

Простагландини – універсальні біорегулятори в організмі людини (огляд літератури)

О. В. Тимошук, І. С. Лембрик, З. Р. Кочерга

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Останнім часом науковцями різних галузей приділяється величезна увага проблемі простагландинів.

Мета роботи – на основі аналізу даних вітчизняної та закордонної літератури вивчити та систематизувати основні питання структури, біологічної дії, метаболізму простагландинів в організмі людини та застосування їхніх аналогів у фармації.

Простагландини – біологічно активні речовини, близькі за своєю дією до гормонів, але, на відміну від гормонів, синтезуються не в ендокринних залозах, а у клітинах різних тканин організму. Простагландини як універсальні клітинні медіатори поширені в організмі, синтезуються в мінімальних кількостях практично в усіх тканинах, мають як місцевий, так і системний вплив. Для кожного простагландину є свій орган-мішень. За хімічною будовою – невеликі молекули, що належать до ейкозаноїдів – групи жироподібних речовин (ліпідів). Залежно від хімічної структури простагландини поділяються на серії (A, B, C, D, E, F, G, H, I та J) та три групи (1–3); ізомери типу F позначаються додатково буквами α та β . Простагландини володіють надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів і належать до найактивніших біогенних речовин, що виконують в організмі три основні функції: підтримувальну, молекулярну, медіаторну. Більшість простагландинів взаємодіють зі специфічними рецепторами цитоплазматичних мембран, але деякі простагландини (група A) можуть діяти нерцепторно. Запас простагландинів в організмі відсутній, їхній життєвий цикл короткий, вони швидко утворюються у відповідь на вплив біологічних стимуляторів, проявляють свою дію в надзвичайно мізерних кількостях і швидко інактивуються, потрапляючи у кров. У зв'язку з надзвичайно швидким розпадом в організмі простагландини діють здебільшого поблизу місця їхньої секреції. Препарати простагландинів та їхніх похідних використовують в експериментальній і клінічній медицині для переривання вагітності та стимуляції пологової діяльності, терапії виразки шлунка, бронхіальної астми, деяких серцево-судинних захворювань, вроджених вад серця в новонароджених, глаукоми, атеросклерозу, ревматичних, неврологічних захворювань, у разі хвороби нирок, цукрового діабету, корекції гемостазу, як антикоагулянти при операціях зі штучним кровообігом, а також при гемодіалізі.

Висновки. Простагландини – найактивніші універсальні біогенні речовини в організмі людини з надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів. Вони мають як місцевий, так і системний вплив, реалізують свою дію різноманітними шляхами, їхні рецептори містяться практично в усіх органах організму, для кожного простагландину є свій орган-мішень. Через відзначені властивості простагландини широко застосовуються в медицині, фармації. Незважаючи на активні дослідження в цьому напрямі, в науковців залишається багато питань щодо механізмів дії, функцій простагландинів та їхніх аналогів в організмі людини.

Ключові слова:
простагландини,
ейкозаноїди,
циклоксігеназа,
цитопротекція,
запалення.

**Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 1(106). –
С. 121–127**

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.1.122129

E-mail:
irunka80@ukr.net

Простагландины – универсальные биорегуляторы в организме человека (обзор литературы)

О. В. Тимошук, И. С. Лембрик, З. Р. Кочерга

В последнее время учеными разных отраслей уделяется огромное внимание проблеме простагландинов.

Цель работы – на основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы изучить и систематизировать основные вопросы структуры, биологического действия, метаболизма простагландинов в организме человека и применение их аналогов в фармации.

Простагландины – биологически активные вещества, близкие по своему действию к гормонам, но, в отличие от гормонов, они синтезируются не в эндокринных железах, а в клетках различных тканей организма. Простагландины как универсальные клеточные медиаторы широко распространены в организме, синтезируются в минимальных количествах практически во всех тканях, имеют как местное, так и системное воздействие. Для каждого простагландина существует свой орган-мишень. По химическому строению они – небольшие молекулы, относящихся к эйкозаноидам – группе жироподобных веществ (липидов). В зависимости от химической структуры простагландини делятся на серии (A, B, C, D, E, F, G, H, I и J) и три группы (1–3); изомеры типа F обозначаются дополнительно буквами α и β . Простагландины обладают чрезвычайно широким спектром физиологических эффектов, относятся к самым активным биогенным веществам, выполняют в организме три основные функции: поддерживающую, молекулярную, медиаторную. Большинство простагландинов взаимодействуют со специфическими рецепторами цитоплазматических мембран, однако некоторые простагландины (группа A) могут действовать нерцепторно. Запас простагландинов в организме отсутствует, жизненный цикл их короткий, они быстро образуются в ответ на воздействие биологических стимуляторов, проявляют свое действие в чрезвычайно скудных количествах и быстро инактивируются, попадая в кровь. В связи с чрезвычайно быстрым распадом в организме простагландини действуют в основном вблизи места их секреции. Препараты простагландинов и их производные используют в экспериментальной и клинической медицине для прерывания беременности и стимуляции родовой деятельности, терапии язвы желудка, бронхиальной астмы, некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, врожденных пороков сердца у новорожденных, глаукомы, атеросклероза, ревматических, неврологических заболеваний, болезней почек, сахарном диабете, коррекции гемостаза, как антикоагулянты при операциях с искусственным кровообращением, а также при гемодиализе.

Ключевые слова:
простагландины,
эйкозаноиды,
циклооксигеназа,
цитопротекция,
воспаление.

**Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 1(106). –
С. 121–127**

Выводы. Простагландины – самые активные универсальные биогенные вещества в организме человека с чрезвычайно широким спектром физиологических эффектов. Они имеют как местное, так и системное воздействие, реализуют свое действие различными путями, их рецепторы содержатся практически во всех органах организма, для каждого простагландина существует свой орган-мишень. Указанные свойства простагландинов отражаются в их широком применении в медицине и фармации. Несмотря на активные исследования в данном направлении, у ученых остается много вопросов относительно механизмов действия, функций простагландинов и их аналогов в организме человека.

Key words:

prostaglandins, eicosanoids, cyclooxygenase, cytoprotection, inflammation.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (1), 121–127

Prostaglandins – universal biological regulators in the human body (literature review)

O. V. Tymoshchuk, I. S. Lembryk, Z. R. Kocherga

Recently, researchers of different industries pay great attention to the problem of prostaglandins.

Objective: to study and systematize the basic questions of structure, biological action and metabolism of prostaglandins in the human body and using their analogues in pharmacy through the domestic and foreign literature data analysis.

Prostaglandins – biologically active substances which are similar in effect to hormones, but are synthesized in cells of different tissues. Prostaglandins as universal cellular mediators are widely distributed in the body, synthesized in small amounts in almost all tissues, have both local and systemic effects. For each prostaglandin there is a target organ. On chemical structure they are small molecules related to eicosanoids – a group of fat-like substances (lipids). Depending on the chemical structure prostaglandins are divided into series (A, B, C, D, E, F, G, H, I and J) and three groups (1–3); type F isomers are to be indicated by additional letters α and β . Prostaglandins have an extremely wide range of physiological effects in the body and have three main functions: supporting, molecular, neurotransmitter. Most prostaglandins interact with specific receptors of plasma membranes, but some prostaglandins (group A) can act without receptors. There is no stock of prostaglandins in the body, their life cycle is short, and they are quickly produced in response to biological stimulants exposure, have their effect in extremely small quantity and are rapidly inactivated in the bloodstream. Due to the extremely rapid breakdown of prostaglandins in the body they work near their place of secretion. Preparations of prostaglandins and their derivatives are used in experimental and clinical medicine for abortion and induction of labor, treatment of stomach ulcers, asthma, certain heart diseases, congenital heart defects in newborns, glaucoma, atherosclerosis, rheumatic and neurological diseases, kidney diseases, diabetes mellitus, and hemostasis correction as anticoagulants during surgery with extracorporeal circulation, as well as hemodialysis.

Conclusions. Prostaglandins are the most active universal nutrients in the human body with an extremely wide range of physiological effects. They have both local and systemic effects, act via various ways, their receptors are present in almost all organs of the human body, and each prostaglandin has a target organ. These properties of prostaglandins appear in their wide use in medicine and pharmacy. Despite intensive research in this field, the scientists have still a lot of questions about the mechanisms of action, prostaglandins and their analogues role in human organism.

Швидке зростання гострої та хронічної патології різних органів і систем є чи не найважливішою медико-соціальною проблемою останніх десятиліть у всьому світі. Тому актуальним є пошук нових, різноспрямованих, проте ефективних шляхів вирішення цього питання.

У такому аспекті великий науковий інтерес являють собою простагландини (PG). Майже півстоліття минуло з того часу, коли з'явилися перші публікації про структуру та фізіологічну активність цих речовин, однак вивчення процесів PG-рецепторної взаємодії та розуміння їхньої ролі в біологічних процесах є надбанням останнього десятиліття XX сторіччя [6].

Величезна увага до проблеми PG хіміків, фізіологів, біохіміків, фармакологів, клініцистів, безперечно, пов'язана з високою біологічною активністю цих сполук, їхньою прямою чи опосередкованою участю в багатьох фізіологічних процесах.

Мета роботи

На підставі аналізу даних вітчизняної та закордонної літератури вивчити й систематизувати основні питання структури, біологічної дії, функцій, метаболізму простагландинів в організмі людини та застосування їхніх аналогів у фармації.

Історія відкриття. Вперше біологічна дія PG описана в 30-х роках XX століття шведським ученим Ульфом фон Ейлером (U. Euler), який виявив їх в екстрактах із простати (звідси й назва цих сполук, оскільки спочатку

вважали, що PG виробляються тільки в передміхуровій залозі). У 1960 році PG вперше були виділені в чистому кристалічному вигляді учнем Ейлера, шведським хіміком Суне Бергстромом (S. Bergstrom) із заморожених везикулярних залоз баранів та їхньої сім'яної рідини. Використовуючи новітні аналітичні методи, Бергстром зі співробітниками в 1962 році встановили хімічну структуру двох сполук, що були визначені як PGE та PGF. Перший із них легко видалявся із суміші ефіром (Ether), другий – так званім фосфатним буфером (Fosphate). Перші букви цих шведських назв і були враховані в термінології PG. Інший шведський вчений, Б. Самуельсон (B. Samuelson), відкрив біохімічні механізми їхнього синтезу та метаболізму. У 1970 році A. Robert et al. в експерименті встановили захисну роль PG щодо слизової оболонки шлунка (СОШ) за впливу різноманітних токсичних речовин, що не залежала від кислотопродукції. Ця властивість PG, котрі є найактивнішими медіаторами захисту СОШ від агресивних чинників, була названа цитопротекцією. У 1971 році англійський дослідник Дж. Вейн повідомив, що аспірин і близький до нього за структурою індометацин блокують синтез PG. Очевидно, протизапальна та жарознижувальна дія цих лікувальних засобів визначається саме пригніченням синтезу PG [19].

Нині науковці вважають, що ці сполуки відіграють провідну роль як у запальних процесах, так і в підйомі температури тіла. На визнання важливості цих відкриттів Вейн, Бергстром і Самуельсон отримали в 1982 році Нобелівську премію з фізіології та медицини.

Будова, синтез та номенклатура простагландинів. PG – біологічно активні речовини, близькі за своєю дією до гормонів, але, на відміну від гормонів, синтезуються не в ендокринних залозах, а у клітинах різних тканин організму. PG як універсальні клітинні медіатори широко поширені в організмі, синтезуються в мінімальних кількостях практично в усіх тканинах (майже 1 мг/добу), зокрема й у стінках кровоносних судин, мають як місцевий, так і системний вплив. Для кожного простагландину є свій орган-мішень.

За хімічною будовою PG – невеликі молекули, що належать до ейкозаноїдів – групи жироподібних речовин (ліпідів). До цієї групи належать також сполуки з подібною хімічною структурою – лейкотрієни, що відіграють роль у запальних процесах та алергічних реакціях, і тромбосани, які беруть участь у згортанні крові. Усі ейкозаноїди утворюються із загального попередника – арахідонової кислоти, що належить до класу ненасичених жирних кислот та утворюється з фосфоліпідів мембран клітин під впливом ферменту – фосфоліпази A2. Це – ключова реакція в утворенні простагландинів. Встановлено, що багато речовин, які стимулюють синтез простагландинів, здійснюють насамперед стимулюючий вплив на активність цього ферменту. Для активації його необхідні іони кальцію та ц-АМФ, що викликають фосфорилування ферменту. Фосфоліпаза A2 знаходиться в лізосомах, тому усі впливи, що призводять до ушкодження лізосом, викликають вихід фосфоліпази A2 з лізосом і підвищують можливість утворення арахідонової кислоти, з якої утворюються чотири групи PG: лейкотрієни, власне PG, тромбосани та простацикліни. Лейкотрієни утворюються під впливом ферменту ліпооксигенази, інші три групи PG – з арахідонової кислоти під впливом ферменту циклооксигенази (ЦОГ), або простагландинсинтетази, що перетворює арахідонову кислоту спочатку в PGG₂, а його – у PGH₂, які є ендопероксидами PG. Є два основні підкласи ЦОГ: ЦОГ-1 (структурна) постійно присутня в більшості тканин, а другий ізофермент – ЦОГ-2 (індукована) активується під час запалення. Надалі шляхи синтезу розходяться: з ендопероксида PGH₂ під впливом тромбосансинтетази утворюються тромбосани, під впливом ферменту простациклінсинтетази – простацикліни, а під впливом ферменту простагландинсинтетази утворюються PG типу PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} та PGD₂ [11, 19]. ЦОГ, що викликає утворення PG, простациклінів і тромбосанів, може змінювати свою активність під впливом низки факторів. Зокрема, нестероїдні протизапальні речовини типу аспірину, індометацину викликають блокаду активності цього ферменту, а отже, сприяють зниженню синтезу PG. Це лежить в основі їхньої протизапальної дії [2, 8]. ЦОГ-1 експресується на низькому рівні, бере участь у забезпеченні цитопротекторних процесів у слизовій оболонці органів травлення, регулює її цілісність, контролює вироблення простагландинів, функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, тоді як експресія ЦОГ-2 здебільшого зростає при запаленні, канцерогенезі під дією цитокінів, факторів росту, бактеріальних полісахаридів [5, 8, 22].

Молекули PG складаються з 20 атомів вуглецю, що утворюють п'ятичленне кільце з приєднаними до нього двома ланцюгами – з семи та восьми атомів вуглецю.

Залежно від хімічної структури цих ланцюгів, PG належать до тієї чи іншої серії (A, B, C, D, E, F, G, H, I та J). У кожну серію входять кілька PG, що відрізняються розміщенням атомів і хімічних зв'язків у бокових ланцюгах. За кількістю подвійних зв'язків PG поділяються на три групи, котрі позначаються індексами 1, 2 та 3. Ізомери PG типу F позначаються додатково буквами α та β, що вказують на конфігурацію гідроксильної групи при дев'ятому атомі вуглецю C9.

Функції простагландинів в організмі. Питання фізіологічних ефектів PG в організмі людини досі відкриті, в науковій літературі з'являються нові дані про функції цих сполук. На відміну від класичних гормонів PG володіють надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів, належать до найактивніших біогенних речовин, що виконують в організмі три основні функції: підтримувальну, (підтримання нормального рівня фізіологічних і біохімічних процесів), молекулярну (зміна активності інших механізмів регуляції), медіаторну (посередництво впливу на клітини інших біологічно активних речовин). Найбільш вивченими на цей час є PGE₁, PGE₂ та PGF_{2α}. До основних біологічних функцій PG належать:

- вплив на скоротливу діяльність матки – їхнє введення викликає переривання вагітності будь-якого терміну. Під дією PG підвищується тонус верхнього сегмента матки, нижній сегмент залишається неактивним. Вони мають вазодилатувальний ефект; підвищують проникність стінки судин; сприяють надходженню з материнського кровотоку в шийку матки нейтрофілних гранулоцитів та інтерлейкіну восьмого типу; сприяють деградації цервікального колагену; розм'якшують і сприяють релаксації шийки матки; підвищують скорочувальну активність міометрію; сприяють підвищенню синтезу та рівня окситоцину [4, 23];

- під впливом PG відбувається просування яйцеклітини матковою трубою [9, 13];

- PG гальмують продукцію прогестерону в жовтому тілі;

- важлива роль PG у механізмі менструальної кровотечі. Вони посилюють скорочення матки, сприяють відшаруванню слизової оболонки та вчасному припиненню кровотечі [9, 13];

- порушення синтезу та інактивації PG є причиною функціональної альгодисменореї, оскільки призводить до спастичних скорочень міометрію та артеріол, що викликає біль ішемічного характеру [13];

- PG впливають на рухливість сперматозоїдів;

- беруть участь у підтримці гомеостазу організму;

- PG є компонентом стрес-лімітуючої системи, знижують інтенсивність стрес-реакції внаслідок зменшення чутливості органів до адреналіну та норадреналіну, беруть участь у регуляції симпатичних процесів і розглядаються як внутрішньоклітинні посередники медіаторних і гуморальних впливів [5, 10];

- беззаперечним є вплив PG на гладку мускулатуру трахеї, бронхів, шлунково-кишкового тракту, кровоносних судин [7];

- PG є медіаторами запалення, здебільшого в початковій фазі імунної відповіді (сприяють підвищенню проникності стінок капілярів), здатні пригнічувати функцію лімфоцитів, вони посилюють запальну реакцію, що викликана опіками та іншими пошкодженнями [6, 7];

- беруть участь у виникненні алергічних реакцій [19];
- PG зумовлюють підвищення температури тіла внаслідок зміни «установки» в центрах терморегуляції;
- беруть участь у впливі на больові рецептори, виявляють седативну та транквілізуючу дію;
- підвищують стійкість гастродуоденальної слизової оболонки, зменшуючи секрецію соляної кислоти, пепсину, знижуючи кислотність шлункового соку, збільшуючи кровопостачання слизової оболонки, стимулюючи синтез бікарбонатів і слизу, тим самим забезпечуючи цитопротекцію [8];
- посилюють скорочення кишечника, шлунка, стимулюють блювання та пронос. У тонкій кишці ЦОГ-1 ідентифікована в тучних клітинах і клітинах Бруннерових залоз, міжцентральних нейронах сплетіння Мейснера та Ауербаха, гладком'язових клітинах та артеріолах, тоді як ЦОГ-2 локалізується в капілярах, венулах і базальних гранулоцитах [5,6];
- PG стимулюють секрецію ферментів підшлунковою залозою, запобігають розвитку запальних змін у підшлунковій залозі, поліпшують її кровопостачання [1];
- у новонароджених PG регулюють закриття пуповинних судин та артеріальної протоки;
- беруть участь у процесах тромбоемболії;
- PG відіграють важливу роль у регуляції функції нирок. До найважливіших реномедулярних PG належать PGE_2 та PGA_2 (медулін), що викликають перерозподіл внутрішньониркового кровотоку (посилюють його в корковому шарі та зменшують у мозковій речовині) [17, 18];
- PG підсилюють виділення іонів натрію із сечею, що сприяє виведенню з організму води й електролітів;
- змінюють тонус судин, здійснюють вплив на рівень артеріального тиску, проявляючи антигіпертензивну дію, що реалізована на рівні мікроциркуляторного річища [6];
- PG мають здатність попереджати та ліквідувати порушення серцевого ритму, підвищувати силу серцевих скорочень;
- PG впливають на різні залози внутрішньої секреції, вважають, що вони здатні опосередковувати та модулювати дію низки гормонів на клітини (ліквідує здатність гормонів стимулювати розпад жирів);
- підвищують звільнення з гіпофіза лютеїнізувального, соматотропного, тиреотропного (ТТГ) й адренокортикотропного гормонів;
- зменшують викид адреналіну з наднирників, викликають збільшення вмісту кортикостерону в периферичній крові та наднирниках при одночасному зниженні холестерину та аскорбінової кислоти. Дія PG на наднирники здійснюється як прямим шляхом, так і опосередковано (через вплив на гіпоталамус та гіпофіз);
- у щитоподібній залозі PG імітують різноманітні біологічні ефекти ТТГ. PGE стимулюють утворення колоїду, окислення глюкози, зв'язування йоду з білком. Так само як і ТТГ, PG збільшують у щитоподібній залозі вміст цАМФ, активуючи аденілатциклази.
- PG здатні порушити динамічну рівновагу активності перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи організму [6];
- PG є сильними локальними регуляторами клітинного імунітету;
- ці біологічно активні речовини здатні впливати

на ліполіз [1,24], а також мають значення в розвитку атеросклерозу [14].

– будучи медіаторами запалення у тканинах очного яблука, PG можуть посилювати ексудативні процеси та гіперемію, викликати скорочення сфінктера зіниці. Крім того, змінюється проникність гематоофтальмічного бар'єра, що може сприяти розвитку набряку макули;

– у гострому періоді кишкових інфекцій реєструється підвищення рівнів PG у крові хворих, що відповідає гострій фазі системної запальної відповіді [3,6];

– є повідомлення про роль PG в онкогенезі, але цей напрям ще вивчається [12,19];

– розвиток важких патологічних станів супроводжується порушенням синтезу PG.

Отже, PG здійснюють свій вплив на всі органи та системи організму людини.

Біологічні ефекти окремих простагландинів. Відомо майже 20 різних PG, до того ж різні їхні типи можуть діяти як синергісти чи антагоністи [19].

Зокрема, PGA_1 володіє протівірусною дією вже на ранніх стадіях запального процесу, виявляє протипухлинний ефект, впливає на клітинний імунітет.

PGA_2 посилює фагоцитоз.

PGE_1 здатний розслабляти гладку мускулатуру бронхів, запобігає тромбоемболії, збільшує ферментативний, зменшує неферментативний фібриноліз, запобігає розпаду жирів, впливає на функцію аденілатциклази – ферменту-посередника між гормонами та клітиною, стимулюючи чи пригнічуючи її [7]. Крім того, він є основним простагландином, що бере участь у явищі цитопротекції. Натепер точний механізм дії цитопротекторних простагландинів залишається невідомим, але для пояснення цього явища запропоновані такі можливі варіанти: стимулююча дія цих речовин щодо вироблення шлункового слизу та секреції бікарбонатів, зниження секреції соляної кислоти та пепсину, посилення мікроциркуляції та збільшення сульфгідрильних сполук у слизовій оболонці шлунка, зниження зворотної дифузії вільних іонів водню, посилення клітинної проліферації поверхневих клітин. Під час досліджень з'ясовано, що простагландини не здатні захистити поверхневий шар епітелію слизової оболонки від дії подразника, тільки запобігають ушкодженню глибших шарів внаслідок стимуляції міграції клітин слизової оболонки з непошкоджених ділянок [8]. Препарати PGE_1 застосовуються у вагітних із бронхіальною астмою [20]. Препарати PGE_1 перешкоджають закриттю артеріальної протоки в новонароджених, застосовуються тимчасово для забезпечення кровотоку в ній при дуктус-залежних вроджених вадах серця до оперативного лікування.

PGE_2 знижує системний артеріальний тиск, розширює дрібні судини, поліпшує мікроциркуляцію в різних органах, розслабляє гладку мускулатуру бронхів, підвищує активність неферментативного фібринолізу, знижує та приводить до норми підвищену внаслідок патологічного стану агрегацію еритроцитів, поліпшує оксигенацію крові, має гіпералгезивні властивості, поліпшує мозковий кровообіг, запобігає порушенню пам'яті, знижує ліполіз, відновлює регенеративні процеси в нирках [1,15–18,24]. Тепер встановлено, що PGE_2 має основне значення для захисту слизової оболонки шлунка, що підтверджується

й нашими власними дослідженнями. Простагландини виділяються головними, додатковими та парієтальними (обкладовими) клітинами. PGE_2 забезпечує захист слизової оболонки травного каналу шляхом збільшення секреції слизу та гідрокарбонатів, а також пригнічення активності парієтальних клітин і, як наслідок, – зниження продукції хлористоводневої кислоти. PGE_2 є важливим медіатором таких біологічних функцій, як регулювання імунних реакцій, репродуктивної функції. У разі запального процесу PGE_2 бере участь в усіх процесах, що призводять до класичних ознак запалення: почервоніння, набряк, біль. Почервоніння та набряк є результатом збільшення кровотоку в запальній тканині через PGE_2 -опосередковане збільшення артеріальної ділятатії та підвищення проникності мікросудин. Біль виникає від дії PGE_2 на периферичні сенсорні нейрони та на центральні ділянки в межах спинного та головного мозку. PGE_2 також опосередковує брадикінін-індуковану нейропротекцію під час нейрозапалення [19]. Крім того, має імуномодулювальні властивості та вплив на ріст, структуру кісток.

$\text{PGF}_{2\alpha}$ підвищує артеріальний тиск, скорочує мускулатуру бронхів (бере участь у розвитку бронхіальної астми), збільшує ферментативний, зменшує неферментативний фібриноліз, зменшує кровоплин в органах, зменшує насичення крові киснем, потенціює агрегацію тромбоцитів, погіршує мозковий кровообіг [19]. $\text{PGF}_{2\alpha}$ відіграє важливу роль у репродуктивній функції людини, овуляції, лютеолізі, скороченні гладких м'язів матки. Також він істотно впливає на функцію нирок, має значення при дисфункції міокарда, черепно-мозковій травмі та болеві. Роль $\text{PGF}_{2\alpha}$ при гострому та хронічному запаленнях відкриває можливості для розробки нових протизапальних препаратів [19].

PGI_2 є одним із найважливіших простаноїдів, який регулює гомеостаз серцево-судинної системи. Основним джерелом їхнього синтезу є судинні клітини (ендотеліальні клітини, клітини гладких м'язів судин та ендотеліальних клітин-попередників). PGI_2 є потужним судинорозширювальним засобом, інгібітором агрегації тромбоцитів, адгезії лейкоцитів, має антимітогенну активність. На додаток до серцево-судинних ефектів, PGI_2 є важливим медіатором набряку та болю, котрі супроводжують гостре запалення. PGI_2 швидко виробляється після пошкодження тканин або запалення, присутній у високих концентраціях у вогнищі запалення. PGI_2 – найпоширеніший простаноїд у синовіальній рідині при артритах; має вплив на імунну відповідь і здатен пригнічувати алергічне запалення [19]. Поряд із PGE_2 забезпечує цитопротекцію слизової оболонки травного тракту внаслідок підтримання адекватного кровообігу, стабілізації мембрани тучних клітин і лізосом, пригнічення утворення вільних радикалів і ферментів.

PGD_2 – один з основних ейкозаноїдів, що синтезується як в центральній нервовій системі, так і в периферичних тканинах, виявляє ефекти під час запальних і гомеостатичних реакцій. У головному мозку PGD_2 бере участь у регуляції сну та інших видів діяльності центральної нервової системи, включаючи і сприйняття болю. Асоціюється з протизапальними ефектами імунологічної відповіді під час запальних та атопічних процесів, зокрема при гіперреактивності бронхів, брон-

хіальній астмі, алергії. Крім того, вважається, що PGD_2 може грати певну роль у розвитку атеросклерозу [19]. Також PGD_2 здатен посилювати ліполіз [24].

PG типів A, J і D виявляють противірусну дію, крім того, є повідомлення про їхню високу протипухлинну активність.

Однак, враховуючи те, що дослідження PG продовжуються, цілком природно, що це далеко не повний список біологічних ефектів цих унікальних речовин.

Механізми дії. PG виявляють не тільки односторонній вплив, перебуваючи в тісній та активній взаємодії з іншими біологічно активними речовинами, вони самі є джерелом впливу. Так, естрогени та окситоцин посилюють дію PG, прогестерон і пролактин мають гальмівну активність. Потужною антипростагландиною здатністю володіють нестероїдні протизапальні препарати. Цим пояснюється їх пошкоджувальний вплив на слизову оболонку шлунка [2,8].

Механізми фізіологічної дії PG різноманітні та водночас пояснюють універсальність дії цих сполук. PG взаємодіють зі специфічними рецепторами цитоплазматичних мембран (PG-рецептори), що призводить до зміни (збільшення чи зменшення) концентрації внутрішньоклітинних циклічних нуклеотидів – вторинних месенджерів і регуляторів обміну речовин на субклітинному рівні [19]. Ідентифіковано 9 типів простагландинових рецепторів, що пов'язані з G-білками. DP-1,2 – рецептори PGD_2 1 і 2 підтипів; EP-1, 2, 3, 4 – рецептори PGE_2 1, 2, 3, 4 підтипів; FP – рецептор $\text{PGF}_{2\alpha}$; IP – рецептор PGI_2 . PG мають здатність проникати через мембрани (включаючи гематоенцефалічний бар'єр) і зв'язуватися з внутрішньоклітинними компонентами, впливаючи, наприклад, на синтез ДНК. Деякі PG індують перенесення катіонів через біологічні мембрани, змінюючи тим самим фізіологічний стан клітин [19]. Крім того, деякі PG (група A) можуть діяти нерелевантно шляхом зміни внутрішньоклітинної компартменталізації, регуляції експресії генів і зв'язування з клітинними білками, що передбачає наявність систем транспорту цієї сполуки з позаклітинного простору у клітину, а з цитозолу – у клітинне ядро. Однак дослідження щодо механізму дії PG тривають, вважається, що наявні ще досі невідомі шляхи біологічної дії цих сполук.

Запас PG в організмі відсутній, життєвий цикл їх короткий, швидко утворюються у відповідь на вплив біологічних стимуляторів, проявляють свою дію в надзвичайно мізерних кількостях і швидко інактивуються, потрапляючи у кров, період напівжиття їх становить 20–30 секунд. У зв'язку з надзвичайно швидким розпадом в організмі PG діють, на відміну від гормонів, здебільшого поблизу місця їхньої секреції.

Катаболізм PG починається з їхнього окислення НАД-залежною 15-оксипростагландиндегідрогеназою, що виявлена в цитозолі багатьох клітин організму. Найвища активність цього ферменту виявляється у тканинах легень, плаценти, печінки, нирок. Утворені 15-оксипростагландини швидко відновлюються до 13,14-дигідропохідних, які надалі піддаються окисленню. Відомі ферменти, що каталізують взаємоперетворення PG (наприклад, PGE_2 в $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGA_2 в PGC_2). Виводяться кінцеві неактивні метаболіти PG нирками, їхня кількість у сечі може сягати 330 мкг/добу.

Отже, PG виявляють свою дію швидко та коротко, що може бути в основі для розроблення лікарських речовин із відповідною тривалістю дії.

Застосування в медицині. Препарати PG та їхні похідні використовують в експериментальній, клінічній медицині для переривання вагітності та стимуляції пологової діяльності, терапії виразки шлунка, бронхіальної астми, деяких серцево-судинних захворювань, вроджених вад серця в новонароджених, глаукоми, атеросклерозу, ревматичних, неврологічних захворювань, хворобах нирок, цукровому діабеті, корекції гемостазу, як антикоагулянти при операціях зі штучним кровообігом, а також при гемодіалізі [10,21]. Однак розроблення препаратів на основі простагландинів продовжується, відкриваються все нові ефекти дії та синтезу цих речовин.

Висновки

1. Простагландини – найактивніші універсальні біогенні речовини в організмі людини з високою біологічною активністю, надзвичайно широким спектром фізіологічних ефектів. Вони мають як місцевий, так і системний вплив, реалізують свою дію різноманітними шляхами, їхні рецептори містяться практично в усіх органах організму, для кожного простагландину є свій орган-мішень. Відзначені властивості простагландинів проявляються в їхньому широкому застосуванні в медицині та фармації.

2. У науковців залишається багато запитань щодо PG, тому в усьому світі активно триває вивчення нових аспектів, що пов'язані з цими унікальними біологічно активними речовинами.

Список літератури

- [1] Бондаренко О.О. Рівень простагландинів та циклічних нуклеотидів у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит, сполучений з ожирінням в динаміці загальноприйнятого лікування / О.О. Бондаренко // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15. – №2. – С. 31–34.
- [2] Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему) / О.П. Вікторов, С.І. Деяк, О.Є. Базика та ін. // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 90–93.
- [3] Жаркова Т.С. Клінічне значення простагландинів у формуванні варіантів перебігу бактеріальних кишкових інфекцій у дітей / Т.С. Жаркова // Здоров'я ребенка. – 2015. – №62. – С. 120–122.
- [4] Жук С.І. Досвід допологової підготовки шийки матки препаратами, що містять промєстрин / С.І. Жук, Н.Є. Хорошаєва, С.Н. Сальніков // Репродуктивна ендокринологія. – 2012. – №4(6). – С. 70–73.
- [5] Зміни показників системи NO-синтаза/аргіназа за умов поєднаної дії гострого стресу та блокування циклооксигенази/ліпооксигенази у тонкій кишці / І.І. Ільків, Н.Б. Панасюк, Л.П. Білецька, О.Я. Склярів // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – №4. – С. 19–25.
- [6] Кузнецов С.В. Роль простагландинів у формуванні клінічного варіанту перебігу шигельозу у дітей / С.В. Кузнецов, Т.С. Жаркова // Современная педиатрия. – 2010. – №3(31). – С. 58–60.
- [7] Перцева Т.О. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень / Т.О. Перцева, Н.А. Саніна // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №4. – С. 48–50.
- [8] Свінціцький А.С. Адаптація слизової оболонки шлунка до дії нестероїдних протизапальних препаратів / А.С. Свінціцький, Н.П. Козак, А.В. Антоненко // Український ревматологічний журнал. – 2011. – №4(4). – С. 1–3.
- [9] Austin S.C. Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis / S.C. Austin, L. Sanchez-Ramos, C.D. Adair // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 202. – P. 624.e1-9.
- [10] Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation / C. Brenneis, O. Coste, K. Altenrath, et al. // J Biol Chem. – 2011. – №286(3). – P. 2331–42.

- [11] A dynamic Asp-Arg interaction is essential for catalysis in microsomal prostaglandin E2 synthase / J.S. Brock, M. Hamberg, N. Balagunaseelan, et al. // PNAS. – 2016. – Vol. 113. – Issue 4. – P. 972–977.
- [12] Increased level of serum prostaglandin-2 in early stage of esophageal squamous cell carcinoma / D. Diakowska, K. Markocka-Mączka, M. Nienartowicz, et al. // Arch Med Sci. – 2014. – Vol. 10. – Issue 5. – P. 956–961.
- [13] Facchinetti F. Pre-induction of labour: comparing dinoprostone vaginal insert to repeated prostaglandin administration: a systematic review and meta-analysis / F. Facchinetti, F. Fontanesi, C. Del Giovane // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol. 25. – P. 1965–9.
- [14] Targeted deletions of cyclooxygenase-2 and atherogenesis in mice / Y. Hui, E. Ricciotti, I. Crichton, et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2654–2660.
- [15] Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models / J.U. Johansson, N.S. Woodling, Q. Wang, et al. // The Journal of Clinical Investigation. – 2015. – Vol. 125(1). – P. 350–364.
- [16] Prostaglandin E₂ at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances / D.F. Legler, M. Bruckne, E. Uetz-von Allmen, P. Krause // Int J Biochem Cell Biol. – 2010. – Vol. 42. – P. 198–201.
- [17] Rania N. Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors / N. Rania, H. Ramzi, R.L. Hébert // American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2014. – Vol. 307. – P. 243–250.
- [18] Regner KR. Dual Role of Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 in Chronic Kidney Disease / KR. Regner // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – Issue 1. – P. 12–14.
- [19] Ricciotti E. Prostaglandins and Inflammation / E. Ricciotti, G.A. FitzGerald // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2011. – Vol. 31(5). – P. 986–1000.
- [20] The use of prostaglandin E1 in peripartum patients with asthma / M. Rooney Thompson, C.V. Towers, B.C. Howard, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 212. – P. 392.e1-3.
- [21] Samuelsson B. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target / B. Samuelsson, R. Morgenstern, P.J. Jakobsson // Pharmacol Rev. – 2007. – Vol. 59. – P. 207–24.
- [22] Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 both play an important role in the protection of the duodenal mucosa in cats / H. Satoh, K. Amagase, S. Ebara, et al. // J. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 344(1). – P. 189–195.
- [23] WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications / J. Tang, N. Kapp, M. Dragoman, J.P. de Souza // Int J Gynaecol Obstet. – 2013. – Vol. 121. – P. 186–9.
- [24] Major role of adipocyte prostaglandin E₂ in lipolysis-induced macrophage recruitment / X. Hu, V. Cifarelli, S. Sun, et al. // Lipid Res. – 2016. – Vol. 57(4). – P. 663–673.

References

- [1] Bondarenko, O. A. (2012). Riven prostahlandyniv ta tsyklichnykh nukleotydiv u syrovattsi krovi khvorykh na khronichnyi pankreatyt, spoluchenyi z ozhyrinniam v dynamitsi zahalnoprzyiniatoho likuvannia [The level of prostaglandin and cyclic nucleotides in serum blood of the patients with chronic pancreatitis, combined with obesity]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15(2), 31–34 [in Ukrainian].
- [2] Victorov, O. P., Deyak, S. I., Bazyka, O. Y., Kashuba, O. V., & Matveyeva, O. V. (2011). Efektivne ta bezpechne medychne zastosuvannia analhetykiv-antypiretykiv (pohliad na problemu) [Effective and safe analgetics-antipyretics use (problem view)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6(86), 90–93. [in Ukrainian].
- [3] Zharkova, T. S. (2015). Klinichne znachennia prostahlandyniv u formuvanni variantiv perebihu bakterialnykh kyshtkovykh infektsii u ditei [Clinical significance of prostaglandins in the formation of bacterial intestinal infections in children]. *Zdorov'e rebenka*, 62, 120–122. [in Ukrainian].
- [4] Zhuk, S. I., Khoroshaeva, N. E., & Salkov, S. N. (2012). Dosvid dopolohovoi pidhotovky shiyky matky preparatamy, shcho mistiat promestryn [Experience of prenatal preparation of the cervix with drugs containing promestrin]. *Reproduktyvna e'ndokrinologiya*, 4(6), 70–73 [in Ukrainian].
- [5] Ilkiv, I. I., Panasiuk, N. B., Biletska, L. P., & Skliarov, O. Ya. (2014). Zminy pokaznykiv systemy NO-syntaza/arginaza za umov poiednanoi dii hostroho stresu ta blokuvannia tsyklooksyhenazy/lipooksyhenazy u tonkii kyshtsi [Changes indicators of NO-synthase/arginase under conditions combined effects of acute stress and blocking cyclooxygenase/lipooksyhenaze in the small intestine]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i biokhimiya*, 4, 19–25 [in Ukrainian].
- [6] Kuznietsov, S. V., & Zharkova, T. S. (2010). Rol prostahlandyniv u formuvanni klinichnoho variantu perebihu shyhelozu u ditei [The role of prostaglandins in the formation of the clinical alternative course of shigellosis in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 3(31), 58–60 [in Ukrainian].

- [7] Pertseva, T. O., & Sanina, N. A. (2012). Rol systemnykh zapalnykh protsesiv u patogenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen [The role of systemic inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 4, 48–50. [in Ukrainian].
- [8] Svintsitskiy, A. S., Kozak, N. P., & Antonenko, A. V. (2011). Adaptatsiia slyzovoi obolonky shlunka do dii nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ [Adaptation of gastric mucosa to nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 46(4), 1–3 [in Ukrainian].
- [9] Austin, S. C., Sanchez-Ramos, L., & Adair, C. D. (2010). Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 202, 624.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.014.
- [10] Brenneis, C., Coste, O., Altenrath, K., Angioni, C., Schmidt, H., Schuh, C. D., et al. (2011). Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation. *J Biol Chem*, 286(3), 2331–42. doi: 10.1074/jbc.M110.157362.
- [11] Brock, J. S., Hamberg, M., Balagunaseelan, N., Goodman, M., Morgenstern, R., Strandback, E., et al. (2016). A dynamic Asp-Arg interaction is essential for catalysis in microsomal prostaglandin E2 synthase. *Proc Natl Acad Sci*, 113(4), 972–977. doi: 10.1073/pnas.1522891113.
- [12] Diakowska, D., Markocka-Maczka, K., Nienartowicz, M., Lewandowski, A., & Grabowski, K. (2014). Increased level of serum prostaglandin-2 in early stage of esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Med Sci*, 10(5), 956–961. doi: 10.5114/aoms.2013.34985.
- [13] Facchinetti, F., Fontanesi, F., & Del Giovane, C. (2012). Pre-induction of labour: comparing dinoprostone vaginal insert to repeated prostaglandin administration: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25, 1965–9. doi: 10.3109/14767058.2012.668584.
- [14] Hui, Y., Ricciotti, E., Crichton, I., Yu, Z., Wang, D., Stubbe, J., et al. (2010). Targeted deletions of cyclooxygenase-2 and atherogenesis in mice. *Circulation*, 121, 2654–2660. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910687.
- [15] Johansson, J. U., Woodling, N. S., Wang, Q., Panchal, M., Liang, X., Trueba-Saiz, A., et al. (2015). Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models. *J Clin Invest*, 125(1), 350–364. doi: 10.1172/JCI77487.
- [16] Legler, D. F., Bruckne, M., Uetz-von Allmen, E., & Krause, P. (2010). Prostaglandin E₂ at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances. *Int J Biochem Cell Biol*, 42, 198–201. doi: 10.1016/j.biocel.2009.09.015.
- [17] Rania, N., Ramzi, H., & Hébert, R. L. (2014). Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*, 307, 243–250. doi: 10.1152/ajprenal.00224.2014.
- [18] Regner, K. R. (2012). Dual Role of Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, 59(1), 12–14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180034.
- [19] Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(5), 986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- [20] Rooney Thompson, M., Towers, C. V., Howard, B. C., Hennessy, M. D., Wolfe, L., & Heitzman, C. (2015). The use of prostaglandin E1 in peripartum patients with asthma. *Am J Obstet Gynecol*, 212, 392.e1-3. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.042.
- [21] Samuelsson, B., Morgenstern, R., & Jakobsson, P. J. (2007). Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacol Rev*, 59, 207–24. doi: 10.1124/pr.59.3.1.
- [22] Satoh, H., Amagase, K., Ebara, S., Akiba, Y., & Takeuchi, K. (2013). Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 both play an important role in the protection of the duodenal mucosa in cats. *J. Pharmacol. Ther.*, 344(1), 189–195. doi: 10.1124/jpet.112.199182.
- [23] Tang, J., Kapp, N., Dragoman, M., & de Souza, J. P. (2013). WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet*, 121(2), 186–9. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.12.009.
- [24] Hu, X., Cifarelli, V., Sun, S., Kuda, O., Abumrad, N. A., & Su, X. (2016). Major role of adipocyte prostaglandin E₂ in lipolysis-induced macrophage recruitment. *Lipid Res*, 57(4), 663–673. doi: 10.1194/jlr.M066530.

Відомості про авторів:

Тимошук О. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Лембрик І. С., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Кочерга З. Р., д-р мед. наук, доцент каф. педіатрії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:

Тимошук О. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Лембрик И. С., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Кочерга З. Р., д-р мед. наук, доцент каф. педиатрии, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Information about authors:

Тymoshchuk O. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, HEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine.

Lembryk I. S., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Pediatrics, HEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine.

Kocherga Z. R., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Pediatrics, HEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 27.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 12.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 16.11.2017