

<https://doi.org/10.3176/biol.1984.2.02>

*УДК 661.12+577.1

Мейда МАЙЕР, Юло ЛИЛЛЕ

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ В ИНСТИТУТЕ ХИМИИ АН ЭССР

Универсальный характер биологического, фармакологического и физиологического действий простагландинов (ПГ) и их производных, их широкое распространение в организме животных делают проблему изучения влияния этих соединений особенно важной для различных отраслей биологической науки — медицины, фармакологии, ветеринарии, биохимии, физиологии, радиобиологии и др.

Простагландины E₁, E₂, F_{2α}, D₂, H₂, I₂ и некоторые их производные, синтезированные в Институте химии АН ЭССР и на его Опытном заводе органического синтеза и биопрепаратов (далее — биосинтетические ПГ), использованы в научных исследованиях последних пяти лет более чем 60 научно-исследовательскими учреждениями Академии наук СССР, академий наук союзных республик, Академии медицинских наук СССР, Минздрава СССР, минздравов союзных республик, Минвуза СССР, Минмедпрома, Минсельхоза СССР, ВАСХНИЛа и т. д.

Цель данной статьи — резюмировать основные результаты проведенных исследований с точки зрения их возможного практического использования. Изучение действия биосинтетических ПГ началось и продолжается в основном в следующих т. н. классических направлениях:

- 1) изучение роли ПГ в репродуктивной функции человека и сельскохозяйственных животных;
- 2) изучение влияния ПГ на функцию сердца и кровообращение;
- 3) изучение роли ПГ в области иммунологии, в том числе эндокринологии.

На первом этапе этих исследований (в 60-ые годы) масса ученых разных стран приняла активное участие в изучении влияния ПГ типа E и F в системе репродукции, акушерства, гинекологии, что повлекло за собой значительное повышение уровня знаний в этой области (McCracken, 1971; Эмбри, 1978; Бриль, 1979). На втором этапе (70-ые годы) внимание ученых привлекла система «кровь—сосуды», а сейчас очень интенсивно ведутся исследования роли ПГ в области иммунологии. Отметим, что вышеуказанные направления были широко представлены на V Международной конференции по простагландинам 1982 г. во Флоренции.

Родостимуляция и родовозбуждение — актуальные проблемы в гинекологии и акушерстве. В настоящее время около 10% всех родов в стране патологические, требующие медицинского вмешательства. Применение препаратов ПГ для указанных целей имеет преимущество перед другими медицинскими методами и препаратами. Например, до сих пор ПГ — единственное фармакологическое средство, стимулирующее нормальное раскрытие шейки матки при патологических родах. Отсутствие антидиуретического действия ПГ убеждает в том, что они

предпочтительнее окситоцина в случае необходимости вызова родов, при эклампсии, хронической сердечной и почечной недостаточности (Эмбри, 1978). Пока регулирование рождаемости актуально, ПГ останется наиболее перспективным средством решения этой проблемы (Bygdeman и др., 1981).

Разработанный на базе биосинтетического E_2 препарат простенон в 1977 г. был исследован фармакологами и токсикологами Тартуского государственного университета (под руководством профессора Ю. Э. Аренда и доцента О. Л. Раявэ). Подопытными животными служили белые мыши, белые крысы и кролики. Из опытов на изолированных отрезках матки крыс выяснилось, что простенон стимулирует деятельность матки — повышается амплитуда сокращения и, в некоторой степени, тонус матки. Проведенные гистологические исследования показали, что простенон не вызывает дистрофических или некробиотических изменений в организме. Некоторые изменения обнаружены лишь в щитовидной железе кроликов и в матке и селезенке белых крыс. Доза 5 мг/кг (внутривенно) для кроликов летальна — смерть наступает от остановки дыхания (Раявэ и др., 1978; Арэнд и др., 1982).

С 1978 г. в Киевском НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии (под руководством профессора М. Л. Тараховского) проводятся экспериментальные исследования по сравнительной количественной оценке действия E_2 и $F_{2\alpha}$ на электрическую и сократительную активность матки. Сравнительными исследованиями с ПГ американской фирмы «Upjohn» установлено соответствие биологической активности отечественных ПГ международным стандартам. Особенности действия E_2 и $F_{2\alpha}$ на матку зависят от вида опытного животного и его функционального состояния. Миометрий крольчих и морских свинок более чувствителен к действию E_2 , чем к действию $F_{2\alpha}$, а для белых крыс установлена обратная зависимость. Выявлены характерные особенности влияния ПГ на уровень артериального давления крольчих. E_2 в дозах 3,3 и 33 мкг/кг обладает ярко выраженным гипотензивным эффектом. При беременности наблюдалось снижение степени гипотензивной реакции на E_2 . Полученные экспериментальные данные обосновывают возможность дифференцированного подхода к выбору соответствующего ПГ в качестве родовывзывающего ($F_{2\alpha}$) или родостимулирующего (E_2) средства в зависимости от конкретной клинической ситуации (Зайцев, 1982; Тараховский и др., 1982).

Решением Фармакологического комитета МЗ СССР (далее — ФК) в 1980 г. в акушерских клиниках Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка (под руководством профессора И. А. Мануиловой) было проведено клиническое испытание первой фазы простенона с целью родостимуляции более чем у 40 пациенток. Экспертная комиссия по апробации новых лекарственных средств установила следующее: внутривенное введение простенона — эффективное средство родовозбуждения и родостимуляции, не оказывающее побочного влияния на мать и плод. Простенон был также использован для вызова аборта во втором триместре беременности.

В 1982 г. проведено расширенное клиническое изучение простенона как средства стимуляции родовой деятельности и родовозбуждения у 680 пациенток в шести клинических учреждениях Москвы, Ленинграда, Киева, Кишинева, Львова и Нарвы. Результаты исследования положительные. На их основе разработана и составлена медико-техническая документация на этот препарат, которая представлена ФК для получения разрешения на медицинское применение простенона как средства стимуляции родовой деятельности и родовозбуждения. Рекомендуется этот препарат при следующих заболеваниях и состояниях во время беременности: слабая родовая деятельность, поздние токсикозы,

гипертоническая болезнь, переносенный плод, нефротический синдром со склонностью к задержке воды в организме, преждевременное излитие околоплодных вод, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет, резус-несовместимая беременность, бронхиальная астма.

Практическое применение ПГ при контроле репродуктивной функции сельскохозяйственных животных, особенно в условиях промышленного содержания, открывает большие возможности для интенсификации животноводства (синхронизация охоты, совмещение половых циклов донора и реципиента при трансплантации зигот, устранение постродовых осложнений, лечение яловости). Лютеолитические препараты на базе $F_{2\alpha}$ и его аналогов имеют преимущество перед стероидными препаратами аналогичного назначения — их однократное введение вызывает регрессию желтого тела при его наличии.

Синтезированные нами в 1978 г. лютеолитические препараты на базе $F_{2\alpha}$ сразу же вызвали большой интерес и нашли применение в научных учреждениях сельскохозяйственного профиля в разработке методов синхронизации полового цикла сельскохозяйственных животных, а также в терапии персистенции желтых тел яичников у коров. Пионерами в области изучения действия препаратов $F_{2\alpha}$ были ВНИИ животноводства (ВИЖ), ВНИИ разведения и генетики сельскохозяйственных животных (ВНИИРГЖ) и Белорусский НИИ экспериментальной ветеринарии. Учеными ВИЖа (под руководством профессора Ю. Д. Клинского) в условиях молочного комплекса «Шапово» Московской области проведено сравнительное испытание действия иностранных (венгерского, чехословацкого, американского, японского) и отечественных препаратов $F_{2\alpha}$ на синхронизацию охоты и результаты осеменения коров. За 1978—1981 гг. обработке препаратами $F_{2\alpha}$ подвергли более 700 коров. По результатам визуального наблюдения и ректального контроля гениталий установлено, что все использованные препараты $F_{2\alpha}$ вызывают синхронизацию охоты у коров в 80—100% случаев через 24—120 ч после обработки (Клинский и др., 1982). Разница в эффективности всех испытанных ПГ была незначительной. Учеными ВИЖа разработана эффективная схема применения $F_{2\alpha}$ — двукратная внутримышечная инъекция препарата с интервалом 11 дней (Коновалов, 1982).

Учеными ВНИИРГЖа (под руководством профессора Г. С. Степанова) с 1978 по 1981 г. проведены научно-производственные опыты (23 серии на 560 телках) в сельскохозяйственных учреждениях Ленинградской области. По данным ранней диагностики стельности, учитывающей концентрации прогестерона в сыворотке крови обработанных $F_{2\alpha}$ телок, стельными стали 85% осемененных животных. Использование лютеолитических препаратов ПГ позволяет сокращать сроки группового осеменения телок (Прийлинн и др., 1981).

Резюмируя вышеприведенное, надо подчеркнуть, что биосинтетический $F_{2\alpha}$ и смеси его эпимеров являются первыми лютеолитическими препаратами ПГ в стране, позволяющими провести определенный объем научно-исследовательских работ в этой области. Недостаток этих препаратов — их высокая стоимость. Для удовлетворения нужд животноводства страны требуется большое количество лютеолитических препаратов, производимых в наши дни тотальным химическим синтезом. В настоящее время потребность животноводства в ПГ удовлетворяется импортными препаратами (Клинский, 1982).

По данным литературы, в экспериментах почти пятнадцатилетней давности установлено существенное влияние различных ПГ на частоту и ритм сердечных сокращений, величину ударного объема, проницаемость мембран клеток сердечной мышцы, сократительную способность миокарда, артериальное давление, аритмию сердца и т. д. (Bergström

и др., 1968). Последующие исследования не только подтвердили, но также расширили и углубили наше понимание существенной роли ПГ, их предшественников и продуктов их метаболизма в деятельности сердечно-сосудистой системы. Трудно переоценить значение этих исследований для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследования по изучению влияния биосинтетических ПГ на функцию сердца и кровообращение проводятся в 15 научных учреждениях страны. Совместно с лабораторией патофизиологии НИИ педиатрии АМН СССР проведены исследования по изучению непосредственного влияния экзогенных эндоперекисей ПГ типа G_2 и H_2 на функциональную активность сердца взрослых крыс *in vitro*. Результатами опытов установлено, что введение эндоперекисей ПГ G_2 и H_2 характеризуется хроно- и инотропными эффектами в зависимости от дозы (изменение частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда и скорости коронарной перфузии), которые определяются как прямым действием этих соединений или их метаболитов на миокард, так и влиянием на тонус коронарных сосудов (Смирнов и др., 1980, 1982).

Многие ПГ обладают ярко выраженным антиагрегационным действием и способны не только предотвращать агрегацию тромбоцитов, но и разрушать уже сформированные тромбоцитарные агрегаты. Такие свойства отмечены у E_1 , D_2 , I_2 и некоторых синтетических производных этих ПГ.

В Московском медицинском стоматологическом институте имени Н. А. Семашко в 1980—1981 гг. проведено исследование влияния биосинтетических E_1 и E_2 на агрегационную способность тромбоцитов кролика. Установлено, что E_1 вызвал снижение агрегационной способности кровяных пластинок. Если в исходном состоянии агрегация тромбоцитов составляла около 50%, то при добавлении E_1 (0,1 мкг/мл) она снизилась до 20%. E_2 существенно не повлиял на агрегационную способность тромбоцитов: в малых концентрациях проявил тенденцию к активации, в больших — к ингибированию.

Учеными Института биоорганической химии имени М. М. Шемякина АН СССР (под руководством чл.-кор. АН СССР Л. Д. Бергельсона) на базе биосинтетических ПГ синтезирован ряд перспективных фторированных ПГ, способных активно ингибировать агрегацию тромбоцитов (Безуглов, 1982; Лакин и др., 1982).

Интересные эксперименты с E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ и I_2 проведены в Институте общей патологии и патологической физиологии АМН СССР (под руководством академика А. М. Чернуха) по изучению влияния ПГ на процесс микротромбоза, вызванного повреждением вены брыжейки крысы лучом лазера. Функции тромбоцитов, связанные с их активацией, агрегацией и адгезией, определяются динамическим равновесием соединений ПГ, образующихся как в стенке сосуда, так и в самих пластинках. Нарушения баланса между компонентами простаглицин-тромбоксановой системы при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также изменения чувствительности тромбоцитов к этим соединениям считают одним из основных механизмов регуляции локального микротромбообразования (Dusting и др., 1977; Чернух и др., 1981; Энтсик, 1982). Учеными института установлено, что инфузия E_1 и I_2 (простаглицина) приводит к уменьшению микротромбообразования по всем изучаемым показателям. $F_{2\alpha}$, наоборот, обладает протромбогенной активностью, E_2 — малоэффективен. Ярко выраженное антитромбогенное влияние E_1 , I_2 и, видимо, синтетических аналогов простаглицина (I_2) позволяет предположить возможность быстрого восстановления функции тромбоцитов и микроциркуляторного гемостаза при их использовании, например, в аппаратах искусственного кровообращения, оксигенации и диализа (Энтсик, 1982).

В Ленинградском государственном университете (ЛГУ) (под руководством профессора А. И. Колотиловой) проведены исследования влияния отечественных и импортных препаратов E_2 и $F_{2\alpha}$ на некоторые реакции метаболизма углеводов и их регуляцию (Колотилова и др., 1982). В опытах с интактными тромбоцитами человека при кратковременной экспозиции с ПГ установлен активирующий эффект ($E_2 > F_{2\alpha}$) на глюкозо-6-фосфатдегидрогеназную реакцию. Обнаружено, что под влиянием тромбина снимается активирующий эффект ПГ на пусковую реакцию пентозного пути и резко понижается интенсивность процесса восстановления глутатиона. Ученые ЛГУ — пионеры в области испытания биосинтетических ПГ и определения их биологической активности по сравнению с зарубежными ПГ. Эти испытания ведутся уже с 1978 г.

На кафедре нормальной и патологической физиологии Каунасского медицинского института (под руководством профессора А. Ю. Вилейшиса) изучается влияние E_2 , $F_{2\alpha}$ и I_2 на свертывание крови у кроликов *in vitro* и *in vivo*. Свертывание крови определяли тромбоэластографически. Исследованиями установлено, что I_2 уменьшает свертываемость крови кроликов *in vivo* и *in vitro*, E_2 незначительно уменьшает только *in vitro*, $F_{2\alpha}$ не оказывает влияния (Вилейшис, Рута, 1982). Ученые Каунасского медицинского института исследовали также антиаритмическое и противоишемическое действия вышеприведенных ПГ при анафилактическом шоке у кроликов. Внутривенное введение E_2 и $F_{2\alpha}$ оказало сильное антиаритмическое действие при экспериментальных аритмиях сердца и при анафилактическом шоке. При экспериментальных аритмиях сердца E_2 и $F_{2\alpha}$ оказали также противоишемическое действие. I_2 не имел явного антиаритмического и противоишемического влияния (Вилейшис, Рута, 1982а).

Проблемы снижения отрицательного воздействия ишемии на сосудистую сеть и ткани с использованием E_2 и $F_{2\alpha}$ разрабатываются в Харьковском НИИ ортопедии и травматологии имени М. И. Ситенко. Исследование показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови, микроциркуляции и регионарного кровотока проведено на кроликах. В зависимости от дозировки ПГ могут снижать или усиливать отрицательное воздействие ишемии на сосудистую сеть и ткани (Котульский и др., 1981; Котульский, Демьяненко, 1982).

В Ереванском медицинском институте опытами на собаках показано, что фенациловые эфиры ПГ E_2 значительно уменьшают сопротивление коронарных сосудов. Они действуют при этом более длительно, чем E_1 , проявляющий наиболее сильный эффект указанного типа (Лилле и др., 1980). Эти результаты говорят о перспективности разработки лекарственных препаратов на базе ПГ для лечения ишемической болезни сердца.

Исследованиями, проведенными в Львовском НИИ гематологии и переливания крови (под руководством профессора Р. М. Гланца), установлено, что простенон существенно изменяет функциональное состояние гуморального и тканевого звеньев системы гемостаза, и обосновано его клиническое применение для лечения различных коагулопатий и усиления эффектов парентерального питания (Гланц и др., 1982).

Формирование иммунного ответа организма — это многофакторный процесс, и в настоящее время нельзя дать конкретных указаний по его регуляции. Проблема имеет огромное значение для лечения т. н. аутоиммунологических заболеваний и для подавления несовместимости тканей при трансплантации органов. По данным литературы, E_1 , E_2 , A_1 и I_2 обладают влиянием на иммунную систему организма (Goldyne, 1977; Gordon и др., 1979; Duppe и др., 1981). Мы имеем информацию о результатах использования биосинтетических E_2 и $F_{2\alpha}$ в иммунологических исследованиях в семи научных учреждениях нашей страны.

В Институте клинической иммунологии СО АМН СССР (Новосибирск) E_2 используется в исследованиях иммунных реакций организма и изучается его влияние на различные этапы формирования гуморального иммунного ответа. В экспериментах с мышами установлено, что инъекция препарата за сутки до иммунизации эритроцитами барана вызывает возрастание относительного и абсолютного числа антителосекретирующих клеток в селезенке животных, а введение E_2 животным на 3 сутки после иммунизации приводит также к увеличению антителообразования (Громыхина, Козлов, 1982). Ученые этого института предполагают, что E_2 играет важную роль на всех этапах иммуногенеза — от стволовой кроветворной клетки до популяции антителосекретирующих клеток.

Результаты, полученные учеными Рижского медицинского института (под руководством профессора И. Р. Лазовскиса) в результате экспериментального испытания простенона *in vitro*, свидетельствуют о его действии на клеточный иммунитет у почечных больных, что открывает возможности и перспективы дальнейших исследований для выявления активности клеточного иммунитета и ее зависимости от действия простенона у больных нефритом, а также для использования простенона в качестве иммуномодулятора при болезнях почек и гипертонии (Галенище и др., 1983). Проведенные в Львовском НИИ гематологии и переливания крови опыты по экспериментальной терапии острой почечной недостаточности простеноном и их результаты служат экспериментальным обоснованием клинического применения ПГ при лечении острой почечной недостаточности (Гланц и др., 1982а).

Интересные исследования по выяснению возможности применения E_2 для лечения бронхиальной астмы и хронического бронхита проводятся в Институте экспериментальной и клинической медицины МЗ ЭССР (под руководством профессора Л. Э. Яннус) (Яннус, 1982; Карусо, Веския, 1982). Разработанный учеными 2-го Московского медицинского института комплекс провокационных ингаляционных тестов, в состав которых входит и F_{2a} , используется для оценки функционального состояния рецепторного аппарата бронхов у больных бронхиальной астмой и для оценки эффективности проведенной специфической терапии (Чучалин и др., 1981).

В шести научных учреждениях страны проводятся исследования по изучению влияния биосинтетических ПГ на эндокринную систему, на действие и уровень некоторых гормонов. В Харьковском НИИ эндокринологии и химии гормонов изучено специфическое связывание E_2 плазматическими мембранами изолированных клеток неизменной и тиреотоксической щитовидной железы человека (Гальчинская и др., 1982), что позволяет глубже понять роль ПГ в расстройствах функции щитовидной железы. В Днепропетровском медицинском институте разработана методика использования инкубируемых фрагментов щитовидной железы крыс в качестве модели для биоиспытаний ПГ (Гербильский и др., 1982) и определено влияние E_2 на ультраструктуру и кинетику пролиферации эпителиоцитов (Пушкарь и др., 1982; Погорелова и др., 1982).

ПГ, особенно E_2 , участвуют в регуляции выделения желудочной секреции и в цитопротекции слизистой оболочки желудка. Это имеет практическое значение в профилактике и лечении заболеваний пищеварительного тракта. Ученые Института цитологии и генетики СО АН СССР показали, что E_2 увеличивает активность аденилатциклазы в клетках слизистой оболочки желудка, и предположили, что роль E_2 в многоклеточном каскадном механизме регуляции желудочной секреции весьма значительна (Таиров и др., 1982).

В Институте биофизики МЗ СССР, на кафедре биофизики МГУ и

в Институте физиологии АН БССР ПГ используются в радиобиологических исследованиях для выяснения некоторых аспектов биохимического механизма действия ионизирующей радиации и радиопротекторов и для изучения влияния ионизирующей радиации на синтез ПГ в некоторых тканях (Прянишникова и др., 1980).

Предварительные данные, полученные учеными Горьковского кожно-венерологического института, дают основание предполагать, что E_2 может быть успешно использован в терапии кожной патологии.

Заключение

1. В разных учреждениях СССР проведены биологические, фармакологические и физиологические исследования синтезированных нами ПГ для выяснения их роли и функции в организме человека и животных и практического применения препаратов на базе ПГ в медицине и сельском хозяйстве.
2. На базе биосинтетического E_2 создан препарат простенон как средство для родостимуляции и родовозбуждения в гинекологии, расширенное клиническое изучение которого дало положительные результаты.
3. В результате проведенных научно-исследовательских работ получен предварительный опыт использования лютеолитических препаратов на базе $F_{2\alpha}$ для синхронизации полового цикла сельскохозяйственных животных в условиях промышленного содержания и повышения эффективности искусственного осеменения. Разработана и внедрена эффективная методика использования лютеолитических препаратов в животноводстве.
4. Получены обнадеживающие данные о том, что возможно создание отечественных медицинских препаратов на базе E_2 для лечения бронхиальной астмы, хронического бронхита, нефрита и острой почечной недостаточности.
5. Выявлена перспективность внедрения простаглицлина и его стабильных аналогов, а также производных ПГ типа Е в клиническую практику для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Аренд Ю. Э., Раявэз О. Л., Роосаар П. О., Торпач Т. Ю., Ханссон Э. Ю., Пэрт В. К. Терапевтическое и эмбриотоксическое действие простаглицлинов «Простенон E_2 » и $F_{2\alpha}$. — В кн.: Синтез и исследование простаглицлинов. Рига, 1982, 93.
- Безуглов В. В. Фторированные аналоги простаглицлинов. Автореф. канд. дис. М., 1982.
- Бриль Э. Е. Гормоны и воспроизводство крупного рогатого скота. Минск, 1979, 49—55.
- Вилейшис А. Ю., Рута А. В. Влияние простаглицлинов E_2 , $F_{2\alpha}$ и I_2 (таллинского производства) на свертывание крови кроликов. — В кн.: Синтез и исследование простаглицлинов. Рига, 1982, 90.
- Вилейшис А. Ю., Рута А. В. Антиаритмическое и противошоковое действие простаглицлинов E_2 , $F_{2\alpha}$ и I_2 (таллинского производства) во время анафилактического шока у кроликов. — В кн.: Синтез и исследование простаглицлинов. Рига, 1982а, 47.
- Галинцице А. П., Лазовскис И. Р., Михайлова И. И., Лилле Ю. Э., Фрейманис Я. Ф. Действие простаглицлинов Е-ряда (ПГЕ) на иммунокомпетентные лимфоциты. — В кн.: V всесоюзный симпозиум по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1983, 106—107.
- Гальчинская В. Ю., Ром-Бугославская Е. С., Лилле Ю. Э. Специфическое связывание простаглицлинов E_2 плазматическими мембранами клеток нормальной и тиреотоксической щитовидной железы человека. — В кн.: Синтез и исследование простаглицлинов. Рига, 1982, 95.
- Гербицкий Л. В., Гарец В. И., Залевский В. С. Щитовидная железа как модель биоспытаний простаглицлинов. — В кн.: Синтез и исследование простаглицлинов. Рига, 1982, 49.
- Гланц Р. М., Яковенко А. Н., Мудровская Л. В., Паробецкая И. М., Любинец А. А. Применение отечественного простаглицлина E_2 (простенона) в трансфузиоло-

- гии (система гемостаза, парентеральное питание). — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 97.
- Гланц Р. М., Качоровский Б. В., Турчин В. Л., Куц И. О., Коцай В. Р., Мудровская Л. В. Экспериментальная терапия острой почечной недостаточности (ОПН) простеноном (простагландин E_2). — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982а, 45.
- Громыкина Н. Ю., Козлов В. А. Простагландины как регуляторы иммунного ответа. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 46.
- Зайцев Л. М. Сравнительная оценка действия простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ на электрическую и сократительную активность матки. Автореф. канд. дис. Киев, 1982.
- Карусо Я. Я., Вескиоя М. Н. Действие простагландина E_2 на протолитическую активность крови при бронхиальной астме и хроническом бронхите. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 80.
- Клиньский Ю. Д. Перспективы применения простагландинов в животноводстве. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 50—51.
- Клиньский Ю. Д., Шейкин В. Н., Коновалов Н. Г. Сравнительное испытание влияния разных видов простагландинов на синхронизацию охоты и результативность осеменения у коров. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 116.
- Колотилова А. И., Кудрявцева Г. В., Макаров С. А. Влияние простагландинов (ПГ) серии Е и F на некоторые реакции метаболизма углеводов в животных клетках. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 86.
- Коновалов Н. Г. Применение препаратов простагландина на промышленных комплексах по выращиванию нетелей. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 114.
- Котульский И. В., Василькова Т. Б., Гончаренко В. А., Демьяненко А. Н., Портнова К. Ф., Салимовская И. Н. Динамика показателей гемостаза и функционального состояния сосудистой сети ишемизированной конечности под влиянием простагландина E_2 и салицилата натрия. — В кн.: I Всесоюзная конференция «Поражение сосудистой стенки и гемостаз». Полтава, 1981, 101—102.
- Котульский И. В., Демьяненко А. Н. Влияние простагландина $F_{2\alpha}$ на трофику тканей ишемизированной конечности. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 109.
- Лакин К. М., Макаров В. А., Безуглов В. В., Ковалев С. Г., Бергельсон Л. Д. Влияние фторпроизводных протановых кислот на агрегационную способность тромбоцитов. В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 48.
- Лилле Ю. Э., Бороян Р. Г., Нийдас П. Я., Мирзоян С. А. Действие некоторых производных простагландина E_2 на тонус сосудов сердца и артериальное давление при их интракоронарном введении. — В кн.: Целенаправленный поиск новых сердечно-сосудистых препаратов. Рига, 1980, 119—123.
- Погорелова Л. Я., Архипенко В. И., Лилле Ю. Э. Влияние ПГ E_2 и ПГF α на кинетику пролиферации и синтез макромолекул эпителиоцитов. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 102.
- Прийлини О., Рийспере У., Лилле Ю., Сепп Я. Результаты научных исследований, направленных на развитие сельского хозяйства. — В кн.: Академия наук Эстонской ССР в 1973—1979 годах. Таллин, 1981, 173—186.
- Прияшников Е. Н., Жуланова З. И., Романцев Е. Ф. Изменение активности простагландинсинтетазы в тканях мышей под влиянием S-[N-(3)-аминопропил]-2-аминоэтил] тиофосфорной кислоты. — Вопросы медицинской химии, 1980, 5, 685—688.
- Пушкарь С. И., Пинская В. М., Черненко Ю. П., Лилле Ю. Э. Влияние простагландина E_2 на ультраструктуру клеток в культуре. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 100.
- Раявэз О. Л., Лилле Ю. Э., Аренд Ю. Э., Ханссон Э. Ю., Хинрикус Т. Х., Оттер М. Я., Ягомяги А. Э. О фармакологическом действии препарата простагландин. — В кн.: Простагландины в эксперименте и клинике. М., 1978, 61—63.
- Смирнов И. Е., Лилле Ю. Э., Марков Х. М., Самель Н. Э. Кардиальные эффекты синтетических циклических эндоперекисей ПГ G_2 и ПГ H_2 . — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 84.
- Смирнов И. Е., Самель Н. Э., Фатхуллин И. А., Лилле Ю. Э., Марков Х. М. Влияние экзогенных простагландинов G_2 и H_2 на деятельность изолированного сердца крысы. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума «Простагландины и кровообращение». Ереван, 1980, 71—73.
- Таиров М. М., Берсимбаев Р. И., Аргутинская С. В., Дерибас В. И. Влияние простагландина E_2 на желудочную секрецию у крыс. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 104.
- Тарховский М. Л., Лилле Ю. Э., Зайцев Л. М., Цыпкун А. Г. Экспериментальное обоснование дифференцированных подходов к применению отечественных простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ в акушерской практике. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 44.
- Чернух А. М., Энтсик Л. А., Гомазков О. А. Влияние простагландинов E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ и простаглицлина на процесс локального тромбообразования при повреждении

микрососудистой стенки лучом лазера. — Бюл. эксперим. биол. и мед., 1981, 12, 677—680.

Чучалин А. Г., Минкацлов К.-М. О., Пашкова Т. Л., Апульница И. Д. Оценка функционального состояния адренергических и холинергических рецепторов у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. — Советская медицина, 1981, 1, 26—31.

Эмбри М. П. Простагландины в репродуктивной функции человека. М., 1978, 28—102.
Энтсик Л. А. Влияние простагландинов на микротромбогенез. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 98.

Яннус Л. Э. Применение простенона у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. — В кн.: Синтез и исследование простагландинов. Рига, 1982, 43.

Bergström, S., Carlson, L. A., Weeks, J. R. The prostaglandins: a family of biological active lipids. — *Pharmac. Rev.*, 1968, 20, 1—48.

Bygdeman, M., Christensen, N. J., Gréen, K., Zheng, S. Self-administration of prostaglandin for termination of early pregnancy. — *Contraception*, 1981, 24, 45—52.

Dunne, J. V., Foss, B., Leung, T., McKendry, R. J. R. Effects of prostaglandins E₁ and E₂ on the in vitro production of immunoglobulin by human peripheral blood lymphocytes. — *Prostaglandins and Medicine*, 1981, 6, 419—425.

Dusting, G. J., Moncada, S., Vane, J. R. Prostacyclin (PGX) is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. — *Prostaglandins*, 1977, 13, 3—15.

Goldyne, M. F. Prostaglandins and the modulation of immunological responses. — *Int. J. Dermatology*, 1977, 16, 701—712.

Gordon, D., Henderson, D. C., Westwick, J. Effects of prostaglandins E₂ and I₂ on human lymphocyte transformation in the presence and absence of inhibitors of prostaglandin biosynthesis. — *Br. J. Pharmac.*, 1979, 67, 17—22.

McCracken, J. Prostaglandin F_{2α} and corpus luteum regression. — *Ann. Acad. Sci.*, 1971, 180, 456—472.

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
29/IV 1983

Meida MAYER, Ülo LILLE

ENSV TA KEEMIA INSTITUUDIS SÜNTEESITUD PROSTAGLANDIINIDE KASUTAMISEST BIOLOOGILISTES UURINGUTES

On antud ülevaade Keemia Instituudis sünteetsitud prostaglandiinide ja nende derivaatide biokatsetuste tulemustest NSV Liidu teadusasutustes ning väljavaadetest valmistada uusi kodumaiseid ravimeid prostaglandiinide baasil.

Meida MAYER, Ülo LILLE

BIOLOGICAL TESTING OF PROSTAGLANDINS SYNTHESIZED AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY, ACADEMY OF SCIENCES OF THE ESTONIAN SSR

In this paper a review is presented of the results of biological experiments carried out at several scientific institutes of the USSR, and in particular on prostaglandins and their derivatives synthesized at the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of the Estonian SSR. The prospects of preparing new domestic drugs based on prostaglandins for medicine and agriculture are discussed.