

Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин^{1,3}, Н.И.Тапильская², А.Н.Галустян²

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

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Прогестерон характеризуется нейропротекторным действием. Однако биологические эффекты прогестерона, в т.ч. нейропротекторные, не могут осуществляться в полной мере на фоне дефицитов определенных витаминов, макро- и микроэлементов. На основании данных полногеномных исследований рецептора прогестерона и системного биологического анализа протеома человека в работе представлена комплексная картина, описывающая нейропротекторные свойства прогестерона в синергизме с микронутриентами.

Ключевые слова: геномный рецептор, микронутриенты, нейропротекция плода, прогестерон, Митеравел, Праджисан

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(6): ??? DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-

Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development

O.A.Gromova^{1,2}, I.Yu.Torshin^{1,3}, N.I.Tapilskaya², A.N.Galustyan²

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

²Saint-Petersburg State Paediatric University, Saint-Petersburg, Russian Federation;

³Centre for Big Data Storage and Analysis, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Progesterone is characterised by neuroprotective action. But the biological effects of progesterone, including neuroprotective ones, cannot be realised to the full degree against the background of deficiency of certain vitamins, macro and trace elements. Based on the data of complete genomic examination of the progesterone receptor and systemic biological analysis of the human proteome, the work presents a comprehensive picture describing the neuroprotective properties of progesterone in synergism with micronutrients.

Key words: genome receptor, micronutrients, fetal neuroprotection, progesterone, Miteravel, Prajisun

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapilskaya N.I., Galustyan A.N. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019; 18(6): ??? (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-

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, принята к печати

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, accepted for publication

Прогестерон широко используется в акушерстве для сохранения беременности. В то же время биологические роли прогестерона значительно шире. Например, прогестерон участвует в организации пренатального нейрогенеза, начиная с первых недель гестации. По мере развития нервной системы эмбриона и, в последующем, плода прогестерон поддерживает пролиферацию и дифференцировку нейрональных клеток-предшественников, созревание олигодендроцитов, миелинизацию нервных волокон, нейропротекцию. Прогестерон важен для поддержания всех этих процессов и после рождения, оказывая значительное влияние на формирование цитоархитектоники коры головного мозга ребенка [1]. Прогестерон, ослабляя эффекты гипоксии и эксайтотоксичности на головной мозг плода, способствует профилактике нарушений миелинизации и задержки внутриутробного развития, включая замедление темпов созревания нервной системы [2].

В норме уровни геномных рецепторов прогестерона в нейронах достаточно высоки, поэтому активация геномного рецептора прогестерона в нейронах приводит к изменениям в транскрипции сотен генов. Напомним, что геномный рецептор прогестерона отвечает только за регуляцию экспрессии прогестерон-зависимых генов, влияя, таким образом, на уровни соответствующих белков. Не следует, однако, забывать и о том, что активность многих из этих белков невозможна без участия небелковых ко-факторов (которые зачастую являются производными витаминов и микроэлементов). Соответственно, биологические эффекты прогестерона не могут осуществляться в полной мере на фоне дефицита витаминов, макро- и микроэлементов.

В рамках всеобъемлющего анализа синергизма между прогестероном и микронутриентами был проведен полногеномный анализ взаимодействия комплекса «прогестерон – геномный рецептор» на основе данных, полученных по технологии ChIP-seq in vitro [3]. Биоинформационный анализ взаимодействий рецептора прогестерона с ДНК человека с последующим применением методов системно-биологического анализа позволили получить рубрикуляцию всех известных к настоящему времени специфических биологических ролей прогестерона. Были описаны молекулярные механизмы действия препарата Праджесан (действующее вещество – микронизированный прогестерон) на (1) рост и развитие тканей, эпигенетическое наследование, (2) энергетический метаболизм, (3) гомеостаз микронутриентов, (4) антиоксидантное, противовоспалительное, противовирусное действие и (5) нейропротекцию. Результаты анализа также указали на синергизм прогестерона с различными витаминами (в т.ч. В₁, В₂, В₅, РР, В₉), макро- и микроэлементами (Ca, Mg, Mn, Fe, Zn, Mo).

В настоящей работе представлены результаты совместного анализа данных полногеномного исследования препарата Праджесан, систематического анализа данных по биомедицине молибдена и данных по биомедицине различных микронутриентов в составе Митеравела [3–6]. Систематизация биологических ролей прогестерона позволила выявить молекулярные механизмы синергизма прогестерона с микронутриентами, которые важны для нейропротекции мозга плода.

Материалы и методы

Полногеномное сканирование взаимодействий активированного геномного рецептора прогестерона (PR) с геномной ДНК проводилось по данным, полученным посредством технологии ChIP-seq (англ. chromatin immunoprecipitation sequencing, т.е. «секвенирование посредством иммунопреципитации хроматина»). Был проведен анализ 9 выборок, включивших данные 145 полногеномных экспериментов. Были установлены пики связывания молекулы рецептора PR на геномной ДНК [3]. Для верификации полученных результатов был проведен анализ сайтов связывания рецепторов прогестерона, в рамках интегрального метода аннотации генов и нуклеотидных полиморфизмов были выделены 6389 генов человека, 4227 из которых были аннотированы (т.е. являлись генами с известными биологическими функциями) [7]. Затем методом функционального связывания были выявлены взаимодействия между генами, регулируемые прогестероном и различными микронутриентами [3, 7]. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью

Таблица 1. Микронутриентные ко-факторы, необходимые для реализации биологических функций генов, экспрессия которых зависит от прогестерона

Table 1. Micronutrient cofactors required for realisation of biological functions of genes, whose expression is progesterone-dependent

Ко-фактор / Cofactor	Микронутриент / Micronutrient	Число генов/белков / Number of genes/proteins
Mg(2+)	Магний / Magnesium	74
Флавинадениндинуклеотид (ФАД) / Flavine adenine dinucleotide (FAD)	Витамин В ₂ / Vitamin B ₂	24
Zn(2+)	Цинк / Zinc	20
Mn(2+)	Марганец / Manganese	15
[4Fe-4S] Железосерный кластер 4-4 / [4Fe-4S] Iron sulfur cluster 4-4	Железо / Iron	14
Fe(2+)	Железо / Iron	13
Гем	Железо / Iron	10
Ca(2+)	Кальций / Calcium	10
Пиридоксаль-5-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Витамин В ₆ / Vitamin B ₆	9
Молибдоптерин / Molybdopterin	Молибден / Molybdenum	7
Тиамин дифосфат / Thiamine diphosphate	Витамин В ₁ / Vitamin B ₁	4
Тетрагидрофолат (ТГФ) / Tetrahydrofolate (THF)	Фолаты (В ₉) / Folates (B ₉)	4
Флавиномононуклеотид (ФМН) / Flavin mononucleotide (FMN)	Витамин В ₂ / Vitamin B ₂	3
Никотинадениндинуклеотид (НАД) / Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)	Витамин РР / Vitamin PP	2
Co(2+)	Витамин В ₁₂ , кобальт / Vitamin B ₁₂ , cobalt	2
[2Fe-2S] Железосерный кластер 2-2 / [2Fe-2S] Iron sulfur cluster 2-2	Железо / Iron	2
Метилкобаламин / Methylcobalamin	Витамин В ₁₂ / Vitamin B ₁₂	1
L-аскорбат / L-ascorbate	Витамин С / Vitamin C	1
Глутатион / Glutathione	Глутатион / Glutathione	1
Cu(2+)	Медь / Copper	1
(R)-липоат / (R)-lipoate	Липовая кислота / Lipoic acid	1

критерия χ -квадрат, Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента в рамках разработанного комплекса программ. Взаимодействия между различными функциональными категориями генов, описанными по международной номенклатуре Gene Ontology (GO), анализировались методом метрических карт [8, 9].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного ранее полногеномного анализа эффектов прогестерона было установлено 4227 генов с известными биологическими функциями, экспрессия которых может регулироваться комплексом «прогестерон – геномный рецептор». Проведенный в настоящей работе системно-биологический анализ протеома человека показал, что 207 из этих 4227 генов кодируют белки, для осуществления биологической активности которых принципиально необходимы специфические микронутриентные ко-факторы: витамины группы В (В₁, В₂, РР, В₆, В₁₂, фолаты, липоевая кислота), витамин С, магний, кальций и ряд микроэлементов – цинк, марганец, железо, молибден, медь (табл. 1).

Данная группа из 207 генов описывается 2124 функциональными категориями генов, рубрицированными в соответ-

ствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO). В среднем на каждый ген приходилось по 12 функциональных категорий GO (95% ДИ 5–98), так что установленные функциональные категории в существенной мере «взаимодействуют» друг с другом (рис. 1).

Для выделения физиологически значимых групп среди 2124 функциональных категорий GO на рис. 1 нами было проведено сравнение этих функциональных категорий с категориями в контроле (случайная выборка из 207 генов, не имеющих отношения к реализации эффектов прогестерона). В результате были выделены 127 функциональных категорий GO, которые встречались достоверно чаще в исследуемой выборке из 207 генов, реализующих синергизм между прогестероном, витаминами и микроэлементами. Анализ метрических сгущений показал, что эти 127 категорий распределились по 4 кластерам физиологически значимых функций: кластер 1 «Развитие ЦНС», кластер 2 «Передача сигналов роста нейронов ЦНС», кластер 3 «Энергетический метаболизм», кластер 4 «Регуляция деления клеток». Отметим, что элементы этих кластеров включают функциональные категории GO, соответствующие основным ко-факторам-синергистам прогестерона (витамины группы В, магний, кальций, железо, цинк, молибден).

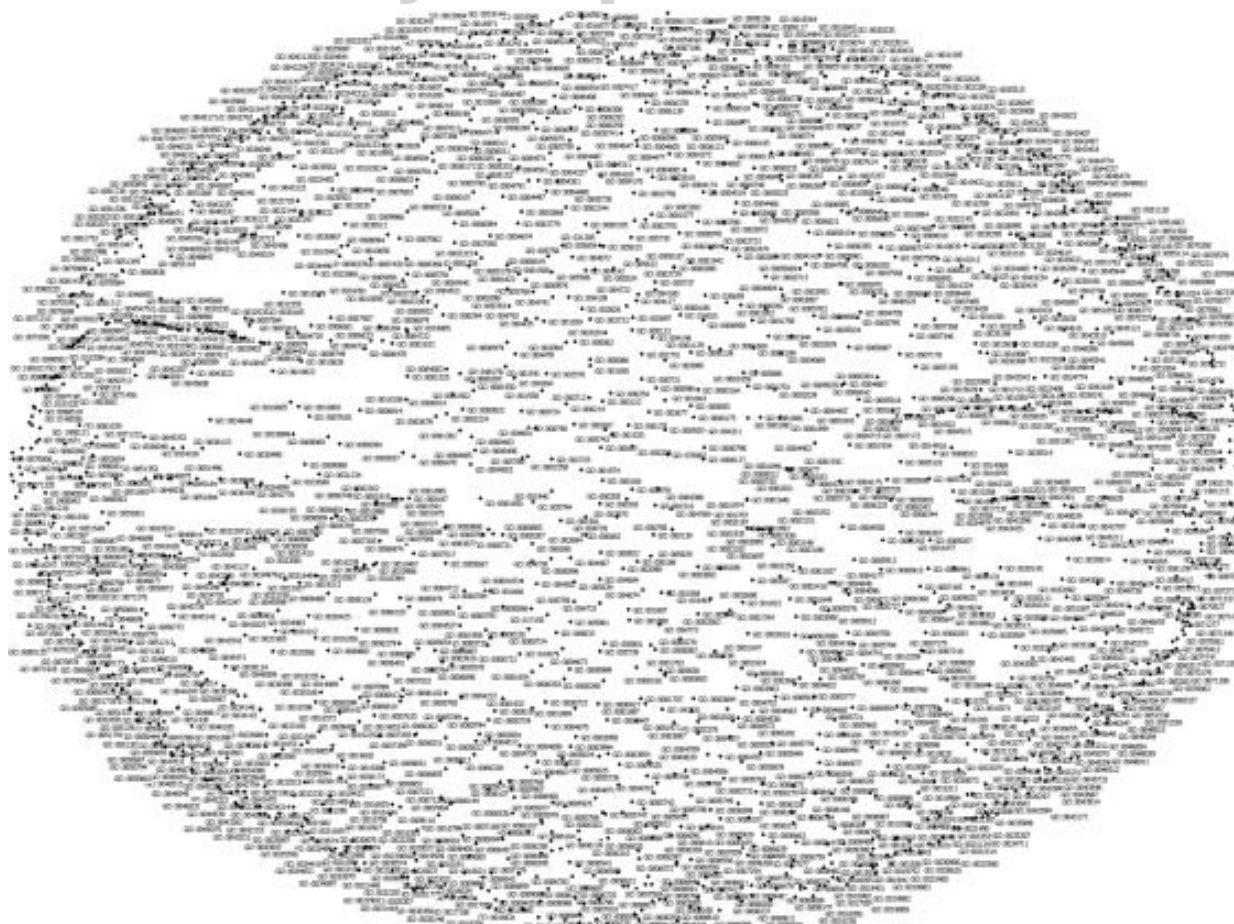


Рис. 1. Метрическая карта взаимодействий 2124 функциональных категорий Gene Ontology (GO) для 207 генов, реализующих синергизм между прогестероном, витаминами и микроэлементами.

Fig. 1. Metric map of interactions of 2124 functional categories of the Gene Ontology (GO) for 207 genes, realising synergism between progesterone, vitamins and trace elements.

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить, систематизировать и описать комплекс синергидных взаимодействий между прогестероном и микронутриентами. Очевидно, что синергизм между прогестероном и микронутриентами в значительной мере проявляется в поддержке развития ЦНС плода. Результаты кластерного анализа (рис. 2) показали, что прогестерон в сочетании с витаминами B₂, B₆ и фолатами (кластер 1) поддерживает бета-окисление жирных кислот и метаболизм углеводов, ответ нейронов на оксидативный стресс и передачу сигналов по каскаду трансформирующего фактора роста. Эти процессы принципиально важны для поддержания миелиновой оболочки нейронов, роста дендритов нейронов и для развития нервной системы плода в целом (функциональные категории GO:0007420 Развитие мозга, GO:0007399 Развитие нервной системы). Передача сигналов роста в нейронах (кластер 2) осуществляется в значительной мере при действии прогестерона совместно с ионами магния, тогда как кальций необходим для регуляции прогестерон-зависимого деления клеток (кластер 4), в т.ч. для активации транскрипции, регуляции апоптоза, ответа на оксидативный стресс.

Прогестерон в сочетании с железом (в виде ионов железа, железосерных кластеров, гема), витамином B₂, цинком и молибденом необходим для поддержания энергетического метаболизма нейронов (кластер 3) и, прежде всего, процессов цикла Кребса, протекающего в митохондриях.

Объем настоящей статьи не позволяет провести детального рассмотрения взаимодействий 207 выделенных прогестерон-зависимых генов с микронутриентами, перечисленными в табл. 1. Поэтому далее рассмотрены отдельные примеры прогестерон-зависимых генов и соответствующих микронутриент-зависимых белков, которые реализуют описанный выше комплекс синергидных взаимодействий между прогестероном и микронутриентами. Эти примеры суммированы в табл. 2 и разобраны более подробно далее по ходу статьи. В частности, мы рассмотрим примеры генов/белков, осуществляющих синергизм между прогестероном и витаминами группы B, прогестероном и железом, прогестероном и магнием, прогестероном и цинком, а также синергидные взаимодействия между прогестероном и другими микронутриентами, которые вообще не являются ко-факторами (витамин D₃, омега-3 ПНЖК, селен).

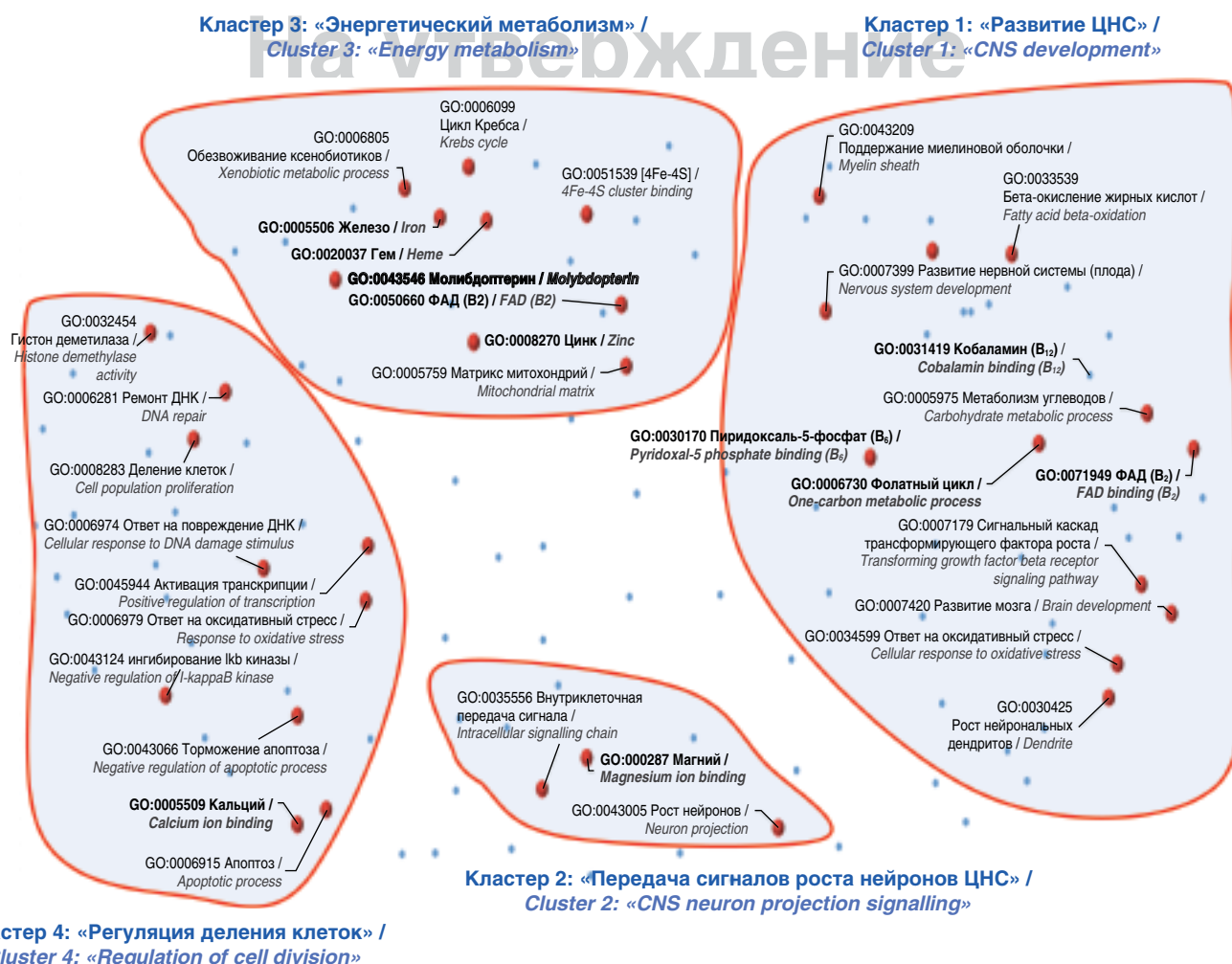


Рис. 2. Результаты кластерного анализа функциональных категорий GO в выборке 207 генов, реализующих синергизм между прогестероном, витаминами и микроэлементами. Жирным шрифтом выделены функциональные категории, соответствующие ко-факторам-синергистам прогестерона.

Fig. 2. Results of cluster analysis of GO functional categories in a sample of 207 genes, realising synergism between progesterone, vitamins and trace elements. Functional categories corresponding to progesterone cofactor-synergists are given in bold.

Таблица 2. Примеры генов и белков, реализующих синергидные взаимодействия между прогестерон-зависимыми генами и микронутриентными ко-факторами. Примеры упорядочены по названиям ко-факторов
Table 2. Examples of genes and proteins realising synergic interactions between progesterone-dependent genes and micronutrient coedactors. Examples are arranged by cofactor names

Ген / Gene	Белок / Protein	Ко-фактор / Co-factor	Функция / Function
NDUFV2	Убихинон флавопротеин 2 НАДФ-дегидрогеназы / NADH dehydrogenase ubiquinone flavoprotein 2	[2Fe-2S]	Дыхательная цепь митохондрий / Mitochondrial membrane respiratory chain
NDUFS2	белок Fe-S НАДФ-дегидрогеназы (НАДФ-коэнзим Q-редуктаза) / NADH dehydrogenase Fe-S protein (NADH-coenzyme Q-reductase)	[4Fe-4S]	Дыхательная цепь митохондрий / Mitochondrial membrane respiratory chain
ACO2	Митохондриальная аконитаза 2 / Mitochondrial aconitase 2	[4Fe-4S]	Цикла Кребса, изомеризация цитрата в изоцитрат / Krebs cycle, isomerization of citrate to isocitrate
ELP3	Элонгатор-3 ацетилтрансферазного комплекса / Elongator acetyltransferase complex subunit 3	[4Fe-4S], S-аденозил-метионин / [4Fe-4S], S-adenosyl-methionine	Ремоделирование хроматина при транскрипции генов / Chromatin remodelling in gene transcription
CAPN2	Кальпаин 2 / Calpain 2	Ca(2+)	Ремоделирование цитоскелета и передача сигнала в нейронах / Cytoskeletal remodelling and neuronal signal transduction
STS	Микросомальная стероид-сульфатаза S / Microsomal steroid sulfatase S	Ca(2+)	Метаболизм эстрогенов / Oestrogen metabolism
PXDN	Пероксидазин / Peroxidasin	Ca(2+), гем b / Ca(2+), heme b	Пероксидаза сердечно-сосудистой системы / Peroxidase in the cardiovascular system
SOD1	Супероксиддисмутаза 1 / Superoxide dismutase 1	Cu(2+), Zn(2+)	Антиоксидантный эффект / Antioxidant effect
KDM4B	Лизин-специфическая деметилаза 4B / Lysine-specific demethylase 4B	Fe(2+)	Эпигенетическая передача информации / Epigenetic information transmission
SCD	Стеарил-КоА-десатураза (дельта-9-десатураза) / Stearoyl-CoA desaturase (delta-9-desaturase)	Fe(2+)	Трансформация насыщенных жирных кислот в ненасыщенные / Transformation of saturated fatty acids into unsaturated fatty acids
KDM6A	Лизин-специфическая деметилаза 6A / Lysine-specific demethylase 6A	L-аскорбат, Fe(2+) / L-ascorbate, Fe(2+)	Эпигенетическая передача информации / Epigenetic information transmission
MAP3K1	Митоген-активируемая киназа киназа киназы 1 / Mitogen-activated protein kinase 1	Mg(2+)	Сигнальные пути выживания нейронов ERK/JNK / Signalling pathways of ERK/JNK neuron survival
MAPK8	Митоген-активируемая протеинкиназа 8 / Mitogen-activated protein kinase 8	Mg(2+)	Сигнальный путь SAP/JNK, активируемый стрессом / Stress-activated SAP/JNK signalling pathway
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза / Catechol-O-methyl transferase	Mg(2+)	Инактивация катехоламиновых нейротрансмиттеров / Inactivation of catecholamine neurotransmitters
CHPT1	Холинфосфотрансфераза 1 / Choline phosphotransferase 1	Mg(2+), Mn(2+)	Биосинтез фосфатидилхолина / Phosphatidylcholine biosynthesis
PPP1CB	Протеинфосфатаза 1-бета / Protein phosphatase 1-beta	Mn(2+)	Регуляция метаболизма гликогена / Regulation of glycogen metabolism
ISG20	Экзонуклеаза, стимулируемая интерфероном / Interferon stimulated exonuclease gene 20	Mn(2+)	Биогенез рибосом / Ribosome biosynthesis
NPEPPS	Аминопептидаза, чувствительная к пуromycin / Puromycin-sensitive amino peptidase	Zn(2+)	Регулятор нейропептидной активности / Regulator of neuropeptide activity
ADAM15	ADAM металлопептидазный домен 15 / ADAM metalloproteinase domain 15	Zn(2+)	Заживление ран / Wound healing
SIRT5	Сиртуин 5 / Sirtuin 5	Zn(2+)	Регуляция уровней аммиака в крови / Regulation of blood ammonia
MOCS3	Синтез молибденового ко-фактора 3 / Molybdenum cofactor synthesis 3	Zn(2+)	Биосинтез молибденового ко-фактора / Biosynthesis of molybdenum cofactor
LNPEP	Лейцил/цистиниламинопептидаза / Leucyl/cystinyl aminopeptidase	Zn(2+)	Регуляция нейропептидов мозга / Regulation of neuronal peptides in the brain
CYP27A1	Цитохром P450 27A1 / Cytochrome P450 27A1	Гем / Heme	Метаболизм стероидов, в т.ч. витамина D ₃ / Metabolism of steroids, including vitamin D ₃
CYP4F3	Цитохром P450 4F3 / Cytochrome P450 4F3	Гем / Heme	Метаболизм омега-3 ПНЖК / Omega-3 PUFA metabolism
CAT	Каталаза / Catalase	Гем, НАДФ(+) / Heme, NADP(+)	Антиоксидантный эффект / Antioxidant effect
MTR	5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза / 5-Methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	Кобаламин, Zn(2+) / Cobalamin, Zn(2+)	Обезвреживание гомоцистеина, метаболизм фолатов / Deactivation of homocysteine, folate metabolism
DLAT	Дигидролипоамид-S-ацетилтрансфераза / Dihydrolipoamide-S-acetyltransferase	Липоат / Lipoate	Цикл Кребса, преобразование пирувата в ацетил-КоА / Krebs cycle, transformation of pyruvate into acetyl-CoA
AHCYL1	Аденозилгомоцистеиназа-1 / Adenosylhomocysteinase like 1	НАД(+) / NAD(+)	Регуляция синтеза мРНК при делении клеток / Regulation of mRNA synthesis during cellular division
GOT1	Аспаратаминотрансфераза 1 / Aspartate aminotransferase 1	Пиридоксальфосфат / Pyridoxal phosphate	Биосинтез L-глутамата / Biosynthesis of L-glutamate
SHMT2	Митохондриальная серин-гидроксиметилтрансфераза 2 / Mitochondrial serine hydroxymethyltransferase 2	Пиридоксальфосфат / Pyridoxal phosphate	Метаболизм фолатов / Folate metabolism

Таблица 2. Окончание
Table 2. End

Ген / Gene	Белок / Protein	Ко-фактор / Co-factor	Функция / Function
CSAD	Декарбоксилаза цистеинсульфиновой кислоты / <i>Cysteine sulfinic acid decarboxylase</i>	Пиридоксальфосфат / <i>Pyridoxal phosphate</i>	Синтез бета-аланина и таурина / <i>Synthesis of beta-alanine and taurine</i>
ABAT	4-аминобутират аминотрансферазы / <i>4-aminobutyrate aminotransferase</i>	Пиридоксальфосфат, [2Fe-2S] / <i>Pyridoxal phosphate, [2Fe-2S]</i>	Метаболизм бета-аланина, аланина, аспартата, глутамата, бутаноатов / <i>Metabolism of beta-alanine, alanine, aspartate, glutamate, butanoates</i>
SCLY	Селеноцистеин-лиаза / <i>Selenocysteine lyase</i>	Пиридоксальфосфат, [2Fe-2S] / <i>Pyridoxal phosphate, [2Fe-2S]</i>	Разложение L-селеноцистеина до L-аланина и элементарного селена / <i>Decomposition of L-selenocysteine into L-alanine and elementary selenium</i>
DHDKD1	Дегидрогеназа E1 транскетолаза / <i>Dehydrogenase E1 transketolase</i>	Тиамин дифосфат / <i>Thiamine diphosphate</i>	Цикл Кребса / <i>Krebs cycle</i>
PDHA1	Пируватдегидрогеназа (липоамид) альфа 1 / <i>Pyruvate dehydrogenase (lipoamide) alpha 1</i>	Тиамин дифосфат / <i>Thiamine diphosphate</i>	Цикл Кребса / <i>Krebs cycle</i>
TXNRD1	Тиоредоксинредуктаза 1 / <i>Thioredoxin reductase 1</i>	ФАД / <i>FAD</i>	Антиоксидантный эффект / <i>Antioxidant effect</i>
GFER	Белок-усилитель регенерации печени / <i>Augmenter of liver regeneration</i>	ФАД / <i>FAD</i>	Сворачивание белков в митохондриях / <i>Protein folding in mitochondria</i>
DUS4L	Дигидроуридинсинтаза 4 / <i>Dihydrouridine synthase 4 like</i>	ФМН / <i>FMN</i>	Синтез белка / <i>Protein synthesis</i>
NDUFV1	Убихинон флавопротеин 1 НАДФ-дегидрогеназы / <i>NADH dehydrogenase ubiquinone flavoprotein 1</i>	ФМН, [4Fe-4S] / <i>FMN, [4Fe-4S]</i>	Дыхательная цепь митохондрий / <i>Mitochondrial respiratory chain</i>

О синергизме прогестерона и витаминов группы В

Производные витамина В₂ (рибофлавин), флавинаденин-динуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН), необходимы для поддержки активности 27 белков, кодируемых прогестерон-зависимыми генами. Эти белки осуществляют широкий круг биологических функций, включая энергетический метаболизм и синтез белка. Например, белок «убихинон флавопротеин-1 НАДФ-дегидрогеназы» (ген *NDUFV1*), включающий в качестве ко-факторов ФМН и железо-серный кластер [4Fe-4S], представляет собой основную субъединицу НАД-Н-дегидрогеназы дыхательной цепи митохондрий. ФМН-зависимая дигидроуридинсинтаза 4 (ген *DUS4L*) осуществляет синтез нуклеотида дигидроуридина, необходимого для формирования D-петель транспортных РНК (тРНК), которые принципиально важны для синтеза белка. ФАД-зависимый белок тиоредоксинредуктаза-1 (ген *TXNRD1*), действуя как глутаредоксин, проявляет антиоксидантное действие и необходим для усиления транскрипционной активности рецепторов эстрогена [10]. Белок-шаперон (ген *GFER*), необходимый для образования дисульфидных «мостиков» и фолдинга белков в межмембранном пространстве митохондрий, способствует регенерации печени и даже рассматривается как один из ростовых факторов печени.

Производное витамина В₆ (пиридоксин), пиридоксаль-5-фосфат, необходим для поддержки активности 9 белков, кодируемых прогестерон-зависимыми генами. Пиридоксин-зависимая митохондриальная серин-гидроксиметилтрансфераза 2 (ген *SHMT2*) необходима для биосинтеза тимидилата (нуклеотидное основание "Т"), метаболизма фолатов [11]. Пиридоксин-зависимые ферменты принципиально важны для поддержания метаболизма аминокислот. Например, серин-гидроксиметилтрансфераза осуществляет взаимопреобразования серина и глицина [12]. Декарбоксилаза цистеинсульфиновой кислоты (ген *CSAD*) поддерживает биосинтез бета-аланина, гипотаурина и таурина из L-аспартата, 3-сульфино-L-аланина и L-цистеата соответственно. Фермент 4-аминобутират аминотрансферазы (ген *ABAT*) важен для метаболизма бета-аланина, аланина, аспартата,

глутамата, бутаноатов. Фермент аспартаминотрансфераза 1 (ген *GOT1*) осуществляет биосинтез L-глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора ЦНС) из L-аспартата или L-цистеина. Одновременно этот фермент может перерабатывать избытки глутамата, тем самым снижая эксайтотоксический стресс и осуществляя свой вклад в нейропротекцию мозга плода [13].

Тиамин дифосфат, синтезируемый из витамина В₁ (тиамин), является ко-фактором транскетолазы E1 дегидрогеназы (ген *DHDKD1*) – митохондриального фермента, необходимого для переработки аминокислот и катализирующего трансформацию 2-оксоглутарата (субстрата цикла Кребса) в сукцинил-КоА. Тиамин дифосфат также является ко-фактором пируватдегидрогеназы (липоамид) альфа 1 (ген *PDHA1*) – субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса, соединяющего гликолиз и цикл Кребса и катализирующего преобразование пирувата в ацетил-КоА [14]. Заметим, что липоевая кислота – ко-фактор дигидролипоамид S-ацетилтрансферазы (ген *DLAT*), другой субъединицы пируватдегидрогеназы.

Витамин-PP-зависимый фермент аденозилгомоцистеиназа-1 (ген *AHCYL1*) регулирует синтеза мРНК для синтеза белка и, одновременно, репликацию ДНК при делении клеток. Витамин-PP-зависимая каталаза является одним из важнейших белков антиоксидантной защиты клеток [15].

Витамин-В₁₂-зависимый фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза (прогестерон-зависимый ген *MTR*) катализирует метилирование гомоцистеина из метилкобаламина, затем реметилюет кобаламин с использованием метилтетрагидрофолата [5].

В многофункциональном ферменте элонгатор-3 ацетилтрансферазного комплекса (ген *ELP3*) в качестве ко-фактора используется S-аденозилметионин (производное фолатов). В белковом комплексе РНК-полимеразы II, который осуществляет транскрипцию генов, гистонацетилтрансфераза ELP3 необходима для ремоделирования (т. е. частичного развертывания/свертывания) хроматина при транскрипции [16]. Посредством ацетилирования альфа-тубулина гистонацетил-

трансфераза ELP3 участвует в нейрогенезе, регулирует миграцию и ветвление пирамидных и других проекционных нейронов в развивающейся коре головного мозга [17].

Таким образом, синергизм между прогестероном и витаминами группы В необходим для поддержки важнейших физиологических процессов в растущих тканях плода: прежде всего, энергетического метаболизма, метаболизма аминокислот и синтеза белка, фолатного метаболизма и обезвреживания гомоцистеина, клеточного деления – т.е. процессов, имеющих важное значение для нейрогенеза плода.

Синергизм прогестерона и железа

Производные железа (ионы железа, железосерные кластеры, гем) являются ко-факторами 37 белков, кодируемых прогестерон-зависимыми генами *NDUFV2*, *NDUFS2*, *ACO2*, *CAT* и др. (см. табл. 2). Эти белки участвуют в реализации широкого круга метаболических эффектов в нейронах и в других типах клеток. Например, ферменты убихинон флавопротеин 2 (ген *NDUFV2*) и НАДФ-коэнзим Q-редуктаза (ген *NDUFS2*) содержат железосерные кластеры в активных центрах и представляют собой субъединицы НАДН-деhydroгеназного белкового комплекса, участвующего в формировании дыхательной цепи митохондрий [18]. Митохондриальная аконитаза 2 (ген *ACO2*) с железосерным кластером [4Fe-4S] является ферментом цикла Кребса, катализирующим изомеризацию цитрата в изоцитрат через цис-аконитат. Гем и витамин-PP-зависимая каталаза (ген *CAT*) защищает нейроны

и другие типы клеток от токсического воздействия избытка перекиси водорода [19]. Упомянутый ранее витамин-B6-зависимый фермент 4-аминобутират аминотрансферазы (ген *ABAT*) и селеноцистеин-лиаза (ген *SCLY*) необходимы для метаболизма аланина и ряда других аминокислот, а лизин-специфическая деметилаза 4B (ген *KDM4B*) поддерживает эпигенетическую передачу наследственной информации [20].

Ферменты с железосодержащими ко-факторами, кодируемые прогестерон-зависимыми генами, важны для синтеза и биотрансформаций жирнокислотных и стероидных медиаторов воспаления и внутриклеточной передачи сигнала (гены *SCD*, *CYP4F3*, *CYP27A1* и др.). Например, фермент стеароил-КоА-десатураза (дельта-9-десатураза, ген *SCD*) участвует в трансформации насыщенных жирных кислот (в виде пальмитоил-КоА, стеароил-КоА и др.) в ненасыщенные, регулирует экспрессию генов, вовлеченных в липогенез, способствует биосинтезу фосфолипидов в клеточной мембране нейронов [21, 22]. Цитохром P450 4F3 (ген *CYP4F3*) необходим для омега-гидроксилирования лейкотриена-B₄, а также преобразует эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) в 20-гидрокси-ЭПК и докозагексаеновую кислоту (ДГК) в 22-гидрокси-ДГК [23]. Эти омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) важны для активации внутриклеточных сигнальных путей многих ростовых факторов [24]. Гем-зависимый цитохром P450 27A1 (ген *CYP27A1*) необходим для синтеза биологически активных производных холекальциферола (витамин D₃).

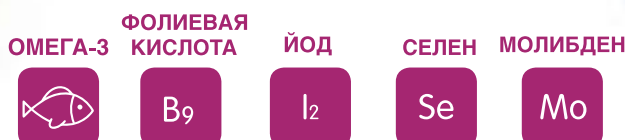
Митеравел® От подготовки к беременности до рождения маленького умницы

плюс



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. Электрозаводская, дом 27, строение 8, офисы 29, 30.
www.sunpharma.com. РУ № RU.77.99.11.003.E.001430.04.19

Сентябрь 2019 Miter-cust-77-09-19

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Таблица 3. Белки гомеостаза молибдена, кодируемые прогестерон-зависимыми генами. Таблица упорядочена по названиям генов

Table 3. Molybdenum homeostasis proteins encoded by progesterone-dependent genes. The table is arranged by gene names

Ген / Gene	Белок / Protein	Ко-факторы / Co-factors	Функция белка / Protein function
<i>GPHN</i>	Гефирин (молибдоптерин-аденилилтрансфераза) / Gephyrin (molybdopterin adenylyl transferase)	Магний / Magnesium	Аденилирование молибдоптерина и присоединение молибдат-аниона / Adenylation of molybdopterin and molybdate anion addition
<i>MFSD5</i>	Транспортер молибдат-аниона / Molybdate-anion transporter	–	Транспорт молибдена / Molybdenum transport
<i>MOCOS</i>	Сульфураса молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor sulfatase	Пиридоксаль-5'-фосфат / Pyridoxal-5'-phosphate	Сульфирование молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor sulfuration
<i>MOCS3</i>	Белок 3 синтеза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor synthesis 3	Цинк / Zinc	Биосинтез молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor biosynthesis
<i>MARC1</i>	Белок 1, содержащий С- домен сульфурасы Мо-ко-фактора / Mo-cofactor sulfatase C-terminal domain-containing protein 1	Молибдоптерин / Molybdopterin	Восстанавливает N-гидроксированные пролекарства / Reduces N-hydroxylated prodrugs
<i>MARC2</i>	Белок 2, содержащий С- домен сульфурасы Мо-ко-фактора / Mo-cofactor sulfatase C-terminal domain-containing protein 2	Молибдоптерин / Molybdopterin	Восстанавливает N-гидроксированные пролекарства в L-аргинин / Reduces N-hydroxylated prodrugs to L-arginine
<i>SUOX</i>	Сульфитоксидаза, митохондриальная / Sulfite oxidase, mitochondrial	Гем b; молибдоптерин / Heme b; molybdopterin	Окисляет сульфит до сульфата, участвует в синтезе АТФ / Oxidizes sulfite to sulfate, participates in ATP synthesis

Синергизм прогестерона, магния и кальция

Ионы магния необходимы для поддержки активности 74 белков, кодируемых прогестерон-зависимыми генами *CHPT1*, *COMT*, *MAP3K1*, *MAPK8* и др. Фермент холинфосфотрансфераза 1 (ген *CHPT1*) катализирует биосинтез фосфатидилхолина из цитидиндифосфат-холина, поддерживая везикулярные мембраны нейронов. Катехол-О-метилтрансфераза (ген *COMT*) осуществляет инактивацию катехоламиновых нейротрансмиттеров посредством их О-метилирования [25].

Многие магний-зависимые белки, кодируемые прогестерон-зависимыми генами, задействованы во внутриклеточных сигнальных каскадах, передающих сигналы от факторов роста (см. кластер 2 на рис. 2). В частности, митоген-активируемая киназа 1 (ген *MAP3K1*) активирует сигнальные пути выживания нейронов ERK/JNK путем фосфорилирования киназ MAP2K1, MAP2K4 и MAPK8 [26, 27]. Митоген-активируемая протеинкиназа 8, известная также как киназа JNK1 (ген *MAPK8*), участвует в сигнальном пути SAP/JNK, активируется стрессом и регулирует динамику микротрубочек в процессе роста нейритов в кортикальных нейронах развивающегося мозга [28]. Активность этих и других магний-зависимых белков необходима, в частности, для осуществления биологических эффектов трансформирующих ростовых факторов бета – секретируемых белков, которые регулируют деление и дифференцировку клеток соединительной ткани, воспаление, апоптоз, заживление ран, играют важную роль в морфогенезе и репарации различных типов тканей [29–31].

Ионы кальция необходимы для поддержки активности 10 белков, кодируемых прогестерон-зависимыми генами *CAPN2*, *PXDN*, *STS* и др. Эти белки участвуют в регуляции деления клеток (кластер 4 на рис. 2). Например, кальпаин-2 (ген *CAPN2*) – Ca-регулируемая тиолпротеаза, участвующая в ремоделировании цитоскелета нейрона. Кроме того, кальпаин протеолитически расщепляет белок-ингибитор CREB3 нейрональной стимуляции, что приводит к активации внутриклеточных нейрональных сигналов [32]. Кальций- и бром-зависимый фермент пероксидазин (ген *PXDN*) нейтрализует избыток перекиси водорода и играет

важную роль в формировании внеклеточного матрикса. Са-зависимая микросомальная стероидсульфатаза S (ген *STS*) катализирует превращение предшественников сульфатированных стероидов в эстрогены в течение всей беременности [33].

О синергизме прогестерона и цинка

Ионы цинка необходимы для поддержки активности 20 белков, кодируемых прогестерон-зависимыми генами *SIRT5*, *NPEPPS*, *MOCS3* и др. Эти белки проявляют широкий круг биологических эффектов. Например, сиртуин-5 (ген *SIRT5*), цинк- и витамин-PP-зависимая лизин-деацетилаза, способствует регуляции уровней аммиака в крови, активирует антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу 1, уменьшая избыток активных форм кислорода [34, 35]. Zn-зависимая аминопептидаза, чувствительная к пуромицину (ген *NPEPPS*) является регулятором нейропептидной активности и подготавливает антигены для их презентации молекулами МНС класса I на поверхности клеток, что принципиально важно для активации Т-лимфоцитов, антибактериального и противоопухолевого иммунитета [36]. Фермент *MOCS3* необходим для биосинтеза молибденового ко-фактора (молибдоптерина) [37].

О синергизме между прогестероном и молибденом

В работе представлены результаты интеллектуального анализа данных 15 386 публикаций по биомедицине молибдена [4]. 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, соединительно-тканной системы и др.). Биологические эффекты молибдена реализуются посредством 12 Мо-зависимых белков протеома человека [4]. Настоящий анализ показал, что 7 из этих 12 белков кодируются прогестерон-зависимыми генами (табл. 3). Таким образом, прогестерон чрезвычайно важен для реализации биологических эффектов молибдена во время беременности.

Синергизм прогестерона с другими микронутриентами

Ионы марганца необходимы для поддержки активности 15 белков, кодируемых прогестерон-зависимыми генами. Мп-зависимая протеинфосфатаза 1-бета (ген *PPP1CB*) необходима для деления клеток, регуляции метаболизма гликогена, синтеза белка, синаптической пластичности [38]. Интерферон-индуцированная Мп-зависимая экзонуклеаза (ген *ISG20*) проявляет противовирусную активность против РНК-вирусов, в т.ч. вирусов гепатита С и А, и важна для биогенеза рибосом [39].

Кроме железа, цинка и витаминов группы В, для физиологического развития ЦНС (см. кластер 1 на рис. 2) необходимы витамин С и медь. Аскорбат-зависимая лизин-специфическая деметилаза 6А (ген *KDM6A*) деметилирует лизин-9 гистона H3, тем самым поддерживая эпигенетическую передачу информации [20]. Cu-, Zn-зависимая супероксиддисмутаза 1 (ген *SOD1*) участвует в обезвреживании активных форм кислорода, повреждающих нервную ткань плода.

Важно отметить, что прогестерон-зависимые гены, синергидные с рассмотренными выше микронутриентами ко-факторами, также важны для гомеостаза и других микронутриентов, которые вовсе не являются ко-факторами соответствующих белков. Например, упоминаемые ранее цитохромы P450 важны для гомеостаза омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ген *CYP4F3*) и витамина D (ген *CYP27A1*).

Для гомеостаза селена важна селеноцистеин-лиаза (ген *SCLY*), разлагающая L-селеноцистеин до элементного селена и L-аланина.

Заключение

Прогестерон, используемый для профилактики невынашивания, характеризуется многогранным нейропротекторным действием. Многие из генов, активируемых геномным рецептором прогестерона, кодируют белки, ко-факторами которых являются те или иные микронутриенты. Поэтому биологические эффекты прогестерона не могут осуществляться на фоне дефицита специфических витаминов, макро- и микроэлементов. На основании данных полногеномных исследований рецептора прогестерона и системного биологического анализа протеома человека в работе представлена комплексная картина, описывающая нейропротекторные свойства прогестерона в синергизме со специфическими микронутриентами. Этот синергизм поддерживается на всех уровнях клетки (поддержка транскрипции генов в ядре, синтез белка в цитозоле, внутриклеточной передачи сигнала, энергетического метаболизма в митохондриях, реорганизации цитоскелета, синтеза фосфолипидных компонентов клеточной мембраны и др.) и принципиально необходим для деления и дифференциации нейронов в ходе развития мозга плода (рис. 3).

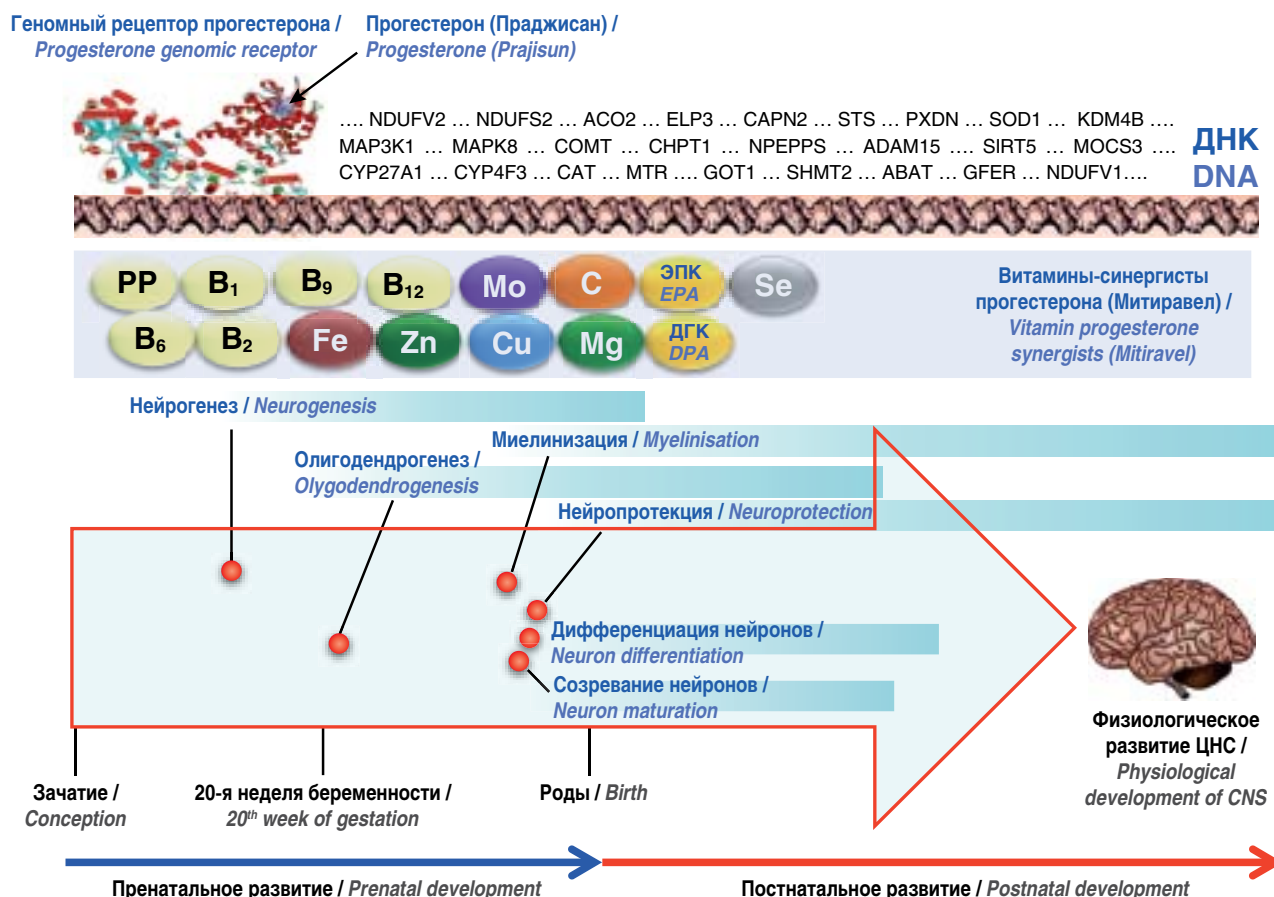


Рис. 3. Синергизм прогестерон-зависимых генов и микронутриентов в реализации программ развития нервной системы плода.

Fig. 3. Synergism of progesterone-dependent genes and micronutrients in realization of the programmes of fetal nervous system development.

Для сохранения беременности наиболее эффективен микронизированный прогестерон (например, препарат Праджисан, пр-во «Сан фармасьютикал индастриз», Индия, произведенный на современном фармацевтическом оборудовании по стандарту GMP [40]). Потенцирование нейропротекторного действия прогестерона может быть достигнуто применением молибден-содержащего витаминно-минерального комплекса для беременных «Митеравел плюс с Омега-3, витаминами и минералами», содержащий практически все микронутриенты-синергисты прогестерона, установленные в настоящем исследовании: молибден (30 мкг), железо (20 мг), цинк (11 мг), магний (90 мг), медь (1 мг), йод (140 мкг), селен (30 мкг), хром (10 мкг), витамины В₁ (1,4 мг), В₂ (1,4 мг), РР (10 мг), В₆ (1,90 мг), В₁₂ (2,60 мкг), фолиевую кислоту (500 мкг), витамины С (70 мг), D₃ (200 МЕ), Е (15 мг), биотин (30 мкг), бета-каротин (2 мг), а также докозагексановую (240 мг) и эйкозапентаеновую кислоту (60 мг) [41].

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-07-00944.

Financial support

The work was conducted under the research grant of the Russian Foundation for Basic Research No 18-07-00944.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- 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
- Pluchino N, Russo M, Genazzani AR. The fetal brain: role of progesterone and allopregnanolone. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Jul 1;27(1):29-34X. DOI: 10.1515/hmbci-2016-0020
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Галустьян АН, Тапильская НИ. Механизмы нейропротекторного действия прогестерона: полногеномный анализ. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(5):48-60. / Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Galustyan AN, Tapilskaya NI. Mechanisms of neuroprotective action of progesterone: whole genome analysis. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(5):48-60. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-48-60 (In Russian).
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетрашвили НК, Тапильская НИ. Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(4):83-94. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetraushvili NK, Tapilskaya NI. A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(4):83-94. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94 (In Russian).
- Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. *Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. / Gromova OA, Torshin IYu. *Mikro-nutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo*. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2019. (In Russian).
- 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).
- 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.
- 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.
- 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 (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-96.
- Damdimpoulos AE, Miranda-Vizuete A, Treuter E, Gustafsson JA, Spyrou G. An alternative splicing variant of the selenoprotein thioredoxin reductase is a modulator of estrogen signaling. *J Biol Chem*. 2004 Sep 10;279(37):38721-9. DOI: 10.1074/jbc.M402753200. Epub 2004 Jun 14.
- Anderson DD, Quintero CM, Stover PJ. Identification of a de novo thymidylate biosynthesis pathway in mammalian mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Sep 13;108(37):15163-8. DOI: 10.1073/pnas.1103623108. Epub 2011 Aug 26.
- Giardina G, Brunotti P, Fiascarelli A, Cicalini A, Costa MG, Buckle AM, et al. How pyridoxal 5'-phosphate differentially regulates human cytosolic and mitochondrial serine hydroxymethyltransferase oligomeric state. *FEBS J*. 2015 Apr;282(7):1225-41. DOI: 10.1111/febs.13211. Epub 2015 Feb 13.
- D'Aniello A, Fisher G, Migliaccio N, Cammisia G, D'Aniello E, Spinelli P. Amino acids and transaminases activity in ventricular CSF and in brain of normal and Alzheimer patients. *Neurosci Lett*. 2005 Nov 4;388(1):49-53. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.06.030
- Korotchkina LG, Patel MS. Mutagenesis studies of the phosphorylation sites of recombinant human pyruvate dehydrogenase. Site-specific regulation. *J Biol Chem*. 1995 Jun 16;270(24):14297-304. DOI: 10.1074/jbc.270.24.14297
- Arnaoutov A, Dasso M. Enzyme regulation. IRBIT is a novel regulator of ribonucleotide reductase in higher eukaryotes. *Science*. 2014 Sep 19;345(6203):1512-5. DOI: 10.1126/science.1251550
- Creppe C, Malinowskaya L, Volvert ML, Gillard M, Close P, Malaise O, et al. Elongator controls the migration and differentiation of cortical neurons through acetylation of alpha-tubulin. *Cell*. 2009 Feb 6;136(3):551-64. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.043. Epub 2009 Jan 29.
- Kim JH, Lane WS, Reinberg D. Human Elongator facilitates RNA polymerase II transcription through chromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Feb 5;99(3):1241-6. DOI: 10.1073/pnas.251672198. Epub 2002 Jan 29.
- Murray J, Zhang B, Taylor SW, Oglesbee D, Fahy E, Marusich MF, et al. The subunit composition of the human NADH dehydrogenase obtained by rapid one-step immunopurification. *J Biol Chem*. 2003 Apr 18;278(16):13619-22. DOI: 10.1074/jbc.C300064200. Epub 2003 Feb 28.
- Takeuchi A, Miyamoto T, Yamaji K, Masuho Y, Hayashi M, Hayashi H, et al. A human erythrocyte-derived growth-promoting factor with a wide target cell spectrum: identification as catalase. *Cancer Res*. 1995 Apr 1;55(7):1586-9.
- Tumber A, Nuzzi A, Hookway ES, Hatch SB, Velupillai S, Johansson C, et al. Potent and Selective KDM5 Inhibitor Stops Cellular Demethylation of H3K4me3 at Transcription Start Sites and Proliferation of MM1S Myeloma Cells. *Cell Chem Biol*. 2017 Mar 16;24(3):371-80. DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.02.006. Epub 2017 Mar 2.
- Goren MA, Fox BG. Wheat germ cell-free translation, purification, and assembly of a functional human stearyl-CoA desaturase complex. *Protein Expr Purif*. 2008 Dec;62(2):171-8. DOI: 10.1016/j.pep.2008.08.002. Epub 2008 Aug 15.

22. Zhang S, Yang Y, Shi Y. Characterization of human SCD2, an oligomeric desaturase with improved stability and enzyme activity by cross-linking in intact cells. *Biochem J*. 2005 May 15;388(Pt 1):135-42. DOI: 10.1042/BJ20041554
23. Christmas P, Jones JP, Patten CJ, Rock DA, Zheng Y, Cheng SM, et al. Alternative splicing determines the function of CYP4F3 by switching substrate specificity. *J Biol Chem*. 2001 Oct 12;276(41):38166-72. DOI: 10.1074/jbc.M104818200. Epub 2001 Jul 18.
24. Harmon SD, Fang X, Kaduce TL, Hu S, Raj Gopal V, Falck JR, et al. Oxygenation of omega-3 fatty acids by human cytochrome P450 4F3B: effect on 20-hydroxyeicosatetraenoic acid production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Sep;75(3):169-77. DOI: 10.1016/j.plefa.2006.05.005. Epub 2006 Jul 3.
25. Chen J, Song J, Yuan P, Tian Q, Ji Y, Ren-Patterson R, et al. Orientation and cellular distribution of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in cortical neurons: implications for drug development. *J Biol Chem*. 2011 Oct 7;286(40):34752-60. DOI: 10.1074/jbc.M111.262790. Epub 2011 Aug 16.
26. Xia Y, Wu Z, Su B, Murray B, Karin M. JNK1 organizes a MAP kinase module through specific and sequential interactions with upstream and downstream components mediated by its amino-terminal extension. *Genes Dev*. 1998 Nov 1;12(21):3369-81. DOI: 10.1101/gad.12.21.3369
27. Ye B, Yu WP, Thomas GM, Hagan RL. GRASP-1 is a neuronal scaffold protein for the JNK signaling pathway. *FEBS Lett*. 2007 Sep 18;581(23):4403-10. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.08.008. Epub 2007 Aug 14.
28. Dai R, Frejtag W, He B, Zhang Y, Mivechi NF. c-Jun NH2-terminal kinase targeting and phosphorylation of heat shock factor-1 suppress its transcriptional activity. *J Biol Chem*. 2000 Jun 16;275(24):18210-8. DOI: 10.1074/jbc.M000958200
29. Oyama N, Iwatsuki K, Satoh M, Akiba H, Kaneko F. Dermal fibroblasts are one of the therapeutic targets for topical application of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: the possible involvement of transforming growth factor-beta induction. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1140-8. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03880.x
30. Kinoshita A, Fukumaki Y, Shirahama S, Miyahara A, Nishimura G, Haga N, et al. TGFBI mutations in four new families with Camurati-Engelmann disease: confirmation of independently arising LAP-domain-specific mutations. *Am J Med Genet A*. 2004 May 15;127A(1):104-7. DOI: 10.1002/ajmg.a.20671
31. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005 Mar;37(3):275-81. DOI: 10.1038/ng1511. Epub 2005 Jan 30.
32. Sanchez-Sanchez F, Martinez-Redondo F, Aroca-Aguilar JD, Coca-Prados M, Escibano J. Characterization of the intracellular proteolytic cleavage of myocilin and identification of calpain II as a myocilin-processing protease. *J Biol Chem*. 2007 Sep 21;282(38):27810-24. DOI: 10.1074/jbc.M609608200. Epub 2007 Jul 24.
33. Cheng G, Salerno JC, Cao Z, Pagano PJ, Lambeth JD. Identification and characterization of VPO1, a new animal heme-containing peroxidase. *Free Radic Biol Med*. 2008 Dec 15;45(12):1682-94. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.009. Epub 2008 Sep 23.
34. Du J, Zhou Y, Su X, Yu JJ, Khan S, Jiang H, et al. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science*. 2011 Nov 11;334(6057):806-9. DOI: 10.1126/science.1207861
35. Lin ZF, Xu HB, Wang JY, Lin Q, Ruan Z, Liu FB, et al. SIRT5 desuccinylates and activates SOD1 to eliminate ROS. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Nov 8;441(1):191-5. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.033. Epub 2013 Oct 16.
36. Kim E, Kwak H, Ahn K. Cytosolic aminopeptidases influence MHC class I-mediated antigen presentation in an allele-dependent manner. *J Immunol*. 2009 Dec 1;183(11):7379-87. DOI: 10.4049/jimmunol.0901489. Epub 2009 Nov 16.
37. 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.
38. Nie H, Zheng Y, Li R, Guo TB, He D, Fang L, et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF-alpha in rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 2013 Mar;19(3):322-8. DOI: 10.1038/nm.3085. Epub 2013 Feb 10.
39. Espert L, Degols G, Lin YL, Vincent T, Benkirane M, Mechti N. Interferon-induced exonuclease ISG20 exhibits an antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol*. 2005 Aug;86(Pt 8):2221-9. DOI: 10.1099/vir.0.81074-0
40. Праджисан, инструкция по применению лекарственного препарата, регистрационный номер ЛП-000698 МЗ РФ. / Pradzhisan, instruktsiya po primeniyu lekarstvennogo preparata, registratsionnyi nomer LP-000698 MZ RF. (In Russian).
41. Реестр свидетельств о государственной регистрации «Митеравел плюс с Омега-3, витаминами и минералами». [доступ 19 сентября 2019 г.] Режим доступа: <https://nevacert.ru/reestr/gos-reestr/ru-77-99-11-003-%D0%B5-001430-04-19-366758> / Reestr svidetel'stv o gosudarstvennoy registratsii «Miteravel plus s Omega-3, vitaminami i mineralami». [accessed 19.09.2019] Available at: <https://nevacert.ru/reestr/gos-reestr/ru-77-99-11-003-%D0%B5-001430-04-19-366758>

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>

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

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
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>

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>

Natalya I. Tapilskaya, 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
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

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
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>