DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94

Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин^{1,2}, Н.К.Тетруашвили³, Н.И.Тапильская⁴

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация;

²Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация;

³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация;

4НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Витаминно-минеральные комплексы для беременных, как правило, не включают биологически активные формы молибдена. В то же время молибден принципиально необходим для синтеза молибдоптерина — молиденового ко-фактора ряда белков протеома человека. Недостаточная обеспеченность беременной молибденом будет приводить к падению активности молибден-зависимых ферментов, способствовать гипотрофии тканей плода и формированию соответствующих молибден-зависимых пороков развития (мозга, глаз, конечностей, иммунной системы, соединительнотканной системы и др.). Представлены результаты интеллектуального анализа данных 15 386 публикаций по биомедицине молибдена и систематического анализа белков гомеостаза молибдена, указывающие на роль молибдена в профилактике патологий беременности и пороков развития плода.

Ключевые слова: беременность, дефицит молибенового ко-фактора, интеллектуальный анализ данных, пороки развития плода, Митеравел

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Тапильская Н.И. Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 83–94. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94

A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby

O.A.Gromova^{1,2}, I.Yu.Torshin^{1,2}, N.K.Tetruashvili³, N.I.Tapilskaya⁴

¹Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics. Moscow. Russian Federation:

²Centre for Big Data Storage and Analysis, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation; ³V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow,

Russian Federation:

⁴D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Saint Petersburg, Russian Federation

Vitamin-mineral complexes for pregnant women, as a rule, do not include biologically active forms of molybdenum. At the same time, molybdenum has a principal significance for synthesis of molybdopterin – a molybdenum cofactor of a number of proteins of the human proteome. An insufficient molybdenum status of a pregnant woman will result in a lower activity of molybdenum-dependent enzymes, promote hypotrophy of fetal tissues and formation of the related molybdenum-associated birth defects (of the brain, eyes, limbs, immune system, connective tissue, etc.). The authors present the results of intellectual analysis of the data of 15 386 publications on the biomedicine of molybdenum and a systematic analysis of proteins involved in molybdenum homeostasis that are indicative of the role of molybdenum in prevention of pregnancy pathologies and birth defects. Key words: pregnancy, molybdenum cofactor deficiency, intellectual data analysis, birth defects, Miteravel

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Tapilskaya N.I. A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019; 18(4): 83–94. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489 E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X

Статья поступила 20.06.2019 г., принята к печати 17.09.2019 г.

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X

The article was received 20.06.2019, accepted for publication 17.09.2019

O.A.Gromova et al. / Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 2019, volume 18, No 4, p. 83-94

олибден — жизненно необходимый микроэлемент, необходимый прежде всего для катаболизма пуринов (в т.ч. ксантинов), переработки аммиака, сульфита, серосодержащих аминокислот и ряда ксенобиотиков. Кроме того, молибден — важный компонент системы тканевого дыхания, т.к. является частью молибденового ко-фактора молибдоптерина, который входит в состав окислительно-восстановительных ферментов [1].

Обеспеченность молибденом важна для наступления беременности. Например, в исследовании женщин, проходящих ЭКО (n=58), среднее количество извлеченных ооцитов было положительно связано с более высокими концентрациями кобальта, хрома, меди и молибдена в моче [2].

Метаболизм молибдена изменяется с наступлением беременности. Анализ данных выборки женщин репродуктивного возраста (17–39 лет, n=1565) показал, что беременность была ассоциирована с более высокими уровнями молибдена в моче по сравнению с небеременными женщинами [3]. Заметим, что наличие железодефицитной анемии у беременных сочетается не только с дефицитом железа,

но и других важных микроэлементов - йода, марганца, селена, цинка и молибдена [4]. Совместное применение препаратов железа и молибдена может способствовать более эффективной компенсации анемии беременных, т.к. молибден принимает участие в процессе кроветворения [1, 5-7]. Таким образом, молибден относится к эссенциальным (жизненно необходимым) микроэлементам. Соединения молибдена должны поступать в организм человека по крайней мере в количестве 70 мкг/сут (верхний допустимый уровень - 600 мкг/сут) [8]. Однако далеко не все пищевые продукты являются надежными пищевыми источниками биоусвояемого молибдена. Например, анализ потребления 84 продуктов питания беременными (n = 124, Мексика) показал, что единственным достоверным пищевым источником молибдена, проявившим корреляции с концентрацией Мо в моче, являлся перец чили (+1,34 мкг/г; 95% ДИ: 1,00-1,80; p = 0,05) [9]. Очевидно, что рекомендовать перец чили в качестве источника молибдена для беременных россиянок не представляется возможным. Поэтому включение молибдена в витаминно-мине-

Таблица 1. Примеры биомедицинских терминов (ключевых слов), достоверно ассоциированных с публикациями по биологическим ролям молибдена

Table 1. Examples of biomedical terms (keywords) significantly associated with publications on biological roles of molybdenum

Ключевое слово (англ.) / Keyword (Engl.)	Ключевое слово (рус.) / Keyword (Rus.)	ν1	ν2	D _{инф}
Molybdenum cofactor deficiency	Дефицит молибденового ко-фактора	0,0101	0,0001	153,0
Hepatolenticular degeneration	Гепатолентикулярная дегенерация	0,0055	0,0001	84,0
Sulfite oxidase deficiency	Дефицит сульфитоксидазы	0,0033	0,0001	50,0
Purine-pyrimidine metabolism, inborn errors	Пурин-пиримидиновый метаболизм, врожденные нарушения	0,0017	0,0001	27,0
Xanthinuria	Ксантинурия	0,0015	0,0001	24,0
Dental caries	Кариес	0,0048	0,0003	18,3
Amino acid metabolism, inborn errors	Аминокислотный метаболизм, врожденные нарушения	0,0011	0,0001	18,0
Manganese poisoning	Отравление марганцем	0,0011	0,0001	18,0
Ammonia	Аммоний	0,0079	0,0005	17,2
Klebsiella	Клебсиелла	0,0074	0,0005	16,0
Brain diseases, metabolic	Метаболические патологии мозга	0,0008	0,0001	13,0
Osteolysis	Остеолиз	0,0024	0,0002	12,3
Root resorption	Резорбция корня зуба	0,0007	0,0001	12,0
Anemia, hypochromic	Гипохромная анемия	0,0007	0,0001	11,0
Menkes disease	Болезнь Менкеса	0,0006	0,0001	10,0
Lead poisoning	Отравление свинцом	0,0006	0,0001	10,0
Dental plaque	Зубной налет	0,0005	0,0001	9,00
Clostridium	Клостридии	0,0049	0,0007	8,22
Lens subluxation	Подвывих хрусталика	0,0005	0,0001	8,00
Gout	Подагра	0,0015	0,0002	8,00
lodine deficiency	Дефицит йода	0,0005	0,0001	8,00
Coronary restenosis	Коронарный рестеноз	0,0005	0,0001	8,00
Hyperthermia	Гипертермия	0,0019	0,0003	7,25
Magnesium deficiency	Дефицит магния	0,0004	0,0001	7,00
Anemia, hemolytic	Гемолитическая анемия	0,0003	0,0001	6,00
Osteoblast	Остеобласт	0,0015	0,0003	6,00
Pregnancy complications, hematologic	Гематологические осложнения беременности	0,0003	0,0001	6,00
Urinary calculi	Уролитиаз	0,0003	0,0001	6,00
Aspergillus	Аспергиллус	0,0029	0,0006	5,63
Hyperekplexia	Экстрапирамидные нарушения	0,0003	0,0001	5,00
Goiter	306	0,0009	0,0002	4,67
Diabetes mellitus	Сахарный диабет	0.0011	0.0003	4.50
Seizures	Судороги	0,0047	0,0013	4,24
Thymus	Тимус	0,0024	0,0007	4,11
Kidney	Почки	0,0173	0,0081	2,48
Fatigue	Утомляемость	0,0021	0,0010	2,46
-				

v1, v2 — частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме) и K_2 (контрольная выборка абстрактов), $D_{\tiny{mob}}$ — оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ; Порядок ключевых слов — по убыванию значений оценки информативности $D_{\tiny{mob}}$

v1, v2 – keyword occurrences in a sample of abstracts K_1 (abstracts on the topic of study) and K_2 (control sample of abstracts), D_{int} – assessment of the keyword informative value for distinguishing between samples K_1 and K_2 . Keyword order – according to the decrease of informative values D_{int} .

A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby

ральные комплексы является важным компонентом нутрициальной поддержки беременности.

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы, имеющейся по вопросу взаимосвязи между биологическими эффектами молибдена как эссенциального микроэлемента и поддержанием здоровья беременной и плода. По запросу «molybdenum» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED был найден значительный массив публикаций, включающий 15 386 ссылок. Мы осуществили систематический компьютеризованный анализ данного массива публи-

каций с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [10–16].

Результаты систематического компьютеризированного анализа литературы

В ходе систематического анализа литературы были установлены 1240 наиболее информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по биологическим ролям молибдена от публикаций в контроле (табл. 1). В качестве

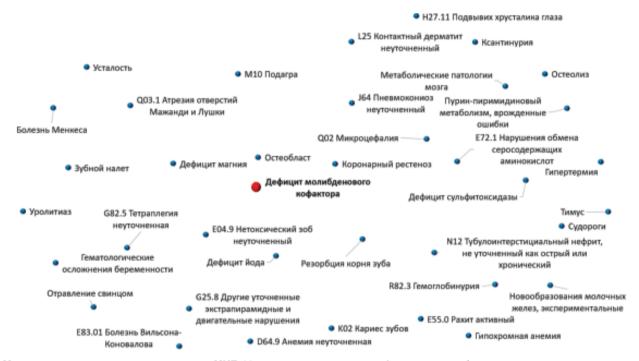


Рис. 1. Метрическая диаграмма диагнозов по МКБ-10, ассоциированных с дефицитом молибдена.

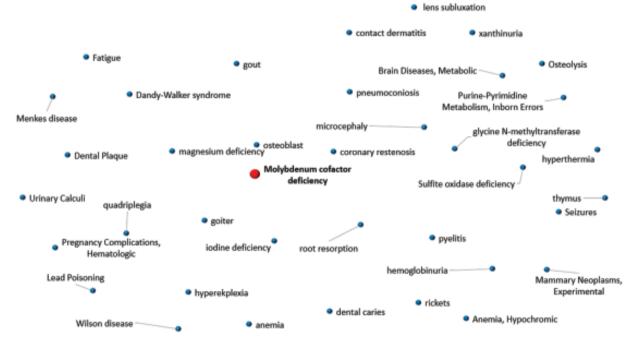


Fig. 1. Metric diagram of ICD-10 diagnoses associated with molybdenum deficiency.

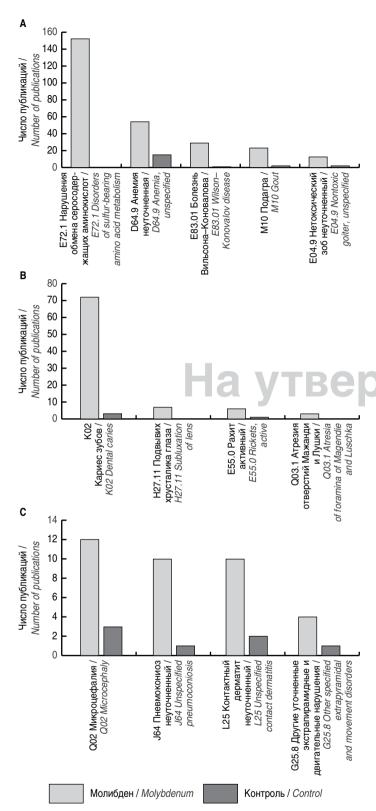


Рис. 2. Результаты рубрикации исследований по диагнозам МКБ-10: А – нарушения метаболизма; В – нарушения метаболизма костной и соединительной ткани; С – другие нарушения. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования, не имеющие отношения к биологии молибдена (см. текст статьи).

Fig. 2. Results of research subject heading by ICD-10 diagnoses: A – metabolic disorders, B – bone and connective tissue metabolism disorders, C – other disorders. Research works having no relation to the biology of molybdenum were used as a control sample of publications (see the text of the article).

контрольной выборки публикаций использовались 15 300 случайно выбранных статей из 22 508 831 найденной по запросу «(Humans OR Animals) NOT molybdenum» в базе данных PUBMED.

Экспертный анализ полученного списка наиболее информативных биомедицинских терминов показал, что дефицит молибдена в организме приводит к дефициту молибденового ко-фактора (молибдоптерина) и, как результат, к дефициту активности сульфитоксидазы и других Мозависимых белков (см. следующий раздел). Дефекты генов, кодирующих эти белки, приводят к ксантинурии, врожденным нарушениям метаболизма пуринов-пиримидинов, аминокислот и азотистых оснований (аммоний). Такие врожденные дефекты приводят к метаболическим патологиям мозга, экстрапирамидным нарушениям и судорогам у новорожденных.

Дефицит молибдена в организме связан с дефицитами йода и магния и приводит к широкому кругу патологий, включая нарушения структуры костной ткани (кариес, резорбция корня зуба, остеолиз, зубной налет), структуры соединительной ткани (гепатолентикулярная дегенерация, подвывих хрусталика глаза, коронарный рестеноз), кроветворения (гипохромная анемия, гематологические осложнения беременности), нарушения функции почек (уролитиаз, утомляемость), зоб, подагру, сахарный диабет. Обеспеченность молибденом влияет на рост патогенной флоры (клебсиеллы, клостридии, аспергиллус). Препараты молибдена используются для лечения отравления металлами (отравление марганцем, свинцом, болезнь Менкеса). Действительно, тетратиомолибдат аммония может использоваться в лечении отравления медью [17].

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 показал, что с перечисленными выше патологическими состояниями достоверно ассоциировано по меньшей мере 10 диагнозов по МКБ-10 (рис. 1).

Среди диагнозов по МКБ-10 с дефицитом молибдена были ассоциированы (рис. 2) нарушения и различные патологии метаболизма (Е72.1 Нарушения обмена серосодержащих аминокислот, D64.9 Анемия неуточненная, E83.01 Болезнь Вильсона—Коновалова, М10 Подагра, E04.9 Нетоксический зоб неуточненный), нарушения метаболизма костной и соединительной ткани (К02 Кариес зубов, H27.11 Подвывих хрусталика глаза, E55.0 Рахит активный, Q03.1 Атрезия отверстий Мажанди и Лушки) и ряд других (Q02 Микроцефалия, J64 Пневмокониоз неуточненный, L25 Контактный дерматит неуточненный, G25.8 Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения).

В целом, проведенный анализ всего массива литературы указал на следующие направления исследований физиологии молиблена:

- молекулярные механизмы гомеостаза молибдена;
- взаимодействия молибдена с другими микронутриентами и с гормонами;
 - молибден и обмен углеводов у беременных;
 - молибден и дисбиоз;
 - дефицит молибдена, патологии беременности и плода.

Молекулярные механизмы гомеостаза молибдена

Систематический компьютеризованный массива 15 386 публикаций по молибдену показал, что дефицит молибдена ассоциирован с дефицитом молибденового ко-фактора молибдоптерина и, соответственно, с дефицитами активности соответствующих Мо-зависимых белков. Дальнейшие поиски в базе данных публикаций MEDLINE и в других базах данных позволили установить и систематически описать 12 белков гомеостаза молибдена в организме человека (табл. 2).

Гомеостаз молибдена включает четыре основных стадии. На первой стадии происходит высокоселективный транспорт молибдат-аниона внутрь клеток посредством транспортера молибдат-аниона (ген MFSD5) [18]. Параллельно осуществляется вторая стадия, во время которой происходит биосинтез органического компонента молибденового ко-фактора молибдоптерина (рис. 3). Дефицит молибденового ко-фактора - врожденное нарушение метаболизма, проявляющееся сразу после рождения и сопровождающееся тяжелыми судорогами вследствие повреждения головного мозга [19]. В ходе синтеза органического компонента молибдоптерина цистеин десульфураза (ген NFS1) проводит удаление элементной серы из цистеина для последующего включения серы в железо-серные кластеры ([Fe-S]) и в молибденовый ко-фактор [20]. Белок-1 синтеза молибденового ко-фактора (ген MOCS1) поддерживает превращение 5'-гуанозинтрифосфата (5'-ГТФ) в циклический пираноптерин монофосфат [21]. Белок-2 синтеза молибденового кофактора (ген *MOCS2*) участвует в превращении «прекурсора Z» в молибдоптерин путем образования дитиоленовой группы молибдоптерина [22]. Сульфураза молибденового ко-фак-

Рис. 3. Структура молибдоптерина (молибденового ко-фактора). Fig. 3. Structure of molybdopterin (molybdenum cofactor).

тора (ген *MOCOS*) необходима для включения атомов серы в дитиоленовую группу молибденового ко-фактора [23]. Белок-3 синтеза молибденового ко-фактора (ген *MOCS3*) активирует белок MOCS2 посредством аденилирования N-концевого пептида [24]. Кроме того, *MOCS3* необходим для тиолирования остатков урацила в структуру нескольких тРНК-глутамин, тРНК-глутамин [25].

На третьей стадии происходит включение молибдена в структуру органического компонента молибдоптерина. Магний-зависимый белок гефирин (молибдоптерин аденилилтрансфераза, ген *GPHN*) катализирует две стадии биосинтеза молибденового ко-фактора: (1) аденилирование молибдоптерина и, собственно, (2) присоединение молибдат-

Таблица 2. Белки гомеостаза молибдена в составе протеома человека. Белки расположены в соответствии с алфавитным поряд ком названий генов Table 2. Proteins of molybdenum homeostasis in the human proteome. Proteins are listed in alphabetical order of gene names							
Ген / Gene	Белок / Protein	Ko-факторы / Cofactors	Функция белка / Protein function				
AOX1	Альдегидоксидаза / Aldehyde oxidase	[2Fe-2S]; ФАД; молибдоптерин / [2Fe-2S]; FAD; molybdopterin	Метаболизм ксенобиотиков в печени / Xenobiotic metabolism in the liver				
GPHN	Гефирин (молибдоптерин аденилилтрансфераза) / Gephyrin (molybdopterin adenylyltransferase)	Магний / Magnesium	Аденилирование молибдоптерина и присоединение молибдат-аниона / Adenylation of molybdopterin and molybdate anion addition				
MFSD5	Транспортер молибдат-аниона / Molybdate-anion transporter	-	Транспорт молибдена / Molybdenum transport				
MOCOS	Сульфураза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor sulphurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Сульфурирование молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor sulfuration				
MOCS1	Белок 1 синтеза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor synthesis protein 1	[4Fe-4S], аденозил-метионин / [4Fe-4S], adenosyl-methionine	Синтез пираноптерина монофосфата / Synthesis of pyranopterin monophosphate				
MOCS2	Белок 2 синтеза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor synthesis protein 2	-	Превращение «прекурсора Z» в молибдоптерин / Conversion of «precursor Z» to molybdopterin				
MOCS3	Белок 3 синтеза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor synthesis protein 3	Цинк / Zinc	Биосинтез молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor biosynthesis				
MARC1	Белок 1, содержащий С-домен сульфуразы молибденового ко-фактора / Protein 1 containing C-domain of molybdenum cofactor sulfurase	Молибдоптерин / Molybdopterin	Восстанавливает N-гидроксилированные пролекарства / Reduces N-hydroxilated prodrugs				
MARC2	Белок 2, содержащий С-домен сульфуразы молибденового ко-фактора / Protein 2 containing C-domain of molybdenum cofactor sulfurase	Молибдоптерин / Molybdopterin	Восстанавливает N-гидроксилированные пролекарства в L-аргинин / Reduces N-hydroxilated prodrugs to L-arginine				
NFS1	Цистеин десульфураза, митохондриальная / Mitochondrial cysteine desulfurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Удаление элементарной серы из цистеина для синтеза [Fe-S] кластеров и молибденового ко-фактора / Removal of elemental sulphur from cysteine for synthesis of [Fe-S] clusters and molybdenum cofactor				
SUOX	Сульфитоксидаза, митохондриальная / Mytochondrial sulphite oxidase	Гем «б»; молибдоптерин / Heme B; molybdopterin	Окисляет сульфит до сульфата, участвует в синтезе АТФ / Oxidises sulphite to sulphate, is involved in ATP synthesis				
XDH	Ксантиндегидрогеназа/оксидаза / Xanthine dehydrogenase/oxidase	[2Fe-2S], ФАД, молибдоптерин / [2Fe-2S], FAD, molybdopterin	Переработка пуринов, окисление гипоксантина в ксантин, ксантина в мочевую кислоту / Processing of purines, oxidation of hypoxanthine to xanthine, xanthine to uric acid				

аниона к аденилированному молибдоптерину. Кроме того, гефирин прикрепляет глициновый рецептор GLYR к синаптическим микротрубочкам нейронов [26].

На четвертой стадии осуществляется включение молибдоптерина в структуры соответствующих ферментов, нарушение активности которых и приводит к описанным выше клиническим последствиям дефицита молибдена.

Белки 1 и 2, содержащие С-концевой домен сульфуразы молибденового ко-фактора (гены *MARC1*, *MARC2*), используют молибдоптерин в качестве ко-фактора и необходимы для восстановления N-гидроксилированных пролекарств (бензамидоксим, N(омега)-гидрокси-L-аргинин и др.), в L-аргинин (рис. 4A) [27–29].

Ксантиндегидрогеназа/оксидаза (ген *XDH*) включает в качестве ко-факторов 4 железо-серных кластера [2Fe-2S], две молекулы флавинадениндинуклеотида (ФАД) и два молибдоптерина [30]. Ингибиторами фермента являются фитаты. Ксантиндегидрогеназа необходима для переработки пуринов, окисления гипоксантина в ксантин, окисления ксантина в мочевую кислоту посредством молекулярного кислорода [30]. Ксантинурия — редкое генетическое заболевание, при котором недостаток ксантиноксидазы приводит к высокой концентрации ксантина в крови и стимулирует почечную недостаточность. Поэтому недостаток молибдена в организме сопрово-

ждается уменьшением в тканях ксантиноксидазы, что приводит к образованию в почках ксантиновых камней (рис. 4B) [1].

Митохондриальная сульфитоксидаза (ген SUOX) (рис. 4С), включая ко-факторы гем «б» и молибдоптерин, окисляет сульфит до сульфата, участвует в синтезе АТФ в процессе окислительного фосфорилирования и метаболизирует серосодержащие аминокислоты цистеин и метионин. Дефицит сульфитоксидазы — тяжелое генетическое заболевание, ассоциированное с неврологическими нарушениями, умственной отсталостью и другими пороками развития (см. далее).

Альдегидоксидаза (ген *AOX1*) (рис. 4D) включает 2 железосерных кластера [2Fe-2S], одну молекулу ФАД и молибдоптерин в качестве ко-факторов [31]. Альдегидоксидаза необходима для метаболизма ксенобиотиков в печени, фермент также обнаружен в легких, почках, кишечнике. Окисляет альдегиды (включая ретиналь), ароматические гетероциклы (N1-метилникотинамид, фталазин), активирует пролекарства (фамцикловир), катализирует выработку оксида азота (NO) путем восстановления нитритов [32, 33]. Ингибиторы фермента — эстрадиол и генистеин.

Именно со способностью альдегидоксидазы катализировать окисление в организме канцерогенных ксенобиотиков связывают предполагаемую антираковую активность молибдена. Например, область Лин Ксян в провинции Хонан на севере

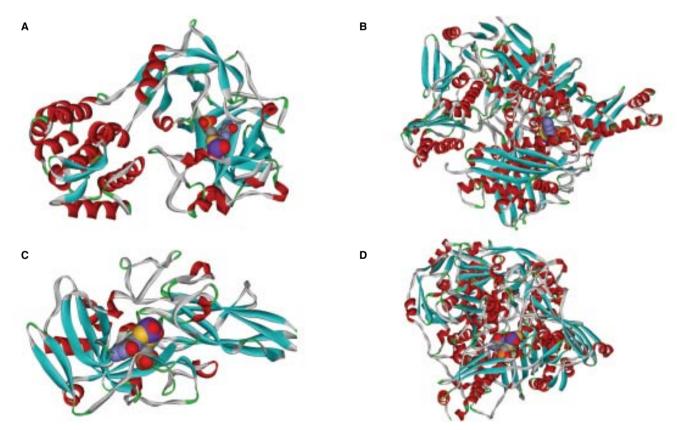


Рис. 4. **Пространственные структуры ферментов с молибденовым ко-фактором.** Показано расположение атомов молибдена в составе молибдоптерина (сферическая модель) в активных центрах ферментов: а – белки 1 и 2, содержащие С-концевой домен сульфуразы молибденового ко-фактора (на основе PDB файла 6FW2); б – ксантиндегидрогеназа (на основе PDB файла 1FIQ); в – сульфитоксидаза (модель на основе PDB файла 3HBP); г – альдегидоксидаза (на основе PDB файла 4UHW).

Fig. 4. **Spatial structures of enzymes with the molybdenum cofactor.** Shows location of molybdenum atoms in molybdopterin (spherical model) in active centres of enzymes: A – proteins 1 and 2, containing C-terminal domain of molybdenum cofactor sulfurase (based on the PDB file 6FW2); B – xanthine dehydrogenase (based on the PDB file 1FIQ); C – sulphite oxidase (model based on the PDB file 3HBP); D – aldehyde oxidase (based on the PDB file 4UHW).

A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby

Китая была известна как область с наиболее высоким процентом заболеваемости раком пищевода среди местного населения. Проведенные исследования почвы показали низкое содержание в ней молибдена, наличие которого необходимо для нормального функционирования азотфиксирующих бактерий. Дело в том, что восстановление вносимых в почву нитратов осуществляется ими с помощью молибден-зависимого фермента нитратредуктазы. Недостаток молибдена уменьшает активность фермента, который обеспечивает лишь то, чтоб восстановить нитрат не до аммиака, а до нитрозаминов, которые обладают, как известно, высокой канцерогенной активностью. Внесение в почву молибденовых удобрений значительно уменьшило процент заболеваемости населения [1].

Взаимодействия молибдена с другими микронутриентами и с гормонами

Представленные выше результаты анализа молекулярных механизмов гомеостаза молибдена указывают на непосредственные синергизмы белков гомеостаза молибдена с другими микронутриентами, без которых невозможна активность этих белков. Такими микронутриентами являются железо, магний, цинк и витамины группы В (B_2 , B_6 , фолаты) (табл. 3).

Кроме того, важно отметить, что молибден является регулятором активности стероидных рецепторов. Например, связывание дексаметазона глюкокортикоидным рецептором в цитозоле плацент беременных крыс было в 3 раза выше в присутствии молибдат-аниона [34]. Связывание ко-репрессора с ре-

цепторами прогестерона и глюкокортикоидов включает домен активации-1 и ингибируется молибдат-анионом [35].

Молибден и обмен углеводов у беременных

Нарушения обмена углеводов у беременных обычно ассоциируют с обеспеченностью магнием, хромом и цинком, но не с обеспеченностью беременной молибденом [36, 37]. Хотя Мо-содержащая сульфитоксидаза и участвует в синтезе АТФ, только в недавних клинических исследованиях было показано, что обеспеченность молибденом действительно влияет на обмен углеводов. Поэтому недостаточная обеспеченность молибденом может способствовать избыточному набору массы тела во время беременности и ухудшать показатели нагрузочного теста с глюкозой.

Содержание молибдена в моче здорового человека составляет 17–300 мкг/л; суточная экскреция молибдена с мочой составляет 120–170 мкг [38]. Анализ концентраций микроэлементов в моче рожениц (n=212) показал, что более высокий индекс массы тела был ассоциирован с более низкими уровнями Мо в моче (-6% [95% ДИ: -11, -1]) [39]. В другом проспективном исследовании когорты беременных в 1-м триместре (n=1857) было показано, что в нагрузочном тесте глюкозой (50 г) увеличение концентрации молибдена в плазме крови на каждые 50% было связано с более низкими средними уровнями глюкозы (10 –10 мг/дл (10 –10 мг/дл (10 –10 –10 мг/дл (10 –



Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, дом 27, строение 8, офисы 29, 30. www.sunpharma.com.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ этом молибден распределяется приблизительно поровну между плазмой крови и эритроцитами [38].

Интересно отметить, что более высокие концентрации условно-токсических микроэлементов в моче у беременных наблюдались при регулярном использовании дезодорантов (Ва: +28%) и лака для волос (Мп: +22%), в то время как регулярное использование шампуней для волос было ассоциировано с гораздо более низкими уровнями свинца в моче (-40%) [39].

Молибден и дисбиоз у беременных

Дисбиоз кишечника у беременных признается большой проблемой, отягчающей течение беременности и ухудшающей состояние здоровья новорожденных. Для нормализации профиля микробиоты используются определенные штаммы пробиотиков (живые микроорганизмы, использую-

щихся в терапевтических целях) и пребиотики (органические вещества, поддерживающие рост полезной микрофлоры кишечника) [41, 42]. Молибден и другие микроэлементы, как правило, не используются для нормализации микрофлоры кишечника.

В то же время при недостаточности молибдена снижается колонизация кишечника лакто- и бифидобактериями (в т.ч. поступающими из пробиотических препаратов), для которых молибден является важным ростовым фактором. При оптимальном соотношении молибдена с медью и цинком обеспечивается функциональная стабильность микробиоты [38]. Недавнее клиническое исследование показало, что во время лактации микробиом ЖКТ матери увеличивает потребление меди (r=0,33), магния (r=0,38), марганца (r=0,44) и особенно молибдена (r=0,51, p<0,01). Молибден способствует

Таблица 3. Синергизмы между молибденом и другими микронутриентами в рамках поддержки активности белков гомеостаза молибдена

Table 3. Synergisms between molybdenum and other micronutrients within the framework of support of the activity of molybdenum homeostasis proteins

nomeostasio proteino						
Ген / Gene	Белок / Protein	Ko-факторы / Cofactors	Микронутриенты / Micronutrients			
AOX1	Альдегидоксидаза / Aldehyde oxidase	[2Fe-2S]; ФАД; молибдоптерин / [2Fe-2S]; FAD; molybdopterin	Железо, витамин B_2 / Iron, vitamin B_2			
GPHN	Гефирин / Gephyrin	Магний / Magnesium	Магний / Magnesium			
MOCOS	Сульфураза молибдоптерина / Molybdopterin sulphurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Витамин B ₆ / Vitamin B ₆			
MOCS1	Белок 1 синтеза молибдоптерина / Molybdopterin synthesis protein 1	[4Fe-4S], аденозилметионин / [4Fe-4S], adenosylmethionine	Железо, фолаты / Iron, folates			
MOCS3	Белок 3 синтеза молибдоптерина / Molybdenum cofactor synthesis protein 3	Цинк / Zinc	Цинк / Zinc			
NFS1	Цистеин десульфураза / Cysteine desulphurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Витамин B ₆ / Vitamin B ₆			
SUOX	Сульфитоксидаза / Sulphite oxidase	Гем «б»; молибдоптерин / Heme B; molybdopterin	Железо / Iron			
XDH	Ксантиндегидрогеназа / Xanthine dehydrogenase	[2Fe-2S], ФАД, молибдоптерин / [2Fe-2S], FAD, molybdopterin	Железо, витамин B₂ / Iron, vitamin B₂			

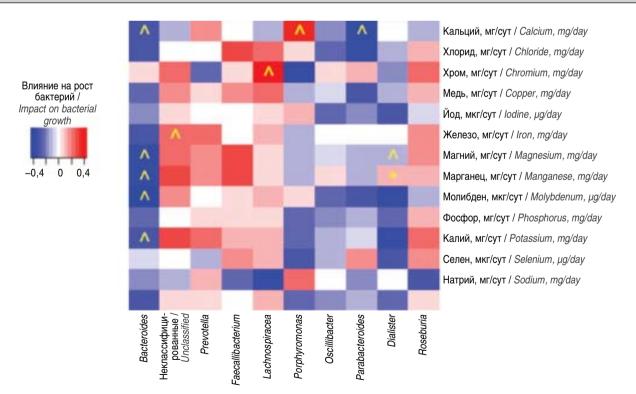


Рис. 5. Ассоциации между суточным потреблением молибдена и других биоэлементов и ростом самых распространенных групп бактерий в пробах фекалий, взятых у здоровых кормящих женщин через 1–3 месяца после родов. $^{\wedge}p = 0.05$; $^{*}p = 0.01$.

Fig. 5. Associations between daily intake of molybdenum and other bioelements and the growth of the most common groups of bacteria in faeces specimens taken from healthy breastfeeding women 1–3 months after childbirth. $^{\text{h}}$ p = 0.05; $^{\text{h}}$ p = 0.01.

угнетению роста бактерий родов *Bacteroidetes* (включающих оппортунистические патогены), *Oscillibacter* (разновидность клостридий), *Dialister* (способствуют развитию периодонтита и других повреждений зубов) и росту бактерий *Firmicutes* (в т.ч. лактобацилл) (рис. 5) [43].

Дефицит молибдена, патологии беременности и плода

Основными клиническими симптомами врожденного дефицита молибденового ко-фактора являются пороки развития лица, умственная отсталость, аномальный мышечный тонус, тяжелые судороги и миоклония, дефекты нервной трубки (ДНТ), подвывих хрусталика глаза. Основные биохимические нарушения при дефиците молибдоптерина включают гипоурикемию, ксантинурию, повышенную экскрецию сульфита, тиосульфата, S-сульфоцистеина, таурина и сниженную экскрецию неорганического сульфата [44]. Дефицит молибдоптерина практически никогда не устанавливается как причина неонатальных судорог, тяжело купируемых противосудорожными средствами [45]. Молибден способствует профилактике кариеса у детей раннего возраста, т.к. играет важную роль в процессе включения фтора в зубную эмаль [46].

Дефицит активности сульфитоксидазы, вызванный дефицитом ко-фактора молибдена, приводит к тяжелой энцефалопатии у новорожденных. Симптомы, биохимические признаки и результаты компьютерной томографии мозга при дефиците ко-фактора молибдена напоминают картину, наблюдаемую при гипоксии мозга плода, возникающей во время родов, включая повышенный уровень лактата в крови. Однако при дефиците ко-фактора молибдена дополнительно наблюдается значительное снижение цистина, мочевой кислоты и повышение сульфоцистеина в крови [47].

Биохимическая диагностика дефицита молибдоптерина может быть подтверждена генетическим анализом мутаций

в генах MOCS1, MOCS2 и в других генах гомеостаза молибдена (табл. 2). Например, дефицит молибдоптерина возникает вследствие мутаций с.564+1G>A и с.501 + 2delT, с.419C>T в гене MOCS2, а также мутаций в гене GEPH [47–49].

Врожденный дефицит молибдоптерина является очень тяжелым состоянием и без принятия соответствующих мер приводит к гибели новорожденного в течение 2-4 нед жизни [47, 48]. Благоприятный исход у новорожденных с дефицитом молибдоптерина возможен только при использовании специальных препаратов органического молибдена. Например, лечение грудного ребенка с пренатальным диагнозом «дефицит молибдоптерина» было осуществлено посредством назначения пираноптерина монофосфата (ПМФ, 80 мкг/кг/сут, 12 сут) и начато уже через 4 ч после родов. У ребенка в динамике оценивалось качество общих движений (шкала GM) и число вздрагиваний (шкала FM). После короткого периода судорог в первый день жизни у новорожденного больше не было отмечено признаков ухудшения неврологического состояния. Быстрое улучшение состояния по шкалам GM/FM в течение 3 мес является предиктором благоприятного неврологического исхода. Курс лечения ПМФ снижал эффекты нейродегенеративного повреждения мозга даже при наличии выраженных судорог [50].

Сравнительное исследование женщин, родивших ребенка с ДНТ (n=291), и контрольной группы женщин, родивших здоровых детей (n=261), показало достоверную дозозависимую корреляцию между концентрацией цинка и молибдена в волосах матери и риском ДНТ у ребенка (рис. 6) [51].

Тошнота во время беременности может быть вызвана избытком сульфит-аниона, который обезвреживается молибденсодержащей сульфитоксидазой, катализирующей окисление сульфита до сульфата, который выводится

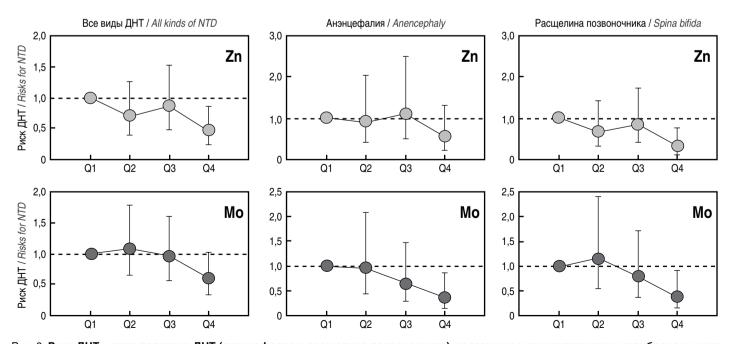


Рис. 6. Риск ДНТ и двух подтипов ДНТ (анэнцефалия и расщелина позвоночника), связанных с концентрациями молибдена и цинка в волосах матери. Q1, Q2, Q3, Q4 – квартили концентраций микроэлементов.

Fig. 6. Risk for NTD and two NTD subtypes (anencephaly and spina bifida), associated with molybdenum and zinc concentrations in maternal hair. Q1, Q2, Q3, Q4 – quartiles of trace element concentrations.

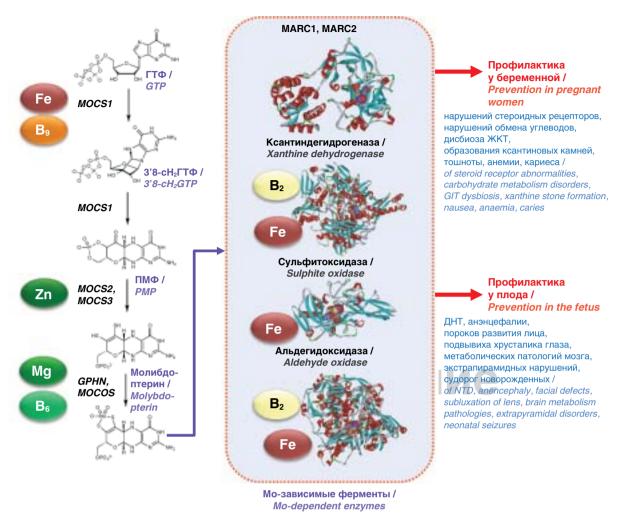


Рис. 7. Молекулярные механизмы синергизма между молибденом и другими микронутриентами.

Fig. 7. Molecular mechanisms of synergism between molybdenum and other micronutrients.

из организма. При недостаточной обеспеченности беременной молибденом активность сульфитоксидазы снизится, что будет способствовать накоплению сульфит-аниона, стимулирующего рвоту. Соответственно, восполнение Модефицита будет снижать уровень сульфита в ЖКТ [52]. Сочетанные дефициты железа, цинка, молибдена также ассоциированы с появлением необычных вкусовых предпочтений у беременных (поедание земли, глины, штукатурки, мела и др.).

Заключение

Молибден, являясь эссенциальным микроэлементом, выполняет важные функции в поддержке здоровья беременной и плода. Недостаточная обеспеченность молибденом во время беременности способствует дизрегуляции активности стероидных рецепторов, замедлению обмена углеводов, дисбиозу кишечника, формированию мочекаменной болезни (ксантиновые камни), тошноты, анемии и кариеса у беременных. Дефицит молибденового ко-фактора приводит к врожденным порокам развития плода (ДНТ, анэнцефалия, пороки развития лица, подвывих хрусталика глаза), к метаболическим патологиям мозга, экстрапирамидным нарушениям и судорогам у новорожденных. Анализ молеку-

лярных механизмов гомеостаза молибдена указал на взаимодействия молибдена с другими микронутриентами, без которых невозможна активность 8 из 12 белков гомеостаза молибдена. Такими микронутриентами являются железо, магний, цинк, витамины B_2 , B_6 и фолаты (рис. 7).

Витаминно-минеральные комплексы для беременных, как правило, не включают биологически активные формы молибдена. Примером молибден-содержащего витаминно-минерального комплекса для беременных является Митеравел, содержащий молибден в количестве 30 мкг/капс (43% от рекомендуемой суточной нормы), железо (20 мг), цинк (11 мг), магний (90 мг), витамины B_2 (1,4 мг) и B_6 (1,90 мг), фолиевую кислоту (500 мкг), а также витамины B_1 (1,4 мг), PP (10 мг), B_{12} (2,60 мкг), C (70 мг), D_3 (200 МЕ), E (15 мг), H (30 мкг), бета-каротин (2 мг), медь (1 мг), йод (140 мкг), селен (30 мкг), хром (10 мкг), докозагексановую кислоту (240 мг), эйкозапентаеновую кислоту (60 мг).

Информация о финансировании

Работа выполнена по гранту № 18-07-01022 РФФИ Financial support

The work was done under grant No. 18-07-01022 of the Russian Fund of Basic Research.

A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- 1. Громова ОА, Ребров ВГ. «Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО» М.: Гэотар-Медиа, 2008. / Gromova OA, Rebrov VG. «Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSTs instituta mikroelementov YuNESKO» Moscow: "Geotar-Media" Publ., 2008. (In Russian).
- Ingle ME, Bloom MS, Parsons PJ, Steuerwald AJ, Kruger P, Fujimoto VY. Associations between IVF outcomes and essential trace elements measured in follicular fluid and urine: a pilot study. J Assist Reprod Genet. 2017 Feb;34(2): 253-61. DOI: 10.1007/s10815-016-0853-7. Epub 2016 Dec 9.
- Jain RB. Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17–39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2010. J Toxicol Environ Health A. 2013;76(2):86-97. DOI: 10.1080/ 15287394.2013.738171
- Amonov II. Level of microelements and anemia in pregnant women living in iodine deficient endemic area. Vopr Pitan. 2004;73(1):41-4.
- Dieckmann WJ, Priddle HD. Anemia of pregnancy treated with molybdenum-iron complex. Am J Obstet Gynecol. 1949 Mar;57(3):541-6. DOI: 10.1016/0002-9378(49)90239-2
- Neary ER. The use of molybdenized ferrous sulfate in the treatment of true iron deficiency anemia of pregnancy. Am J Med Sci. 1946 Jul;(1):76-82.
- 7. Громова ОА, Кудрин АВ. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001. / Gromova OA, Kudrin AV. Neiro-khimiya makro- i mikroelementov. Novye podkhody k farmakoterapii. Moscow: "Alev-V" Publ., 2001. (In Russian).
- 8. MP 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». / MR 2.3.1.2432-08 «Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii». (In Russian).
- Barrios PL, Vazquez-Salas RA, Lopez-Carrillo L, Menezes-Filho JA, Torres-Sanchez L. Dietary determinants of urinary molybdenum levels in Mexican women: a pilot study. Salud Publica Mex. 2017 Sep-Oct;59(5):548-55. DOI: 10.21149/8162
- Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets
 of elementary motifs. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in
 Mathematical Theory and Applications). 2011;21(4):652-62.
- 11. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(2):274.
- 12. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(1):16-28.
- Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. Pattern recognition and image analysis. 2013;23(2):319-27.
- Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2010;20(3):386-95.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis. 2016;26(3):483-96.

- 16. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(2):184-99.
- 17. Humphries WR, Mills CF, Greig A, Roberts L, Inglis D, Halliday GJ. Use of ammonium tetrathiomolybdate in the treatment of copper poisoning in sheep. Vet Rec. 1986 Dec 13:119(24):596-8.
- Tejada-Jimenez M, Galvan A, Fernandez E. Algae and humans share a molybdate transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 19;108(16):6420-5. DOI: 10.1073/ pnas.1100700108. Epub 2011 Apr 4.
- Lubout CMA, Derks TGJ, Meiners L, Erwich JJ, Bergman KA, Lunsing RJ, et al. Molybdenum cofactor deficiency type A: Prenatal monitoring using MRI. Eur J Paediatr Neurol. 2018 May;22(3):536-40. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.11.006. Epub 2017 Nov 28.
- Marelja Z, Stocklein W, Nimtz M, Leimkuhler S. A novel role for human Nfs1 in the cytoplasm: Nfs1 acts as a sulfur donor for MOCS3, a protein involved in molybdenum cofactor biosynthesis. J Biol Chem. 2008 Sep 12;283(37):25178-85.
 DOI: 10.1074/jbc.M804064200. Epub 2008 Jul 23.
- Hanzelmann P, Schwarz G, Mendel RR. Functionality of alternative splice forms of the first enzymes involved in human molybdenum cofactor biosynthesis. J Biol Chem. 2002 May 24;277(21):18303-12. DOI: 10.1074/jbc.M200947200. Epub 2002 Mar 12.
- 22. Leimkuhler S, Freuer A, Araujo JA, Rajagopalan KV, Mendel RR. Mechanistic studies of human molybdopterin synthase reaction and characterization of mutants identified in group B patients of molybdenum cofactor deficiency. J Biol Chem. 2003 Jul 11;278(28):26127-34. DOI: 10.1074/jbc.M303092200. Epub 2003 May 5.
- 23. Havemeyer A, Bittner F, Wollers S, Mendel R, Kunze T, Clement B. Identification of the missing component in the mitochondrial benzamidoxime prodrug-converting system as a novel molybdenum enzyme. J Biol Chem. 2006 Nov 17;281(46):34796-802. DOI: 10.1074/jbc.M607697200. Epub 2006 Sep 13.
- 24. Chowdhury MM, Dosche C, Lohmannsroben HG, Leimkuhler S. Dual role of the molybdenum cofactor biosynthesis protein MOCS3 in tRNA thiolation and molybdenum cofactor biosynthesis in humans. J Biol Chem. 2012 May 18;287(21):17297-307. DOI: 10.1074/jbc.M112.351429. Epub 2012 Mar 27.
- 25. Schlieker CD, Van der Veen AG, Damon JR, Spooner E, Ploegh HL. A functional proteomics approach links the ubiquitin-related modifier Urm1 to a tRNA modification pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 25;105(47):18255-60. DOI: 10.1073/pnas.0808756105. Epub 2008 Nov 18.
- 26. Dejanovic B, Djemie T, Grunewald N, Suls A, Kress V, Hetsch F, et al. Simultaneous impairment of neuronal and metabolic function of mutated gephyrin in a patient with epileptic encephalopathy. EMBO Mol Med. 2015 Dec;7(12):1580-94. DOI: 10.15252/emmm.201505323
- 27. Ott G, Reichmann D, Boerger C, Cascorbi I, Bittner F, Mendel RR, et al. Functional characterization of protein variants encoded by nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in MARC1 and MARC2 in healthy Caucasians. Drug Metab Dispos. 2014 Apr;42(4):718-25. DOI: 10.1124/dmd.113.055202. Epub 2014 Jan 14.
- Gruenewald S, Wahl B, Bittner F, Hungeling H, Kanzow S, Kotthaus J, et al. The fourth molybdenum containing enzyme mARC: cloning and involvement in the activation of N-hydroxylated prodrugs. J Med Chem. 2008 Dec 25;51(24):8173-7. DOI: 10.1021/jm8010417
- Kotthaus J, Wahl B, Havemeyer A, Kotthaus J, Schade D, Garbe-Schonberg D, et al. Reduction of N(omega)-hydroxy-L-arginine by the mitochondrial amidoxime reducing component (mARC). Biochem J. 2011 Jan 15;433(2):383-91. DOI: 10.1042/BJ20100960
- 30. Yamaguchi Y, Matsumura T, Ichida K, Okamoto K, Nishino T. Human xanthine oxidase changes its substrate specificity to aldehyde oxidase type upon mutation of amino acid residues in the active site: roles of active site residues in binding

- and activation of purine substrate. J Biochem. 2007 Apr;141(4):513-24. DOI: 10.1093/jb/mvm053. Epub 2007 Feb 14.
- 31. Coelho C, Foti A, Hartmann T, Santos-Silva T, Leimkuhler S, Romao MJ. Structural insights into xenobiotic and inhibitor binding to human aldehyde oxidase. Nat Chem Biol. 2015 Oct;11(10):779-83. DOI: 10.1038/nchembio. 1895. Epub 2015 Aug 31.
- 32. Barr JT, Jones JP. Evidence for substrate-dependent inhibition profiles for human liver aldehyde oxidase. Drug Metab Dispos. 2013 Jan;41(1):24-9. DOI: 10.1124/dmd.112.048546. Epub 2012 Sep 20.
- 33. Fu C, Di L, Han X, Soderstrom C, Snyder M, Troutman MD, et al. Aldehyde oxidase 1 (AOX1) in human liver cytosols: quantitative characterization of AOX1 expression level and activity relationship. Drug Metab Dispos. 2013 Oct;41(10):1797-804. DOI: 10.1124/dmd.113.053082. Epub 2013 Jul 15.
- 34. Heller CL, Orti E, De Nicola AF. Regulatory factors of glucocorticoid binding in early and term rat placenta. J Steroid Biochem. 1986 Jul;25(1):53-8.
- Wang D, Simons SS Jr. Corepressor binding to progesterone and glucocorticoid receptors involves the activation function-1 domain and is inhibited by molybdate.
 Mol Endocrinol. 2005 Jun;19(6):1483-500. DOI: 10.1210/me.2005-0012. Epub 2005 Mar 17.
- 36. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Gromova OA, Torshin IYu. Magnii i «bolezni tsivilizatsii». Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2018. (In Russian)...
- 37. Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления; РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО. Иваново: А-гриф, 2012. / Torshin IYu, Gromova ОА. 25 mgnovenii molekulyarnoi farmakologii. O razvitii kliniko-farmakologicheskogo myshleniya; RSTs In-ta mikroelementov YuNESKO. Ivanovo: "A-grif" Publ., 2012. (In Russian).
- 38. Сусликов ВЛ. Геохимическая экология болезней. В 4 т. Издательство Чувашского университета, 2011. / Suslikov VL. Geokhimicheskaya ekologiya boleznei. V 4 t. Izdatel'stvo Chuvashskogo universiteta, 2011. (In Russian).
- 39. Lewis RC, Meeker JD, Basu N, Gauthier AM, Cantoral A, Mercado-Garcia A, et al. Urinary metal concentrations among mothers and children in a Mexico City birth cohort study. Int J Hyg Environ Health. 2018 May;221(4):609-15. DOI: 10.1016/j. ijheh.2018.04.005. Epub 2018 Apr 22.
- 40. Zheng Y, Zhang C, Weisskopf M, Williams PL, Parsons PJ, Palmer CD, et al. A prospective study of early pregnancy essential metal(loid)s and glucose levels late in the second trimester. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 16. pii: 5489449. DOI: 10.1210/jc.2019-00109
- 41. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Серов ВН. Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):52-63. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Serov VN. A systematic analysis of the clinical effectiveness of strain-specific probiotics with docosahexaenoic acid for using during pregnancy and feeding. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(3):52-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-52-63 (In Russian).
- 42. Громова ОА, Торшин ИЮ, Максимов ВА, Громов АН, Рудаков КВ. Систематический анализ исследований лактитола. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2):131-42. / Gromova OA, Torshin IYu, Maximov VA, Gromov AN, Rudakov KV. Systematic analysis of lactitol studies. Experimental & clinical gastroenterology. 2019;162(2):131-42. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142 (In Russian).
- Carrothers JM, York MA, Brooker SL, Lackey KA, Williams JE, Shafii B, et al. Fecal Microbial Community Structure Is Stable over Time and Related to Variation in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Lactating Women. J Nutr. 2015 Oct;145(10):2379-88. DOI: 10.3945/jn.115.211110. Epub 2015 Aug 26.

- 44. Beemer FA, Duran M, Wadman SK, Cats BP. Absence of hepatic molybdenum cofactor. An inborn error of metabolism associated with lens dislocation. Ophthalmic Paediatr Genet. 1985 Apr;5(3):191-5.
- Slot HM, Overweg-Plandsoen WC, Bakker HD, Abeling NG, Tamminga P, Barth PG, et al. Molybdenum-cofactor deficiency: an easily missed cause of neonatal convulsions. Neuropediatrics. 1993 Jun;24(3):139-42. DOI: 10.1055/s-2008-1071531
- 46. Ericsson Y, Soremark R. Placental transfer of molybdenum and its possible cariespreventive effect. Caries Res. 1968;2(3):262-71. DOI: 10.1159/000259563
- Durousset C, Gay C, Magnin S, Acquaviva C, Patural H. Sulfite oxidase activity deficiency caused by cofactor molybdenum deficiency: A case of early severe encephalopathy. Arch Pediatr. 2016 Mar;23(3):292-6. DOI: 10.1016/j.arcped. 2015.12.005. Epub 2016 Jan 8.
- 48. Edwards M, Roeper J, Allgood C, Chin R, Santamaria J, Wong F, et al. Investigation of molybdenum cofactor deficiency due to MOCS2 deficiency in a newborn baby. Meta Gene. 2015 Jan 31;3:43-9. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.12.003. eCollection 2015 Feb.
- 49. Johnson JL. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. Prenat Diagn. 2003 Jan;23(1):6-8. DOI: 10.1002/pd.505
- Hitzert MM, Bos AF, Bergman KA, Veldman A, Schwarz G, Santamaria-Araujo JA, et al. Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP. Pediatrics. 2012 Oct;130(4):e1005-10. DOI: 10.1542/peds. 2011-3330. Epub 2012 Sep 17.
- 51. Yan L, Wang B, Li Z, Liu Y, Huo W, Wang J, et al. Association of essential trace metals in maternal hair with the risk of neural tube defects in offspring. Birth Defects Res. 2017 Feb 15;109(3):234-43. DOI: 10.1002/bdra.23594
- 52. Taylor CE. A novel treatment for "morning sickness": Nausea of pregnancy could be induced by excess sulfite which molybdenum can help alleviate. Med Hypotheses. 2016 Oct;95:31-3. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.08.007. Epub 2016 Aug 16.

Информация о соавторах:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42 Телефон: (499) 135-2489 ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998

Тетруашвили Нана Картлосовна, доктор медицинских наук, заведующая 2-м акушерским отделением патологии беременности Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Телефон: (495) 438-1183

 $E\text{-mail: } n_tetrua shvili@oparina 4.ru$

Тапильская Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Л.О.Отта РАН

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Телефон: (812) 679-5551 E-mail: tapnatalia@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5309-0087

Information about co-authors:

Ivan Yu. Torshin, PhD in Physics and Mathematics, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation Phone: (499) 135-2489

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998

Nana K. Tetruashvili, MD, PhD, DSc, head of 2nd obstetric department of pregnancy pathology, V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Address: 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation

Phone: (495) 438-1183

E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

Natalya I. Tapilskaya, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow at the department of assisted reproductive technologies, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Russian Academy of Sciences Address: 3 Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation Phone: (812) 679-5551

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5309-0087