

ПОЧТИ ВСЁ О ПРОСТАГЛАНДИНАХ.

КОЗЛОВ В.А.

академик РАМН

НИИ клинической иммунологии СО РАМН

г.Новосибирск

ПРОСТАГЛАНДИНОВАЯ ИСТОРИЯ

1935г – Впервые выделен шведским учёным Ульфом фон Ойле -

рем из семенной жидкости (отсюда название)

1956-65 гг – Учёными Швеции и США получен в чистом виде

1971г – Джон Вейн обнаружил, что аспирин является ингибито

- ром синтеза простагландинов

1982г – Нобелевская премия по физиологии и медицине за исс

- ледования по проблеме простагландинов: Суне

Бергст- рём (ученик У. фон Ойлера), Бент Самуэльсон, Джон Вейн

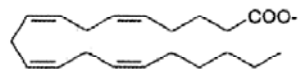
1972г – Начало издания международного специализированного

журнала “Prostaglandins” (редчайший случай посвяще-

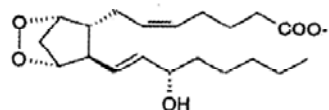
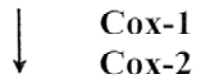
ния издания одному типу соединения)

ПРОСТАГЛАНДИНЫ в чистом виде представляют собой густую жидкость или низкоплавкое кристаллическое вещество; являются ненасыщенными жирными оксикислотами со скелетом из 20 атомов углерода; делят на гр-пы

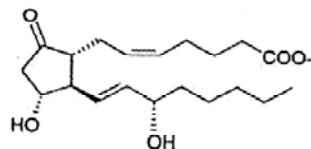
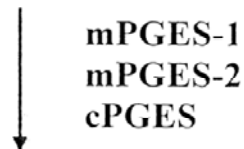
ОТ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДО PGE₂



арахионовая кислота



PGH₂



PGE₂

ПGE₂:

- Брутто-формула C₂₀H₃₂O₄
- Масса 336.47
- Состав С 71.39% Н 9.59% О 19.02%
- Краткая форма записи PGE₂

МЕТАБОЛИЗМ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ ЯВЛЯЕТСЯ
КРИТИЧЕСКИМ
В ТАКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ, КАК:

- БОЛЬ
- ЛИХОРАДКА
- ОВУЛЯЦИЯ; ИМПЛАНТАЦИЯ; РОДЫ
- АНГИОГЕНЕЗ
- АГГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ
- ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
- ВОСПАЛЕНИЕ
- КАНЦЕРОГЕНЕЗ

ВИДЫ БОЛИ

- Ноцицептивная (поверхностная соматическая, глубокая соматическая, висцеральная)
- Нейропатическая (периферическая, центральная)
- Психогенные и соматоформные болевые расстройства

Ноцицептивная боль (наиболее распространённый вид боли) возникает в результате стимуляции поверхностных или глубоких тканевых ноцицепторов, обусловленной травмой или воспалением.

Простагландины понижают порог возбудимости ноцицепторов к медиаторам воспаления.

Анальгетический эффект аспирина и других НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) обусловлен главным образом подавлением активности ЦОГ с результирующим подавлением продукции ПГЕ₂.

Влияние простагландинов на основные звенья патогенеза РА

- PGE обладает вазодилататорной активностью, синергизмом с другими медиаторами, вызывающими отек (гистамин, брадикинин)
- PGE проявляет синергизм в отношении гипералгезии и развития боли с брадикинином и гистамином
- PGE и IL-1 индуцируют локальное повышение температуры
- Простагландины вызывают
 - ↓ пролиферации лимфоцитов,
 - модуляции синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-12, IFN- γ),
 - ↓ синтеза цитокинов профиля Th1
 - ↓ IL-23/IL-17-индуцированной миграции нейтрофилов в очаг воспаления
- воздействие PGE₂ на EP4 рецептор фибробластов повышает синтез RANKL, что приводит к стимуляции остеолиза
- PGE₂, воздействуя на EP4 T-лимфоцитов и дендритных клеток, облегчает дифференцировку TH1-лимфоцитов и экспансию TH17-лимфоцитов, вызванную IL-23 *in vitro*

ПГЕ2 В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ В КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНЕЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСТЕОАРТРОЗЕ

- ПГЕ2 синтезируется и секретируется хондроцитами в культуре, к-рые экспрессируют все 4 рецептора: EP1, EP2, EP3, EP4. Добавление ПГЕ2 в культуру увеличивает экспрессию Sox9, коллагена типа II, агрегана, протеогликана и индуцируют пролиферацию клеток. Но экспрессия маркёров конечных стадий дифференцировки хондроцитов (коллаген типа X, VEGF, MMP13, щелочная фосфатаза) ингибируется ПГЕ2 .
Сл-но, ПГЕ2 стабилизирует хондроциты на менее дифференцированной стадии, ингибируя процесс клеточного созревания через PKA (протеинкиназа A)-зависимый механизм, ингибируя передачу сигналов от BMP (bone morphogenetic protein) – индуктора созревания хондроцитов
- После травмы кости резко возрастает уровень ЦОГ2 когда начинается хондрогенез и пролиферативная фаза эндохондриальной стадии образования кости. Уровень ЦОГ2 возвращается к норме, когда начинается созревание хондроцитов.
- ПГЕ2 индуцирует дифф-ку мезенхимальных клеток в остеобласты
- Хондроциты из разных участков по разному экспрессируют EP рецепторы и поэтому разный эффект ПГЕ2: много EP1 – стимуляция; много EP2 и EP4 – подавление. За счёт последнего хондроциты из коленного сустава более чувствительны к действию ПГЕ2, чем хондроциты из голеностопного сустава

Роль PGE в формировании костных эрозий при РА?

- PGE2 продуцируется в ответ на различные провоспалительные цитокины и по механизму обратной связи подавляет синтез IL-17 и TNF- α , TNF/IL-1-индуцированную активацию синовиоцитов, воздействуя на рецепторы EP2/EP4. IL-17- и TNF-активированные макрофаги дифференцируются в остеокласты в присутствии M-CSF и RANKL, продуцируемых фибробласто-подобными синовиоцитами. Связывание PGE2 с рецептором EP4 стимулирует остеокластогенез, увеличивая экспрессию RANKL. В тоже время PGE2 подавляет остеокластогенез, уменьшая экспрессию M-CSF на синовиальных фибробластах, IL-17 и IL-17-индуцированную экспрессию TNF- α макрофагами. PGE2-EP4 также активирует остеобластогенез, повышая экспрессию двух обязательных для формирования кости факторов транскрипции - *cbfa1* и остерикса. Результирующим эффектом PGE2 может быть восстановление костных эрозий путем подавления воспаления и усиления ремоделирования кости

МЕХАНИЗМЫ ПРООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ПГЕ2

- Многие ксенобиотики (например, **aflatoxin**) окисляются ЦОГ с образованием активных канцерогенов в прямой кишке
- Сами простагландины могут деградировать в прямой кишке в мутагенные вещества типа **malondialdehyde**, индуцирующие повреждение ДНК
- Ингибирует апоптоз опухолевых клеток
- Стимулирует пролиферацию опухолевых клеток
- Стимулирует подвижность опухолевых клеток и их миграционную активность
- Индуцирует продукцию ММР (матриксная металлопротеиназа, обуславливает деградацию соединительной ткани, способствуя миграции опухолевых клеток)
- Способствует ангиогенезу в опухоли
- Способствует повышению резистентности опухолевых клеток к действию цитостатиков через повышение экспрессии АТФ связывающих кассетных транспортёров **MDR1** или Р-гликопротеина
- Ингибирует формирование иммунного ответа по типу **Th1** противоопухолевой направленности, способствуя ответу по типу **Th2**
- Индуцирует формирование популяции супрессорных Трег (**CD4+CD25+**)

Полиморфизм гена ЦОГ2 (в частности, в положении -765) в значительной мере влияет на активность фермента. С-С фенотип гена ЦОГ-2 определяет меньшую продолжительность жизни трансплантата почки в 2 раза, по сравнению с фенотипом **G-G**

НЕГАТИВНОЕ УЧАСТИЕ ПГЕ2 В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- При болезни Hodgkin разное подавление функций Т-клеток и бактериолицидная функция макрофагов объясняется высокой продукцией ПГЕ2. При ингибции продукции ПГЕ2 депрессивный эффект макрофагов отменялся.
- У больных раком головы и шеи снижение функций Т-клеток обуславливается высокой продукцией ПГЕ2 макрофагами

ДЕЙСТВИЕ ПГЕ2 НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ (1)

МАКРОФАГИ

- ингибируют фагоцитоз отдельных антигенов
- ингибируют цитотоксическую активность (поэтому макрофаги не работают, находясь внутри опухоли молочной железы)
- ингибируют продукцию **IL-1b, IL-8, IL-12, TNF-a, IFN-γ**
- подавляет экспрессию хемокинов

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

- ингибируют продукцию **IL-12, IFN-γ**
- стимулируют продукцию **IL-10**
- способствуют индуцирующему влиянию на формирование популяции **Th2**
- стимулируют синтез **IL-23**, вместе с которым индуцируют формирование популяции **Th17** клеток, к-рым отводится ведущая роль в формировании аутоиммунной патологии

В ЛИМФОЦИТЫ

- подавляют пролиферацию незрелых, но даже стимулируют пролиферацию зрелых В-клеток, усиливая апоптоз первых
- стимулируют продукцию **IgE IgG1**

ДЕЙСТВИЕ ПГЕ2 НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ (2)

Т ЛИМФОЦИТЫ

- ингибируют пролиферацию (подавление синтеза полиаминов, подавление внутриклеточного высвобождения Ca и активности p59 протеин тирозин киназы) как CD4+, так и CD8+ клеток
- ингибируют продукцию IL-2, IFN-γ, рецепторов к IL-2 и к трансферрину в Th1 клетках
- не влияет или даже стимулирует продукцию IL-4, IL-5, IL-10 в Th2 клетках
- обуславливают накопление Th17 (Th1) клеток
- индуцирует накопление Treg (CD4+CD25+) через фактор транскрипции *Foxp3*

НК КЛЕТКИ

- подавляет цитотоксическую активность
- ингибирует продукцию IFN-γ

Данные свидетельствуют об активном участии ПГЕ2 преимущественно в формировании популяции Th2 клеток, что вместе с их стимулирующим эффектом на накопление Treg клеток и негативным влиянием на популяцию Th1 может играть (теоретически) ведущую роль в подавлении развития аутоиммунной реакции при РА, например.

(Тогда почему мы лечим РА ПВПНР???)

ДЕЙСТВИЕ ПГЕ2 НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ (3)

- Подавляет Т-клеточный иммунный ответ, ингибирует продукцию IL-12,

IL-18, IFN- γ , а также индуцирует продукцию IL10 с его противовоспалительным эффектом. Дендритные клетки с высокой продукцией ПГЕ2 индуцируют Т-клеточную толерантность через индукцию клеток Tr1

- Подавляет активность Treg, повышая противоопухолевый ответ клеток CD4+CD25+ Treg, экспрессирующие ЦОГ2, подавляют Т-клеточный ответ через ПГЕ2 зависимый механизм

IFN- γ обуславливает увеличение продукции IL-17, но ингибирует продукцию (что способствует развитию аутоиммунных реакций)

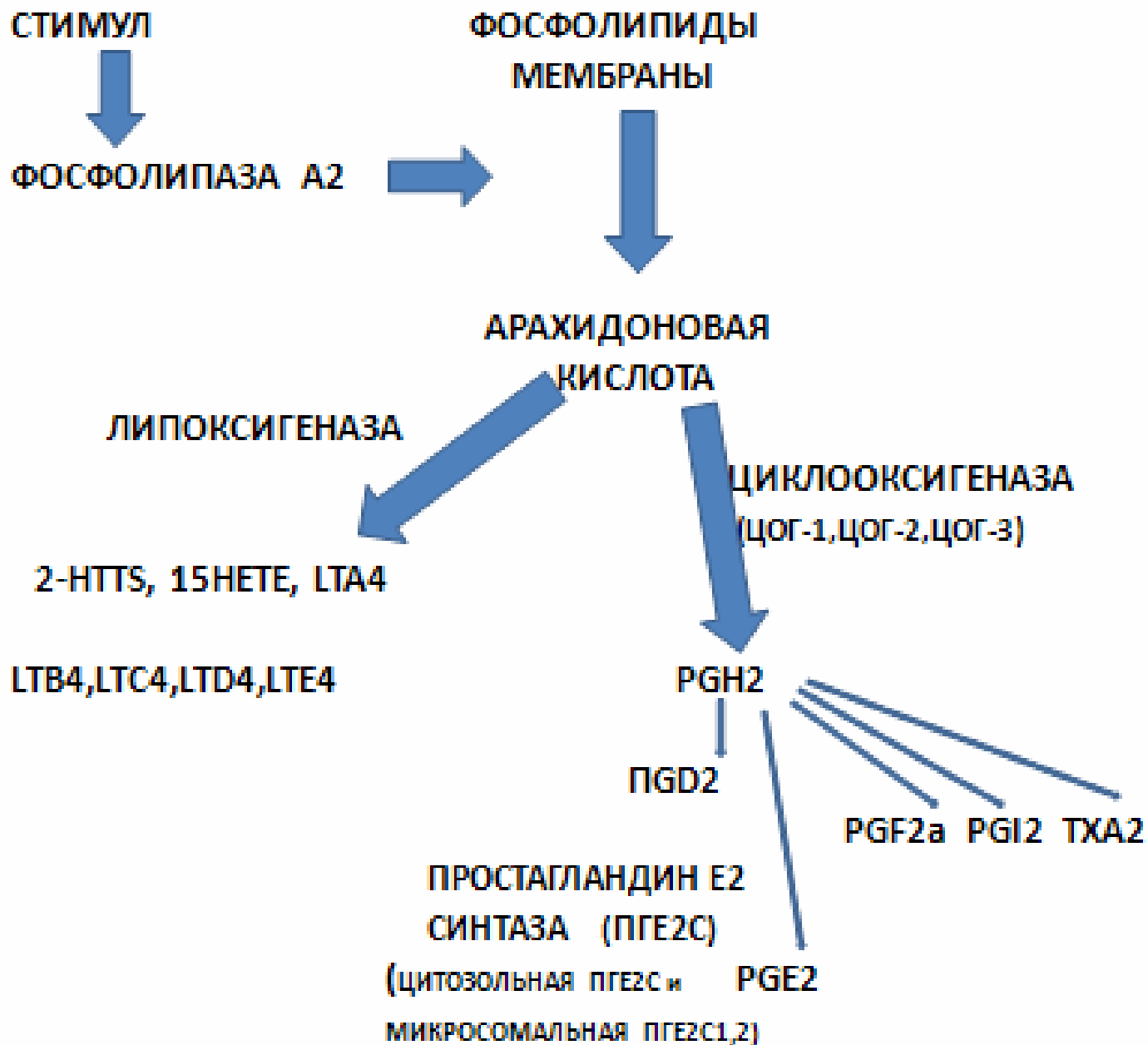
Усиливает пролиферацию Th17 клеток и продукцию в них IL-17, в к-рых ингибирует продукцию IL-22 (возможно, поэтому ингибиторы ЦОГ2 оказывают негативный эффект при псориатрическом артрите)

Стимулирует продукцию IL-17 даже в присутствии клеток, продуцирующих IFN- γ , что может объяснять наличие участков хронического воспаления в суставах на присутствие Th1 клеток

Антиапоптотический эффект фактора 2 роста фибробластов и ростового фактора макроцитарного происхождения реализуется через стимуляцию тирозинкиназы, индуцированную усиленной продукцией ПГЕ2

ВЛИЯНИЕ ПГЕ2 НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

- Стимулирует пролиферацию полипотентных стволовых кроветворных клеток, их миграционную активность и способность к самоподдержанию (в большей степени работает ЦОГ-2), но не влияет на дифференцировку
- Участвует в процессах формирования гемопоэтического микроокружения, гемопоэтической ниши (в большей степени работает ЦОГ-1)
- Стимулирует пролиферацию гемопоэтических коммитированных предшественников эритроидного и гранулоцитарного/моноцитарного рядов
- Несмотря на режим предтрансплантационного кондиционирования реципиентов аутологичного костного мозга у последних регистрировалось более чем 3-кратное увеличение концентрации ПГЕ2 в плазме
- Обработка клеток костного мозга *in vitro* до трансплантации



ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ИЗОФОРМЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ (ЦОГ):

- ЦОГ-1, ПРОДУЦИРУЕТСЯ КОНСТИТУТИВНО В КЛЕТКАХ ПРАКТИЧЕСКИ ПРАКТИЧЕСКИ ВСЕХ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА; ГЕН ОТНОСИТСЯ К ГЕНАМ “ДОМАШНЕГО ХОЗЯЙСТВА” ПРОДУКТЫ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТКИ (выделена в 1976 г.)
- ЦОГ-2, ПРОДУКЦИЯ ИНДУЦИРУЕТСЯ РАЗЛИЧНЫМИ СТИМУЛАМИ, НО ОТСУТСТВУЕТ ПРАКТИЧЕСКИ В НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЯХ; ГЕН ОТНОСИТСЯ К ГЕНАМ “РОСКОШИ”, ПРОДУКТЫ КОТОРЫХ ЯВЛЯЮТСЯ МАРКЁРАМИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК (идентифицирована в 1989 г.)
- ЦОГ-3, ПО-ВИДИМОМУ, ЯВЛЯЕТСЯ СПЛАЙС-ВАРИАНТОМ ЦОГ-1, ПОЭТОМУ ОБОЗНАЧАЕТСЯ КАК ЦОГ-1b ИЛИ ЦОГ-1v (вариант ЦОГ-1), ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ОЦЕНИВАЕТСЯ ЗАМЕДЛЕННОЙ, ПО СРАВНЕНИЮ С ЦОГ-1 И ЦОГ-2
- РЦОГ-1, НЕБОЛЬШОЙ СПЛАЙС-ВАРИАНТ ЦОГ-1, ОБОЗНАЧАЕМЫЙ КАК ЧАСТИЧНЫЙ ФЕРМЕНТ БЕЗ ЦИКЛООКСИГЕНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ФОРМЫ ПГЕ2-СИНТАЗЫ (ПГЕС)

- Цитозольная ПГЕС (цПГЕС), 23 kDa, конститутивно продуцируется в клетках (ген домашнего хозяйства), работает согласованно с конститутивной формой ЦОГ-1 (ген домашнего хозяйства), (но не с ЦОГ-2), способна превращать ПГН2 в ПГЕ2, индуцированный ЦОГ-1 (но не ЦОГ-2)
(конститутивная цПГЕС работает с конститутивной ЦОГ-1)
- Микросомальная (или мембрана-связанная) ПГЕС (мПГЕС) (ген роскоши) способна превращать ПГН2 в ПГЕ2, индуцированный ЦОГ-2 (но не ЦОГ-1).
Описаны две изоформы: мПГЕС-1 и мПГЕС-2, первая из которых индуцибельная и работает согласованно с индуцибельной формой ЦОГ-2 (согласованно работают два индуцибельных гена роскоши); вторая работает с обеими формами ЦОГ конститутивно
- Активность мПГЕС-1 возрастает в клетках под влиянием провоспалительных цитокинов IL-1b и TNF-a и активность ингибируется curcumin (в-во с противовоспалительным и антиканцерогенным свойствами) и агонстами PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)

мПГЕС-1 ПРИ ПАТОЛОГИИ

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

- уровень повышен (вместе с ЦОГ-2) в синовиальных воспалительных клетках. Ат к TNF-а не влияют на повышенный уровень мПГЕС-1 (при наличии видимого клинического эффекта)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

- на **70-80%** отвечает за повышенный уровень ПГЕ2

ОПУХОЛЬ

- в клетках некоторых опухолей мПГЕС-1 и ЦОГ-2 в равной степени отвечали за повышенный уровень ПГЕ-2, в некоторых регистрировалось рассогласование: в клетках рака легких IL-4 иргибировавал продукцию ПГЕ2 через ЦОГ-2, не влияя на мПГЕС-1; в клетках колоректального рака TNF-а индуцировавал оба фермента, а chenodeoxycholine – только ЦОГ-2

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ УРОВНЕЙ

ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В

МЕТАБОЛИЗМЕ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Уровень экспрессии mPGE2-синтазы 1 не зависит от уровня продукции COX-2 в хондро-цитах, т.к. он не изменялся при обработке клеток специфическим ингибитором синтеза COX-2 NS398

РОЛЬ ПГЕ2 В ПРОЦЕССЕ ПРОДУКЦИИ ПГЕ2

- **ПГЕ2** значительно стимулирует уровень продукции ЦОГ-2 путём выраженного увеличения стабильности мРНК ЦОГ-2 через механизмы активации каскада p38 MAPK киназы, взаимодействуя с простагландиновым рецептором EP4

- Стабильность мРНК ЦОГ-2 в опухолевых клетках возрастает под влиянием белка **HuR**, взаимодействующего с **AU**-обогащенными элементами (**ARE**) в пределах 3' нетранслируемой области мРНК ЦОГ-2, в результате чего увеличивается продукция ПГЕ2

Не было и нет такого лекарства, которое бы так верно, бескорыстно и надёжно служило и служит человеку, как аспирин самый гениальнейший потомок великих салицилатов.

- Ученики спросили Иисуса: «Кто согрешил? Он или родители его, что родился слепым? Иисус отвечал: не согрешил ни он, ни родители его, но это для того, чтобы на нем явились дела Божии»
- Папирус Эберса почти четыре тысячи лет назад рекомендовал обкладывать поясицу и живот экстрактом из листьев мирта для устранения ревматических болей. Гиппократ применял настой почек тополя при глазных заболеваниях, а сок из коры вербы – против лихорадки и послеродовых болей. Эти растения и деревья в изобилии содержат производные салициловой кислоты, чьё название пошло от salix (верба).
- Англичане гордятся тем, что первое «клиническое испытание» было проведено в середине XVIII века в графстве Оксфорд сельским священником Эдвардом Стоуном. Пастор Стоун был приверженцем доктрины сигнатур; он верил, что в том месте, где распространяется болезнь, должно находиться и средство, её излечивающие. А поскольку «верба обожает влажные вязкие почвы, где и ревматизм нередок пастор и лечил больных ревматизмом корой сушёной вербы и получил прекрасные результаты о чём и было сообщено Лондонскому королевскому обществу.
- В 1899 году лаборатория фирмы «Байер» ввела на рынок простое синтетическое производное салициловой кислоты – аспирин.

ВЕХИ АСПИРИНАДЫ

- 1827г.** – из коры ивы выделен гликозид салицин, ставший источником получения салициловой к-ты
- 1850г.** – из коры ивы (по-латыни “salix”) была получена салициловая кислота. В дальнейшем кислоты начали получать из растения -кустарника – Спирея.
- 1860г.** – осуществлён синтез салициловой кислоты и её натриевой соли – салицилата натрия.
Для снижения раздражающего действия салициловой кислоты к ней присоединили ацетиловый (уксусный) радикал.
Затем , взяв от ацетила приставку “а-” и от спирея корень “спир-”, получили **“АСПИРИН”**
- 1893г.** – начато промышленное производство ацетилсалициловой к-ты из фенола
- 1897г.** – осуществлён синтез ацетилсалициловой кислоты (Феликс Хоффман фирма **Bayer AG**)
- 1899г.** – в продаже появляется лекарство аспирин, сначала в виде порошка, а с **1914 г.** в виде таблеток.
- 1971г.** - установлено ПГ-ингибирующее действие аспирина **(???)!!!**

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АСПИРИНА И ДРУГИХ ПВПНР

- НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА АКТИВНОСТЬ ЦОГ, ЛИБО КОВАЛЕНТНОЙ МОДИФИКАЦИЕЙ ФЕРМЕНТА (АСПИРИН), ЛИБО КОНКУРЕНЦИЕЙ С СУБСТРАТОМ ЗА АКТИВНЫЙ ЦЕНТР ЦОГ (ОЧЕВИДНО, ВСЕ ДРУГИЕ ПВПНР)
- ИНГИБИЦИЯ ФУНКЦИИ NF- κ B ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ ПУТЁМ НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ БЛОКАДЫ АКТИВНОСТИ I κ B КИНАЗЫ β (АСПИРИН)
- ПРЯМАЯ ЛИГАЦИЯ ПЕРОКСОМНОГО РЕЦЕПТОРА АКТИВАЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ (PPAR) ТИПА α И γ (ИНДОМЕТАЦИН), НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА ТРАНСКРИПЦИЮ ГЕНА
- АСПИРИН И ДР. ПВПНР ПРИ ОПРЕДЕЛЁННЫХ УСЛОВИЯХ, НЕ ДЕЙСТВУЯ НА ЦОГ, ОБУСЛАВЛИВАЮТ КРАТКОВРЕМЕННЫЙ ПОДЪЁМ УРОВНЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО Ca²⁺
- ИНГИБИТОРЫ АКТИВНОСТИ ЦОГ2, ИНДУЦИРОВАННУЮ IL-1 β , УМЕНЬШАЮТ ПРОДУКЦИЮ ПГЕ2 НЕ ТОЛЬКО ДЕЙСТВИЕМ НЕПОСРЕДСТВЕННО НА ЦОГ2, НО И ЗА СЧЁТ УМЕНЬШЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ПГЕ-СИНТАЗЫ (терминальный фермент каскада арахидоновой кислоты, превращающего ПГН2 в ПГЕ2). САМ ПГЕ2 УСИЛИВАЕТ ЭКСПРЕССИЮ ПГЕ-СИНТАЗЫ, ПОВЫШАЯ АУТОКРИННО УРОВЕНЬ цАМФ ЧЕРЕЗ РЕЦЕПТОРЫ EP2 И EP4

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДАВЛЕНИЯ ПРОДУКЦИИ ПГЕ2 (1)

- Ингибция фосфолипазы А2 (IFN-у, кортикотропин-релизинг фактор
возможно, ресвератрол)
- n-3 жирные к-ты (eicosapentaenoic acid) в диете обуславливает снижение уровня арахидоновой к-ты в лимфоцитах
- Ингибция ЦОГ:
 - аспирин
 - другие ПВПНР
 - фенофибрат (трайкер, Солвей) – лиганда **PPAR-α** (peroxime proliferator-activated receptor) через подавление **NF-κB**
 - ресвератрол (фитоалексин из красного вина), не влияя на экспрессию ЦОГ подавляет активность фермента, особенно ЦОГ-2
 - Вит-Е обуславливает подавление активности ЦОГ за счёт снижения уровня пероксинитрита (продукт нитрит оксида **NO** и супероксида **O₂-**), к-рый, не влияя на экспрессию ЦОГ, стимулирует его активность
 - хитозан (в макрофагах)
 - аденовирусный вектор из **IL-18BP/IL-4** через **NF-κB** фактор
 - **Eutigoside C** (из Эурия выемчатая) через **NF-κB** и **MA3**киназу

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДАВЛЕНИЯ ПРОДУКЦИИ ПГЕ2 (2)

- Ингибция ПГЕсинтазы-1 (МК-866, возможно, ресвератрол, изомеры линолиевой к-ты ($\Delta 9$ -cis,11-trans и $\Delta 10$ -trans,12-cis) обладают противоопухолевым эффектом, ингибируя ещё при этом и накопление в опухолевых клетках арахидоновой к-ты из линолиевой к-ты)
- Ингибция p38 митоген-активированной протеин киназы (МАРК) (с помощью пиридинил имидазольных субстанций ингибируется транскрипция гена ЦОГ-2 и дестабилизируется мРНК)
- Ингибция гистоновой деацетилазы (butyrate, valproic acid), усиливается экспрессия гена NAD⁺зависимой 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы, в результате возрастает ферментативная деградация ПГЕ2 (ЦОГ независимый механизм снижения уровня ПГЕ2)
- Активация фермента 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (индуцирует деградацию ПГЕ2 до неактивной формы 15-кето ПГЕ2)

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УСИЛЕНИЮ ЭФФЕКТА АСПИРИНА

- последовательное введение аспирина после другого ПВПНР
- совместное применение аспирина и витамина С (аскорбиновая к-та не действует на экспрессию гена ЦОГ-2, но подавляя продукцию 8-iso-prostaglandin F2a снижает выраженность оксидативного стресса, в условиях которого повышается активность ЦОГ-2) усиливает противовоспалительный эффект аспирина, что даст возможность снизить дозу аспирина
- совместное применение аспирина и витамина Е (вит. Е подавляет продукцию ЦОГ-2, не влияя на экспрессию гена, но снижает образование пероксинитрита, продукта нитрит оксида и супероксида, к-рый обуславливает повышение активности ЦОГ-2), возможно, также как и в случае с витамином С, усилит противовоспалительный эффект аспирина при более низких его дозах