

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru,
doctor în medicină) a I.M.F. din Tîrgu-Mureş

STRUCTURA, PROPRIETĂȚILE ȘI METABOLISMUL PROSTAGLANDINELOR

A. Cojocaru

1. Definiție

Prostaglandinele (PG), modulatori ai funcțiilor celulare de natură lipidică, constituie o categorie de acizi grași polinesaturați cu 20 de atomi de carbon, derivați din acidul prostanic — o substanță ipotetică. Structural, ele aparțin eicosanoidelor (ES), substanțe naturale biologic active analogi ai acidului prostanic, care pe lângă prostaglandine mai cuprind endoperoxizii intermediari (EI), tromboxani (Tx), prostaciclina (PGI₂), acizii hidroxiperoxieicosatetraenoici (HPETE), acizii hidroxieicosatetraenoici (HETE) și leucotrienele (LT). Unii autori utilizează expresia generică de prostaglandine pentru majoritatea acestor compuși, termenul de eicosanoide fiind recent introdus (58).

2. Istoric

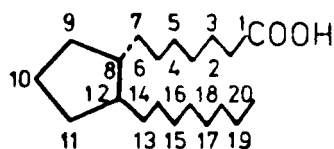
Primele ipoteze asupra existenței PG au fost emise de Kurczok și Lieb (1930), care constată acțiunea miostimulatoare sau miorelaxantă a lichidului seminal asupra miometrului. PG sînt descoperite independent de către von Euler în Suedia (1934) și Goldblatt în Marea Britanie (1933). Bergström și colab. de la Institutul Karolinska izolează în 1960 primele prostaglandine cristalizate. În a doua jumătate a deceniului precedent Samuelsson și colab. din același institut descoperă tromboxanii și leucotrienele și fac cercetări asidue asupra metabolismului PG, iar Vane (Wellcome Co.) descoperă prostaciclina și activitatea antiprostaglandinică a aspirinei ca substrat al acțiunii sale antiflogistice. În 1972 apare revista „Prostaglandins”, în 1978 periodicul „Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine”, iar în prezent „Chemical Abstracts” recenzază anual peste 2500 de articole consacrate eicosanoidelor.

La noi în țară cercetări originale au fost făcute de numeroși cercetători (55) și au fost publicate câteva excelente monografii (Păușescu și Popescu, 1981; Păușescu, Chirvasie și Nechifor, 1982; Tașcă și Babeș, 1983) și referate generale (1, 12, 29, 42, 52).

Pentru descoperirile remarcabile în domeniul prostaglandinelor colectivului de trei cercetători alcătuit din prof. Sune Bergström, prof. Bengt Samuelsson și dr. John R. Vane li se acordă în 1982 premiul Nobel pentru medicină.

3. Nomenclatură și structură chimică

Pe ciclul pentanic caracteristic structurii prostaglandinelor naturale sint grefate două catene cu 7 și respectiv 8 atomi de carbon. Prima catenă este un lanț carboxilic, cealaltă un lanț alchilic. La C_1 este prezentă o grupare carboxilică ($-\text{COOH}$) iar la C_{15} una hidroxică ($-\text{OH}$) sau uneori una hidroperoxidică ($-\text{O}-\text{OH}$).



Acid prostanoic

Fig. nr. 1

Ozonoliza oxidativă, micrometodele analitice și studiile cristalografice prin difracție cu radiații X au permis stabilirea structurii chimice și a conformației moleculare a unui număr important de prostaglandine (Bergström și Sjövall, 1960; Samuelsson, 1963).

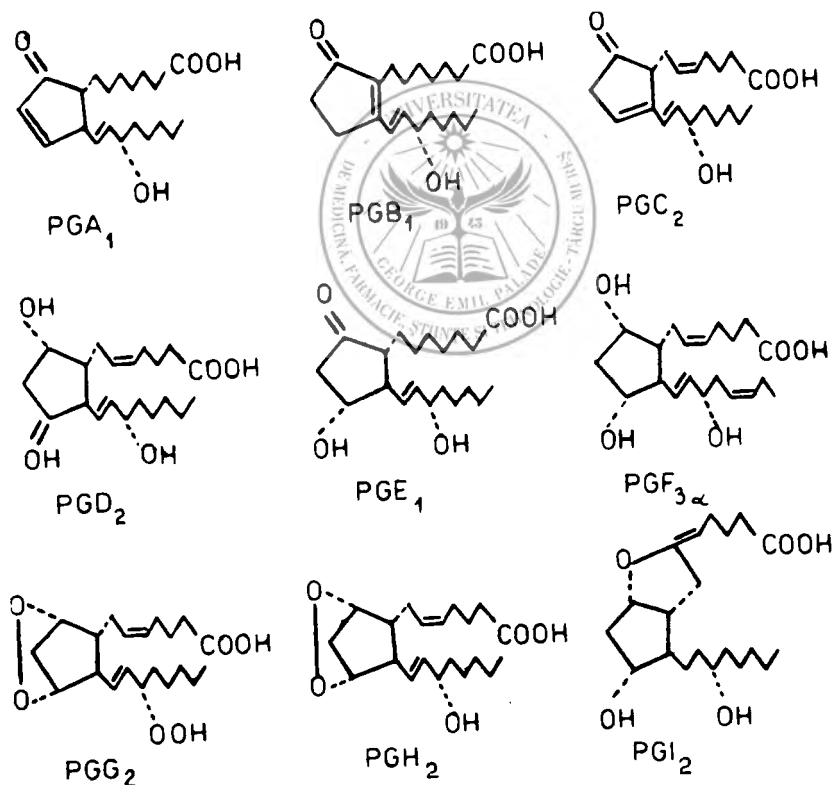


Fig. nr. 2: Principalele prostaglandine naturale

Există 9 serii de prostaglandine naturale clasificate după substituenții ($\text{>C}=\text{O}$; $-\text{OH}$) din pozițiile 9 și 11 ale ciclului pentanic și în funcție de existența unei duble legături în ciclu. Seriile sînt notate cu literele majuscule ale alfabetului latin (A, B... I).

În structura ciclului pentanic poate exista o dublă legătură a cărei poziție se găsește între atomii de carbon $\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$ (PGA_1), C_8-C_{12} (PGB_1) sau $\text{C}_{11}-\text{C}_{12}$ (PGC_2). În raport cu numărul de legături duble catenare (dispușe în poziția trans sau cis) dintre atomii de carbon $\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$, C_5-C_6 și $\text{C}_{17}-\text{C}_{18}$ se disting 3 subserii de prostaglandine, gradul de nesaturare crescînd de la subseria 1 la subseria 3 cu cîte o dublă legătură. Substituenții ciclului pentanic dispuși sub planul imaginii grafice (reprezentată prin linie punctată) se notează cu alfa, cei ce se află deasupra (reprezentată prin linie continuă) cu beta. Pentru exemplificare $\text{PGF}_2\alpha$ are 2 izomeri: $\text{PGF}_{2\alpha}$ (izomerul natural) și $\text{PGF}_{2\beta}$. Saturarea unei duble legături se indică prin prefixul „dihidro” iar nesaturarea prin „dehidro”. Prin scurtarea catenei cu unul sau mai mulți atomi de carbon rezultă nor-PG, dinor-PG etc., iar prin alungirea catenei se obține homo-PG, dihomo-PG, tetrahomo-PG etc. Enantiomerii sînt notați cu ent-PG, derivații racemici cu rac-PG. Dacă configurația PG nu s-a precizat încă reprezentarea se face printr-o linie ondulată ($\sim\sim\sim$). Cînd la una din catene există o inversare a chiralității față de acidul prostanoic, structura se notează cu izo-PG. Cînd se produce o inversare a configurației la o funcție alcoolică din catene notația este (R)-PG sau (S)-PG.

Principalele serii și derivați naturali și sintetici ai prostaglandinelor sînt: PGA_1 ; PGA_2 ; 19-hidroxi- PGA_2 ; 15(R)- PGA_2 (15-epi- PGA_2); TxA_2 ; TxB_2 ; PGB_1 ; 19-hidroxi- PGB_1 ; PGB_2 ; esterul metilic al PGB_2 ; PGC_2 ; PGD_2 ; rac- PGD_2 ; PGE_1 ; ent- PGE_1 ; 8-izo- PGE_1 ; 18.19-cis-didehidro- PGF_1 ; PGE_2 ; 15-ceto- PGE_2 ; 13.14-dihidro-15-ceto- PGE_2 ; 21-homo- PGE_2 ; 9 α -homo- PGE_2 ; PGE_3 ; $\text{PGF}_{1\alpha}$; 2, 3, 4, 5-tetranor- $\text{PGF}_{1\alpha}$; $\text{PGF}_{2\alpha}$; 2-nor- $\text{PGF}_{2\alpha}$; 15-ceto- $\text{PGF}_{2\alpha}$; 13.14-dihidro-15-ceto- $\text{PGF}_{2\alpha}$; 13.14-dihidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$; $\text{PGF}_{3\alpha}$; $\text{PGF}_{1\beta}$; $\text{PGF}_{2\beta}$; PGG_2 ; PGH_2 ; PGI_2 . În prezent PG din seria A și B sînt considerate artefacte obținute în vitro în cursul purificării PGE.

4. Proprietăți fizico-chimice

Prostaglandinele pure se prezintă în general sub formă de cristale albe sau galbene. Sînt solubile în solvenții organici dar greu solubile în apă. Prezintă o puternică absorbție în UV la 278 nm (von Euler, 1936) și au în soluție o stabilitate mică la temperatura camerei.

5. Metode de preparare și dozare

Prostaglandinele au fost preparate inițial prin extracție din produse biologice — plasmă seminală, veziculele seminale, plămîni, uter, rinichi, creier. Primele extracte (von Euler, 1935; Goldblatt, 1935) conțineau un amestec de mai multe prostaglandine. Obținerea PG în stare pură, cristalizată s-a realizat abia în 1960 de către Bergström și Sjövall (1960). Extracția din produse biologice a demonstrat că prostaglandinele sînt prezente în toate țesuturile și umorile organismului animal.

Prepararea PG se poate face prin biosinteză cu ajutorul enzimelor existente în unele țesuturi animale (Tai, 1976) sau în anumite microorganisme (Schneider și Murray, 1973; Tașcă, 1983), prin sinteză chimică totală (Samuelsson și Stålberg, 1963; Just și Simonovitch, 1967), sau semi-sinteză (Schneider și colab., 1977).

S-au preparat de asemenea prostaglandine marcate cu ^3H , D sau ^{14}C (Samuelsson, 1964; Ånggård și colab., 1965; Skidgel și Printz, 1978).

Pentru dozarea PG se folosesc metode biologice bazate pe proprietatea acestora de a acționa asupra fibrelor musculare netede din diferite organe (tehnica de biodozare pe organe izolate: stomac de șobolan, duoden de iepure, intestin de cobai, colon de hamster, trahee de pisică), metode spectrofotometrice și polarimetrice (metoda fluorimetrică, dispersia optică rotatorie, spectrofotometrie în U.V., metoda Zimmerman), metode enzimatice, metode cromatografice (cromatografia pe strat subțire, cromatografia de gaze cu detector, singură sau în combinație cu spectro-metria de masă, cromatografia de lichide de înaltă eficiență), metode imunologice (radioimunologică cu ^3H sau ^{125}I , viroimunologică, imunoenzimatică) (Sjövall, 1957; Gréen și Samuelsson, 1964; Ånggård și Samuelsson, 1966; Gunit și colab., 1968; Yoshimoto și colab., 1970; Takeguchi și colab., 1971; Gréen și colab., 1972; Andrieu și colab., 1976; Collins și Hennam, 1976; McCosh și colab., 1976; Kortweg și colab., 1977; Merritt și Bronson, 1977; Tașcă și Babeș, 1983). Limita minimă de detecție este dependentă de metodă și variază de la $1 \cdot 10^{-12}$ g (metodele: viroimunologică, imunoenzimatică, de cromatografie de gaze cu detector de captură electronică) la $1 \cdot 10^{-6}$ g (spectrofotometrie în U.V., cromatografia de gaze cu detector de ionizare în flacără). Pentru metodele biologice care necesită aparatură de complexitate redusă limita minimă de detecție variază între $1 \cdot 10^{-8}$ g și $5 \cdot 10^{-10}$ g.

6. Distribuția în organism

Aria de distribuție a PG în organism este vastă. Ea a fost explorată prin administrarea de substanțe radiomarcate. Astfel, Green și colab. (1967) au arătat că după injectarea la șoareci a $\text{PGF}_2\alpha$ marcate cu tritium, substanța radiomarcată se acumulează în ficat, rinichi și țesutul conjunctiv subcutanat. Cantități reduse au fost detectate în creier, unele glande endocrine, în țesutul adipos și urină. O situație similară se întâlnește și după administrarea subcutanată de PGE_1 radiomarcată. Inactivarea prostaglandinelor se face la nivelul plămînuului, al ficatului, precum și al altor organe (Anderson și Eling, 1976; Eling și colab., 1977).

Prostaglandinele, ca și ceilalți compuși ai eicosanoidelor, sînt răspîndite în aproape toate organele și țesuturile: ficat, rinichi, splină, pancreas (inclusiv insulele lui Langerhans), intestin, glandele salivare, miocard, vasele sangvine, ganglioni limfatici, plămîni, țesutul conjunctiv subcutanat, musculatura striată, țesutul adipos, miometru, testicule, epididim, vezicule seminale, timus, hipofiză, suprarenale, tiroidă, țesutul nervos; sînt prezente de asemenea în umori (urină, bilă, lichid amniotic) și materiile fecale.

Dintre ceilalți compuși ai ES, Tx se găsește predominant la nivelul plachetelor sangvine, PGI_2 la nivelul pereților vasculari iar LT la nivelul mastocitelor, macrofagelor și leucocitelor.

7. Proprietăți biologice

Prostaglandinele, sintetizate în țesuturi sub influența unor stimuli exogeni sau endogeni, acționează local inactivându-se la nivelul țesutului respectiv. Excepție fac PGD și PGI₂ care datorită unor particularități de transport transmembranal pot fi întâlnite în circulație. PG traversează membrana celulară eliminându-se sub formă de metaboliți inactivi prin urină și bilă. Ca și în cazul celorlalți compuși ai ES, proprietățile biologice ale PG sînt determinate de structura lor chimică, de particularitățile țesutului respectiv, de starea fiziologică sau patologică a sistemului funcțional implicat, de disponibilitatea de substrat și de mecanismele de transport selectiv.

PG ca și ES în general au proprietăți de modulatori locali ai funcțiilor celulare, deținînd un rol fundamental în metabolismul celular și fenomenele de autoreglare de la nivelul compartimentelor subcelulare. Activitatea biologică a EI este dificil de stabilit cu exactitate întrucît sînt substanțe extrem de labile, cu timpul de înjumătățire de 5 min., transformîndu-se rapid în contact cu microzomii tisulari în prostaglandine, prostacilină și tromboxani (*Hamberg și colab., 1974; Pace-Asciak și Nashat, 1975*).

3. Metabolismul prostaglandinelor

Prostaglandinele sînt biosintetizate din unii acizi grași superiori cu 20 de atomi de carbon polinesaturați (precursori). Această aserțiune se bazează pe cercetările lui *Bergström și colab. (1964)* și *van Dorp și colab. (1964)*.

Acidul 8,11,14-eicosatrienoic (sinonime: acidul eicosa-8,11,14-trienoic, acidul dihomog- γ -linolenic, ac.C₂₀^{8:11:14}) este precursorul PG₁; acidul 5,8,11,14-eicosatetraenoic (sinonime: acidul eicosa-5,8,11,14-tetraenoic, acidul arahidonic, ac.C₂₀^{5:8:11:14}), cel mai răspîndit în condiții naturale este precursorul seriei PG₂; acidul 5,8,11,14,17-eicosapentaenoic (sinonime: acidul eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoic, ac.C₂₀^{5:8:11:14:17}) este precursorul PG₃. În cursul biosintezei se formează un endoperoxid ciclic intermediar între acizii grași polinesaturați și PG (*Samuelsson, 1965*).

Există două căi distincte de sinteză: calea ciclooxigenazică și lipoxigenazică. Sub acțiunea prostaglandin-ciclooxigenazei (*Hemler și colab., 1976; Miyamoto și colab., 1976*); *van der Oudera și colab., 1977; Hemler și colab., 1978*) dispusă în microzomii celulelor animale se sintetizează un amestec de prostaglandine primare, tromboxani și prostacilină. Sub acțiunea lipoxigenazei se produc leucotriene (LT). Prostaglandin-ciclooxigenaza are o dublă activitate enzimatică: ciclooxigenazică și hidroperoxidază. Activitatea ciclooxigenazică este inhibată de medicamentele anti-inflamatoare nesteroidice (aspirină, indometacin), hemul potențează ambele activități iar activitatea hidroperoxidază este stimulată de trip-tofan.

Din transformarea enzimatică a acidului arahidonic rezultă endoperoxizi ciclici prostaglandinici (PGG₂, PGH₂), de la care diverg cîteva căi de biosinteză al căror rezultat sînt PGE₂ și PGF_{2 α} , PGD₂, TxA₂ și prostacilina (PGI₂), în funcție de prezența enzimei caracteristice. Trans-

formarea unei serii de PG în alta se realizează în sistemele biologice prin intervenția enzimelor de conversie.

Prostaciclina (PGI_2) se formează în prezența PGI_2 -sintetazei, o enzimă prezentă în peretele vascular. Substanța este instabilă având timpul de înjumătățire de 2 min. Descoperirea prostaciclinei este legată de cercetările lui *Pace-Asciak* și *Wolfe* (1971) și mai ales ale lui *Vane* (1976) (citată de 55), care au descoperit în fracțiunea microzomală din pereții vaselor sangvine PGI_2 -sintetaza, o enzimă care transformă endoperoxizii ciclici în prostaciclina.

În ceea ce privește tromboxanii, *Hamberg* și *Samuelsson* (1974) au observat că atunci cînd trombocitele umane sînt incubate cu acid arahidonic, endoperoxidul PGG_2 formează 2 compuși și anume: acidul 12L-hidroxi-5,8,10-hepta-decatrienoic (HHT) și derivatul hemiacetalic al acidului 8 (1-hidroxi-5-oxipropil)-9,12L-dihidroxi-5,10-heptadecadienoic (TxB_2). Aceiași autori au stabilit în procesul de conversiune al PGH_2 în TxB_2 prezența unui intermediar instabil pe care l-au denumit TxA_2 . În afară de trombocite s-a semnalat prezența tromboxanilor în creier, plămîni, splină, rinichi, leucocite, artera ombilicală (*Samuelsson*, 1976; *Tuveno* și colab., 1976; *Wolfe* și colab., 1976; *Sun* și colab., 1977).

Leucotrienele (LT), derivați hidroxilați neciclizați ai acizilor grași nesaturați, condensați cu resturi de acizi aminați, au fost izolați din leucocite de *Samuelsson* și colab. (citată de 39, 40, 55). Biosinteza LT se face plecînd de la precursorii comuni ai prostaglandinelor — acizi grași polinesaturați cu 20 de atomi de carbon — dar pe o altă cale metabolică care implică acțiunea lipoxigenazei. În neutrofile se formează preponderent leucotriene și nu prostaglandine. În grupul leucotrienelor se descriu LTA_4 , LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , dintre care LTB_4 , LTC_4 și LTD_4 au acțiuni fiziologice certe, primul fiind considerat un metabolit inactiv.

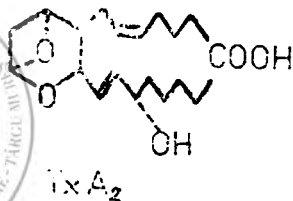


Fig. nr. 3

Catabolismul prostaglandinelor, cealaltă fațetă a metabolismului acestor modulatori ai funcțiilor celulare, începe prin oxidarea alcoolului secundar de la C_{15} și transformarea PG în 15-ceto-PG, reacție catalizată de prostaglandin-15-hidroxi-dehidrogenază ($PG-DH$). În continuare, prostaglandin Δ^{13} -reductaza NADH dependentă, reduce dubla legătură dintre C_{13} și C_{14} , formînd 13,14-dihidro-15-ceto-PG (*Ånggård* și *Samuelsson*, 1964).

Inactivarea biologică a PG continuă printr-un proces de β -oxidare consecutiv căruia catenele laterale ale moleculei se scurtează. Se obțin acizi mono- sau dicarboxilici cu 16 sau 18 atomi de carbon: acești metaboliți se întîlnesc la aproape toate speciile de animale.

Prin marcarea prostaglandinelor, a prostaciclinei sau a tromboxanilor cu atomi radioactivi (3H , ^{14}C etc) s-a urmărit traseul acestora și s-au identificat principalii metaboliți, care după prealabile biotransformări sînt excretați prin rinichi. Metabolii urinari sînt produșii unor etape biochimice de β - și ω -oxidare suferite de metaboliții principali (astfel, pentru $PGF_{2\alpha}$ s-au pus în evidență acidul 9α , 11α -dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic și acidul 9α , 11α , 15-trihidroxiprost-5-enoic).

Prin catabolismul prostaciclinei (PGI_2) se obțin produși inactivi cum este 6-cetodonor- $PGF_{1\alpha}$ care se elimină prin urină. În ceea ce privește tromboxanii, TxA_2 se transformă pe cale neenzimatică în TxB_2 — produs inactiv. Degradarea acestuia din urmă se face pe 3 căi principale de metabolism cu obținerea a 18 metaboliți dintre care δ -lactona a 11-dehidro- TxB_2 este prezentă în cantități importante în urină (Roberts și colab. 1978).

Prezentarea succintă a structurii chimice, proprietăților și metabolismului prostaglandinelor, a metodelor de preparare și dozare, ne va permite abordarea într-un articol viitor a mecanismului de acțiune fiziologică al acestora precum și a implicațiilor lor fiziopatologice.

Bibliografie

1. Almășan E., Rebedea D.: Med. int. (1972), 24, 1183; 2. Anderson A. W., Eling T. E.: Prostaglandins (1976), 11, 645; 3. Andrieu J. M., Mamas S., Dray F.: Adv. PG TX Res. (1976), 2, 863; 4. Ånggård E., Samuelsson B.: J. Biol. Chem. (1964), 239, 4097; 5. Ånggård E., Gréen K., Samuelsson B.: J. Biol. Chem. (1965), 240, 1932; 6. Ånggård E., Samuelsson B.: Ark. Kemi (1966), 25, 293; 7. Bagli J. F., Deghenghi R., Wiesner K.: Tetrahedron Lett. (1966), 5, 465; 8. Bergström S., Sjövall J.: Acta Chem Scand. (1957), 11, 1086; 9. Bergström S., Sjövall J.: Acta Chem. Scand (1960) 14 1701; 10. Bergström S., Samuelsson B.: J. Biol. Chem. (1962), 237, PC 3005; 11. Bergström S., Danielsson H., Samuelsson B.: Biochim Biophys. Acta (1964), 90, 207; 12. Cirstea M.: în Progrese recente în disciplinele fiziologice (sub red. M. Saragea), Ed. Medicală, București, 1969 55; 13. Collins W. P., Hennam F. J.: Molec. Aspects Med. (1976), 1, 3; 14. Dorp D. A. van, Beerthuis R. K., Nugteren D. H., Vonkeman H.: Biochim. Biophys. Acta (1964), 90, 204; 15. Eling T. E., Hawkins H. J., Anderson M. W.: Prostaglandins (1977), 14, 51; 16. Euler U. S. von: Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. (1934), 175, 78; 17. Euler U. S. von: Klin. Wochenschr. (1935), 14, 1182; 18. Euler U. S. von: J. Physiol. (Lond.), (1936), 88, 213; 19. Gantt C. L., Kijlatis L. R., Thomas D. R., Greslin J. G.: Anal. Chem. (1968), 40, 2190; 20. Goldblatt M. W.: J. Physiol. (Lond.), (1933), 84, 208; 21. Goldblatt M. W.: J. Soc. Chem. Ind. (1935), 52, 1056; 22. Gréen K., Samuelsson B.: J. Lipid. Res. (1954), 5, 117; 23. Gréen K., Hansson E., Samuelsson B.: Progr. Biochem. Pharmacol. (1967), 3, 35; 24. Gréen K., Granström E., Samuelsson B.: PGs Fertil. Control. (1972), 2, 92; 25. Hamberg M., Samuelsson B.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA (1974), 71, 3400; 26. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B.: Adv. PG TX Res. (1976), 1, 19; 27. Hemler M. E., Lands W. E. M., Smith W.: J. Biol. Chem. (1976), 251, 5575; 28. Hemler M. E., Crawford C. G., Lands W. E. M.: Biochemistry (1978), 17, 1772; 29. Herțeanu H.: Viața med. (1969), 16, 1071; 30. Just G., Simonovitch C.: Tetrahedron Lett. (1967), 22, 2093; 31. Korteweg M., Verdonk G., Sandra P., Verzele M.: Prostaglandins (1977), 13, 1221; 32. Kuczok R., Lieb C. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1930), 28, 268; 33. McCosh E. J., Meyer D. L., Dupont J.: Prostaglandins (1976), 12, 471; 34. Merritt M. V., Bronson G. E.: Anal. Biochem. (1977), 80, 392; 35. Miyamoto T., Ogino N., Yamamoto S., Hayashi O.: J. Biol. Chem. (1976), 251, 2629; 36. Oudera F. J. van, Buytenhek M., Nugteren D. H., van Dorp

D. A.: *Biochim. Biophys. Acta* (1977), 478, 315; 37. *Pace-Asciak C. R., Wolfe L. S.*: *Biochemistry* (1971), 10, 3657; 38. *Pace-Asciak C. R., Nashat M.*: *Biochim. Biophys. Acta* (1975), 388, 243; 39. *Păușescu E., Popescu M. V.*: *Prostaglandinele în biologie*, Ed. șt. și encicloped., București, 1981; 40. *Păușescu E., Chirvasie R., Nechifor M.*: *Prostaglandinele în patologie și terapeutică*. Ed. Medicală. București, 1982; 41. *Roberts L. J., Sweateman B. J., Oates J. A.*: *Prostaglandins* (1978), 15, 716; 42. *Roșca V., Nechifor M.*: *Rev. med. chir.* (1972), 76, 394; 43. *Samuelsson B.*: *J. Biol. Chem.* (1963), 238, 3229; 44. *Samuelsson B., Stålberg G.*: *Acta Chem. Scand.* (1963), 17, 810; 45. *Samuelsson B.*: *J. Biol. Chem.* (1964), 239, 4091; 46. *Samuelsson B.*: *Adv. PG TX Res.* (1976), 1, 1; 47. *Samuelsson B., Borgeat P., Hammarström S., Murphy R. C.*: *Prostaglandins* (1979), 17, 785; 48. *Schneider W. P., Murray H. C.*: *J. Org. Chem.* (1973), 38, 397; 49. *Schneider W. P., Bundy G. L., Lincoln F. H., Daniels E. G., Pike E. J.*: *J. Amer. Chem. Soc.* (1977), 99, 1222; 50. *Skidgel R. A., Printz M. P.*: *Prostaglandins* (1978), 16, 1; 51. *Sun F. F., Chapman J. P., McGuire J. C.*: *Prostaglandins* (1977), 14, 1055; 52. *Surcel D.*: *Viata med.* (1985), 32, 53; 53. *Tai H. H.*: *Biochem. J.* (1976), 160, 577; 54. *Takeguchi C., Kohno E., Sih C. J.*: *Biochemistry* (1971), 10, 2372; 55. *Tașcă S. I., Babeș L.*: *Chimia și farmacologia prostaglandinelor*. Ed. Acad. R.S.R., București, 1983; 56. *Tuvemo T., Strandberg K., Hamberg M., Samuelsson B.*: *Acta Physiol. Scand.* (1976), 96, 145; 57. *Vane J. R., McGiff J. C.*: in *Hypertension XIII. Hypertension Research 1974 — Clinical and Experimental* (sub red. M. N. Kaplan). Am. Heart. Ass., New York, 1975, 68; 58. *Wolfe L. S.*: *Neurochem.* (1982), 38, 1; 59. *Wolfe L. S., Rostworzki K., Marion J.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1976), 70, 907; 60. *Yoshimoto A., Ito H., Tomita K.*: *J. Biochem.* (1970), 68, 487.
