

[Akceptuje](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)
[.net](#)
[Innowacje](#)
[Nauka](#)
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



[Strona główna](#) > [Start](#)

Tolerancja na alkohol jako czynnik promujący jego spożywanie

Skróty: 2-AG - 2-arachidonylglicerol, AEA - arachidonyletanolamid, anandamid, GABA - kwas γ -aminomasłowy, NMDA - N-metylo-D-asparaginian, NPY - neuropeptyd Y, P - preferring, UChA - low ethanol drinker, UChB - high ethanol drinker, VTA - środkowy obszar nakrywki, WHP - Warsaw high preferring

Od Autorki: Publikacja zgodna z tematem statutowym Nr 45/2011 Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Wstęp

Autorzy badań naukowych dotyczących problemu alkoholizmu poszukują odpowiedzi na pytanie, dlaczego ludzie spożywają alkohol w nadmiarze, pomimo negatywnych konsekwencji ekonomicznych, społecznych i zdrowotnych, włącznie z utratą życia.

Alkohol powoduje różne zależne od dawki efekty behawioralne u szczurów, stymulację

lokomotoryczną po przyjęciu małej dawki, spadek temperatury ciała, utratę równowagi ciała, sedację.¹ Uzależnieniu od niego zwykle towarzyszy rozwój tolerancji na intoksykacyjne działanie etanolu. Tolerancję na zaburzenia koordynacji ruchowej, sedację, hipotermię i anksjolityczne działanie etanolu wykazano w testach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach.¹ Rozwój tolerancji na alkohol promuje jego spożywanie, a tym samym sprzyja powstawaniu choroby alkoholowej. Według Samsona i Harrisa tolerancja może zwiększać spożycie alkoholu poprzez ograniczenie jego awersyjnego działania.²

Uważa się, że tolerancja na alkohol jest procesem neuroadaptacyjnym intoksykacyjnego działania alkoholu. Tolerancja na alkohol może wystąpić w postaci ostrej (acute), szybkiej (rapid) i przewlekłej (chronic). Pierwsza rozwija się po przyjęciu pojedynczej dawki alkoholu. Drugą obserwuje się po powtórnych podaniu alkoholu (8-36 h po pierwszej dawce). Postać przewlekła występuje wówczas, gdy działanie alkoholu utrzymuje się przez wiele dni lub tygodni. Ostra tolerancja jest cechą wrodzoną w przeciwieństwie do dwóch pozostałych, które powstają w wyniku działania alkoholu. Opisuje się ją jako zmniejszenie wrażliwości na działanie pojedynczej jego dawki.

Linie zwierząt wyselekcjonowanych według ich profilu genetycznego w kierunku określonego działania alkoholu wykazują różnice w zakresie ostrej tolerancji. Na przykład u myszy SS (short-sleep), mało wrażliwych na działanie nasenne etanolu, oraz u wyselekcjonowanych szczurów linii AT (alcohol-tolerant) i LAS (less alcohol-sensitive) stwierdza się większą ostrą tolerancję na ataksję wywołaną etanolem w porównaniu z myszami LS (long-sleep) wrażliwymi na etanol, a także w porównaniu ze szczurami ANT (alcohol non-tolerant) i HAS (high ethanol-sensitive).³

Wyniki badań genetycznych dotyczących linii szczurów wytypowanych pod względem silnej preferencji dla alkoholu wskazują, że u tych gryzoni tolerancja na wpływ etanolu na organizm jest większa. W testach behawioralnych wykazano, że szczury P (preferring; preferujące etanol w porównaniu ze szczurami NP (non-preferring; tzw. mało preferującymi etanol) są mniej podatne na działanie etanolu sedatywno/nasenne, hipotermiczne, awersyjne i na osłabienie motoryki.⁴⁻⁶ Autorzy innych badań odnotowali, że u szczurów linii UChB (University of Chile B; wysoka preferencja dla alkoholu [high ethanol drinker]) tolerancja na osłabienie motoryczności pod wpływem etanolu jest większa niż u szczurów UChA (University of Chile A; niska preferencja dla alkoholu [low ethanol drinker]).⁷ Przeprowadzono też badania porównawcze dotyczące szczurów UChA i UChB, na podstawie których stwierdzono większą tolerancję na osłabienie motoryczności w tej drugiej grupie.⁸

Tolerancja na alkohol może mieć duże znaczenie jako neurobiologiczny czynnik podatności na jego spożywanie i rozwój uzależnienia. U szczurów UChB otrzymujących (dootrzewnowo) intoksykacyjną dawkę etanolu (2,3 g/kg) zwiększa się tolerancja i statystycznie znamienne spożycie etanolu w porównaniu z tą samą linią szczurów, u których zastosowano iniekcje soli. Podobnych zmian nie obserwuje się u szczurów UChA.⁸ Rozwój większej tolerancji (mierzony szybszym powrotem do równowagi motorycznej) u szczurów UChB po otrzymaniu intoksykacyjnej dawki etanolu (2,3 g/kg) okazuje się ważnym czynnikiem w długotrwałym zwiększaniu konsumpcji alkoholu. W swoich rozważaniach Tampier konkluduje, że tym mechanizmem, który prowadzi do zwiększonego spożycia alkoholu, mógłby być rozwój tolerancji obserwowany już kilka minut po przyjęciu etanolu i powodujący zmniejszenie wrażliwości zwierząt na jego farmakologiczny efekt.

Wśród kryteriów niezbędnych do stwierdzenia alkoholizmu w przypadku modelu zwierzęcego wymienia się rozwój tolerancji funkcjonalnej i metabolicznej po długotrwałym spożywaniu alkoholu. Kryterium to oceniano u szczurów wyselekcjonowanej linii WHP (Warsaw high preferring) preferującej etanol. Wykazano, że po 12 tygodniach długotrwałego spożywania alkoholu po dootrzewnowym jego podaniu w dawce (5 g/kg) czas trwania snu był u szczurów WHP statystycznie

znamiennie krótszy w porównaniu z pierwszym dniem badania.⁹ Na podstawie tych danych można stwierdzić rozwój tolerancji behawioralnej na skutek długotrwałego spożywania alkoholu przez szczury WHP. Wyniki testu Shock-Motivated Jumping Task wskazały na podobny efekt u szczurów linii P.¹⁰ Znacznie mniejsze stężenie alkoholu we krwi po 12 tygodniach spontanicznego spożywania alkoholu przez szczury WHP może sugerować rozwój metabolicznej tolerancji.⁹ Ten ostatni obserwowano u szczurów linii P po kilku tygodniach spontanicznego spożywania alkoholu lub stosowania płynnej diety zawierającej etanol.¹¹

Endogenny system kannabinoidowy

Rozwój tolerancji na działanie etanolu jest neurobiologicznym czynnikiem promującym jego spożywanie. Mechanizm leżący u podstaw rozwoju tolerancji i zależności alkoholowej jest ciągle słabo poznany. W badaniach nad rozwojem tolerancji alkoholowej oceniano rolę endogenego systemu kannabinoidowego. Obejmuje on receptory kannabinoidowe, endogenne kannabinoidy i układ degradujący endokannabinoidy (FAAH - fatty acid amide hydrolase). Receptory kannabinoidowe CB1 i CB2 są poprzez białko G negatywnie powiązane z cyklazą adenylową.¹² Receptory CB1 są głównie zlokalizowane w mózgu - z dużą gęstością w korze mózgowej, hipokampie, mózdzku, prążkowi i substancji czarnej.¹³ W 1992 r. Devane i wsp.¹⁴ wykazali w mózgu ssaków endogenne kannabinomimetyki wiążące się z receptorami CB1. Należą do nich: arachidonyletanolamid (AEA, anandamid) i 2-arachidonylglicerol (2-AG). W przeciwieństwie do klasycznych neurotransmiterów, AEA i 2-AG nie są gromadzone w pęcherzykach synaptycznych, lecz wydzielane na tzw. żądanie przez neurony.¹⁵ Adaptacja na różnych poziomach układu endokannabinoidowego w mózgu może odgrywać ważną rolę w rozwoju tolerancji i zależności alkoholowej. W badaniach *in vitro* dotyczących długotrwałego wpływu alkoholu na neurony mózdzku lub na komórki SK-N-SH wykazano wzmożoną akumulację AEA i 2-AG. Stwierdzono także, że synteza AEA i 2-AG zwiększała się wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na alkohol, osiągając maksimum przy 72 godz. i stężeniu alkoholu 100 mM.¹⁵ W podobnych eksperymentach przeprowadzonych na myszach Swiss-Webster zastosowano 72-godziną inhalację alkoholową, która spowodowała zwiększenie stężenia AEA w mózgu.¹⁶ Wykazano także, że długotrwałe działanie alkoholu u szczurów skutkuje zwiększeniem stężenia AEA w części limbicznej przodomózgowia, zasadniczej części mózgu dla wzmacniających właściwości alkoholu.¹⁷ Obserwacje te wskazują na udział endokannabinoidów w komórkowych zmianach neuroadaptacyjnych wywołanych alkoholem.

Alkohol i receptory kannabinoidowe

Długotrwałe działanie alkoholu prowadzi nie tylko do zwiększenia stężenia endokannabinoidów, ale również powoduje regulację "w dół" (down-regulation) receptorów CB-1 w mózgu.^{18,19} To ostatnie jest efektem nadmiernej stymulacji receptorów na skutek wzmożenia syntezy AEA i 2-AG. Obserwacje te są zgodne z danymi, które wskazują, że po intensywnej konsumpcji alkoholu znacznie spada ekspresja genu dla receptora CB-1 w obszarze jądra ogoniastego i skorupy (CPU - caudate-putamen), brzuszno-przyśrodkowego jądra podwzgórza i w hipokampie.²⁰ Dopaminowy system, dający projekcję z środkowego obszaru nakrywki (VTA - ventral tegmental area) do jądra półleżącego, jest zasadniczym substratem nagrody i wzmocnienia w przypadku większości nadużywanych substancji, w tym alkoholu.^{21,22} Kannabinoidy, aktywując neurony dopaminergiczne w VTA, powodują zwiększenie stężenia dopaminy w jądrze półleżącym.

Wpływ jednorazowej dawki etanolu, która zwiększa stężenie dopaminy w jądrze półleżącym u myszy C57BL/6, jest całkowicie hamowany przez wcześniejsze podanie (pretreatment) antagonisty receptora CB-1, SR 141716 (rimonabandu).²³ W wielu badaniach wykazano ograniczenie spontanicznego spożywania alkoholu po podaniu rimonabandu myszom C57BL/6,²⁴ szczurom sP (Sardinian preferring line),²⁵ szczurom Long Evans²⁶ i szczurom WHP.²⁷ Jednorazowe podanie

agonisty receptora CB-1, CP-55,940, WIN55-212,2, zwiększa spożycie alkoholu u tych ostatnich.⁹ Wciąż za mało wiadomo na temat mechanizmu, przez który długotrwałe działanie alkoholu może zwiększać stężenie endokannabinoidów. Chroniczne działanie alkoholu powoduje aktywację receptorów N-metylo-D-asparagianu (NMDA), która - zwiększając stężenie Ca²⁺ - może być odpowiedzialna za nasiloną syntezę endokannabinoidów.

Kliniczne konsekwencje rozwoju tolerancji

Rozwój tolerancji na alkohol ma bardzo poważne konsekwencje kliniczne. W wyniku intensywnych badań wykazano, że kompleks receptorowy kwasu γ -aminomasłowego typu A (GABAA) i NMDA jest szczególnie wrażliwy na działanie etanolu. Jednorazowa dawka tego ostatniego nasila funkcję receptora GABAA₂₈ i jednocześnie hamuje działanie receptora NMDA.²⁹ W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że jednorazowa dawka alkoholu osłabia pamięć przestrzenną, ale gdy jest on przyjmowany długotrwałe, rozwija się tolerancja na taki efekt. W przeciwieństwie do tej reakcji, w przebiegu przewlekłego stosowania alkoholu nie dochodzi do tolerancji na stymulację lokomotoryczną w wyniku działania jednorazowej jego dawki u tych samych zwierząt.³⁰ Autorzy badań wskazują, że te dwa behawioralne efekty etanolu nie powstają w wyniku tego samego mechanizmu w ośrodkowym układzie nerwowym. Rezultaty te są zgodne z hipotezą, że etanol nasilający działanie GABAA i hamujący NMDA przyczynia się do osłabienia pamięci i zdolności uczenia się. Uważa się, że tolerancja na alkohol jest procesem neuroadaptacyjnym do intoksykacyjnego działania alkoholu. W badaniach eksperymentalnych in vivo i na skrawkach mózgu stwierdzono, że alkohol w jednorazowej dawce hamuje receptor NMDA. Długotrwałe jego działanie powoduje regulację "w górę" (up-regulation) receptorów NMDA, która jest procesem neuroadaptacyjnym do intoksykacyjnego wpływu alkoholu.³¹ Zjawisko to wyrównuje zredukowaną funkcję receptorów NMDA przez zwiększanie ich liczby. W ten sposób dochodzi do rozwoju tolerancji na alkohol.

Wyniki badań behawioralnych wykazują udział nadmiernej aktywacji receptorów NMDA w ekspresji i rozwoju drgawek w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego.³² Konsekwencją tych drgawek są drgawki rozniecane (kindling),³³ które w uproszczeniu można opisać jako dużą podatność na napad drgawkowy u osób, które doświadczały takiego zjawiska w trakcie epizodu zespołu abstynencyjnego. Istnienie zjawiska "kindling" wskazuje, że zmiany w funkcji neuronu mogą być długotrwałe lub nawet nieodwracalne. W ten sposób, wielokrotne epizody zespołu abstynencyjnego mogą prowadzić najpierw do stanu zwiększonej skłonności do pojawienia się drgawek, a potem do śmierci neuronalnej na skutek nadmiernej aktywacji receptora NMDA.

Wpływ etanolu na receptor GABAA wskazuje, że hamująca czynność transmittera może się zwiększać podczas działania jednorazowej dawki etanolu. Jako reakcja kompensacyjna na zwiększoną czynność hamującą występuje zmniejszona liczba receptorów w następstwie długotrwałego działania alkoholu,³⁴ w wyniku czego rozwija się tolerancja. Może to prowadzić do zmian funkcjonalnych. Te z kolei mogą się przyczyniać do powstania objawów zespołu abstynencyjnego poprzez następujące mechanizmy:

- a) Zmiana funkcji receptora GABAA może zmniejszać transmisję hamującą, która sumuje się ze wzrastającą transmisją pobudzającą, dając w efekcie stan nadmiernego pobudzenia.
- b) Pojawiające się zmiany kompensacyjne w postaci zmniejszonego wydzielania transmittera mogą powodować dezinhibicję i tym samym nadpobudliwość. Ta ostatnia prowadzi do pojawiania się epizodów drgawek.

Z uwagi na rolę receptora GABAA, w regulacji transmisji glutamatergicznej istnieje

prawdopodobieństwo, że zmniejszona transmisja GABA-ergiczna mogłaby mieć decydujące znaczenie w indukcji drgawek i ekscytotoksyczności. W wyniku długotrwałego spożywania alkoholu dochodzi do uszkodzenia takich struktur mózgowych, jak: wzgórze, hipokamp, kora mózgowa, ciało migdałowate, mózdzek.³⁵

Funkcjonowanie zarówno receptorów GABAA, jak i receptorów NMDA jest jednym z czynników wpływających na działanie neurosteroidów, które mogą nasilać lub hamować rozwój tolerancji na zaburzenia koordynacji ruchowej wywołanej alkoholem. Epipregnanolon, który jest pozytywnym modulatorem receptora GABAA, blokuje rozwój tolerancji na etanol, podczas gdy siarczan pregnenolonu (pozytywny modulator receptora NMDA) sprzyja temu zjawisku.³⁶

Szybką tolerancję (rapid) wykrywa się zwykle po 8-24 godzinach po pierwszej iniekcji etanolu i jest ona predyktorem chronicznej tolerancji na działanie etanolu. Jej rozwój stymuluje zarówno siarczan pregnenolonu, jak i dehydroepiandrosteron i za to działanie odpowiedzialne są i receptory GABAA i NMDA.³⁷ Neuropeptyd Y (NPY) jest obecnym w układzie nerwowym neurobiologicznym czynnikiem wpływającym na mechanizm działania etanolu.³⁸ Równoczesne stosowanie agonisty receptora NPY Y1 lub Y5 zapobiega nadpobudliwości w przebiegu zespołu abstynencyjnego i rozwojowi tolerancji na sedatywne działanie etanolu.³⁹ Wyniki badań wskazują, że aktywacja układu NPY-ergicznego, a zwłaszcza NPY Y1 i Y5, może mieć znaczenie w zapobieganiu rozwojowi tolerancji na etanol. Przy zastosowaniu zwierzęcego modelu, z podziałem na szczury w okresie młodzieńczym i dorosłym, badano wpływ chronicznej tolerancji na zmiany w zachowaniach socjalnych. Rezultaty testów wykazały, że podstawowa preferencja socjalna młodszych gryzoni, w przeciwieństwie do dorosłych, zmniejsza się w okresie trzeźwości. Ten socjalny deficyt ulega odwróceniu po jednorazowym działaniu alkoholu. U osobników dorosłych długotrwałe stosowanie alkoholu powoduje rozwój tolerancji na supresyjny efekt większych dawek etanolu na preferencję socjalną.⁴⁰

Podsumowanie

Zależności alkoholowej zwykle towarzyszy rozwój tolerancji na intoksykacyjne działanie etanolu. Tolerancję na zaburzenia koordynacji ruchowej, sedację, hipotermię i anksjolityczne działanie etanolu wykazano w testach eksperymentalnych na zwierzętach. Rozwój tolerancji na alkohol sprzyja jego spożywaniu i powstawaniu choroby alkoholowej. Uważa się, że ta pierwsza jest procesem neuroadaptacyjnym na intoksykacyjne działanie alkoholu, a także, że jej ostra postać jest cechą wrodzoną w przeciwieństwie do postaci szybkiej i przewlekłej, które rozwijają się w wyniku działania alkoholu. Ostra tolerancja jest opisywana jako zmniejszenie wrażliwości na pojedynczą dawkę alkoholu. Tolerancja na alkohol może mieć duże znaczenie jako neurobiologiczny czynnik podatności na jego spożywanie i rozwój uzależnienia.

U szczurów UChB otrzymujących (dootrzewnowo) intoksykacyjną dawkę etanolu (2,3 g/kg) stwierdza się większą tolerancję i statystycznie znamienne zwiększenie ilości spożywanego etanolu w porównaniu ze szczurami tej samej linii, u których stosowano iniekcje soli. Podobnych zmian nie obserwuje się u szczurów UChA.

W przypadku zwierzęcego modelu alkoholizmu wśród wymaganych kryteriów wymienia się rozwój tolerancji funkcjonalnej i metabolicznej po długotrwałym spożywaniu alkoholu. Rozwój takiej tolerancji wykazano u szczurów wyselekcjonowanej linii WHP. Wciąż mało wiadomo na temat mechanizmu leżącego u podstaw rozwoju tolerancji i zależności alkoholowej. W badaniach dotyczących tej pierwszej oceniano rolę endogennego systemu kannabinoidowego. Adaptacja na różnych poziomach układu endokannabinoidowego w mózgu może odgrywać ważną rolę w rozwoju tolerancji i zależności alkoholowej. Synteza AEA i 2-AG zwiększa się wraz z czasem ekspozycji na alkohol. W wyniku długotrwałego działania alkoholu występuje nie tylko zwiększenie stężenia

endokannabinoidów, ale również regulacja "w dół" receptorów kannabinoidowych CB-1 w mózgu. Jest to efekt nadmiernej stymulacji receptorów wywołanej zwiększeniem syntezy AEA i 2-AG.

Obserwowane zmiany neuroadaptacyjne w postaci regulacji "w dół" receptorów CB-1 mogą być konsekwencją zwiększonej akumulacji endokannabinoidów - AEA i 2-AG. Zmiany neuroadaptacyjne prowadzące do rozwoju tolerancji alkoholowej potęgują spożycie alkoholu.

Rozwój tolerancji na alkohol wiąże się z bardzo poważnymi konsekwencjami klinicznymi. Długotrwałe działanie alkoholu powoduje regulację "w górę" receptorów NMDA, która jest procesem neuroadaptacyjnym na jego intoksykacyjne działanie. Wyniki badań behawioralnych wykazują udział nadmiernej aktywacji receptorów NMDA w ekspresji i rozwoju drgawek w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Konsekwencją tych drgawek są drgawki rozniecane, a wielokrotne epizody zespołu abstynencyjnego mogą prowadzić najpierw do stanu zwiększonej podatności na rozwój drgawek, a potem do śmierci neuronalnej na skutek nadmiernej aktywacji receptora NMDA.

Z uwagi na rolę receptora GABAA w regulacji transmisji glutamatergicznej istnieje prawdopodobieństwo, że zmniejszona transmisja GABA-ergiczna może mieć decydujące znaczenie w indukcji drgawek i ekscytotoksyczności.

W wyniku długotrwałego spożywania alkoholu dochodzi do uszkodzenia następujących struktur mózgowych: wzgórze, hipokamp, kora mózgowa, ciało migdałowate, mózdzek.

Działanie receptorów GABAA i NMDA jest jednym z czynników oddziałujących na wpływ neurosteroidów, które mogą nasilać lub hamować rozwój tolerancji na zaburzenia koordynacji ruchowej wywołane alkoholem.

Na mechanizm działania etanolu wpływa także NPY. Badania wskazują, że aktywacja układu NPY-ergicznego, a zwłaszcza receptorów NPY Y1 i Y5, może mieć potencjalne znaczenie w zapobieganiu rozwojowi tolerancji na etanol.

W zwierzęcym modelu rozwój tolerancji na etanol ma poważne konsekwencje w zachowaniach socjalnych młodych osobników, u których występuje wyraźny deficyt preferencji socjalnej po odstawieniu alkoholu.

Autor: dr hab. med. Wanda Dyr, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Źródło: <http://www.mp.pl/>

Piśmiennictwo

1. Fadda F., Rossetti Z.L.: Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progres Neurobiol.*, 1998; 56: 385-431
2. Samson HH., Harris RA.: Neurobiology of alcohol abuse. *Trends. Pharmacol. Sci.*, 1992; 13: 206-211
3. Pearson B.J., Donatelli D.P., Freund R.K., Palmer M.R.: Differential development and characterization of rapid acute neuronal tolerance to the depressant effect of ethanol on cerebellar Purkinje neurons of low-alcohol-sensitive and high-alcohol-sensitive rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1997; 280: 739-746
4. Kurtz D.L., Stewart R.B., Zweifel M., Li T.K., Froehlich J.C.: Genetic differences in tolerance and sensitization to the sedative/hypnotic effects of ethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996; 53: 585-591
5. Stewart R.B., Kurtz D.L., Zweifel M., Li T.K., Froehlich J.C.: Differences in the hypothermic

- response to ethanol in rats selectively bred for oral ethanol preference and nonpreference. *Psychopharmacol.*, 1992; 106: 169-174
6. Lumeng L., Waller M.B., McBride W.J., Li T.K.: Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and nonpreferring rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982; 16: 125-130
 7. Tampier L., Mardones J: Differences in ethanol sensitivity and acute tolerance between UChA and UChB rats. *J. Stud. Alcohol*, 1999; 60: 168-171
 8. Tampier L., Quintanilla M.E.: Effect of a dose of ethanol on acute tolerance and ethanol consumption in alcohol drinker (UChB) and non-drinker (UChA) rats. *Addiction Biol.*, 2002; 7: 279-284
 9. Dyr W., Wyszogrodzka E., Taracha E.: Development of ethanol tolerance after chronic free-choice drinking ethanol in the alcohol-preferring WHP rats. *Pharmacol. Rep.*, 2010; 62 (suppl.): 41
 10. Gatto G.J, Murphy JM, Waller M B, McBride W.J, Lumeng L., Li T.K.: Chronic ethanol tolerance through free-choice drinking in the P line of alcohol-preferring rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1987; 28: 111-115
 11. Lumeng L., Li T.K.: The development of metabolic tolerance in the alcohol-preferring P rats: Comparison of forced and free-choice drinking of ethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1986; 25: 1013-1020
 12. Howlett A.C., Barth F., Booner T.I.: International of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2002; 54: 161-202
 13. Herkenham M., Little MD., Johnson MR., Melvin LS, de Costa BR., Rice KC.: Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. US America*, 1990; 87: 1932-1936
 14. Devane W.A., Hanus I., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A, Griffin G.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992; 258: 1946-1949
 15. Basavarajappa B.S., Saito M., Cooper T.B., Hungund B.L.: Stimulation of cannabinoid receptor agonist 2-arachidonylglycerol by chronic ethanol and its modulation by specific neuromodulators in cerebellar granule neurons. *Biochem. Biophys. Ac.*, 2000; 1535: 78-86
 16. Hungund B.L., Basavarajappa B.S., Vadasz C., Kunos G., Rodriguez de Fonseca F., Colombo G., Serra S., Parsons L., Koob GF.: Ethanol, endocannabinoids and cannabinoidergic signalic system. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2002; 26: 565-574
 17. Gonzalez S., Grazia Cascio M., Fernandez-Ruiz J., Fezza F., Di Marzo V., Ramos JA.: Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Br. Res.*, 2002; 954: 73-81
 18. Basavarajappa B.S., Cooper T.B., Hungund B.L.: Chronic ethanol administration down- regulates cannabinoid receptors in mouse brain synaptic plasma membrane. *Br. Res.*, 1998; 793: 212-218
 19. Basavarajappa B.S., Hungund B.L.: Down-regulation of cannabinoid receptor agonist-stimulated [35] GTP binding in synaptic plasma membrane from chronic ethanol exposed mouse. *Br. Res.*, 1999; 815: 89-97
 20. Ortiz S., Oliva J.M., Perez S., Palomo T., Manzanares J.: Chronic ethanol consumption regulates cannabinoid CB1 receptor gene expression in selected regions of rat brain. *Alcohol Alcohol.*, 2004; 39: 88-92
 21. Koob G.F., Roberts A.J., Schulteis G., Parsons L.H., Heyser C.J., Hyytia P., Merlo-Pich E., Weiss F.: Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1998; 22: 3-9
 22. Koob G.F., Le Moal M.: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 2001; 24: 97-129
 23. Hungund B.L., Szakall I., Adam A., Basavarajappa B.S., Vadasz C.: Cannabinoid CB1 receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J. Neurochem.*, 2003; 84: 698-704
 24. Arnone M., Maruani J., Chaperon F., Thiebot M., Poncelet M., Soubrie P., Le Fur G.: Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB 1) receptors. *Psychopharmacology*, 1997; 132: 104-106

25. Colombo G., Agabio R., Fa M., Guano L., Lobina C., Loche A., Reali R., Gessa G.: Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol Alcohol.*, 1998; 33: 126-130
26. Freedland C.S., Sharpe A.L., Samson H.H., Porrino L.J.; Effects of SR 141716 A on ethanol and sucrose self-administration. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2001; 25: 277-282
27. Dyr W., Ligięza J., Kostowski W.: The effect of cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR- 141716) on ethanol drinking in high-preferring rats. *Alcohol*, 2008; 42: 509-512
28. Mehta A.K., Ticku M.K.: Ethanol potentiation of GABAergic transmission in cultured spinal cord neurons involves GABAA-gated chloride channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1988; 246: 558-564
29. Lovinger D.M., White G., Weight F.F.: Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science*, 1989; 243: 1721-1724
30. Boulouard M., Lelong V., Daoust M., Naassila M.: Chronic ethanol consumption induces tolerance to the spatial memory impairing effects of acute ethanol administration in rats. *Behav. Br. Res.*, 2002; 136: 239-246
31. Gulya K., Grant KA., Valverius P: Brain regional specificity and time-course of changes in the NMDA receptor-ionophore complex during ethanol withdrawal. *Br. Res.*, 1991; 547: 129-134
32. Baker T.B., Cannon D.S.: Potentiation of ethanol withdrawal by prior dependence. *Psychopharmacology*, 1979; 60: 105-110
33. Ballenger J.C., Post R.M.: Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br. J. Psychiatry*, 1978; 133: 1-14
34. Ticku M.K.: Alcohol and GABA-benzodiazepine receptor function. *Ann. Med. (Finland)*, 1990; 22: 241-246
35. Lovinger D.M.: Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1993; 17: 1, 19-27
36. Barbosa A.D.E., Morato G.: Effect of epipregnanolone and pregnenolone sulfate on chronic tolerance to ethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2000; 67: 459-464
37. Barbosa A.D.E., Morato G.: Influence of neurosteroids on the development of rapid tolerance to ethanol in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001; 431: 179-188
38. Thiele T.E., Sparta D.R., Hayes D.M., Fee J.R.: A role for neuropeptide Y in neurobiological responses to ethanol and drugs of abuse. *Neuropeptides*, 2004; 38: 235-243
39. Bhisikar S.M., Kokare D.M., Nakhate K.T., Chopde C.T., Subhedar N.K.: Tolerance to ethanol sedation and withdrawal hyper-excitability is mediated via neuropeptide Y Y1 and Y5 receptors. *Life Sci.*, 2009; 85: 765-772
40. Varlinskaya E.I., Spear L.P.: Chronic tolerance to the social consequences of ethanol in adolescent and adult Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2007; 29: 23-30

<http://laboratoria.net/home/12640.html>

Informacje dnia: [Jak poradzić sobie z końcem wakacji? Zalecenia w sprawie mpox są racjonalne i adekwatne](#) [Przydatność organów do przeszczepu](#) [Naukowcy zbadali, jak powstają nowe słowa w mediach społecznościowych](#) [Telefony komórkowe nie powodują nowotworów mózgu](#) [Ryzyko zawału i udaru mózgu u kobiet](#) [Jak poradzić sobie z końcem wakacji? Zalecenia w sprawie mpox są racjonalne i adekwatne](#) [Przydatność organów do przeszczepu](#) [Naukowcy zbadali, jak powstają nowe słowa w mediach społecznościowych](#) [Telefony komórkowe nie powodują nowotworów mózgu](#) [Ryzyko zawału i udaru mózgu u kobiet](#) [Jak poradzić sobie z końcem wakacji? Zalecenia w sprawie mpox są racjonalne i adekwatne](#) [Przydatność organów do przeszczepu](#) [Naukowcy zbadali, jak powstają nowe słowa w mediach społecznościowych](#) [Telefony komórkowe nie powodują nowotworów mózgu](#) [Ryzyko zawału i udaru mózgu u kobiet](#)

Partnerzy