

УДК 577.125.2/-8:612.646

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-129-137

ПРОСТАГЛАНДИНЫ И ИХ РОЛЬ В РАННИЕ ПЕРИОДЫ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Проведен краткий анализ научных публикаций о роли простагландинов в ранние периоды эмбрионального развития. **Результаты.** В процессе изучения литературных данных, как отечественных, так и в большей части, зарубежных авторов, установлена роль простагландинов, как паракринных факторов, участвующих в увеличении проницаемости сосудов и ангиогенезе, опосредующих эффект половых гомонов и экспрессию факторов роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиопоэтин) во время имплантации и децидуализации. Описаны эффекты простагландинов на деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса матки. Показано значение простагландинов в транспортировке гамет и эмбрионов. Приведены сведения о роли простагландинов в росте и развитии бластоцисты, а также инвазии трофобластов. **Заключение.** Понимание роли простагландинов в ранние периоды эмбрионального развития далеко не полное. Несмотря на активные исследования, остается много вопросов относительно механизмов действия, функций простагландинов на начальных этапах эмбриогенеза. Большая часть информации была получена в результате исследований на животных. Поэтому для дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе разнообразного действия простагландинов на процессы эмбриогенеза, необходимо проводить дополнительные исследования на людях.

Ключевые слова: простагландины, ранние периоды эмбриогенеза.

PROSTAGLANDINS AND THEIR ROLE AT EARLY STAGES OF EMBRYONIC DEVELOPMENT (REVIEW)

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. A brief analysis of scientific publications on the role of prostaglandins at early stages of embryonic development has been carried out. **Results.** In the process of studying the literature data, both national and, for the most part, foreign authors, the role of prostaglandins was established as paracrine factors involved in an increase in vascular permeability and angiogenesis, mediating the effect of gonads and the expression of growth factors (vascular endothelial growth factor, angiopoietin) during implantation and decidualization. The effects of prostaglandins on the degradation and remodeling of the extracellular matrix of the uterus are described. The role of prostaglandins in the transportation of gametes and embryos is shown. Information on the role of prostaglandins in the growth and development of blastocysts, as well as trophoblast invasion, is presented. **Conclusion.** The understanding of the role of prostaglandins at the early stages of embryonic development is far from complete. Despite active research in this direction, scientists still have many questions regarding the mechanisms of action, the functions of prostaglandins at the initial stages of embryogenesis. Most of the information has come from animal studies, mainly rodents. Therefore, to further study the mechanisms underlying the diverse action of prostaglandins on multiple processes of embryogenesis, it is necessary to carry out additional studies in humans.

Key words: prostaglandins, early stages of embryogenesis.

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Простагландины и их роль в ранние периоды эмбрионального развития (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.129–137. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-129-137

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. Prostaglandins and their role at early stages of embryonic development (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):129–139 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-129-137

Согласно современным представлениям, простагландины (PG) – группа биологически активных соединений, относящихся к ненасыщенным жирным кислотам, вырабатываемым клетками различных органов и тканей. Существуют пять типов PG (также известных как простаноиды): простагландин E2 (PGE2), простагландин D2 (PGD2), простагландин F2 α (PGF2 α), простагландин I2 (PGI2), тромбоксан A2 (TXA2). Каждый PG имеет определенное значение и механизм действия в женской репродуктивной системе. Однако не исключен вариант синергизма разных PG для выполнения своих биологических функций [1].

Основным источником PG в матке у небеременной женщины является эндометрий, а при беременности PG образуются в амнионе, децидуальной ткани и плаценте [2]. В настоящий момент известно, что PG участвуют во всех процессах, происходящих в репродуктивной системе: регуляции менструального цикла, перистальтике маточных труб, овуляции, продвижении яйцеклетки, подвижности сперматозоидов, тонусе матки, родах [3].

Во время беременности PG стимулируют секрецию трофобластными клетками гонадотропин-рилизинг гормона и ингибитора, а их эффекты, в свою очередь, регулируются хорионическим гонадотропином и активинном [4]. Кроме того, PG во время беременности стимулируют процессы роста фибробластов и индуцируют дифференцировку цитотрофобластов в синцитиотрофобласты, что определяет PG как важные регуляторные молекулы фетоплацентарного комплекса [4].

PG действуют посредством связывания со специфическими рецепторами, ассоциированными с G-белком, включающими четыре подтипа рецептора PGE (EP) (EP1, EP2, EP3, EP4) [5], рецептора PGF (FP), рецептора PGI2 (IP) PGD2 (DP), которые состоят из DP1 и DP2 [6]. Кроме того, PGI2 может действовать через ядерный рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor delta – PPAR δ) [7].

Связывание PG со своим специфическим рецептором активирует серию внутриклеточного сигнального каскада. Так, активация EP1 связана с мобилизацией Ca²⁺, инициирует каскад фосфоинозитольного пути трансдукции [8], взаимодействие с EP2 или EP4 приводит к подъему внутриклеточного уровня цАМФ, а EP3, напротив, понижает уровень цАМФ в цитоплазме [9]. У EP3 рецептора существует наибольшее число изоформ, которые различаются по С-терминальной части молекулы, образуемой благодаря процессу альтернативного сплайсинга [10]. Рецептор EP2 реализует эффекты PGE, как вазодилататора [11], так и супрессора функций лейкоцитов [12]. Активация FP связана с фосфолипазным С-инозитолтрифосфатным путем и мобилизацией Ca²⁺ [13].

Образование простагландинов

В механизме инактивации молекул PG основную роль играет фермент простагландин-дегидрогеназа (PGDG). Активная PGDG экспрессируется в ткани эндометрия и миометрия у человека, особенно в секреторной фазе менструального цикла. На ранних стадиях беременности уровень и активность PGDG существенно повышается [4]. При физиологическом течении беременности высокий уровень данного фермента определяется в хорионе, децидуальной оболочке и цитотрофобласте [14]. Высокая активность PGDG способствует быстрой инактивации PG, однако неравномерное распределение этого фермента в различных тканях может создавать зоны с локальной концентрацией PG. В репродуктивных тканях PGDG контролируется прогестероном [15].

Образование PG в самом эндометрии контролируется эстрогенами и прогестероном: прогестерон ингибирует синтез PGF в эндометрии человека в условиях *in vitro*; эстроген способствует синтезу PGF в данной системе [16]. Установлено, что в условиях *in vivo* эстрадиол существенно стимулирует продукцию PGF2 α железами секреторного эндотелия [17].

В децидуальной оболочке образование PG осуществляется благодаря популяции макрофагальных клеток Лангханса, паракринная регуляция которых является ключевым моментом во время физиологической беременности. Установлено, что образование PG в децидуальной оболочке находится под контролем цитокинов и факторов роста. В свою очередь, PG-активирующее действие провоспалительных цитокинов может быть ингибировано трансформирующим фактором роста β_2 , синтез которого осуществляется в ранней децидуальной оболочке и блокирует процессы преждевременных родов, индуцируемых TNF α или IL-1 α у животных [18].

Установлено, что вторым важным источником PGE являются клетки трофобласта [1]. Учитывая, что в цитотрофобласте экспрессирована PGDG, а в синцитиотрофобласте – нет, PG-синтетическая активность этих слоев трофобласта приводит к экспрессии молекул PGE только синцитиотрофобластом [19]. Следовательно, авторы делают вывод, что сосуды плода, лежащие внутри трофобластных ворсинок, защищены от молекул PG, а все синтезируемые PG поступают в материнский кровоток [4].

Третьим компартментом, осуществляющим синтез PG, являются клетки амниона. PGE образуется субэпителиальным фибробластным слоем амниотической мембраны [20]. Так, установлено, что в амнионе после обработке культуры клеток IL-1 β индуцируется циклооксигеназа 2 (Cyclooxygenase – COX2) [21]. Эпидермальный фактор роста также увеличивает синтез PGN2 в клетках амниона [22]. Данный фактор продуцируется почками плода [23], координируя их деятельность и обеспечивая необходимый баланс жидкости и ионов. Таким образом, амниотические PGE регулируют водный и ионный баланс, являясь сильными медиаторами

трансмембранного ионного потока в эпителиальных клетках [24].

Роль простагландинов в развитии эмбриона и ранней имплантации

Имеется достаточное количество научных работ, доказывающих участие PG в овуляции и процессе оплодотворения [1, 25], а также в развитии эмбриона и ранней имплантации [26, 27].

PG являются важными паракринными факторами, участвующими в увеличении проницаемости сосудов в месте имплантации эмбриона. Зарубежные исследователи показали, что PGE2 опосредует эффект половых гормонов на экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и ангиопоэтина, способствуя увеличению проницаемости сосудов и ангиогенезу во время имплантации и децидуализации, соответственно [8]. Напротив, другие авторы доказали ингибирующий эффект PGE2 на активность синтазы оксида азота (NOS) [28], что предполагает его участие в контроле проницаемости сосудов, индуцированной оксидом азота (II) (NO) [8]. С другой стороны, сообщалось, что сам NO влияет на активность COX2 и, следовательно, синтез PG [29].

PGE2 через рецептор EP2 индуцирует экспрессию рецепторов лютеинизирующего гормона на желтом теле, способствуя синтезу прогестерона [30]. Также было показано, что PGE2 через рецептор EP4 усиливает маточно-яичниковое кровообращение за счет увеличения активности аденилатциклазы, которая, в свою очередь, повышает активность NOS для увеличения синтеза и высвобождения вазодилатора NO [31].

Участие PGF2 α в синтезе NO и кровотоке к месту имплантации неизвестно, однако было обнаружено, что PGF2 α вызывает резкое увеличение кровотока к желтому телу, стимулируя активность eNOS [8].

Не исключена роль PGI2 в увеличении проницаемости сосудов в месте имплантации. Показано, что уровень данного PG увеличивается на ранних сроках беременности и является основным эйкозаноидом, продуцируемым эндотелием гладкомышечных артерий параллельно с увеличением экспрессии PGI-синтазы [32]. PGI2 связывается с рецептором IP в клетках железистого эпителия, что приводит к быстрой активации киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (EPK)1/2, а также к индукции экспрессии проангиогенных генов, фактора роста трофобластов и ангиопоэтина-1 и -2, посредством перекрестного взаимодействия с рецептором эпидермального фактора роста [33].

Доказана роль PG в процессах децидуализации. Экспрессия децидуальных специфических генов, кодирующих белок-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, пролактин, фактор транскрипции (FOXO1), требует цАМФ [34]. Тогда как сообщалось, что PGE2 вызывает повышение внутриклеточного уровня цАМФ и стимулирует активность щелочной

фосфатазы через рецепторы EP2 и EP4 [8]. Установлено, что децидуальные клетки секретируют PG-синтазы и экспрессируют рецепторы PG [8]. Помимо повышенной экспрессии ферментов биосинтеза PG, есть данные об увеличении экспрессии EP2 и PPAR δ в децидуальных клетках мышей, что еще раз доказывает участие PG в процессах децидуализации [35].

Влияние PG на деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса матки изучено недостаточно. Однако литературные данные указывают, что PGF2 α способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, влияя на экспрессию матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2), катепсина L, TIMP2 и TIMP3, ингибитора активатора плазминогена 1, активатора плазминогена тканевого типа, активатора карбоксипептидазы D и кальпониновой кислоты [36]. В шейке матки PGE2 через рецепторы EP2 и EP4 стимулирует синтез гиалуронана при ремоделировании цервикального внеклеточного матрикса, в то время как PGF2 α и IL-1 стимулируют секрецию MMP1, которая играет важную роль в деградации внеклеточного коллагена I и III типов [37].

Несомненна роль PG в транспортировке гамет и эмбрионов. PG-синтазы – медиаторы мышечной сократимости, опосредуют как сокращение, так и расслабление гладких мышц [8]. Эпителиальные PG-синтазы активируют рецепторы DP, EP2, EP4 и IP, которые, в свою очередь, вызывают повышение внутриклеточного уровня цАМФ, что способствует расслаблению гладких мышц [38]. С другой стороны, активация рецепторов EP1 и EP2, которая сочетается с мобилизацией Ca²⁺, приводит к сокращению гладких мышц [39]. Есть данные, указывающие на то, что активация различных изоформ рецептора EP может вызывать либо повышенный, либо пониженный уровень внутриклеточного цАМФ; или повышенный уровень Ca²⁺, способствуя сокращению гладких мышц [40].

Существуют доказательства экспрессии рецепторов EP и EP2 в фаллопиевых трубах человека, как свидетельство увеличения сокращения гладких мышц после лечения PGE2 и PGF2 α [41]. Сообщалось также, что рецепторы COX2, PGI-синтазы и IP экспрессируются в фаллопиевых трубах человека и являются аутокринным регулятором сокращения гладких мышц яйцевода [8].

Достаточно значительное количество научных работ доказывают роль PG в росте и развитии blastocysts. Причем, наиболее распространенным PG, продуцируемым blastocysts у мышей является PGI2. Кроме того, отмечено, что на стадии 8 клеток морулы blastocysts также синтезируют PGE2 [8]. PGI2 связывается с IP-рецептором и участвует в регуляции развития эмбриона [42]. Между тем, COX1, COX2, PGI-синтаза экспрессируются в эмбрионах на 4-клеточной стадии, а также во внутренней клеточной массе и трофобластической оболочке blastocysts яйцевода мышей [8].

Также сообщалось, что PGI2 регулирует апоптоз

клеток бластоцисты, действуя как антиапоптотический фактор [43]. Помимо PGI₂, важную роль в развитии эмбриона играет PGE₂. мРНК PGE-синтазы была обнаружена на всех стадиях доимплантационного развития эмбриона, тогда как экспрессия сPGE-синтазы была обнаружена на стадиях 2, 4 и 8 клеток, морулы и бластоцисты у мышей [44].

Роль PG в облегчении инвазии трофобластов в значительной степени неизвестна, однако несколько свидетельств указывают на их участие в данном процессе. Сообщалось, что агонисты PGE₂ и рецепторы EP увеличивают адгезию линии клеток трофобласта человека HTR-8/SVneo (линия клеток, происходящих из трофобласта человека) посредством пути передачи сигналов MEK/МАРК, а также повышают уровень экспрессии белка клеточной адгезии и интегринов. Кроме того, экспрессия EP2 также описана в трофобласте, который может стимулироваться PGE₂ посредством аутокринной передачи сигналов [45].

Экспрессия COX2 и PGE₂-синтазы также была обнаружена в клетках HTR-8/SVneo человека [8]. Совместная стимуляция LIF и IL-1 β индуцировала повышенное количество продукции PGE₂ и дальнейшую миграцию данных клеток [46]. PG увеличивают инвазивность клеток трофобласта за счет снижения TIMP1 и TIMP3, однако повышают экспрессию TIMP2,

увеличивают экспрессию мРНК интегрин-5, -6, повышают экспрессию мРНК MMP 2, MMP3 и MMP9 и активность MMP2 и MMP9 [47].

Таким образом, понимание роли PG в ранние периоды эмбрионального развития далеко не полное. Несмотря на активные исследования в данном направлении, у ученых остается много вопросов относительно механизмов действия, функций простагландинов на начальных этапах эмбриогенеза. Большая часть информации была получена в результате исследований на животных, главным образом, на грызунах. Поэтому для дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе разнообразного действия PG на множественные процессы эмбриогенеза, необходимо проводить дополнительные исследования на людях.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. Vol.16, №1. Article number: 43. doi: 10.1186/s12958-018-0359-5
2. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Т. Использование простагландинов в акушерской практике // *Вестник Авиценны.* 2016. Т.18, №4. С.83–87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-83-87
3. Самоделкин Е.И., Меркучева Н.Г., Косарева П.В., Нестерова Л.Ю. Роль простагландинов и циклооксигеназы в патогенезе хронического эндометрита // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017. Т.61, №2. С.98–100. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.02.98-100>
4. Ширшев С.В. Иммунорегуляторные эффекты простагландинов фетоплацентарного комплекса // *Успехи современной биологии.* 2007. Т.127, №4. С.358–371.
5. Gu G., Gao Q., Yuan X., Huang L., Ge L. Immunolocalization of adipocytes and prostaglandin E2 and its four receptor proteins EP1, EP2, EP3, and EP4 in the caprine cervix during spontaneous term labor // *Biol. Reprod.* 2012. Vol.86, №5. Article number: 159. P.1–10. doi: 10.1095/biolreprod.111.096040
6. Woodward D.F., Jones R.L., Narumiya S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress // *Pharmacol. Rev.* 2011. Vol.63, №3. P.471–538. doi: 10.1124/pr.110.003517
7. Lim H., Gupta R.A., Ma W.G., Paria B.C., Moller D.E., Morrow J.D., DuBois R.N., Trzaskos J.M., Dey SK. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARdelta // *Genes. Dev.* 1999. Vol.13, №12. P.1561–1574. doi: 10.1101/gad.13.12.1561
8. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation // *ScientificWorldJournal.* 2014. Vol. 2014. Article number: 968141. doi: 10.1155/2014/968141
9. Sugimoto Y., Narumiya S. Prostaglandin E receptors // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol.282, №16. P.11613–11617. doi: 10.1074/jbc.R600038200
10. Israel D.D., Regan J.W. EP(3) prostanoid receptor isoforms utilize distinct mechanisms to regulate ERK 1/2 activation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol.1791, №4. P.238–245. doi: 10.1016/j.bbali.2009.01.021
11. Cao J., Nakamura T., Kitazawa T, Yamashiki N., Yamamoto T., Taneike T. Characterization of prostanoid receptors present on adrenergic neurons innervating the porcine uterine longitudinal muscle // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2008. Vol.86, №1-4. P.26–34. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2008.02.002
12. Turcotte C., Zarini S., Jean S., Martin C., Murphy R.C., Marsolais D., Laviolette M., Blanchet M.R., Flamand

N. The Endocannabinoid Metabolite Prostaglandin E2 (PGE₂)-Glycerol Inhibits Human Neutrophil Functions: Involvement of Its Hydrolysis into PGE₂ and EP Receptors // *J. Immunol.* 2017. Vol.198, №8. P.3255–3263. doi: 10.4049/jimmunol.1601767

13. Harks E.G., Scheenen W.J., Peters P.H., van Zoelen E.J., Theuvsen A.P. Prostaglandin F₂ alpha induces unsynchronized intracellular calcium oscillations in monolayers of gap junctionally coupled NRK fibroblasts // *Pflugers Arch.* 2003. Vol.447, №1. P.78–86. doi: 10.1007/s00424-003-1126-8

14. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effects of mifepristone (RU486) on prostaglandin dehydrogenase in decidual and chorionic tissue in early pregnancy // *Hum. Reprod.* 1993. Vol.8, №5. P.705–709. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138124

15. von Hof J., Sprekeler N., Schuler G., Boos A., Kowalewski M.P. Uterine and placental expression of HPGD in cows during pregnancy and release of fetal membranes // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017. Vol.128–129. P.17–26. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2016.12.003

16. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone // *Middle East Fertility Society Journal.* 2007. Vol.12, №3. P.147–150.

17. Nie X., Dai Y., Zheng Y., Bao D., Chen Q., Yin Y., Fu H., Hou D. Establishment of a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol.51, №5. P.2341–2358. doi: 10.1159/000495895

18. Bry K., Hallman M. Transforming growth factor-beta 2 prevents preterm delivery induced by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha in the rabbit // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol.168, №4. P.1318–1322. doi: 10.1016/0002-9378(93)90388-y

19. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effect of mifepristone (RU486) on the immunohistochemical distribution of prostaglandin E and its metabolite in decidual and chorionic tissue in early pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol.77, №3. P.873–877. doi: 10.1210/jcem.77.3.8370712

20. Boshier D.P., Jacobs R.A., Han V.K., Smith W., Riley S.C., Challis J.R. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the sheep placenta from early pregnancy to term // *Biol. Reprod.* 1991. Vol.45, №2. P.322–327. doi: 10.1095/biolreprod45.2.322

21. Leimert K.B., Verstraeten B.S.E., Messer A., Nemati R., Blackadar K., Fang X., Robertson S.A., Chemtob S., Olson D.M. Cooperative effects of sequential PGF₂α and IL-1β on IL-6 and COX-2 expression in human myometrial cells // *Biol. Reprod.* 2019. Vol.100, №5. P.1370–1385. doi: 10.1093/biolre/iox029

22. Casey M.L., Korte K., MacDonald P.C. Epidermal growth factor stimulation of prostaglandin E₂ biosynthesis in amnion cells. Induction of prostaglandin H₂ synthase // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol.263, №16. P.7846–7854.

23. Casey M.L., Cox S.M., Word R.A., MacDonald P.C. Cytokines and infection-induced preterm labour // *Reprod. Fertil. Dev.* 1990. Vol.2, №5. P.499–509. doi: 10.1071/rd9900499

24. Frazier L.W., Yorio T. Eicosanoids: their function in renal epithelia ion transport // *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 1992. Vol.201, №3. P.229–243. doi: 10.3181/00379727-201-43503a

25. Choi Y., Wilson K., Hannon P.R., Rosewell K.L., Brännström M., Akin J.W., Curry T.E. Jr, Jo M. Coordinated Regulation Among Progesterone, Prostaglandins, and EGF-Like Factors in Human Ovulatory Follicles // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol.102, №6. P.1971–1982. doi: 10.1210/jc.2016-3153

26. Kaczynski P., Baryla M., Goryszewska E., Bauersachs S., Waclawik A. Prostaglandin F₂α promotes embryo implantation and development in the pig // *Reproduction.* 2018. Vol.156, №5. P.405–419. doi: 10.1530/REP-18-0225

27. Li X., Ballantyne L.L., Crawford M.C., FitzGerald G.A., Funk C.D. Isoform-Specific Compensation of Cyclooxygenase (Ptgs) Genes during Implantation and Late-Stage Pregnancy // *Sci. Rep.* 2018. Vol.8, №1. Article number: 12097. doi: 10.1038/s41598-018-30636-x

28. Cella M., Aisemberg J., Sordelli M.S., Billi S., Farina M., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Prostaglandins modulate nitric oxide synthase activity early in time in the uterus of estrogenized rat challenged with lipopolysaccharide // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol.534, №1-3. P.218–226. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.01.019

29. Mollace V., Muscoli C., Masini E., Cuzzocrea S., Salvemini D. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors // *Pharmacol. Rev.* 2005. №2. P.217–252. doi: 10.1124/pr.57.2.1

30. Weems Y.S., Nett T.M., Rispoli L.A., Davis T.L., Johnson D.L., Uchima T., Raney A., Lennon E., Harbert T., Bowers G., Tsutahara N., Randel R.D., Weems C.W. Effects of prostaglandin E and F receptor agonists in vivo on luteal function in ewes // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2010. Vol.92, №1-4. P.67–72. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2010.03.004

31. Hristovska A.M., Rasmussen L.E., Hansen P.B., Nielsen S.S., Nüsing R.M., Narumiya S., Vanhoutte P., Skott O., Jensen B.L. Prostaglandin E₂ induces vascular relaxation by E-prostanoid 4 receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase // *Hypertension.* 2007. Vol.50, №3. P.525–530. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088948

32. Magness R.R., Shideman C.R., Habermehl D.A., Sullivan J.A., Bird I.M. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. V. Effects of ovariectomy, the ovarian cycle, and pregnancy on prostacyclin synthase ex-

- pression // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2000. Vol.60, №4-6. P.103–118. doi: 10.1016/s0090-6980(99)00055-6
33. Smith O.P., Battersby S., Sales K.J., Critchley H.O., Jabbour H.N. Prostacyclin receptor up-regulates the expression of angiogenic genes in human endometrium via cross talk with epidermal growth factor Receptor and the extracellular signaling receptor kinase 1/2 pathway // *Endocrinology*. 2006. Vol.147, №4. P.1697–1705. doi: 10.1210/en.2005-1073
34. Al-Sabbagh M., Fusi L., Higham J., Lee Y., Lei K., Hanyaloglu A.C., Lam E.W., Christian M., Brosens J.J. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate decidualization of human endometrial stromal cells in response to cyclic AMP signaling // *Endocrinology*. 2011. Vol.152, №2. P.730–740. doi: 10.1210/en.2010-0899
35. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2 derived PGE2 and PGI2 play an important role via EP2 and PPARdelta receptors in early steps of oil induced decidualization in mice // *Placenta*. 2008. Vol.29, №6. P.523–530. doi: 10.1016/j.placenta.2008.03.001
36. Callegari E.A., Ferguson-Gottschall S., Gibori G. PGF2alpha induced differential expression of genes involved in turnover of extracellular matrix in rat decidual cells // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005. Vol.3. Article number: 3. doi: 10.1186/1477-7827-3-3
37. Yoshida M., Sagawa N., Itoh H., Yura S., Takemura M., Wada Y., Sato T., Ito A., Fujii S. Prostaglandin F(2alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells // *Mol. Hum. Reprod.* 2002. Vol.8, №7. P.681–687. doi: 10.1093/molehr/8.7.681
38. Slater D.M., Astle S., Woodcock N., Chivers J.E., de Wit N.C., Thornton S., Vatish M., Newton R. Anti-inflammatory and relaxatory effects of prostaglandin E2 in myometrial smooth muscle // *Mol. Hum. Reprod.* 2006 Vol.12, №2. P.89–97. doi: 10.1093/molehr/gal005
39. Chiossi G., Costantine M.M., Bytautiene E., Kechichian T., Hankins G.D., Sbrana E., Saade G.R., Longo M. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure // *Am. J. Perinatol.* 2012. Vol.29, №8. P.615–622. doi: 10.1055/s-0032-1311986
40. Ruan Y.C., Zhou W., Chan H.C. Regulation of smooth muscle contraction by the epithelium: role of prostaglandins // *Physiology (Bethesda)*. 2011. Vol.26, №3. P.156–170. doi: 10.1152/physiol.00036.2010
41. Wånggren K., Stavreus-Evers A., Olsson C., Andersson E., Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progesteragens // *Hum. Reprod.* 2008. Vol.23, №10. P.2359–2368. doi: 10.1093/humrep/den260
42. Huang J.C., Wun W.S., Goldsby J.S., Egan K., FitzGerald G.A., Wu K.K. Prostacyclin receptor signaling and early embryo development in the mouse // *Hum. Reprod.* 2007. Vol.22, №11. P.2851–2856. doi: 10.1093/humrep/dem304
43. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2-derived endogenous prostacyclin reduces apoptosis and enhances embryo viability in mouse // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2008. Vol.79, №1-2. P.27–33. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.006
44. Ni H., Sun T., Ma X.H., Yang Z.M. Expression and regulation of cytosolic prostaglandin E synthase in mouse uterus during the peri-implantation period // *Biol. Reprod.* 2003. Vol.68, №3. P.744–750. doi: 10.1095/biolreprod.102.007328
45. Waclawik A., Kaczynski P., Jabbour H.N. Autocrine and paracrine mechanisms of prostaglandin E2 action on trophoblast/conceptus cells through the prostaglandin E2 receptor (PTGER2) during implantation // *Endocrinology*. 2013. Vol.154, №10. P.3864–3876. doi: 10.1210/en.2012-2271
46. Horita H., Kuroda E., Hachisuga T., Kashimura M., Yamashita U. Induction of prostaglandin E2 production by leukemia inhibitory factor promotes migration of first trimester extravillous trophoblast cell line, HTR-8/SVneo // *Hum. Reprod.* 2007. Vol.22, №7. P.1801–1809. doi: 10.1093/humrep/dem125
47. Godbole G., Suman P., Gupta S.K., Modi D. Decidualized endometrial stromal cell derived factors promote trophoblast invasion // *Fertil. Steril.* 2011. Vol.95, №4. P.1278–1283. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.045

REFERENCES

1. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1):43. doi: 10.1186/s12958-018-0359-5
2. Saidova M.A., Yusufi S.D., Rafiyeva Z.Kh., Muhiddinova Z.T. Application of prostaglandins in obstetrics. *Vestnik Avitsenny=Avicenna Bulletin* 2016; 18(4):83–87 (in Russian). doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-83-87
3. Samodelkin E.I., Mercuicheva N.G., Kosareva P.V., Nesterova L.Y. The role of prostaglandins and cyclooxygenase in pathogenesis of chronic endometritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)* 2017; 61(2):98–100 (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.02.98-100>
4. Shirshv S.V. Immunoregulatory effects of fetoplacental complex prostaglandins. *Uspekhi sovremennoy biologii* 2007; 127(4):358–371 (in Russian).
5. Gu G., Gao Q., Yuan X., Huang L., Ge L. Immunolocalization of adipocytes and prostaglandin E2 and its four receptor proteins EP1, EP2, EP3, and EP4 in the caprine cervix during spontaneous term labor. *Biol. Reprod.* 2012; 86(5):159,

1–10. doi: 10.1095/biolreprod.111.096040

6. Woodward D.F., Jones R.L., Narumiya S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63(3):471–538. doi: 10.1124/pr.110.003517

7. Lim H., Gupta R.A., Ma W.G., Paria B.C., Moller D.E., Morrow J.D., DuBois R.N., Trzaskos J.M., Dey S.K. Cyclooxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARdelta. *Genes. Dev.* 1999; 13(12):1561–1574. doi: 10.1101/gad.13.12.1561

8. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014:968141. doi: 10.1155/2014/968141

9. Sugimoto Y., Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(16):11613–11617. doi: 10.1074/jbc.R600038200

10. Israel D.D., Regan J.W. EP3 prostanoid receptor isoforms utilize distinct mechanisms to regulate ERK 1/2 activation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1791(4): 238–245. doi: 10.1016/j.bbaliip.2009.01.021

11. Cao J., Nakamura T., Kitazawa T., Yamashiki N., Yamamoto T., Taneike T. Characterization of prostanoid receptors present on adrenergic neurons innervating the porcine uterine longitudinal muscle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2008; 86(1-4):26–34. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2008.02.002

12. Turcotte C., Zarini S., Jean S., Martin C., Murphy R.C., Marsolais D., Laviolette M., Blanchet M.R., Flamand N. The Endocannabinoid Metabolite Prostaglandin E2 (PGE2)-Glycerol Inhibits Human Neutrophil Functions: Involvement of Its Hydrolysis into PGE2 and EP Receptors. *J. Immunol.* 2017; 198(8):3255–3263. doi: 10.4049/jimmunol.1601767

13. Harks E.G., Scheenen W.J., Peters P.H., van Zoelen E.J., Theuvsen A.P. Prostaglandin F2 alpha induces unsynchronized intracellular calcium oscillations in monolayers of gap junctionally coupled NRK fibroblasts. *Pflugers Arch.* 2003; 447(1):78–86. doi: 10.1007/s00424-003-1126-8

14. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effects of mifepristone (RU486) on prostaglandin dehydrogenase in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *Hum. Reprod.* 1993; 8(5):705–709. doi: 10.1093/oxford-journals.humrep.a138124

15. von Hof J., Sprekeler N., Schuler G., Boos A., Kowalewski M.P. Uterine and placental expression of HPGD in cows during pregnancy and release of fetal membranes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017; 128-129: 17–26. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2016.12.003

16. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone. *Middle East Fertility Society Journal* 2007; 12(3):147–150.

17. Nie X., Dai Y., Zheng Y., Bao D., Chen Q., Yin Y., Fu H., Hou D. Establishment of a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 51(5):2341–2358. doi: 10.1159/000495895

18. Bry K., Hallman M. Transforming growth factor-beta 2 prevents preterm delivery induced by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha in the rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168(4):1318–1322. doi: 10.1016/0002-9378(93)90388-y

19. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effect of mifepristone (RU486) on the immunohistochemical distribution of prostaglandin E and its metabolite in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77(3):873–877. doi: 10.1210/jcem.77.3.8370712

20. Boshier D.P., Jacobs R.A., Han V.K., Smith W., Riley S.C., Challis J.R. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the sheep placenta from early pregnancy to term. *Biol. Reprod.* 1991; 45(2):322–327. doi: 10.1095/biolreprod45.2.322

21. Leimert K.B., Verstraeten B.S-E., Messer A., Nemati R., Blackadar K., Fang X., Robertson S.A., Chemtob S., Olson D.M. Cooperative effects of sequential PGF2 α and IL-1 β on IL-6 and COX-2 expression in human myometrial cells. *Biol. Reprod.* 2019; 100(5):1370–1385. doi: 10.1093/biolre/iz029

22. Casey M.L., Korte K., MacDonald P.C. Epidermal growth factor stimulation of prostaglandin E2 biosynthesis in amnion cells. Induction of prostaglandin H2 synthase. *J. Biol. Chem.* 1988; 263(16):7846–7854.

23. Casey M.L., Cox S.M., Word R.A., MacDonald P.C. Cytokines and infection-induced preterm labour. *Reprod. Fertil. Dev.* 1990; 2(5):499–509. doi: 10.1071/rd9900499

24. Frazier L.W., Yorio T. Eicosanoids: their function in renal epithelia ion transport. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992; 201(3):229–243. doi: 10.3181/00379727-201-43503a

25. Choi Y., Wilson K., Hannon P.R., Rosewell K.L., Brännström M., Akin J.W., Curry T.E. Jr, Jo M. Coordinated Regulation Among Progesterone, Prostaglandins, and EGF-Like Factors in Human Ovulatory Follicles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(6):1971–1982. doi: 10.1210/jc.2016-3153

26. Kaczynski P., Baryla M., Goryszewska E., Bauersachs S., Waclawik A. Prostaglandin F2 α promotes embryo implantation and development in the pig. *Reproduction* 2018; 156(5):405–419. doi: 10.1530/REP-18-0225

27. Li X., Ballantyne L.L., Crawford M.C., FitzGerald G.A., Funk C.D. Isoform-Specific Compensation of Cyclooxygenase (Ptgs) Genes during Implantation and Late-Stage Pregnancy. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):12097. doi: 10.1038/s41598-

018-30636-x

28. Cella M., Aisemberg J., Sordelli M.S., Billi S., Farina M., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Prostaglandins modulate nitric oxide synthase activity early in time in the uterus of estrogenized rat challenged with lipopolysaccharide. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 534(1-3):218–226. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.01.019

29. Mollace V., Muscoli C., Masini E., Cuzzocrea S., Salvemini D. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57(2):217–252. doi: 10.1124/pr.57.2.1

30. Weems Y.S., Nett T.M., Rispoli L.A., Davis T.L., Johnson D.L., Uchima T., Raney A., Lennon E., Harbert T., Bowers G., Tsutahara N., Randel R.D., Weems C.W. Effects of prostaglandin E and F receptor agonists in vivo on luteal function in ewes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2010; 92(1-4):67–72. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2010.03.004

31. Hristovska A.M., Rasmussen L.E., Hansen P.B., Nielsen S.S., Nüsing R.M., Narumiya S., Vanhoutte P., Skøtt O., Jensen B.L. Prostaglandin E2 induces vascular relaxation by E-prostanoid 4 receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension* 2007; 50(3):525–530. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088948

32. Magness R.R., Shideman C.R., Habermehl D.A., Sullivan J.A., Bird I.M. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. V. Effects of ovariectomy, the ovarian cycle, and pregnancy on prostacyclin synthase expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2000; 60(4-6):103–118. doi: 10.1016/s0090-6980(99)00055-6

33. Smith O.P., Battersby S., Sales K.J., Critchley H.O., Jabbour H.N. Prostacyclin receptor up-regulates the expression of angiogenic genes in human endometrium via cross talk with epidermal growth factor Receptor and the extracellular signaling receptor kinase 1/2 pathway. *Endocrinology* 2006; 147(4):1697–1705. doi: 10.1210/en.2005-1073

34. Al-Sabbagh M., Fusi L., Higham J., Lee Y., Lei K., Hanyaloglu A.C., Lam E.W., Christian M., Brosens J.J. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate decidualization of human endometrial stromal cells in response to cyclic AMP signaling. *Endocrinology* 2011; 152(2):730–740. doi: 10.1210/en.2010-0899

35. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2 derived PGE2 and PGI2 play an important role via EP2 and PPARdelta receptors in early steps of oil induced decidualization in mice. *Placenta* 2008; 29(6):523–530. doi: 10.1016/j.placenta.2008.03.001

36. Callegari E.A., Ferguson-Gottschall S., Gibori G. PGF2alpha induced differential expression of genes involved in turnover of extracellular matrix in rat decidual cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005; 3:3. doi: 10.1186/1477-7827-3-3

37. Yoshida M., Sagawa N., Itoh H., Yura S., Takemura M., Wada Y., Sato T., Ito A., Fujii S. Prostaglandin F(2alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8(7):681–687. doi: 10.1093/molehr/8.7.681

38. Slater D.M., Astle S., Woodcock N., Chivers J.E., de Wit N.C., Thornton S., Vatish M., Newton R. Anti-inflammatory and relaxatory effects of prostaglandin E2 in myometrial smooth muscle. *Mol. Hum. Reprod.* 2006; 12(2):89–97. doi: 10.1093/molehr/gal005

39. Chioffi G., Costantine M.M., Bytautiene E., Kechichian T., Hankins G.D., Sbrana E., Saade G.R., Longo M. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29(8):615–622. doi: 10.1055/s-0032-1311986

40. Ruan Y.C., Zhou W., Chan H.C. Regulation of smooth muscle contraction by the epithelium: role of prostaglandins. *Physiology (Bethesda)* 2011; 26(3):156–170. doi: 10.1152/physiol.00036.2010

41. Wånggren K., Stavreus-Evers A., Olsson C., Andersson E., Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Hum. Reprod.* 2008; 23(10):2359–2368. doi: 10.1093/humrep/den260

42. Huang J.C., Wun W.S., Goldsby J.S., Egan K., FitzGerald G.A., Wu K.K. Prostacyclin receptor signaling and early embryo development in the mouse. *Hum. Reprod.* 2007; 22(11):2851–2856. doi: 10.1093/humrep/dem304

43. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2-derived endogenous prostacyclin reduces apoptosis and enhances embryo viability in mouse. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2008; 79(1-2):27–33. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.006

44. Ni H., Sun T., Ma X.H., Yang Z.M. Expression and regulation of cytosolic prostaglandin E synthase in mouse uterus during the peri-implantation period. *Biol. Reprod.* 2003; 68(3):744–750. doi: 10.1095/biolreprod.102.007328

45. Waclawik A., Kaczynski P., Jabbour H.N. Autocrine and paracrine mechanisms of prostaglandin E2 action on trophoblast/conceptus cells through the prostaglandin E2 receptor (PTGER2) during implantation. *Endocrinology* 2013; 154(10):3864–3876. doi: 10.1210/en.2012-2271

46. Horita H., Kuroda E., Hachisuga T., Kashimura M., Yamashita U. Induction of prostaglandin E2 production by leukemia inhibitory factor promotes migration of first trimester extravillous trophoblast cell line, HTR-8/SVneo. *Hum. Reprod.* 2007; 22(7):1801–1809. doi: 10.1093/humrep/dem125

47. Godbole G., Suman P., Gupta S.K., Modi D. Decidualized endometrial stromal cell derived factors promote trophoblast invasion. *Fertil. Steril.* 2011; 95(4):1278–1283. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.045

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

*Поступила 20.04.2021
Принята к печати 14.05.2021*

*Received April 20, 2021
Accepted May 14, 2021*
