

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 5

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; факс: +7 (495) 649-54-96; e-mail: info@gynecology.ru.



Эпигенетические механизмы внутриутробного «старения» плода: малоизвестные эффекты гипергомоцистеинемии при беременности

О.Н. Беспалова, О.В. Пачулия, А.П. Сазонова, Ю.П. Милютин,
Е.А. Корнюшина, А.В. Корневский

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»;
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Для контактов: Анастасия Павловна Сазонова, e-mail: nastenka.sazonova.97@mail.ru

Резюме

На сегодняшний день сформирована внушительная доказательная база негативного влияния гипергомоцистеинемии (ГГЦ) при беременности на внутриутробное развитие плода: увеличение риска врожденных дефектов нервной трубки, врожденных пороков сердца, несиндромных расщелин полости рта. Также многочисленные исследования показали, что ГГЦ является фактором риска реализации таких серьезных акушерских осложнений, как привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, задержка развития плода, гестационный сахарный диабет. В тоже время, несмотря на множество клинических и экспериментальных исследований, значимость и многогранность эффектов ГГЦ продолжает поддерживать интерес исследователей к проблематике. В последние годы получены данные о малоизвестных явлениях, ассоциированных с ГГЦ матери при беременности, таких как «эпигенетическое старение плода» и «плодовый атерогенез». Эпигенетическое старение – это индивидуальный показатель старения, который фиксирует межиндивидуальные различия во времени начала какого-либо заболевания на протяжении всей жизни, оно имеет место во внутриутробном развитии и выражается в гипометилировании ДНК. Умеренная ГГЦ при беременности вызывает гипометилирование ДНК у плода, что, согласно результатам последних исследований, может являться основным механизмом, определяющим здоровье в детском и взрослом возрасте. «Плодовый атерогенез» – это еще один малоизученный эффект ГГЦ. Данный термин подчеркивает, что формирование атеросклеротических бляшек начинается не во взрослом возрасте, а внутриутробно. Существует ряд исследований, которые показали, что образование утолщений и жировых прожилок интимы сосудов, участвующих в патогенезе атеросклероза, начинается антенатально. Открытие новых аспектов негативного влияния ГГЦ при беременности на развитие плода обуславливает необходимость подробного изучения причин ГГЦ как немодифицируемых (генетические дефекты ферментных систем), и что еще более важно, условно-модифицируемых причин (недостаток кофакторов, избыточное потребление метионина, прием лекарственных препаратов) для своевременного их нивелирования. Также представляется важным изучение подходов к коррекции ГГЦ на прегравидарном этапе реализации репродуктивной функции женщины для формирования корректной «программы» развития плода и новорожденного.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, ГГЦ, акушерские осложнения, «плодовый атерогенез», «эпигенетическое старение плода»

Для цитирования: Беспалова О.Н., Пачулия О.В., Сазонова А.П., Милютин Ю.П., Корнюшина Е.А., Корневский А.В. Эпигенетические механизмы внутриутробного «старения» плода: малоизвестные эффекты гипергомоцистеинемии при беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(5):638–653. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.427>.

Epigenetic mechanisms of intrauterine fetal senescence: little-known effects of hyperhomocysteinemia during pregnancy

Olesya N. Beshpalova, Olga V. Pachuliia, Anastasiia P. Sazonova, Yuliya P. Milyutina, Ekaterina A. Korniyushina, Andrey V. Korenevskiy

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;
3 Mendeleevskaya Liniya, Saint Petersburg 199034, Russia

Corresponding author: Anastasia P. Sazonova, e-mail: nastenka.sazonova.97@mail.ru

Abstract

Today, a whole body of evidence base has been formed showing the negative effect of hyperhomocysteinemia (HHC) during pregnancy on the intrauterine fetal development: risk factors associated with development of congenital neural tube defects, congenital heart defects and non-syndromic oral facial clefts. In addition, numerous studies have shown that HHC is a risk factor for serious pregnancy complications such as repeated pregnancy loss, preterm birth, preeclampsia, placental abruption, intrauterine growth restriction, gestational diabetes mellitus. At the same time, despite multiple clinical and experimental studies, the significance of HHC effects continues to support the interest to this issue. In recent years, new data were revealed about little-known phenomena pregnancy-associated maternal HHC such as "epigenetic fetal aging" and "fetal atherogenesis". Epigenetic aging is an individual indicator of aging that captures interindividual differences at disease onset throughout life occurring during intrauterine development being revealed as DNA hypomethylation. Moderate HHC during pregnancy causes fetal DNA hypomethylation, which, according to recent research, may represent the main mechanism underlying health in childhood and adulthood. "Fetal atherogenesis" is another understudied HHC effect emphasizing that the formation of atherosclerotic plaques begins not in adulthood, but in utero. A body of studies has shown that the formation of thickening and fatty streaks in vascular intima involved in the pathogenesis of atherosclerosis begins antenatally. The discovery of new aspects of negative intrauterine HHC impact on fetal development necessitates a detailed study of HHC causes as non-modifiable (genetic defects in enzyme systems), and more importantly, conditionally modifiable causes (lack of cofactors, excessive methionine consumption, medications) for their timely leveling. It is also important to study approaches to HHC correction at the preconception stage of a female reproductive function in order to correctly "program" fetus and newborn development.

Keywords: hyperhomocysteinemia, HHC, pregnancy complications, "fetal atherogenesis", "epigenetic fetal aging"

For citation: Beshpalova O.N., Pachuliia O.V., Sazonova A.P., Milyutina Yu.P., Korniyushina E.A., Korenevskiy A.V. Epigenetic mechanisms of intrauterine fetal senescence: little-known effects of hyperhomocysteinemia during pregnancy. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(5):638–653. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.427>.

Введение / Introduction

Фетальное программирование — это направление перинатологии, которое изучает все возможные негативные и позитивные факторы, воздействующие в период внутриутробного развития на эмбрион и плод.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) при беременности создает определенный «микроклимат» для плода, реализующий ряд негативных эффектов на разных сроках гестации и определяющий его приверженность ко многим заболеваниям во взрослом возрасте.

На ранних сроках беременности, когда происходит закладка органов, умеренная ГГЦ повышает риск врожденных пороков развития, таких как дефекты нервной трубки, врожденные пороки сердца, несиндромные расщелины полости рта [1].

Последние данные указывают на критический период поздних сроков беременности и негативное внутриутробное влияние гомоцистеина (ГЦ) на сосуды плода, что ассоциировано с ранними признаками атеросклероза у детей. Было показано, что более высо-

кие концентрации ГЦ в пуповинной крови, взятые при рождении, были связаны с меньшей растяжимостью сонных артерий в школьном возрасте [2]. Так появилась идея о «плодовом атерогенезе».

Гипергомоцистеинемия влияет на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов посредством вмешательства в метаболизм метильной группы, вызывая при этом гипометилирование ДНК, что обуславливает «эпигенетическое старение плода». Разность между эпигенетическим и хронологическим возрастом называется возрастным ускорением. Положительное возрастное ускорение указывает на более старший эпигенетический возраст. У взрослых положительное ускорение возраста связано со смертностью от всех причин, а также со смертностью от рака и сердечно-сосудистых заболеваний [3–5].

Изменения в метилировании ДНК плода могут быть основным механизмом, связанным с последствиями для здоровья в детском и взрослом возрасте [6]. Были найдены некоторые доказательства, подтверждающие связь умеренной ГГЦ матери с положительным

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ На ранних сроках беременности, когда происходит закладка органов, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) оказывает негативное влияние на внутриутробное развитие плода: увеличивает риск врожденных дефектов нервной трубки, врожденных пороков сердца, несиндромных расщелин полости рта.
- ▶ ГГЦ является фактором риска реализации таких серьезных акушерских осложнений, как привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, задержка развития плода, гестационный сахарный диабет.
- ▶ Умеренное повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) – это мощный независимый фактор риска развития атеросклероза. Установлено, что умеренную ГГЦ среди генетических причин чаще вызывают полиморфизмы в гене *MTHFR*.

Что нового дает статья?

- ▶ Последние исследования показали, что образование утолщений и жировых прожилок интимы сосудов, участвующих в патогенезе атеросклероза, начинается антенатально.
- ▶ Последние данные указывают на критический период поздних сроков беременности и негативное внутриутробное влияние ГЦ на сосуды плода, что ассоциировано с ранними признаками атеросклероза у детей.
- ▶ Эпигенетическое старение – это индивидуальный показатель старения, который фиксирует межиндивидуальные различия во времени начала какого-либо заболевания на протяжении всей жизни, оно выражается в гипометилировании ДНК. Умеренная ГГЦ при беременности вызывает гипометилирование ДНК у плода, что может являться механизмом, определяющим здоровье в детском и взрослом возрасте.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В российских клинических рекомендациях умеренная ГГЦ не упоминается как фактор акушерских осложнений: привычного невынашивания беременности, преждевременных родов, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, задержки развития плода, гестационного сахарного диабета. Однако результаты недавних исследований подтверждают взаимосвязь умеренной ГГЦ и акушерских осложнений.
- ▶ На сегодняшний день нет официальных документов, фиксирующих нормальный уровень ГЦ на прегравидарном этапе реализации репродуктивной функции, а также во время беременности. Поскольку здесь представлены исследования, которые приводят нормальный уровень ГЦ, обзор будет полезен для совершенствования клинических рекомендаций.
- ▶ Данный обзор раскрывает причины умеренной ГГЦ, знание которых поможет сформировать группы риска на прегравидарном этапе для своевременного выявления и лечения.

ускорением гестационного возраста плода, что свидетельствует о более быстром эпигенетическом, чем клиническом гестационном старении [6].

Умеренная ГГЦ – это многофакторное состояние, обусловленное наследственностью и образом жизни, которое может быть скорректировано даже у наследственно предрасположенных женщин. Сегодня основные подходы к коррекции – это применение препаратов фолиевой кислоты, витаминов B_6 , B_{12} и витамина D.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ At early stages of pregnancy, when organ laying occurs, hyperhomocysteinemia (HHC) has a negative impact on fetal intrauterine development: increased risk of congenital neural tube defects, congenital heart defects, non-syndromic clefts of the oral cavity.
- ▶ HHC is a risk factor for serious pregnancy complications such as repeated pregnancy loss, preterm birth, preeclampsia, placental abruption, intrauterine growth restriction, gestational diabetes mellitus.
- ▶ A moderate rise in homocysteine (HC) level is a powerful independent risk factor for atherosclerosis. It was found that among the genetic causes of moderate HHC, it more likely results from polymorphisms in the *MTHFR* gene.

What are the new findings?

- ▶ Recent studies have shown that the formation of thickening and fatty streaks of vascular intima involved in the pathogenesis of atherosclerosis begins antenatally.
- ▶ Recent data point to the critical period of late pregnancy and negative intrauterine HC effect on fetal vessels, which is associated with early signs of atherosclerosis in childhood.
- ▶ Epigenetic aging is an individual indicator of aging that captures interindividual differences at disease onset throughout life being revealed as DNA hypomethylation. During pregnancy, moderate HHC causes fetal DNA hypomethylation, which may be a mechanism that determines health in childhood and adulthood.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ In Russian Federation clinical guidelines, moderate HHC is not mentioned as a factor of pregnancy complications: repeated pregnancy loss, preterm birth, preeclampsia, placental abruption, intrauterine growth restriction, gestational diabetes mellitus. However, the results of recent studies confirm the relationship between moderate HHC and obstetric complications.
- ▶ Today, no official documents establishing the normal HC level at the preconception stage of reproductive function, as well as during pregnancy are available. Since local and international studies are presented here providing a normal HC level, current review will be useful for improving clinical recommendations.
- ▶ This review uncovers the causes of moderate HHC, the knowledge of which will help to form risk groups at the preconception stage for timely detection and treatment.

Гомоцистеин и гипергомоцистеинемия / Homocysteine and hyperhomocysteinemia

Гипергомоцистеинемия подразделяется на тяжелую (> 100 мкмоль/л), промежуточную (31–100 мкмоль/л) и умеренную (16–30 мкмоль/л) формы. Промежуточная и умеренная ГГЦ не имеют клинических признаков, наблюдаемых при тяжелой ГГЦ, за исключением

положительной ассоциации с развитием окклюзионного заболевания сосудов [7].

В 90-х гг. XX века концентрация ГЦ в 15 мкмоль/л общепринято считалась верхней границей нормального уровня ГЦ [8–13]. Однако впоследствии стало известно, что риск развития сосудистой патологии увеличивается при концентрации ГЦ свыше 10 мкмоль/л [14].

Данные ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) приводят следующие возрастные нормы ГЦ: вне беременности для женщин ≤ 30 лет – 4,6–8,1 мкмоль/л, для женщин старше 30 лет – 4,5–8,0 мкмоль/л и для мужчин – 4,6–11,2 мкмоль/л [15]. По данным литературы, значение ГЦ у мужчин в среднем на 2–4 мкмоль/л выше, чем у женщин [16].

Однако, несмотря на многолетнее изучение ГЦ, до сих пор остается открытым вопрос о его оптимальном уровне у женщин в репродуктивном возрасте с точки зрения акушерского взгляда.

В исследовании К. Rasmussen с соавт. концентрация ГЦ 4,5–7,9 мкмоль/л стала оптимальной для женщин репродуктивного возраста [17].

Если уровень ГЦ больше 7,9 мкмоль/л, то риск невынашивания беременности увеличивается в 2,2 раза (отношение шансов (ОШ) = 2,2; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,4–3,5) [18].

По сравнению с небеременными значения ГЦ при нормальной беременности ниже. Более низкий уровень ГЦ обусловлен гемодилюцией, вызванной увеличением объема крови, повышенной скоростью клубочковой фильтрации и потреблением части ГЦ плодом [19]. На уровень ГЦ во время беременности также может влиять гормональная среда. Концентра-

ция ГЦ ниже у женщин в менопаузе, чем в постменопаузе [20–22].

Концентрация ГЦ в постменопаузе снижалась после заместительной гормональной терапии. Содержание эстрогена линейно возрастало в сыворотке крови матери во время беременности с 92 до 642 пмоль/л, диапазон II триместра составлял 275–367 пмоль/л [23]. Показано, что гормональная среда во время беременности может способствовать снижению уровня ГЦ в плазме [24].

Уровень ГЦ снижается на ранних сроках беременности, достигает своего самого низкого значения во II триместре, после этого неуклонно нарастает на поздних сроках, пока не достигнет уровня ранних сроков [25]. Однако существуют различия в популяциях: так, среди беременных азиатской популяции содержание ГЦ уменьшается на ранних сроках и неуклонно растет во II и III триместрах [26].

Нормальные значения ГЦ во время беременности следующие: 3,9–7,3 ммоль/л до 16-й недели гестации, 3,5–5,3 ммоль/л между 20-й и 24-й неделями и 3,3–7,5 ммоль/л после 36-й недели [25]. В **таблице 1** приведены уровни ГЦ в разных триместрах нормальной беременности. Несмотря на то что нормальное значение ГЦ на поздних сроках беременности меньше, чем до беременности, беременные более восприимчивы к ГЦ [25, 27], так как ГЦ снижает кровообращение на границе раздела мать–плод и уменьшает перфузию плаценты [25].

В отечественной литературе представлены следующие данные (**табл. 2**).

Метаболизм гомоцистеина / Homocysteine metabolism

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая сама по себе является промежуточным звеном

Таблица 1 (начало). Нормальный уровень гомоцистеина в разных триместрах беременности [25].

Table 1 (beginning). Normal homocysteine levels in different trimesters of pregnancy [25].

Источник Reference	Популяция Group of subjects	Число здоровых лиц Number of normal subjects	Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) Homocysteine level (μmol/L)		
			I триместр Trimester I	II триместр Trimester II	III триместр Trimester III
Walker et al.	Канада Canada	155	5,6 ± 1,6 (8–16 нед гестации) (gestational age 8–16 weeks)	4,3 ± 1,0 (20–28 нед гестации) (gestational age 20–28 weeks)	5,6 ± 2,3 (32–42 нед гестации) (gestational age 32–42 weeks)
Hogg et al.	Италия Italy	63	–	4,7 ± 1,4 (26 нед гестации) (gestational age 26 weeks)	5,3 ± 1,8 (37 нед гестации) (gestational age 37 weeks)
Bondevik et al.	Непал Nepal	382	9,9 (9,1–10,6)	9,3 (8,6–10,1)	9,4 (8,5–10,3)
Murphy et al.	Испания Spain	54	6,48 ± 1,30 (8 нед гестации) (gestational age 8 weeks)	5,22 ± 1,29 (20 нед гестации) (gestational age 20 weeks)	5,16 ± 1,32 (32 нед гестации) (gestational age 32 weeks)

Таблица 1 (окончание). Нормальный уровень гомоцистеина в разных триместрах беременности [25].

Table 1 (ending). Normal homocysteine levels in different trimesters of pregnancy [25].

Источник References	Популяция Group of subjects	Число здоровых лиц Number of normal subjects	Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) Homocysteine level (μmol/L)		
			I триместр Trimester I	II триместр Trimester II	III триместр Trimester III
Cotter et al.	Ирландия Ireland	142	7,07 ± 1,5	–	–
Velzing-Aarts et al.	Западная Африка West Africa	50	9,42 (95 % PI/RI: 5,50–16,12) (9 нед гестации) (gestational age 9 weeks)	7,28 (95 % PI/RI: 4,28–12,40) (16 нед гестации) (gestational age 16 weeks) 7,33 (95 % PI/RI: 4,25–12,64) (20 нед гестации) (gestational age 20 weeks) 7,11 (95 % PI/RI: 4,03–12,55) (24 нед гестации) (gestational age 24 weeks)	6,89 (95 % PI/RI: 3,93–12,06) (28 нед гестации) (gestational age 28 weeks) 7,17 (95 % PI/RI: 4,38–11,73) (32 нед гестации) (gestational age 32 weeks) 7,60 (95 % PI/RI: 4,46–12,96) (36 нед гестации) (gestational age 36 weeks)
Milman et al.	Дания Denmark	434	–	6,06 (3,6–9,4) (18 нед гестации) (gestational age 18 weeks)	6,61 (3,93–11,10) (32 нед гестации) (gestational age 32 weeks) 7,78 (4,72–12,81) (39 нед гестации) (gestational age 39 weeks) 10,99 (5,85–20,64) (8 нед после родов) (8 weeks post-delivery)
Wallace et al.	Сейшель Seychelles	226	5,83 (4,03–10,38)	6,84 (4,33–12,93) (28 нед гестации) (gestational age 28 weeks)	12,4 (5,91–23,17) (после родов) (after delivery)
Hay et al.	Скандинавия Scandinavia	364	–	4,7 (4,5–4,9) (17–19 нед гестации) (gestational age 17–19 weeks)	–
Hogeveen et al.	Нидерланды Netherlands	366	–	5,5 (4,5–6,7) (30–34 нед гестации) (gestational age 30–34 weeks)	–
Samuel et al.	Южная Индия South India	360	9,22 (5,74–15,08)	–	–
Choi et al.	Корея Korea	278	10,6 (8,9–15,7) (5–13 нед гестации) (gestational age 5–13 weeks)	10,6 (8,2–13,9) (14–26 нед гестации) (gestational age 14–26 weeks)	10,2 (7,9–14,0) (27–40 нед гестации) (gestational age 27–40 weeks)
Maged et al.	Египет Egypt	453	–	4,7 ± 2,08 (15–19 нед гестации) (gestational age 15–19 weeks)	–
Yang et al.	Китай China	354	5,79–11,86	5,79–11,86	6,13–16,75

Примечание: PI – референсный интервал.

Note: RI – reference interval.

Таблица 2. Динамика значений гомоцистеина у женщин при вынашивании беременности и после родов [28].**Table 2.** Dynamics of female homocysteine magnitude during pregnancy and after childbirth [28].

Гомоцистеин, мкмоль/л Homocysteine μmol/L	ПГ PS	Недели гестации / Gestational age, weeks							ПР PP
		8	12	18	22	28	32	37	
Медиана Median	9,7	6,8	6,1	5,6	5,2	5,3	5,2	5,8	9,6
Нижний предел Lower limit	6,1	3,4	3,4	3,5	2,9	3,2	3,0	3,2	5,7
Max-min	5,6–6,5	3,4–4,3	3,0–3,7	3,3–3,8	2,5–3,1	3,9–3,4	2,6–3,3	3,3–3,9	5,1–6,1
Верхний предел Upper limit	13,0	10,8	9,1	7,8	7,8	7,4	7,8	8,1	13,44
Max-min	12,0–13,4	10,4–11,3	8,7–9,4	7,6–8,1	7,5–8,1	7,2–7,7	7,0–8,7	7,8–8,4	12,9–13,9

Примечание: ПГ – прегравидарный период; ПР – послеродовой период.

Note: PS – preconception stage; PP – postpartum period.

в метиониновом цикле. Из-за своего тиолового компонента ГЦ может генерировать высокореактивные восстановленные формы кислорода, которые значительно повреждают клеточные структуры. В совокупности это известно как окислительный стресс.

В основном, метаболизм ГЦ протекает в печени, меньшая его часть метаболизируется через почки. В организм человека ГЦ попадает в виде метионина с белками животного происхождения. Метионин в свою очередь поступает в цикл метилирования, в результате которого образуются ГЦ и SAM (S-аденозилметионин) – универсальный метильный донор. Цикл метионин-гомоцистеин является источником одноуглеродных фрагментов (метильных групп $-CH_3$), используемых для метилирования ДНК, РНК, белков, фосфолипидов и синтеза нуклеотидов.

Основным источником ГЦ в плазме крови являются пролиферирующие клетки, так как рост и регенерация тканей резко увеличивают потребность клеток в метильных группах, используемых для синтеза нуклеотидов. Почти весь ГЦ метаболизируется внутри клеток, и лишь малая его часть попадает в кровоток.

В плазме крови примерно 80 % ГЦ находится в связанном с альбумином состоянии, около 1 % – в свободной форме. Остальная часть присутствует в виде дисульфидов с цистеином, гомоцистеином (гомоцистин) и другими соединениями. Все гомоцистеин-содержащие производные определяются как «общий гомоцистеин» (англ. total homocysteine, tHcy) плазмы крови.

Гомоцистеин метаболизируется двумя основными путями: первый путь – реметилирования, второй – транссульфирования. Эти механизмы поддерживают концентрацию ГЦ на относительно постоянном уровне в плазме крови.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) регулирует путь реметилирования при участии фермента метионин-синтазы (MTR); данный путь тесно сопряжен с фолатным циклом. Биологически активная форма фолевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолат при уча-

стии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) отдает метильную группу витамину B_{12} и восстанавливается до тетрагидрофолата. С помощью фермента MTR метильная группа передается ГЦ, таким образом образуется метионин.

Существует альтернативный вариант метилирования ГЦ, так называемая нецианокобаламинзависимая трансформация, которая в основном происходит в печени и регулируется количеством холина. Данный путь протекает с участием фермента – бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (англ. betaine homocysteine methyltransferase, BHMT). Так как последняя реакция не встречается в головном мозге, ГЦ в нервной системе может развиваться быстрее, чем в других органах и тканях.

Цистатионин-β-синтаза (англ. cystathionine-β-synthase, CBS), пиридоксаль-5-фосфат зависимый фермент, катализирует реакцию транссульфирования с образованием цистеина, который в свою очередь окисляется до таурина и неорганических сульфатов, востребованных в синтезе прямых антикоагулянтов – гепарина, гепаран-сульфата, а также хондроитин сульфата.

Таким образом, для утилизации ГЦ используются 4 основных фермента: MTR, MTHFR, BHMT, CBS, а также витамины B_6 , B_9 и B_{12} [25].

Причины гипергомоцистеинемии / Causes of hyperhomocysteinemia

Гипергомоцистеинемия – это многофакторное состояние, причины которого делят на врожденные (генетические дефекты ферментных систем) и приобретенные (недостаток кофакторов, избыточное потребление метионина, некоторые заболевания и прием определенных лекарств) [29–32].

Как правило, умеренная ГЦ – это сочетание нескольких факторов, одним из которых может быть наследственная составляющая. Благодаря модифицируемому факторам, у женщин с умеренной ГЦ возможна коррекция уровня ГЦ в плазме крови до оптимального.

Генетические дефекты ферментных систем / Genetic defects in enzyme pathways

Наиболее подробно изучены гены *CBS*, *MTHFR* и метионин-синтазы (*MS*).

Дефекты в гене *CBS* приводят к дефициту активности цистатион-β-синтазы – ключевого фермента метаболизма органической серы и редкой врожденной патологии, называемой классической гомоцистеинурией (ГЦУ). При этом состоянии концентрация общего ГЦ превышает 100 мкмоль/л. ГЦУ относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям [33]. Ген *CBS* расположен в субтеломерной области хромосомы 21q22.3 [34].

Интересный факт: в 1977 г. было показано, что сосуды пациентов с болезнью Дауна не склонны к образованию атеросклероза. Данное явление объясняется наличием трех копий хромосомы 21, что обуславливает повышенную активность *CBS* [35].

База данных Clinically relevant variation (ClinVar) содержит информацию о 894 вариантах полиморфизмов гена *CBS*, 67 из которых отнесены к патогенным, 29 – к вероятно патогенным [36]. Примеры патогенных полиморфизмов *CBS*, ведущих к классической ГЦУ, следующие: с.1330G>A (p.Asp444Asn); с.1152G>C (p.Lys384Asn); с.1150A>G (p.Lys384Glu) – чувствителен к пиридоксину.

Симптомы заболевания манифестируют на первом году жизни и проявляются как от легких, так и до тяжелых форм. ГЦУ, обычно диагностируемая в детском или подростковом возрасте, проявляется тромбозом, эктопией хрусталика, остеопорозом, умственной отсталостью и другими неврологическими и психиатрическими отклонениями [37]. Выделяют V_6 -чувствительную и V_6 -резистентную формы. V_6 -чувствительная форма имеет более мягкий фенотип и более позднее начало. При V_6 -резистентной форме клиническая картина манифестирует раньше, и проявления болезни более тяжелые [39].

CBS человека экспрессируется в печени, почках, мышцах, головном мозге и яичниках, а также во время раннего эмбриогенеза в нервной и сердечной системах, что и обуславливает более агрессивное и раннее проявление болезни [39].

Однако не все полиморфизмы *CBS* приводят к ГЦУ; например, было обнаружено, что с.699C>T и с.1080C>T связаны со снижением риска ишемической болезни сердца и с повышенной чувствительностью к эффектам фолиевой кислоты, снижающим уровень ГЦ [40].

Гены *MTHFR* и *MS* способствуют реметилированию ГЦ. В базе данных ClinVar представлено 698 вариаций однонуклеотидных полиморфизмов в гене *MTHFR*; из них – 120 патогенных и 50 – вероятно патогенных [36]. Патогенные варианты являются причинами ГЦ и ГЦУ. Клинические проявления варьируют от тяжелых до легких форм в зависимости от конкретных SNP-полиморфизмов (англ. Single Nucleotide Polymorphism) или их сочетаний.

Примеры однонуклеотидных патогенных полиморфизмов *MTHFR*: с.1808C>G (с.Ser603Cys); с.1883T>C (p.Leu628Pro); с.1530G>A (p.Lys510 =).

Согласно клиническим рекомендациям «Нарушение обмена серосодержащих аминокислот» от 2022 г., ГЦУ, обусловленная дефицитом *MTHFR*, имеет следующие проявления [41]:

- при ранней манифестации – микроцефалия, нарушения вскармливания, бледность кожных покровов, плохая прибавка в весе, нарушение сознания, апноэ, диффузная мышечная гипотония, задержка моторного и психоречевого развития, судороги, нистагм;
- при поздней манифестации – нарушение поведения, когнитивный дефицит, психиатрические нарушения, атаксия, спастический парапарез/тетрапарез, экстрапирамидные нарушения, очаговая симптоматика как последствия инсульта, прогрессирующая слабость конечностей (ноги > руки), парестезии, онемение и покалывание в руках и ногах; уровень общего ГЦ > 50 мкмоль/л и > 100 мкмоль/л в более тяжелых случаях.

Тяжелые случаи ГЦ, в основном, обусловлены дефектами в генах *CBS* и *MTHFR* и требуют немедленной коррекции. При отсутствии лечения тяжелой ГЦ дети с такими генетическими дефектами умирают от осложнений каротидного атеросклероза, тромбоза и инфаркта головного мозга в раннем возрасте [42–44].

Умеренное повышение уровня ГЦ – это риск сердечно-сосудистых заболеваний. По данным многолетних ретроспективных и проспективных наблюдательных исследований на людях было установлено, что ГЦ является мощным независимым фактором риска развития атеросклероза [34]. Данные открытия привлекли внимание сообщества акушеров-гинекологов по всему миру, так как сосудистые заболевания – это риск многих акушерских осложнений и патологического влияния на плод. Сегодня с ГЦ связывают следующие осложнения беременности: привычное невынашивание, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, задержка развития плода, дефекты развития нервной трубки и гестационный сахарный диабет [15, 18, 45–53]. Соответственно, усилилось изучение детерминант умеренной ГЦ.

Установлено, что умеренную ГЦ чаще вызывают полиморфизмы в гене *MTHFR* [54–56].

В 1988 г. S.S. Kang с соавт. сообщили о варианте фермента N(5,10)*MTHFR*, который отличался от нормального фермента своей более низкой активностью и чувствительностью к теплу [54]. Впоследствии выяснили, что термолабильный N(5,10)*MTHFR* вызывается миссенс-мутацией аланин-валин [55].

В 1991 г. S.S. Kang с соавт. продемонстрировали, что уровни ГЦ в плазме были выше у лиц с термолабильным *MTHFR* [56]; однако у некоторых людей,

у которых был обнаружен термолабильный фермент, не было выявлено ГГЦ. Данное несоответствие обуславливали низкие концентрации фолатов [57]. Таким образом, фолатный статус играет решающую роль в развитии умеренной ГГЦ у лиц с термолабильным ферментом.

Два наиболее изученных полиморфизма в гене *MTHFR* – с.665C>T и с.1286A>C являются причинами умеренной ГГЦ в условиях дефицита фолиевой кислоты [57, 58], именно поэтому данные полиморфизмы являются доброкачественными.

Показано, что среди лиц с уровнем фолата в плазме ниже медианы выборки (15,4 нмоль/л) средняя концентрация ГЦ натошак у гомозигот с термолабильной мутацией была на 24 % выше ($p < 0,05$), чем у нормальных или гетерозиготных индивидуумов. Также не наблюдалось никакой связи между генотипом и концентрацией ГЦ натошак у лиц с содержанием фолата в плазме на уровне медианы или выше [57].

Другие причины гипергомоцистеинемии / Other causes of hyperhomocysteinemia

Уровень ГЦ плазмы увеличивается и у мужчин и у женщин с возрастом, при этом у женщин он ассоциирован с менопаузой. Образ жизни, а именно, кофеин, курение, сидячий образ жизни, избыточное употребление алкоголя повышают концентрацию ГЦ. Однако недостаток фолиевой кислоты, витаминов B₁₂, B₆ и витамина D, хронические колиты, почечная недостаточность, гипопункция щитовидной железы и пересадка органов увеличивают уровень ГЦ плазмы.

К лекарственным средствам, влияющим на уровень ГЦ, относятся метотрексат и карбамазепин – ингибиторы фолатов, также холестипол или холестирамин, которые являются антагонистами абсорбции фолатов в кишке. К дефициту витамина B₆ приводит прием ниацина или теофиллина. Как антагонист кобаламина действует оксид азота. Почечный метаболизм нарушает прием циклоспоринов, что ведет к ГГЦ. Прием метформина в отсутствие экзогенных добавок фолиевой кислоты или витаминов группы В достоверно повышает уровень ГЦ.

Механизм повреждения клеток при гипергомоцистеинемии / Mechanism of cell damage in hyperhomocysteinemia

Гипергомоцистеинемия индуцирует окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток и стресс эндоплазматического ретикулума [59].

Эндотелиальная дисфункция, определяемая как нарушение эндотелийзависимого расслабления кровеносных сосудов, является характерной чертой многих сердечно-сосудистых факторов риска, включая гипертонию, гиперхолестеринемию и диабет [60, 61]. Нарушение вазомоторной функции эндотелия при ГГЦ на-

блюдалось в экспериментальных моделях у обезьян [62], мини-свиней [63], крыс [64] и мышей [65, 66]. Аномальная эндотелийзависимая вазорелаксация также возникает у людей с острой ГГЦ, вызванной пероральной нагрузкой метионином [67, 68]. Степень нарушения функции эндотелия при ГГЦ аналогична той, которая наблюдается при других факторах риска, таких как гиперхолестеринемия и гипертония [59].

Основной механизм индуцированной ГГЦ эндотелиальной дисфункции, по-видимому, связан со снижением биодоступности оксида азота (NO), получаемого из эндотелия [69]. Причина нарушения биодоступности NO при ГГЦ, вероятно, многофакторна [69], но большая часть данных, полученных на животных моделях, свидетельствует о том, что гомотеистеин-индуцированный окислительный стресс, приводящий к ускоренной окислительной инактивации NO, является основным механизмом.

Высокорективная тиоловая группа гомотеистеина легко окисляется с образованием активных форм кислорода, включая супероксид анион, перекись водорода и гидроксильный радикал. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ГЦ может стимулировать образование анионов супероксида и пероксинитрита, которые индуцировали окисление сульфгидрильных групп в эндотелиальной синтазе окиси азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS). Данный процесс приводит к снижению NO-генерирующей активности фермента [70]. Также сообщалось, что пероксинитрит инициирует апоптоз *in vitro* посредством активации митоген-активируемых протеинкиназ (англ. mitogen-activated protein kinases, MAPK) и c-Jun N-концевых киназ (англ. c-Jun N-terminal kinases, JNKs) [71]. Показано, что ГГЦ ингибирует антиоксидантную активность клеток, снижая экспрессию гемоксигеназы-1 (англ. heme oxygenase-1, HO-1) и глутатионпероксидазы (англ. glutathione peroxidase, GPx) – основных ферментов, защищающих клетки от окислительного повреждения [72].

Гипергомоцистеинемия коррелирует с повышенным уровнем воспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии лейкоцитов, которые способствуют воспалению сосудов и атерогенезу [73].

Одно из наиболее интересных клеточных последствий, индуцированных ГЦ, происходит в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Когда внутриклеточное содержание ГЦ повышается, он может участвовать в реакциях дисульфидного обмена с белками ЭР, что приводит к неправильному свертыванию вновь синтезированных секреторных и мембранных белков, таких как тромбомодулин и фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) [74, 75]. Клеточные последствия этого состояния, известного как стресс ЭР, включают нарушение регуляции липидного обмена, активацию воспалительных путей и нарушение передачи сигналов инсулина [76]. Тяжелый или

длительный стресс ЭР может привести к апоптотической гибели клеток [77].

Гомоцистеин в умеренных и высоких концентрациях конкурирует с S-аденозилметионином (SAM) за сайты связывания на ДНК-метилтрансферазах и может стать причиной пассивной потери метилирования в реплицирующейся ДНК. Гипометилирование является характерной чертой процесса старения организма (тотальное гипометилирование генома) и фактором образования опухолевых клеток, поскольку связано с развитием хромосомной нестабильности.

Повышенный уровень ГЦ отрицательно влияет на репродуктивную функцию, что объясняется его воздействием на микротромбообразование и нарушение микроциркуляции. Данный механизм играет значимую роль в развитии акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровотока [77].

Малоизученные эффекты умеренной гипергомоцистеинемии: влияние на плод / Under-studied effects of moderate hyperhomocysteinemia: effects on the fetus

Атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания, по-видимому, возникают частично в раннем детстве, и даже у плода [78–80].

Образование утолщений и жировых прожилок интимы сосудов, участвующих в патогенезе атеросклероза, начинается внутриутробно. Увеличенная толщина интимы-медиа сонной артерии и меньшая ее растяжимость рассматриваются как ранние признаки атеросклероза [81–83].

Сегодня известно, что питание и рост плода могут быть критическими факторами атерогенеза [84].

Данной теме посвящено исследование «Поколения R» – многоцентровое популяционное проспективное когортное исследование, которое проводит поиск ранних экологических, эндокринных, генетических, эпигенетических, микробиомных факторов, воздействующих на плод и ведущих к проявлению болезней в детстве и во взрослой жизни [85]. В исследовании фокусируется внимание на нескольких аспектах здоровья: поведение, познание, иммунитет, развитие тела, органов зрения, слуха, полости рта, лица, сердечно-сосудистой и респираторной систем, инфекционные, аллергические и кожные заболевания. В общей сложности в когорту было включено 9778 матерей с датой родов с апреля 2002 г. по январь 2006 г. Сегодня детям «Поколения R» около 20 лет, и они до сих пор продолжают участвовать в исследовании. Некоторые результаты данного исследования уже освещены в публикациях.

Было показано, что более высокие концентрации ГЦ в пуповинной крови, взятые при рождении, были

связаны с меньшей растяжимостью сонных артерий в школьном возрасте. В роттердамском исследовании среди 3826 пар мать–ребенок была изучена ассоциация маркеров одноуглеродного обмена с толщиной и растяжимостью интима-медиа сонной артерии у детей в возрасте 10 лет. Содержание общего и активного витамина B₁₂, фолиевой кислоты и ГЦ оценивали на ранних сроках беременности и в пуповинной крови при рождении [2].

Результаты показали, что низкие общие концентрации B₁₂ у матерей на ранних сроках беременности связаны с более высокой толщиной интима-медиа сонной артерии у детей школьного возраста, а низкие концентрации фолата на ранних сроках беременности, по-видимому, связаны с более низкой растяжимостью сонной артерии. Более высокие концентрации ГЦ пуповинной крови, отобранные при рождении, были связаны с более низкой растяжимостью сонной артерии.

Данные указывают на критический период поздних сроков беременности и негативное внутриутробное влияние ГЦ на сосуды плода. Данное исследование является первым, в котором оценивалась связь одноуглеродных маркеров метаболизма во время беременности с ранними признаками атеросклероза у детей [2].

Известен еще один анализ когорты «Поколение R», где оценивали связь циркулирующих концентраций фолата, витамина B₁₂ и ГЦ с кардиометаболическими показателями у детей в возрасте 10 лет [86]. Отбор проб крови проводили во время беременности и при рождении из пуповинной крови. В данном исследовании приняло участие 4449 пар мать–ребенок. К кардиометаболическим показателям относятся: индекс массы тела (ИМТ), распределение жира в организме, частота сердечных сокращений, артериальное давление, содержание инсулина, глюкозы и липидов. Стало известно, что более высокие концентрации фолата в плазме матери были связаны с более низким ИМТ, соотношением андростерона к эстрогену, систолическим артериальным давлением, риском избыточной массы тела и кластеризацией сердечно-сосудистых факторов риска. Более высокая общая концентрация B₁₂ в материнской сыворотке была связана с более низким уровнем глюкозы и более высокими концентрациями липопротеинов высокой плотности.

Интересно, что концентрации маркеров одноуглеродного обмена в пуповинной крови не были связаны с кардиометаболическими показателями у детей 10 лет. Также в данном исследовании не выявлено никаких причинно-следственных связей между концентрацией ГЦ с кардиометаболическими показателями у детей [86].

Одной из основных целей геронаучных исследований является определение биомаркеров старения [87, 88]. А одним из потенциальных биомаркеров, к которому в последние годы проявился значительный

интерес, является метилирование ДНК (DNAm), которое определяет биологический возраст человека. Было показано, что хронологическое время вызывает предсказуемые изменения гипо- и гиперметиляции во многих областях генома [89–93].

Разность между эпигенетическим и хронологическим возрастом называется возрастным ускорением. Положительное возрастное ускорение указывает на более старший эпигенетический возраст; отрицательное возрастное ускорение указывает на более старший хронологический возраст. У взрослых положительное ускорение возраста было связано со смертностью от всех причин, а также со смертностью от рака и сердечно-сосудистых заболеваний [3–5].

Интересно, что положительное возрастное ускорение имеет место и во внутриутробном развитии. Данное явление можно рассматривать как индивидуальный показатель старения, который фиксирует межиндивидуальные различия во времени начала какого-либо заболевания, функционального снижения и смерти на протяжении всей жизни [5].

Недавно на основе данных метилирования ДНК новорожденных были разработаны 2 эпигенетических часа для гестационного возраста [94, 95].

Изменения в метилировании ДНК плода могут быть основным механизмом, связанным с последствиями для здоровья в детском возрасте [6]. Существуют популяционные исследования, которые установили взаимосвязь между моделями метилирования ДНК, нейроразвитием и степенью ожирения в постнатальном периоде [96].

Были найдены некоторые доказательства, подтверждающие связь более высокой концентрации ГЦ (≥ 19 мкмоль/л) в плазме крови матери с положительным ускорением гестационного возраста плода (0,07 недели; 95 % ДИ = 0,02–0,13), что свидетельствует о более быстром эпигенетическом, чем клиническом гестационном старении [6].

Фолиевая кислота, витамин B₁₂ и ГЦ являются частью одноуглеродного метаболизма, которые влияют на клеточный рост, дифференцировку, а также биосинтез, репарацию и метилирование ДНК [97].

Внутриутробное положительное ускорение гестационного возраста негативно влияет на нейроразвитие и степень ожирения в детском возрасте [6, 59]. Концентрация витамина B₁₂ (≥ 145 пмоль/л) в сыворотке крови пуповины была связана с отрицательным ускорением гестационного возраста.

Современные подходы к коррекции гипергомоцистеинемии / Current approaches for correction of hyperhomocysteinemia

Назначение адекватных профилактических или лечебных доз фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂ до

и во время беременности является основным патогенетическим лечением ГЦ. Диета, богатая фолиевой кислотой (1 мг/сут), витаминами B₆ (12 мг/сут) и B₁₂ (50 мкг/сут) целесообразна в качестве профилактики только в случае исходного оптимального уровня ГЦ в плазме крови.

Фолиевая кислота представляет собой синтетическую форму фолата, которая должна быть восстановлена дигидрофолатредуктазой в дигидрофолат, а затем в тетрагидрофолат посредством ферментативного восстановления. Последние данные свидетельствуют о том, что максимальная способность к этому процессу ограничена, и в кровообращении обнаружена неметаболизированная фолиевая кислота. Биологические эффекты неметаболизированной фолиевой кислоты неизвестны.

Метафолин – препарат, созданный на основе 5-метил-тетрагидрофолата. Метафолин в отличие от фолиевой кислоты непосредственно поступает в организм в биологически активной форме. Препарат эффективен независимо от наличия у пациента гомозиготного и/или гетерозиготного генотипов 677C→T полиморфизма *MTHFR*. В связи с этим с целью коррекции фолатного статуса во время беременности метафолин может стать полной альтернативой, если эффективность данного препарата будет доказана [98].

Последние исследования показывают, что нормальный уровень витамина D может снизить патологическое воздействие ГЦ на сосуды. Однако данная гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении в более крупных рандомизированных исследованиях [99].

Было обнаружено, что существует обратная зависимость между 25(ОН)D и ГЦ среди лиц с уровнем 25(ОН)D ≤ 21 нг/мл. Но не наблюдалось какого-либо статистического снижения ГЦ, когда концентрация 25(ОН)D поднималась выше 21 нг/мл [100].

Заключение / Conclusion

В данном обзоре приведенная информация о роли ГЦ при беременности свидетельствует о важности своевременной коррекции его уровня. Эффекты умеренной ГЦ замаскированы и незаметны, однако способны определять восприимчивость взрослого человека к хроническим и острым заболеваниям. Поэтому о вопросе «фетального программирования» важно информировать женщин на прегравидарном этапе реализации репродуктивной функции.

Своевременная коррекция умеренной ГЦ снижает риски акушерских осложнений (привычное невынашивание, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, задержка развития плода и гестационный сахарный диабет), врожденных пороков развития (дефекты нервной трубки, врожденные пороки сердца, несиндромные расщели-

ны полости рта), а также негативного влияния на здоровье в детском и взрослом возрасте (внутриутробного «старения» плода и «плодового атерогенеза»).

Препараты фолиевой кислоты, витамины В₆, В₁₂ и D являются основным подходом к терапии ГГЦ. Так-

же сегодня существуют новые перспективные направления в лечении умеренной ГГЦ в зависимости от наличия полиморфизма в генах фолатного цикла, что, возможно, эффективнее снижает уровень ГЦ в плазме крови.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.06.2023. В доработанном виде: 08.09.2023.	Received: 20.06.2023. Revision received: 08.09.2023.
Принята к печати: 25.09.2023. Опубликовано: 30.10.2023.	Accepted: 25.09.2023. Published: 30.10.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа подготовлена в рамках выполнения поисковой научной темы – государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1022040700837-4-3.2.2-1-11 «Разработка технологии раннего прогнозирования и профилактики врожденных пороков развития плода и перинатальной патологии на основе оценки нутриентного статуса, биохимических и молекулярно-генетических маркеров на этапе прегравидарной подготовки и при беременности».	The study was prepared within the framework of the research topic – state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 1022040700837-4-3.2.2-1-11 "Development of technology for early prediction and prevention of fetal congenital malformations and perinatal pathology based on assessed nutritional status, biochemical and molecular genetic markers at the stage of preconception preparation and pregnancy".
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Бицадзе В.О., Самбулова Н.В., Макацария Н.А., Мищенко А.Л. Фолат-дефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2016;10(1):38–48. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048>.
2. Monasso G.S., Felix J.F., Heil S.G. et al. Vitamin B12, folate and homocysteine concentrations during pregnancy and early signs of atherosclerosis at school-age. *Clin Nutr*. 2021;40(9):5133–40. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.08.001>.
3. Chen B.H., Marioni R.E., Colicino E. et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(9):1844. <https://doi.org/10.18632/aging.101020>.
4. Perna L., Zhang Y., Mons U. et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clin Epigenetics*. 2016;8:64. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0228-z>.
5. Levine M.E., Lu A.T., Quach A. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573–91. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>.
6. Monasso G.S., Küpers L.K., Jaddoe V.W.V. et al. Associations of circulating folate, vitamin B12 and homocysteine concentrations in early pregnancy and cord blood with epigenetic gestational age: the Generation R Study. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01065-x>.
7. Perry D.J. Hyperhomocysteinaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 1999;12(3):451–77. <https://doi.org/10.1053/beha.1999.0036>.
8. D'Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*. 1997;90(1):1–11. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.1.1>.
9. Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. *Springer Science & Business Media*, 2013. 262 p.
10. D'Angelo A., Coppola A., Madonna P. et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. *Thromb Haemost*. 2000;83(4):563–70. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613864>.
11. Carmel R., Jacobsen D.W. Homocysteine in health and disease. *Cambridge University Press*, 2011. 536 p.
12. Van der Griend R., Biesma D.H., Banga J. Postmethionine-load homocysteine determination for the diagnosis hyperhomocysteinemia and efficacy of homocysteine lowering regimens. *Vasc Med*. 2002;7:29–33. <https://doi.org/10.1191/1358863x02vm407ra>.
13. Fiskerstrand Y., Refsum H., Kvalheim G., Ueland P., Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin Chem*. 1993;39(2):263–71. <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.2.263>.
14. Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99(1):178–82. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.1.178>.
15. Беспалова О.Н. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности: биохимические и генетические аспекты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(5):22–31. <https://doi.org/10.17816/JOWD64522-31>.
16. Ni J., Zhang L., Zhou T. et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(3):147–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.005>.
17. Rasmussen K., Møller J., Lyngbak M. et al. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem*. 1996;42(4):630–6. <https://doi.org/10.1093/clinchem/42.4.630>.
18. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Капустин С.И. и др. Гипергомоцистеинемия – независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в Северо-Западном регионе России. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(3):169–75.
19. Cikot R.P., Steegers-Theunissen C.M., Thomas T.M. et al. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr*. 2001;85(1):49–58. <https://doi.org/10.1079/BJN2000209>.
20. Chiantera V., Sarti C. D., Fornaro F. et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause*. 2001;10(4):286–91. <https://doi.org/10.1097/01.GME.0000054762.94658.B4>.
21. Giri S., Thompson P., Taxel P. et al. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. *Atherosclerosis*. 1997;137(2):359–66. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(98\)00022-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(98)00022-7).

22. Mijatovic V., Netelenbos C., Moeren M.J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1085–9. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00381-1).
23. Bonnette R.E., Caudill M.A., Boddie A.M. et al. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol*. 1998;92(2):167–70. <https://doi.org/10.1097/00006250-199808000-00002>.
24. Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L. et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 Pt 1):660–4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70269-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70269-3).
25. Dai C., Fei Y., Li J. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *BioMed Res Int*. 2021;2021:6652231. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>.
26. Yang Y., Jiang H., Tang A., Xiang Z. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women. *Clin Chim Acta*. 2019;489:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.026>.
27. Tsen C.-M., Hsieh C.-C., Yen C.-H., Lau Y.-T. Homocysteine altered ROS generation and NO accumulation in endothelial cells. *Chin J Physiol*. 2003;46(3):129–36.
28. Момот А.П., Молчанова И.В., Семенова Н.А. и др. Динамика показателей системы гемостаза у женщин при вынашивании беременности и после родов. *Лабораторная служба*. 2015;4(2):3–11. <https://doi.org/10.17116/labs2015423-11>.
29. Fowler B. Homocysteine – an independent risk factor for cardiovascular and thrombotic diseases. *Ther Umsch*. 2005;62(9):641–6. (In German). <https://doi.org/10.1024/0040-5930.62.9.641>.
30. Wierzbicki A.S. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(2):143–9. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.033>.
31. Asfar S., Safar H.A. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *J Cardiovasc Surg*. 2007;48(5):601–5.
32. Humphrey L.L., Fu R., Rogers K. et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(11):1203–12. <https://doi.org/10.4065/83.11.1203>.
33. Bublil E.M., Majtan T. Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. *Biochimie*. 2020;173:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.12.007>.
34. Munke M., Kraus J.P., Ohura T., Francke U. The gene for cystathionine beta-synthase (CBS) maps to the subtelomeric region on human chromosome 21q and to proximal mouse chromosome 17. *Am J Hum Genet*. 1988;42(4):550–9.
35. Murdoch J.C., Rodger J.C., Rao S.S. et al. Down's syndrome: An atheroma-free model. *Brit Med J*. 1977; 2(6081):226–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6081.226>.
36. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D862–8. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1222>.
37. Mudd S.H., Levy H.L., Kraus J.P. et al. Disorders of transsulfuration. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. *New York: McGraw-Hill*, 2001. 2007–56.
38. Hoss G.R.W., Sperb-Ludwig F., Schwartz I.V.D., Blom H.J. Classical homocystinuria: a common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(6):e1214. <https://doi.org/10.1002/mggg.1214>.
39. Quere I., Paul V., Rouillac C. et al. Spatial and temporal expression of the cystathionine beta-synthase gene during early human development. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254(1):127–37. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9079>.
40. Kruger W.D., Evans A.A., Wang L. et al. Polymorphisms in the CBS gene associated with decreased risk of coronary artery disease and increased responsiveness to total homocysteine lowering by folic acid. *Mol Genet Metab*. 2000;70(1):53–60. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.2993>.
41. Клинические рекомендации – Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия) – 2022-2023-2024 (04.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.
- 55 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11/1174_kr22E72p1MZ.pdf. [Дата обращения: 15.06.2023].
42. McCully K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):211–9. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1010516>.
43. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969;56 (1):111–28.
44. McCully K.S. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical aspects. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):980–6. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.172>.
45. Raziel A., Friedler S., Schachter M. et al. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Rep Immunol*. 2001;45(2):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450201.x>.
46. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):519–24. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844 \(99\)00610-9](https://doi.org/10.1016/S0029-7844 (99)00610-9).
47. Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности: Автореф. докт. ... мед. наук. СПб., 2009. 40 с.
48. Serrano N.C., Quintero-Lesmes D.C., Becerra-Bayona S. et al. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: a case-control study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208137>.
49. Ota K., Takahashi T., Han A. et al. Effects of MTHFR C677T polymorphism on vitamin D, homocysteine and natural killer cell cytotoxicity in women with recurrent pregnancy losses. *Hum Reprod*. 2020;35(6):1276–87. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa095>.
50. Goddijn-Wessel T.A., Wouters M.G., van de Molen E.F. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;66(1):23–9. [https://doi.org/10.1016/0301-2115 \(96\)02383-4](https://doi.org/10.1016/0301-2115 (96)02383-4).
51. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension—a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J Obstet Gynecol India*. 2016;66(1):167–71. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0832-4>.
52. Seghieri G., Breschi M.C., Anichini R. et al. Serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2003;52(6):720–3. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495 \(03\)00032-5](https://doi.org/10.1016/S0026-0495 (03)00032-5).
53. Onalan R., Onalan G., Gunenc Z., Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(3):142–8. <https://doi.org/10.1159/000090432>.
54. Kang S.S., Zhou J., Wong P.W. et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet*. 1988;43(4):414–21.
55. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111–13. <https://doi.org/10.1038/ng0595-111>.
56. Kang S.S., Wong P.W., Susmano A. et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet*. 1991;48(3):536–45.
57. Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*. 1996;93(1):7–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.1.7>.
58. Ma J., Stampfer M.J., Hennekens C.H. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation*. 1996;94(10):2410–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.10.2410>.
59. Zhou J., Austin R.C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors*. 2009;35(2):120–9. <https://doi.org/10.1002/biof.17>.
60. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840–4. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>.
61. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart

- disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>.
62. Lentz S.R., Sobey C.G., Piegors D.J. et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest*. 1996;98(1):24–9. <https://doi.org/10.1172/JCI118771>.
 63. Rolland P.H., Friggi A., Barlatier A. et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the mini pig: captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation*. 1995;91(4):1161–74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.4.1161>.
 64. Ungvari Z., Pacher P., Rischak K. et al. Dysfunction of nitric oxide mediation in isolated rat arterioles with methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):1899–904. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.8.1899>.
 65. Eberhardt R.T., Forgione M.A., Cap A. et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest*. 2000;106(4):483–91. <https://doi.org/10.1172/JCI8342>.
 66. Lentz S.R., Erger R.A., Dayal S. et al. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and vascular dysfunction in cystathionine β -synthase-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(3):970–5. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.3.H970>.
 67. Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J., Kooner J.S. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9095):36–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78090-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78090-9).
 68. Bellamy M.F., McDowell I.F., Ramsey M.W. et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*. 1998;98(18):1848–52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.18.1848>.
 69. Faraci F.M. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(3):371–3. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000063607.56590.7F>.
 70. Zhang X., Li H., Jin H. et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;279(4):671–8. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.279.4.F671>.
 71. Levrard S., Pacher P., Pesse B. et al. Homocysteine induces cell death in H9C2 cardiomyocytes through the generation of peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(3):445–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.147>.
 72. Upchurch G.R., Welch G.N., Fabianet A.J. al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997;272(27):17012–17. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.27.17012>.
 73. Zeng X., Guan Y., Remick D.G. et al. Signal pathways underlying homocysteine-induced production of MCP-1 and IL-8 in cultured human whole blood. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26(1):85–91. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00005.x>.
 74. Lentz S., Sadler J.E. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest*. 1991;88(6):1906–14. <https://doi.org/10.1172/JCI115514>.
 75. Lentz S.R., Sadler J.E. Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood*. 1993;81(3):683–9. <https://doi.org/10.1182/blood.V81.3.683.683>.
 76. Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11 Suppl 1:S56–64. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401451>.
 77. Kaufman R.J. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest*. 2002;110(10):1389–98. <https://doi.org/10.1172/JCI16886>.
 78. Allen N.B., Krefman A.E., Labarthe D. et al. Cardiovascular health trajectories from childhood through middle age and their association with subclinical atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):557–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0140>.
 79. Raitakari O.T., Juonala M., Kähönen M. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA*. 2003;290(17):2277–83. <https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2277>.
 80. Li S., Chen W., Srinivasan S.R. et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. *JAMA*. 2003;290(17):2271–6. <https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2271>.
 81. Van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the rotterdam study. *Stroke*. 2001;32(2):454–60. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.454>.
 82. Yuan C., Wang J., Ying M. Predictive value of carotid distensibility coefficient for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152799>.
 83. Epure A.M., Rios-Leyvraz M., Anker D. et al. Risk factors during first 1000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses. *PLoS Medicine*. 2020;17(11):e1003414. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003414>.
 84. Bergen N.E., Schalekamp-Timmermans S., Jaddoe V.W. et al. Maternal and neonatal markers of the homocysteine pathway and fetal growth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(4):386–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12297>.
 85. Kooijman M.N., Kruithof C.J., Duijn C.M. et al. The Generation R Study: design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(12):1243–64. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0224-9>.
 86. Monasso G.S., Santos S., Geurtsen M. L. et al. Associations of early pregnancy and neonatal circulating folate, vitamin B-12, and homocysteine concentrations with cardiometabolic risk factors in children at 10 y of age. *J Nutr*. 2021;151(6):1628–36. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab039>.
 87. Kennedy B.K., Berger S.L., Brunet A. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709–13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039>.
 88. Burch J.B., Augustine A.D., Frieden L.A. et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1(Suppl 1):S1–3. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu041>.
 89. Fraga M.F., Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*. 2007;23(8):413–8. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.05.008>.
 90. Rakyan V.K., Down T.A., Maslau S. et al. Human aging-associated DNA hypermethylation occurs preferentially at bivalent chromatin domains. *Genome Res*. 2010;20(4):434–9. <https://doi.org/10.1101/gr.103101.109>.
 91. Teschendorff A.E., Menon U., Gentry-Maharaj A. Age-dependent DNA methylation of genes that are suppressed in stem cells is a hallmark of cancer. *Genome Res*. 2010;20(4):440–6. <https://doi.org/10.1101/gr.103606.109>.
 92. Jung M., Pfeifer G.P. Aging and DNA methylation. *BMC Biol*. 2015;13(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0118-4>.
 93. Zheng S.C., Widschwendter M., Teschendorff A.E. Epigenetic drift, epigenetic clocks and cancer risk. *Epigenomics*. 2016;8(5):705–19. <https://doi.org/10.2217/epi-2015-0017>.
 94. Bohlin J., Haberg S.E., Magnus P. et al. Prediction of gestational age based on genome-wide differentially methylated regions. *Genome Biol*. 2016;17(1):207. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1063-4>.
 95. Knight A.K., Craig J.M., Theda C. et al. An epigenetic clock for gestational age at birth based on blood methylation data. *Genome Biol*. 2016;17(1):206. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1068-z>.
 96. Paquette A.G., Lester B.M., Lesseur C. et al. Placental epigenetic patterning of glucocorticoid response genes is associated with infant neurodevelopment. *Epigenomics*. 2015;7(5):767–79. <https://doi.org/10.2217/epi.15.28>.
 97. Dominguez-Salas P., Cox S.E., Prentice A.M. et al. Maternal nutritional status, C1 metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):154–65. <https://doi.org/10.1017/S0029665111003338>.
 98. Cochrane K.M., Mayer C., Devlin A.M. et al. Is natural (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid as effective as synthetic folic acid in increasing serum and red blood cell folate concentrations during pregnancy? A proof-of-concept pilot study. *Trials*. 2020;21(1):380. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04320-3>.
 99. Verdoia M., Nardin M., Gioscia R. et al. Association between vitamin D deficiency and serum Homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(2):523–31. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02391-w>.
 100. Amer M., Qayyum R. The relationship between 25-hydroxyvitamin D and Homocysteine in asymptomatic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):633–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3262>.

References:

- Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L. Folate deficiency in obstetrics and the problem of its correction. [Folatdefitsitnye sostoyaniya v akusherskoj praktike i problema ih korrektsii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(1):38–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048>.
- Monasso G.S., Felix J.F., Heil S.G. et al. Vitamin B12, folate and homocysteine concentrations during pregnancy and early signs of atherosclerosis at school-age. *Clin Nutr*. 2021;40(9):5133–40. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.08.001>.
- Chen B.H., Marioni R.E., Colicino E. et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(9):1844. <https://doi.org/10.18632/aging.101020>.
- Perna L., Zhang Y., Mons U. et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clin Epigenetics*. 2016;8:64. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0228-z>.
- Levine M.E., Lu A.T., Quach A. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573–91. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>.
- Monasso G.S., Küpers L.K., Jaddoe V.W.V. et al. Associations of circulating folate, vitamin B12 and homocysteine concentrations in early pregnancy and cord blood with epigenetic gestational age: the Generation R Study. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01065-x>.
- Perry D.J. Hyperhomocysteinaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 1999;12(3):451–77. <https://doi.org/10.1053/beha.1999.0036>.
- D'Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*. 1997;90(1):1–11. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.1.1>.
- Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. *Springer Science & Business Media*, 2013. 262 p.
- D'Angelo A., Coppola A., Madonna P. et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. *Thromb Haemost*. 2000;83(4):563–70. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613864>.
- Carmel R., Jacobsen D.W. Homocysteine in health and disease. *Cambridge University Press*, 2011. 536 p.
- Van der Griend R., Biesma D.H., Banga J. Postmethionine-load homocysteine determination for the diagnosis hyperhomocysteinemia and efficacy of homocysteine lowering regimens. *Vasc Med*. 2002;7:29–33. <https://doi.org/10.1191/1358863x02vm407ra>.
- Fiskerstrand Y., Refsum H., Kvalheim G., Ueland P., Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin Chem*. 1993;39(2):263–71. <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.2.263>.
- Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99(1):178–82. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.1.178>.
- Bespalova O.N. Hyperhomocysteinemia in miscarriage: biochemical and genetic aspects. [Gipergomocisteinemiya pri nevnashivani beremennosti: biohimicheskie i geneticheskie aspekty]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015;64(5):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD64522-31>.
- Ni J., Zhang L., Zhou T. et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(3):147–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.005>.
- Rasmussen K., Moller J., Lyngbak M. et al. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem*. 1996;42(4):630–6. <https://doi.org/10.1093/clinchem/42.4.630>.
- Shmeleva V.M., Papayan L.P., Kapustin S.I. et al. Hyperhomocysteinemia is common and independent risk factor for recurrent pregnancy loss in north-western Russia. [Gipergomocisteinemiya – nezavisimiy i znachimiy faktor riska privychnogo nevnashivaniya beremennosti v Severo-Zapadnom regione Rossii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2011;60(3):169–75. (In Russ.).
- Cikot R.P., Steegers-Theunissen C.M., Thomas T.M. et al. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr*. 2001;85(1):49–58. <https://doi.org/10.1079/BJN2000209>.
- Chiantera V., Sarti C. D., Fornaro F. et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause*. 2001;10(4):286–91. <https://doi.org/10.1097/01.GME.0000054762.94658.B4>.
- Giri S., Thompson P., Taxel P. et al. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. *Atherosclerosis*. 1997;137(2):359–66. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(98\)00022-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(98)00022-7).
- Mijatovic V., Netelenbos C., Mooren M.J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1085–9. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00381-1).
- Bonnette R.E., Caudill M.A., Boddie A.M. et al. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol*. 1998;92(2):167–70. <https://doi.org/10.1097/00006250-199808000-00002>.
- Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L. et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 Pt 1):660–4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70269-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70269-3).
- Dai C., Fei Y., Li J. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *BioMed Res Int*. 2021;2021:6652231. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>.
- Yang Y., Jiang H., Tang A., Xiang Z. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women. *Clin Chim Acta*. 2019;489:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.026>.
- Tsen C.-M., Hsieh C.-C., Yen C.-H., Lau Y.-T. Homocysteine altered ROS generation and NO accumulation in endothelial cells. *Chin J Physiol*. 2003;46(3):129–36.
- Momot A.P., Molchanova I.V., Semenova N.A. et al. Dynamics of hemostatic parameters on pregnant women and after delivery. [Dinamika pokazatelej sistemy gemostaza u zhenshchin pri vynyashivani beremennosti i posle rodov]. *Laboratornaya sluzhba*. 2015;4(2):3–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2015423-11>.
- Fowler B. Homocysteine – an independent risk factor for cardiovascular and thrombotic diseases. *Ther Umsch*. 2005;62(9):641–6. (In German). <https://doi.org/10.1024/0040-5930.62.9.641>.
- Wierzbicki A.S. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(2):143–9. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.033>.
- Asfar S., Safar H.A. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *J Cardiovasc Surg*. 2007;48(5):601–5.
- Humphrey L.L., Fu R., Rogers K. et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(11):1203–12. <https://doi.org/10.4065/83.11.1203>.
- Bubli E.M., Majtan T. Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. *Biochimie*. 2020;173:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.12.007>.
- Munke M., Kraus J.P., Ohura T., Francke U. The gene for cystathionine beta-synthase (CBS) maps to the subtelomeric region on human chromosome 21q and to proximal mouse chromosome 17. *Am J Hum Genet*. 1988;42(4):550–9.
- Murdoch J.C., Rodger J.C., Rao S.S. et al. Down's syndrome: An atheroma-free model. *Brit Med J*. 1977; 2(6081):226–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6081.226>.
- Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D862–8. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1222>.
- Mudd S.H., Levy H.L., Kraus J.P. et al. Disorders of transsulfuration. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. *New York: McGraw-Hill*, 2001. 2007–56.
- Hoss G.R.W., Sperber-Ludwig F., Schwartz I.V.D., Blom H.J. Classical homocystinuria: a common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(6):e1214. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1214>.

39. Quere I., Paul V., Rouillac C. et al. Spatial and temporal expression of the cystathionine beta-synthase gene during early human development. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;254(1):127–37. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9079>.
40. Kruger W.D., Evans A.A., Wang L. et al. Polymorphisms in the CBS gene associated with decreased risk of coronary artery disease and increased responsiveness to total homocysteine lowering by folic acid. *Mol Genet Metab.* 2000;70(1):53–60. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.2993>.
41. Clinical guidelines – Disturbances of the metabolism of sulfur-containing amino acids (homocystinuria) – 2022-2023-2024 (04.02.2022). [Klinicheskie rekomendacii – Narushenie obmena serosoderzhashchih aminokislot (gomocistinuriya) – 2022-2023-2024 (04.02.2022)]. Moscow: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 55 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1174_kr22E72p1MZ.pdf. [Accessed: 15.06.2023].
42. McCully K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(2):211–9. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1010516>.
43. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56(1):111–28.
44. McCully K.S. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical aspects. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):980–6. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.172>.
45. Raziel A., Friedler S., Schachter M. et al. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Rep Immunol.* 2001;45(2):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450201.x>.
46. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):519–24. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00610-9](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00610-9).
47. Bepalova O.N. Genetic risk factors of miscarriage. [Geneticheskie faktory riska nevnashivaniya beremennosti: Avtoref. dokt... med. nauk]. Saint Petersburg, 2009. 40 p. (In Russ.).
48. Serrano N.C., Quintero-Lesmes D.C., Becerra-Bayona S. et al. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: a case-control study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208137>.
49. Ota K., Takahashi T., Han A. et al. Effects of MTHFR C677T polymorphism on vitamin D, homocysteine and natural killer cell cytotoxicity in women with recurrent pregnancy losses. *Hum Reprod.* 2020;35(6):1276–87. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa095>.
50. Goddijn-Wessel T.A., Wouters M.G., van de Molen E.F. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;66(1):23–9. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(96\)02383-4](https://doi.org/10.1016/0301-2115(96)02383-4).
51. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension-a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J Obstet Gynecol India.* 2016;66(1):167–71. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0832-4>.
52. Seghieri G., Breschi M.C., Anichini R. et al. Serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2003;52(6):720–3. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00032-5](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00032-5).
53. Onalan R., Onalan G., Gunenc Z., Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61(3):142–8. <https://doi.org/10.1159/000090432>.
54. Kang S.S., Zhou J., Wong P.W. et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1988;43(4):414–21.
55. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10(1):111–13. <https://doi.org/10.1038/ng0595-111>.
56. Kang S.S., Wong P.W., Susmano A. et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 1991;48(3):536–45.
57. Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996;93(1):7–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.1.7>.
58. Ma J., Stampfer M.J., Hennekens C.H. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation.* 1996;94(10):2410–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.10.2410>.
59. Zhou J., Austin R.C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors.* 2009;35(2):120–9. <https://doi.org/10.1002/biof.17>.
60. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87(10):840–4. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>.
61. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101(16):1899–906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>.
62. Lentz S.R., Sobey C.G., Piegors D.J. et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 1996;98(1):24–9. <https://doi.org/10.1172/JCI118771>.
63. Rolland P.H., Friggi A., Barlatier A. et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the mini pig: captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation.* 1995;91(4):1161–74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.4.1161>.
64. Ungvari Z., Pacher P., Rischak K. et al. Dysfunction of nitric oxide mediation in isolated rat arterioles with methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(8):1899–904. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.8.1899>.
65. Eberhardt R.T., Forgione M.A., Cap A. et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 2000;106(4):483–91. <https://doi.org/10.1172/JCI8342>.
66. Lentz S.R., Erger R.A., Dayal S. et al. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and vascular dysfunction in cystathionine β -synthase-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(3):970–5. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.3.H970>.
67. Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J., Koener J.S. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet.* 1998;351(9095):36–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78090-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78090-9).
68. Bellamy M.F., McDowell I.F., Ramsey M.W. et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation.* 1998;98(18):1848–52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.18.1848>.
69. Faraci F.M. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):371–3. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000063607.56590.7F>.
70. Zhang X., Li H., Jin H. et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;279(4):671–8. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.279.4.F671>.
71. Levrand S., Pacher P., Pesse B. et al. Homocysteine induces cell death in H9C2 cardiomyocytes through the generation of peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;359(3):445–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.147>.
72. Upchurch G.R., Welch G.N., Fabianet A.J. al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 1997;272(27):17012–17. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.27.17012>.
73. Zeng X., Guan Y., Remick D.G. et al. Signal pathways underlying homocysteine-induced production of MCP-1 and IL-8 in cultured human whole blood. *Acta Pharmacol Sin.* 2005;26(1):85–91. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00005.x>.
74. Lentz S., Sadler J.E. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest.* 1991;88(6):1906–14. <https://doi.org/10.1172/JCI115514>.
75. Lentz S.R., Sadler J.E. Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood.* 1993;81(3):683–9. <https://doi.org/10.1182/blood.V81.3.683.683>.
76. Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* 2004;11 Suppl 1:S56–64. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401451>.
77. Kaufman R.J. Orchestrating the unfolded protein response in health and

- disease. *J Clin Invest*. 2002;110(10):1389–98. <https://doi.org/10.1172/JCI16886>.
78. Allen N.B., Krefman A.E., Labarthe D. et al. Cardiovascular health trajectories from childhood through middle age and their association with subclinical atherosclerosis. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):557–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0140>.
 79. Raitakari O.T., Juonala M., Kähönen M. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA*. 2003;290(17):2277–83. <https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2277>.
 80. Li S., Chen W., Srinivasan S.R. et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. *JAMA*. 2003;290(17):2271–6. <https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2271>.
 81. Van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the rotterdam study. *Stroke*. 2001;32(2):454–60. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.454>.
 82. Yuan C., Wang J., Ying M. Predictive value of carotid distensibility coefficient for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152799>.
 83. Epure A.M., Rios-Leyvraz M., Anker D. et al. Risk factors during first 1000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses. *PLoS Medicine*. 2020;17(11):e1003414. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003414>.
 84. Bergen N.E., Schalekamp-Timmermans S., Jaddoe V.W. et al. Maternal and neonatal markers of the homocysteine pathway and fetal growth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(4):386–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12297>.
 85. Kooijman M.N., Kruithof C.J., Duijn C.M. et al. The Generation R Study: design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(12):1243–64. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0224-9>.
 86. Monasso G.S., Santos S., Geurtsen M. L. et al. Associations of early pregnancy and neonatal circulating folate, vitamin B-12, and homocysteine concentrations with cardiometabolic risk factors in children at 10 y of age. *J Nutr*. 2021;151(6):1628–36. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab039>.
 87. Kennedy B.K., Berger S.L., Brunet A. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709–13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039>.
 88. Burch J.B., Augustine A.D., Frieden L.A. et al. Advances in geroscience: impact on lifespan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1(Suppl 1):S1–3. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu041>.
 89. Fraga M.F., Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*. 2007;23(8):413–8. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.05.008>.
 90. Rakyan V.K., Down T.A., Maslau S. et al. Human aging-associated DNA hypermethylation occurs preferentially at bivalent chromatin domains. *Genome Res*. 2010;20(4):434–9. <https://doi.org/10.1101/gr.103101.109>.
 91. Teschendorff A.E., Menon U., Gentry-Maharaj A. Age-dependent DNA methylation of genes that are suppressed in stem cells is a hallmark of cancer. *Genome Res*. 2010;20(4):440–6. <https://doi.org/10.1101/gr.103606.109>.
 92. Jung M., Pfeifer G.P. Aging and DNA methylation. *BMC Biol*. 2015;13(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0118-4>.
 93. Zheng S.C., Widschwendter M., Teschendorff A.E. Epigenetic drift, epigenetic clocks and cancer risk. *Epigenomics*. 2016;8(5):705–19. <https://doi.org/10.2217/epi-2015-0017>.
 94. Bohlin J., Haberg S.E., Magnus P. et al. Prediction of gestational age based on genome-wide differentially methylated regions. *Genome Biol*. 2016;17(1):207. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1063-4>.
 95. Knight A.K., Craig J.M., Theda C. et al. An epigenetic clock for gestational age at birth based on blood methylation data. *Genome Biol*. 2016;17(1):206. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1068-z>.
 96. Paquette A.G., Lester B.M., Lesseur C. et al. Placental epigenetic patterning of glucocorticoid response genes is associated with infant neurodevelopment. *Epigenomics*. 2015;7(5):767–79. <https://doi.org/10.2217/epi.15.28>.
 97. Dominguez-Salas P., Cox S.E., Prentice A.M. et al. Maternal nutritional status, C1 metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):154–65. <https://doi.org/10.1017/S0029665111003338>.
 98. Cochrane K.M., Mayer C., Devlin A.M. et al. Is natural (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid as effective as synthetic folic acid in increasing serum and red blood cell folate concentrations during pregnancy? A proof-of-concept pilot study. *Trials*. 2020;21(1):380. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04320-3>.
 99. Verdoia M., Nardin M., Gioscia R. et al. Association between vitamin D deficiency and serum Homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(2):523–31. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02391-w>.
 100. Amer M., Qayyum R. The relationship between 25-hydroxyvitamin D and Homocysteine in asymptomatic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):633–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3262>.

Сведения об авторах:

Беспалова Олеся Николаевна – д.м.н., зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>.

Пачулия Ольга Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>.

Сазонова Анастасия Павловна – ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nastenka.sazonova.97@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4567-7831>.

Милютин Юлия Павловна – к.б.н., старший научный сотрудник группы биохимии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>.

Корнюшина Екатерина Амировна – к.м.н., старший научный сотрудник, врач II акушерского отделения патологии беременности ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.

Корневский Андрей Валентинович – д.б.н., ведущий научный сотрудник группы биохимии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0365-8532>.

About the authors:

Olesya N. Bepalova – MD, Dr Sci Med, Deputy Director for Research, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>.

Olga V. Pachuliia – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Scientific Secretary, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>.

Anastasiia P. Sazonova – MD, Intern, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nastenka.sazonova.97@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4567-7831>.

Yuliya P. Milyutina – MD, PhD (Biology), Senior Researcher, Biochemistry Group, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>.

Ekaterina A. Korniyushina – MD, PhD, Senior Researcher, Physician, II Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. ORCID:

Andrey V. Korenevskiy – MD, Dr Sci Biol, Leading Researcher, Biochemistry Group, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0365-8532>.