

KRZYSZTOF KUMAŃSKI¹, AGNIESZKA KAMIŃSKA²

¹*Miejski Ośrodek Profilaktyki i Terapii Uzależnień
Niciarniana 41, 92-320 Łódź*

²*Praktyka Lekarska*

Mehoffera 160 J/1, 03-081 Warszawa

E-mail: mopitu@hot.pl

ALKOHOL A OPIOIDY

Badania nad fizjologią ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pozwoliły na wniosek, że układ ten wytwarza dużą, wręcz zadziwiającą, liczbę substancji biochemicznie czynnych o swoistym, specyficznym działaniu (SCHMIDT-NIELSEN 2008). Obserwacje te były związane z wpływem na organizm ludzki różnego rodzaju narkotyków, przede wszystkim morfiny i heroiny, a badania dotyczyły i dotyczą poszukiwania adekwatnych receptorów dla tych substancji, przede wszystkim w mózgu, ale i w innych organach. Wykryto wiele endogennych substancji, nie tylko uczestniczących w fizjologicznych, normalnych czynnościach układu nerwowego, ale też biorących udział w procesach ukierunkowanego na nie oddziaływania, np. zmniejszania odczuwania natężenia bólu, zmiany nastroju, wprowadzania w stan euforii, emocji, stresu, a nawet generowania chorób psychicznych. Właśnie w atmosferze takich poszukiwań wykryto w mózgowiu ssaków wiele różnych, biologicznie czynnych związków, mogących działać podobnie jak morfina, między innymi enkefaliny, będące chemicznie z reguły pentapeptydami. Dwa ich rodzaje stały się bardziej znane, mianowicie met-enkefalina i leu-enkefalina. W met-enkefalinie ostatnim, czyli końcowym aminokwasem w owej pięcioaminokwasowej cząsteczce jest metionina, a w leu-enkefalinie właśnie leucyna. Wykryto je, jak wspomniano, w mózgu ssaków, ale i w mózgowiach wielu gatunków bezkręgowców (LÜSCHEN i współaut. 1991). Gdy wyizolowano pewne, inne, naturalnie występujące polipeptydy, współdziałające z receptorami opioidowymi, nadano im nazwę endorfin,

żeby podkreślić, że mają one działanie analogiczne do morfiny.

Historia badań nad układem opioidowym wywodzi się od okresu zainteresowania sposobem oddziaływania fizjologicznego morfiny, będącej jednym z rodzajów alkaloidów, znajdujących się w maku, a dokładnie, w opium. Stwierdzono jednak, że w bardzo małych ilościach morfina może być syntetyzowana i w tkankach zwierząt (STEFANO i współaut. 2000). Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły odkryć receptory, które wiążą morfinę, już dosyć wcześnie, bo przed 35. laty (HUGHES 1975, TERENIUS i WAHLSTROM 1975). Od nazwy „endogenna morfina”, dla substancji pochodnych od opium powstała nazwa endorfiny lub endogennych opiatów albo w skrócie tylko opiatów (FREDERICKSON i GEARY 1982). Dzisiaj, nazwę opiaty stosuje się więc do określania substancji specyficznych, syntetyzowanych też w organizmach zwierząt.

Jest wiadome, że odbiór informacji za pośrednictwem neurotransmitera zachodzi przy pomocy receptorów, które są swoiste dla każdego z ich rodzajów i są zlokalizowane w błonie komórkowej, między innymi, komórek nerwowych. Najlepiej został dotychczas poznany receptor muskarynowy i receptor nikotynowy. Gdy wykryto opioidy, wykryto także receptory opioidowe (WILLIAMS i współaut. 2001, WALDHOER i współaut. 2004). Ujawniono też istnienie pięciu rodzajów receptorów dopaminoergicznych, D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, oraz także pięciu rodzajów receptorów adrenergicznych, α 1, α 2, β 1, β 2, β 3, siedmiu rodzajów receptorów serotoni-

nergicznych, trzech rodzajów receptorów histaminergicznych; wykryto też receptory dla kwasu γ -aminomasłowego. W ramach tego obszaru badań wyodrębniono następnie pięć typów receptorów opioidowych, μ , δ , κ , γ , σ (*mi*, *delta*, *kappa*, *ypsylon* i *sigma*). Ich wspólnym blokerem, z wyjątkiem receptora *sigma*, jest nalokson. Receptory *mi* ujawniają się w komórkach neuronalnych tych struktur mózgowia, gdzie właśnie zlokalizowane są neurony zawierające enkefalinę metioninową, a więc w podwzgórzu i wzgórzu, także w komorach mózgu. Gdy receptory te wiążą się z peptydami opioidowymi pacjent odczuwa ból w mniejszym stopniu. Receptory opioidowe *delta* ujawnione zostały w tych neuronach, które zdolne są do syntezy enkefaliny leucynowej, a więc w korze mózgu, w ciele migdałowatym, także w hipokampie. Ich rola polega na regulacji stanów emocjonalnych. Na temat receptorów opioidowych istnieje bogata literatura (HORVATH 2000, SINCHAK i współaut. 2000, DROLET i współaut. 2001, DUDZIAK i współaut. 2001, EVANS 2004, NOWAK i ZAWILSKA 2004, PRZEWŁOCKA i PRZEWŁOCKI 2004, CAMPBELL i współaut. 2006, HORVATH i KEKESI 2006, SACHARCZUK i współaut. 2010a). Prawdopodobnie, różne endorfiny pochodzą od jednej, wspólnej, dość dużej molekuly prekursora, mianowicie pewnej *beta*-lipotropiny, zawierającej 91 aminokwasów, służącej „normalnie” do mobilizacji tłuszczu zawartego w tkance tłuszczowej.

Enkefaliny, jako peptydy pięcioaminokwasowe, są w tkance mózgowej bardzo nietrwałe, o półokresie rozpadu zaledwie kilku sekund; bardziej trwała jest zawierająca 30 aminokwasów endorfina.

Wykryto także receptor nocycetyliny FQ nazwany ORL-1 (ang. opioid receptor like 1), ale zespół WALDHOERA i współaut. (2004) zaproponował nową, jednolitą terminologię, a mianowicie, by receptory μ (*mi*) oznaczać jako MOP, δ (*delta*) jako DOP, κ (*kappa*) jako KOP, a właśnie ORL-1 jako NOP. Nazwy tradycyjne okazały się jednak i okazują się dalej bardzo powszechnie stosowane. Gdy zaczęto używać do analizy tych receptorów specyficzne techniki farmakologiczne, wyodrębniono jeszcze trzy ich dodatkowe rodzaje: *zeta*, *lambda* i *ypsylon* (WALDHOER i współaut. 2004).

Wspomniano, że w zasadzie dla wszystkich spokrewnionych z morfiną narkotyków, powstała nazwa opiaty. Substancje o fizjologicznym działaniu podobnym do opiatów, ale o mniejszej strukturze chemicznej czą-

steczki, nazwane zostały opioidami. Można więc stwierdzić, że endorfiny i enkefaliny należą do opioidów.

Receptory opioidowe wchodzi w interakcje z białkami G_1 i G_0 , odpowiedzialnymi za przekazywanie informacji w obrębie komórki (LAW i współaut. 2004). Jeśli pobudzone zostaną wszystkie cztery rodzaje wspomnianych receptorów, ale głównie μ , δ , κ , daje się zauważyć efekt doprowadzający do hamowania aktywności komórki (MOGIL i PASTERNAK 2001), polegający głównie na inhibicji działania cykazy adenylowej i zmniejszeniu ilości cAMP.

Działanie opioidów jest jednak bardziej złożone. Na przykład receptory opioidowe zmniejszają aktywność błonowych kanałów dla jonów wapniowych, którymi napływają do komórki podczas pobudzenia. Ujawniony został jednak i efekt przeciwny, kiedy to wapń może wypływać z komórki, uwolniony z jej własnych zasobów wewnętrznych. Receptory opioidowe μ , δ , κ , ORL-1 nie są rozmieszczone w komórce w sposób równomierny, zwłaszcza w neuronach różnych części obszaru mózgowia. Niekiedy ujawniają się tam te trzy wymienione rodzaje, niekiedy jeden lub dwa, ale wszystkie mogą też wykazywać różną gęstość (MANSOUR i współaut. 1987).

W grupie tzw. opioidów klasycznych stosunkowo prostą budowę mają enkefaliny, ponieważ składają się tylko z pięciu aminokwasów, a w ich cząsteczce cztery pierwsze są identyczne dla wszystkich rodzajów enkefalin (tyrozyna, glicyna, glicyna, fenyloalania). Do tych endogennych opioidów zalicza się β -endorfinę (LIN i współaut. 2006). W różnych okolicach mózgu (LIN i współaut. 2006) i w przysadce (EVANS 2004) są też syntetyzowane dynorfiny. Są to substancje endogenne o charakterze peptydów opioidowych. Powstają z prodynorfiny, jako swego białkowego prekursora poprzez jej proteolizę. Zawiera ona trzy cząsteczki enkefaliny leucynowej w odpowiedniej sekwencji. Istnieje kilka rodzajów dynorfin, które pełnią funkcję neuroprzekazników, uczestniczą w regulacji procesów emocjonalnych, uczeniu się, przekazywaniu informacji czuciowych i motywacji. Zarówno enkefaliny, jak β -endorfina i dymorfiny mają różne powinowactwo do wiązania się z receptorami μ , δ , κ (WILLIAMS i współaut. 2001).

Ponieważ odkrycie opioidów wywodziło się z odkrycia przeciwbólowego działania morfiny (GOODSELL 2004, HORVATH i KEKESI

2006), dużo badań poświęcono im w związku z regulacją odczuwania bólu, czyli zjawisku analgezji. Zmniejszone odczuwanie bólu można wywołać farmakologicznie, między innymi przez alkohol. W regulacji reakcji bólowych biorą udział pewne obszary mózgu, zwłaszcza te, gdzie właśnie ujawniają się opioidy i adekwatne dla nich receptory. W sytuacjach stresowych (KOŁATAJ 1993, KU-MAŃSKI 2009) następuje pobudzenie informatyczne i energetyczne przede wszystkim układu nerwowego, a więc i układu opioidowego, jednakże, jak okazuje się, znaczna część obszarów mózgu nie bierze udziału w regulacjach bólu. Odnosi się to szczególnie do natężenia jego odczuwania i obszaru powierzchni, z której pochodzi. W okresie odczuwania bólu, właśnie podczas stresu, ujawnia się pobudzenie tych neuronów, które uwalniają enkefalinę, a więc między innymi w ciele migdałowatym (SINCHAK i współaut. 2000, HEBB i współaut. 2004), jądrze podstawnym prążka końcowego (KOZICZ 2002), jądrze przykomorowym podwzgórza (DUMONT i współaut. 2000), w rdzeniu przedłużonym (MANSI i współaut. 2000).

Podczas stresu uwalniają się również do krwiobiegu *beta*-endorfiny z przysadki. Wynika stąd, że opioidowy układ nie tylko może regulować reakcje bólowe, że opioidy wydzielane w reakcjach stresowych nie tylko hamują percepcję bólu, ale mogą wpływać na aktywność osi stresowej, a więc osi podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej.

Odkryto również poważne zaangażowanie opioidów w regulacji zachowań i stanów emocjonalnych. Warto podkreślić także niektóre cechy charakterystyczne reakcji adaptacyjnych towarzyszących reakcjom zagrożenia, tak w stanach stresu, jak i emocji. Omawiają te zagadnienia specyficzne opracowania.

A jak na zjawiska te wpływa alkohol?

Liczni autorzy (KAVALIERS 1988, KOSTOWSKI 1991, LANGWIŃSKI 1991, PUCIŁOWSKI 1991, GIANOULAKIS i współaut. 1996, SOTOWSKA-BROCHOCKA 2001, HEATH i współaut. 2002, OSWALD i WAND 2004, ZALEWSKA-KASZUBSKA i współaut. 2005, CAMPBELL i współaut. 2007, ORYWAL i współaut. 2009) od prawie 20 lat sygnalizują i wskazują na poważne i liczne zależności między sferą działania opioidów i alkoholu. Już SCHULZ i współaut. (1980) zauważyli, że jednorazowe podanie alkoholu zwiększa w pewnych okolicach mózgu koncentrację met-enkefalinę oraz β -endorfiny. Nie jest wiadome, czy taka reakcja jest wywołana zwiększeniem ich syntezy czy ich uwal-

niania. Jednakże przy dłuższym, chronicznym podawaniu alkoholu zmniejszał się u szczurów i doświadczalnych świnek morskich poziom endogennie wytwarzanych opioidów w mózgowiu, a także w przysadce mózgowej. Czy wiązało się to z uzależnieniem i tolerancją nie zostało ustalone, ale znacznie obniżyła się koncentracja *alfa*-neodynorfiny, m.in. w podwzgórzu, nie zmieniał się jednak poziom β -endorfiny. Ale gdy w sposób chroniczny podawano analogicznie morfinę, uzyskiwano efekty przeciwne do etanolu, np. zmniejszenie tempa wbudowywania fenyloalaniny do obserwowanych peptydów (GIANOULAKIS i współaut. 1982). Gdy podawano alkohol w okresie trzech tygodni, zauważono zmniejszenie się ilości β -endorfiny w przednim płacie przysadki, podczas gdy w tylnym nie ujawniały się zmiany (GIANOULAKIS i współaut. 1982). Na tym tle rozważano, czy uwalnianie dopaminy, wywoływane przyjmowaniem alkoholu, jest wynikiem jego bezpośredniego działania, czy zachodzi poprzez uwalnianie agonisty receptorów *delta*-opioidowych (LANGWIŃSKI 1991). Wyniki zdawały się być zależne od szczepu badanych myszy, a więc od tła genetycznego. Różniące się genetycznie szczepy myszy ujawniały już w badaniach kontrolnych różne wartości *beta*-endorfiny. Dało to podstawy do przypuszczenia, że i u ludzi poziom endorfin może być warunkowany genetycznie, a więc i różnice w odpowiedzi na przyjmowany etanol także mogą znajdować się pod genetyczną kontrolą (KALANT 1987). Niektórzy badacze sądzą, że właśnie predyspozycja do uzależnienia od alkoholu wynika z braku w OUN dostatecznej koncentracji endogennie wytwarzanych opioidów (BLUM 1983).

Eksperymenty dotyczące interakcji etanolu z opioidami pozwoliły na ogólne spostrzeżenie, że morfina hamuje przyjmowanie etanolu, np. przez zwierzęta doświadczalne, co potwierdzono w badaniach na szczurach (HO 1982, LANGWIŃSKI 1991). Wnioski te nie są jednak jednoznaczne, gdyż relacje zniechęcenia do alkoholu zależały od wielkości dawki morfiny (REID i HUNTER 1984). Charakter działania etanolu i morfiny wydaje się być bardzo podobny, gdyż częste przyjmowanie alkoholu zwiększało jego następcze spożywanie, podobnie jak przyjmowanie z początku małych dawek morfiny, przyspieszało z biegiem czasu konieczność ich zwiększania. Można podejrzewać, że przyjmowanie alkoholu działa na system opioidowy drogą samowzmocnienia (BEAMAN i współaut. 1984);

nie jest jednak jasne o jaki rodzaj receptorów opioidowych tu chodzi. Dalsze obserwacje reakcji ujawniających się w OUN po spożyciu alkoholu mogą mieć duże znaczenie w odniesieniu do ludzi, zwłaszcza do badań nad ich alkoholowym uzależnieniem. To uzależnienie często wywołuje nieodwracalne zmiany w strukturze i funkcjach ośrodkowego układu nerwowego, a więc także w odniesieniu do zakłóceń pamięci, zdolności kojarzenia i abstrakcyjnego myślenia. Opioidy zdają się odgrywać istotną rolę w zakresie wszystkich tych możliwości działalności psychicznej człowieka. Poza ich znaczeniem analgetycznym, czyli przeciwbólowym, i wspomnianym udziałem w regulacji aktywności czynnościowej ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, regulują czynności układu endokrynologicznego i immunologicznego. W ogólnym założeniu można przyjąć, że pełnią rolę hamującą, niejako uspokajającą czy tonizującą zbyt dużą aktywność tych układów, np. podczas reakcji i stanów stresowych. Obniżają między innymi, także wysokość ciśnienia krwi i wielkości jej przepływu w danych obszarach naczyniowych oraz zmniejszają aktywność stresowej osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Mają też udział w regulacji, zwłaszcza obniżaniu, nasilonych emocji, a prawdopodobnie też i udział w inhibicji tempa rozwoju chorób nowotworowych. Oprócz tego, wpływają na procesy zapamiętywania i procesy uczenia się w ogóle, zwłaszcza w stanach depresji, epilepsji i agresji (MATTHEWS i współaut. 1986, GUEDES i współaut. 1987, HOLDEN i współaut. 1997). Wykazano też, że układ opioidowy ma istotne znaczenie w chorobie Alzheimera, gdyż właśnie u ludzi na nią cierpiących układ pamięci jest bardzo degradowany (JOLKONNEN i współaut. 1984, PANELLA i BLASS 1984). Gdy zastosuje się pewien rodzaj antagonistów w stosunku do niektórych receptorów opioidowych, zwiększać się może stopień zapamiętywania bodźców przyjemnych i pozytywnych (HERMANDEZ i WATSON 1997). Stosunkowo wysoką koncentrację peptydów opioidowych wykazano w mózgowych ośrodkach kojarzeniowych, biorących właśnie udział w ewolucyjnych sferach zachowania się, kształtowaniach rytmów biologicznych, reakcjach autonomicznych, w procesach uczenia się i zapamiętywania, a więc w korze mózgowej, zakrętach hipokampa, wzgórzu, układzie rąbkowym, układzie siatkowatym i limbicznym (PIERZCHAŁA-Koziec 2005). Dzieje się tak właśnie u ludzi, którzy

nadużywają alkoholu i/lub narkotyków, mają różnego rodzaju zaburzenia na tym tle, powiększone kłopoty z uczeniem się i zapamiętywaniem. Można domniemywać, że hamujący wpływ alkoholu etylowego na przesyłanie informacji w ramach obszaru opioidowego i jednocześnie hamujący wpływ antagonistów opioidowych na spożywanie tego alkoholu w szczególności, może, a nawet powinien być uznawany za ważny w leczeniu uzależnień u chorych go nadużywających. Stosowanie adekwatnych farmaceutyków o przedłużonym działaniu pod postacią antagonistów opioidowych mogłoby hamować „dodatnie wzmocnienie wywołane etanolem” (LANGWIŃSKI 1991) i zmniejszać przyjmowanie alkoholu u chorych pacjentów-alkoholików. Antagoniści opioidowi, z których najbardziej znany jest nalokson i naltrekson, są substancjami o małej szkodliwości pod względem toksyczności, ale same nie doprowadzają do znaczących objawów abstynencji alkoholowej. Trzeba jednakże wziąć pod uwagę i to, że przyjmowanie przez dłuższy okres opioidów może wywołać uzależnienie od nich, gdyż między ich pobieraniem i pobieraniem alkoholu istnieje widoczny stopień zależności, co ustalono już przed 35 laty (GOODWIN i współaut. 1975). Jest ciekawe, że ci osobnicy, którzy nadużywają heroiny, z reguły ujawniają niechęć do przyjmowania alkoholu, a narkotyzowani prawie całkowicie odstawiają alkohol (GOODWIN i współaut. 1975). Obserwacje te wynikały z badań nad żołnierzami amerykańskimi podczas wojny w Wietnamie, którzy mieli łatwy dostęp i do narkotyku i do alkoholu (LANGWIŃSKI 1991). Jednakże zjawisko takiej interakcji (opiaty-narkotyki-alkohol) wymaga dalszych badań z powodu pewnej ich niejednoznaczności (BALENKO 1979), zwłaszcza wtedy, gdy chory nie ma wyboru i musi przyjmować tylko alkohol lub tylko heroinę.

Opioidy analizowane są także z punktu widzenia ich znaczenia analgetycznego, zwłaszcza podczas ujawniania się silnego bólu, powstającego na drodze pobudzenia receptorów, które odbierają bodźce bólowe modyfikowane podczas uszkodzeń tkanki, doprowadzających do stanów zapalnych. Nocyreceptory mogą się wtedy albo uaktywniać, gdy są normalnie nieczynne, albo obniżyć swe progi pobudliwości, czyli „uwrażliwiać” (RIEDEL i NEECK 2001). Ból długotrwały nazwany został bólem przewlekłym. Może się on utrzymywać w okresie wielu miesięcy, np. w chorobach nowotworowych.

Według World Health Organization leczenie bólu, tzw. symptomatyczne, stosuje się w ramach trzech poziomów, a mianowicie 1) przy pomocy środków nieopiodowych, 2) przy pomocy słabych opioidów, np. kodeiny, 3) przy pomocy silnych opioidów, np. morfiny. Tym samym WHO potwierdziła fakt, że podawane doustnie opioidy mogą mieć duże znaczenie w leczeniu paliatywnym. Jednakże oprócz różnych kryteriów oceny opioidów należy stosować także analizę psychologiczną działania przeciwbólowego, a w jej ramach, między innymi, stopień uzależnienia pacjenta od alkoholu. Podkreślone zostało już, że działanie substancji należących do opioidów może być bardzo silne i samo z siebie może prowadzić do uzależnienia, a przedawkowanie nawet do śmierci. Walka przeciwko takiemu uzależnieniu jest równie trudna jak w przypadku alkoholu i powinna się odbywać pod opieką medyczną. Wspomniano też, że układ opioidowy bierze udział w modyfikacji odczuwania bólu i może ulegać swoistemu uaktywnieniu podczas sytuacji i reakcji stresowych i że odgrywa specyficzną rolę w układzie oddziaływania alkoholu na organizm.

Właśnie alkohol jest nie tylko podejrzewany o aktywację układu opioidowego, ale wielu badaczy twierdzi, że jest czynnikiem zwiększającym tempo wydzielania *beta*-endorfin, przede wszystkim w podwzgórzu i przysadce mózgowej. Może się także wytwarzać swoista sytuacja współdziałania, ukierunkowana na zwiększone przyjmowanie alkoholu. WORONOWICZ (2009) przytacza trzy rodzaje takich możliwości uaktywniania receptorów opioidowych przez alkohol. Jedną z nich mogłoby być oddziaływanie aldehydu octowego, pierwszego metabolitu na szlaku przemian utleniania alkoholu w wątrobie do katecholamin, czy innych neuroprzekazników, i tworzenie się w ten sposób substancji wtórnych, niejako wpływających biochemicznie na receptory opioidowe, np. *mi*, *delta* czy *kappa*. Nie bez znaczenia są tu specyficzne alkaloidy o silnym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy, np. tzw. TiQ (tetrahydroizochinoliny) i THBC (tetrahydrobetakarboliny) czy SAL (salsolinol). Alkaloidy tego rodzaju mogą motywować do zwiększonego przyjmowania alkoholu. Być może, że zjawisko takiego powiązania jest połączone z układem nagrody w mózgowiu lub z tzw. pozytywnym wzmocnieniem w bocznym podwzgórzu i pniu mózgu. W tych obszarach znajdują się zespoły układów noradrenergicznych i dopa-

minergicznych a więc układów „odpowiedzialnych” za odczuwanie przyjemności, mogącej doprowadzić nawet do samodrażnienia. WORONOWICZ (2009) podaje tu przykład dotyczący małp, którym badacze (amerykańscy) wprowadzili do mózgu TiQ i dali do wyboru picie wody lub alkoholu. Małpy wypijały alkohol i „piły go chętnie i do tego w dużych ilościach”.

Drugą drogą oddziaływania alkoholu na system opioidowy może być zwiększanie poprzez etanol tempa uwalniania *beta*-endorfin i enkefalin, zwłaszcza, iż odkryto, że już po pojedynczym przyjęciu alkoholu przez pacjenta wzrasta koncentracja *beta*-endorfin w jego krwi, a więc pobudzony jest u niego układ opioidowy. Ten układ może właśnie podnosić aktywność układu nagrody w mózgu poprzez pobudzenie neuronów dopaminergicznych.

Trzecia, analizowana możliwość działania alkoholu miałyby polegać na zwiększeniu aktywności czy wrażliwości receptorów opioidowych na substancje opio-genne pochodzenia wewnętrznego.

Jest już truizmem stwierdzenie, że alkohol ma istotne znaczenie dla zdrowia i osoby, które go przyjmują w nadmiarze mogą mieć, i z reguły mają, liczne kłopoty ze zdrowiem. Działanie opioidów jest sferą, gdzie alkohol ujawnia swe niekorzystne działanie, choćby dlatego, iż zmienia odczucie bólu. Wpływ alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy ujawnia się wszak między innymi i tym, że osłabia on odczuwanie bólu, podobnie jak omawiane opioidy, i podobnie jak one, uzależnia potencjalnego chorego od siebie. Z tego rodzaju uzależnieniem wiąże się okresowy zakres tolerancji alkoholowej i możliwości odwykowe. Gdy alkohol jest nadużywany, podobnie jak opiaty, może doprowadzać do szerokich zmian w OUN, zwłaszcza w wyrzucie neurotransmiterów, właściwościach błon receptorów i aktywności wielu błonowych enzymów. Te zmiany postępują wraz z wydłużającym się czasem używania etanolu, powiększając konieczność przyjmowania go w coraz większych ilościach. W wypadku braku takiego wzmocnienia, ujawniają się ujemne skutki tzw. odstawiennictwa. W tego rodzaju stanie można obserwować tzw. dodatnie sprzężenie zwrotne, gdyż układy emocjonalne są tak silne, że dodatkowo mogą pobudzać się wzmocnieniem pozytywnym, i doprowadzać do samounicestwienia, a nawet samozagłady. Na tym tle powstało przypuszczenie, że gdy przyjmuje się substancje psychoaktywne dla

przyjemności, a taką jest i alkohol, to w reakcje fizjologiczne wywołane nimi musi być zaangażowany układ nagrody w mózgu. Powstała już na ten temat obszerna literatura (MINAMI i SATOH 1995, HERZ 1998, DUDZIAK i współaut. 2001, SOTOWSKA-BROCHOCKA 2001, LANGBEHN i współaut. 2003).

DUDZIAK i współaut. (2001), pisząc o podobieństwach reakcji na substancje psychoaktywne, a więc i alkoholu, wymieniają euforię, depresję oddychania i hipotermię oraz możliwe mechanizmy „współdziałania alkoholu i endogennych opioidów”, a mianowicie 1) wpływ alkoholu na metabolizm endogennych opioidów, 2) tworzenie się pod wpływem alkoholu niektórych endogennych substancji specyficznych dla związków nadszających oddziaływanie morfiny oraz 3) zmianę pod wpływem alkoholu niektórych funkcji receptorów opioidowych. Wyjściowym krokiem do tego rodzaju hipotez była obserwacja, że picie alkoholu wywołuje wzrost poziomu owych endogennych opiatów. Te osobniki, które do picia wybierały alkohol, miały jakby genetycznie uwarunkowany niski poziom opiatów, a te, które wybierały wodę, ujawniały poziom podwyższony. Później udawało się to potwierdzać i u ludzi. Byłaby to jeszcze jedna wskazówka, że skłonność ludzi do nadużywania i uzależnienia się od alkoholu może być warunkowana genetycznie, a co za tym idzie, alkohol może pobudzać w swoisty sposób działanie endogennych opiatów (euforia, zmniejszone czucie bólu).

Wspomniano także, że pierwszym etapem metabolizmu alkoholu jest tworzenie się aldehydu octowego. Aldehyd ten może także wywierać wpływ, między innymi, na aminy biogenne, przede wszystkim dopaminę i adrenalinę, i tworzyć z nimi specyficzne produkty kondensacji, które stymulują receptory opioidowe. Te różnego rodzaju wytwory kondensacji przypominają niejednokrotnie swą strukturą budowę morfiny, która działa poprzez te same receptory, wywierając wpływ na tzw. neurotransmisję typu opioidowego.

Etanol, wpływa też, jak wiadomo, na strukturę błon komórkowych, zwłaszcza ich płynność, a receptory opioidowe są wszak receptorami błonowymi. Zmieniać się więc może i fizyczny i chemiczny stan tych błon i tych receptorów. Zmiany te zależą od ilości wypitego alkoholu i długości okresu jego przyjmowania, a różne dawki mogą zwiększać lub zmniejszać te efekty. Tak więc wy-

daje się, iż działania alkoholu i opioidów są bardzo podobne.

Mimo liczego piśmiennictwa omawiającego działanie związków psychoaktywnych na organizm ludzki, wnioski dotyczące alkoholu i narkotyków w odniesieniu do ich działania biologicznego nie są jednoznaczne. Neurofizjologiczne obszary uzależnienia, m.in. właśnie alkoholowego, nie zostały na tyle poznane, by można było stosować ukierunkowaną, jednoznaczną i skuteczną terapię. Jest dowiedzione, że długotrwałe przyjmowanie alkoholu przez osoby uzależnione ma ściśle związki nie tylko z somatyczną, fizyczną potrzebą, ale i komponentem psychicznym, który polega głównie na tzw. „loss of control”, czyli braku kontroli nad jego piciem. Według WOROŃCZY (2009), KUMAŃSKIEGO i PISARSKIEGO (w tym zeszycie KOSMOSU), SACHARCZUKA (2010a, b), człowiek uzależniony wykazuje jednoznaczne zmiany behawioralne, zmieniające jego zachowanie, skupione na poszukiwaniu w otoczeniu owego alkoholu lub narkotyków. Zmieniają się wtedy zakresy i ukierunkowania procesów adaptacyjnych sterowanych korą mózgową, ujawniają się też zmiany w zachowaniu, objęte nazwą syndromu abstynenckiego (ang. withdrawal syndrome), które można obserwować po odstawieniu alkoholu czy narkotyków.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (DSM) wydały wskazówki dotyczące rozpoznania takiego stanu, a także stanu wynikającego ogólnie od uzależnienia alkoholowego. Są to głównie objawy zależności psychicznej, natomiast niekoniecznie fizycznej. Oznacza to skierowanie zainteresowań diagnostycznych badaczy w stronę tych obszarów neuropatologicznych pacjentów, które „nakazują” przyjmowanie znacznych ilości alkoholu, czy to w okresie długotrwałym czy też „ostrego picia” co jakiś czas (CARTER i SULLIVAN 2002, CRYAN i współaut. 2005). Okazuje się, iż terapia dotycząca uzależnienia alkoholowego, prowadzona początkowo w kierunku detoksykacji, jest niewystarczająca, bo nie decyduje o zakończeniu nałogu. Konieczność interwencji przyczynowej obejmuje zjawiska i procesy neurofizjologiczne, które determinują zespoły uzależnienia alkoholowego. Nie bez znaczenia są tu także sytuacje stresowe pacjenta, różne awersyjne i negatywne stany emocjonalne, długotrwałe, nieprawidłowe odruchy warunkowe (np. widok spożywających etanol, jego sam zapach lub obecność w otoczeniu) przyśpieszające,

po okresie abstynencji, nawroty intensywnego, niekontrolowanego picia.

Rola opioidów w procesach neurologicznych i neurogennych, zarówno w relacjach do uzależnienia, jak i samej możliwości kontroli spożywania alkoholu jest stale tematem badań. Pewne wnioski, hipotezy, a nawet koncepcje dotyczące roli opioidów, pojawiły się już w okresie lat 1970–2000. Na ich kanwie rozwijają się obecnie dalsze obserwacje nad problemem alkoholowego uzależnienia i reakcjami psychicznymi to uzależnienie determinującymi. Poszukuje się w szczególności sposobów pozwalających unikać nawrotów picia, a wśród nich zwraca się szczególną uwagę na substancje oddziaływujące na układ opioidowy i na antagonistów receptorów opioidowych. Dla ułatwienia metodologii badań stosuje się także modele zwierzęce, chociaż w odniesieniu do czynnika emocjonalnego, w porównaniu z fizycznym, są one trudne (SPANGEL 2003, OSWALD i WAND 2004, LOVINGER i CRABBE 2005, ZALEWSKA-KASZUBSKA i współaut. 2005, SACHARCZUK 2010a). OSWALD i WAND (2004) zwracają też uwagę, że uzależnienie alkoholowe jest ściśle powiązane z fizjologią zespołu opiatowego i że właściwie wszystkie obserwacje na jego temat powinny uwzględniać rolę opioidów. Podkreśla się też znaczenie współistnienia uzależnienia alkoholowego od depresji osób uzależnionych (PREUSS i współaut. 2002, OLOGATI i współaut. 2007) i stresu (HEATH i współaut. 2002, LANGBEHN i współaut. 2003, BARR i współaut. 2004, SCHERRER i współaut. 2005), a także od czynników genetycznych determinujących aktywność fizjologiczną układu opioidowego (ZALEWSKA-KASZUBSKA i współaut. 2005), o czym wcześniej pisał WALD (1991) i inni wspomniani już autorzy. Panuje ogólna zgoda co do tego, że po jednorazowym wypiciu alkoholu zwiększa swe tempo uwalniania β endorfina mózgową, jak i ta pochodząca z przysadki mózgowej, ale długotrwałe przyjmowanie etanolu zmniejsza aktywność działania opioidów. Stosowanie terapii w postaci leków przeciwdepresyjnych dostosowuje niejako aktywność układu opioidowego do działania na normalnym, fizjologicznym poziomie (WEISS i współaut. 2001, TORRENS i współaut. 2005, DEAN i współaut. 2006). Leki przeciwdepresyjne zmniejszają też zakres odczuwania bólu, tym samym zmniejszając oczywiście i sam stan depresyjny. Wspomniane już oddziaływanie opioidów na zjawiska nocycytywne było tematem wielu publikacji, ale nowsze poglądy skłonne są włączyć system opioidowy w prawidłowy, fizjologiczny sposób działania układu

nerwowego, dotyczący reakcji przeciwbólowych. Dotyczy to także przeciwdepresyjnych, a zwłaszcza farmakologicznych możliwości zmniejszania odczuwania bólu, które to zjawisko można obserwować właśnie po alkoholu (CAMPBELL i współaut. 2006, 2007; JAN i SLADE 2007; SACHARCZUK i współaut. 2009). Szczególnie ciekawe wydają się na tym tle badania SACHARCZUKA i współaut. (2008, 2009, 2010a, b) dotyczące związku między czasem i ilością przyjmowanego alkoholu a stresem, zachowaniem się organizmu, a także systemem opioidowym. Obserwacje wykonywane na myszach jako modelu doświadczalnym wykazały różnice w podatności między liniami selekcyjowanymi na niską i wysoką wrażliwość stresową, przede wszystkim zaś na niską i wysoką analgezję post stresową. Dane na ten temat przedstawili także BUTLER i FINN (2009), LEŚNIAK i współaut. (2010) oraz SOOD i współaut. (2010).

Problemy i tematyka badawcza uzależnienia alkoholowego dotyczy też różnic w działaniu wielu peptydowych związków przeciwbólowych, w porównaniu do substancji nie mających charakteru peptydowego, np. alkaloidów, jakim jest np. morfina. Podstawą tych różnic wydaje się być, między innymi, stopień przenikania tych substancji przez barierę krew-mózgowie. Większość opiatów, a więc i morfina, stosunkowo łatwo przenikają przez tę barierę, a peptydy przeciwbólowe w zależności od struktury swej molekuly, znacznie słabiej. Z szybkością tej penetracji, jak okazuje się, związane jest oddziaływanie alkoholu, zwłaszcza uzależnienie alkoholowe, które koreluje wyraźniej ze słabym tempem pokonywania tej bariery. Stosowane obecnie różne środki farmakologiczne dotyczące uzależnienia muszą więc być analizowane pod kątem pokonywania owej bariery, zwłaszcza gdy dotyczy to egzogenego pochodzenia -endorfiny lub neuropeptydu γ . W ten sposób układ opioidowy uwypukla dodatkowo swą fizjologiczną i neuronalną rolę w patologicznych mechanizmach biochemicznych dotyczących uzależnień. Sugestie, by ułatwić przepływ opioidów przez barierę krew-mózg i tym samym ułatwić dotarcie ich do adekwatnych obszarów mózgowia mogą być jednymi z czynników krytycznych w dążeniu do hamowania podwyższonego znacznie poziomu picia etanolu w sytuacji stresowej (KLINOWIECKA i współaut. 2007, 2009, 2010). Tematyka relacji opioidów z uzależnieniem alkoholowym stała się tak ciekawa, że jest kontynuowana w ramach wielu bieżących badań.

ALKOHOL A OPIOIDY

Streszczenie

Obecnie jest opisanych wiele rodzajów receptorów opioidowych oraz mechanizmów ich działania. Etanol, jako środek narkotyczny i powodujący uzależnienia, wchodzi z nimi w specyficzne interakcje, między innymi uaktywniając mechanizmy pobudzenia. Niektóre opioidy wywierają wpływ na spoży-

wanie alkoholu, a np. morfina może hamować jego przyjmowanie. Alkohol osłabia też odczuwanie bólu i na tym tle może wywoływać uzależnienie. Dane licznego piśmiennictwa na ten temat nie są jednak jednoznaczne, a tematyka współzależności między alkoholem a opioidami wymaga dalszych obserwacji.

ALKOHOL AND OPIOIDS

Summary

Many kinds of opioids and opioid receptors in the central nerve system have been discovered and their physiological activities described. Ethanol, as a narcotic drug causing the addiction, interacts specifically with opioid receptor systems activating inter alia mechanisms of nerve excitation. Some opioids exert influence on the intake of alcohol; morphine

for example can reduce desire for its drinking. Alcohol reduces also the feeling of pain; so that it's on purpose consumption may lead to the addiction. Numerous literature data on this subject are susceptible to different interpretations; therefore correlation between alcohol and opioid drugs interaction requires further studies.

LITERATURA

- BALENKO S., 1979. *Alcohol abuse by heroin addicts: review of research findings and issues*. Int. J. Addict. 14, 965-975.
- BARR C. S., SCHWANDT M. L., NEWMAN T. K., HIGLEY D. J., 2004. *The use of adolescent nonhuman primates to model human alcohol intake: neurobiological, genetic, and psychological variables*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1021, 221-233.
- BEAMAN C. M., HUNTER G. A., DONN L. L., REID L. D., 1984. *Opioids, benzodiazepines and intake of ethanol*. Alcohol 1, 39-42.
- BLUM K., 1983. *Alcohol and central nervous peptides*. Substance Alcohol Actions Misuse 4, 73-87.
- BUTLER R. K., FINN D. P., 2009. *Stress-induced analgesia*. Progr. Neurobiol. 88, 184-202.
- CAMPBELL V. C., TAYLOR R. E., TIZABI Y., 2006. *Antinociceptive effects of alcohol and nicotine: involvement of the opioid system*. Brain Res. 1097, 71-77.
- CAMPBELL V. C., TAYLOR R. E., TIZABI Y., 2007. *Effects of selective opioid receptor antagonists on alcohol-induced and nicotine-induced antinociception*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 31, 1435-1440.
- CARTER G. T., SULLIVAN, M. D., 2002. *Antidepressants in pain management*. Curr. Opin. Investigat. Drugs 3, 454-458.
- CRYAN J. F., MOMBÉREAU C., VASSOUT, A., 2005. *The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice*. Neurosci. Biobehav. Rev. 29, 571-625.
- DEAN A. J., SAUNDERS J. B., JONES R. T., YOUNG R. M., CONNOR J. P., LAW FORD B. R., 2006. *Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence*. J. Psychiatry Neurosci. 31, 38-45.
- DROLET G., DUMONT E. C., GOSSELIN I., KINKEAD R., LAFOREST S., TROTTIER J. F., 2001. *Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response*. Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 25, 729-741.
- DUDZIAK M., DZIWIŃSKI T., MAJEWSKI P., 2001. *Endogenne opioidy – charakterystyka i wybrane funkcje*. [W:] *Fizjologia zwierząt. Zagadnienia wybrane*. SOTOWSKA-BROCKA J. (red.). Wyd. Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, 125-146.
- DUMONT E. C., KINKEAD R., TROTTIER J. F., GOSSELIN I., DROLET G., 2000. *Effect of chronic psychogenic stress exposure on enkephalin neuronal activity and expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus*. J. Neurochemistry 75, 2200-2211.
- EVANS C. J., 2004. *Secrets of the opium poppy revealed*. Neuropharmacology 47, S293-S299.
- FREDERICKSON R. C., GEARY L. E., 1982. *Endogenous opioid peptides: review of physiological, pharmacological and clinical aspects*. Progress Neurobiol. 19, 19-69.
- GIANOULAKIS C., WOO N., DROUIN J. N., SEIDACH N. G., KALANT G., CHRETIEN M., 1982. *Biosynthesis of β -endorphin by the neurointermediate lobes from rats treated with morphine or alcohol*. Life Sci. 29, 1973-1982.
- GIANOULAKIS C., DE WAELE J. P., THAVUNDAYIL J., 1996. *Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption*. Alcohol 13, 19-23.
- GOODSELL D. S., 2004. *The molecular perspective: morphine*. Oncologist 9, 717-718.
- GOODWIN D. W., DAVIS D. H., ROBINS L. N., 1975. *Drinking amid abundant illicit drugs*. Arch. Gen. Psychiatry 32, 230-233.
- GUEDES R. C.A., DE AZEREDO F. A. M., HICKS T. P., CLARKE R. J., TASHIRO T., 1987. *Opioid mechanisms involved in the slow potential change and neuronal refractoriness during cortical spreading depression*. Exp. Brain Res. 69, 113-120.
- HEATH A. C., TODOROW A. A., NELSON E. C., MADDEN P. A., BUCHOLZ K. K., MARTIN N. G., 2002. *Gene-environment interaction effects on behavioral variation and risk of complex disorders: the example of alcoholism and other psychiatric disorders*. Twin Res. Official J. Internat. Soc. Twin Studies. 5, 30-37.

- HEBB A. L., ZACHARKO R. M., GAUTHIER M., TRUDEL F., LAFOREST S., DROLET G., 2004. *Brief exposure to predator odor and resultant anxiety enhances mesocorticolimbic activity and enkephalin expression in CD-1 mice.* Eur. J. Neurosci. 20, 2415-2429.
- HERMANDEZ L. L., WATSON K. L., 1997. *Opioid modulation of attention related responses Delta – receptors modulate habituation and conditioned bradycardia.* Psychopharmacol. 131, 140-148.
- HERZ A., 1998. *Opioid reward mechanism: a key role in drug abuse?* Can. J. Physiol. Pharmacol. 76, 252-258.
- HO A. K. S., 1982. *Suppression of ethanol consumption by MET-enkephalin in rats.* J. Pharm. Pharmacol. 34, 118-119.
- HOLDEN R. J., PAKULA I. S., MOONEY P. A., 1997. *A neuroimmunological model of schizophrenia and major depression. A review.* Human Psychopharmacol. 12, 177-185.
- HORVATH G., 2000. *Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous mu-opioid receptor agonists.* Pharmacol. Therapeutics. 88, 437-463.
- HORVATH G., KEKESI G., 2006. *Interaction of endogenous ligands mediating antinociception.* Brain Res. Rev. 52, 69-92.
- HUGHES J., 1975. *Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine.* Brain Res. 88, 295-308.
- JAN M. W., SLADE J. H., 2007. *Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression.* Pharmacotherapy 27, 1571-1587.
- JOLKONNEN J. T., SOINIEN H. S., RIEKKINEN P. J., 1984. *Cerebrospinal fluid cholinesterase, beta – endorphin and somatostatin in Alzheimer's disease.* Acta Univer. Temper. 21, 104-111.
- KALANT H., 1987. *Current trends in biomedical research on alcohol.* Alcohol Alcoholism Suppl. 1, 1-12.
- KAVALIERS M., 1988. *Evolutionary and comparative aspects of nociception.* Brain Res. Bull. 21, 923-931.
- KLINOWIECKA A., KOSSON P., SACHARCZUK M., GAJKOWSKA B., LIPKOWSKI A.W., 2007. *Blood brain barrier permeability and analgesic of opioid peptide-biphalin given peripherally in mice bred for swim-stress induced analgesia (SSIA).* 19th Polish Peptide Symposium, Pułtusk, 23-27
- KLINOWIECKA A., KOSSON P., GAJKOWSKA B., SACHARCZUK M., SADOWSKI B., LIPKOWSKI A.W., 2009. *Analgesic activity of opioid peptides in mice bred for stress induced analgesia.* XX Polish Peptide Symposium, Władysławowo, 26-29.
- KLINOWIECKA A., KOSSON P., LEŚNIAK A., SACHARCZUK M., SADOWSKI B., LIPKOWSKI A.W., 2010. *Comparable antinociceptive effect of biphalin in mice selected for high and low swim stress-induced analgesia after blood-brain barrier disruption caused by hypersomnolent mannitol administration.* VII Multidyscyplinarna Konf. Nauki o Lekach, Zakopane, Acta Pol. Pharmaceutica, 31-34.
- KOŁATAJ A., 1993. *Pochwała stresu.* Wyd. Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Kielcach, Kielce.
- KOSTOWSKI W., 1991. *Neurofizjologiczne aspekty działania etanolu – zagadnienia wybrane.* [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego.* KOSTOWSKI W., WALD I. (red.). PWN, Warszawa, 196-206.
- KOZICZ T., 2002. *Met-enkephalin immunoreactive neurons recruited by acute stress are innervated by axon terminals immunopositive for tyrosine hydroxylase and dopamine-alpha-hydroxylase in the anterolateral division of bed nuclei of the stria terminalis in the rat.* Eur. J. Neurosci. 16, 823-835.
- KUMAŃSKI K., 2009. *Influence of vitamin A and restricted protein in food on lysosomal enzyme activity in the mouse liver and kidney.* Wyd. SGGW w Warszawie, Warszawa.
- LANGBEHN D. R., CADORET R. J., CASPERS K., TROUGHTON E. P., YUCIUS R., 2003. *Genetic and environmental risk factors for the onset of drug use and problems in adoptees.* Drug Alcohol Dependence 69, 151-167.
- LANGWIŃSKI R., 1991. *Etanol a opioidy.* [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego.* KOSTOWSKI W., WALD I. (red.) PWN, Warszawa, 167-195.
- LAW P. Y., LOH, H. H., WEI L. N., 2004. *Insights into the receptor transcription and signaling: implications in opioid tolerance and dependence.* Neuropharmacology 47, S300-S311.
- LEŚNIAK A., SACHARCZUK M., KOSSON P., RAFAŁOWSKA J., GADAMSKI R., LIPKOWSKI A. W., 2010. *Assessment of analgesic potency of biphalin in a mouse model of cancer pain.* VII Multidyscypl. Konf. Nauki o Lekach, Zakopane, Acta Pol. Pharm. 18-21.
- LIN S., BOEY D., LEE N., SCHWARZER C., SAINSBURY A., HERZOG H., 2006. *Distribution of prodynorphin mRNA and its interaction with the NPY system in the mouse brain.* Neuropeptides 40, 115-123.
- LOVINGER D. M., CRABBE J. C., 2005. *Laboratory models of alcoholism: treatment target identification and insight into mechanism.* Nature Neurosci. 8, 1471-1480.
- LÜSCHEN W., BUCK F., WILLIG A., JAROS P. P., 1991. *Isolation, sequence analysis, acid physiological properties of enkephalins in the nervous tissue of the shore crab Carcinus maenas L.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 8671-8675.
- MANSI J. A., LAFOREST S., DROLET G., 2000. *Effect of stress exposure on the activation pattern of enkephalin-containing perikarya in the rat ventral medulla.* J. Neurochem. 74, 2568-2575.
- MANSOUR A., KHACHATURIAN H., LEWIS, M. E., AKIL H., WATSON S. J., 1987. *Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain.* J. Neurosci. 7, 2445-2464.
- MATTHEWS J., AKIL H., GREDEEN J., CHARNEY D., WEINBERG V., ROSENBAUM A., WATSON S. J., 1986. *Beta-endorphin/beta lipotropin immuno-reactivity in endogenous depression.* Arch. Gen. Psychiatry. 43, 374-381.
- MINAMI M., SATOH M., 1995. *Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions.* Neurosci. Res. 23, 121-145.
- MOGIL J. S., PASTERNAK, G. W., 2001. *The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family.* Pharmacol. Rev. 53, 381-415.
- NOWAK J. Z., ZAWILSKA J. B., 2004. *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału.* PWN, Warszawa.
- OLOGATI P., LIAPPAS I., MALITAS P., PIPERI C., COLITIS A., TZAVELLAS E. O., ZISAKI A., FERRARI B., DE RONCHI D., KALOFOUTIS A., SERRETI A., 2007. *Depression and social phobia secondary to alcohol dependence.* Neuropsychobiol. 56, 111-118.
- ORYWAŁ K., JELSKI W., SCHMITKOWSKI M., 2009. *Udział alkoholu etylowego w powstawaniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów.* Pol. Merk. Lek. 27, 68-71.
- OSWALD L. M., WAND G. S., 2004. *Opioids and alcoholism.* Physiol. Behav. 81, 339-358.
- PANELLA J. J., BLASS J. P., 1984. *Lack of clinical benefit from naloxone in a dementia day hospital.* Ann. Neurology 15, 308-316.

- PIERZCHAŁA-KOZIEC K., 2005. *Udział opioidów w procesach uczenia się i zapamiętywania*. Edukacja Biol. Środ. 13, 5-9.
- PREUSS U. W., SCHUCKIT M. A., SMITH T. L., DANKO G. R., DASHER A. C., HESSELBROCK M. N., HESSELBROCK V. M., NURBERGER J. I. JR., 2002. *A comparison of alcohol-induced and independent depression in alcoholics with histories of suicide attempts*. J Stud. Alcohol. 63, 498-502.
- PRZEWŁOCKA B., PRZEWŁOCKI R., 2004. *Receptory opioidowe*. [W:] *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. NOWAK J. Z., ZAWILSKA J. B. (red.). PWN, Warszawa, 451-463.
- PUCIŁOWSKI O., 1991. *Alkohol etylowy a układy hormonalne*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., WALD I. (red.). PWN, Warszawa, 109-127.
- REID L., HUNTER G. A., 1984. *Morphine and naloxone modulate intake of ethanol*. Alcohol 1, 33-37.
- RIEDEL W., NEECK G., 2001. *Nociception, pain, and antinociception: current concepts*. Zeitschr. Rheumatol. 60, 404-415.
- SACHARCZUK M., JUSZCZAK G., ŚLIWA A. T., TYMOSIAK-ZIELIŃSKA A., LISOWSKI P., JASZCZAK K., PLUTA R., LIPKOWSKI A., SADOWSKI B., ŚWIERGIEL A. H., 2008. *Differences in ethanol drinking between mice selected for high and low swim stress-induced analgesia*. Alcohol 42, 487-492.
- SACHARCZUK M., JUSZCZAK G., ŚWIERGIEL A. H., JASZCZAK K., LIPKOWSKI A. W., SADOWSKI B., 2009. *Alcohol reverses depressive and pronociceptive effects of chronic stress in mice with enhanced activity of the opioid system*. Acta Neurobiol. Exp. 69, 138-146.
- SACHARCZUK M., LEŚNIAK A., KOROSTYŃSKI M., PRZEWŁOCKI R., LIPKOWSKI A., JASZCZAK K., SADOWSKI B., 2010a. *A polymorphism in exon 2 of the delta -opioid receptor affects nociception in response to specific agonists in mice selectively bred for high and low analgesia*. Pain 149, 506-513.
- SACHARCZUK M., SADOWSKI B., JASZCZAK K., LIPKOWSKI A. W., ŚWIERGIEL A. H., 2010b. *Opposite effects of alcohol in regulating stress-induced changes in body weight between the two mouse lines with enhanced or low opioid system activity*. Physiol. Behav. 99, 627-631.
- SCHERRER J. F., XIAN H., SHAH K. R., VOLBER R., SLUTSKE W., EISEN S. A., 2005. *Effects genes, environment, and lifetime co-occurring disorders on health-related quality of life in problem and pathological gamblers*. Arch. Gen. Psychiatry 62, 379-382.
- SCHMIDT-NIELSEN K., 2008. *Fizjologia zwierząt. Adaptacja do środowiska*. PWN, Warszawa.
- SCHULZ R., WÜRSTER M., DUKA T., HERZ A., 1980. *Acute and chronic ethanol treatment changes endorphin levels in brain and pituitary*. Psychopharmacol. 68, 221-227.
- SINCHAK K., ECKERSELL C., QUEZADA V., NORELL A., MICEVYCH P., 2000. *Preproenkephalin mRNA levels are regulated by acute stress and estrogen stimulation*. Physiol. Behav. 69, 425-432.
- SOOD A. K., ARMAIZ-PENA G. N., HALDER J., NICK A. M., STONE R. L., HU W., CARROLL A. R., SPANNUTH W. A., DEEVERS M. T., ALLEN J. K., HAN L. Y., KAMAT A. A., SHAHZAD M. M., MCINTYER B. W., DIAZ-MONTERO C. M., JENNINGS N. B., LIN Y. G., MERRITT W. M., DEGEEST K., VIVAS-MEJIA P. E., LOPEZ-BERESTEIN G., SCHALLER M. D., COLE S. W., LUTGENDORF S. K., 2010. *Androgenic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis*. J. Clin. Invest. 120, 1515-1523.
- SOTOWSKA-BROCHOCKA J., 2001. *Układ nagrody a działanie substancji psychoaktywnych*. [W:] *Fizjologia zwierząt. Zagadnienia wybrane*. SOTOWSKA-BROCHOCKA J. (red.). Wyd. Uniw. Warszawskiego, 149-162.
- SPANGEL R., 2003. *Alcohol addiction research: from animal models to clinics*. Best Practice Res. Clin. Gastroenterol. 17, 507-518.
- STEFANO G. B., GOUMON Y., CASARES F., CADET P., FRICCHIONE G. L., RIALAS C., PETER D., SONETTI D., GUARNA M., WELTERS I. D., BIANCHI E., 2000. *Endogenous morphine*. Trends Neurosci. 23, 436-442.
- TERENIUS L., WAHLSTROM A. 1975. *Search for an endogenous ligand for the opiate receptor*. Acta Physiol. Scand. 94, 74-81.
- TORRENS M., FONSECA F., MATEU G., FARRE M., 2005. *Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis*. Drug Alcohol Dependence 78, 1-22.
- WALD I., 1991. *Czynniki genetyczne związane z działaniem etanolu*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., WALD I. (red.). PWN, Warszawa, 262-279.
- WALDHOER M., BARTLETT, S. E., WHISTLER, J. L., 2004. *Opioid receptors*. Ann. Rev. Biochem. 73, 953-990.
- WEISS F., CICCOCIOPPO R., PARSONS L. H., KATNER S., LIU X., ZORIRILLA E. P., VALDEZ G. R., BEN-SHAHAR O., ANGELETTI S., RICHTER R. R., 2001. *Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 937, 1-26.
- WILLIAMS J. T., CHRISTIE M. J., MANZONI O., 2001. *Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence*. Physiol. Rev. 81, 299-343.
- WORONOWICZ B. T., 2009. *Uzależnienia. Geneza, terapia, powrót do zdrowia*. Media Rodzina, Poznań.
- ZALEWSKA-KASZUBSKA J., CŹWIEK W., DYR W., CZARNEKA E., 2005. *Changes in the beta-endorphin plasma levels after repeated treatment with acamprosate in rats selectively bred for high and low alcohol preference*. Neurosci. Lett. 388, 45-48.