

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.9

**Иванов А.В.<sup>1</sup>, Вирюс Э.Д.<sup>1</sup>, Логинов В.И.<sup>1</sup>, Зими́на И.С.<sup>1</sup>, Бурдённы́й А.М.<sup>1</sup>,  
Александрин В.В.<sup>1</sup>, Кубатиев А.А.<sup>1,2</sup>**

## Метаболизм гомоцистеина на экспериментальных моделях гипергомоцистеинемии у грызунов. Часть 1: генетические модели

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,  
125993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Моделирование гипергомоцистеинемии на грызунах является одним из основных способов изучения роли гомоцистеина в патофизиологии различных заболеваний (инфаркта миокарда, инсультов, когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера, почечной недостаточности и др.). В настоящем обзоре рассмотрены биохимические аспекты метаболизма гомоцистеина, генетические способы моделирования гипергомоцистеинемии на крысах и мышах и их влияние на метаболизм как самого гомоцистеина так и на связанные с ним метаболиты: метионин, цистеин, S-аденозилметионин, S-аденозилгомоцистеин.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия; моделирование; метаболизм; метионин; S-аденозилгомоцистеин

**Для цитирования:** Иванов А.В., Вирюс Э.Д., Логинов В.И., Зими́на И.С., Бурдённы́й А.М., Александрин В.В., Кубатиев А.А. Метаболизм гомоцистеина на экспериментальных моделях гипергомоцистеинемии у грызунов. Часть 1: генетические модели. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(4): 118-124.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.118-124

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Кубатиев А.А., сбор и обработка материала – Иванов А.В., анализ и интерпретация данных – Вирюс Э.Д., Логинов В.И., выполнение эксперимента – Александрин В.В., Бурдённы́й А.М., редактирование – Зими́на И.С.

**Для корреспонденции:** *Иванов Александр Владимирович*, e-mail: ivanov\_av82@mail.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 16-15-10340).

**Конфликт интересов.** Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 22.10.2020

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

**Ivanov A.V.<sup>1</sup>, Virus E.D., Loginov V.I.<sup>1</sup>, Zimina I.S.<sup>1</sup>, Burdenny A.M.<sup>1</sup>, Alexandrin V.V.<sup>1</sup>, Kubatiev A.A.<sup>1,2</sup>**

## Homocysteine metabolism in rodent models with hyperhomocysteinemia. Part 1: genetic models

<sup>1</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow, 125315, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

Barrikadnaya Str., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia

Modeling hyperhomocysteinemia in rodents is a common way to study the role of homocysteine in pathogenesis of various diseases (myocardial infarction, stroke, cognitive impairment, Alzheimer's disease, kidney failure, etc.). This review focuses on biochemical aspects of homocysteine metabolism, genetic methods for modeling hyperhomocysteinemia in rats and mice, and effects of these models on metabolism of both homocysteine itself and related metabolites (methionine, cysteine, S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine).

**Keywords:** homocysteine; hyperhomocysteinemia; modeling; metabolism; methionine S-adenosylhomocysteine

**For citation:** Ivanov A.V., Virus E.D., Loginov V.I., Zimina I.S., Burdenny A.M., Alexandrin V.V., Kubatiev A.A. Homocysteine metabolism in rodent models with hyperhomocysteinemia. Part 1: genetic models. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2020; 64(4): 118-124. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.118-124

**For correspondence:** *Ivanov Alexander Vladimirovich*, Ph.D., Leading Researcher, Laboratory of Regulation of the Aggregate State of Blood of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of NIOPP", e-mail: ivanov\_av82@mail.ru

**Contribution:** research concept and design – Kubatiev A.A., collection and processing of material – Ivanov A.V., analysis and interpretation of data – Virus E.D., Loginov V.I., execution of the experiment – Alexandrin V.V., Burdenny A.M., editing – Zimina I.S.

**Acknowledgment.** This work was presented with the support of the Russian Science Foundation (project 16-15-10340).

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Information about the authors:**

Ivanov A.V., <http://orcid.org/0000-0002-2424-6115>

Virus E.D., <https://orcid.org/0000-0001-9371-6494>

Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Zimina I.S., <https://orcid.org/0000-0003-3304-4686>

Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Alexandrin V.V., <https://orcid.org/0000-0003-4625-6522>

Kubatiev A.A., <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>

Received 22.10.2020

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

## Введение

Роль гомоцистеина (Гцис) в развитии широкого круга патологий, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний, начали исследовать ещё в 60-е годы XX века, когда обнаружили связь его аномально высокого уровня в моче с многочисленными врожденными патологиями. Постоянно высокий уровень Гцис в плазме крови (гипергомоцистеинемия – ГГц) может быть обусловлен различными факторами и сам по себе представляет один из важных факторов развития атеросклероза, тромбоза, нейродегенеративных заболеваний и почечной недостаточности [1, 2]. Так, согласно клиническим метаанализам увеличение уровня Гцис на каждый 1 мкМ сопровождается повышением риска инсульта или инфаркта на 6-7%, а снижение этого показателя на каждые ~ 3 мкМ снижает риск инсульта на 19-24%, риск ишемической болезни сердца на 11% и инфаркта на 15% [3, 4].

Несмотря на высокий интерес к проблеме ГГц, механизмы, через которые опосредуется действие Гцис, пока недостаточно ясны, а данные клинических исследований недостаточны и противоречивы. Для исследования роли Гцис и молекулярных механизмов его цитотоксичности было разработано множество моделей ГГц на животных, прежде всего на мелких грызунах (крысы и мыши). В данном обзоре модели ГГц на более крупных млекопитающих рассматриваться не будут, внимание как к объектам моделирования будет уделено именно грызунам. Выбор этих животных определяется их широким использованием в экспериментальной медицине, низкой стоимостью их содержания, высокой плодовитостью, короткими сроками беременности и относительной легкостью моделирования, а также благодаря успехам генной инженерии и хорошо отлаженным методикам получения линейных животных. Механизмы возникновения ГГц в ис-

кусственной среде определяются различными факторами, в числе которых следует выделить генетические и факторы среды. Первые – связаны с различными генными абберациями, возникающими спонтанно или в результате повреждения, вторые – связаны с питанием и фармакологическим стрессом. Также возможны сочетания двух групп факторов [5]. Хотя использование экспериментальных моделей ГГц позволило серьезно продвинуться в понимании механизмов действия Гцис, важно отметить, что модели имеют всё же серьезные ограничения в понимании полной картины, из-за отличий реальной клинической картины гипергомоцистеинемии. Большинство обзоров, посвященных этому вопросу, вышло уже около десяти лет назад [6,7] и не в полной мере отражают современное состояние проблемы. Данная часть обзора посвящена рассмотрению генетических моделей ГГц.

## Метаболизм гомоцистеина

1) *Метиониновый цикл и транссульфурация.* Метаболизм Гцис находится в тесной связи с метионином (Мет), холином, бетаином, фолатами и другими низкомолекулярными аминотиолами, включая цистеин (Цис) и глутатион (Глн). Образование Гцис проходит в одном из циклов обмена одноуглеродных соединений. Метиониновый цикл (**рис. 1**) представляет собой каскад преобразования метионина, при котором с участием АТФ на первом этапе из метионина образуется S-аденозилметионин (SAM). Далее при участии цитинозил-5-метилтрансферазы образуется S-аденозилгомоцистеин (SAH). Этот продукт с помощью аденозилгомоцистеиназы преобразуется в гомоцистеин. Важно отметить, что при избытке гомоцистеина в здоровом организме его часть превращается обратно в метионин путем реметилирования.

Передача метильных групп с SAM на многочисленные субстраты катализируется метилтрансфера-

зами (MTs). В качестве нуклеофила могут выступать ДНК, аминокислоты, катехоламины, белки и др. соединения. Как продукт этих реакций, SAH вызывает ингибирование MTs и тем самым играет большую роль в регуляции цикла, т.к. его  $K_i$  имеет тот же порядок, что и  $K_m$  SAM [8]. Утилизация SAH осуществляется SAH-гидролазой (SAHH).

Реметилирование Гцис проходит под действием метионинсинтазы (MS), и является точкой сопряжения метионинового цикла с метаболизмом фолатов, т.к. MS использует 5-метил-ТГФ в качестве субстрата. Также в этой реакции используется  $B_{12}$  (кобаламин) в качестве кофактора. В печени и митохондриях (где импорт 5,10-метил-ТГФ затруднен) значительную роль в реметилировании выполняет бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза (BHMT) с использованием бетаина в качестве донора метильной группы.

Альтернативный вариант превращения Гцис проходит по т.н. пути транссульфурации и включает необратимую реакцию образования цистатионина при участии серина и цистатион-синтазы (CBS) и  $B_6$  (в форме пиридоксаль-5-фосфата). Цистатионин далее расщепляется цистатионин-гамма-лиазой (CSE) на цистеин (Цис) и -кетобутират. Цис, в свою очередь, участвует в образовании глутамина, а также вовлечён в процессы образования таурина и ацетил-СоА.

Внутриклеточное содержание Гцис является важным фактором в регуляции работы этих путей. Так, при низком содержании внутриклеточного Гцис преобладает синтез из него Met, а при высоком содержании — образование Цис. Дополнительным регулятором процессов одноуглеродного обмена является SAM. Его роль заключается в поддержании собственного уровня в системе, участии в регуляции всех процессов

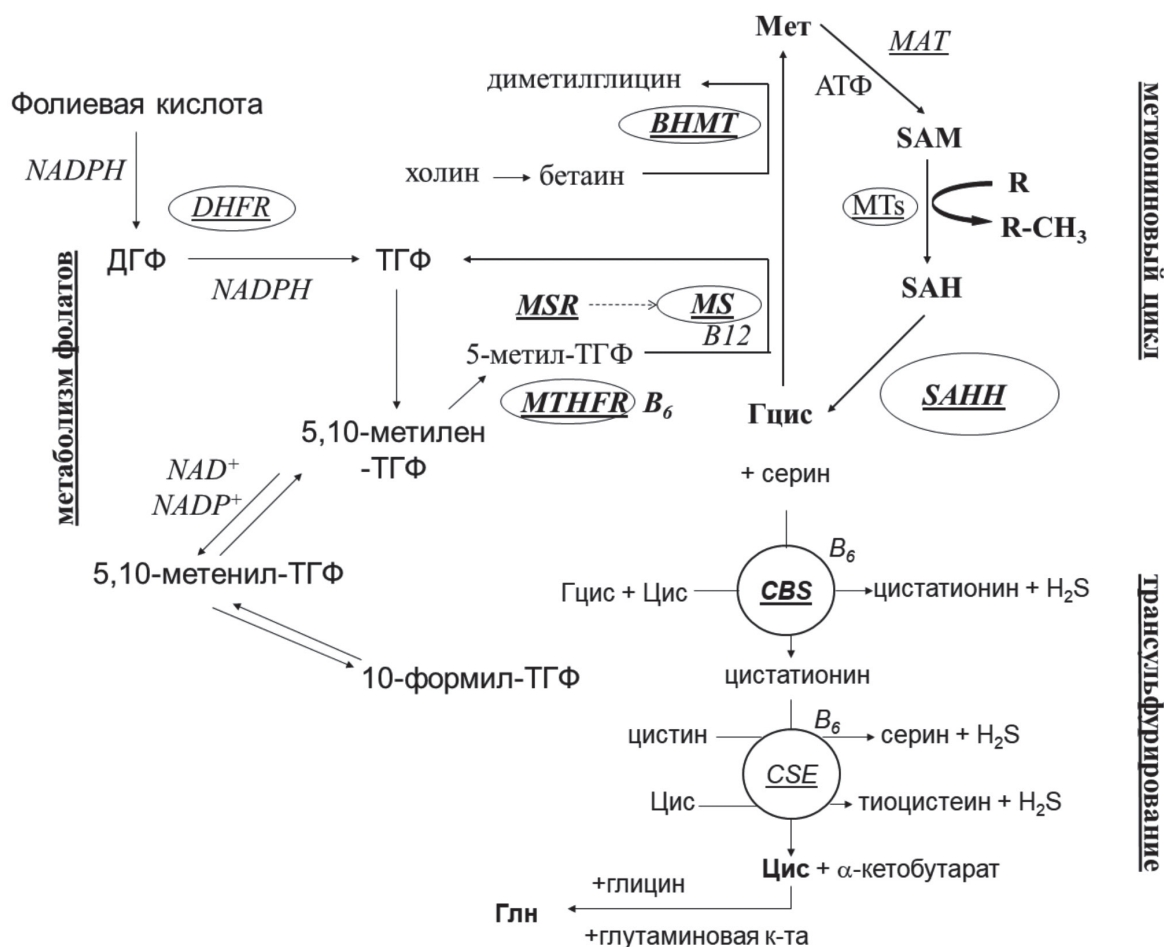


Рис. 1. Схема метаболизма гомоцистеина и фолатов.

обмена, а также ингибировании процесса реметилирования с активацией CBS [9].

2) *Метаболизм фолатов и гомоцистеина.* Фолиевая кислота является провитамином и участвует в процессе реметилирования Гцис. Таким образом, она должна быть восстановлена до ТГФ и далее до 5-метилТГФ чтобы осуществлять этот процесс (рис. 1). Фолиевая кислота, повышая скорость реметилирования и трансметилирования, не интенсифицирует транссульфурацию [10]. Попадая в клетку, фолиевая кислота восстанавливается дигидрофолатредуктазой до дигидрофолиевой кислоты (ДГФ) и далее до ТГФ при участии NADPH. Под действием серингидроксиметилтрансферазы (кофактор B<sub>6</sub>), ТГФ превращается в 5,10-метилтен-ТГФ, а серин при этом превращается в глицин. Метилтен-ТГФ дегидрогеназы (NAD<sup>+</sup> и NADP<sup>+</sup>-зависимые) катализируют переход 5,10-метилтен-ТГФ в 5,10-метенил-ТГФ. МетенилТГФ циклогидролаза катализирует обратимый переход 5,10-метенилТГФ в 10-формилТГФ. Кроме того, ТГФ может быть непосредственно превращен в 10-формилТГФ формат-ТГФ-лигазой с участием АТФ и муравьиной кислоты. 10-формил- и 5,10-метилтен-ТГФ используются в синтезе пуринов и тимидина соответственно.

Ещё одним ключевым ферментом фолатного цикла, который катализирует реакцию превращения 5,10-метилтен-ТГФ в 5-МТГФ при участии NADPH яв-

ляется МТНFR. Данный процесс является самым медленным в цикле фолатов. В регуляцию этого процесса, помимо SAM, также вовлечен ДГФ и вместе с фосфорилированием МТНFR оказывает ингибирующее влияние [11].

*Генетические модели.* Для того, чтобы разобраться какую роль играют нарушения в ключевых генах, вовлечённых в процесс одноуглеродного обмена, в развитии патогенетических состояний, связанных с нарушением экспрессии отдельных элементов цикла, реализованы модельные животные (преимущественно грызуны) с «нокаутом» отдельного гена в линии животных.

Экспериментально были разработаны модели гомо/гетерозиготного нокаута следующих генов (рис. 1 и табл. 1): CBS, МТНFR, MS, MSR, ВНMT и SAHH.

*Линии мышей, нокаутированные по MS, MSR.* Гены, кодирующие ферменты метионин синтазу (MS) и метионин синтазу редуктазу (MSR) являются ключевыми элементами всего цикла. Ген *MTR*, кодирующий MS участвует в образовании Met, запуская путь реметилирования [12]. Другой ген *MTRR*, кодирующий MSR, вместе с кобаламином участвует в синтезе метионина запуская другой путь. Данный процесс является жизненно важной функцией, поэтому нокаут по MS ведет к 100% летальности у гомозиготных животных [13], что обусловлено накоплением 5-метил-ТГФ и не-

Таблица 1

**Генетические и комбинированные модели ГТц мышей**

Модель	Диета		Уровень Гцис, мкМ	Ссылка
	Мет	Дефицит B <sub>9</sub>		
CBS <sup>-/-</sup>	-	-	>250	[23,26]
CBS <sup>+/-</sup>	-	-	5-28	[30]
CBS <sup>+/-</sup>	+	-	20-25	[30]
CBS <sup>+/-</sup>	-	+	16-25	[34]
CBS <sup>+/-</sup>	+	+	43-98	[30]
MS <sup>+/-</sup>	-	-	~5	[13]
MS <sup>+/-</sup>	-	+	10	[14]
MSR <sup>-/-</sup>	-	-	~18	[15]
МТНFR <sup>-/-</sup>	-	-	~30-40	[16,17,19]
МТНFR <sup>+/-</sup>	-	-	<15-20	[16,20]
МТНFR <sup>+/-</sup>	+	+	9	[21]
Протон-ассоциированный транспортер фолатов <sup>-/-</sup>	-	-	~135	[17]
ВНMT <sup>-/-</sup>	-	-	50	[33]
ВНMT <sup>-/-</sup>	-	+	60-80	[33]

способностью осуществлять синтез пуринов. Гетерозиготы по MS характеризовались нормальным развитием, а также нормальным уровнем Гцис (~5 мкМ) и высоким уровнем Мет в плазме, кроме того, повышением уровня SAM и снижением уровня SAH в печени [13, 14]. На фоне дефицита витамина B<sub>9</sub> у MS<sup>+/-</sup> мышей развивалась мягкая ГГц (~10 мкМ [15]).

Животные MSR<sup>-/-</sup> характеризовались нормальным развитием, несмотря на значительное снижение уровня экспрессии этого гена (1-37% от нормы), умеренной ГГц (~18 мкМ) и сходными изменениями протон-ассоциированного транспортера фолатов. Блокирование («нокаут») ключевого фермента метаболизма фолатов, кодируемого геном *MTHFR*, у мышей, гомозиготных по данному гену, сопровождался умеренной ГГц (около 30-40 мкМ) из-за снижения уровня 5-метил-ТГФ, главным образом продуцируемого в мозге и печени [16, 17]. У животных также наблюдалось снижение выживаемости [18]. Для них была характерна гипометионинемия (из-за снижения реметилирования Гцис), снижение уровня SAM и возрастанием уровня SAH в печени [19]. Интересно отметить, что, несмотря на однонаправленное влияние «нокаута» MS и MSR на реакцию реметилирования Гцис, эти вмешательства вызывали кардинально различные изменения глобального индекса метилирования.

**2) Линии грызунов MTHFR<sup>+/-</sup>** характеризовались мягкой ГГц (до 15-20 мкМ), а также снижением SAM/SAH в плазме и нормальной выживаемостью [16, 20]. В отличие от линии CBS<sup>+/-</sup>, эти мыши были более устойчивы к метиониновой нагрузке, но более чувствительны к дефициту витамина B<sub>9</sub> [21].

При нокауте гена протон-ассоциированного транспортера фолатов у мышей C57BL/6 развивалась выраженная ГГц (~135 мкМ), сопровождавшаяся значительным повышением уровня N-гомоцистеинилирования плазмы (~60 мкМ против ~2 мкМ у обычных мышей). В печени также происходило значительное увеличение этих показателей (с ~100 до ~1500 и с 90 до 320 нмоль/г белка соответственно) [17].

**3) Линии мышей, нокаутированные по генам CBS и CSE.** Особенностью этих моделей является то, что они не только оказывают непосредственное влияние на транссульфурирование, но сильно влияют на метаболизм физиологического вазодилатора H<sub>2</sub>S. Нокаут гена CBS у мышей линии C57BL/6 был одной из первых моделей гомоцистинурии. Она сопровождалась у гомозигот тяжелой ГГц (>200 мкМ) [22]. В спинномозговой жидкости также наблюдался 25-кратный рост уровня Гцис. При этом не было отмечено значимого изменения уровней Цис и Глн в плазме крови и спин-

номозговой жидкости. Эта модель характеризовалась задержкой роста и небольшим сроком жизни мышей (3-5 нед) [23].

Дальнейшим развитием данных исследований в этом направлении стала разработка трансгенной модели CBS<sup>-/-</sup>, в которой к нокауту родного гена была добавлена трансфекция модифицированного гена CBS человека (Tg), активность которого могла регулироваться диетической добавкой цинка [24]. Это позволило решить проблему высокой ранней летальности животных. При нормальном содержании цинка модель давала умеренную ГГц (25-90 мкМ), а на обедненной цинком диете – тяжелую ГГц (~170 мкМ [24], при этом у гетерозиготы CBS<sup>+/-</sup>-Tg не отмечалось ГГц [26]. При замене «дикого» человеческого гена CBS на дефицитный I278T была получена модель тяжелой хронической ГГц (более 250 мкМ) с низкой ранней летальностью [23, 26]. Уровень Цис в плазме у них был в 2 раза ниже нормы, а уровень Мет – в 1,8 раз выше. За счет большей тяжести ГГц «CBS<sup>-/-</sup>-Tg I278T мыши» характеризовались снижением веса, остеопорозом, дистрофией жировой ткани, что не наблюдалось при более мягкой ГГц у мышей CBS<sup>-/-</sup>, со встроенным нормальным геном CBS человека. Но даже у CBS<sup>-/-</sup>-TgI278T мышей не наблюдалось спонтанного тромбообразования, которое характерно для гомоцистинурии из-за недостаточности CBS у человека [27]. У CBS<sup>-/-</sup> и CBS<sup>-/-</sup>-TgI278T мышей наблюдалось повышение уровня N-гомоцистеинилирования в плазме крови (15-17 мкМ при норме ~2 мкМ), а также в печени (около 1900 нмоль/г белка при нормальном содержании около 160 нмоль/г белка). В печени при этом рост уровня Гцис был ещё более выраженным, чем в плазме крови (с 75 до 5680 нмоль/г белка) [17].

Мыши CBS<sup>+/-</sup>, содержащиеся на стандартной диете в течение 8-20 нед [28,29], имели 50%-снижение активности CBS и незначительный подъем уровня Гцис (до 9-15 мкМ), а на обедненной витамином B<sub>9</sub> – 11 мкМ, на обогащенной Мет – 20-25 мкМ, а при их комбинации – 43-95 мкМ [6,30]. Теми же авторами было показано, что это сопровождалось ростом содержания SAH в головном мозге (до ~130 нмоль/г) и печени (до ~8 нмоль/г), при этом уровень SAM в этих органах не отличался от такового группы обычных мышей C57BL/6 находившихся на стандартной диете. Поэтому значение SAM/SAH было значительно снижено (в печени – с 2,5 до 0,7 и в мозге – с ~8,5 до 4,5).

Нокаут гена CSE у мышей C57BL/6 также приводил к тяжелой ГГц (~180 мкМ в плазме крови) и 7-кратному возрастанию его уровня в спинномозговой жидкости [22], при этом существенных изменений уровня Цис и Глн в этих жидкостях при этом не наблюдалось.

4) SAHH На модели повышенной активности SAHH у мышей CBS<sup>-/-</sup> не было выявлено существенного влияния повышения её активности на уровень Гцис, а также Met в плазме, SAM и SAH в печени и почках [31]. У мышей SAHH<sup>+/-</sup> - ApoE<sup>-/-</sup> наблюдалось повышение уровня SAH в плазме с 30 до 55-60 нМ, а индекс метилирования падал с ~1.3 до 0,5-0,6 [32].

5) BHMT. Модель мышей BHMT<sup>-/-</sup> линии C57BL/6 была использована в работе [33]. Она характеризовалась умеренной ГГц, с существенно более высоким уровнем Гцис в плазме крови (~50 мкМ), чем при дефиците холина. В печени также наблюдался выраженный (6-кратный) рост содержания Гцис. Добавление В<sub>9</sub> в рацион таких мышей не приводило к значимому снижению уровня Гцис, как и депривация В<sub>9</sub> [33]. Там же было показано, что в печени наблюдалось значительное падение редокс-статуса глутатиона и глобального индекса метилирования. Индекс метилирования ДНК в гепатоцитах снижался на 76% за 1 год жизни животных.

### Заключение

Нарушение функционирования ферментов метионинового цикла, транссульфурирования, метаболизма фолатов и бетаина приводит к ГГц той или иной степени. Было разработано множество генетических моделей, которые позволили выявить роль отдельных ферментов в обмене Гцис и связанных с ним метаболитов, а также установлено, что повышение уровня Гцис может сопровождаться специфичными паттернами фолатов, SAM и SAH. Все это играет важную роль в исследованиях клинической проблемы ГГц, что особенно актуально при выявлении прямых и опосредованных эффектов Гцис. К сожалению, в большинстве моделей ГГц ещё не достаточно исследован метаболизм Гцис, особенно на органном и тканевом уровнях. Поэтому одним из перспективных направлений здесь является разработка комбинированных моделей с тканеспецифичными (эндотелий, миокард, нейроны и глиальные клетки) мутациями генов.

Известно, что дефицит В<sub>6</sub> (кофактор для CBS и CSE) сам по себе не приводит к тяжелой ГГц, однако наиболее тяжелые генетические модели ГГц были получены на моделях CBS<sup>-/-</sup>, которые на сегодняшний день изучены наиболее подробно. И хотя эти модели характеризовались многочисленными патологиями, пока ещё не получена модель ГГц, удовлетворяющая клинической картине нарушений гемостаза при гомоцистинурии. Недавние исследования показали, что Гцис оказывает значительное влияние на регуляцию экспрессии CBS и CSE, опосредуемое механизмом ме-

тилирования этих генов. Это свидетельствует о необходимости проведения более подробных исследований влияния ГГц на транссульфурирование и метаболизм H<sub>2</sub>S. Однако пока не исследованы модели ГГц на основе мутаций генов отдельных MTs. Также практически не исследован вопрос о влиянии на метаболизм Гцис нарушений работы ферментов синтеза полиаминов и утилизации тиолактона Гцис.

### Литература

#### (п.п. 4 – 11; 13 – 34 см. References)

1. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Наука и здравоохранение*. 2016; 4: 129-44.
2. Круглова М.П., Иванов А.В., Введенская О.Ю., Кубатиев А.А. Гипергомоцистеинемия и хроническая болезнь почек. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(4): 195-201.
3. Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2017; 10: 12-7.
12. Бурденный А.М., Логинов В.И., Заварыкина Т.М., Брага Э.А., Кубатиев А.А. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний. *Генетика*. 2017; 53(5): 526-40.

### References

1. Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Hyperhomocysteinemia as a factor in cardiovascular disease (literature review). *Nauka i Zdravookhranenie*. 2016; 4: 129-44. (in Russian)
2. Kruglova M.P., Ivanov A.V., Vvedenskaya O.Yu., Kubatiev A.A. Hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62(4): 195-201. (in Russian)
3. Pizova N.V., Pizov N.A. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 10: 12-7. (in Russian)
4. Debreceni B., Debreceni L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014; 32(3): 130-8.
5. Tinelli C., Di Pino A., Ficulle E., Marcelli S., Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr*. 2019; 24(6): 49. doi: 10.3389/fnut.2019.00049. PMID: 31069230; PMCID: PMC6491750
6. Dayal S., Lentz S.R. Murine models of hyperhomocysteinemia and their vascular phenotypes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28(9): 1596-605.
7. Beard R.S.Jr., Bearden S.E. Vascular complications of cystathionine β-synthase deficiency: future directions for homocysteine-to-hydrogen sulfide research. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2011; 300(1): 13-26.
8. Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*. 1990; 1(5): 228-37.
9. Prudova A., Bauman Z., Braun A., Vitvitsky V., Lu S.C., Banerjee R. S-adenosylmethionine stabilizes cystathionine beta-synthase and modulates redox capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103(17): 6489-94.
10. Stam F., van Guldener C., Ter Wee P.M., Jakobs C., de Meer K., Stehouwer C.D. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2005; 67(1): 259-64.

11. Yamada K., Strahler J.R., Andrews P.C., Matthews R.G. Regulation of human methylenetetrahydrofolate reductase by phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102(30): 10454-9.
12. Budenny A.M., Loginov V.I., Zavarykina T.M., Braga E.A., Kubatiev A.A. The role of molecular genetic alterations in the genes involved in folate and homocysteine metabolism in multifactorial diseases pathogenesis. *Genetika*. 2017; 53(5): 526-40. (in Russian)
13. Swanson D.A., Liu M.L., Baker P.J., Garrett L., Stitzel M., Wu J., Harris M., Banerjee R., Shane B., Brody L.C. Targeted disruption of the methionine synthase gene in mice. *Mol. Cell. Biol.* 2001; 21: 1058-65.
14. Dayal S., Devlin A.M., McCaw R.B., Liu M.L., Arning E., Bottiglieri T., Shane B., Faraci F.M., Lentz S.R. Cerebral vascular dysfunction in methionine synthase-deficient mice. *Circulation*. 2005; 112: 737-44.
15. Elmore C.L., Wu X., Leclerc D., Watson E.D., Bottiglieri T., Krupenko N.I., et al. Matthews R.G. Metabolic derangement of methionine and folate metabolism in mice deficient in methionine synthase reductase. *Mol. Genet. Metab.* 2007; 91: 85-97.
16. Chen Z., Karaplis A.C., Ackerman S.L., Pogribny I.P., Melnyk S., Lussier-Cacan S., et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 433-43.
17. Jakubowski H., Perla-Kaján J., Finnell R.H., Cabrera R.M., Wang H., Gupta S., Kruger W.D., Kraus J.P., Shih D.M. Genetic or nutritional disorders in homocysteine or folate metabolism increase protein N-homocysteinylolation in mice. *FASEB J.* 2009; 23(6): 1721-7.
18. Neves M.F., Endemann D., Amiri F., Virdis A., Pu Q., Rozen R., Schiffrin E.L. Small artery mechanics in hyperhomocysteinemic mice: effects of angiotensin II. *J. Hypertens.* 2004; 22: 959-66.
19. Matthews R.G., Elmore C.L. Defects in homocysteine metabolism: diversity among hyperhomocyst(e)inemia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45(12): 1700-3.
20. Mikael L.G., Wang X.L., Wu Q., Jiang H., Maclean K.N., Rozen R. Hyperhomocysteinemia is associated with hypertriglyceridemia in mice with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 98: 187-94.
21. Devlin A.M., Arning E., Bottiglieri T., Faraci F.M., Rozen R., Lentz S.R. Effect of Mthfr genotype on diet-induced hyperhomocysteinemia and vascular function in mice. *Blood*. 2004; 103: 2624-9.
22. Akahoshi N., Yokoyama A., Nagata T., Miura A., Kamata S., Ishii I. Abnormal Amino Acid Profiles of Blood and Cerebrospinal Fluid from Cystathionine  $\beta$ -Synthase-Deficient Mice, an Animal Model of Homocystinuria. *Biol Pharm Bull.* 2019; 42(6): 1054-7.
23. Jiang X., Yang F., Tan H., Liao D., Bryan R.M., Jr. Randhawa J.K., et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelial function and eNOS activity via PKC activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2515-21.
24. Wang L., Jhee K.H., Hua X., DiBello P.M., Jacobsen D.W., Kruger W.D. Modulation of cystathionine  $\beta$ -synthase level regulates total serum homocysteine in mice. *Circ. Res.* 2004; 94: 1318-24.
25. Gupta S., Kühnisch J., Mustafa A., Lhotak S., Schlachterman A., Slifker M.J., Klein-Szanto A., High K.A., Austin R.C., Kruger W.D. Mouse models of cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency reveal significant threshold effects of hyperhomocysteinemia. *FASEB J.* 2009; 23: 883-93.
26. Gu S.X., Sonkar V.K., Katare P.B., Kumar R., Kruger W.D., Arning E., Bottiglieri T., Lentz S.R., Dayal S. Memantine Protects From Exacerbation of Ischemic Stroke and Blood Brain Barrier Disruption in Mild But Not Severe Hyperhomocysteinemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9(4): e013368.
27. Kruger W.D., Gupta S. The effect of dietary modulation of sulfur amino acids on cystathionine  $\beta$  synthase-deficient mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1363: 80-90.
28. Weiss N., Heydrick S., Zhang YY, Bierl C, Cap A, Loscalzo J. Cellular redox state and endothelial dysfunction in mildly hyperhomocysteinemic cystathionine  $\beta$ -synthase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:34-41.
29. Baumbach G.L., C.D. Sigmund, T. Bottiglieri, S.R. Lentz, Structure of cerebral arterioles in cystathionine beta-synthase-deficient mice. *Circ. Res.* 2002; 91: 931-7.
30. Devlin A.M., Bottiglieri T., Domann F.E., Lentz S.R. Tissue-specific changes in H19 methylation and expression in mice with hyperhomocysteinemia. *J Biol. Chem.* 2005; 280(27): 25506-11.
31. Lee H.O., Wang L., Kuo Y.M., Andrews A.J., Gupta S., Kruger W.D. S-adenosylhomocysteine hydrolase over-expression does not alter S-adenosylmethionine or S-adenosylhomocysteine levels in CBS deficient mice. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2018; 15: 15-21.
32. Xiao Y., Xia J., Cheng J., Huang H., Zhou Y., Yang X., Su X., Ke Y., Ling W. Inhibition of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase Induces Endothelial Dysfunction via Epigenetic Regulation of p66shc-Mediated Oxidative Stress Pathway. *Circulation.* 2019; 139(19): 2260-77.
33. Teng Y.W., Mehedint M.G., Garrow T.A., Zeisel S.H. Deletion of betaine homocysteine S-methyltransferase in mice perturbs choline and 1-carbon metabolism, resulting in fatty liver and hepatocellular carcinomas. *J Biol. Chem.* 2011; 286: 36258-67.
34. Symons J.D., Zaid U.B., Athanassios C.N., Mullick A.E., Lentz S.R., Rutledge J.C. Influence of folate on arterial permeability and stiffness in the absence or presence of hyperhomocysteinemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 814-18.

**Сведения об авторах:**

**Иванов Александр Владимирович**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. регуляции агрегатного состояния крови ФГБНУ НИИОПП, e-mail: ivanov\_av82@mail.ru;

**Вирюс Эдуард Даниэлевич**, канд. хим. наук, вед. науч. сотр., лаб. функциональной протеомики и метаболомики ФГБНУ НИИОПП, e-mail: edwardvirus@yandex.ru;

**Логинов Виталий Игоревич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. «Патогеномики и транскриптомики» ФГБНУ НИИОПП, e-mail: werwolf2000@mail.ru;

**Зимина Илья Сергеевич**, лаборант-исследователь лаб. функциональной протеомики и метаболомики ФГБНУ НИИОПП, e-mail: allakivi@gmail.com;

**Бурденный Алексей Михайлович**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. «Патогеномики и транскриптомики» ФГБНУ НИИОПП, e-mail: burdennyu@gmail.com;

**Валерий Васильевич Александрин**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. регуляции агрегатного состояния крови ФГБНУ НИИОПП, e-mail: alexsandrinn-54@mail.ru;

**Аслан Амирханович Кубатиев**, акад. РАН, проф., доктор мед. наук, науч. руководитель ФГБНУ НИИОПП, зав. каф. общей патологии и патофизиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. e-mail: niiovp@mail.ru