

Les prostataglandines : biosynthèse et pharmacologie

CH. HANZEN

*Chaire d'Obstétrique et des Troubles de la Reproduction,
Faculté de Médecine Vétérinaire, U.Lg.,
Rue des Vétérinaires 45, 1070 Bruxelles.*

AVANT-PROPOS

L'utérus peut être considéré comme une glande endocrine dont l'importance dans la régulation du cycle sexuel est apparue aux yeux de Loeb il y a 56 ans déjà. Ce dernier avait en effet observé en 1927 que l'hystérectomie du cochon d'Inde empêchait la régression du corps jaune et il écrivait : « It is possible that the uterus in particular its mucosa produces an internal secretion which exerts a specific abbreviating effect on the life of the corpus luteum » (Loeb, 1927). Une quarantaine d'années plus tard, le facteur lutéolytique utérin est identifiée à une prostataglandine : la PGF^{2α}.

Presque simultanément, Goldblatt et Von Euler, en 1933 et 1935 dévoilaient une autre propriété des prostataglandines, à savoir leurs effets sur la fibre musculaire lisse (Goldblatt, 1933 ; Von Euler, 1935).

Depuis lors, le champ des connaissances s'est sans cesse élargi et celui relatif

Travail subside par la firme Upjohn, Pours-Belgique.

Manuscrit déposé le 05.04.1983.

aux prostataglandines a connu une expansion telle qu'il a révolutionné et modifié la pratique de la médecine vétérinaire en particulier.

INTRODUCTION

En 1933, Goldblatt et en 1935, Von Euler observent que le sperme humain et des extraits de vésicule séminale de bétail constituent un puissant agent de stimulation des fibres musculaires lisses (Goldblatt, 1933 ; Von Euler, 1935). En 1937, Von Euler définit la nature lipidique des substances actives du liquide séminal et les appelle prostataglandines, appellation impropre puisque les recherches ultérieures en démontrèrent l'ubiquité tissulaire et non pas la seule origine prostatique (Von Euler, 1937).

En 1957, Bergström pour la première fois isole une prostataglandine, la PGF^{1α} et en précise la structure chimique (Bergström et Sjövall, 1957 ; Bergström *et al.*, 1959). La synthèse des prostataglandines PGF¹, E², F^{1α}, F^{2α} vers la fin des années soixante puis des endoperoxydes G et H

A. CONSTITUTION CHIMIQUE DES PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines (PGs) sont des acides gras possédant une même structure de base : l'acide prostanoïque à 20 atomes de carbone, molécule hypothétique, n'existant pas à l'état naturel. Cette molécule est formée d'un cycle pentagonal résultant d'une cyclisation entre les atomes de carbone 8 et 12 et de deux chaînes latérales, l'une fixée en C8 à 7 atomes de carbone portant une fonction carboxyle et l'autre à 8 atomes de carbone fixée en C12. La numérotation se fait à partir de la fonction carboxyle (Fig. 1). La classification des PGs peut relever de deux modalités : selon le degré de saturation des chaînes latérales ou selon la structure du cycle pentagonal. On peut différencier 3 classes de PGs selon le nombre de doubles liaisons présentes au niveau des deux chaînes latérales. Les PGs du groupe I (PG₁) ont une double liaison sur la chaîne fixée en C12, la chaîne portant le carboxyle étant

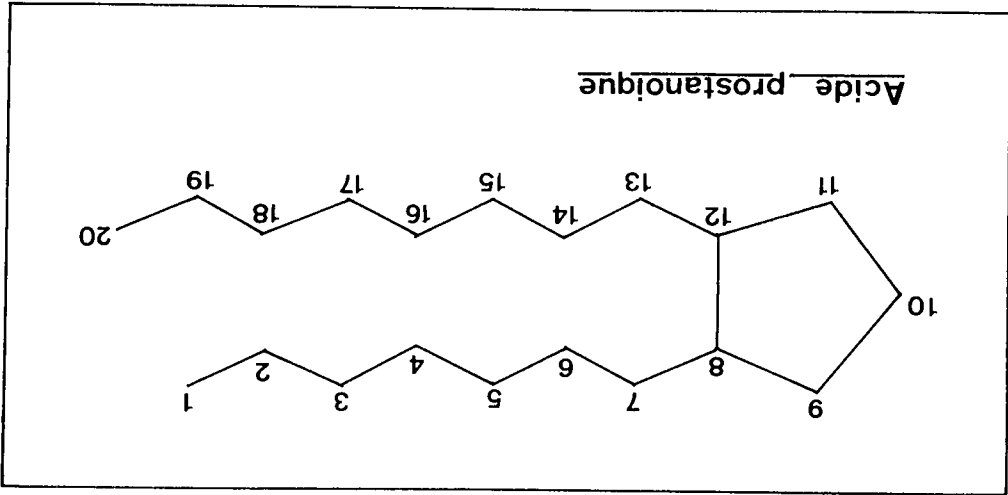


Fig. 1. — Représentation schématique de la structure de base des prostanoïdes.

(Samuelsson, 1976), de la PGD₂ (Nüjgen et Hazelhof, 1973), de la PGI₂ (Moncada *et al.*, 1977b) et du thromboxane (TXA₂) dans le courant des années septante confirme la polyvalence pharmacologique des prostaglandines.

L'activité sur la fibre musculaire lisse constitue une des propriétés essentielles des PGs (Bergström *et al.*, 1968). Les PGs sont également impliqués dans la diurèse, la régulation de la pression artérielle, les processus inflammatoires et allergiques, la motricité digestive et utérine, les phénomènes d'aggrégation plaquettaire, la transmission adrénergique et cholinergique centrale et périphérique (Von Euler, 1983 ; Samuelsson *et al.*, 1975).

Synthétisées à l'intérieur même de la plupart des cellules, les prostaglandines peuvent agir comme des messagers intracellulaires. Une fois formées elles peuvent aussi être sécrétées et influencer les cellules ou tissus voisins.

L'identification des acides gras essentiels relève d'une nomenclature biologique dite omega, ω , (les atomes de carbone sont comptés à partir du groupe méthyl terminal) ou chimique dite delta, Δ , (la numération des atomes de carbone se fait dans ce cas à partir de la fonction carbone).

A la première famille des acides gras essentiels de type ω_6 appartiennent l'acide linoléique qui donnera naissance à l'acide eicosatétraénoïque ou acide dihomogamma-linoléique (précurseur des PGs du groupe 1) à partir duquel se formera l'acide eicosatétraénoïque ou acide arachidonique (précurseur des PGs du groupe 2).

A la deuxième famille des acides gras essentiels de type ω_3 appartiennent l'acide eicosapentaénoïque (précurseur des PGs du groupe 3). Ces acides gras sont principalement stockés sous forme de phospholipides membranaires et plasmatiques (particulièrement les lipoprotéïnes de haute densité : HDL) ou encore sous forme de triglycérides et d'esters de cholestérol.

C'est à l'intervention de trois types d'enzymes que l'acide gras est libéré : les phospholipases A₂ (PLA₂) ubiquitaires (Grievés et Liggin, 1976 ; Flower et Blackwell, 1976), les lipoprotéïnes-lipases et la triglycéride-lipase.

Quantitativement, la synthèse des PGs dépend notamment de la concentration d'acides gras précurseurs (Leaver et Boyser, 1981). D'autres facteurs sont également susceptibles de jouer un rôle : labilité de la liaison acide gras-protéïne trans-mécanisme de pénétration trans-membranaire de l'acide gras, état d'acti-

satée. Une double liaison est présente sur chaque chaîne des PGs du groupe 2 (PG₂). Les PGs du groupe 3 présentent une double liaison sur la chaîne portant le carboxyle et deux sur la chaîne fixée en C12 (PG₃). La présence de la double liaison entre les carbones 13 et 14 et de la fonction hydroxyle sur le carbone 15 sont indispensables à l'activité biologique des PGs. La fixation sur le cycle pentagonal de fonctions endopéroxydes, cétones et/ou hydroxyles confère aux divers PGs leurs propriétés biologiques et pharmacologiques respectives. Cette structure pentagonale peut également se trouver modifiée par la fixation d'un atome d'oxygène comme c'est le cas pour les thromboxanes et la prostacycline (PGI₂). Les PGs peuvent également se classer en groupe A, B (l'attribution de ces lettres tire son origine de la synthèse des PGs par déshydratation puis isomérisation en milieu acide : A ou basique ; B) C, D (cette PG est un isomère de la PGE₂, E (on parle de PGE₂ parce que sa synthèse a été réalisée par extraction à l'éther) F ((PG obtenue après extraction dans un tampon phosphate, F en suédois) ou I. Il existe des PGE et F dans les 3 classes de PG mais il n'y a pas de classe 3 pour les PGA et PGB.

B. SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES

La synthèse des PGs présente deux caractéristiques. Tout en étant ubiquitaire, elle peut être l'objet d'importantes variations qualitatives et quantitatives. Un autre aspect particulier de cette synthèse est l'absence de stockage intracellulaire. Les PGs dérivent de trois acides gras essentiels appartenant à deux familles différentes (Fig. 2).

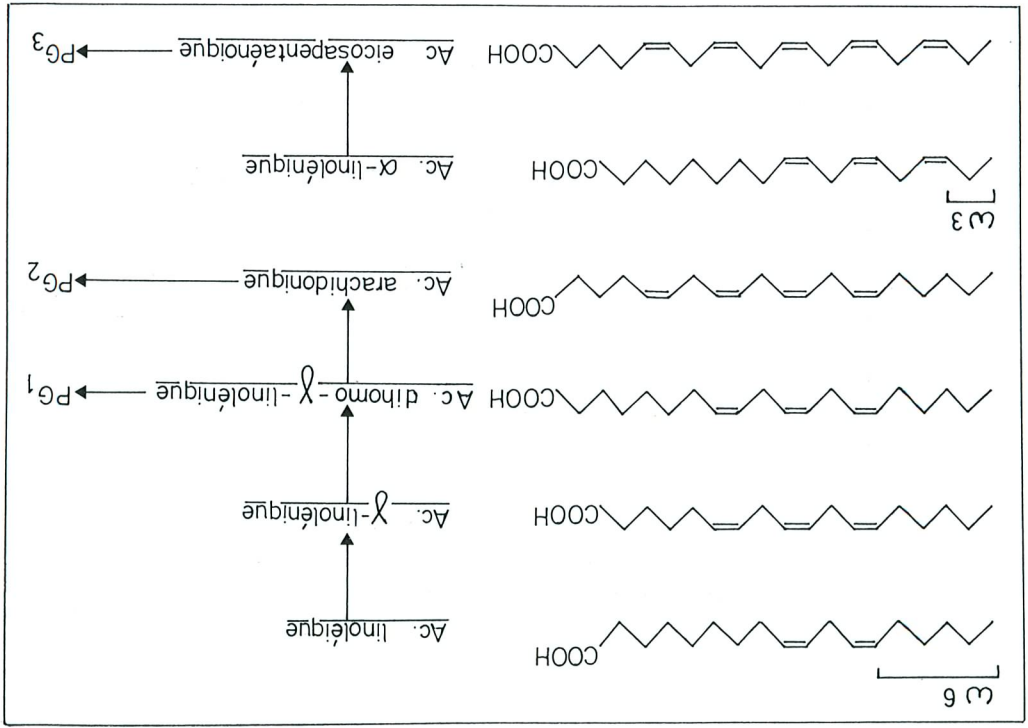


Fig. 2. — Structure des acides gras essentiels précurseurs des prostaglandines.

gras précurseur en PG est réalisé en plusieurs étapes. Le schéma de biosynthèse proposé concerne les PG₂ du groupe 2 (Fig. 4). La prostaglandine synthétisée est responsable de deux types d'activités, la première de nature cyclo-oxygénasique assure la fixation de deux molécules d'oxygène sur le précurseur (Samuelsson, 1965) et le transforme en un premier type d'endopéroxyde le PGG₂ (Hamberg *et al.*, 1974; Hamberg et Samuelsson, 1973). Etant donné l'activité peroxydasique également présentée par la prostaglandine synthétase le PGG₂ est alors réduit en un autre endopéroxyde le PGH₂. Ces deux endopéroxydes constituent le tronc commun à la formation des PGs naturelles

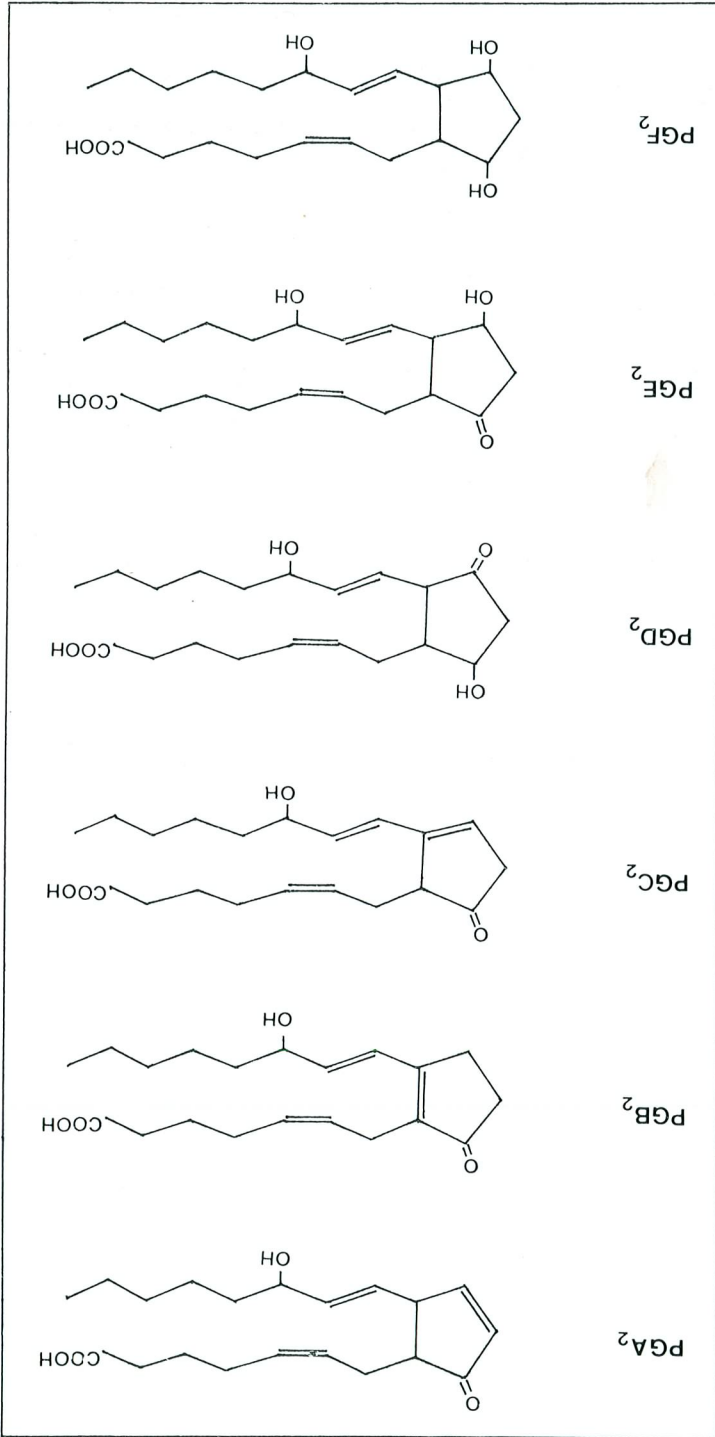
vitité de la cyclo-oxygénase (Deby, communication personnelle).

Une fois libérés, les acides gras peuvent suivre deux voies de métabolisation enzymatique : voie de la prostaglandine-synthétase et voie de la lipoxigénase. Ces deux voies conduisent à une grande variété de produits biologiquement actifs appelés prostaglandines, thromboxanes, acides hydroxy ou hyperhydroxyicosatétraénoïque, (HETE, HPETE) et leucotriènes (MacGiff, 1981), (Fig. 3).

1. Voie de la prostaglandine-synthétase

La bio-synthèse des PGs a essentiellement lieu dans les microsomes de la membrane cellulaire. La conversion de l'acide

Fig. 3



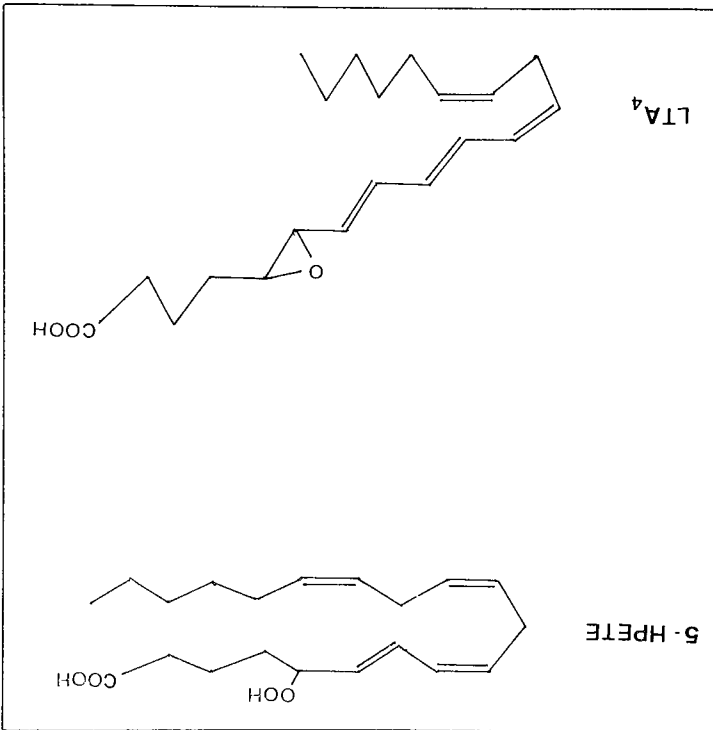


Fig. 3

ment possible (Hensby, 1975 ; Hoult et Moore, 1977).

La conversion du PGH_2 en thromboxane (TXA_2) s'opère à l'intervention d'une thromboxane-synthétase présente dans différents organes dont l'utérus ((Williams et Downing, 1977 ; Dubin *et al.*, 1982). Le TXA_2 a notamment la propriété d'induire l'aggrégation des plaquettes et de provoquer de la vasoconstriction (Moncada et Vane, 1979). Le TXA_2 très instable, est rapidement converti en un métabolite inactif : le TXB_2 (Hamberg *et al.*, 1975).

Une prostacycline-synthétase intervient dans la formation de la PGI_2 ou prostacycline à partir du PGH_2 (Moncada *et al.*, 1976). Cette PG synthétisée par la plupart des artères et veines, a la propriété

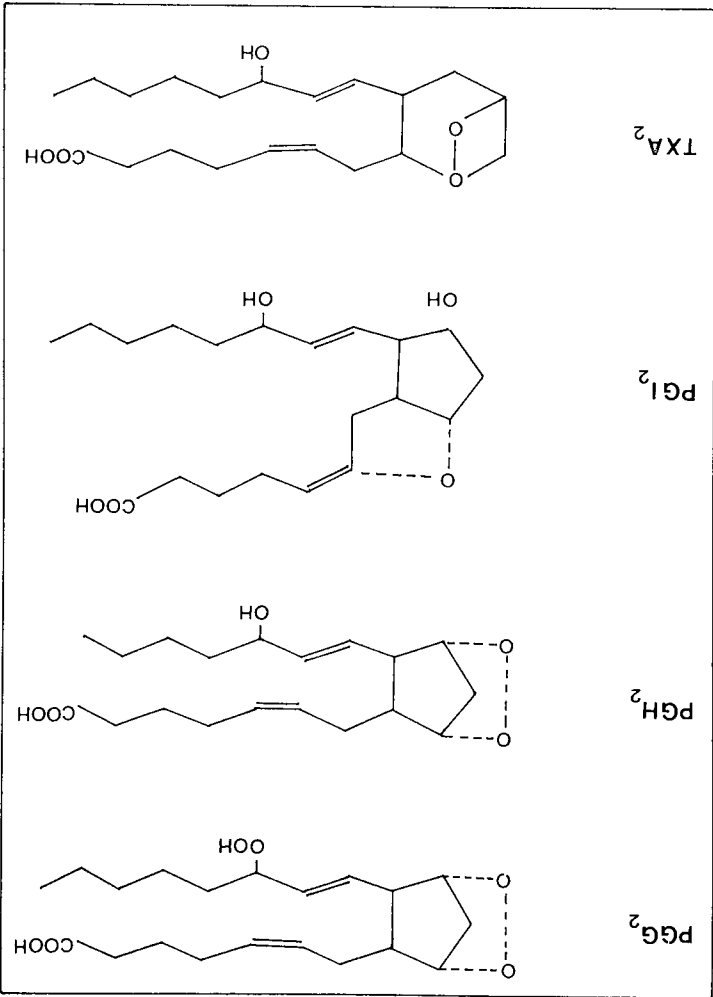
chez les mammifères (Samuelsson, 1972). Ils possèdent diverses propriétés biologiques telles l'aggrégation plaquettaire, la constriction des vaisseaux et la contraction des muscles lisses respiratoires.

Alors que la plupart des tissus sont capables de synthétiser les endopéroxydes, la transformation ultérieure de ces substances est éminemment variable et notamment dépend de la spécificité de l'enzyme éventuellement présente dans le tissu considéré (Moncada et Vane, 1979). L'endopéroxyde PGH_2 subit plusieurs types de transformations contrôlées ou non par une enzyme.

Une isomérase transforme la PGH_2 en PGE_2 ou en PGD_2 ou en $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Nüggeren et Hazelhof, 1973). La conversion de la PGE_2 en $\text{PGF}_{2\alpha}$ et inversement est égale-

d'inhiber l'agrégation des plaquettes et d'induire le relâchement des fibres musculaires lisses entraînant de la vasodilatation (Dusting *et al.*, 1977b). La PGI₂ est métabolisée en 6-céto-PGF_{1α} (Dusting *et al.*, 1978 ; Johnson *et al.*, 1976 ; Moncada *et al.*, 1977b). Au niveau de l'utérus, la synthèse de PGF_{2α} et de PGE₂ s'opère surtout dans l'endomètre (Abel et Kelly, 1979) tandis que celle des PGI₂ est surtout présente dans le myomètre (Abel et Kelly, 1979 ; Bamford *et al.*, 1980 ; Omimi *et al.*, 1979). Une synthèse de prostacycline et de thromboxane a également été mise en évidence dans le placenta (Myatt et Eider, 1977) et les membranes fœtales (Mitchell *et al.*, 1978). La PGH₂ peut aussi se dégrader spontanément.

Fig. 3. — Représentation schématique des principaux produits du métabolisme de l'acide arachidique.



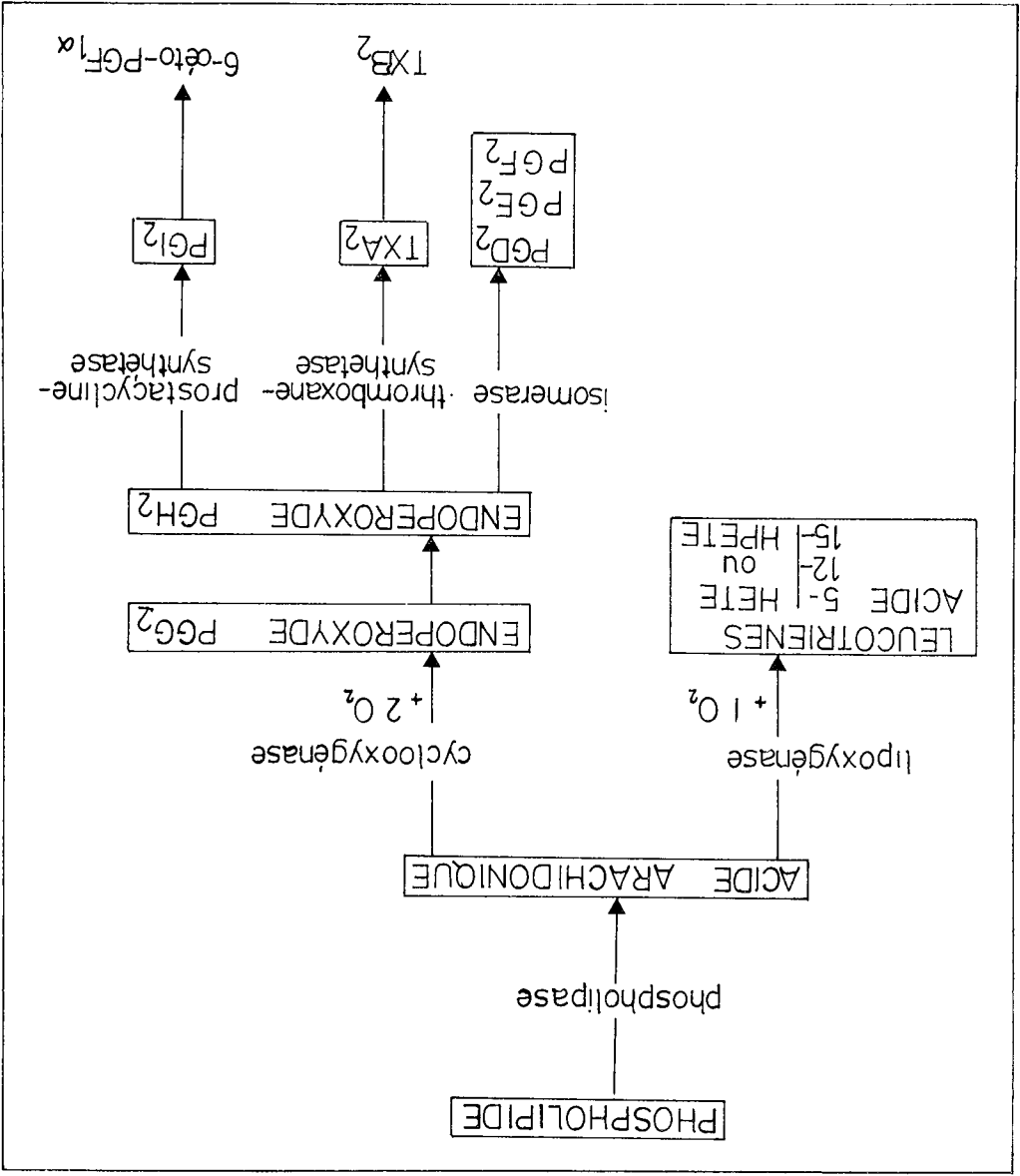


Fig. 4. — Schéma de la biosynthèse des prostaglandines.

chimique à l'explication du rôle des globules blancs et des plaquettes dans l'initiation et l'entretien des réactions allergiques et inflammatoires (Borgeat *et al.*, 1983).

C. DEGRADATION DES PROSTAGLANDINES

Relativement stables dans le liquide séminal, les PGs sont à l'inverse rapidement dégradées dans le plasma sanguin. La liaison avec une albumine plasmatique (Pifet *et al.*, 1981) peut expliquer la longévité plus grande de certaines d'entre elles dont la prostacycline (Johnson *et al.*, 1976).

L'extrême labilité des prostaglandines en rend le dosage difficile et l'on s'adresse le plus souvent aux produits de dégradation, plus stables, pour évaluer les concentrations des PGs dont ils dérivent. Le dosage biologique *in vitro*, le dosage radiochimique au moyen d'isotopes, le dosage radioimmunologique, le dosage par radiocompétition vis-à-vis des récepteurs, la chromatographie gazeuse et la spectrométrie de masse constituent les principales techniques utilisées pour le dosage des PGs.

Comme tous les acides gras, les PGs peuvent subir l'action des enzymes mitochondriaux de la β et ω oxydation. Cette dégradation donne naissance à des composés plus courts de 2 ou 4 atomes de carbone au niveau de la chaîne portant la fonction carboxyle. Ces métabolites sont essentiellement éliminés dans les urines.

L'autre voie de catabolisme se réalise en deux étapes : la première consiste en l'oxydation de l'hydroxyle du carbone 15 sous l'effet de la 15-hydroxy-prostaglandine-déshydrogénase (15-OH-PG-DH).

ment en deux sous-unités : la malondialdéhyde (MDA) et l'acide 12 hydroxy-5,8,10 heptadecatétrénoïque (HHT) (Samuelsson, 1976).

2. Voie de la lipoxigénase

Les C_6 , C_{10} et C_{15} lipoxigénases sont présentes dans les globules blancs (Borgeat et Samuelsson, 1979), les plaquettes, les vaisseaux sanguins, le péricarde, la plèvre et le péricône (Nugteren, 1975 ; Herman *et al.*, 1978 ; Hamberg et Samuelsson, 1974). Elles sont responsables de la fixation d'une molécule d'oxygène sur les atomes de carbone 5, 12 ou 15 de l'acide gras précurseur. Cette double oxygénation conduit à la formation d'acides hydroxylés ou perhydroxylés non cycliques : les acides 5, 12 ou 15 HETE (acide hydroperoxyicosatétrénoïque) ou HPETE (acide hydroperoxyicosatétrénoïque). L'acide 5-HPETE peut être métabolisé en leucotriènes A₄ (LTA₄), composé fort instable, rapidement transformé en LTB₄ ou en LTC₄ (Murphy *et al.*, 1979 ; Samuelsson et Hammarstrom, 1980 ; Borgeat et Sirois, 1981).

Les leucotriènes ont été identifiés aux substances intervenant dans les processus de l'anaphylaxie et de l'allergie (slow reacting substance ou SRS-A) (Sirois et Borgeat, 1980 ; Jakschik *et al.*, 1977). Elles présentent une activité sélective particulière sur le système respiratoire (Hedqvist *et al.*, 1980 ; Sirois *et al.*, 1981), n'étant cependant pas dépourvues d'effets cardiovasculaires ((Schiantarelli *et al.*, 1981).

Il existe une réciprocité de régulation entre les lipoxigénases et les acides HPETE leucocytaires et plaquettaires (Borgeat *et al.*, 1982 ; Vanderhoek *et al.*, 1980). Elle pourrait servir de base bio-

D. FACTEURS DE REGULATION DE LA SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES

1. Stimulation de la synthèse des prostaglandines

Les facteurs qui en sont responsables peuvent être de nature hormonale, mécanique, chimique ou immunologique.

Les stéroïdes sexuels

L'interdépendance entre oestrogènes, progestérone et PGs de type E, F ou I a été démontrée à de multiples reprises dans différentes conditions physiologiques et expérimentales tant *in vivo* qu'*in vitro*, lors du cycle sexuel, de la gestation, de la parturition ou chez l'animal ovariectomisé traité aux oestrogènes avec ou sans traitement préalable à la progestérone. (Barcikowski *et al.*, 1974; Blatchey et Poyser, 1974; Alwachi et Bland, 1959; Wlodawer *et al.*, 1976; Naylor et Poyser, 1975; Castracane et Jordan, 1975; Currie *et al.*, 1976; Blatchey *et al.*, 1971; Ramwell *et al.*, 1977; Abel et Baird, 1980; Franchi *et al.*, 1982; Sharma et Fitzpatrick, 1974; Blatchey *et al.*, 1972; Thorburn *et al.*, 1973; Chan, 1977; Challis *et al.*, 1972). Les résultats obtenus, variables selon la nature de la PG et les conditions expérimentales, permettent d'attribuer aux oestrogènes un rôle déterminant, modulateur dans la synthèse des PGs. La progestérone joue un rôle permissif : une imprégnation progestéronique, préalable à l'augmentation des oestrogènes naturellement observée ou artificiellement provoquée, détermine une synthèse utérine de PGs quantitativement supérieure.

Ces stéroïdes médient leurs effets via le système prostaglandine-synthétase (Ham *et al.*, 1975; Joshi *et al.*, 1973).

La seconde est sous le contrôle d'une prostaglandine 13-réductase. Elle consiste en une saturation de la double liaison en C¹³-C¹¹. Les deux métabolites ainsi formés, à savoir les 15-céto et 13-14-dihydro-15-céto-prostaglandines ont une activité biologique nettement plus faible que les PGs dont ils proviennent (Anggard, 1966; Crutchley et Piper, 1975; Crutchley et Piper, 1976).

Bien qu'étant ubiquitairement distribués, (Samuelsson *et al.*, 1971; Hansen, 1976) les enzymes contrôlant la dégradation des PGs sont cependant présents à des concentrations plus élevées dans certains organes tels le rein, les poumons, le foie et le placenta (Anggard *et al.*, 1971; Marazzi et Andersen, 1974; Schlegel *et al.*, 1974; Dusting *et al.*, 1977a).

Au niveau d'un même organe, des différences entre espèces animales peuvent également exister. C'est ainsi que chez la femme et le cochon d'Inde, espèces à placentation hémochoriale, l'activité de la PGDH est la plus intense dans les membranes fœtales et la plus faible dans le myomètre. Chez la brebis, par contre, cette activité est la plus faible dans les membranes et les cotylédons fœtaux (Keirse *et al.*, 1978; Keirse *et al.*, 1976). Par ailleurs, l'activité de la PGDH augmente dans les cotylédons maternels et fœtaux et diminue dans le myomètre lors de la parturition (Keirse *et al.*, 1977).

L'activité de ces enzymes est contrôlée par les stéroïdes sexuels (Ramwell *et al.*, 1977; Blackwell et Flower, 1975) ce qui peut expliquer les variations au cours du cycle sexuel dont elle est l'objet (Casey *et al.*, 1980).

((Husslein *et al.*, 1981). *In vitro* l'ocytocine stimule également la synthèse myométriale de prostacycline qui par ailleurs en potentialise les effets (Williams et El Tahir, 1980; Campos *et al.*, 1980). L'effet stimulant de l'ocytocine sur la synthèse des PGs peut dépendre de la nature du tissu considéré. Ainsi lors de la parturition, la synthèse de PGE et de PGF engendrée par l'ocytocine foetale et maternelle est plus importante au niveau de la décidue et de l'amnios qu'au niveau du myomètre (Fuchs *et al.*, 1981).

- L'ocytocine libérée en réponse à une dilatation cervicale et/ou vaginale (réflexe de Ferguson), a aussi été rendue responsable de la seconde augmentation de concentration plasmatique présente par les PGs lors de la parturition (Flint *et al.*, 1974; Flint *et al.*, 1975) la première étant induite par les oestrogènes (Currie *et al.*, 1973).

La synthèse accrue de PGs par l'utérus sous l'effet de l'ocytocine pourrait être secondaire à l'augmentation du calcium libre intracellulaire induite par cette hormone (Carsten, 1974). Une relation existe, en effet, entre la synthèse de PGs et la concentration de calcium (Knapp *et al.*, 1977), l'activité de la phospholipase (Derksen et Cohen, 1975) et de la lipoxygénase (Borgeat et Samuelsson, 1979) étant sous la dépendance du calcium.

Il a été suggéré par ailleurs que les PGs pouvaient être l'agent médiateur de l'action utérotonique de tous les myostimulants (Csapo et Csapo, 1974) et de l'ocytocine en particulier (Vane et Williams, 1973; Hertelendy, 1973). Cette hypothèse s'est trouvée infirmée par deux types d'observations. D'une part, l'admission d'indométhacine, un inhibiteur de la synthèse des PGs, n'empêche pas l'apparition de contractions myométriales

Une action via le système prostaglandine-déshydrogénase ne peut cependant pas être exclue (Valenzuela et Harper, 1976), pas plus d'ailleurs qu'une action sur les phospholipases (Dey *et al.*, 1982).

Le mécanisme de l'effet des stéroïdes sur la synthèse des PGs apparaît peu clair et ne s'apparente pas au modèle décrit pour l'effet utérotrrophique de l'oestradiol (liaison de l'oestradiol à un récepteur cytosolique, entrée du complexe ainsi formé dans le noyau, production d'ARN messager et synthèse d'une protéine (Jensen et Jacobson, 1962; Castracane et Jordan, 1976). Ce mécanisme avait été proposé pour expliquer l'effet de l'oestradiol sur la synthèse des PGs, la prostaglandine-synthétase pouvant être la protéine synthétisée. Mais cette hypothèse est peu compatible avec le délai (4 heures) généralement observé pour une synthèse protéique alors que l'augmentation de la concentration de PGs apparaît 60 à 90 minutes après l'injection des oestrogènes (Barcikowski *et al.*, 1974). Une autre possibilité d'explication pourrait être le rôle joué par les métabolites de l'oestradiol 17β : les catécholostrogènes (Kelly, 1981) ou par l'ocytocine (MacCracken, 1980).

L'ocytocine

Plusieurs types d'observations ont confirmé le fait que cette hormone constitue un important facteur de stimulation de la synthèse des PGs.

- L'administration d'ocytocine entraîne une augmentation rapide (quelques minutes) de la concentration plasmatique de $PGF^{2\alpha}$ chez la brebis (Mitchell *et al.*, 1975; Sharma et Fitzpatrick, 1974; Roberts *et al.*, 1975; Cooke et Almeida, 1982), la vache (Newcomb *et al.*, 1977; Milvae et Hansel, 1980) et la femme

après injection d'ocytocine (Vane et Williams, 1973; Fuchs *et al.*, 1976; Dubin *et al.*, 1979; Roberts et Mac Cracken, 1976). D'autre part, ocytocine et PGs induiraient des contractions myométriales par l'intermédiaire de récepteurs différents (Chan *et al.*, 1974; Chan, 1977). Il semble maintenant bien démontré que l'effet utérotonique de l'ocytocine est indépendant de la libération de PGs (Laudanski *et al.*, 1977; Chan, 1974; Chan, 1976; Chan, 1977). L'ocytocine agirait sur deux types de récepteurs utérins les uns médiant son action utérotonique, les autres conduisant à la synthèse de PGs (Chan, 1980) (Fig. 5).

La régulation du cycle sexuel constitue un autre exemple d'interrelation entre l'ocytocine et les PGs.

- L'injection d'ocytocine entraîne un raccourcissement du cycle sexuel dans les espèces bovine (Armstrong et Hansel,

- L'étude des concentrations plasmatiques de neurophysines ou d'ocytocine et de PFG_{2α} pendant la phase lutéale du cycle au moment de la lutéolyse en démontre les variations parallèles (Fairclough *et al.*, 1980; Flint et Sheldrick, 1983).
- L'injection de cloprostenol, un analogue de synthèse de la PFG_{2α} entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de progestérone et d'ocytocine (Flint et Sheldrick, 1983). Ces observations

1959), ovine (Hatjiminaoglou *et al.*, 1979; Miline, 1963) et caprine (Cooke et Knifton, 1981). Cet effet ne se manifeste pas chez les animaux hystérectomisés (Hansel et Wagner, 1960) et n'a pas été constaté dans l'espèce équine (Neely *et al.*, 1979). A l'inverse, l'immunisation des animaux contre l'ocytocine entraîne un allongement du cycle sexuel (Sheldrick *et al.*, 1980; Schams *et al.*, 1982).

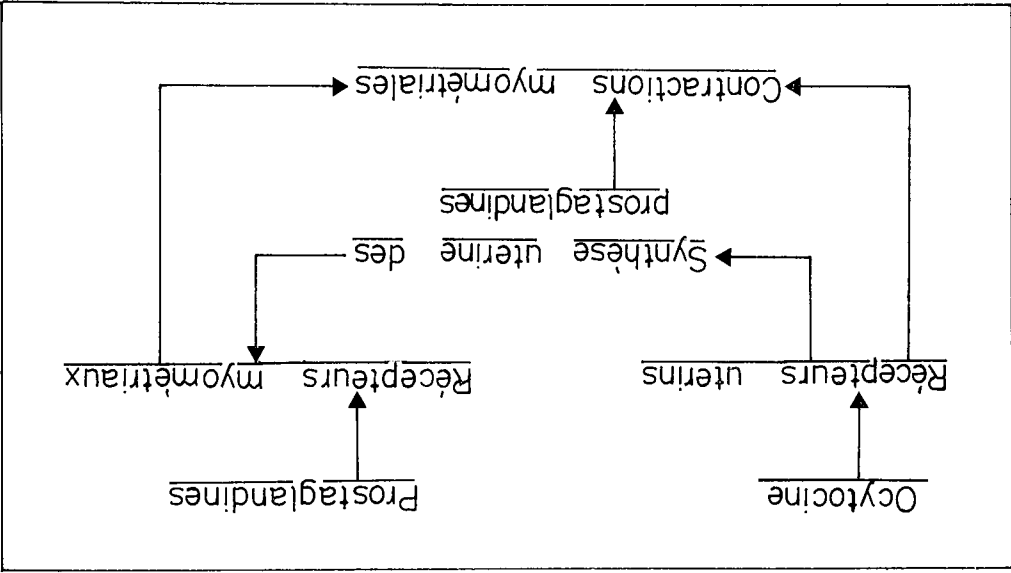


Fig. 5. — Schéma de l'interrelation existante entre l'ocytocine et les prostaglandines quant à leur action sur l'utérus.

L'action inhibitrice peut se révéler parfois fort spécifique. Ainsi l'imidazole inhibe sélectivement la transformation des PGG en thromboxanes (Moncada *et al.*, 1977; Needleman *et al.*, 1977). Les substances β -adrénérgiques ont été reconnues pour être capables de réduire la synthèse de PG en augmentant la concentration intracellulaire du monophosphate d'adénosine (ANPc) (Hassid, 1982).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les agents inhibiteurs les mieux connus (Fig. 6). Ces substances ont, à l'immense de l'aspirine, la propriété commune d'être antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires. Bien que de structure chimique différente, elles possèdent la capacité d'inhiber le système PG-synthétase et la cyclo-oxygénase en particulier (Smith et Willis, 1971; Vane, 1971). Cependant, l'effet tocolytique de certaines de ces substances (l'indométhacine par exemple) peut s'exercer aussi par leur capacité à diminuer la captation de calcium par la fibre musculaire lisse (Northover, 1971; Northover, 1977; Anderson *et al.*, 1981). L'activité inhibitrice des composés « aspirin-like » est de nature compétitive et irréversible. Ils ont également des effets sur d'autres systèmes enzymatiques que ceux relatifs à la synthèse des PGs (Flower, 1974), ce qui explique les effets secondaires qu'ils entraînent (Andersson *et al.*, 1979). Parmi ces effets, il faut distinguer ceux communs au groupe de ceux plus ou moins caractéristiques d'une drogue donnée. Dans le premier cas, les effets se localisent au niveau de la sphère digestive et au niveau du système nerveux central. Parmi les seconds, variables d'une drogue à l'autre, il faut relever : les manifestations allergiques, les bronchospasmes, les modifications hématologiques, les affections oculaires, la rétention sodée et les atteintes hépatiques et/ou rénales.

2. Inhibition de la biosynthèse des prostaglandines

Des agents naturels et artificiels peuvent inhiber la biosynthèse des PGs (Flower *et al.*, 1972; Flower, 1974). Leur mécanisme et leur lieu d'action sont cependant fort différents. De par leur analogie avec l'acide gras précurseur, certains acides saturés de chaîne moyenne (10 à 14 atomes de carbone) ainsi que des acides polyinsaturés peuvent avoir un degré d'inhibition plus ou moins prononcé (Flower, 1974; Robak *et al.*, 1975). Les PG-synthétases peuvent être inhibées par d'autres enzymes telles la glutathion-péroxydase et la glutathion-S-transférase (Cooks et Lands, 1976; Christ-Hazelhof *et al.*, 1976; Wlodawer *et al.*, 1976).

D'autres facteurs sont également susceptibles d'entraîner la libération de PGs : telles sa distension artificiellement provoquée (Royser *et al.*, 1971) les endotoxines bactériennes (Skarnes et Harper, 1972; Harper et Skarnes, 1972; Roberts *et al.*, 1975; Alam *et al.*, 1973), les contractions utérines spontanées (Franchi *et al.*, 1981; Vane et Williams, 1973; Dubin *et al.*, 1979; Zahradnik *et al.*, 1979; Aiken, 1972; Chan, 1977), la bradykinine, l'angiotensine, la vasopressine, le calcium (Hassid, A, 1982).

(1983).

a induit la formation (Flint et Sheldrick, 1981; Schams *et al.*, 1982) suite à l'effet (Webb *et al.*, 1981; Sheldrick et Flint, 1982) est présente à des concentrations élevées pendant la phase lutéale du cycle lutéal ovarien (Wathes et Schwann, que l'ocytocine synthétisée par le tissu

1. ACIDES ARYL-CARBOXYLIQUES	— SALICYLES Acide acétylsalicylique (aspirine) Acétylsalicylate de lysine Diffunisal.
— ANTHRANILIQUES (Fénamates)	Acide mectofénamique niflumique nifénamique flufénamique toffénamique.
2. ACIDES ARYLALCANOÏQUES	— ARYLACETIQUES Actofénac. Diclofénac.
— ARYLPROPIONIQUES	Ibuprofène Kétoprofène Fénoprofène Naproxène.
— INDOLIQUES ET DÉRIVÉS	Indométhacine Chlorhydrate de benzydamine.
3. ACIDES ENOLIQUES	Phénylbutazone Oxyphénbutazone Azapropazone.

Fig. 6. — Classification des principaux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAID).

Les phospholipases, dont on connaît l'importance quant à la disponibilité de l'acide arachidonique, sont inhibées par divers anti-malariques de synthèse tels la mépactine, par les gluco-corticoïdes (Hong et Levine, 1976) et par certains anesthésiques locaux (Kunze *et al.*, 1976). En ce qui concerne les glucocorticoïdes anti-inflammatoires, le mécanisme d'action apparaît être double. Ils stabilisent les membranes lysosomiales empêchant ainsi la libération des phospholipases. L'hydrocortisone et la méthasone modifieraient le transport membranaire des PGs freinant ainsi leur

libération (Ramwell *et al.*, 1977). La dexaméthasone induit la formation d'un facteur protéique : la macrocortine (Blackwell *et al.*, 1980) pour exercer son activité inhibitrice sur les phospholipases A₂ (Blackwell *et al.*, 1978). Un autre facteur protéique, la lipomoduline, pourrait également médier cette activité inhibitrice (Hirata *et al.*, 1980).

E. MECANISME D'ACTION DES PROSTAGLANDINES

La spécificité de l'action hormonale est liée à la présence de structures protéiques appelées récepteurs. On en distingue deux types. Les PGs (Gorman et Miller, 1973; Moore et Wolff, 1973; Rao *et al.*, 1974; Powell *et al.*, 1974; Samuelsson *et al.*, 1975; Hammarström *et al.*, 1975) à l'image des catécholamines, de l'insuline et du glucagon possèdent des récepteurs localisés en surface de la membrane cellulaire. A l'inverse, les hormones stéroïdiques interagissent, une fois la membrane cellulaire traversée, avec des récepteurs intracellulaires. Par ailleurs, des récepteurs aux PGs ont également été décrits au niveau des structures membranaires intracellulaires telles le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi et les lysosomes (Crankshaw *et al.*, 1979; Soffer, 1973).

1. Médiation de l'effet intracellulaire des prostaglandines

C'est à Sutherland que revient le mérite d'avoir émis la théorie du second messager pour expliquer l'effet métabolique du glucagon (Sutherland et Rall, 1957). Il est aujourd'hui bien établi que les PGs obéissent au même schéma d'action (Brunton *et al.*, 1976; Schramm *et al.*, 1977; Miller et Gorman, 1976; Miller

tide intra-cellulaire GTP (guanosine triphosphate) (Rodbell M., 1980).

Une fois synthétisé, l'AMP_c est soit inactivé par les phosphodiesterases, soit induit ses effets métaboliques. Sa concentration dépendra donc des activités relatives de deux enzymes. L'activité de l'adényl-cyclase est augmentée par des agents aux propriétés myorelaxantes telles les substances β-adrénérgiques. Celle de la phosphodiesterase est, à l'inverse, augmentée par des substances aux propriétés myostimulantes telles les α-adrénérgiques ou l'acétylcholine.

Il convient de remarquer que la synthèse accrue d'AMP_c constitue une étape

et al., 1977 ; Rammell et Shaw, 1970 ; Higgs et Moncada, 1983) (Fig. 7). Une fois fixés sur leurs récepteurs membranaires, les PGS jouent dans ce cas le rôle de premier messager, induisant la synthèse intracellulaire d'un second messager : le 3'-5' monophosphate d'adénosine encore appelé AMP cyclique ou AMP_c. L'AMP_c est un nucléotide produit à partir du triphosphate d'adénosine sous l'action d'une enzyme, l'adényl-cyclase localisée sur la face interne de la membrane cellulaire. Cette synthèse est placée sous le contrôle d'un troisième élément intervenant dans la transmission de l'information hormonale ou adrénérgique à savoir l'unité régulatrice localisée à la surface interne de la membrane cellulaire et fixant le nucléo-

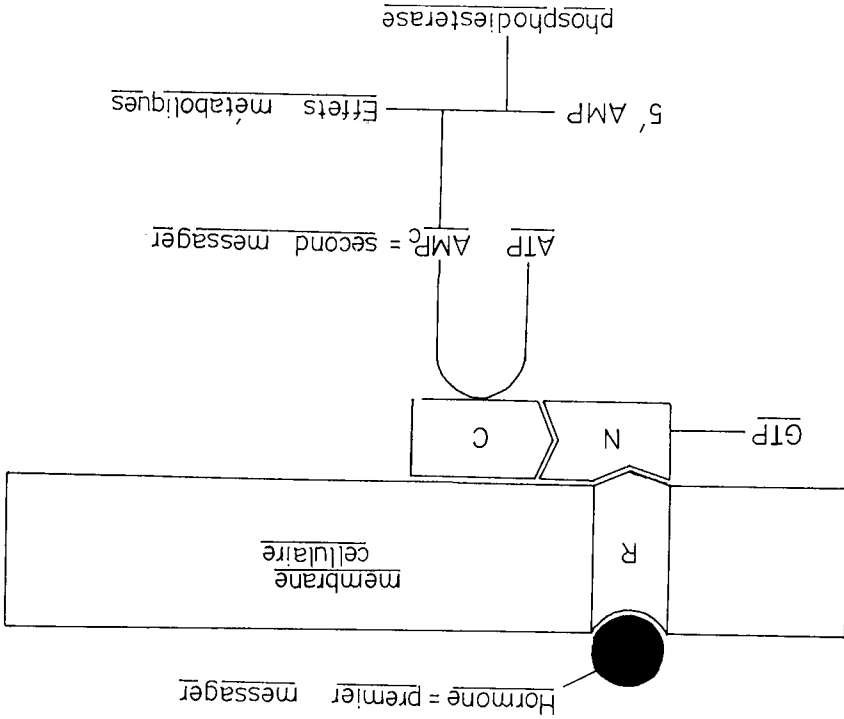


Fig. 7. — Schéma illustrant la théorie du second messager : la transmission de l'information met en jeu trois structures différentes : le récepteur membranaire (R), l'unité régulatrice (N), et l'unité catalytique de l'adényl-cyclase (C).

(Bulbring, 1979; Koremann et Krall, 1977).

L'AMP_c inhibe l'activité de la myosine-kinase. Les concentrations intracellulaires d'AMP_c augmentent après addition dans le milieu de culture de PGE (Shio *et al.*, 1971; Marsch, 1971; Butcher *et al.*, 1968; Harbon et Clauser, 1971) de PGI (Gorman *et al.*, 1977; Tateson *et al.*, 1977) ou après addition d'épinephrine (Vesin *et al.*, 1978). Ce nucléotide pourrait être l'agent médiateur de l'effet myorelaxant de ces drogues. À l'inverse, une augmentation de la concentration intracellulaire de l'AMP_c n'a pas été observée lors de contractions utérines spontanées (Diamond et Hartle, 1974) ou après stimulation de cet organe par des agents ocytotiques tels l'ocytocine (Bhalla *et al.*, 1972, Vesin *et al.*, 1978) ou la PGE₂ (Bhalla *et al.*, 1972).

L'AMP_c n'est pas le seul nucléotide susceptible d'intervenir dans le processus de la contraction musculaire. Il a en effet été observé que la concentration intracellulaire du monophosphate cyclique de guanosine ou GMP_c augmente sous l'effet de différentes substances possédant en commun la propriété d'induire la contraction des fibres musculaires lisses. Pour exemple citons: les agonistes cholinergiques et α -adrénergiques, l'histamine, la sérotonine, l'ocytocine, la bradykinine et la PGE₂ (Goldberg et Haddox, 1977).

2. Médiation intracellulaire de l'effet d'un stimulus par les PGS

La synthèse ubiquitaire des PGS laisse présumer de leur rôle de messager intracellulaire (second messenger) susceptible d'affecter directement ou indirectement par l'intermédiaire des nucléotides cycliques et de l'ion calcium (troisième messa-

qui n'est pas spécifique des PGS et que celles-ci peuvent médier aussi leurs effets physiologiques par d'autres mécanismes, leur activité sur la fibre musculaire lisse en donne une illustration.

La contraction musculaire résulte essentiellement de l'association de deux protéines, l'actine et la myosine sous forme d'un complexe appelé actomyosine. Ce complexe se dissocie ensuite rapidement qu'il s'est formé. Ce mécanisme cyclique est sous la dépendance d'une enzyme: la myosine-kinase véritable régulateur de l'activité contractile musculaire. Cet enzyme subit l'influence de trois facteurs: le calcium, l'AMP_c et la calmoduline, protéine récemment découverte et dont l'activité dépend elle-même du calcium (Yagi *et al.*, 1978). Le calcium est indispensable à l'activité de la myosine-kinase. Ses relations avec les PGS sont doubles. D'une part, le calcium module la synthèse des PGS par l'intermédiaire de la phospholipase (Knapp *et al.*, 1977). À l'inverse les PGS favorisent l'entrée du calcium dans la cellule (Rammwell et Shaw, 1970; Andersson *et al.*, 1979; Kiriland *et al.*, 1972) et sa libération à partir de ses lieux de stockage intracellulaire (Carsten et Miller, 1977; Von Euler et Hedqvist, 1969; Baum et Shroshire, 1971; Bergström *et al.*, 1973; Neufeld et Page, 1975). Ce rôle d'ionophores attribué aux PGS se trouve confirmé par le fait que des contractions induites par des PGS sont diminuées ou même supprimées après administration d'antagonistes du calcium tels la nifédipine ou la nicardipine (Forman *et al.*, 1982). À l'inverse, la progestérone, l'AMP_c et l'isoprétérénol stimulent la fixation du calcium et diminuent ainsi la concentration intracellulaire du calcium libre entraînant de ce fait une relaxation du muscle utérin

la formation du nucléotide. D'autre part, une relation semblable existe entre le calcium et le nucléotide cyclique. L'AMP_c synthétisé favorise la libération du calcium qui en retour inhibe l'activité de l'adénylcyclase.

3. Prostaglandines et système nerveux autonome

Les PGs peuvent contrôler indirectement, via le système nerveux autonome, l'activité des tissus glandulaires ou musculaires auxquels il se distribue. Ce contrôle peut s'exercer au niveau de la jonction cellulaire, élément de contact entre la fibre nerveuse et la cellule musculaire ou glandulaire, ou au niveau de la synapse, unité

ger), l'activité biologique cellulaire (Silver et Smith, 1975).

Un stimulus de nature nerveuse, hormonale ou mécanique active une phospholipase membranaire et partant la synthèse cellulaire de PGs. Ces PGs provoquent la mobilisation de calcium déterminant ainsi l'entrée de l'ion sodium dans la cellule. Cette entrée stimule l'activité de l'adénylcyclase et la synthèse de l'AMP_c. Ce nucléotide active ou, inhibe selon les cas, des protéines kinases conduisant à une activité biologique. Un double feedback négatif peut exister. L'AMP_c synthétisé peut d'une part, via une phospholipase, provoquer la synthèse de PGE₂ qui, en retour, est susceptible d'inhiber

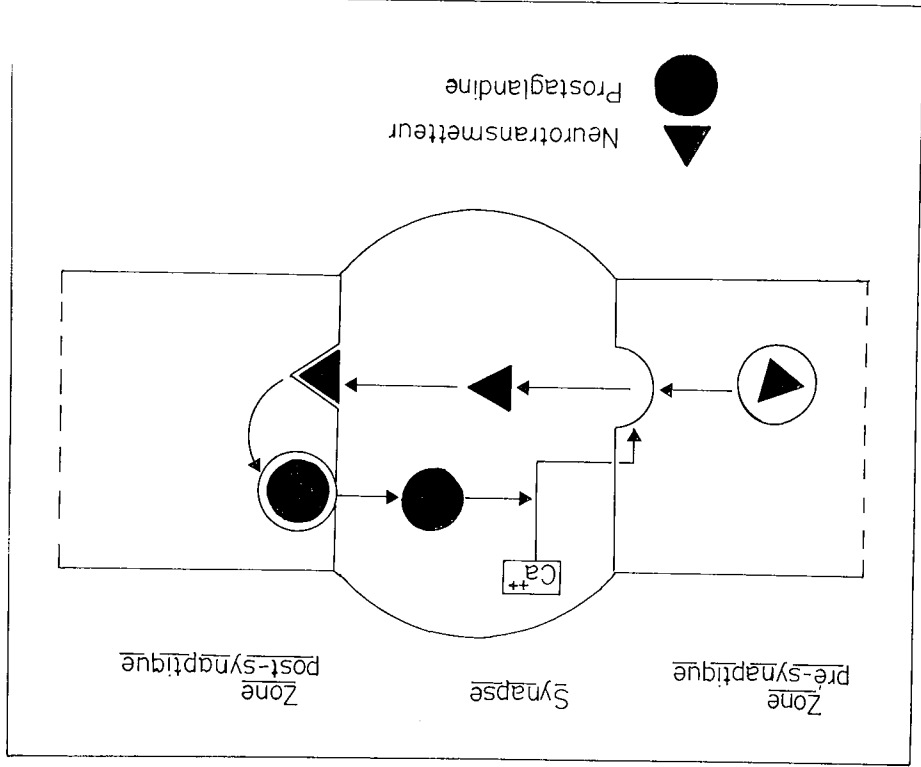


Fig. 8. — Schéma du contrôle exercé par les prostaglandines sur la libération du neuro-trans-metteur synaptique.

de fonction réunissant les fibres pré et post-synaptiques d'un ganglion. L'intervention des PGS dans la transmission de l'influx nerveux du système autonome relève de plusieurs types d'observations. Les PGS modifient la réponse de l'organe effecteur au neuro-transmetteur ou à la stimulation de nerf autonome (Fig. 8). La stimulation du système nerveux autonome ou l'administration de neurotransmetteurs s'accompagne d'une libération accrue de PGS. L'addition de substances inhibitrices de la synthèse des PGS potentialise la réponse de la cellule cible aux neurotransmetteurs ou à la stimulation nerveuse (Hedqvist, 1977 ; Brody et Kadowitz, 1974).

D'une façon générale, il apparaît que les PGE à l'inverse des PGF diminuent la libération présynaptique du neurotransmetteur. Cet effet résulterait de la fermeture par les PGE des ponts à calcium de la membrane axonale, l'exocytium de la membrane axonale, l'exocytium de la membrane axonale, l'exocytium de la membrane axonale, l'exocytium de la membrane axonale.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON G.F., KAWARABAYASHI T., MARSHALL J.M. Effect of indomethacin on uterine activity in pregnant rats, comparison of circular and longitudinal muscle. *Biology of Reproduction*, 1981, **24**, 359.
- ANDERSSON K.E. Side effects of prostaglandin synthetase inhibitors. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*, 1979, suppl. **87**, 101.
- ANDERSSON K.E., INGEMASSON I., ULMSTEN U., WINGE RUP L. Inhibition of prostaglandin induced uterine activity by nifedipine. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1979, **86**, 175.
- ANGGARD E. The biological activities of three metabolites of prostaglandin E₁. *Acta Physiol. Scand*, 1966, **66**, 509.
- ANGGARD E., LARSSON C., SAMUELS-SON B. The distribution of 15 hydroxy-prostaglandin-deshydrogenase and prostaglandin 13-reductase in tissues of the swine. *Acta Physiol. Scand*, 1971, **81**, 396.
- ABEL M.H., KELLY R.W. Differential production of prostaglandins within the human uterus. *Prostaglandins*, 1979, **18**, 821.
- ABEL M.H., BAIRD D.T. The effect of oestradiol 17 B and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture. *Endocrinology*, 1980, **106**, 1599.
- AIKEN J.W. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats : evidence that prostaglandins contribute to expulsion of foetus. *Nature*, 1972, **240**, 21.
- ALAM N.A., CIARY P., RUSSELL P.T. Depressed placental prostaglandin E₁ metabolism in toxemia of pregnancy. *Prostaglandins*, 1973, **4**, 363.
- ALWACHI S.N., BLAND K.P. Uterine PGF_{2α} and E₂ production and content during the second half of the oestrous cycle of the sheep, possible control of the uterus by the ovary. *Prostaglandins and Medicine*, 1979, **3**, 23.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements à M. Deby (Université de Liège, Faculté de Médecine, Service de Radiobiologie) pour la lecture critique du présent travail. Je remercie également Mme Chantal Fromont-Liénard qui s'est chargée de la mise en page du manuscrit.

- ARMSTRONG D.T., HANSEL W. Alteration of the bovine estrous cycle with oxytocin. *J. Dairy Sci.*, 1959, **42**, 533.
- BAMFORD D.S., JOGGE M., WILLIAMS K.T. Prostaglandin formation by the pregnant human endometrium. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1980, **87**, 215.
- BARCINKOWSKI B., CARLSON J.C., WILSON L., MCCrackEN J.A. The effect of endogenous and exogenous estradiol 17 B on the release of prostaglandin F₂ from the ovine uterus. *Endocrinology*, 1974, **95**, 1340.
- BAUM T., SHROPSHIRE A.T. Influence of prostaglandins on autonomic responses. *Am. J. Physiol.*, 1971, **221**, 1470.
- BERGSTROM S., SJOVALL J. The isolation of prostaglandins. *Acta Chem. Scand.*, 1957, **11**, 1086.
- BERGSTROM S., BJASSON R., VON EULER U.S., SJOVALL J. Some biological effects of two crystalline prostaglandin factors. *Acta Physiol. Scand.*, 1959, **45**, 133.
- BERGSTROM S., CARLSON L.A., WEBKS J.R. The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmac. Rev.*, 1968, **20**, 1.
- BERGSTROM S., FARNBERG L.O., FUXE K. Effect of prostaglandin E₂ on central and peripheral catecholamines neurons. *Euro-pean J. Pharmacol.*, 1973, **21**, 362.
- BHALLA R.C., SANBORN B.M., KORNMAN S.G. Hormonal interaction in the uterus: inhibition of isoproterenol induced accumulation of adenosine 3',5' cyclic monophosphate by oxytocin and prostaglandins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1972, **69**, 3761.
- BLACKWELL G.J., FLOWER R.J. Effect of steroid hormones on tissue levels of prostaglandin 15-hydroxy-dehydrogenase in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 1975, **56**, 343 P.
- BLACKWELL G.J., FLOWER R.J., NIKAMP F.P., VANE J.R. Phospholipase A₂ activity of guinea-pig isolated lungs: stimulation and inhibition by anti-inflammatory steroids. *Br. J. Pharmacol.*, 1978, **62**, 79.
- BLACKWELL G.J., CARNUCCIO R., DIROSA M., FLOWER R.J., PARENTE L., PER-SICO P. Macrocorin: a polypeptide causing the antiphospholipase effects of glucocorticoids. *Nature*, 1980, **287**, 147.
- BLATCHLEY F.R., POYSER N.L. The effect of oestrogen and progesterone on the release of prostaglandins from the uterus of the ovariectomized guinea pig. *J. Reprod. Fert.*, 1974, **40**, 205.
- BLATCHLEY F.R., DONOVAN B.T., HORTON E.W., POYSER N.L. The release of prostaglandins and proststin into the uterovaginal blood of guinea pig during the oestrous cycle and following oestrogen treatment. *J. Physiol. Lond.*, 1972, **223**, 69.
- BLATCHLEY F.R., DONOVAN B.T., POYSER N.L., HORTON E.W., THOMPSON C.J., LOS M. Identification of prostaglandin F₂ in the utero-ovarian blood after treatment with oestrogen. *Nature*, 1971, **230**, 243.
- BORGHEAT P., SAMUELSSON P. Transformation of arachidonic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Formation of a novel dihydroxydicarboxylic acid. *J. Biol. Chem.*, 1979, **254**, 2643.
- BORGHEAT P., FRUTEAU de LACLOS B., PICARD S., DRAPPEAU J., VALLEBERAND P., COREY E.J. Studies on the mechanism of formation of the 5S, 12S-dihydroxy-6,8,10,14 (E, Z, E, Z)-icosatetraenoic acid in leukocytes. *Prostaglandins*, 1982, **23**, 713.
- BORGHEAT P., FRUTEAU de LACLOS B., MACLOUF J. New concepts in the modulation of leukotriene synthesis. *Bioch. Pharmacol.*, 1983, **32**, 381.
- BRODY M.J., KADOWITZ P.J. Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system. *Fed. Proc.*, 1974, **33**, 48.
- BRUNTON L.T., WIKLUND R.A., VAN ARSDALE P.M., GILMAN A.G. Binding of ³H prostaglandin E₂ to putative receptors linked to adenylatecyclase of cultured cell clones. *J. Biol. Chem.*, 1976, **251**, 3037.
- BULBRING E. Postfunctional adrenergic mechanisms. *Br. Med. Bull.*, 1979, **35**, 3, 285.
- BUTCHER R.W., BAIRD C.E. Effects of prostaglandins on adenosine 3',5' monophosphate levels in fat and other tissues. *J. Biol. Chem.*, 1968, **243**, 1713.
- CAMPOS G.A., LIGGINS G.C., SEAMARK R.F. Differential production of PGF and 6-keto-PGF₁ by the rat endometrium and myometrium in response to oxytocin, catecholamines and calcium ionophores. *Prostaglandins*, 1980, **20**, 2, 297.
- CARSTEN M.E. Prostaglandin and cellular calcium transport in the pregnant human uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, **117**, 824.
- CARSTEN M.E. Prostaglandins and oxytocin: their effect on uterine smooth muscle. *Prostaglandins*, 1974, **5**, 33.
- CARSTEN M.E., MILLER J.D. Effects of prostaglandins and oxytocin on calcium release from a uterine microsomal fraction. Hypothesis for ionophoretic action of prostaglandins. *J. Biol. Chem.*, 1977, **252**, 1576.
- CASEY M.L., HEMSELL D.L., MACDONALD P.C., JOHNSTON J.M. NAD-dependent 15-hydroxyprostaglandin synthetase

- activity in human endometrium. *Prostaglandins*, 1980, **19**, 115.
- CASTRACANE V.D., JORDAN V.C. The effect of estrogen and progesterone on uterine prostaglandin biosynthesis in the ovariectomized rat. *Biology of Reproduction*, 1975, **13**, 587.
- CASTRACANE V.D., JORDAN V.C. Considerations into the mechanisms of estrogen stimulated uterine prostaglandin synthesis. *Prostaglandins*, 1976, **12**, 243.
- CHALISIS J.R.G., HARRISON F.A., HEAP R.B., HORTON E.W., POYSER N.L., A possible role of oestrogens in the stimulation of PGF₂ output at the time of parturition in a sheep. *J. Reprod. Fert.*, 1972, **30**, 485.
- CHAN W.Y. Oxytocin induced release of prostaglandin like substance in isolated rat uterus. *Life Science*, 1974, **14**, 2385.
- CHAN W.Y., HRUBY V.J., DU VIGNEAUD V. Effects of magnesium ion and oxytocin inhibitors on the uterine activity of oxytocin and prostaglandins E₂ and F₂. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1974, **190**, 77.
- CHAN W.Y. Studies on the relationship between the uterine action of oxytocin and prostaglandins. *Federation Proc.*, 1976, **35**, 457.
- CHAN W.Y. Relationship between the uterine action of oxytocin and prostaglandins: oxytocin action and release of PG activity in isolated non pregnant and pregnant rat uterus. *Biology of Reproduction*, 1977, **17**, 4, 541.
- CHAN W.Y. The separate uterine and prostaglandin releasing actions of oxytocin. Evidence and comparison with angiotensin and metacholine in the isolated rat uterus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, **213**, 575.
- CHRIST-HAZELHOF E., NUGTEREN D.H., VAN DORP D.A. Conversions of prostaglandin endoperoxides by glutathione S transferases and serum albumins. *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, **450**, 450.
- COOKE R.G., KNIFTON A. Oxytocin induced oestrus in the goat. *Theriogenology*, 1981, **16**, 95.
- COOKE R.G., HOMEIDA A.M. Plasma concentrations of 13,14 dihydro 15 keto prostaglandin F₂ and progesterone during oxytocin induced oestrus in the goat. *Theriogenology*, 1982, **18**, 453.
- COOKS H.W., LANDS W.E.M. Mechanism for suppression of cellular biosynthesis of prostaglandins. *Nature*, 1976, **260**, 630.
- CRANKSHAW D.J., CRANKSHAW J., BRANDA L.A., DANIEL E.E. Receptors activity in human endometrium. *Prostaglandins*, 1980, **19**, 115.
- CRUTCHLEY D.J., PIPER P.J. Comparative bioassay of prostaglandin E₂ and its three pulmonary metabolites. *Br. J. Pharmacol.*, 1975, **54**, 397.
- CRUTCHLEY D.J., PIPER P.J. The behaviour of the pulmonary metabolites of prostaglandins in several simple thin-layer chromatography and bioassay systems. *Prostaglandins*, 1976, **11**, 987.
- CSAPO A.I., SCAPO E.E. The prostaglandin step: a bottleneck in the activation of uterus. *Life Sciences*, 1974, **14**, 719.
- CURRIE W.B., WONG M.S.F., COX R.I., THORNBURN G.D. Spontaneous or dexamethasone induced parturition in the sheep and goat: changes in plasma concentrations of maternal prostaglandin F and fetal oestrogen sulphate. *Mem. Soc. Endocrinol.*, 1973, **20**, 95.
- CURRIE W.B., COX R.I., THORNBURN G.D. Release of prostaglandins, regression of corpora lutea and induction of premature parturition in goats treated with estradiol 17 B. *Prostaglandins*, 1976, **12**, 1093.
- DERKSEN A., COHEN P. Patterns of fatty acid release from endogenous substrates by human platelet homogenates and membranes. *J. Biol. Chem.*, 1975, **250**, 9342.
- DEY S.K., HAVERSLAND R.C., JOHNSON D.C. Phospholipase A₂ activity in the rat uterus. Modulation by steroid hormones. *Prostaglandins*, 1982, **23**, 619.
- DIAMOND J., HARTLE D.K. Cyclic nucleotide levels during spontaneous uterine contractions. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1974, **52**, 763.
- DUBIN N.H., GHODGONKAR R.B., KING T.M. Role of prostaglandin production in spontaneous and oxitocin induced uterine contractions. *in vitro* pregnant rat uterus. *Endocrinology*, 1979, **105**, 47.
- DUBIN N.H., BLAKE D.A., GHODGONKAR R.B., EGNER P.G., THROMBOXANE B₂ and prostaglandin F₂^{1a} production by contracting pregnant rat uterus *in vitro*. *Biology of Reproduction*, 1982, **26**, 281.
- DUSTING G.J., MONCADA S., VANE J.R. Disappearance of prostacyclin in the circulation of the dog. *Br. J. Pharmacol.*, 1977a, **62**, 414.
- DUSTING G.J., MONCADA S., VANE J.R. Prostacyclin (PGX) is the endogenous meta-

- bolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins*, 1977b, **13**, 3.
- DUSTING G.J., MONCADA S., VANE J.R. Regulation of prostacyclin PGI₂ in the dog. *Br. J. Pharmacol.*, 1978, **64**, 315.
- FAIRCLOUGH R.J., MOORE L.G., MAC GOWAN L.T., PETERSEN A.J., SMITH J.F., TERVIT H.R., WATKINS W.B. Temporal relationships between plasma concentrations of 13,14 dihydro-15-keto-prostaglandin F and neurophysin I/II around luteolysis in sheep. *Prostaglandins*, 1980, **20**, 199.
- FLINT A.P.F., ANDERSON A.B.M., PATTEN P.T., TURNBULL A.C. Control of luteovarian venous prostaglandin F during labour in sheep: acute effects of vaginal stimulation. *J. Endocrinol.*, 1974, **63**, 67.
- FLINT A.P.F., FORSLING M.L., MITCHELL M.D., TURNBULL A.C. Temporal relationship between changes in oxytocin and prostaglandin F levels in response to vaginal distension in the pregnant and puerperal ewe. *J. Reprod. Fert.*, 1975, **43**, 551.
- FLINT A.P.F., SHELDRIK E.L. Evidence for a systemic role for ovarian oxytocin in luteal regression in sheep. *J. Reprod. Fert.*, 1983, **67**, 215.
- FLOWER R.J., GRYGLEWSKI R., HERBACZYNSKA CEDRO K., VANE J.R. Effects of antiinflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nature New Biol.*, 1972, **238**, 104.
- FLOWER R.J. Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacological Reviews*, 1974, **26**, 33.
- FLOWER R.J., BLACKWELL G.J. The importance of phospholipase A₂ in prostaglandin biosynthesis. *Biochemical Pharmacology*, 1976, **25**, 285.
- FORMAN A., MONGAARD S., ULMSTEN U., ANDERSON K.E. Evaluation of calcium antagonists as myometrial relaxants. Xth World Congress of Gynecology and Obstetrics, oct. 17-22, 1982, San Francisco, Abstract 1036.
- FRANCHI A.M., CHAUD M., BORDA E.S., GIMENO M.F., LAZZARI M.A., GIMENO M.F., GIMENO A.L. Spontaneous motility and prostaglandin generation in rat uterine horns isolated during the oestrous cycle. *Prostaglandins*, 1981, **22**, 637.
- FRANCHI A.M., BONACASSA A., GIMENO M.F., GIMENO A.L. Effect of progesterone on the spontaneous motility and prostaglandin synthesis in uterine horns isolated from ovariectomized rats. *Prostaglandins*, 1982, **23**, 819.
- FUCHS A.R., MITASIRI Y., CHANTHARAKSRI U. The effect of indomethacin on uterine contractility and luteal regression in pregnant rats at term. *J. Reprod. Fert.*, 1976, **48**, 331.
- FUCHS A.R., HUSSLEIN P., FUCHS F. Oxytocin and the initiation of human parturition. Stimulation of prostaglandin production in human decidua by oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, **141**, 694.
- GOLDBERG N.D., HADDOX M.K. Cyclic GMP metabolism and involvement in biological regulation. *Ann. Rev. Biochem.*, 1977, **46**, 823.
- GOLDBLATT M.W. A depressor substance in seminal fluid. *Chem. Ind.*, 1933, **52**, 1056.
- GORMAN R.R., MILLER O.V. Specific prostaglandin E₁ and A₁ binding sites in rat adipocyte plasma membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, **323**, 560.
- GORMAN R.R., BUNTING S., MILLER O.V. Modulation of human platelet adenylyl cyclase by prostacyclin (PGX). *Prostaglandins*, 1977, **13**, 377.
- GRIEVES S.A., LIGGINS G.C. Phospholipase A₂ activity in human and ovine uterine tissues. *Prostaglandins*, 1976, **12**, 229.
- HAM E.A., CIRILLO V.J., ZANETTI M.E., KUEHL F.A. Estrogen directed synthesis of specific prostaglandins in uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, **72**, 1420.
- HAMBERG M., SAMUELSSON B. Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, **70**, 899.
- HAMBERG M., SAMUELSSON B. Novel transformation of arachidonic acid in human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974, **71**, 3400.
- HAMBERG M., SVENSSON J., WAKABAYASHI T., SAMUELSSON B. Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxide that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974, **71**, 345.
- HAMBERG M., SVENSSON J., SAMUELSSON B. Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, **72**, 2994.
- HAMMARSTRÖM S., KYLDEN U., POWELL U.S., SAMUELSSON B. Solubilization of a prostaglandin F₂ receptor in bovine corpora lutea. *FEBS Letter*, 1975, **50**, 306.
- HANSEL W., WAGNER W.C. Luteal inhibition in the bovine as a result of oxytocin injections, uterine dilation and intra-uterine infusions of seminal and preputial fluids. *J. Dairy Sci.*, 1960, **43**, 796.

- HANSEN H.S. 15-hydroxyprostaglandin-dehydrogenase. A Review. *Prostaglandins*, 1976, **12**, 647.
- HARBON S., CLAUSER H. Cyclic adenosine 3'5' monophosphate levels in rat myometrium under the influence of epinephrine, prostaglandins and oxytocin. Correlations with uterus motility. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1971, **44**, 1496.
- HARPER M.J.K., SKARNES R.C. Inhibition of abortion and fetal death produced by endotoxin or prostaglandin F_2 . *Prostaglandins*, 1972, **2**, 295.
- HASSID A. Regulation of prostaglandin biosynthesis in cultured cells. *Am. J. Physiol.*, 1982, **243**, C205.
- HATTIMINAOGLOU I., ALIFAKOTIS T., ZERVAS N. The effect of exogenous oxytocin on estrous cycle length and corpus luteum lysis in ewes. *Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, 1979, **19**, 355.
- HEDQVIST P. Basic mechanisms of prostaglandin action on autonomic neurotransmission. *Am. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1977, **17**, 259.
- HENSRY C.N. Distribution studies on the reduction of prostaglandin F_2 to possible of prostaglandin F_3 by tissues homogenates. *Biochem. Biophys. Acta*, 1975, **409**, 225.
- HERMAN A.G., CLAEYS M., MONCADA S., VANE J.R. Prostaglycin production by rabbit aorta, pericardium, pleura, peritoneum and dura mater. *Archs. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1978, **236**, 303.
- HERTELENDY F. Block of oxytocin induced partition and oviposition by prostaglandin inhibitors. *Life Sci.*, 1973, **13**, 1581.
- HIGGS E.A., MONCADA S. Prostaglycin physiology and clinical uses. *Gen. Pharmac.*, 1983, **14**, 7.
- HIRATA F., SCHIFFMAN E., VENKATA-SUBRAMANIAN K., SALOMON D., AXELROD J. A phospholipase A_2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 2533.
- HONG S.T., LEVINE L. Inhibition of arachidonic release from cells as the biochemical action of anti-inflammatory corticosteroids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, **73**, 1730.
- HOULT J.R.S., MOORE P.K. Pathways of prostaglandin F_2 metabolism in mammalian kidneys. *Br. J. Pharmac.*, 1977, **61**, 615.
- HUSSLEIN P., FUCHS A., FUCHS F. Oxytocin and the initiation of human partition. I. Prostaglandin release during induction of labor by oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, **141**, 688.
- JAKSCHIK B.A., FALKENHEIM S., PARKER C.W. Precursor role of arachidonic acid in the release of slow reacting substance from rat basophilic leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, 4577.
- JENSEN E.V., JACOBSON H.T. Basic guide to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1962, **18**, 387.
- JOSHI H.S., WATSON D.L., LABSHETWAR A.P. Ovarian secretion of oestradiol, oestrogen, 20 dihydroprogesterone and progesterone during the oestrous cycle of the guinea pig. *J. Reprod. Fert.*, 1973, **35**, 177.
- JOHNSON R.A., MORTON D.R., KINNER J.H., GORMAN R.R., MAC GUIRE J.C., SUN F.F. The chemical structure of prostaglandin X (prostaglycin). *Prostaglandins*, 1976, **12**, 915.
- KEIRSE M.J.C., HICKS B.R., TURNBULL A.C. Metabolism of prostaglandin F_2 in fetal and maternal cotyledons of sheep. *J. Reprod. Fert.*, 1976, **46**, 417.
- KEIRSE M.J.N.C., MITCHELL M.D., FLINT A.P.F. Changes in myometrial and placental 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase with ovine partition production of prostaglandin metabolites in vitro and in vivo. *J. Reprod. Fert.*, 1977, **51**, 409.
- KEIRSE M.J.N.C., HICKS B.R., KENDALL J.Z., MITCHELL M.D. Comparison of in-uterine prostaglandin metabolism during pregnancy in man, sheep and guinea pig. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*, 1978, **8/4**, 195.
- KELLY R.W. Prostaglandins synthesis in the male and female reproductive tract. *J. Repr. Fert.*, 1981, **62**, 293.
- KIRTLAND S.J., BAUM H. Prostaglandin E may act as a calcium ionophore. *Nature New Biol.*, 1972, **236**, 47.
- KNAPP H.R., OELZ O., ROBERTS L.T., SWEETMAN B.J., OATES J.A., REED P.W. Ionophores stimulate prostaglandin and thromboxane biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, 4251.
- KORENMANN S.G., KRALL J.F. The role of cyclic AMP in the regulation of smooth muscle cell contraction in the uterus. *Biology of Reproduction*, 1977, **16**, 1.
- KUNZE H., NAHAS N., TRAYMOR J.R., WURL M. Effects of local anesthetics on phospholipases. *Biochem. Biophys. Acta*, 1976, **441**, 93.
- LAUDANSKI T., AKAERLUND M., BATRA S. Differences in the effects of vasopressin and oxytocin on rabbit myometrial activity

- and a possible mediation of prostaglandins. *J. Reprod. Fert.*, 1977, **51**, 355.
- LEAVER H.A., POYSER N.T. Distribution of arachidonic acid and other fatty acids in the lipids of guinea pig uterus and plasma in relation to uterine prostaglandin synthesis. *J. Repr. Fert.*, 1981, **61**, 325.
- LOEB L. The effects of hysterectomy on the systems on the sex organs and on the periodicity of the cycle in the guinea pig. *Am. J. Physiol.*, 1927, **83**, 202.
- MAC CRACKEN J.A. Hormone receptor control of proglanidin $F_{2\alpha}$ secretion by the ovine uterus. Advances in Prostaglandin and thromboxane Research, Vol. 8, Ed. Samuelsen B., Ramwell R.W., Podetti R., Raven Press, N.Y., 1980, p. 1329.
- MAC GIFF J.C. Prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes. *Rev. Pharmac. Toxic.*, 1981, **21**, 479.
- MARAZZI M.A., ANDERSEN N.H. Prostaglandin deshydrogenase. In The prostaglandins Vol. 2, ed. Ramwell P.W., N.Y., Plenum Press, 1974, **99**.
- MARSH J.M. The stimulating effect of prostaglandin E_2 on adenylylase in the bovine corpus luteum. *F.E.B.S. letters*, 1970, **7**, 383.
- MILLER O.V., GORMAN R.R. Modulation of platelet cyclic nucleotide content by PGE_1 and the prostaglandin endoperoxide PGG_2 . *J. Cyclic Nucleotide Res.*, 1976, **2**, 79.
- MILLER O.V., JOHNSON R.A., GORMAN R.R. Inhibition of PGE_1 stimulated CAMP accumulation in human platelets by thromboxanes A_2 . *Prostaglandins*, 1977, **13**, 599.
- MILNE J.A. Effects of oxytocin on the oestrous cycle of the ewe. *Aust. Vet. J.*, 1963, **39**, 51.
- MILVAE R.A., HANSEL W. Concurrent uterine concentrations in heifers treated with oxytocin. *J. Reprod. Fert.*, 1980, **60**, 7.
- MITCHELL M.D., FLINT A.P.F., TURNBULL A.C. Effect of oxytocin on plasma PGF levels in the pregnant and postpartum ewe. *J. Endocr.*, 1975, **64**, No 1, 16.
- MITCHELL M.D., FLINT A.P.F., KINGSTON E.I. Production of thromboxane B_2 by intruterine tissues from pregnant goats in vitro. *J. Endocr.*, 1978, **78**, 159.
- MONCADA S., GRYGLEWSKI R., BUNTING S., VANE J.R. An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxide to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 1976, **263**, 663.
- MONCADA S., VANE J.R. An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxide to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 1976, **263**, 663.
- MONCADA S., BUNTING S., MULLANE R., THOROGOOD P., VANE J.R. Imidazole a selective inhibitor of thromboxane synthetase. *Prostaglandins*, 1977, **13**, 611.
- MONCADA S., HIGGS E.A., VANE J.R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x) a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*, 1977, **1**, 18.
- MONCADA S., VANE J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides thromboxane A_2 and prostacyclin. *Pharmacological reviews*, 1979, **30**, 293.
- MOORE W.V., WOLFF J. Binding of prostaglandin E_1 to beef thyroid membranes. *J. Biol. Chem.*, 1973, **248**, 5705.
- MURPHY R.C., HAMMARSTRÖM S., SAMUELSSON B. Leukotriene C: a slow reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 4275.
- MYATT L., ELDER M.G. Inhibition of platelet aggregation by a placental substance with prostacyclin like activity. *Nature*, 1977, **268**, 159.
- NAVYOR B., POYSER N.T. Effects of oestradiol and progesterone on the in vitro production of prostaglandin $F_{2\alpha}$ by the guinea-pig uterus. *Br. J. Pharmac.*, 1975, **55**, 229.
- NEEDLEMAN P., RAZ A., FERRENDELLI J.A., MINKES M. Application of imidazole as a selective inhibitor of thromboxane synthetase in human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, 1716.
- NEELY D.P., STABENFELDT G.H., SAUTER C.T. The effect of exogenous oxytocin on luteal function in mares. *J. Reprod. Fert.*, 1979, **55**, 303.
- NEUFELD A.H., PAGE E.D. Regulation of adrenergic neurotransmission in the rabbit iris. *Exp. Eye Res.*, 1975, **20**, 549.
- NEWCOMB R., BOOTH W.D., ROWSON L.E.A. The effect of oxytocin treatment on the levels of prostaglandin F in the blood of heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1977, **49**, 17.
- NORTHOVER B.J. Mechanism of inhibitor action of indomethacin on smooth muscle. *Br. J. Pharmac.*, 1971, **41**, 540.
- NORTHOVER B.J. Indomethacin: A calcium antagonist. *Gen. Pharmacol.*, 1977, **8**, 293.
- NUTGEREN D.H., HAZELHOF E. Isolation and properties of intermediates in prostaglandin biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, **326**, 448.
- NUTGEREN D.H. Arachidonate lipooxygenase in blood platelets. *Biochem. Biophys. Acta*, 1975, **360**, 299.

- OMINI C., FOLCO G.C., PASARIGLIAN R., BERTI F. Prostaglandin PGE₁ in pregnant human uterus. *Prostaglandins*, 1979, **17**, 113.
- PIFER D.D., COGEN L.M., CHESNEY C. Stability of prostaglandin I₂ in human blood. *Prostaglandins*, 1981, **21**, 165.
- POWELL W.S., HAMMARSTRÖM S., SAMUELSSON B., SjöBERG B. Prostaglandin F_{2α} receptor in human corpora lutea. *Lancet*, 1974, **1**, 1120.
- POYSER N.T., HORTON E.W., THOMPSON C.J., LOS M. Identification of prostaglandin F_{2α} released by distension of guinea pig uterus in vitro. *Nature Lond.*, 1971, **230**, 526.
- RAMWELL P.W., SHAW J.E. Biological significance of the prostaglandins. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1970, **26**, 139.
- RAMWELL P.W., LEOVEY E.M.K., SINTE-TOS A.L. Regulation of the arachidonic acid cascade. *Biol. Reprod.*, 1977, **16**, 70.
- RAO C.V., ESTERGREEN V.T., CARMAN F.R., MOSS G.E. Receptors for gonadotropin and prostaglandin F_{2α} in bovine corpora lutea of early mid and late luteal phase. *Acta Endocrinologica*, 1979, **91**, 529.
- ROBAK J., DEMBINSKA-KIEC A., GRZYGLEWSKI R. The influence of saturated fatty acids on prostaglandin synthetase activity. *Biochemical Pharmacology*, 1975, **24**, 2057.
- ROBERTS J.S., BARCIKOWSKI B., WILSON I., SKARNES R.C., MCCracken J.A. Hormonal and related factors affecting the release of PGF_{2α} from the uterus. *J. Steroid. Biochem.*, 1975, **6**, 1091.
- ROBERTS J.A., MCCracken J.A. Oxytocin stimulated release of PGF_{2α} from ovine endometrium in vitro: correlation with estrous cycle and oxytocin receptor binding. *Endocr.*, 1976, **99**, 1107.
- RODBELL M. The role of hormone receptors and GTP regulatory proteins in membrane transduction. *Nature*, 1980, **284**, 17.
- SAMUELSSON B. On the incorporation of oxygen in the conversion of 8,11,14 eicosatrienol acid to prostaglandin E₁. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 301.
- SAMUELSSON B. Biosynthesis of prostaglandins. *Federation Proc.*, 1972, **31**, 1442.
- SAMUELSSON B., GRANSTRÖM E., GREEN K., HAMBERG M. Metabolism of prostaglandins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1971, **180**, 138.
- SAMUELSSON B., GRANSTRÖM E., GREEN K., HAMBERG M., HAMMARSTRÖM S., SAMUELSSON B., GRANSTRÖM E., GREEN K., HAMBERG M., HAMMARSTRÖM S. Prostaglandins. *Ann. Rev. Biochem.*, 1975, **44**, 669.
- SAMUELSSON B. New trends in prostaglandin research. In advances in prostaglandin and thromboxane research. Vol. 1. Samuëls-son B., Paoletti R., eds., N.Y., Raven Press, 1976, **1**.
- SAMUELSSON B., HAMMARSTRÖM S. Nomenclature for leukotrienes. *Prostaglandins*, 1980, **19**, 645.
- SCHAMMS D., LAHLOV-KASSI A., GLATZEL P. Oxytocin concentrations in peripheral blood during the oestrous cycle and after ovariectomy in two breeds of sheep with low and high fecundity. *J. Endocr.*, 1982, **92**, 9.
- SCHAMMS D., PROKOPP A., SCHMIDT-ADAMOPULOU B. The effect of active immunization against oxytocin on ovarian cyclicity in ewes. *Acta Endocr. Copenh.*, 1982, Suppl. 246, 7, Abstr.
- SCHIEGEL W., DEMERS L.M., HILDEBRANDT-STÄRK H.E., BEHRMAN H.R., GREER R.O. Partial purification of human placenta 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase kinetic properties. *Prostaglandins*, 1974, **5**, 417.
- SCHRAMM M., ORLY J., EIMERL S., KORNER M. Coupling of hormone receptors to adenylate cyclase of different cells by cell fusion. *Nature*, 1977, **268**, 310.
- SCHIANTERELLI P., BONGRANI S., FOLCO G. Bronchospasm and pressor effects induced in the guinea pig by leukotriene C₄ are probably due to release of cyclooxygenase products. *European J. Pharmacol.*, 1981, **73**, 363.
- SHARMA S.C., FITZPATRICK R.J. Effect of oestradiol 17β and oxytocin treatment on prostaglandin F_{2α} release in the anoestrous ewe. *Prostaglandins*, 1974, **6**, 97.
- SHELDRIK E.L., MITCHELL M.D., FLINT A.P.F. Delayed luteal regression in ewes immunized against oxytocin. *J. Reprod. Fert.*, 1980, **59**, 37.
- SHELDRIK E.L., FLINT A.P.F. Circulating concentrations of oxytocin during the estrous cycle and early pregnancy in sheep. *Prostaglandins*, 1981, **22**, 631.
- SHIO H., SHAW J., RAMWELL P. Relation of cyclic AMP to the release and actions of prostaglandins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1971, **185**, 327.
- SILVER M.J., SMITH J.B. Prostaglandins as intracellular messengers. *Life Sciences*, 1975, **16**, 11, 1635.
- SKARNES R.C., HARPER M.J.K. Relationship between endotoxin induced abortion and the synthesis of prostaglandin F_{2α}. *Prostaglandins*, 1972, **1**, 191.

- SMITH J.B., WILLIS A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol.* 1971, **231**, 235.
- SOLOFF M.S., MORRISON M.J., SWARTZ T.L. The specific uptake of radioactivity from ³H prostaglandin E₁ by rat uterus. *Prostaglandins*, 1973, **4**, 853.
- TATESON I.E., MONCADA S., VANE J.R. Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentration in human platelets. *Prostaglandins*, 1977, **13**, 389.
- THORBURN G.D., COX R.I., CURRIE W.B., RESTALL B.J., SCHNEIDER W. Prostaglandin F and progesterone concentrations in the utero-ovarian venous plasma of the ewe during the estrous cycle and early pregnancy. *J. Reprod. Fert.*, 1973, **suppl. 18**, 151.
- VALENZUELA G., HARPER M.J.K. Effect of estrogen on activity of prostaglandin synthase in rabbit oviduct. *Prostaglandins*, 1976, **12**, 355.
- VANDERHOEK J.Y., BRYANT R.W., BALEY J.M. Inhibition of leukotriene biosynthesis by the leukocyte product 15-hydroxy-5,8,11,13-eicosatetraenoic acid. *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, 10064.
- VANE J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin like drugs. *Nature New Biol.* 1971, **231**, 232.
- VANE J.R., WILLIAMS K.I. The contribution of the isolated uterus of the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 1973, **48**, 629.
- VESIN M.F., DO KHAC L., HARBON S. Modulation of intracellular adenosine cyclic 3',5' monophosphate and contractility of rat uterus by prostaglandins and polyunsaturated fatty acids. *Molec. Pharmacol.*, 1978, **14**, 24.
- VON EULER U.S. Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata und Samenbläsenssekretes. *Klin. Wochschr.*, 1935, **14**, 1182.
- VON EULER U.S. On the specific vasodilating and pain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man, and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J. Physiol. Lond.*, 1937, **88**, 213.
- VON EULER U.S., HEDQVIST P. Inhibitor action of prostaglandin E₁ and E₂ on the pig vas deferens. *Acta Physiol. Scand.*, 1969, **77**, 510.
- VON EULER U.S. History and development of prostaglandins. *Gen. Pharmacol.*, 1983, **14**, 3.
- WATHES D.C., SCHWANN R.W. Is oxytocin an ovarian hormone? *Nature*, 1982, **297**, 225.
- WEBB R., MITCHELL M.D., FALCONER I., ROBINSON J.S. Temporal relationship between peripheral plasma concentrations of oxytocin, progesterone and 13,14 dihydro 15 keto prostaglandins F_{2α} during the estrous cycle and early pregnancy in the ewe. *Prostaglandins*, 1981, **22**, 443.
- WILLIAMS K.I., DOWNING I. Prostaglandin and thromboxane production by rat decidual microsomes. *Prostaglandins*, 1977, **14**, 813.
- WILLIAMS K.I., EL TAHIR K.E.H. Effects of uterine stimulant drugs on prostacyclin production by the pregnant rat myometrium. I. Oxytocin, bradykinin and PGF_{2α}. *Prostaglandins*, 1980, **19**, 31.
- WLODAWER P., KINDAHL H., HAMBERG M. Biosynthesis of prostaglandin F_{2α} from arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides in the uterus. *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, **431**, 603.
- YAGI K., YAZAWA M., KARIUCHI S., OHSHIMA M., VENISHI K. Identification of an activator protein for myosin light chain kinase as the Ca²⁺ dependent modulator protein. *J. Biol. Chem.*, 1978, **253**, 1338.
- ZAHRAVNIK H.P., SCHONING R., KALTOFEN H., SCILLFAHRT R., TOUSSAINT M.M., BRECKWOLDT M. Production des prostaglandines *in vitro* en corrélation avec les contractions utérines. *INSERM*, 1979, **91**, 326.

