N., Giniatullin, R., and Sitdikova, G. (2021) Hyperhomocysteinemia increases susceptibility to cortical spreading depression associated with photophobia, mechanical allodynia, and anxiety in rats, *Behav. Brain Res.*, **409**, 113324, doi: 10.1016/j.bbr.2021.113324.
 30. Gerasimova, E., Yakovleva, O., Enikeev, D., Bogatova, K., Hermann, A., Giniatullin, R., and Sitdikova, G. (2022) Hyperhomocysteinemia increases cortical excitability and aggravates mechanical hyperalgesia and anxiety in a nitroglycerine-induced migraine model in rats, *Biomolecules*, **12**, 735, doi: 10.3390/biom12050735.
 31. Hassan, Z., Coelho, D., Kokten, T., Alberto, J. M., Umoret, R., Daval, J. L., Gueant, J. L., Bossenmeyer-Pourie, C., and Pourie, G. (2019) Brain susceptibility to methyl donor deficiency: from fetal programming to aging outcome in rats, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 5692, doi: 10.3390/ijms20225692.
 32. 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**, 8008, doi: 10.3390/ijms21218008.
 33. Figueiro, P.W., de Moreira, D. S., Dos Santos, T. M., Prezzi, C. A., Rohden, F., Faccioni-Heuser, M. C., Manfredini, V., Netto, C. A., and Wyse, A. T. S. (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.
 34. Schweinberger, B. M., Rodrigues, A. F., Dos Santos, T. M., Rohden, F., Barbosa, S., da Luz Sister, P. R., Partata, W. A., Faccioni-Heuser, M. C., and Wyse, A. T. S. (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.
 35. Zhou, D., Li, Z., Sun, Y., Yan, J., Huang, G., and Li, W. (2022) Early life stage folic acid deficiency delays the neurobehavioral development and cognitive function of rat offspring by hindering *de novo* telomere synthesis, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 6948, doi: 10.3390/ijms23136948.
 36. 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.
 37. Makhro, A. V., Mashkina, A. P., Solenaya, O. A., Trunova, O. A., Kozina, L. S., Arutyunian, A. V., and Bulygina, E. R. (2008) Prenatal hyperhomocysteinemia as a model of oxidative stress of the brain, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **146**, 33-35, doi: 10.1007/s10517-008-0233-0.
 38. Postnikova, T. Y., Amakhin, D. V., Trofimova, A. M., Tumanova, N. L., Dubrovskaya, N. M., Kalinina, D. S., Kovalenko, A. A., Shcherbitskaia, A. D., Vasilev, D. S., and Zaitsev, A. V. (2022) Maternal hyperhomocysteinemia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats, *Cells*, **12**, 58, doi: 10.3390/cells12010058.
 39. Imbard, A., Benoist, J. F., and Blom, H. J. (2013) Neural tube defects, folic acid and methylation, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **10**, 4352-4389, doi: 10.3390/ijerph10094352.
 40. Tang, K. F., Li, Y. L., and Wang, H. Y. (2015) Quantitative assessment of maternal biomarkers related to one-carbon metabolism and neural tube defects, *Sci. Rep.*, **5**, 8510, doi: 10.1038/srep08510.
 41. Murphy, M. M., Fernandez-Ballart, J. D., Molloy, A. M., and Canals, J. (2017) Moderately elevated maternal homocysteine at preconception is inversely associated with cognitive performance in children 4 months and 6 years after birth, *Matern. Child Nutr.*, **13**, e12289, doi: 10.1111/mcn.12289.
 42. Campoy, C., Azaryah, H., Torres-Espinola, F. J., Martinez-Zaldivar, C., Garcia-Santos, J. A., Demmel-mair, H., Haile, G., Gyorei, E., Ramirez-Tortosa, M. D. C., Reischl, E., Rzehak, P., Molloy, A. M., Decsi, T., Luna, J. D., Koletzko, B., and Perez-Garcia, M. (2020) Long-chain polyunsaturated fatty acids, homocysteine at birth and fatty acid desaturase gene cluster polymorphisms are associated with Children's processing speed up to age 9 years, *Nutrients*, **13**, 131, doi: 10.3390/nu13010131.
 43. Srinivasan, K., Thomas, T., Kapanee, A. R., Ramthal, A., Bellinger, D. C., Bosch, R. J., Kurpad, A. V., and Duggan, C. (2017) Effects of maternal vitamin B₁₂ supplementation on early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial, *Matern. Child Nutr.*, **13**, e12325, doi: 10.1111/mcn.12325.
 44. Ars, C. L., Nijs, I. M., Marroun, H. E., Muetzel, R., Schmidt, M., Steenweg-de Graaff, J., van der Lugt, A., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Steegers, E. A., Verhulst, F. C., Tiemeier, H., and White, T. (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.
 45. Boldyrev, A. A. (2009) Molecular mechanisms of homocysteine toxicity, *Biochemistry (Moscow)*, **74**, 589-598, doi: 10.1134/s0006297909060017.
 46. 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.
 47. Esse, R., Barroso, M., Tavares de Almeida, I., and Castro, R. (2019) The contribution of homocysteine

- metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 867, doi: 10.3390/ijms20040867.
48. Faverzani, J. L., Hammerschmidt, T. G., Sitta, A., Deon, M., Wajner, M., and Vargas, C. R. (2017) Oxidative stress in homocystinuria due to cystathionine ss-synthase deficiency: findings in patients and in animal models, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **37**, 1477-1485, doi: 10.1007/s10571-017-0478-0.
 49. Lehotsky, J., Tothova, B., Kovalska, M., Dobrota, D., Benova, A., Kalenska, D., and Kaplan, P. (2016) Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance, *Front. Neurosci.*, **10**, 538, doi: 10.3389/fnins.2016.00538.
 50. Sibarov, D. A., Abushik, P. A., Giniatullin, R., and Antonov, S. M. (2016) GluN2A subunit-containing NMDA receptors are the preferential neuronal targets of homocysteine, *Front. Cell. Neurosci.*, **10**, 246, doi: 10.3389/fncel.2016.00246.
 51. Poddar, R. (2021) Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke, *Exp. Neurol.*, **336**, 113541, doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113541.
 52. Sharma, G. S., Kumar, T., Dar, T. A., and Singh, L. R. (2015) Protein N-homocysteinylolation: From cellular toxicity to neurodegeneration, *Biochim. Biophys. Acta*, **1850**, 2239-2245, doi: 10.1016/j.bbagen.2015.08.013.
 53. Jakubowski, H. (2019) Homocysteine modification in protein structure/function and human disease, *Physiol. Rev.*, **99**, 555-604, doi: 10.1152/physrev.00003.2018.
 54. Selhub, J. (1999) Homocysteine metabolism, *Annu. Rev. Nutr.*, **19**, 217-246, doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.217.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Dayal, S., and Lentz, S. R. (2008) Murine models of hyperhomocysteinemia and their vascular phenotypes, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **28**, 1596-1605, doi: 10.1161/ATVBAHA.108.166421.
 59. 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.
 60. Heil, S. G., Herzog, E. M., Griffioen, P. H., van Zelst, B., Willemsen, S. P., de Rijke, Y. B., Steegers-Theunissen, R. P. M., and Steegers, E. A. P. (2019) Lower S-adenosylmethionine levels and DNA hypomethylation of placental growth factor (PLGF) in placental tissue of early-onset preeclampsia-complicated pregnancies, *PLoS One*, **14**, e0226969, doi: 10.1371/journal.pone.0226969.
 61. Lin, N., Qin, S., Luo, S., Cui, S., Huang, G., and Zhang, X. (2014) Homocysteine induces cytotoxicity and proliferation inhibition in neural stem cells via DNA methylation *in vitro*, *FEBS J.*, **281**, 2088-2096, doi: 10.1111/febs.12764.
 62. Perla-Kajan, J., and Jakubowski, H. (2019) Dysregulation of epigenetic mechanisms of gene expression in the pathologies of hyperhomocysteinemia, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 3140, doi: 10.3390/ijms20133140.
 63. 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.
 64. Bhutani, N., Burns, D. M., and Blau, H. M. (2011) DNA demethylation dynamics, *Cell*, **146**, 866-872, doi: 10.1016/j.cell.2011.08.042.
 65. Freitag, M., and Selker, E. U. (2005) Controlling DNA methylation: many roads to one modification, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **15**, 191-199, doi: 10.1016/j.jgde.2005.02.003.
 66. Weber, M., Hellmann, I., Stadler, M. B., Ramos, L., Paabo, S., Rebhan, M., and Schubeler, D. (2007) Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome, *Nat. Genet.*, **39**, 457-466, doi: 10.1038/ng1990.
 67. Jaenisch, R., and Bird, A. (2003) Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals, *Nat. Genet.*, **33** Suppl., 245-254, doi: 10.1038/ng1089.
 68. Mandaviya, P. R., Stolk, L., and Heil, S. G. (2014) Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature, *Mol. Genet. Metab.*, **113**, 243-252, doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.006.
 69. Ito, S., D'Alessio, A. C., Taranova, O. V., Hong, K., Sowers, L. C., and Zhang, Y. (2010) Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification, *Nature*, **466**, 1129-1133, doi: 10.1038/nature09303.
 70. Tahiliani, M., Koh, K. P., Shen, Y., Pastor, W. A., Bandukwala, H., Brudno, Y., Agarwal, S., Iyer, L.M., Liu, D. R., Aravind, L., and Rao, A. (2009) Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1, *Science*, **324**, 930-935, doi: 10.1126/science.1170116.
 71. Globisch, D., Munzel, M., Muller, M., Michalakis, S., Wagner, M., Koch, S., Bruckl, T., Biel, M., and Carell, T. (2010) Tissue distribution of 5-hydroxymethylcytosine and search for active demethylation intermediates, *PLoS One*, **5**, e15367, doi: 10.1371/journal.pone.0015367.

72. Song, C. X., Szulwach, K. E., Fu, Y., Dai, Q., Yi, C., Li, X., Li, Y., Chen, C. H., Zhang, W., Jian, X., Wang, J., Zhang, L., Looney, T. J., Zhang, B., Godley, L. A., Hicks, L. M., Lahn, B. T., Jin, P., and He, C. (2011) Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine, *Nat. Biotechnol.*, **29**, 68-72, doi: 10.1038/nbt.1732.
73. Szulwach, K. E., Li, X., Li, Y., Song, C. X., Wu, H., Dai, Q., Irier, H., Upadhyay, A. K., Gearing, M., Levey, A. I., Vasanthakumar, A., Godley, L. A., Chang, Q., Cheng, X., He, C., and Jin, P. (2011) 5-hmC-mediated epigenetic dynamics during postnatal neurodevelopment and aging, *Nat. Neurosci.*, **14**, 1607-1616, doi: 10.1038/nn.2959.
74. Scott, J. M., Molloy, A. M., Kennedy, D. G., Kennedy, S., and Weir, D. G. (1994) Effects of the disruption of transmethylase in the central nervous system: an animal model, *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, **154**, 27-31, doi: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb05406.x.
75. Schatz, R. A., Wilens, T. E., and Sellinger, O. Z. (1981) Decreased transmethylase of biogenic amines after *in vivo* elevation of brain S-adenosyl-L-homocysteine, *J. Neurochem.*, **36**, 1739-1748, doi: 10.1111/j.1471-4159.1981.tb00426.x.
76. Esse, R., Imbard, A., Florindo, C., Gupta, S., Quinlivan, E. P., Davids, M., Teerlink, T., Tavares de Almeida, I., Kruger, W. D., Blom, H. J., and Castro, R. (2014) Protein arginine hypomethylation in a mouse model of cystathionine beta-synthase deficiency, *FASEB J.*, **28**, 2686-2695, doi: 10.1096/fj.13-246579.
77. Lee, H. O., Wang, L., Kuo, Y. M., Gupta, S., Slifker, M. J., Li, Y. S., Andrews, A. J., and Kruger, W. D. (2017) Lack of global epigenetic methylation defects in CBS deficient mice, *J. Inherit. Metab. Dis.*, **40**, 113-120, doi: 10.1007/s10545-016-9958-5.
78. DiBello, P. M., Dayal, S., Kaveti, S., Zhang, D., Kinter, M., Lentz, S. R., and Jacobsen, D. W. (2010) The nutrigenetics of hyperhomocysteinemia: quantitative proteomics reveals differences in the methionine cycle enzymes of gene-induced versus diet-induced hyperhomocysteinemia, *Mol. Cell. Proteomics*, **9**, 471-485, doi: 10.1074/mcp.M900406-MCP200.
79. Suszynska-Zajczyk, J., and Jakubowski, H. (2014) Paraoxonase 1 and dietary hyperhomocysteinemia modulate the expression of mouse proteins involved in liver homeostasis, *Acta Biochim. Pol.*, **61**, 815-823, doi: 10.18388/abp.2014_1851.
80. 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/ace.12550.
81. 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.
82. Kalani, A., Kamat, P. K., Famil'tseva, A., Chaturvedi, P., Muradashvili, N., Narayanan, N., Tyagi, S. C., and Tyagi, N. (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.
83. Kalani, A., Kamat, P. K., Givvimani, S., Brown, K., Metreveli, N., Tyagi, S. C., and Tyagi, N. (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.
84. Fan, G., Beard, C., Chen, R. Z., Csankovszki, G., Sun, Y., Siniaia, M., Biniszkievicz, D., Bates, B., Lee, P. P., Kuhn, R., Trumpp, A., Poon, C., Wilson, C. B., and Jaenisch, R. (2001) DNA hypomethylation perturbs the function and survival of CNS neurons in postnatal animals, *J. Neurosci.*, **21**, 788-797, doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-03-00788.2001.
85. Hutnick, L. K., Golshani, P., Namihiro, M., Xue, Z., Matynia, A., Yang, X. W., Silva, A. J., Schweizer, F. E., and Fan, G. (2009) DNA hypomethylation restricted to the murine forebrain induces cortical degeneration and impairs postnatal neuronal maturation, *Hum. Mol. Genet.*, **18**, 2875-2888, doi: 10.1093/hmg/ddp222.
86. 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.
87. Li, W., Li, Z., Li, S., Wang, X., Wilson, J. X., and Huang, G. (2018) Periconceptional folic acid supplementation benefit to development of early sensory-motor function through increase DNA methylation in rat offspring, *Nutrients*, **10**, 292, doi: 10.3390/nu10030292.
88. Wang, X., Li, Z., Zhu, Y., Yan, J., Liu, H., Huang, G., and Li, W. (2021) Maternal folic acid impacts DNA methylation profile in male rat offspring implicated in neurodevelopment and learning/memory abilities, *Genes Nutr.*, **16**, 1, doi: 10.1186/s12263-020-00681-1.
89. Karpova, N. N. (2014) Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity, *Neuropharmacology*, **76 Pt C**, 709-718, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.002.
90. Irwin, R. E., Pentieva, K., Cassidy, T., Lees-Murdock, D. J., McLaughlin, M., Prasad, G., McNulty, H., and Walsh, C. P. (2016) The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development, *Epigenomics*, **8**, 863-879, doi: 10.2217/epi-2016-0003.
91. Martinowich, K., Hattori, D., Wu, H., Fouse, S., He, F., Hu, Y., Fan, G., and Sun, Y. E. (2003) DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation, *Science*, **302**, 890-893, doi: 10.1126/science.1090842.
92. Chen, W. G., Chang, Q., Lin, Y., Meissner, A., West, A. E., Griffith, E. C., Jaenisch, R., and Greenberg, M. E. (2003) Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of

- MeCP2, *Science*, **302**, 885-889, doi: 10.1126/science.1086446.
93. Feng, J., Fouse, S., and Fan, G. (2007) Epigenetic regulation of neural gene expression and neuronal function, *Pediatr. Res.*, **61**, 58R-63R, doi: 10.1203/pdr.0b013e3180457635.
 94. Dhobale, M. V., Pisal, H. R., Mehendale, S. S., and Joshi, S. R. (2013) Differential expression of human placental neurotrophic factors in preterm and term deliveries, *Int. J. Dev. Neurosci.*, **31**, 719-723, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.09.006.
 95. Dhobale, M. (2017) Neurotrophic factors and maternal nutrition during pregnancy, *Vitam. Horm.*, **104**, 343-366, doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.011.
 96. Geng, H., Chen, H., Wang, H., and Wang, L. (2021) The histone modifications of neuronal plasticity, *Neural. Plast.*, **2021**, 6690523, doi: 10.1155/2021/6690523.
 97. Parrish, R. R., Buckingham, S. C., Mascia, K. L., Johnson, J. J., Matyjasik, M. M., Lockhart, R. M., and Lubin, F. D. (2015) Methionine increases BDNF DNA methylation and improves memory in epilepsy, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, **2**, 401-416, doi: 10.1002/acn3.183.
 98. Xu, P., Pang, D., Zhou, J., Li, S., Chen, D., and Yu, B. (2021) Behavioral changes and brain epigenetic alterations induced by maternal deficiencies of B vitamins in a mouse model, *Psychopharmacology (Berl)*, **238**, 1213-1222, doi: 10.1007/s00213-021-05766-2.
 99. 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**, 1700461, doi: 10.1002/mnfr.201700461.
 100. Suganuma, T., and Workman, J. L. (2011) Signals and combinatorial functions of histone modifications, *Annu. Rev. Biochem.*, **80**, 473-499, doi: 10.1146/annurev-biochem-061809-175347.
 101. Hyun, K., Jeon, J., Park, K., and Kim, J. (2017) Writing, erasing and reading histone lysine methylations, *Exp. Mol. Med.*, **49**, e324, doi: 10.1038/emmm.2017.11.
 102. Collins, B. E., Greer, C. B., Coleman, B. C., and Sweatt, J. D. (2019) Histone H3 lysine K4 methylation and its role in learning and memory, *Epigenetics Chromatin*, **12**, 7, doi: 10.1186/s13072-018-0251-8.
 103. Mentch, S. J., Mehrmohamadi, M., Huang, L., Liu, X., Gupta, D., Mattocks, D., Gomez Padilla, P., Ables, G., Bamman, M. M., Thalacker-Mercer, A. E., Nichenametla, S. N., and Locasale, J. W. (2015) Histone methylation dynamics and gene regulation occur through the sensing of one-carbon metabolism, *Cell Metab.*, **22**, 861-873, doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.024.
 104. Shen, W., Gao, C., Cueto, R., Liu, L., Fu, H., Shao, Y., Yang, W. Y., Fang, P., Choi, E. T., Wu, Q., Yang, X., and Wang, H. (2020) Homocysteine-methionine cycle is a metabolic sensor system controlling methylation-regulated pathological signaling, *Redox Biol.*, **28**, 101322, doi: 10.1016/j.redox.2019.101322.
 105. Nan, X., Ng, H. H., Johnson, C. A., Laherty, C. D., Turner, B. M., Eisenman, R. N., and Bird, A. (1998) Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex, *Nature*, **393**, 386-389, doi: 10.1038/30764.
 106. Lu, Y., Liu, Y., Liao, S., Tu, W., Shen, Y., Yan, Y., Tao, D., Lu, Y., Ma, Y., Yang, Y., and Zhang, S. (2016) Epigenetic modifications promote the expression of the orphan nuclear receptor NR0B1 in human lung adenocarcinoma cells, *Oncotarget*, **7**, 43162-43176, doi: 10.18632/oncotarget.9012.
 107. Rothbart, S. B., and Strahl, B. D. (2014) Interpreting the language of histone and DNA modifications, *Biochim. Biophys. Acta*, **1839**, 627-643, doi: 10.1016/j.bbagr.2014.03.001.
 108. Gurda, D., Handschuh, L., Kotkowiak, W., and Jakubowski, H. (2015) Homocysteine thiolactone and N-homocysteinylated protein induce pro-atherogenic changes in gene expression in human vascular endothelial cells, *Amino Acids*, **47**, 1319-1339, doi: 10.1007/s00726-015-1956-7.
 109. Chaturvedi, P., Kalani, A., Givvimani, S., Kamat, P. K., Familtseva, A., and Tyagi, S. C. (2014) Differential regulation of DNA methylation versus histone acetylation in cardiomyocytes during HHcy *in vitro* and *in vivo*: an epigenetic mechanism, *Physiol. Genomics*, **46**, 245-255, doi: 10.1152/physiolgenomics.00168.2013.
 110. Tothova, B., Kovalska, M., Kalenska, D., Tomascova, A., and Lehotsky, J. (2018) Histone hyperacetylation as a response to global brain ischemia associated with hyperhomocysteinemia in rats, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 3147, doi: 10.3390/ijms19103147.
 111. Tremolizzo, L., Doueiri, M. S., Dong, E., Grayson, D. R., Davis, J., Pinna, G., Tueting, P., Rodriguez-Menendez, V., Costa, E., and Guidotti, A. (2005) Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice, *Biol. Psychiatry*, **57**, 500-509, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.046.
 112. Dong, E., Guidotti, A., Grayson, D. R., and Costa, E. (2007) Histone hyperacetylation induces demethylation of reelin and 67-kDa glutamic acid decarboxylase promoters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 4676-4681, doi: 10.1073/pnas.0700529104.
 113. Ma, Q., and Zhang, L. (2015) Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia, *Prog. Neurobiol.*, **124**, 28-48, doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.11.001.
 114. Wellmann, S., Bettkober, M., Zelmer, A., Seeger, K., Faigle, M., Eltzschig, H. K., and Buhner, C. (2008) Hypoxia upregulates the histone demethylase JMJD1A via HIF-1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **372**, 892-897, doi: 10.1016/j.bbrc.2008.05.150.

115. MacLennan, N. K., James, S. J., Melnyk, S., Pirooz, A., Jernigan, S., Hsu, J. L., Janke, S. M., Pham, T. D., and Lane, R. H. (2004) Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats, *Physiol. Genomics*, **18**, 43-50, doi: 10.1152/physiolgenomics.00042.2004.
116. Won, S. B., Han, A., and Kwon, Y. H. (2017) Maternal consumption of low-isoflavone soy protein isolate alters hepatic gene expression and liver development in rat offspring, *J. Nutr. Biochem.*, **42**, 51-61, doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.12.013.
117. Durbagula, S., Korlimarla, A., Ravikumar, G., Valiya Parambath, S., Kaku, S. M., and Visweswariah, A. M. (2022) Prenatal epigenetic factors are predisposing for neurodevelopmental disorders – considering placenta as a model, *Birth Defects Res.*, **114**, 1324-1342, doi: 10.1002/bdr2.2119.
118. Rosenfeld, C. S. (2021) The placenta-brain-axis, *J. Neurosci. Res.*, **99**, 271-283, doi: 10.1002/jnr.24603.
119. Behura, S. K., Dhakal, P., Kelleher, A. M., Balbouda, A., Patterson, A., and Spencer, T. E. (2019) The brain-placental axis: therapeutic and pharmacological relevancy to pregnancy, *Pharmacol. Res.*, **149**, 104468, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104468.
120. Shallie, P. D., and Naicker, T. (2019) The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment, *Int. J. Dev. Neurosci.*, **73**, 41-49, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003.
121. D'Souza, S. W., and Glazier, J. D. (2022) Homocysteine metabolism in pregnancy and developmental impacts, *Front. Cell Dev. Biol.*, **10**, 802285, doi: 10.3389/fcell.2022.802285.
122. Geng, Y., Gao, R., Chen, X., Liu, X., Liao, X., Li, Y., Liu, S., Ding, Y., Wang, Y., and He, J. (2015) Folate deficiency impairs decidualization and alters methylation patterns of the genome in mice, *Mol. Hum. Reprod.*, **21**, 844-856, doi: 10.1093/molehr/gav045.
123. 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.
124. Park, B. H., Kim, Y. J., Park, J. S., Lee, H. Y., Ha, E. H., Min, J. W., and Park, H. S. (2005) Folate and homocysteine levels during pregnancy affect DNA methylation in human placenta [in Korean], *J. Prev. Med. Public Health*, **38**, 437-442.
125. Kulkarni, A., Dangat, K., Kale, A., Sable, P., Chavan-Gautam, P., and Joshi, S. (2011) Effects of altered maternal folic acid, vitamin B₁₂ and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats, *PLoS One*, **6**, e17706, doi: 10.1371/journal.pone.0017706.
126. Li, B., Chang, S., Liu, C., Zhang, M., Zhang, L., Liang, L., Li, R., Wang, X., Qin, C., Zhang, T., Niu, B., and Wang, L. (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.
127. Dai, C., Fei, Y., Li, J., Shi, Y., and Yang, X. (2021) A novel review of homocysteine and pregnancy complications, *Biomed. Res. Int.*, **2021**, 6652231, doi: 10.1155/2021/6652231.
128. Nomura, Y., Lambertini, L., Rialdi, A., Lee, M., Mystal, E. Y., Grabie, M., Manaster, I., Huynh, N., Finik, J., Davey, M., Davey, K., Ly, J., Stone, J., Loudon, H., Eglinton, G., Hurd, Y., Newcorn, J. H., and Chen, J. (2014) Global methylation in the placenta and umbilical cord blood from pregnancies with maternal gestational diabetes, preeclampsia, and obesity, *Reprod. Sci.*, **21**, 131-137, doi: 10.1177/1933719113492206.
129. Lecuyer, M., Laquerriere, A., Bekri, S., Lesueur, C., Ramdani, Y., Jegou, S., Uguen, A., Marcorelles, P., Marret, S., and Gonzalez, B. J. (2017) PLGF, a placental marker of fetal brain defects after in utero alcohol exposure, *Acta Neuropathol. Commun.*, **5**, 44, doi: 10.1186/s40478-017-0444-6.
130. Rahat, B., Hamid, A., Bagga, R., and Kaur, J. (2022) Folic acid levels during pregnancy regulate trophoblast invasive behavior and the possible development of preeclampsia, *Front. Nutr.*, **9**, 847136, doi: 10.3389/fnut.2022.847136.
131. Meister, S., Hahn, L., Beyer, S., Paul, C., Mitter, S., Kuhn, C., von Schonfeldt, V., Corradini, S., Sudan, K., Schulz, C., Kolben, T. M., Mahner, S., Jeschke, U., and Kolben, T. (2021) Regulation of epigenetic modifications in the placenta during preeclampsia: PPARgamma influences H3K4me3 and H3K9ac in extravillous trophoblast cells, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 12469, doi: 10.3390/ijms222212469.
132. Sheng, W., Gu, Y., Chu, X., Morgan, J. A., Cooper, D. B., Lewis, D. F., McCathran, C. E., and Wang, Y. (2021) Upregulation of histone H3K9 methylation in fetal endothelial cells from preeclamptic pregnancies, *J. Cell. Physiol.*, **236**, 1866-1874, doi: 10.1002/jcp.29970.
133. Morales-Prieto, D. M., Chaiwangyen, W., Ospina-Prieto, S., Schneider, U., Herrmann, J., Gruhn, B., and Markert, U. R. (2012) MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells, *Placenta*, **33**, 725-734, doi: 10.1016/j.placenta.2012.05.009.
134. Xie, L., Mouillet, J. F., Chu, T., Parks, W. T., Sadovsky, E., Knofler, M., and Sadovsky, Y. (2014) C19MC microRNAs regulate the migration of human trophoblasts, *Endocrinology*, **155**, 4975-4985, doi: 10.1210/en.2014-1501.
135. Liang, Y., Ridzon, D., Wong, L., and Chen, C. (2007) Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues, *BMC Genomics*, **8**, 166, doi: 10.1186/1471-2164-8-166.

136. Gunel, T., Kamali, N., Hosseini, M. K., Gumusoglu, E., Benian, A., and Aydinli, K. (2020) Regulatory effect of miR-195 in the placental dysfunction of preeclampsia, *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, **33**, 901-908, doi: 10.1080/14767058.2018.1508439.
137. Li, J., Du, J., Wang, Z., Wang, C., Bai, J., and Zhang, S. (2018) Expression of miR-376 in blood of pregnant women with preeclampsia and its effect on 25-hydroxyvitamin D, *Exp. Ther. Med.*, **16**, 1701-1706, doi: 10.3892/etm.2018.6394.
138. Lv, Y., Lu, C., Ji, X., Miao, Z., Long, W., Ding, H., and Lv, M. (2019) Roles of microRNAs in preeclampsia, *J. Cell. Physiol.*, **234**, 1052-1061, doi: 10.1002/jcp.27291.
139. Cai, M., Kolluru, G. K., and Ahmed, A. (2017) Small molecule, big prospects: microRNA in pregnancy and its complications, *J. Pregnancy*, **2017**, 6972732, doi: 10.1155/2017/6972732.
140. Chen, D. B., and Wang, W. (2013) Human placental microRNAs and preeclampsia, *Biol. Reprod.*, **88**, 130, doi: 10.1095/biolreprod.113.107805.
141. Fu, G., Brkic, J., Hayder, H., and Peng, C. (2013) MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications, *Int. J. Mol. Sci.*, **14**, 5519-5544, doi: 10.3390/ijms14035519.
142. Escudero, C. A., Herlitz, K., Troncoso, F., Acurio, J., Aguayo, C., Roberts, J. M., Truong, G., Duncombe, G., Rice, G., and Salomon, C. (2016) Role of extracellular vesicles and microRNAs on dysfunctional angiogenesis during preeclamptic pregnancies, *Front. Physiol.*, **7**, 98, doi: 10.3389/fphys.2016.00098.
143. Rudov, A., Balduini, W., Carloni, S., Perrone, S., Buonocore, G., and Albertini, M. C. (2014) Involvement of miRNAs in placental alterations mediated by oxidative stress, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2014**, 103068, doi: 10.1155/2014/103068.
144. Sonkar, R., Kay, M. K., and Choudhury, M. (2019) PFOS modulates interactive epigenetic regulation in first-trimester human trophoblast cell line HTR-8/SVneo, *Chem. Res. Toxicol.*, **32**, 2016-2027, doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00198.
145. Gold, A. R., and Glanzman, D. L. (2021) The central importance of nuclear mechanisms in the storage of memory, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **564**, 103-113, doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.125.
146. Jobe, E. M., and Zhao, X. (2017) DNA methylation and adult neurogenesis, *Brain Plast.*, **3**, 5-26, doi: 10.3233/BPL-160034.
147. Graff, J., and Mansuy, I. M. (2008) Epigenetic codes in cognition and behaviour, *Behav. Brain Res.*, **192**, 70-87, doi: 10.1016/j.bbr.2008.01.021.
148. Wood, M. A., Hawk, J. D., and Abel, T. (2006) Combinatorial chromatin modifications and memory storage: a code for memory? *Learn Mem.*, **13**, 241-244, doi: 10.1101/lm.278206.
149. Hwang, J. Y., Aromolaran, K. A., and Zukin, R. S. (2017) The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection, *Nat. Rev. Neurosci.*, **18**, 347-361, doi: 10.1038/nrn.2017.46.
150. Duman, R. S., and Aghajanian, G. K. (2012) Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets, *Science*, **338**, 68-72, doi: 10.1126/science.1222939.
151. Uchida, S., Yamagata, H., Seki, T., and Watanabe, Y. (2018) Epigenetic mechanisms of major depression: targeting neuronal plasticity, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **72**, 212-227, doi: 10.1111/pcn.12621.
152. Kubota, T., Miyake, K., Hariya, N., and Mochizuki, K. (2015) Understanding the epigenetics of neurodevelopmental disorders and DOHaD, *J. Dev. Orig. Health Dis.*, **6**, 96-104, doi: 10.1017/S2040174415000057.
153. Matrisciano, F., Tueting, P., Dalal, I., Kadriu, B., Grayson, D. R., Davis, J. M., Nicoletti, F., and Guidotti, A. (2013) Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice, *Neuropharmacology*, **68**, 184-194, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.013.
154. Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., and Meaney, M. J. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior, *Nat. Neurosci.*, **7**, 847-854, doi: 10.1038/nn1276.
155. Kubota, T. (2018) Preemptive epigenetic medicine based on fetal programming, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1012**, 85-95, doi: 10.1007/978-981-10-5526-3_9.
156. 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.
157. Wang, X., Li, W., Li, Z., Ma, Y., Yan, J., Wilson, J. X., and Huang, G. (2019) Maternal folic acid supplementation during pregnancy promotes neurogenesis and synaptogenesis in neonatal rat offspring, *Cereb. Cortex*, **29**, 3390-3397, doi: 10.1093/cercor/bhy207.
158. Loureiro, S. O., Heimfarth, L., Pelaez Pde, L., Vanzin, C. S., Viana, L., Wyse, A. T., and Pessoa-Pureur, R. (2008) Homocysteine activates calcium-mediated cell signaling mechanisms targeting the cytoskeleton in rat hippocampus, *Int. J. Dev. Neurosci.*, **26**, 447-455, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2008.03.001.
159. Lockhart, B., Jones, C., Cuisinier, C., Villain, N., Peyroulan, D., and Lestage, P. (2000) Inhibition of L-homocysteic acid and buthionine sulfoximine-mediated neurotoxicity in rat embryonic neuronal cultures with alpha-lipoic acid enantiomers, *Brain Res.*, **855**, 292-297, doi: 10.1016/S0006-8993(99)02372-0.
160. Takeuchi, H., Iba, M., Inoue, H., Higuchi, M., Takao, K., Tsukita, K., Karatsu, Y., Iwamoto, Y., Miyakawa, T., Suhara, T., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M., and Takahashi, R. (2011) P301S mutant human tau transgenic mice manifest early symptoms of human tauopathies with dementia and altered sensorimotor

- gating, *PLoS One*, **6**, e21050, doi: 10.1371/journal.pone.0021050.
161. Милютин Ю. П., Арутюнян А. В., Пустыгина А. В., Щербицкая А. Д., Залозная И. В., Зорина И. И. (2014) Содержание катехоламинов в надпочечниках крысят, перенесших пренатальную гипергомоцистеинемию, *Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова*, **100**, 360-369.
 162. Algaidi, S. A., Christie, L. A., Jenkinson, A. M., Whalley, L., Riedel, G., and Platt, B. (2006) Long-term homocysteine exposure induces alterations in spatial learning, hippocampal signalling and synaptic plasticity, *Exp. Neurol.*, **197**, 8-21, doi: 10.1016/j.expneurol.2005.07.003.
 163. Christie, L. A., Riedel, G., Algaidi, S. A., Whalley, L. J., and Platt, B. (2005) Enhanced hippocampal long-term potentiation in rats after chronic exposure to homocysteine, *Neurosci. Lett.*, **373**, 119-124, doi: 10.1016/j.neulet.2004.09.072.
 164. Viggiano, A., Viggiano, E., Monda, M., Ingrosso, D., Perna, A. F., and De Luca, B. (2012) Methionine-enriched diet decreases hippocampal antioxidant defences and impairs spontaneous behaviour and long-term potentiation in rats, *Brain Res.*, **1471**, 66-74, doi: 10.1016/j.brainres.2012.06.048.
 165. Christie, L. A., Riedel, G., and Platt, B. (2009) Bidirectional alterations of LTP after acute homocysteine exposure, *Behav. Brain Res.*, **205**, 559-563, doi: 10.1016/j.bbr.2009.07.010.
 166. Chai, G. S., Jiang, X., Ni, Z. F., Ma, Z. W., Xie, A. J., Cheng, X. S., Wang, Q., Wang, J. Z., and Liu, G. P. (2013) Betaine attenuates Alzheimer-like pathological changes and memory deficits induced by homocysteine, *J. Neurochem.*, **124**, 388-396, doi: 10.1111/jnc.12094.
 167. Zeng, P., Shi, Y., Wang, X. M., Lin, L., Du, Y. J., Tang, N., Wang, Q., Fang, Y. Y., Wang, J. Z., Zhou, X. W., Lu, Y., and Tian, Q. (2019) Emodin rescued hyperhomocysteinemia-induced dementia and Alzheimer's disease-like features in rats, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **22**, 57-70, doi: 10.1093/ijnp/pyy090.
 168. Mahaman, Y. A. R., Huang, F., Wu, M., Wang, Y., Wei, Z., Bao, J., Salissou, M. T. M., Ke, D., Wang, Q., Liu, R., Wang, J. Z., Zhang, B., Chen, D., and Wang, X. (2018) Moringa Oleifera alleviates homocysteine-induced Alzheimer's disease-like pathology and cognitive impairments, *J. Alzheimers Dis.*, **63**, 1141-1159, doi: 10.3233/JAD-180091.
 169. Salissou, M. T. M., Mahaman, Y. A. R., Zhu, F., Huang, F., Wang, Y., Xu, Z., Ke, D., Wang, Q., Liu, R., Wang, J. Z., Zhang, B., and Wang, X. (2018) Methanolic extract of Tamarix Gallica attenuates hyperhomocysteinemia induced AD-like pathology and cognitive impairments in rats, *Aging (Albany NY)*, **10**, 3229-3248, doi: 10.18632/aging.101627.
 170. 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.
 171. Li, J. G., Barrero, C., Merali, S., and Pratico, D. (2017) Genetic absence of ALOX5 protects from homocysteine-induced memory impairment, tau phosphorylation and synaptic pathology, *Hum. Mol. Genet.*, **26**, 1855-1862, doi: 10.1093/hmg/ddx088.
 172. Li, J. G., Barrero, C., Merali, S., and Pratico, D. (2017) Five lipoxygenase hypomethylation mediates the homocysteine effect on Alzheimer's phenotype, *Sci. Rep.*, **7**, 46002, doi: 10.1038/srep46002.
 173. Akchiche, N., Bossenmeyer-Pourie, C., Kerek, R., Martin, N., Pourie, G., Koziel, V., Helle, D., Alberto, J. M., Ortiou, S., Camadro, J. M., Leger, T., Gueant, J. L., and Daval, J. L. (2012) Homocysteinylolation of neuronal proteins contributes to folate deficiency-associated alterations of differentiation, vesicular transport, and plasticity in hippocampal neuronal cells, *FASEB J.*, **26**, 3980-3992, doi: 10.1096/fj.12-205757.
 174. Sibarov, D. A., Giniatullin, R., and Antonov, S. M. (2018) High sensitivity of cerebellar neurons to homocysteine is determined by expression of GluN2C and GluN2D subunits of NMDA receptors, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **506**, 648-652, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.140.
 175. Choe, Y. M., Sohn, B. K., Choi, H. J., Byun, M. S., Seo, E. H., Han, J. Y., Kim, Y. K., Yoon, E. J., Lee, J. M., Park, J., Woo, J. I., and Lee, D. Y. (2014) Association of homocysteine with hippocampal volume independent of cerebral amyloid and vascular burden, *Neurobiol. Aging*, **35**, 1519-1525, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.013.
 176. Duan, W., Ladenheim, B., Cutler, R. G., Kruman, I. I., Cadet, J. L., and Mattson, M. P. (2002) Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, **80**, 101-110, doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00676.x.
 177. Alachkar, A., Wang, L., Yoshimura, R., Hamzeh, A. R., Wang, Z., Sanathara, N., Lee, S. M., Xu, X., Abbott, G. W., and Civelli, O. (2018) Prenatal one-carbon metabolism dysregulation programs schizophrenia-like deficits, *Mol. Psychiatry*, **23**, 282-294, doi: 10.1038/mp.2017.164.
 178. 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.
 179. Velazquez, R., Ferreira, E., Winslow, W., Dave, N., Piras, I. S., Naymik, M., Huentelman, M. J., Tran, A., Caccamo, A., and Oddo, S. (2020) Maternal choline supplementation ameliorates Alzheimer's disease pathology by reducing brain homocysteine levels

- across multiple generations, *Mol. Psychiatry*, **25**, 2620–2629, doi: 10.1038/s41380-018-0322-z.
180. Da Silva, V. C., Fernandes, L., Haseyama, E. J., Agamme, A. L., Guerra Shinohara, E. M., Muniz, M. T., and D'Almeida, V. (2014) Effect of vitamin B deprivation during pregnancy and lactation on homocysteine metabolism and related metabolites in brain and plasma of mice offspring, *PLoS One*, **9**, e92683, doi: 10.1371/journal.pone.0092683.
 181. Gulyaeva, N. V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 237–242, doi: 10.1134/S0006297917030014.
 182. Балабан П. М., Гуляева Н. В. (2006) Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход, *Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова*, **92**, 145–151.
 183. Bacon, E. R., and Brinton, R. D. (2021) Epigenetics of the developing and aging brain: Mechanisms that regulate onset and outcomes of brain reorganization, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **125**, 503–516, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.040.
 184. Liu, X. S., and Jaenisch, R. (2019) Editing the epigenome to tackle brain disorders, *Trends Neurosci.*, **42**, 861–870, doi: 10.1016/j.tins.2019.10.003.
 185. Sheikhi, S., and Saboory, E. (2015) Neuroplasticity changes of rat brain by musical stimuli during fetal period, *Cell J.*, **16**, 448–455, doi: 10.22074/cellj.2015.490.
 186. Remington, R., Bechtel, C., Larsen, D., Samar, A., Doshanjh, L., Fishman, P., Luo, Y., Smyers, K., Page, R., Morrell, C., and Shea, T. B. (2015) A phase II randomized clinical trial of a nutritional formulation for cognition and mood in Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.*, **45**, 395–405, doi: 10.3233/JAD-142499.
 187. Mischoulon, D., Price, L. H., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Papakostas, G. I., Baer, L., Dording, C. M., Clain, A. J., Durham, K., Walker, R., Ludington, E., and Fava, M. (2014) A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of S-adenosyl-L-methionine (SAME) versus escitalopram in major depressive disorder, *J. Clin. Psychiatry*, **75**, 370–376, doi: 10.4088/JCP.13m08591.
 188. Cho, H. H., Cahill, C. M., Vanderburg, C. R., Scherzer, C. R., Wang, B., Huang, X., and Rogers, J. T. (2010) Selective translational control of the Alzheimer amyloid precursor protein transcript by iron regulatory protein-1, *J. Biol. Chem.*, **285**, 31217–31232, doi: 10.1074/jbc.M110.149161.
 189. Hao, X., Zhou, M., Li, H., and Angres, I. A. (2017) Novel immunoassays to detect methionine adenosyltransferase activity and quantify S-adenosyl-methionine, *FEBS Lett.*, **591**, 1114–1125, doi: 10.1002/1873-3468.12631.
 190. Fontana, A., Cursaro, I., Carullo, G., Gemma, S., Butini, S., and Campiani, G. (2022) A therapeutic perspective of HDAC8 in different diseases: an overview of selective inhibitors, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 10014, doi: 10.3390/ijms231710014.
 191. Colasante, G., Lignani, G., Brusco, S., Di Berardino, C., Carpenter, J., Giannelli, S., Valassina, N., Bido, S., Ricci, R., Castoldi, V., Marenna, S., Church, T., Massimino, L., Morabito, G., Benfenati, F., Schorge, S., Leocani, L., Kullmann, D. M., and Broccoli, V. (2020) dCas9-based *Scn1a* gene activation restores inhibitory interneuron excitability and attenuates seizures in Dravet syndrome mice, *Mol. Ther.*, **28**, 235–253, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.08.018.
 192. Peter, C. J., Saito, A., Hasegawa, Y., Tanaka, Y., Nagpal, M., Perez, G., Alway, E., Espeso-Gil, S., Fayyad, T., Ratner, C., Dincer, A., Gupta, A., Devi, L., Pappas, J. G., Lalonde, F. M., Butman, J. A., Han, J. C., Akbarian, S., and Kamiya, A. (2019) In vivo epigenetic editing of *Sema6a* promoter reverses transcallosal dysconnectivity caused by *C11orf46/Arl14ep* risk gene, *Nat. Commun.*, **11**, 4112, doi: 10.1038/s41467-019-12013-y.
 193. Ricci, R., and Colasante, G. (2021) CRISPR/dCas9 as a therapeutic approach for neurodevelopmental disorders: innovations and limitations compared to traditional strategies, *Dev. Neurosci.*, **43**, 253–261, doi: 10.1159/000515845.
 194. Monayo, S. M., and Liu, X. (2022) The prospective application of melatonin in treating epigenetic dysfunctional diseases, *Front. Pharmacol.*, **13**, 867500, doi: 10.3389/fphar.2022.867500.
 195. Alghamdi, B. S. (2018) The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders, *J. Neurosci. Res.*, **96**, 1136–1149, doi: 10.1002/jnr.24220.
 196. Leung, J. W., Cheung, K. K., Ngai, S. P., Tsang, H. W., and Lau, B. W. (2020) Protective effects of melatonin on neurogenesis impairment in neurological disorders and its relevant molecular mechanisms, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 5645, doi: 10.3390/ijms21165645.
 197. Figueiro-Silva, J., Antequera, D., Pascual, C., de la Fuente Revenga, M., Volt, H., Acuna-Castroviejo, D., Rodriguez-Franco, M. I., and Carro, E. (2018) The melatonin analog IQM316 may induce adult hippocampal neurogenesis and preserve recognition memories in mice, *Cell Transplant.*, **27**, 423–437, doi: 10.1177/0963689717721217.
 198. Ghareghani, M., Sadeghi, H., Zibara, K., Danaei, N., Azari, H., and Ghanbari, A. (2017) Melatonin increases oligodendrocyte differentiation in cultured neural stem cells, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **37**, 1319–1324, doi: 10.1007/s10571-016-0450-4.
 199. Li, X., Chen, X., Zhou, W., Ji, S., Li, X., Li, G., Liu, G., Wang, F., and Hao, A. (2017) Effect of melatonin on neuronal differentiation requires CBP/p300-mediated acetylation of histone H3 lysine 14, *Neuroscience*, **364**, 45–59, doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.064.
 200. Liu, Y., Zhang, Z., Lv, Q., Chen, X., Deng, W., Shi, K., and Pan, L. (2016) Effects and mecha-

- nisms of melatonin on the proliferation and neural differentiation of PC12 cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **478**, 540-545, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.093.
201. Kong, X., Li, X., Cai, Z., Yang, N., Liu, Y., Shu, J., Pan, L., and Zuo, P. (2008) Melatonin regulates the viability and differentiation of rat midbrain neural stem cells, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **28**, 569-579, doi: 10.1007/s10571-007-9212-7.
202. Paul, R., and Borah, A. (2015) The potential physiological crosstalk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine, *Life Sci.*, **139**, 97-107, doi: 10.1016/j.lfs.2015.07.031.
203. Karolczak, K., and Watala, C. (2021) Melatonin as a reducer of neuro- and vasculotoxic oxidative stress induced by homocysteine, *Antioxidants (Basel)*, **10**, 1178, doi: 10.3390/antiox10081178.
204. Liu, J., Mesfin, F. M., Hunter, C. E., Olson, K. R., Shelley, W. C., Brokaw, J. P., Manohar, K., and Markel, T. A. (2022) Recent development of the molecular and cellular mechanisms of hydrogen sulfide gasotransmitter, *Antioxidants (Basel)*, **11**, 1788, doi: 10.3390/antiox11091788.

EPIGENETIC MECHANISMS OF THE MATERNAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA INFLUENCE ON THE PLACENTA FUNCTIONAL STATE AND THE OFFSPRING NERVOUS SYSTEM PLASTICITY

Review

A. V. Arutjunyan^{1,4*}, Yu. P. Milyutina^{1,2}, A. D. Shcherbitskaia^{1,3},
G. O. Kerkeshko^{1,4}, and I. V. Zalozniaia¹

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive medicine,
199034 St. Petersburg, Russia, E-mail: alexarutjunjan@gmail.com

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, 194100 St. Petersburg, Russia

³ I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,
194223 Saint Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110 St. Petersburg, Russia

According to modern concepts, the susceptibility to certain diseases, especially to cognitive and neuropsychiatric disorders, can be formed during the period of embryonic development. Adverse factors that affect the mother during pregnancy increase the risk of the pathology development in the postnatal period. Despite the relationship found between elevated maternal blood levels of the amino acid homocysteine (Hcy) and fetal brain formation impairments, as well as cognitive deficits in offspring, the role of brain plasticity in the development of these pathologies is still insufficiently studied. This review allows to be acquainted with the available data on the negative impact of hyperhomocysteinemia (HHcy) on the neural plasticity. An important aspect of the problem considered in the review is the possible influence of maternal HHcy on the offspring brain plasticity through the epigenetic mechanisms. Data on changes in intracellular methylation potential, activity of DNA methyltransferases, and DNA methylation in brain cells under the influence of HHcy are presented, and possible effects of HHcy on histone modifications and microRNA expression are considered. Since placenta plays a key role in the transport of nutrients and modulation of signals from mother to fetus, its dysfunction due to epigenetic mechanisms disturbances may affect the development of the fetal CNS. In this regard, the review presents data on the impact of maternal HHcy on the epigenetic regulation in the placenta. The data presented in the review are not only of theoretical significance, but are also of interest for understanding the role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diseases for which HHcy is a risk factor (pregnancy pathologies accompanied by delayed fetal brain development, cognitive impairments in childhood and neuropsychiatric and neurodegenerative disorders later in life), as well as the search for approaches to their prevention using neuroprotectors.

Keywords: maternal (prenatal) hyperhomocysteinemia, epigenetic regulation, fetus, newborn, brain, placenta, neuronal plasticity