

# Механизмы нейропротекторного действия прогестерона: полногеномный анализ

О.А.Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю.Торшин<sup>1,2</sup>, Л.Э.Федотова<sup>2,3</sup>, А.Н.Галустян<sup>4</sup>, Н.И.Тапильская<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup>Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Прогестерон широко используется в акушерстве для сохранения беременности. В то же время биологические роли прогестерона, опосредованные взаимодействиями рецептора прогестерона (PR) с геномной ДНК, значительно шире и включают, в том числе, нейропротекторные эффекты. Комплексного анализа всех возможных геномных эффектов прогестерона до сих пор не проведено.

**Материалы и методы.** В настоящей работе представлены результаты биоинформационного полногеномного анализа взаимодействий рецептора прогестерона с ДНК человека. Методами системно-биологического анализа проведен анализ биологических ролей генов и белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора PR.

**Результаты.** Получена рубрикация всех известных к настоящему времени специфических биологических ролей и молекулярных механизмов воздействия прогестерона на (1) рост и развитие тканей, (2) энергетический метаболизм, (3) гомеостаз микронутриентов, (4) антиоксидантное и противовоспалительное действие, (5) нейропротекторные роли, (6) эпигенетические эффекты и (7) антивирусное действие. Дефицит прогестерона будет способствовать формированию пороков развития плода, инсулинорезистентности, нарушений обмена липидов, повышать риск опухолевых и нейромышечных патологий. Результаты анализа также указали на синергизм прогестерона с различными витаминами (A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, PP, B<sub>9</sub>), макро- и микроэлементами (Ca, Mg, Mn, Fe, Zn, Mo).

**Заключение.** Систематизация биологических ролей прогестерона указывает на молекулярные эффекты прогестерона, важные для поддержания беременности, и служит фундаментальным обоснованием молекулярных маршрутов синергизма прогестерона с микронутриентами.

**Ключевые слова:** биоинформатика, нейропротекция, прогестерон, полногеномный анализ, Праджисан

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Галустян А.Н., Тапильская Н.И. Механизмы нейропротекторного действия прогестерона: полногеномный анализ. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(5): 48–60. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-48-60

## Mechanisms of neuroprotective action of progesterone: whole genome analysis

O.A.Gromova<sup>1,2</sup>, I.Yu.Torshin<sup>1,2</sup>, L.E.Fedotova<sup>2,3</sup>, A.N.Galustyan<sup>4</sup>, N.I.Tapilskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Centre for Big Data Storage and Analysis, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation;

<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Paediatric University, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Objective.** Progesterone is widely used in obstetrics to preserve pregnancy. At the same time, the biological roles of progesterone mediated by interactions of the progesterone receptor (PR) and genomic DNA are considerably broader and include, among others, neuroprotective effects. Until now, no complex analysis of all possible genomic effects of progesterone has been offered.

**Materials and methods.** The work presents the results of a bioinformative whole genome analysis of interactions between the progesterone receptor and human DNA. Methods of systemic biological analysis were used to analyse the biological roles of genes and proteins specifically associated with progesterone receptor action.

**Results.** We obtained a classification of all known by now specific biological roles and molecular mechanisms of progesterone effects on (1) the growth and development of tissues, (2) energy metabolism, (3) homeostasis of micronutrients, (4) antioxidant

### 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 07.08.2019 г., принята к печати 18.10.2019 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 07.08.2019, accepted for publication 18.10.2019

and antiinflammatory action, (5) neuroprotective roles, (6) epigenetic effects, and (7) antiviral action. Progesterone deficiency will contribute to the development of birth defects, insulin resistance, disorders of lipid metabolism, enhances the risk of neoplastic and neuromuscular pathologies. The results of the analysis are also indicative of progesterone synergism with various vitamins (A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, PP, B<sub>9</sub>), trace and microelements (Ca, Mg, Mn, Fe, Zn, Mo).

**Conclusion.** Systematization of the biological roles of progesterone is demonstrative of molecular effects of progesterone, significant for preservation of pregnancy, and serves a fundamental rationale for molecular pathways of progesterone synergism with micronutrients.

**Key words:** *bioinformatics, neuroprotection, progesterone, whole genome analysis, Pragisan*

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E., Galustyan A.N., Tapilskaya N.I. Mechanisms of neuroprotective action of progesterone: whole genome analysis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18(5): 48–60. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-48-60

**П**рогестерон получил свое название от слов «про-» и «гестация» («вынашивание») и, соответственно, необходим для поддержания беременности. Тем не менее прогестерон проявляет и многие другие физиологические эффекты [1]. Например, прогестерон, синтезируясь нейронами и глиальными клетками ЦНС, участвует в миелинизации, нейропротекции, нейромодуляции, обучении, поддержке памяти и настроения. Прогестероновая активность принципиально важна для дифференцировки нейронов и формирования нервных путей в мозге плода [2]. Установлено влияние прогестерона на морфогенез центральной и периферической нервной системы за счет усиления дендритогенеза и синаптогенеза в клетках Пуркинье, увеличения роста аксонов в ганглиях дорсальных корешков спинальных нервов [3, 4].

Эти и многие другие эффекты прогестерона опосредуются через специальные рецепторы, которые, будучи активированы молекулой прогестерона, либо взаимодействуют с геномной ДНК и модулируют транскрипцию различных генов (т.н. «геномные рецепторы»), либо же изменяют передачу внутриклеточных сигналов через взаимодействия с G-белками (т.н. «негеномные рецепторы») [5]. На существование негеномных рецепторов прогестерона (PAQR5, PAQR6, PAQR7, PAQR8, PAQR9, PGRMC1, PGRMC2, NENF, CYB5D2) указывают биоинформационные и отчасти биохимические данные [6, 7]. Геномные и негеномные рецепторы прогестерона существенно отличаются по сродству к различным молекулам прогестерона [8]. Тем не менее конкретные таргетные белки негеномных рецепторов остаются практически неисследованными. В настоящее время не имеется ни одной кристаллической структуры негеномного рецептора прогестерона, в которой был бы однозначно идентифицирован сайт связывания прогестерона. Поэтому изучение эффектов «классических» геномных рецепторов прогестерона по-прежнему является чрезвычайно важным направлением исследований.

Геномные рецепторы прогестерона широко распространены во всем организме, в т.ч. в эндометрии, миометрии, желтом теле и в нейронах. Геномные рецепторы прогестерона кодируются одним геном (*PR*, или *PGR*, также *NR3C3*) и имеют две основные формы: А и В, различающиеся по молекулярным весам [9]. Обе формы имеют одинаковый стероид-связывающий домен, с которым и взаимодействует молекула прогестерона [10], образуя комплекс «прогестерон-PR» (рис. 1).

Активация стероид-связывающего домена геномного рецептора PR молекулой прогестерона приводит к взаимодействию Zn-зависимого ДНК-связывающего домена рецептора PR с геномной ДНК и, соответственно, к изменениям в транскрипции тысяч генов. Например, участие геномного рецептора PR в нейропротекторном действии прогестерона было наглядно продемонстрировано на модели транзиторной ишемии мозга у мышей с частичной инактивацией гена *PR* в ЦНС. Если ген *PR* не был инактивирован, то прогестерон оказывал выраженное нейропротекторное действие (снижение объема инфаркта, лучшее восстановление моторных функций, восстановление популяций нейронов, олигодендроцитов и олигодендроглии). При инактивации гена *PR* нейропротекция прогестероном не наблюдалась [11]. Нейропротекторное действие прогестерона, осуществляемое при участии рецептора PR, также сопровождается повышением экспрессии ГАМК-рецепторов в головном мозге [12].

Доклинические исследования инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) выявили нейропротекторные и нейрорегенеративные эффекты прогестерона на моделях тяжелых неврологических заболеваний у животных [13]. Эти эффекты подтверждаются результатами клинических исследований. Мета-анализ 8 рандомизированных исследований пациентов с тяжелой ЧМТ ( $n = 2251$ ) показал, что прием прогестерона в течение 3 месяцев после ЧМТ соответствовал

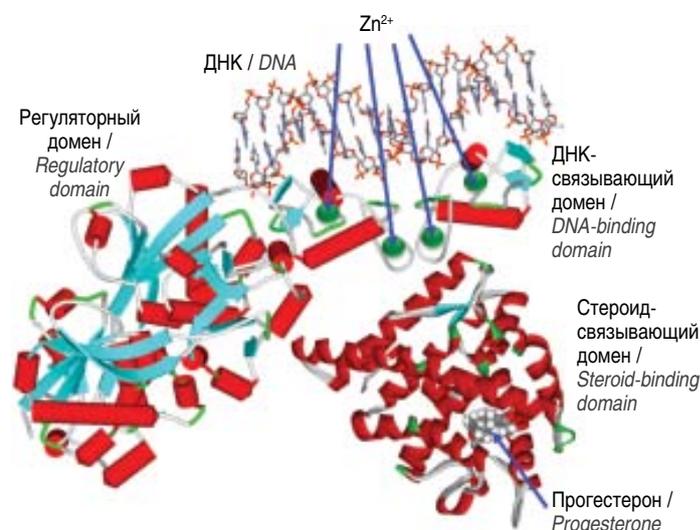


Рис. 1. Структура геномного рецептора прогестерона (PR).

Fig. 1. Structure of the genomic progesterone receptor (PR).

более низкой смертности (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42...0,81,  $p = 0,001$ ) и лучшим неврологическим исходам (ОР 1,51; 95% ДИ 1,12...2,02,  $p = 0,007$ ) в сравнении с плацебо [14]. ЧМТ можно рассматривать как аналог родовой травмы у новорожденных [15].

Комплексного анализа всех возможных геномных эффектов прогестерона до сих пор не проведено. Поэтому одним из важных результатов систематического полногеномного анализа взаимодействий комплекса «прогестерон-PR» с геномной ДНК является получение всеобъемлющей картины молекулярного синергизма прогестерона с микронутриентами (в т.ч. синергизма, необходимого для реализации нейропротекторного эффекта прогестерона).

В настоящей работе представлены результаты полногеномного анализа взаимодействий комплекса препарата Праджисан (действующее вещество – прогестерон) «прогестерон-PR» с геномной ДНК, который был проведен на основе данных, полученных посредством технологии ChIP-seq *in vitro* (англ. chromatin immunoprecipitation sequencing, т.е. «секвенирование посредством иммунопреципитации хроматина»). Эксперимент типа ChIP-seq включает фиксацию комплексов «прогестерон-PR-ДНК» с последующим секвенированием участков ДНК, связанных с молекулами рецептора PR. В результате устанавливается расположение пиков связывания активированного рецептора прогестерона на последовательности геномной ДНК человека.

## Материалы и методы

**Полногеномное сканирование взаимодействий активированного рецептора PR с геномной ДНК.** Для установления достоверных сайтов связывания рецепторов прогестерона (PR) в геноме человека в настоящей работе был проведен систематический анализ данных полногеномных исследований рецептора PR, имеющихся в общем доступе в базе данных (БД) GEO ([www.ncbi.nlm.nih.gov/geo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)). Эти данные были получены с использованием технологии полногеномных исследований, известной как ChIP-seq.

Технология ChIP-seq осуществляется следующим образом. К выделенной ДНК генома человека добавляется рецептор PR и производится обратимая фиксация комплексов ДНК-PR (например, посредством полимеризации формальдегида) так, чтобы комплексы ДНК-PR не разрушались при последующей термической и прочей обработке. Затем проводится ультразвуковая обработка фиксированных комплексов ДНК-PR, при которой вся геномная ДНК распадается на фрагменты длиной 300...500 нуклеотидов. Вследствие предварительно проведенной фиксации связанные с белком PR участки ДНК не фрагментируются.

Участки ДНК, связанные с PR-рецепторами, выделялись с использованием высокоточных антител к белку PR. Выделенная ДНК отделялась от антител и от PR-рецептора путем обращения фиксации комплексов ДНК-PR, экстракции ДНК и осаждения ДНК этанолом. Выделенные таким образом участки ДНК, которые взаимодействовали с молекулой рецептора PR, подвергались амплификации (т.е. увеличению количества копий ДНК) посредством полимеразной цепной реакции. Затем проводилось широкомасштабное секвени-

рование всех выделенных участков PR-связывающей ДНК с действующим веществом препарата Праджисан – прогестероном – с использованием ДНК-микрочипов на Genome Analyzer II (Illumina) и устанавливалось расположение секвенированных участков ДНК в геноме человека (версии генома человека «NCBI 36/hg18» и «NCBI 37/hg19»).

В настоящей работе был проведен анализ 9 выборок полногеномных экспериментов ChIP-seq, представленных в БД GEO, в которых проводился анализ взаимодействий PR с геномной ДНК в различных типах клеток: GSE30871 (линия клеток T47D), GSE43786 (эндотелий сосудов), GSE69539 (стромальные клетки эндометрия), GSE80366, GSE80367 (линии клеток T47D, ZR75, MCF7), GSE80620 (линия клеток MCF7), GSE104399 (линия клеток MCF7) и GSE31129 (линии клеток T47D, AB32), GSE109229 (линия клеток T47D) [16–22].

На основе данных ChIP-seq-полногеномных экспериментов и специально разработанного нами программного обеспечения были установлены расположения пиков связывания молекулы рецептора PR на геномной ДНК. Расположение пиков устанавливалось посредством Фурье-фильтрации с параметром сглаживания, равным длине последовательности, считываемой каждой позицией ДНК-микрочипа (35 нуклеотидов). Для верификации полученных результатов был проведен анализ сайтов связывания рецепторов прогестерона. Затем методами системно-биологического анализа была проведена комплексная функциональная характеристика установленных сайтов связывания PR в геноме человека с использованием данных о близлежащих генах.

### Анализ сайтов связывания рецепторов прогестерона.

Анализ ДНК на наличие сайтов связывания определенных факторов транскрипции – составная часть интегрального метода аннотации генов и нуклеотидных полиморфизмов. Этот метод позволяет анализировать возможное функциональное значение каждого участка гена и находящихся в нем полиморфизмов через систематический перебор фундаментальных молекулярно-биологических механизмов (транскрипция, трансляция, стабильность ДНК, функции белков и т.д.) [23]. Для прогнозирования возможных сайтов связывания рецептора прогестерона использовались статистические модели распознавания стероид-активных участков ДНК. Используя множественное выравнивание, были рассчитаны матрицы позиционных весов, элементы которых содержат информацию об идентичности соответствующих нуклеотидов ДНК в сайтах связывания PR:

$$C_i = \left( \frac{1}{\ln(4)} \right) \times \left[ \sum p_i(x) \times \ln(p_i(x)) + \ln(4) \right], x = AICIGIT,$$

где  $p_i(x)$  – частота нуклеотида типа «x» в позиции  $i$ ,  $i = 1 \dots L$ ,  $L$  – число нуклеотидов в сайте связывания рецептора прогестерона. Парные и тройные взаимодействия нуклеотидов учитывались как произведения частот  $p_i(x)$  индивидуальных нуклеотидов:  $p_i(xy) = p_i(x) \times p_{i+1}(y)$ ,  $i = 1 \dots L - 1$ ,  $p_i(xyz) = p_i(xy) \times p_{i+2}(z)$ ,  $i = 1 \dots L - 2$ .

Для оценки того, является ли заданный фрагмент генома с последовательностью длины  $L$  прогестерон-связывающим сайтом, использовались матричные рейтинги схожести со значением  $M > 10$ , где  $M$  вычислялось как

$$M = \frac{\left[ \sum C_i \times p_i(s) - \sum C_i \times \min_x (p_i(x)) \right]}{\left[ \sum C_i \times \min_x p_i(x) - \sum C_i \times \min_x (p_i(x)) \right]},$$

$x = \text{AICIGIT}, i = 1 \dots L.$

Потенциальные сайты связывания рецептора прогестерона определялись в диапазоне –2000...0 нуклеотидов от сайта начала транскрипции, начинающегося с последовательности нуклеотидов ATG. Списки генов, полученные в результате полногеномного предсказания сайтов транскрипции, анализировались посредством функционального связывания с использованием функциональных категорий стандарта аннотации генома человека GO (Gene Ontology) [24].

**Системно-биологический анализ сайтов связывания рецептора прогестерона.** Списки генов, полученные в результате полногеномного сканирования сайтов связывания PR, анализировались посредством метода функционального связывания [23]. Метод анализа функциональных взаимосвязей – одна из информационных технологий современной биоинформатики, основанная на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов –

белков, ДНК, метаболитов (в т.ч. витаминов и других микронутриентов) в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии. Как мутации гена, так и дефициты ко-факторов белка (ионов металлов – кальция, магния, цинка; витаминов группы В и др.) будут приводить к падению активности тех или иных белков и к проявлению специфической клинической симптоматики (рис. 2).

Метод анализа функциональных взаимосвязей, соединяя данные различных уровней (данные о моногенных заболеваниях, биохимические данные о ко-факторах белков, данные о клеточных ролях белков, симптоматику и критерии диагностики заболеваний и т.д.) позволяет систематически рассмотреть все возможные области воздействия PR-рецепторов. В целом, при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей в соответствии с рис. 2 для каждого белка протеома человека составляется последовательная цепь описаний:

- аминокислотная последовательность белка,
- список биохимически необходимых эссенциальных ко-факторов белка (в т.ч. с указанием потребности ионов кальция для активности рассматриваемого белка),

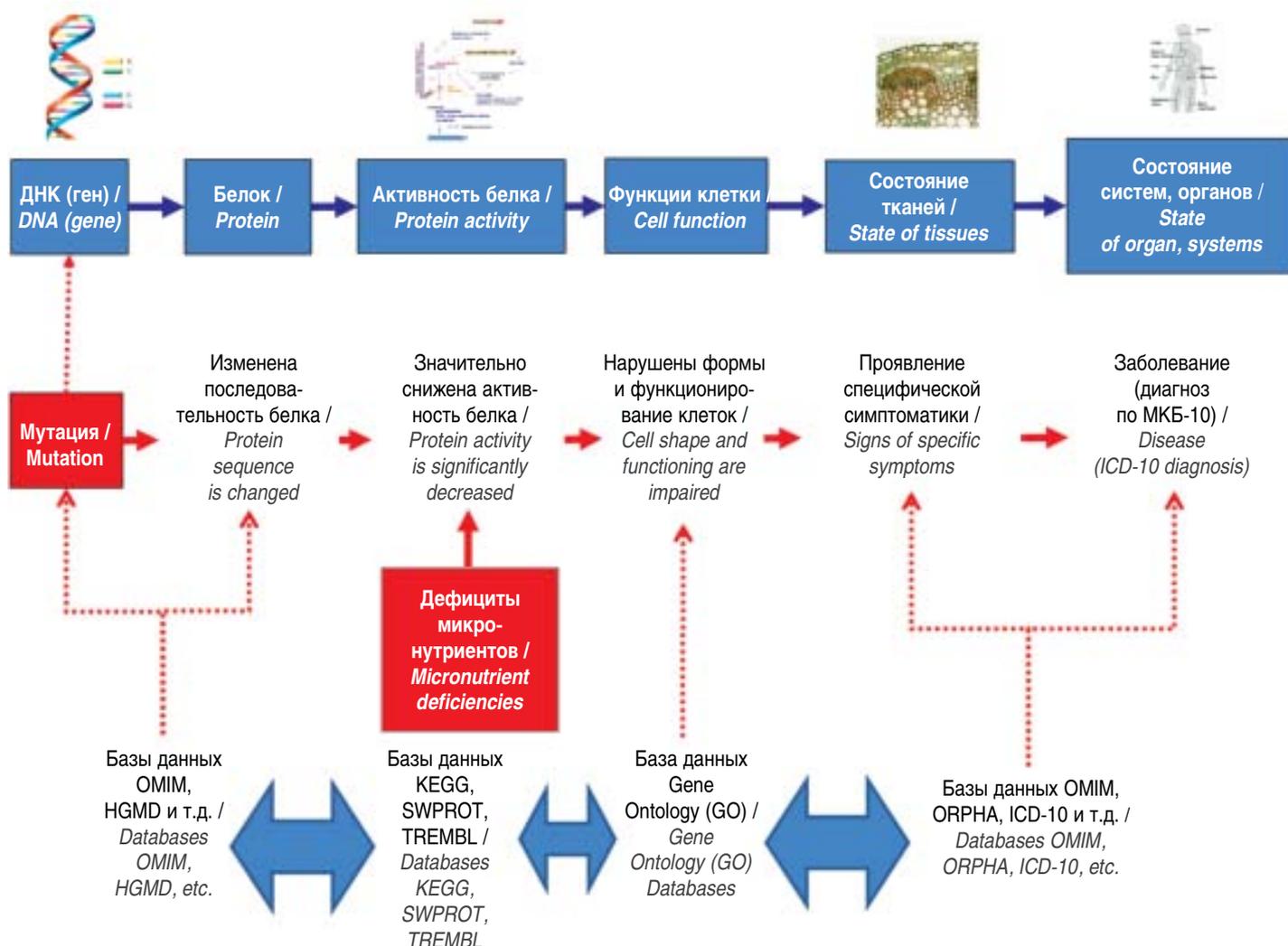


Рис. 2. Основы системно-биологического подхода к анализу эффектов воздействия рецептора PR.

Fig. 2. Basis for a systemic-biological approach to analysis of the effects of PR receptor action.

- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка,
- список клеточных функций белка (по БД Gene Ontology, GO и др.),
- список отдельных симптомов заболеваний, диагнозов по МКБ-10 и другая информация из баз данных.

Далее в полученной базе данных выделяются гены, полученные в результате полногеномного сканирования сайтов связывания PR, и проводятся последующие анализы их функций на основании статистических критериев. Для статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия  $\chi$ -квадрат, Т-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и тест Стьюдента в рамках разработанного комплекса программ и таблиц MS Excel.

## Результаты

В результате объединения 9 выборок данных ChIP-seq, представленных в БД GEO (см. Методы), была проанализирована информация о 145 полногеномных экспериментах, в которых изучалось взаимодействие комплекса «прогестерон-PR» с ДНК. В геномной ДНК установлено наличие 1 702 000 пиков, соответствующих связыванию ДНК с рецеп-

тором прогестерона. При этом 74 174 из 1 702 000 пиков были расположены менее чем в 2000 нуклеотидах от сайта начала транскрипции (ATG-последовательность) того или иного гена. Эти пики соответствовали 6389 генам, 4227 из которых были аннотированы (т.е. являлись генами с известными биологическими функциями). Таким образом, значительное количество установленных сайтов связывания PR располагаются в пределах известных промоторов генов и, следовательно, могут оказывать воздействие на регуляцию экспрессии этих генов при взаимодействии с рецептором PR.

Сопоставление результатов, полученных при обработке 145 полногеномных экспериментов, с данными об известных сайтах связывания рецепторов прогестерона PR (см. Методы) показало, что известные сайты связывания PR присутствуют в 1847 из 4227 генов. При этом известные сайты связывания рецепторов эстрогенов были найдены только в 130 из 4227 генов (рис. 3). Таким образом, в выборке 4227 генов в 14 раз чаще встречаются гены, которые регулируются именно прогестероновыми, а не эстрогеновыми рецепторами.

Дальнейшие анализы выборки из 4227 генов проводились с использованием аннотации генома человека в терминах функциональных категорий GO (Gene Ontology). Анализ внутриклеточной «адресации» белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором PR, показал, что прогестерон стимулирует экспрессию генов, кодирующих белки всех клеточных компартментов (рис. 4): цитоплазмы (сигнальные белки и белки метаболизма), клеточного ядра (белки, участвующие в геномной экспрессии), митохондрий (энергетиче-

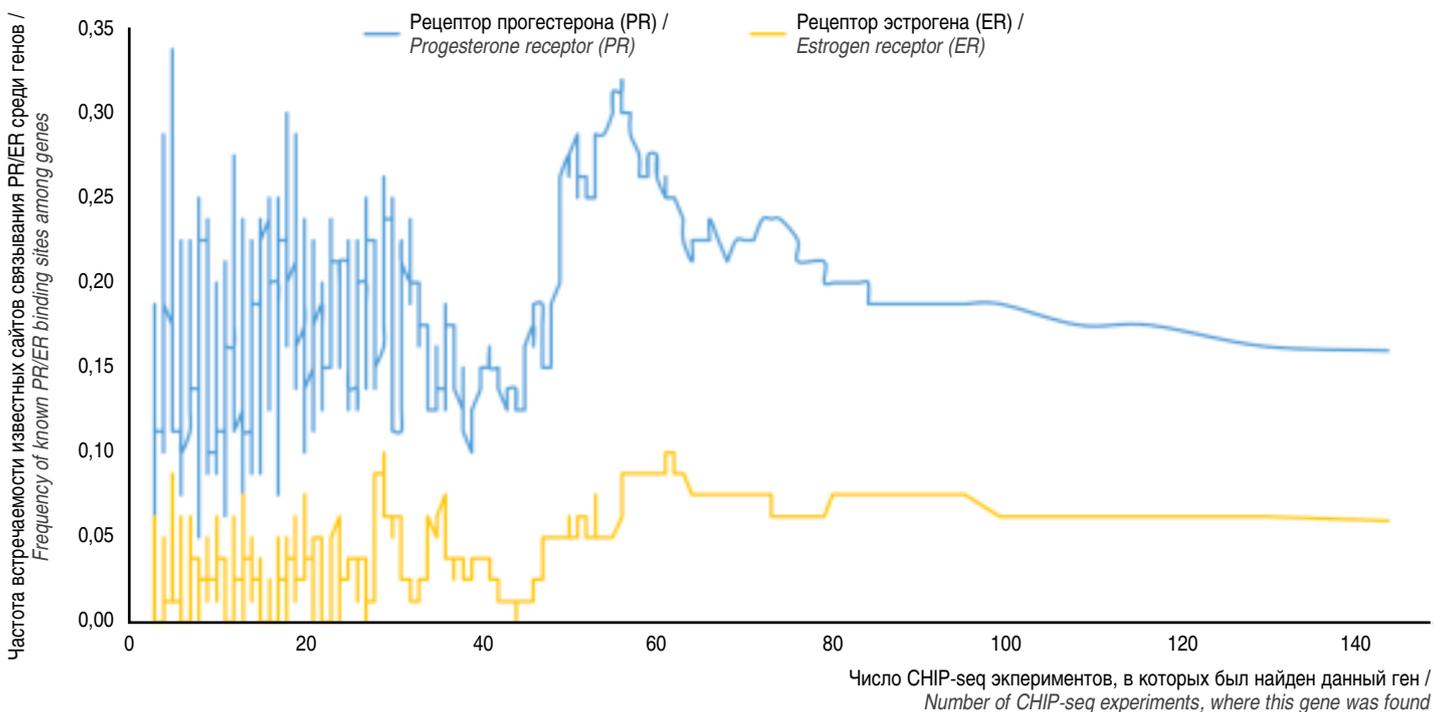


Рис. 3. Частоты встречаемости известных сайтов связывания PR/ER среди 4227 генов в зависимости от числа CHIP-seq экспериментов, в которых был найден тот или иной ген. Очевидно, что профиль для эстрогенового рецептора (ER) существенно ниже, т.е. установленная выборка генов регулируется преимущественно активированными прогестероном специфическими рецепторами к прогестерону.

*Fig. 3. The frequency of known PR/ER binding sites among 4227 genes depending on the number of CHIP-seq experiments, where one or other gene was found. Apparently, a profile for the estrogen receptor (ER) is significantly lower, i.e. the established gene sample is predominantly regulated by progesterone-activated progesterone-specific receptors.*

ский метаболизм клетки), центросомы (белки, участвующие в делении клетки), аппарата Гольджи (белки, осуществляющие пост-трансляционные модификации других белков), мембраны (мембранные рецепторы, сигнальные и транспортные белки), а также внеклеточного пространства (белки – строительные материалы для соединительной ткани и др.).

Посредством системно-биологического анализа категорий GO были рубрицированы биологические роли белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора PR на геном человека. Статистические достоверные отличия во встречаемости категорий GO были найдены для 240 категорий; в табл. 1 и на рис. 5 приведены данные для 44 репрезентативных категорий. Установленные биологические роли, связанные с активацией действующим веществом препарата Праджисан – прогестероном – рецепторов прогестерона, могут быть сгруппированы под 7 следующими рубриками:

- 1) рост и развитие тканей (дифференцировка клеток миокарда, трансформирующий фактор роста бета-рецептор, клеточное деление гепатоцитов, сигналы mtor и др.);
- 2) энергетический метаболизм (метаболизм лактата, карнитина, таурина, жирных кислот, гликолиз, деление митохондрий);
- 3) антиоксидантное и противовоспалительное действие (деление пероксисом, ингибирование сигналов NF-κB, реак-

ция на активные формы кислорода, ингибирование сигналов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и др.);

4) эпигенетические эффекты (регуляция ацетилирования гистонов, метилирование ДНК, активность гистон-деметиلاзы);

5) антивирусное действие (ингибирование репликации вирусного генома);

6) синергизм с микронутриентами (активация рецептора ретиноидов, связывание тиаминпирофосфата, s-аденозил-метиониновый цикл, отклик на аскорбиновую кислоту, метаболизм коэнзима А, связывание флавинадениндинуклеотида (ФАД));

7) нейропротекторные и нейротрофические роли (миелиновая оболочка, клеточный ответ на дофамин, активность опиоидных рецепторов, рост нейронов).

Рассмотрение всех 1847/4227 генов и соответствующих белков в рамках настоящей статьи не представляется возможным. Поэтому рассмотрим наиболее интересный, на наш взгляд, пример, связанный с нейропротекторным действием прогестерона. Данный пример интересен, в частности, тем, что биологические роли 5 из 7 перечисленных выше рубрик необходимы для осуществления нейропротекции: сигнальные каскады, отвечающие за рост и развитие тканей (что способствует выживанию нейронов), энергетический метаболизм (способствующий устранению эффектов ишемии), синергизм с микронутриентами (важен для поддержания энергетическо-

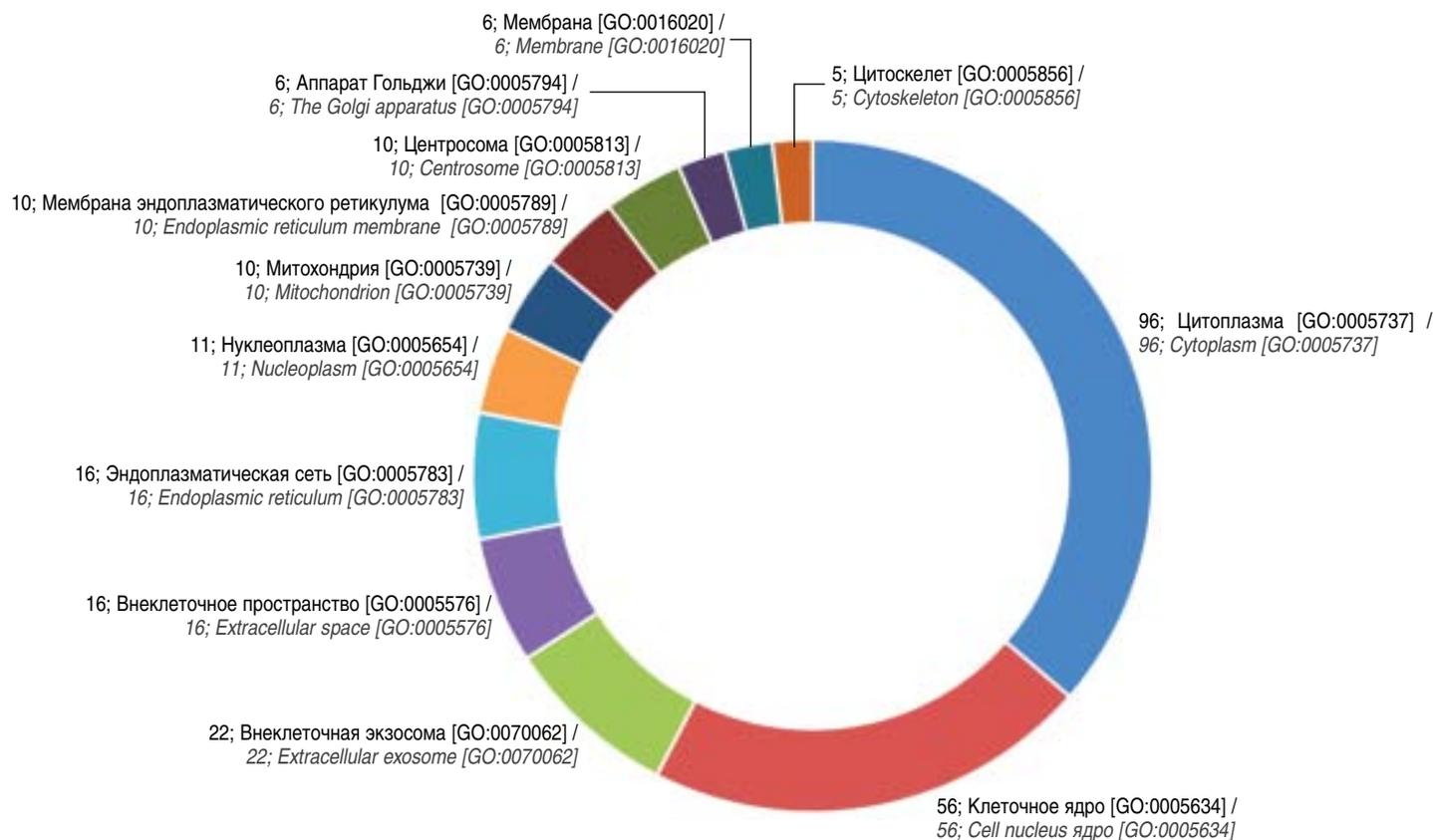


Рис. 4. Принадлежность белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором PR, к различным компартментам клетки. Указаны числа соответствующих белков/генов.

Fig. 4. Proteins, whose gene expression is regulated by the PR receptor, belonging to different cellular compartments. Corresponding protein/gene numbers are given.

го метаболизма), антиоксидантное и противовоспалительное действие (нейропротекция) и, собственно, нейропротекторные и нейротрофические роли (рост нейронов, поддержка миелиновой оболочки, клеточный ответ на дофамин и др.).

Установлено, что в функциональной категории «рост нейронов [GO:1990138]» Праджисан при взаимодействии с рецептором прогестерона участвует в регуляции экспрессии 7 генов: *PRKCZ*, *IMPACT*, *IER2*, *NDEL1*, *IQGAP1*, *ALCAM* и

*DDR1*. Протеинкиназа С (ген *PRKCZ*) и белок *IMPACT* (ген *IMPACT*) необходимы для выживания нейронов. Протеинкиназа С вовлечена в сигнальные каскады PI3K, MAP, NF-κB и участвует в цикле деления клеток, регуляции воспаления, выживания и дифференциации нейронов, а также в долгосрочной потенциации гиппокампа. Протеинкиназа С, совместно с белком FEZ1, стимулирует дифференциацию нейронов [25, 26]. Белок *IER2* (ген *IER2*) является транскрип-

**Таблица 1. Биологические роли белков, которые специфически ассоциированы с воздействием геномного рецептора прогестерона PR**

*Table 1. Biological roles of proteins, specifically associated with the effects of the genomic progesterone receptor PR*

Биологические роли (категории GO) / <i>Biological roles (GO categories)</i>	$v_1$	$v_0$	ОШ / <i>OR</i>
<b>Рост и развитие тканей / <i>Growth and development of tissues</i></b>			
Дифференцировка клеток миокарда [GO:0055012] / <i>Myocardial cell differentiation [GO:0055012]</i>	0.0039	0.0003	15.16
Регулирование пути передачи сигналов по Notch [GO:0008593] / <i>Regulation of Notch signalling pathway [GO:0008593]</i>	0.0049	0.0005	9.47
Трансформирующий фактор роста бета-рецептор [GO:0030618] / <i>Transforming growth factor beta-receptor [GO:0030618]</i>	0.0029	0.0003	8.53
Развитие пластинчатого хряща [GO:0003417] / <i>Growth plate cartilage development [GO:0003417]</i>	0.0029	0.0003	8.53
Клеточный ответ на эстрогены [GO:0071391] / <i>Cellular response to estrogen stimulus [GO:0071391]</i>	0.0049	0.0007	7.11
Клеточное деление гепатоцитов [GO:2000347] / <i>Hepatocyte proliferation [GO:2000347]</i>	0.0029	0.0004	6.82
Ингибирование апоптоза кардиомиоцитов [GO:0010667] / <i>Negative regulation of cardiac cell apoptotic process [GO:0010667]</i>	0.0049	0.0012	4.06
Биосинтез гиалуронана [GO:0030213] / <i>Hyaluronane biosynthetic process [GO:0030213]</i>	0.0020	0.0005	3.79
Развитие селезенки [GO:0048536] / <i>Spleen development [GO:0048536]</i>	0.0069	0.0020	3.46
Передача сигналов протеинкиназы B [GO:0043491] / <i>Protein kinase B signalling [GO:0043491]</i>	0.0098	0.0028	3.44
Сигналы mTOR [GO:0031929] / <i>mTOR signalling [GO:0031929]</i>	0.0029	0.0009	3.41
Сигналы рецептора активина [GO:0032924] / <i>Activin receptor signalling pathway [GO:0032924]</i>	0.0029	0.0009	3.41
Дифференцировка миоцитов [GO:0035914] / <i>Skeletal muscle cell differentiation [GO:0035914]</i>	0.0078	0.0024	3.25
<b>Энергетический метаболизм / <i>Energy metabolism</i></b>			
Метаболизм лактата [GO:0006089] / <i>Lactate metabolic process [GO:0006089]</i>	0.0029	0.0003	8.53
Метаболизм карнитина [GO:0009437] / <i>Carnitine metabolic process [GO:0009437]</i>	0.0029	0.0003	8.53
Регуляция метаболизма жирных кислот [GO:0019217] / <i>Regulation of fatty acid metabolic process [GO:0019217]</i>	0.0020	0.0003	5.68
Метаболизм таурина [GO:0019530] / <i>Taurine metabolic process [GO:0019530]</i>	0.0020	0.0003	5.68
Деление митохондрий [GO:0000266] / <i>Mitochondrial fission [GO:0000266]</i>	0.0049	0.0010	4.74
Гликолиз [GO:0061621] / <i>Glycolysis [GO:0061621]</i>	0.0069	0.0016	4.19
Бета-окисление жирных кислот ацил-КоА-оксидазой [GO:0033540] / <i>Fatty acid beta-oxidation using acyl-CoA-oxidase [GO:0033540]</i>	0.0039	0.0011	3.50
<b>Синергизм с микронутриентами / <i>Micronutrient synergism</i></b>			
Активация рецептора ретиноидов [GO:0003708] / <i>Retinoic acid receptor activity [GO:0003708]</i>	0.0039	0.0003	15.16
Связывание тиаминпирофосфата [GO:0030976] / <i>Thiamine pyrophosphate binding [GO:0030976]</i>	0.0029	0.0003	11.37
S-аденозилметиониновый цикл [GO:0033353] / <i>S-adenosylmethionine cycle [GO:0033353]</i>	0.0029	0.0003	11.37
Отклик на L-аскорбиновую кислоту [GO:0033591] / <i>Response to L-ascorbic acid [GO:0033591]</i>	0.0029	0.0003	11.37
Метаболизм коэнзима A [GO:0015936] / <i>Coenzyme A metabolic process [GO:0015936]</i>	0.0029	0.0003	8.53
Связывание ФАД [GO:0071949] / <i>FAD binding [GO:0071949]</i>	0.0049	0.0014	3.55
<b>Антиоксидантное и противовоспалительное действие / <i>Antioxidant and anti-inflammatory action</i></b>			
Деление пероксисом [GO:0016559] / <i>Peroxisome fission [GO:0016559]</i>	0.0039	0.0005	7.58
Ингибирование сигналов NF-κB [GO:0043124] / <i>Negative regulation of NF-kappaB signalling [GO:0043124]</i>	0.0118	0.0020	5.93
Реакция на активные формы кислорода [GO:0000302] / <i>Response to active hydrogen species [GO:0000302]</i>	0.0039	0.0007	5.68
Ингибирование сигналов ФНО-α [GO:0010804] / <i>Negative regulation of TNF-alpha mediated signalling pathway [GO:0010804]</i>	0.0049	0.0009	5.68
Активность глутатионпероксидазы [GO:0004602] / <i>Glutathione peroxidase activity [GO:0004602]</i>	0.0049	0.0012	4.06
Связывание рецептора, активируемого пролифератором пероксисом [GO:0042975] / <i>Peroxisome proliferator activated receptor binding [GO:0042975]</i>	0.0029	0.0008	3.79
Катаболизм перекиси водорода [GO:0042744] / <i>Hydrogen peroxide catabolic process [GO:0042744]</i>	0.0039	0.0012	3.25
Реакция на стресс [GO:0006950] / <i>Response to stress [GO:0006950]</i>	0.0098	0.0027	3.67
<b>Нейропротекторные и нейротрофические роли / <i>Neuroprotective and neurotrophic roles</i></b>			
Миелиновая оболочка адаксональной области [GO:0035749] / <i>Myelin sheath adaxonal region [GO:0035749]</i>	0.0039	0.0003	11.37
Клеточный ответ на дофамин [GO:1903351] / <i>Cellular response to dopamine [GO:1903351]</i>	0.0039	0.0007	5.68
Активность опиоидных рецепторов [GO:0004985] / <i>Opioid receptor activity [GO:0004985]</i>	0.0020	0.0004	4.55
Отклик на ион лития [GO:0010226] / <i>Response to lithium ion [GO:0010226]</i>	0.0029	0.0007	4.26
Рост нейронов [GO:1990138] / <i>Neuron projection extension [GO:1990138]</i>	0.0039	0.0012	3.25
<b>Эпигенетические эффекты / <i>Epigenetic effects</i></b>			
Регуляция ацетилирования гистонов [GO:0035065] / <i>Regulation of histone acetylation [GO:0035065]</i>	0.0029	0.0003	11.37
Метилирование ДНК [GO:0006306] / <i>DNA methylation [GO:0006306]</i>	0.0059	0.0011	5.25
Активность гистон-деметилазы [GO:0032452] / <i>Histone demethylase activity [GO:0032452]</i>	0.0059	0.0016	3.79
<b>Антивирусное действие / <i>Antiviral action</i></b>			
Ингибирование репликации вирусного генома [GO:0044828] / <i>Negative regulation of viral genome replication [GO:0044828]</i>	0.0029	0.0003	8.53

$v_1$  – частота встречаемости в выборке PR-регулируемых белков,  $v_0$  – общая частота встречаемости в геноме, ОШ – отношение шансов ( $v_1/v_0$ ). В пределах подгрупп биологические роли упорядочены по убыванию ОШ.

$v_1$  – occurrence in a PR-regulated protein sample,  $v_0$  – overall occurrence in a genome, OR – odds ratio ( $v_1/v_0$ ). Within subgroups, biological roles are sorted in the descending order of odds ratio values.

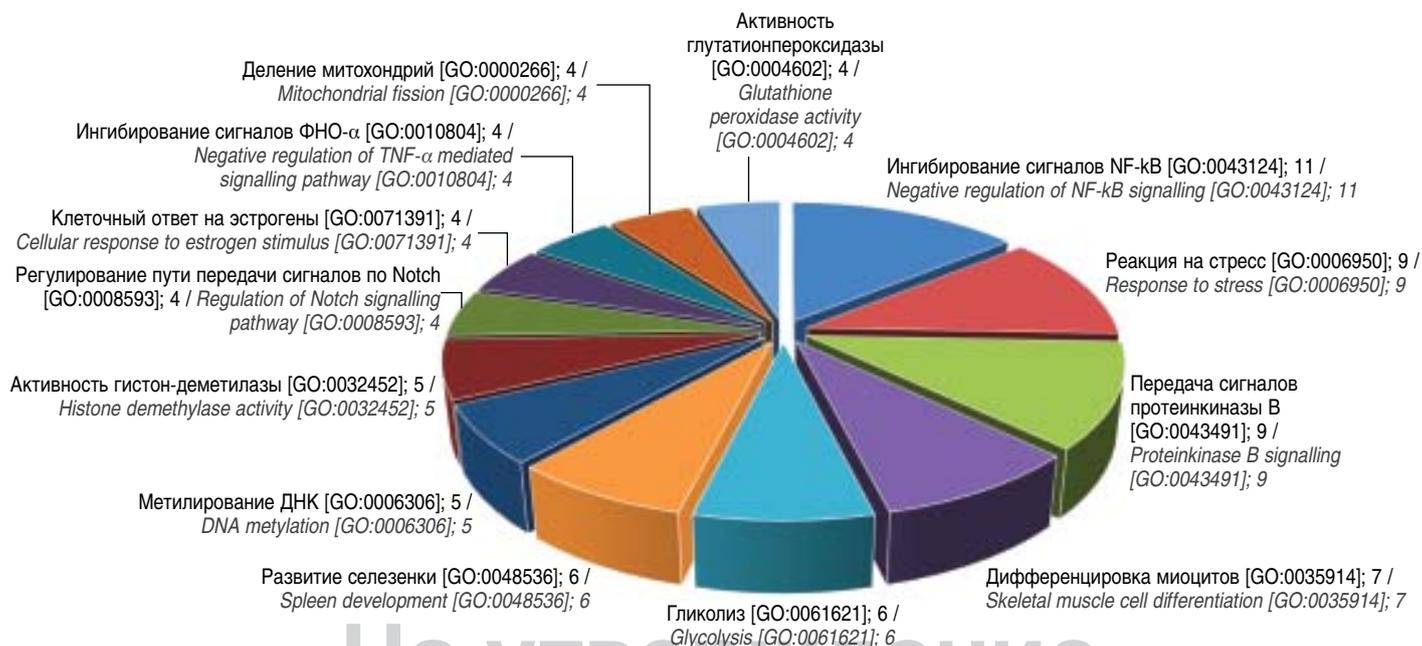


Рис. 5. Примеры биологических ролей белков, кодируемых генами, специфически регулируемым рецептором PR. Приведены числа соответствующих белков.

*Fig. 5. Examples of the biological roles of proteins encoded by gene specifically regulated by the PR receptor. Corresponding protein numbers are given.*

ционным фактором, регулирующим дифференциацию нейронов и рост нейритов в клетках гиппокампа [27]. Белок IMPACT необходим для поддержания синтеза белка в условиях стресса (ишемия, недостаток нутриентов, оксидативный стресс и др.). Белок IMPACT регулирует синтез нейронных белков в условиях дефицита аминокислот и способствует росту нейритов.

Гены *NDEL1*, *IQGAP1*, *ALCAM* и *DDR1*, регулируемые прогестероном, вовлечены в реорганизацию цитоскелета нейронов и в нейрон-нейронные взаимодействия в процессах нейронального роста. Белок *NDEL1* (ген *NDEL1*) необходим для организации микротрубочек и их прикрепления к центросоме нейрона. Во время развития мозга плода белок *NDEL1* необходим для миграции нейронов, дифференцировавшихся из стволовых клеток, по направлению к нервной трубке. Белок *NDEL1* регулирует рост нейритов (растущих аксонов нервной клетки) [28] совместно с белком *DISC1* [29]. Белок активации IQ-ГТФазы (ген *IQGAP1*) важен для реорганизации актинового цитоскелета и также промотирует рост нейритов [30]. Белок *ALCAM* (ген *ALCAM*) необходим для стабилизации межклеточных контактов [31] и взаимодействия клеток тканей с клетками иммунной системы. Белок *ALCAM* стимулирует рост нейритов и участвует в определении направления роста аксонов [32]. Рецептор дискоидиновых доменов 1 (ген *DDR1*) – повсеместно распространенный тирозинкиназный рецептор, активируемый при связывании клеток с коллагеном и регулирующий адгезию, рост, миграцию и деление нейронов и фибробластов (рис. 6) [33]. Таким образом, прогестерон регулирует экспрессию многочисленных генов, вовлеченных в процессы роста нейронов.

В функциональной категории «Миелиновая оболочка адаксональной области [GO:0035749]» рецептор прогесте-

рона участвует в регуляции экспрессии 5 генов: *MAG*, *CNP*, *PTEN*, *MPP5* и *STX4*. Миелин-ассоциированный гликопротеин (ген *MAG*) обеспечивает взаимодействие между клетками Шванна и нейронами, связывая ганглиозиды нейрональной мембраны, содержащие сиаловую кислоту. Активность белка *MAG* важна для поддержания нормального уровня миелинизации аксонов и предотвращения дегенерации миелиновой оболочки. 3-фосфодиэстераза циклических нуклеотидов (ген *CNP*) участвует в поддержке мета-

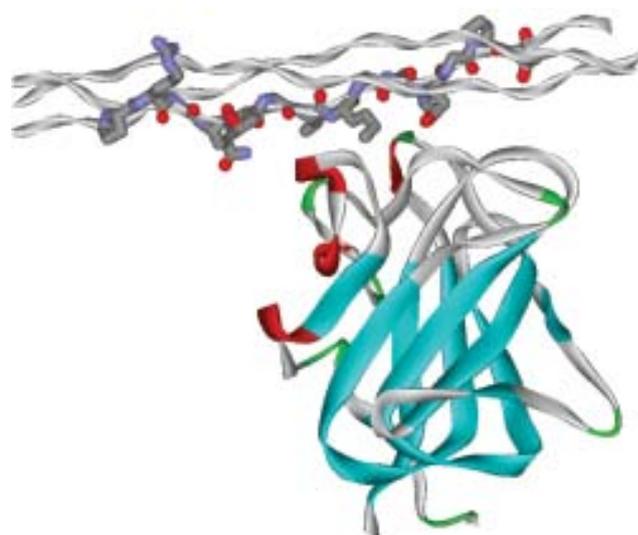


Рис. 6. Дискоидиновый рецептор (pdb-файл 2WUH) в комплексе с пептидом коллагена GEAGAAGPAGPAGP (показан решетчатой моделью).

*Fig. 6. Complex of the discoidin receptor (pdb-file 2WUH) and collagen peptide GEAGAAGPAGPAGP (is shown by a lattice model).*

**Таблица 2. Заболевания по номенклатуре МКБ-10, специфически ассоциированные с нарушениями активации геномного рецептора прогестерона**

**Table 2. Diseases according to the ICD-10 nomenclature, specifically associated with impaired activation of the genomic progesterone receptor**

Заболевание / Disease	$\nu_1$	$\nu_0$	ОШ / OR
E34.8 Другие уточненные эндокринные расстройства / E34.8 Other specified endocrine disorders	0.0148	0.0005	32.37
Q87 Другие уточненные синдромы врожденных аномалий [пороков развития], затрагивающих несколько систем / Q87 Other specified congenital malformation syndrome affecting multiple systems	0.0148	0.0005	32.37
Z80 В семейном анамнезе злокачественное новообразование / Z80 Family history of malignant neoplasm	0.0197	0.0006	32.37
E75.5 Другие нарушения накопления липидов / E75.5 Other lipid storage disorders	0.0197	0.0008	25.90
E34.3 Низкорослость [карликовость], не классифицированная в других рубриках / E34.3 Short stature, not elsewhere classified	0.0148	0.0006	24.28
E13 Другие уточненные формы сахарного диабета / E13 Other specified diabetes mellitus	0.0148	0.0008	19.42
F78 Другие формы умственной отсталости / F78 Other mental retardation	0.0148	0.0009	16.19
Q78.0 Незавершенный остеогенез / Q78.0 Osteogenesis imperfecta	0.0197	0.0012	16.19
E34 Другие эндокринные нарушения / E34 Other endocrine disorders	0.0246	0.0018	13.49
C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы / C73 Malignant neoplasm of thyroid gland	0.0148	0.0014	10.79
C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз] / C91 Lymphoid leukemia	0.0148	0.0014	10.79
G20 Болезнь Паркинсона / G20 Parkinson's disease	0.0148	0.0014	10.79
C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз] / C92 Myeloid leukemia	0.0148	0.0017	8.83
Q76 Врожденные аномалии [пороки развития] позвоночника и костей грудной клетки / Q76 Congenital malformations of spine and bony thorax	0.0148	0.0017	8.83
E75 Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов / E75 Disorders of sphingolipid metabolism and other lipid storage disorders	0.0197	0.0024	8.09
E75.4 Липофусциноз нейронов / E75.4 Neuronal ceroid lipofuscinosis	0.0197	0.0024	8.09
Q02 Микроцефалия / Q02 Microcephaly	0.0148	0.0020	7.47
Q81.0 Эпидермолиз буллезный простой / Q81.0 Epidermolysis bullosa simplex	0.0148	0.0020	7.47
E71.3 Нарушения обмена жирных кислот / E71.3 Disorders of fatty-acid metabolism	0.0246	0.0033	7.36
G60 Наследственная и идиопатическая невропатия / G60 Hereditary and idiopathic neuropathy	0.0345	0.0059	5.81
E71 Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью и обмена жирных кислот / E71 Disorders of branched-chain amino-acid metabolism and fatty-acid metabolism	0.0148	0.0026	5.71
E75 Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов / E75 Disorders of sphingolipid metabolism and other lipid storage disorders	0.0591	0.0107	5.55
G71.0 Мышечная дистрофия / G71.0 Muscular dystrophy	0.0296	0.0065	4.52
Q04 Другие врожденные аномалии [пороки развития] мозга / Q04 Other congenital malformations of brain	0.0296	0.0065	4.52
E74.0 Болезни накопления гликогена / E74.0 Glycogen storage disease	0.0148	0.0033	4.41
Q82.8 Другие уточненные врожденные аномалии кожи / Q82.8 Other specified congenital malformations of skin	0.0197	0.0046	4.32
G11 Наследственная атаксия / G11 Hereditary ataxia	0.0148	0.0043	3.47

$\nu_1$  – частота встречаемости в выборке PR-регулируемых белков,  $\nu_0$  – общая частота встречаемости в геноме, ОШ – отношение шансов ( $\nu_1/\nu_0$ ). Диагнозы в таблице упорядочены по убыванию значений ОШ.

$\nu_1$  – occurrence in a PR-regulated protein sample,  $\nu_0$  – overall occurrence in a genome, OR – odds ratio ( $\nu_1/\nu_0$ ). Diagnoses in Table are sorted in the descending order of odds ratio values.

**Таблица 3. Симптомы, специфически ассоциированные с нарушениями активации геномного рецептора прогестерона**

**Table 3. Symptoms specifically associated with impaired activation of the genomic progesterone receptor**

Симптоматика / Symptoms	$\nu_1$	$\nu_0$	ОШ / OR
Несиндромальный интеллектуальный дефицит / Nonsyndromic intellectual disability	0.0345	0.0002	226.62
Дисплазия желудочков сердца / Ventricular dysplasia	0.0493	0.0005	107.91
Нарушения активности фактора роста фибробластов Fgf8 / Fibroblast growth factor 8 activity disorders	0.0345	0.0005	75.54
Нарушения функции почек / Renal function disorders	0.0296	0.0005	64.75
Анемия / Anaemia	0.0197	0.0006	32.37
Дермопатия / Dermopathy	0.0148	0.0005	32.37
Кардиомиопатия / Cardiomyopathy	0.0148	0.0005	32.37
Пероксисомальная болезнь / Peroxisomal disorder	0.0345	0.0012	28.33
Иммунодефицит / Immunodeficiency	0.0246	0.0009	26.98
Гипотония и гипогликемия / Hypotension and hypoglycemia	0.0148	0.0006	24.28
Заболевания печени / Liver diseases	0.0148	0.0006	24.28
Аномалии строения зубов / Dental anomalies	0.0197	0.0009	21.58
Алексия и аграфия / Alexia and agraphia	0.0148	0.0008	19.42
Пороки развития межпозвоночного диска / Intervertebral disc abnormalities	0.0197	0.0015	12.95
Моторная невропатия / Motor neuropathy	0.0148	0.0012	12.14
Окклюзия артериол сетчатки глаза / Retinal artery occlusion	0.0246	0.0026	9.52
Дефицит Т-клеток / T cell deficiency	0.0197	0.0021	9.25
Атеросклероз / Atherosclerosis	0.0197	0.0023	8.63
Экстрапирамидный синдром / Extrapyramidal symptoms	0.0148	0.0018	8.09
Пороки развития мозга / Brain abnormalities	0.0345	0.0046	7.55
Судороги / Convulsions	0.0296	0.0040	7.47
Нарушения гормонов поджелудочной железы / Pancreatic hormone disorders	0.0591	0.0097	6.07
Папилломы / Papillomas	0.0148	0.0024	6.07

$\nu_1$  – частота встречаемости в выборке PR-регулируемых белков,  $\nu_0$  – общая частота встречаемости в геноме, ОШ – отношение шансов ( $\nu_1/\nu_0$ ). Симптомы упорядочены по убыванию ОШ.

$\nu_1$  – occurrence in a PR-regulated protein samples,  $\nu_0$  – overall occurrence in a genome, OR – odds ratio ( $\nu_1/\nu_0$ ). Symptoms are sorted in the descending order of odds ratio values.

болизма РНК клеток Шванна и является одним из наиболее часто встречающихся нейрональных белков. Фосфатаза-гомолог тензина (ген *PTEN*) необходима для внутриклеточной передачи сигнала посредством инозитолфосфатов, модулирует активность сигнального пути mTOR, который участвует в определении направления роста нейритов, расположения нейронов, формирования синапсов и во взаимодействиях нейронов с клетками Шванна [34]. Пальмитоилированный мембранный белок-5 (ген *MPP5*) и синтаксин-4 (ген *STX4*) также важны для формирования миелиновых оболочек нейронов и, кроме того, участвуют в регуляции системы везикулярного транспорта нейронов, в т.ч. синаптических пузырьков.

В функциональной категории «клеточный ответ на дофамин [GO:1903351]» рецептор прогестерона регулирует экспрессию по крайней мере двух генов – *ABL1* и *DNM2*. Рецепторная тирозинкиназа *ABL1* (ген *ABL1*) участвует в регуляции цитоскелета, выживании в условиях стресса и реакции нейронов на внешние сигналы, в т.ч. в регуляции дофаминергической активности [35, 36]. Белок динамин-2 (ген *DNM2*) участвует в структурной реорганизации микротрубочек нейронов, регулируя морфологию нейронов, рост аксонов, формирование конусов нейронального роста, и необходим для активации эффектов дофаминовых рецепторов при воздействии на них дофамина [37, 38].

Биологические роли генов, экспрессия которых регулируется геномным рецептором прогестерона (см. табл. 1),

указывают на широкий спектр заболеваний беременной и плода, связанных с нарушениями обмена прогестерона. Полногеномный анализ позволил выявить ряд заболеваний и соответствующих симптомов, которые достоверно ассоциированы с нарушениями активации рецептора прогестерона (табл. 2, 3). Результаты анализа позволяют предположить, что дефицит прогестерона будет способствовать формированию

- пороков развития плода (Q87 Другие уточненные синдромы врожденных аномалий, Q76 Пороки развития позвоночника и костей грудной клетки, Q02 Микроцефалия, E34.3 Низкорослость, F78 Другие формы умственной отсталости и др.);
- сахарного диабета и других метаболических нарушений (E13 Другие уточненные формы сахарного диабета, E34 Другие эндокринные нарушения, E74.0 Болезни накопления гликогена);
- нарушений обмена липидов (E75 Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов, E75.4 Липофусциноз нейронов, E71.3 Нарушения обмена жирных кислот);
- опухолевых заболеваний (Z80 В семейном анамнезе злокачественное новообразование, C91 Лимфолейкоз, C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы);
- нейромышечных патологий (G11 Наследственная атаксия, G60 Наследственная и идиопатическая невропатия, G71.0 Мышечная дистрофия, G20 Болезнь Паркинсона).

# Митеравел® плюс

От подготовки к беременности до рождения маленького умища



**Питательные компоненты для сбалансированного развития нервной системы будущего малыша**

11 витаминов, 8 минералов в том числе:



Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзаводская, дом 27, строение 8, офисы 29, 30.  
RU № RU.77.99.11.003.E.001430.04.19

Сентябрь 2019 Miter-cust-77-09-19

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

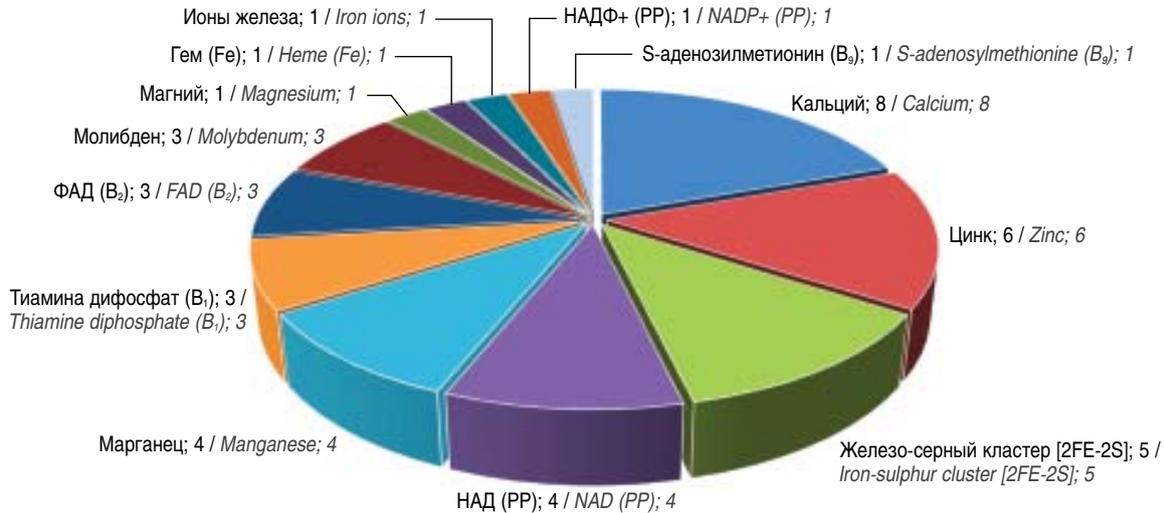


Рис. 7. **Микроэлементы, необходимые для осуществления биологических эффектов прогестерона.** Приведены числа соответствующих белков/генов.

*Fig. 7. Micronutrients required for achievement of biological effects of progesterone. Corresponding protein/gene numbers are given.*

## На утверждение

Симптомы, связанные с нарушениями активации геномного рецептора прогестерона (табл. 3), встречаются при различных заболеваниях. Дефицит прогестерона, приводя к снижению активации рецептора PR (и, следовательно, стимулируя нарушения экспрессии соответствующих генов) будет усугублять дисплазию желудочков сердца, кардиомиопатию, анемию, иммунодефицитные состояния, гипотонию, гипогликемию, несиндромальный интеллектуальный дефицит и заболевания печени.

И, наконец, одним из важных результатов полногеномного анализа эффектов активации действующим веществом препарата Праджисан – прогестероном – геномного рецептора PR является установление специфических микроэлементов, которые принципиально необходимы для осуществления биологических эффектов прогестерона (рис. 7). Эти результаты были получены методом анализа функциональных взаимосвязей и представляют собой список ко-факторов белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором прогестерона. К этим ко-факторам относятся производные витаминов группы В (тиамин дифосфат, ФАД, никотинаденин динуклеотид (НАД), S-аденозилметионин), железосодержащие ко-факторы (собственно ионы железа, железосерный кластер, гем), ионы кальция, магния, цинка, марганца и молибдена.

Таким образом, результаты полногеномного исследования значительно расширяют взгляд на геномные эффекты прогестерона (т.е. те эффекты, которые осуществляются посредством взаимодействия прогестерона с рецептором PR). Учитывая, что описываемые геномные роли прогестерона необычайно широки, адекватное состояние прогестеронового гомеостаза принципиально для осуществления оптимальной программы развития плода начиная еще с формирования зиготы. Очевидно, что установленные геномные роли прогестерона значимы не только для здоровья беременной, но и для эмбриогенеза, внутриутробного развития плода и, соответственно, развития организма в период раннего детства. Полученные результаты также указыва-

ют на важность активности геномного рецептора прогестерона для поддержания оптимальной программы нервно-психического развития ребенка.

Заметим, что все описанные эффекты активации геномного рецептора прогестерона развиваются при использовании высокоочищенных форм прогестерона с высокой биодоступностью. Этим требованиям отвечает препарат Праджисан (Сан фармасьютикал индастриз, Индия), представляющий собой микронизированный прогестерон, произведенный на современном фармацевтическом оборудовании по стандарту GMP [39]. Отсутствие нежелательных органических примесей и токсических микроэлементов, достаточное количество прогестерона (200 мг/капс), использование технологии микронизации с лецитином сои гарантирует, что молекулы прогестерона активируют геномные рецепторы PR в разных типах клеток.

### Заключение

Патологии нервной системы у новорожденных являются основной причиной детской инвалидности. Прогестерон традиционно используется в акушерстве для профилактики невынашивания и мастопатии. Однако значительные уровни геномных рецепторов прогестерона были найдены практически во всех типах клеток, в т.ч. в нейронах префронтальной коры, гиппокампа, мозолистого тела, моторных нейронов и др. В настоящем исследовании показано, что прогестерон, активируя одноименные геномные рецепторы, проявляет нейропротекторное и нейротрофическое действие, усиливается способностью прогестерона снижать воспаление, окислительный стресс, поддерживать энергетический метаболизм. Нейропротекторное, нейрорепаративное, антидегенеративное и антиапоптотическое действие прогестерона на клетки центральной и периферической нервной системы подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований [3]. Результаты настоящего исследования также указали на фундаментальный характер синергиз-

ма прогестерона с витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, РР, В<sub>9</sub>, макро- и микроэлементами Са, Mg, Mn, Se, Fe, Zn, Мо, при недостаточности которых ухудшается отклик нейронов и других типов клеток на прогестерон. Витаминно-минеральные комплексы для беременных, как правило, не включают биологически активные формы молибдена и в ряде случаев лишены цинка, марганца, железа, магния и кальция, не содержат витамина А и В<sub>1</sub>. Примером молибден-содержащего витаминно-минерального комплекса для беременных является «Митеравел плюс с Омега-3, витаминами и минералами», содержащий не только молибден в количестве 30 мкг/капс (43% от рекомендуемой суточной нормы), но и железо (20 мг), цинк (11 мг), магний (90 мг), медь (1 мг), йод (140 мкг), селен (30 мкг), хром (10 мкг), витамины В<sub>2</sub> (1,4 мг) и В<sub>6</sub> (1,90 мг), фолиевую кислоту (500 мкг), а также витамины В<sub>1</sub> (1,4 мг), РР (10 мг), В<sub>12</sub> (2,60 мкг), С (70 мг), D<sub>3</sub> (200 МЕ), Е (15 мг), Н (30 мкг), бета-каротин (2 мг), а также докозагексаеновую (240 мг) и эйкозапентаеновую (60 мг) кислоту [40].

Детальный анализ молекулярных механизмов синергизма прогестерона и перечисленных выше микронутриентов в осуществлении нейропротекторных эффектов представляет собой отдельное направление исследований.

#### **Информация о финансировании**

*Работа выполнена по гранту № 18-07-01022 РФФИ.*

#### **Financial support**

*The work was conducted under the research grant No 18-07-01022 of the Russian Foundation for Basic Research.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that there is not conflict of interests.*

#### **Литература/References**

1. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. / Torshin IYu, Gromova OA. Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii. М.: MTsNMO, 2012. (In Russian).
2. González-Orozco JC, Camacho-Arroyo I. Progesterone Actions During Central Nervous System Development. *Front Neurosci*. 2019 May 17;13:503. DOI: 10.3389/fnins.2019.00503. eCollection 2019.
3. Wessel L, Olbrich L, Brand-Saberi B, Theiss C. New aspects of progesterone interactions with the actin cytoskeleton and neurosteroidogenesis in the cerebellum and the neuronal growth cone. *J Histochem Cytochem*. 2014 Dec;62(12):835-45. DOI: 10.1369/0022155414550691. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25141866
4. Olbrich L, Wessel L, Balakrishnan-Renuka A, Boing M, Brand-Saberi B, Theiss C. Rapid impact of progesterone on the neuronal growth cone. *Endocrinology*. 2013 Oct;154(10):3784-95. DOI: 10.1210/en.2013-1175. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23913445
5. Pieczora L, Stracke L, Vorgerd M, Hahn S, Theiss C, Theis V. Unveiling of miRNA Expression Patterns in Purkinje Cells During Development. *Cerebellum*. 2017 Apr;16(2):376-87. DOI: 10.1007/s12311-016-0814-9
6. Petersen SL, Intlekofer KA, Moura-Conlon PJ, Brewer DN, Del Pino Sans J, Lopez JA. Nonclassical progesterone signalling molecules in the nervous system. *J Neuroendocrinol*. 2013 Nov;25(11):991-1001. DOI: 10.1111/jne.12060. PMID: 23763432
7. Kimura I, Nakayama Y, Konishi M, Terasawa K, Ohta M, Itoh N, et al. Functions of MAPR (membrane-associated progesterone receptor) family members as heme/steroid-binding proteins. *Curr Protein Pept Sci*. 2012 Nov;13(7):687-96.
8. Kelder J, Azevedo R, Pang Y, de Vlieg J, Dong J, Thomas P. Comparison between steroid binding to membrane progesterone receptor alpha (mPRalpha) and to nuclear progesterone receptor: correlation with physicochemical properties assessed by comparative molecular field analysis and identification of mPRalpha-specific Steroids. 2010 Apr;75(4-5):314-22. DOI: 10.1016/j.steroids.2010.01.010
9. Gadkar-Sable S, Shah C, Rosario G, Sachdeva G, Puri C. Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues. *Front Biosci*. 2005 Sep 1;10:2118-30. PMID: 15970482
10. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*. 1990 May; 9(5):1603-14. PMID: 2328727
11. Zhu X, Frechou M, Schumacher M, Guennoun R. Cerebroprotection by progesterone following ischemic stroke: Multiple effects and role of the neural progesterone receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Jan;185:90-102. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.07.014
12. El Amki M, Binder N, Steffen R, Schneider H, Luft AR, Weller M, et al. Contraceptive drugs mitigate experimental stroke-induced brain injury. *Cardiovasc Res*. 2019 Mar 1;115(3):637-46. DOI: 10.1093/cvr/cvy248. PMID: 30295757
13. Theis V, Theiss C. Progesterone Effects in the Nervous System. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019 Aug;302(8):1276-86. DOI: 10.1002/ar.24121
14. Pan ZY, Zhao YH, Huang WH, Xiao ZZ, Li ZQ. Effect of progesterone administration on the prognosis of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jan 11;13:265-73. DOI: 10.2147/DDDT.S192633. eCollection 2019.
15. Maxwell WL. Traumatic brain injury in the neonate, child and adolescent human: an overview of pathology. *Int J Dev Neurosci*. 2012 May;30(3):167-83. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.12.008
16. Yin P, Roqueiro D, Huang L, Owen JK, Xie A, Navarro A, et al. Genome-wide progesterone receptor binding: cell type-specific and shared mechanisms in T47D breast cancer cells and primary leiomyoma cells. *PLoS One*. 2012;7(1):e29021. DOI: 10.1371/journal.pone.0029021
17. Goddard LM, Murphy TJ, Org T, Enciso JM, Hashimoto-Partyka MK, Warren CM, et al. Progesterone receptor in the vascular endothelium triggers physiological uterine permeability preimplantation. *Cell*. 2014 Jan 30;156(3):549-62. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.025
18. Mazur EC, Vasquez YM, Li X, Kommagani R, Jiang L, Chen R, et al. Progesterone receptor transcriptome and cistrome in decidualized human endometrial stromal cells. *Endocrinology*. 2015 Jun;156(6):2239-53. DOI: 10.1210/en.2014-1566. Epub 2015 Mar 17.
19. Singhal H, Greene ME, Tarulli G, Zarnke AL, Bourgo RJ, Laine M, et al. Genomic agonism and phenotypic antagonism between estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Sci Adv*. 2016 Jun 24;2(6):e1501924. DOI: 10.1126/sciadv.1501924. eCollection 2016 Jun.
20. Severson TM, Kim Y, Joosten SEP, Schuurman K, van der Groep P, Moelans CB, et al. Characterizing steroid hormone receptor chromatin binding landscapes in male and female breast cancer. *Nat Commun*. 2018 Feb 2;9(1):482. DOI: 10.1038/s41467-018-02856-2
21. Clarke CL, Graham JD. Non-overlapping progesterone receptor cistromes contribute to cell-specific transcriptional outcomes. *PLoS One*. 2012;7(4):e35859. DOI: 10.1371/journal.pone.0035859. Epub 2012 Apr 24.
22. Le Dily F, Vidal E, Cuartero Y, Quilez J, Nacht AS, Vicent GP, et al. Hormone-control regions mediate steroid receptor-dependent genome organization. *Genome Res*. 2019 Jan;29(1):29-39. DOI: 10.1101/gr.243824.118. Epub 2018 Dec 14.

23. Torshin IYu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series.
24. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D330-8. DOI: 10.1093/nar/gky1055
25. Fritzius T, Frey AD, Schweneker M, Mayer D, Moelling K. WD-repeat-propeller-FYVE protein, ProF, binds VAMP2 and protein kinase Czeta. *FEBS J.* 2007 Mar; 274(6):1552-66. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.05702.x
26. Suzuki A, Hirata M, Kamimura K, Maniwa R, Yamanaka T, Mizuno K, et al. aPKC acts upstream of PAR-1b in both the establishment and maintenance of mammalian epithelial polarity. *Curr Biol.* 2004 Aug 24;14(16):1425-35. DOI: 10.1016/j.cub.2004.08.021
27. Neeb A, Wallbaum S, Novac N, Dukovic-Schulze S, Scholl I, Schreiber C, et al. The immediate early gene *ler2* promotes tumor cell motility and metastasis, and predicts poor survival of colorectal cancer patients. *Oncogene.* 2012 Aug 16;31(33):3796-806. DOI: 10.1038/onc.2011.535
28. Yan X, Li F, Liang Y, Shen Y, Zhao X, Huang Q, et al. Human Nudel and NudE as regulators of cytoplasmic dynein in poleward protein transport along the mitotic spindle. *Mol Cell Biol.* 2003 Feb;23(4):1239-50. DOI: 10.1128/mcb.23.4.1239-1250.2003
29. Liang Y, Yu W, Li Y, Yang Z, Yan X, Huang Q, et al. Nudel functions in membrane traffic mainly through association with Lis1 and cytoplasmic dynein. *J Cell Biol.* 2004 Feb 16;164(4):557-66. DOI: 10.1083/jcb.200308058
30. Li Z, McNulty DE, Marler KJ, Lim L, Hall C, Annan RS, et al. IQGAP1 promotes neurite outgrowth in a phosphorylation-dependent manner. *J Biol Chem.* 2005 Apr 8;280(14):13871-8. DOI: 10.1074/jbc.M413482200. Epub 2005 Jan 28. PMID: 15695813
31. Ikeda K, Quertermous T. Molecular isolation and characterization of a soluble isoform of activated leukocyte cell adhesion molecule that modulates endothelial cell function. *J Biol Chem.* 2004 Dec 31;279(53):55315-23. DOI: 10.1074/jbc.M407776200
32. Gimferrer I, Calvo M, Mittelbrunn M, Farnos M, Sarrias MR, Enrich C, et al. Relevance of CD6-mediated interactions in T cell activation and proliferation. *J Immunol.* 2004 Aug 15;173(4):2262-70. DOI: 10.4049/jimmunol.173.4.2262
33. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal.* 2006 Aug;18(8):1108-16. DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.02.012
34. Costa HA, Leitner MG, Sos ML, Mavrantoni A, Rychkova A, Johnson JR, et al. Discovery and functional characterization of a neomorphic PTEN mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Nov 10;112(45):13976-81. DOI: 10.1073/pnas.1422504112
35. Cobbaut M, Derua R, Doppler H, Lou HJ, Vandoninck S, Storz P, et al. Differential regulation of PKD isoforms in oxidative stress conditions through phosphorylation of a conserved Tyr in the P+1 loop. *Sci Rep.* 2017 Apr 20;7(1):887. DOI: 10.1038/s41598-017-00800-w
36. Zhou ZH, Wu YF, Wang XM, Han YZ. The c-Abl inhibitor in Parkinson disease. *Neuro Sci.* 2017 Apr;38(4):547-52. DOI: 10.1007/s10072-016-2808-2. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28078567
37. Thompson HM, Skop AR, Euteneuer U, Meyer BJ, McNiven MA. The large GTPase dynamin associates with the spindle midzone and is required for cytokinesis. *Curr Biol.* 2002 Dec 23;12(24):2111-7. DOI: 10.1016/s0960-9822(02)01390-8
38. Xu W, Reith MEA, Liu-Chen LY, Kortagere S. Biased signaling agonist of dopamine D3 receptor induces receptor internalization independent of beta-arrestin recruitment. *Pharmacol Res.* 2019 May;143:48-57. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.003. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30844536
39. Праджисан, инструкция по применению лекарственного препарата, регистрационный номер ЛП-000698 МЗ РФ. / Pradzhisan, instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata, registratsionnyi nomer LP-000698 MZ RF (In Russian).
40. Реестр свидетельств о государственной регистрации «Митеравел плюс с Омега-3, витаминами и минералами». [доступ 03.09.2019] Режим доступа: <https://nevacert.ru/reestry/gos-reestr/ru-77-99-11-003-%D0%B5-001430-04-19-366758/> / Reestr svidetel'stv o gosudarstvennoi registratsii «Miteravel plus s Omega-3, vitaminami i mineralami». [accessed 03.09.2019] Available at: <https://nevacert.ru/reestry/gos-reestr/ru-77-99-11-003-%D0%B5-001430-04-19-366758/> (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Торшин Иван Юрьевич, 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>

Федотова Любовь Эдуардовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Ивановской государственной медицинской академии  
Адрес: 153000, Иваново, пр-т Шереметевский, 8  
Телефон: (4932) 41-6525

Галустян Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета  
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
Телефон: (812) 416-5404  
E-mail: [klinika.spb@gmail.com](mailto:klinika.spb@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>

Тапильская Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета  
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
Телефон: (812) 416-5404  
E-mail: [tapnatalia@yandex.ru](mailto:tapnatalia@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

#### Information about co-authors:

Ivan Yu. Torshin, 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>

Lyubov E. Fedotova, MD, PhD, associate professor at the department of pharmacology, Ivanovo State Medical Academy  
Address: 8 Sheremetevskii pr-t, Ivanovo, 153000, Russian Federation  
Phone: (4932) 41-6525

Anna N. Galustyan, MD, PhD, associate professor, head of the department of pharmacology with the course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics, Saint-Petersburg State Paediatric University  
Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation  
Phone: (812) 416-5404  
E-mail: [klinika.spb@gmail.com](mailto:klinika.spb@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>

Natalya I. Tapiiskaya, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics, Saint-Petersburg State Paediatric University  
Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation  
Phone: (812) 416-5404  
E-mail: [tapnatalia@yandex.ru](mailto:tapnatalia@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>