

Wiesława Roszkowska-Jakimiec, Jacek Jurkowski,
Krzysztof Worowski

ZABURZENIA METABOLIZMU WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH I EIKOZANOIDÓW W ZATRUCIU ETANOLEM*

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, określane również jako niezbędne kwasy tłuszczowe (essential fatty acids, EFA) spełniają rolę strukturalną i są prekursorami eikozanoidów. Do eikozanoidów należą leukotrieny, prostaglandyny, tromboksany i prostacykliny.

Struktura chemiczna, synteza i biosynteza, metody oznaczania, działanie biologiczne oraz znaczenie w powstawaniu zmian patologicznych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i eikozanoidów jest przedmiotem publikacji przeglądowych (14, 58, 63, 67, 133, 163). Metabolizm i działanie biologiczne eikozanoidów modeluje wiele związków chemicznych, w tym składniki pokarmów, hormony, leki, etanol i inne (63, 102, 147).

Celem niniejszego artykułu jest dokonanie przeglądu literatury dotyczącej wpływu etanolu na metabolizm i działanie biologiczne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i eikozanoidów.

PRZEMIANY WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH I ICH ZABURZENIA WYWOŁANE PRZEZ ETANOL

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są dostarczane do organizmu człowieka głównie w postaci olejów roślinnych. W składzie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych roślinnych

* Opracowanie wykonane w ramach CPBR 11.8.

dominuje kwas linolowy (LA) (C18 : 2 omega 6). Absorbcja LA z przewodu pokarmowego alkoholików jest upośledzona (3, 7, 150).

Powoduje to obniżenie zawartości LA w organizmie (4,5). Utrudnienie absorbcji LA spowodowane jest obniżeniem przez etanol zawartości karnityny w jelicie (17). Karnityna uczestniczy w transporcie EFA z jelit do krwi. Odstawienie etanolu przywraca prawidłową zawartość karnityny oraz normalizuje wchłanianie i zawartość LA w organizmie.

LA ulega przemianie do kwasu gamma-linolenowego (gamma-LA) (C18 : 3 omega 6), kwasu dihomo-gamma-linolenowego (DHLA) (C20 : 3 omega 6) i kwasu arachidonowego (AA) (C20 : 4 omega 6). Etanol hamuje przemianę LA do gamma-LA i przemianę DHLA do AA (23,24,80). EFA zbudowane z 20 atomów węgla są materiałem do syntezy leukotrienów, prostaglandyn, tromboksanów i prostacyklin. Kwas dihomo-gamma-linolenowy służy do syntezy 1 serii eikozanoidów, którymi są eikozanoidy monoenowe, np. prostaglandyna PGE₁ i tromboksan TXA₁. Etanol w stężeniach występujących we krwi stymuluje syntezę 1 serii eikozanoidów z DHLA. Kwas arachidonowy jest związkim macierzystym 2 serii eikozanoidów, tj. eikozanoidów dienowych, m.in. prostaglandyny PGE₂, prostacykliny PGI₂ i tromboksanu TXA₂. Etanol przyspiesza syntezę PGE₂ i PGI₂ i hamuje syntezę TXA₂. W tłuszczu ryb i zwierząt morskich występuje kwas alfa-linolenowy (alfa-LA) (C18 : 3 omega 3). Przemienia się on w kwas oktadekatetraenowy (C18 : 4 omega 3), kwas eikozatetraenowy (C18 : 4 omega 3) kwas eikozapentaenowy C20 : 5 omega 3). Z kwasu eikozapentaenowego powstaje 3 seria eikozanoidów, którą stanowią eikozanoidy trienowe, takie jak biologicznie czynna PGE₃ i nieczynny biologicznie TXA₃. Zawartość alfa-LA w pożywieniu człowieka jest niewielka. Powoduje to, że w tkankach ludzkich syntetyzowane są głównie prostaglandyny monoenowe i dienowe.

Na rycinie 1 przedstawiono schemat biosyntezy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i eikozanoidów z zaznaczeniem miejsca działania etanolu.

WPLYW ETANOLU NA PRZEMIANY KWASU ARACHIDONOWEGO I POWSTAWANIE EIKOZANOIDÓW

Kwas arachidonowy (AA) jest składnikiem fosfolipidów błon komórkowych. Warunkiem przemiany AA jest uwolnienie go z fosfolipidów błonowych. Dokonuje tego fosfolipaza A₂ (81). Enzym ten występuje w lizosomach. Integralność błony lizosomalnej uniemożliwia kontakt fosfolipazy A₂ z fosfolipidami błonowymi. Zwiększenie przepuszczalności błony lizosomalnej komórek wielu narządów powoduje m.in. etanol (143). Uwalnianie fosfolipazy A₂ z lizosomów płytek krwi powoduje kontakt tych komórek z kolagenem uszkodzonej ściany naczynia krwionośnego (48). Glikokortykosterydy i inne substancje stabilizujące błony lizosomalne hamują uwalnianie fosfolipazy A₂ (26).

Wolny AA przemieniany jest do leukotrienów oraz prostaglandyn (PG) i ich pochodnych, jakim jest tromboksan i prostacyklina (rycina 2). Charakterystyczną cechą eikozanoidów jest ich nietrwałość. Tworzą się one w miarę potrzeb, po zadziałaniu odpowiedniego bodźca i w krótkim czasie po wykonaniu swego zadania biologicznego rozpadają się samorzutnie lub są unieczynniane przez enzymy.

Przemiany AA do leukotrienów dokonują lipooksygenazy. Enzymy te przyłączają cząsteczkę tlenu do AA, w wyniku tego powstają liniowe nadtlarki. Przechodzą one w pochodne hydro-nadtlenkowe, czemu towarzyszy przesunięcie wiązań podwójnych z układu izolowanego do sprzężonego. W strukturze leukotrienów występują trzy sprzężone wiązania podwójne. Syntezę tych związków stwierdzono po raz pierwszy w leukocytach, co znalazło odzwierciedlenie w ich nazwie. Lipooksygenazy poszczególnych tkanek różnią się między sobą miejscem wprowadzenia grupy hydronadtlenkowej do łańcucha węglowego AA. Najważniejszą z nich jest 5-lipooksygenaza i 12-lipooksygenaza, które przyłączają tlen odpowiednio do węgla C₅ i C₁₂ AA. 5-lipooksygenaza występuje w leukocytach, a 12-lipooksygenaza w płytkach krwi. Lipooksygenaza leukocytarna prowadzi do powstania szczególnie ważnych biologicznie leukotrienów, ja-

kim jest kwas 5-hydroperoksy-6,8,11,14-eikozatetraenowy (5-HPETE) i kwas 5,12-dihydroksyeikozatetraenowy (5,12-di-HETE, leukotrien B₄). Związki te indukują chemotaksję leukocytów. Lipooksygenaza płytek krwi powoduje przemianę AA do kwasu 12-hydroksy-5,8,10,14-eikozatetraenowego (12-HETE) i kwasu 12-hydroperoksy-5,8,10,14-eikozatetraenowego (12-HPETE). Etanol pobudza syntezę leukotrienów (114).

Przemiany AA do prostaglandyn zachodzą pod wpływem cyklooksygenaz. Prostaglandyny są 20-węglowymi nienasyconymi jednokarboksyłowymi hydroksykwasami, zawierającymi pierścien cyklopentanowy i dwa łańcuchy boczne. Zróżnicowanie tych związków dotyczy struktury podstawników w pierścieniu i budowy łańcuchów bocznych. Produktem działania cyklooksygenaz na AA są cykliczne nadtlenki prostaglandynowe PGG₂ i PGH₂. Ostre zatrucie etanolem obniża, a zatrucie przewlekłe zwiększa syntezę tych związków. Cyklooksygenazy występujące w poszczególnych tkankach różnią się wrażliwością na działanie inhibitorów. Cyklooksygenaza płytek krwi, w odróżnieniu od cyklooksygenazy komórek śródbłónka naczyń, jest wrażliwa na działanie kwasu acetylosalicylowego (15). PGH₂ rozpada się samorzutnie do prostaglandyny PGF₂ i PGD₂ oraz kwasu 12-hydroksy-5,8,10-heptadekatrienowego (HHT) i dialdehydu malonowego (MDA). Rozpad PGH₂ do określonego związku końcowego zależy m.in. od pH, rodzaju jonu i rodzaju białka w środowisku. Wymienione przemiany zachodzą w każdej komórce i tkance. Jedynie enzymatyczne przemiany PGH₂ do tromboksanu i prostacykliny wykazują znaczną swoistość tkankową. W płytkach krwi 90% PGH₂ przemieniana jest do tromboksanu TXA₂, a pozostałe 10% do prostaglandyn. W komórkach śródbłónka naczyń krwionośnych z PGH₂ powstaje głównie prostacyklina PGI₂. Strukturę tromboksanu TXA₂ charakteryzuje pierścien sześcioczłonowy zawierający atom tlenu i wewnętrzny mostek tlenowy. Charakterystyczną cechą struktury prostacykliny PGI₂ jest pięcioczłonowy pierścien furanowy skondensowany z pierścieniem cyklopentanu. Tromboksan TXA₂ rozpada się samorzutnie do nieczynnego biologicznie tromboksanu TXB₂. Produktem rozpadu prostacykliny PGI₂ jest 6-keto-PGF₁ alfa.

Eikozanoidy spełniają szereg funkcji biologicznych (Tabela 1). Wzmoczenie lub osłabienie szybkości syntezy eikozanoidów prowadzi do stanów patologicznych, takich jak stany zapalne, odczyny alergiczne i anafilaktyczne, zmiany krwiotoczno-zakrzepowe, zmiany miażdżycowe tętnic, zaburzenia behawioralne i szereg innych.

WPLYW ETANOLU NA METABOLIZM EIKOZANOIDÓW W CENTRALNYM UKŁADZIE NERWOWYM

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią znaczną część masy mózgu (19,97). Wśród EFA mózgu przeważają kwasy o długich łańcuchach węglowych i znacznej liczbie wiązań nienasyconych. Zawartość LA i alfa-LA w mózgu jest natomiast niewielka (148). EFA modelują właściwości błon komórek układu nerwowego i wpływają na przewodnictwo nerwowe (18,89,93). Ponadto w układzie nerwowym EFA są prekursorami leukotrienów i prostaglandyn oraz innych eikozanoidów. Wpływ leukotrienów na układ nerwowy nie jest znany. Prostaglandyny modelują przewodnictwo nerwowe, uwalniają neurotransmitery i wpływają na ich postsynaptyczne działanie (93). Wstrzyknięte do płynu mózgowo-rdzeniowego zwierząt doświadczalnych powodują zmiany zachowania się (66). EFA i PG wpływają również na zachowanie się człowieka (155). Istnieją dowody świadczące o tym, że PG stanowią biochemiczne podłoże schizofrenii (60,72). Niedobór EFA w pożywieniu podczas ciąży lub w pożywieniu małych zwierząt powoduje opóźnienie rozwoju mózgu i długotrwałe zaburzenia zachowania (84, 130).

Etanol wpływa na zachowanie poprzez modyfikowanie przewodnictwa w centralnym układzie nerwowym. Działanie etanolu w tym względzie jest powiązane z wpływem tego związku na metabolizm EFA i PG. Poznanie zmian metabolizmu eikozanoidów wywołanych przez etanol pozwala zrozumieć jego szkodliwe działania i stanowi racjonalne przesłanki leczenia uzależnienia od alkoholu. Etanol obniża zawartość AA i zwiększa stosunek LA do AA w synaptozomach mózgu myszy (82,92). W fosfatydylocholinie płynu mózgowo-rdzeniowego osób uzależ-

nionych od alkoholu zawartość AA jest znacznie obniżona, a zawartość LA obniżona jedynie nieznacznie (151). Etanol stymuluje syntezę PGE w mózgu myszy, zwłaszcza w podwzgórzu (9). Stwierdzenie to dotyczy całkowitej zawartości PGE, bez rozróżniania PGE₁ i PGE₂. Podanie etanolu powoduje zwiększenie zawartości PGF₂ alfa, 6-keto-PGF₁ alfa i PGE₂ w mózgu innych gatunków zwierząt doświadczalnych. Efekt ten występuje jedynie przy prawidłowej zawartości EFA w pożywieniu. Etanol wzmacnia syntezę PGE₁ z DHLA (40). Nie wpływa jednak na mobilizację DHLA z fosfolipidów błonowych. Infuzja PGE₁ powoduje euforię. Efektu tego nie obserwowano po infuzji PGE₂ lub PGI₂. Pozwala to na stwierdzenie, że zmiany zachowania i modyfikacja funkcji psychicznych mózgu w ostrym zatruciu etanolem zależne są od zwiększenia szybkości syntezy i wzrostu zawartości prostaglandyny PGE₁ (40,64).

Podnoszenie nastroju przez PGE₁ jest powodem picia etanolu, celem zwiększenia poziomu tego związku (62). W przypadku umiarkowanej i niezbyt częstej konsumpcji alkoholu nie dochodzi do hamowania przez ten związek aktywności delta-6-desaturazy i obniżenia zawartości DHLA. Nadużywanie alkoholu powoduje zahamowanie aktywności delta-6-desaturazy i niedobór DHLA jako prekursora PGE₁. Obniżenie zawartości PGE₁ powoduje pogorszenie nastroju. Mała ilość etanolu pobudza wówczas w niewielkim stopniu tworzenie się PGE₁. Do powstania ilości PGE₁ podnoszącej nastrój, z uszczuplonej ilości prekursora, konieczne jest wypijanie coraz większych ilości etanolu. Mechanizm powyższy pozwala wyjaśnić, dlaczego ludzie uzależniają się od alkoholu.

W przypadku mężczyzn istotne znaczenie przy wchodzeniu w uzależnienie ma presja koleżeńska, wymuszająca picie alkoholu. W tym czasie u mężczyzn poziom EFA i PGE₁ jest prawidłowy. Systematyczne picie etanolu doprowadza jednak do upośledzenia przemiany LA do DHLA i zmniejszenia puli prekursora, z którego powstaje PGE₁. Staje się konieczne wypijanie coraz większych ilości alkoholu, aby osiągnąć niezbędny poziom PGE₁ dla zachowania dobrego nastroju. Zaprzestanie picia alkoholu powoduje obniżenie zawartości PGE₁ i doprowadza

do depresji. Obniżenie zawartości PGE₁ powoduje potrzebę dalszego picia alkoholu, aby przywrócić dobry nastrój.

Przyczyną picia alkoholu przez kobiety są częste stany depresyjne. U kobiet znajdujących się w depresji poziom PGE₁ jest niski. Alkohol zwiększa poziom tego związku, powodując w ten sposób podniesienie nastroju. Gdy efekt ten zostaje uświadomiony, może nastąpić stała potrzeba przyjmowania coraz większych ilości alkoholu. Po wypiciu niewielkich ilości dochodzi jedynie do przemijającego wzmoczenia nastroju. W przypadku wypicia dużych ilości alkoholu, po okresie wzmoczenia nastroju, podniecenia i euforii, następuje obniżenie aktywności psychicznej i senność (109,116). Obniżenie aktywności psychicznej i senność występująca w okresie późniejszym po wypiciu dużych ilości etanolu, spowodowana jest obniżeniem zawartości PGE₁, której stymulacja syntezy przez etanol jest przemijająca.

Wpływ depresyjny etanolu na centralny układ nerwowy modelują niesterydowe leki przeciwzapalne (102). Inhibitory syntezy PG przedłużają sen wywołany przez podanie alkoholu (39, 139). Nie mają one jednak wpływu na uspokajające działanie barbituranów i wodzianu chloralu. Podanie gamma-LA lub DHLA przed wypiciem alkoholu skraca okres snu (75,78). Wpływ tych prekursorów PG był znoszony przez związki, które hamują syntezę PG (127). Podanie prekursorów PG lub hamowanie syntezy PG nie wpływa jednak na zaburzenia równowagi motorycznej wywołane przez etanol. Wskazuje to, że nie wszystkie efekty behawioralne alkoholu mediowane są przez PG.

Przedstawiona hipoteza przyczyn powstawania uzależnienia od alkoholu posiada konsekwencje praktyczne. Wskazuje na możliwość obniżenia ryzyka rozwoju uzależnienia przez zastosowanie diety warunkującej prawidłową zawartość EFA i prawidłowy poziom PGE₁ (21). Pogorszenie nastroju po odstawieniu etanolu u zwierząt znosi podanie gamma-LA, DHLA lub PGE₁. W przypadku podania dwóch pierwszych związków, efektu tego nie daje równoczesne hamowanie syntezy PG. Podanie gamma-LA alkoholikom w okresie abstynencji powoduje również złagodzenie skutków odstawienia etanolu i zmniejsza zapo-

trzebowanie na trankwilizatory.

Koncepcje przyczyn początków i kontynuacji picia alkoholu znajdują potwierdzenie w eksperymentach przeprowadzonych na zwierzętach. Większość gatunków zwierząt nie pije alkoholu dobrowolnie. Alkohol piją dobrowolnie jedynie chomiki (10,32) i miniaturowe świny (37) oraz niektóre szczepy szczurów (33) i myszy (38). Podanie szczurom z pożywieniem EFA szeregu n-3 lub n-6 (21) lub podanie podskórne prostaglandyn myszom (157) obniża spożycie alkoholu. Podanie nasyconych kwasów tłuszczowych z pożywieniem nie wywiera takiego efektu.

Obserwowano powiązanie pomiędzy zawartością PGE₁ i zachowaniem się chorych na psychozę maniakalno-depresyjną. Stwierdzono również wpływ litu, stosowanego w leczeniu tego schorzenia, na syntezę prostaglandyn (61,64). W fazie manii dochodzi do uszczuplenia zasobów DHLA, w wyniku niekontrolowanego tworzenia znacznych ilości PGE₁. Doprowadza to do obniżenia zawartości PGE₁ i przejścia fazy maniakalnej w fazę depresyjną. W fazie manii płytki krwi syntetyzują zwiększoną, a w fazie depresji zmniejszoną ilość PGE₁ (1). Sole litu w stężeniu terapeutycznym hamują uwalnianie DHLA związanego z fosfolipidami (61). Obniżenie zawartości prekursora zwalnia szybkość syntezy PGE₁. W wyższych stężeniach sole litu hamują także przemianę DHLA w PGE₁ (61,94). Dzięki powyższym działaniom sole litu pozwalają kontrolować nastrój w psychozie maniakalno-depresyjnej. W fazie manii powodują obniżenie zwiększonego poziomu PGE₁ i obniżenie nastroju. Poprzez kontrolowane zużycie prekursora sole litu zapobiegają również epizodom depresyjnym. Nie mogą ich jednak łagodzić. Sole litu znalazły zastosowanie w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu. Ponieważ sole litu zmniejszają ilość wolnego DHLA, obniżają tym samym ilość substratu, którego przetwarzanie do PGE₁ przyspiesza etanol. Picie alkoholu nie wzmaga wówczas nastroju. Zmniejsza to atrakcyjność alkoholu i nadużywanie go. Podawanie soli litu osobnikom skłonny do picia alkoholu zapobiega powstawaniu uzależnienia od alkoholu (70). Zmniejsza także liczbę nawrotów picia u osób uza-

leżnionych od alkoholu (77,98).

WPLYW ETANOLU NA METABOLIZM WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W WĄTROBIE I W INNYCH NARZĄDACH

Uszkodzenie wątroby w ostrym i przewlekłym zatruciu etanolem wiąże się także z zaburzeniami metabolizmu EFA. W wątrobie szczurów zatrutowanych etanolem obniża się aktywność delta-6-desaturazy i delta-5-desaturazy (106,121). Delta-6-desaturaza konwertuje występujący w pokarmach LA do kwasu gamma-linolenowego i kwas alfa-LA do kwasu oktadecatetraenowego. Delta-5-desaturaza konwertuje kwas dihomo-gamma-linolenowy do AA i kwas eikozatetraenowy do kwasu eikozapentaenowego. Wymienione zaburzenia powodują zwolnienie tempa przemiany LA do AA i w konsekwencji obniżenie w wątrobie zawartości metabolitów LA, takich jak kwas gamma-LA, DHLA i AA (129, 146). W wyniku tego zwiększa się stosunek LA do AA. Równocześnie następuje zahamowanie utleniania nasyconych kwasów tłuszczowych przez etanol jako preferowany substrat cytozolowego systemu utleniającego komórki wątrobowej i acetaldehyd, który uszkadza ten system (110,153). W zatruciu etanolem wzrasta szybkość syntezy trójglicerydów (134), a powstający z etanolu octan, hamuje lipolipazę i uwalnianie kwasów tłuszczowych (107). Przechodzenie lipidów i lipoprotein z wątroby do krwi jest wypadkową szybkości ich syntezy i sprawności systemu sekrecji.

W początkowym stadium zatrucia etanolem, gdy uszkodzenie komórki wątrobowej jest niewielkie, przeważa hyperlipemia i hyperlipoproteinemia. W przypadku wieloletniego nadużywania alkoholu wydzielanie wytwarzanych w nadmiarze trójglicerydów w postaci lipoprotein do krwi ogranicza uszkodzenie przez acetaldehyd mikrotubularnego systemu sekrecji komórek wątrobowych (96). Dochodzi do zatrzymywania i odkładania się tłuszczów w komórkach wątrobowych oraz obniżenia ich poziomu we krwi. Stłuszczenie wątroby obserwowano w zatruciu etanolem (68,90), acetaldehydem (88) i octanem (107). Stłuszczenie wątroby obserwowano także w przypadku niedoboru

EFA w pożywieniu (142).

Wykazanie toksycznego działania etanolu na wątrobę poprzez hamowanie aktywności delta-6-desaturazy umożliwiło wyeliminowanie tego efektu przez podanie z pożywieniem produktów działania tego enzymu. Podawanie AA zapobiega uszkodzeniu wątroby w ostrym zatruciu etanolem (149) i rozwojowi poalkoholowego stłuszczenia wątroby w zatruciu przewlekłym (43). Identyczny efekt daje podawanie gamma-LA (138) i PGE₁ (83, 160). Wzbogacenie diety w gamma-LA powoduje cofanie się poalkoholowych zmian w wątrobie i powrót do wartości prawidłowych aktywności enzymów w tym narządzie (41,42). Prostaglandyny hamują ponadto mobilizację kwasów tłuszczowych tkanki tłuszczowej.

Stłuszczenie wątroby występuje również w zatruciu CCl₄ (22). W zatruciu tym związkami, podobnie jak w zatruciu etanolem, następuje obniżenie aktywności delta-6-desaturazy i delta-5-desaturazy (22). Zmianom w wątrobie występującym w zatruciu CCl₄, także zapobiega podawanie gamma-LA (22). U zwierząt przebywających w ciągu dłuższego czasu na diecie z niedoborem EFA dochodzi do akumulacji tłuszczu w wątrobie i stłuszczenie tego narządu (2).

Inne tkanki i narządy ulegają także uszkodzeniu i stłuszczeniu na skutek picia alkoholu. Należy do nich mięsień sercowy (86, 122), błona śluzowa żołądka (28,125,136), nerka (8) i erytrocyty (119). Zmianom tym zapobiega podawanie gamma-LA i AA (57, 114). Wzmaganie przez etanol syntezy PGE₁ i PGE₂ powoduje upośledzenie rozwoju płodu (112). Podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn zapobiega tym defektom (118). Zapobiega im także podawanie gamma-LA (156).

WPLYW ETANOLU NA FUNKCJE HEMOSTATYCZNE EIKOZANOIDÓW

Tromboksan TXA₂ wywołuje agregację płytek krwi i powoduje skurcz naczyń krwionośnych (131). Prostacyklina PGI₂ jest inhibitorem agregacji płytek i działa dezagregująco oraz rozszerza naczynia krwionośne i obniża ciśnienie krwi (6, 46). W stanie fizjologicznym istnieje równowaga między

zawartością tromboksanu TXA₂ i prostacykliny PGI₂. Warunkuje ona inertność płytek krwi. Przewaga tromboksanu prowadzi do agregacji płytek i zwężenia naczyń krwionośnych. Przesunięcie równowagi na korzyść prostacykliny, powoduje zahamowanie agregacji płytek i rozszerzenia naczyń. Sytuację taką powoduje etanol. Związek ten w stężeniu 88-220 mM hamuje syntezę TXA₂ w płytkach krwi człowieka (73,76,152) oraz świnek morskich i szczurów (113). W stężeniu 10-220 mM pobudza on syntezę prostacykliny PGI₂ w skrawkach aorty szczura i w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych człowieka (95,103).

Wypicie etanolu przez człowieka powoduje obniżenie poziomu w osoczu tromboksanu, ocenianego zawartością TXB₂ i zwiększenie stężenia prostacykliny PGI₂, ocenianej zawartością 6-keto-F₁ alfa (73,85). Wzrost stężenia PGI₂ w osoczu człowieka występuje po wypiciu zaledwie 32 g etanolu. Wzmocniona synteza naczyniorozkurczowej prostacykliny PGI₂ jest powodem rozszerzenia naczyń krwionośnych, obserwowanego po wypiciu etanolu (65). U około 15% osobników wypicie etanolu powoduje znaczne rozszerzenie naczyń krwionośnych i zaczerwienienie twarzy. Efekt ten znosi podanie aspiryny (147). Zwolnienie syntezy tromboksanu TXA₂ w płytkach, spowodowane jest hamowaniem przez etanol aktywności fosfolipazy A₂ i uwalniania AA. Podanie AA powoduje zniesienie hamowania syntezy tromboksanu przez etanol. Przyspieszenie szybkości syntezy prostacykliny PGI₂ przez etanol jest wynikiem stymulacji aktywności cyklooksygenazy śródbłonna naczyń krwionośnych. Syntezę TXB₂ i agregację płytek hamuje także acetaldehyd (105). Etanol stymuluje syntezę PGE₁ w płytkach krwi (140).

Zarówno okazjonalne jak i każdorazowe wypicie etanolu przez osoby uzależnione powoduje obniżenie liczby płytek krwi (91). Dochodzi równocześnie do upośledzenia funkcji hemostatycznych tych komórek. Dotyczy ono upośledzenia uwalniania nukleotydów adenylowych, agregacji i dostępności czynnika płytkowego 3 (50). Hamowanie agregacji płytek krwi przez etanol obserwowano w eksperymencie *in vitro* (12,117) oraz po wypiciu tego związku przez ludzi (29,31) i zwierzęta

doświadczalne (31,59). Agregację płytek krwi hamuje także acetaldehyd (164).

Przyczyną upośledzenia agregacji i innych funkcji hemostatycznych płytek krwi jest hamowanie przez etanol syntezy tromboksanu oraz przyspieszenie syntezy prostacykliny. Pewną rolę odgrywa także obniżenie przez etanol produkcji energii w płytkach, zwiększenie zawartości cAMP w tych komórkach, zmiany składu lipidowego błony komórkowej płytki i zmiany strukturalne płytki (35,104,128). Konsekwencją tych zaburzeń jest wydłużenie czasu krwawienia, upośledzenie zużycia protrombiny i retrakcji skrzepu krwi oraz skłonność do krwawień i krwotoków (53,55). Z powyższych względów wskazana jest ostrożność w stosowaniu u osób uzależnionych od alkoholu leków, których działanie uboczne upośledza hemostatyczne funkcje płytek. Lekiem takim jest między innymi kwas acetylosalicylowy. Przyjmowany jest on po ekscjach alkoholowych jako lek zmniejszający ból głowy i kociokwik. Związek ten hamuje syntezę tromboksanu, upośledza agregację płytek oraz wydłuża czas krwawienia (69, 79) i tym samym pogłębia defekt hemostazy występujący po wypiciu etanolu (126).

We wczesnym okresie abstynencji, liczba płytek krwi zwiększa się i zwiększa się szybkość syntezy tromboksanu w tych komórkach (36). Stosunek stężenia tromboksanu do prostacykliny przesuwają się na korzyść tromboksanu. Prowadzi to do zwiększenia podatności płytek na czynniki agregujące i zwężenia naczyń krwionośnych. Zmiany te są przyczyną powstawania zakrzepów i niedokrwiennych udarów mózgu (52,54,76). Wzmocnienie syntezy TXA₂ ma także miejsce po wypiciu bardzo dużych ilości alkoholu (71) oraz u osób z poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (11,108).

ROLA EIKOZANOIDÓW I ETANOLU W POWSTAWANIU ZMIAN MIAŻDZYCOWYCH

Udział płytek krwi w powstawaniu zmian miażdżycowych tętnic wykazano w badaniach eksperymentalnych i klinicznych

(124,135). Hamowanie funkcji hemostatycznych tych komórek przez etanol wskazuje na możliwość obniżenia zachorowalności na miażdżycę u osobników pijących alkohol (123).

Miażdżycy tętnic towarzyszy zwiększona wrażliwość płytek krwi na czynniki agregujące i przyspieszona synteza tromboksanu TXA_2 w płytkach (25). Ogniska miażdżycowe zawierają znacznie mniej PGI_2 niż naczynia niezmiennione (25, 30, 44). Niedobór PGI_2 spowodowany jest hamowaniem aktywności syntetazy prostacykliny PGI_2 przez nadtlutki lipidowe nienasyconych kwasów tłuszczowych (27,45,47,103). Zwiększona zawartość nadtlutków zawierają zmienione miażdżycowo odcinki tętnic (25). Peroksydację lipidów nasila acetaldehyd (120). Procesowi temu zapobiega witamina E (13).

Niektóre dane kliniczne i eksperymentalne wskazują, że spożywanie niewielkich ilości etanolu zmniejsza zachorowalność na miażdżycę (115,162). Hamowanie przez etanol syntezy TXA_2 i stymulacja syntezy PGI_2 przez ten związek powoduje upośledzenie agregacji płytek. Utrudnia to gromadzenie się płytek w miejscu uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. W dalszej konsekwencji zapobiega to powstawaniu i rozwojowi zmian miażdżycowych tętnic (100, 101).

Podawanie etanolu królikom przebywającym na diecie miażdżycorodnej zmniejsza miażdżycowe uszkodzenie naczyń (123). W przypadku diety bogatej w tłuszcze nasycone, zawartość cholesterolu w ścianie naczyń wynosi 11,0 mg/g tkanki. Równoczesne podawanie tym zwierzętom etanolu, obniża zawartość cholesterolu do 6,0 mg/g tkanki. Spożywanie dużych ilości tłuszczu zwiększa jednak hiperlipamię poalkoholową (137).

Działanie przeciwmiażdżycowe etanolu przejawia się także przez wpływ tego związku na zawartość różnych frakcji lipoprotein w osoczu krwi. Związek ten obniża zawartość lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), które uczestniczą w powstawaniu zmian miażdżycowych tętnic (20). Zawartość LDL w osoczu obniża także podanie zmodyfikowanych acetaldehydem LDL.

Etanol zwiększa równocześnie stężenie frakcji lipopro-

tein o wysokiej gęstości (HDL), które zapobiegają występowaniu tych zmian (49,51,158). Aterogeniczna konstelacja lipoprotein występuje tylko u 29% osobników pijących systematycznie etanol, u 33% osobników pijących etanol okazjonalnie i u 36% abstynentów w wieku 40-50 lat (141). Zwiększenie poziomu HDL w osoczu występuje po wypiciu umiarkowanych i znacznych ilości etanolu (49). Występuje ono także u 70-80% pijących etanol nałogowo (159).

U osób pijących alkohol częstość zawałów mięśnia sercowego i częstość zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca jest mniejsza niż u niepijących. Obserwacje te dotyczą osobników pijących umiarkowane ilości etanolu. Zdrowotny bilans zysków i strat u osób pijących etanol jest jednak niekorzystny. Picie alkoholu powoduje uszkodzenie wątroby, zwiększa częstość udarów krwotocznych oraz nadciśnienia tętniczego i arytmii.

ROLA EIKOZANOIDÓW I ETANOLU W POWSTAWANIU ODCZYŃNÓW ZAPALNYCH

W powstawaniu odczynów zapalnych biorą udział leukotrieny i prostaglandyny. Leukotrieny działają chemotaktycznie, chemokinetycznie w stosunku do leukocytów (154). Powodują one nagromadzenie się tych komórek w ognisku zapalnym i tworzenie się nacieków komórkowych (132,145). Najsilniejszym induktorem chemotaksji leukocytów jest leukotrien B₄. Działa on chemotaktycznie silniej 100-1000 razy od innych leukotrienów. Inhibitor syntezy leukotrienów, jakim jest BW755C, hamuje uszkodzenie błony śluzowej żołądka przez etanol. Podobny efekt wywierają inne inhibitory syntezy leukotrienów. Leukotrien LTD₄ powoduje zwiększenie wydzielania pepsyny (111).

Prostaglandyny, głównie prostaglandyna PGE₂, rozszerzają naczynia włosowate i zwiększają ich przepuszczalność. Powoduje to zaczerwienienie i obrzęk w miejscu ogniska zapalnego. Ponadto związki te zwiększają ból wywołany podrażnieniem zakończeń nerwowych przez histaminę i bradykininę.

Aby zmniejszyć odczyn zapalny, konieczne jest zahamowa-

nie obydwu dróg przemiany AA: lipooksygenacji prowadzącej do powstawania leukotrienów i cyklooksygenacji, w wyniku której powstają prostaglandyny. Działanie takie wykazują glikokortykosterydy. Hamują one zarówno powstawanie wysięków, jak i nacieków komórkowych. Kwas acetylosalicylowy hamuje tylko syntezę prostaglandyn i dlatego jest jedynie częściowo skuteczny w leczeniu stanów zapalnych. Etanol przyspiesza syntezę leukotrienów (87, 114) i prostaglandyn (16, 74). Dzięki temu nasila i przedłuża on czas trwania odczynu zapalnego (16). Związek ten ponadto obniża odporność humoralną i komórkową organizmu (99, 161).

PODSUMOWANIE

Efekty działania etanolu na organizm zależą od ilości i częstości przyjmowania tego związku. Jednorazowe wypicie etanolu wpływa głównie na zachowanie się, układ naczyniowo-sercowy i funkcje hemostatyczne płytek krwi. Długotrwałe picie etanolu prowadzi do uszkodzenia wątroby, mózgu, mięśnia sercowego i innych narządów. Zaprzestanie picia etanolu powoduje odblokowanie hamowanych mechanizmów i ich przejściową hiperfunkcję. Omówione szkodliwe efekty działania etanolu wiążą się w znacznej mierze z zaburzeniami metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i eikozanoidów. Powiązanie zmian zachowania wywołanych przez etanol z metabolizmem PG, pozwala wyjaśnić jeden z możliwych mechanizmów powstawania uzależnienia od alkoholu.

Etanol wywiera trzy efekty w działaniu na metabolizm EFA i PG. Są nimi: niedobór kwasu linolowego, hamowanie przemiany tego kwasu do AA i przyspieszenie przemiany DHLA i AA do PGE₁ i PGI₂. Zmiany zachowania oraz szkodliwe działanie etanolu na mózg, wątrobę, żołądek i inne narządy można wyeliminować bądź ograniczyć przez podanie z pożywieniem EFA.

DISTURBANCES OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND EIKOSANOIDS METABOLISM IN ETHANOL INTOXICATION

Summary

The toxic effects of ethanol are connected with the disturbances of the metabolism of polyunsaturated fatty acids and eicosanoids. Ethanol induces a decrease of the uptake of linoleic acid and inhibits the conversion of this substance to arachidonic acid, and stimulates the metabolism of dihomogamma-linoleic acid and arachidonic acid to prostaglandins PGE₁ and PGI₂.

The consequence of these changes are the disturbances of the behaviour, hemostatic functions of blood platelets, cardiovascular system and symptoms of liver damage.

PISMIENNIC TWO

1. Abdulla Y.H., Hamadah K.: Effect of ADP on PGE formation in blood platelets from patients with depression, mania and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 127, 1975, 591-595; 2. Alfin-Slater R.B., Aftergood L., Wells A.F., Devel H.J.: The effect of essential fatty acid deficiency on the distribution of endogenous cholesterol in the plasma and liver of rat. *Arch. Biochem. Biophys.*, 52, 1954, 180-185; 3. Alling C., Aspenstrom G., Dencker S.J., Svennerholm L.: Essential fatty acids in chronic alcoholism. *Acta Med. Scand.*, Suppl., 631, 1979, 1-38; 4. Alling C., Becker W., Jones A.W., Anggard E.: Effects of chronic ethanol treatment on lipid composition and prostaglandins in rats fed essential fatty acid-deficient diets. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 8, 1984, 237-242; 5. Alling C., Dencker S.J., Svennerholm L., Tichy J.: Serum fatty acid patterns in chronic alcoholics after acute abuse. *Acta Med. Scand.*, 185, 1969, 99-105; 6. Armstrong J.M., Latimer N., Moncada S., Vane J.R.: Comparison of the vasodepressor effects of prostacyclin and 6-oxo-prostaglandin F₁ alfa with those of prostaglandin E₂ in rats and rabbits. *Brit. J. Pharmacol.*, 62, 1978, 125-130; 7. Anggard E., Alling C., Becker W., Jones A.W.: Chronic ethanol exposure enhances essential fatty acids deficiency in rats. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, 12, 1983, 217-222; 8. Anggard E., Jones A.W., Neri A.: Effect of acute and chronic ethanol treatment on renal prostaglandins in the rat. *Alcohol*, 2, 1985, 647-650; 9. Anton R.F., Wallis C.J., Randall C.L.: In vivo regional levels of PGE and TX in mouse brain: Effect of decapitation, focused microwave fixation and indomethacin. *Prostaglandins*, 26, 1983, 421-429; 10. Arvola A., Forsander O.A.: Comparison between water and alcohol consumption in six animal species in free choice experiments. *Nature*, 191, 1961, 819-820.

11. Barrison I.G., Viola L., Murray-Lion I.M.: Platelet

prostaglandin production in alcoholic liver disease. Prostaglandins Leukotriens Med., 10, 1983, 331-344; 12. Bengmark S., Elmer O., Goransson G., Zoucas E.: In vitro effect of ethanol on ADP and collagen-induced platelet aggregation. Tromb. Haemos., 46, 1981, 673-675; 13. Bieri J.G.: Medical uses of vitamin E. New Engl. J. Med., 308, 1983, 1063-1066; 14. Brus R.: Leukotrieny. Post. Hig. Med. Dośw., 42, 1988, 1-28; 15. Burch J.W., Boenzinger N.L., Stanford N., Majcrus P. W.: Sensitivity of fatty acid cycloxygenase from human aorta to acetylation by aspirin. Proc. Arat. Acad. Sci. USA, 75, 1978, 5181-5188; 16. Collier H.O.J., McDonald-Gibson W.J., Saeed S. A.: Stimulation of prostaglandin biosynthesis by capsaicin, ethanol and tyramine. Lancet, 1, 1975, 702; 17. Corbett R., Leonard B.E.: Effects of carnitine on changes caused by chronic administration of alcohol. Neuropharmacology, 23, 1984, 269-271; 18. Corbett R., Leonard B. E.: The effects of chronic ethanol on the lipid composition of neuronal membranes - the physical basis of tolerance. Med. Sci. Research-Biochemistry, 15, 1987, 1147-1148; 19. Crawford M.A., Hassam A.G., Williams G.: Essential fatty acids and fetal brain growth. Lancet, 1, 1976, 452-453. 20. Crouse J.R., Grundy S.M.: Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man. J. Lip. Res., 25, 1984, 486-494.

21. Cunnane S. C.: Essential fatty acids decrease ethanol preference in the hamster: possible relation to increased liver cholesterol. 2nd International Congress on Essential Fatty Acids, Prostaglandins and Leukotriens, London, Zoological Society, 1985, Abstract 22; 22. Cunnane S. C., Horrobin D.F.: Essential fatty acids protect against carbon tetrachloride-induced liver damage in the rat. J. Am. Oil. Chem. Soc., 60, 1983, 749; 23. Cunnane S. C., Manku M. S., Horrobin D.F.: Effect of ethanol on liver triglycerides and fatty acid composition in the Golden Syrian hamster. Ann. Nutr. Metab., 29, 1985, 246-252; 24. Cunningham C.C., Bottenus R.E., Spach P.I., Rudel L.L.: Ethanol-related changes in liver microsomes and mitochondria from the monkey, *Macaca fascicularis*. Alcohol Clin. Exp., 7, 1983, 424-430; 25. Dembińska-Kieć A.: Zaburzenia metabolizmu kwasu arachidonowego w miażdżycy doświadczalnej. Pol. Tyg. Lek., 37, 1982, 647-651; 26. Dennis E. A.: Regulation of eicosanoid production: role of phospholipases and inhibitors. Biotechnol., 5, 1987, 1294-1300; 27. Domagała B., Dworski R.: Wolne rodniki i antyoksydanty. Udział nadtlenków lipidów w rozwoju miażdżycy. Pol. Tyg. Lek., 41, 1986, 697-700; 28. Domschke S., Dembiński A., Domschke W.: Partial prevention of ethanol damage of human gastroduodenal mucosa by prostaglandin E₂ in vitro. Scand. J. Gastroenterol., 18, 1983, 113-116; 29. Dunn E.L., Cohen R.G., Moore E.E., Hamstra R.D.: Acute alcohol ingestion and platelet function. Arch. Surg., 116, 1981, 1082-1088; 30. Eldor A., Falcone D.J., Hajjar D.P., Minick C.R., Weksler B.B.: Diet-induced hypercholesterolemia inhibits the recovery of prostacyclin by the injured rabbit aorta. Amer. J. Pathol., 107, 1982, 186-190.

31. Elmer O.: Alcohol and trauma: effects of alcohol on

microaggregate formation, platelet aggregation and function, traumatic shock, and outcome of trauma, an experimental and clinical study. Bulletin No 39 from the Dep. of Surgery, Univ. of Lund, Lund, 1983; 32. Emerson G. A., Brown R.G., Nash J.B., Moore W.T.: Species variation in preference for alcohol and effects of diet or drugs on preference. J. Pharmacol. Exp. Ther., 106, 1952, 384; 33. Erikson K., Pekkanen L., Forsander O., Ahtee L.: The effect of dietary factors on voluntary ethanol intake in the albino rat. Helsinki, Finnish Foundation for Alcohol Studies, 1975, 15-26; 34. Feldberg W.: Possible association of prostaglandin metabolism a physiological hypothesis. Psychol. Med., 6, 1976, 359-369; 35. Fenn C.G., Littleton J.M.: The human blood platelet as a method for studying interactions of ethanol with membrane lipids. Alcoholism, 7, 1983, 65-69; 36. Forstermann U., Feuerstein T.J.: Decreased systemic formation of prostaglandin E and prostacyclin, and unchanged thromboxane formation, in alcoholics during withdrawal as estimated from metabolites in urine. Clin. Sci., 73, 1987, 277-283; 37. Foundin L., Tumbleson M.E., Sun A.Y., Geisler R.W., Sun G.Y.: Ethanol consumption and serum lipid profiles in Sinclair (S-1) miniature swine. Life Sci., 34, 1984, 819-826; 38. Gentry R.T., Rappaport M.S., Dole V.P.: Elevated concentrations of ethanol in plasma do not suppress voluntary ethanol consumption in C57B1 mice. Alcohol Clin. Exp. Res., 7, 1983, 420-423; 39. George F.R., Collins A.C.: Prostaglandin synthesis inhibitors antagonize the depressant effects of ethanol. Pharmacol. Biochem. Behav., 10, 1979, 865-869; 40. George F. R., Collins A.C.: Ethanol's behavioral effects may be partly due to increases in brain prostaglandin production. Alcoholism: Clin. Exper. Res., 9, 1985, 143-146;

41. Glen I., Glen E., MacDonnell L., MacKenzie J.: Possible pharmacological approaches to the prevention and treatment of alcohol-related CNS impairment: results of a double blind trial of essential fatty acids. In: E.G. Littleton (ed): Pharmacological Treatments for Alcoholism. London, Croom Helm, 1984, 331-350; 42. Glen A.I.M., Glen E. M. T., MacDonnell L.E.F., Skinner F.K.: Essential fatty acids in the management of withdrawal symptoms and tissue damage in alcoholics. 2nd International Congress on Essential Fatty Acids, Prostaglandins and Leukotrienes, London Zoological Society, 1985, Abstract 53; 43. Goheen S.C., Larkin E.C., Rao G.A.: Severe fatty liver in rats fed a fat free ethanol diet and its prevention by small amounts of dietary arachidonate. Lipids, 18, 1983, 285-290; 44. Gryglewski R.J.: Prostacyklina a miazdzyca. Pol. Arch. Med. Wewn. 62, 1979, 477-482; 45. Gryglewski R.J., Bunting S., Moncada S., Flower R. J., Vane J.R.: Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. Prostaglandins, 12, 1976, 685-713; 46. Gryglewski R.J., Korbut R., Ocetkiewicz A.: De-aggregatory action of prostacyclin in vivo and its enhancement by theophylline. Prostaglandins, 15, 1978, 637-644; 47. Gryglewski R.J. Szczeklik A.: Inhibition of prostacyclin production by lipid peroxides in the arte-

rial wall: hypotherial step in development of atherosclerosis. *Mat. Med. Pol.*, 21, 1978, 189-192; 48. Hanasaki K., NNakano T., Arita H.: Two phasic generation of thromboxane A₂ by the action of collagen on rat platelets. *Thrombos. Res.*, 46, 1987, 425-436; 49. Haskell W.L., Camargo C., Williams B.A.P., Vranizan K.M., Krauss R.M., Lindgren F.T., Wood P.D.: The effect of cessation and resumption of moderate alcohol intake on serum high-density-lipoprotein sub-fractions. A controlled study. *N. Engl. J. Med.*, 310, 1984, 805-810; 50. Haut M.J., Cowan D.H.: The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Am. J. Med.*, 56, 1974, 22-33.

51. Hessler J., Robertson A.L., Chisolm G.M.: LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis*, 32, 1979, 213-230; 52. Hillbom M., Kaste M.: Does ethanol intoxication promote brain infarction in young adults? *Lancet*, 2, 1978, 1181-1183; 53. Hillbom M., Kaste M.: Does ethanol intoxication precipitate aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44, 1981, 523-526; 54. Hillbom M., Kaste M.: Ethanol intoxication: a risk factor for ischemic brain infarction in adolescents and young adults. *Stroke*, 12, 1981, 422-425; 55. Hillbom M., Kaste M.: Alcohol intoxication: a risk factor for primary subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 32, 1982, 706-711; 56. Hillbom M., Kaste M., Rasi V.: Can ethanol intoxication affect hemocoagulation to increase the risk of brain infarction in young adults. *Neurology*, 33, 1983, 381-384; 57. Hollander D., Tarnawski A., Ivey K.J.: Arachidonic acid protection of rat gastric mucosa against ethanol injury. *J. Lab. Clin. Med.* 100, 1982, 296; 58. Holman R.T.: Essential fatty acid deficiency. In: R.T. Holman (ed): *Progress in the chemistry of fats and other lipids*. Pergamon Press, New York, 1966, 275-348; 59. Horak J.K., Brandon A., Ribeiro L.G.T., Ware J.A., Miller R.R., Solis R.T.: Effects of ethanol and hemolysis on in vivo and in vitro platelet aggregation. *J. Cardiovas. Pharmacol.*, 4, 1982, 1037-1041; 60. Horrobin D.F.: Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet*, 1, 1977, 936-937.

61. Horrobin D.F.: Lithium as a regulator of prostaglandin synthesis. In: T.Cooper, N.S.Cline, M.Scherer (eds): *Lithium*. Amsterdam, Excerpta Medica 1979, 854-880; 62. Horrobin D.F.: A biochemical basis for alcoholism and alcohol-induced damage, including the fetal alcohol syndrome and cirrhosis: interference with essential fatty acid and prostaglandin metabolism. *Med. Hypotheses*, 6, 1980, 785-800; 63. Horrobin D.F.: Essential fatty acids, prostaglandins and alcoholism: an overview. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 11, 1987, 1-9; 64. Horrobin D.F., Manku M.S.: Possible role of prostaglandin E₁ in the affective disorders and in alcoholism. *Br. Med. J.*, 280, 1980, 1363-1366; 65. Horrobin D. F., Manku M.S.: Chlorpropamide/alcohol flushing and prostaglandins. *Lancet*, 1, 1980, 935-936; 66. Horton E.W.: Actions of prostaglandins E₁, E₂ and E₃ on the central nervous system. *Br. J. Pharmacol.*, 22, 1964, 189-192; 67. Hotz P.,

Hoet P., Lauwerys R.: Lipoperoxidation in human pathology: assessment of literature data. *Path. Biol.*, 35, 1987, 1067-1073; 68. Howell S.R., Christian J.E., Isom G.E.: Interaction of acute ethanol and tolerance: effects on hepatic lipid metabolism and ethanol disposition. *Res. Commun. Substance Abuse*, 8, 1987, 17-28; 69. James M.J. Waloh J.A.: Effects of aspirin and alcohol on platelet thromboxane synthesis and vascular prostacyclin synthesis. *Thromb. Res.*, 39, 1985, 587-595; 70. Judd L.L., Hubbard B., Janowsky D.S., Huey L.Y., Abrams A.A., Riney W.B., Pendery M.M.: Ethanol-lithium interactions in alcoholics. In: D.W. Goodwin, C. K. Erickson (eds): *Alcoholism and affective disorders*. New York, SP Inc., 1979, 109-136.

71. Kaivola S., Parantainen J., Osterman T., Timonen H.: Hangover headache and prostaglandins: prophylactic treatment with tolperamide acid. *Cephalalgia*, 3, 1982, 31-36; 72. Kaiya H.: Prostaglandin E₁ treatment for schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 19, 1984, 457-463; 73. Kangashaho M., Hillbom M., Kaste M., Vapaatalo H.: Effect of ethanol intoxication and hangover on plasma levels of TXB₂ and 6-Seto-PGF₁ and on TXB₂ formation by platelets in man. *Thromb. Haemost.*, 48, 1982, 232-234; 74. Karanian J.W., Sojanov M., Solem N.: Effect of ethanol on prostacyclin and thromboxane A₂ synthesis in rat aortic rings in vitro. *Prostagl. Leukotrienes Med.*, 20, 1985, 175-186; 75. Karpe F., Heri A., Anggard E.: The effect of dietary primrose oil on ethanol withdrawal in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.* (Copenhagen) 53, (Suppl.) 2: 18P, 1983; 76. Kaste M., Hillbom M., Johnson R., Kangashaho M., Rasi V., Tarssanen L., Vapaatalo H.: Ethanol intoxication and ischemic brain infarction: effect of acute ethanol on platelet thromboxane formation, hemocoagulation and blood rheology in healthy male volunteers. *Neurology*, 32, 1982, A197; 77. Kline N.S., Wren J.C., Cooper T.B., Varga E., Canal O.: Evaluation of lithium therapy in chronic and periodic alcoholism. *Am. J. Med. Sci.*, 268, 1974, 15-22; 78. Koblin D.D., Deady J.E.: Sensitivity to alcohol in mice with an altered brain fatty acid composition. *Life Sci.*, 28, 1981, 1889-1896; 79. Kocsis J.J., Hernandez J., Silver M.J., Smith J.B., Ingerman C.: Duration of inhibition of platelet prostaglandin formation and aggregation by ingested aspirin or indomethacin. *Prostaglandins*, 3, 1973, 141-144; 80. Koes M., Ward T., Pennington S.N.: Lipid peroxidation in chronic ethanol-treated rats: in vitro uncoupling of peroxidation from reduced NADP oxidation. *Lipids*, 9, 1974, 899-904.

81. Kunze H., Vogt V.: Significance of phospholipase A for prostaglandin formation. *Ann. Acad. Sci.*, 180, 1971, 123-126; 82. La Droitte P., Lamboeuf Y., De Saint-Blanquat G.: Lipid composition of the synaptosome and erythrocyte membranes during chronic ethanol treatment and withdrawal in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 33, 1984, 615-624; 83. Lalyre Y., Scruggs W., Wilson D.E.: Prostaglandin E₁ effects on ethanol metabolism in the rat. *Prostaglandins*, 6, 1974, 489-494; 84. Lamptey M.S., Walker B.L.: Learning behavior and brain lipid composition in rats subjected to essential fatty

acid deficiency during gestation, lactation and growth. *J. Nutr.*, 108, 1978, 358-367; 85. Landolfi R., Steiner M.: Ethanol raises prostacyclin in liver and in vitro. *Blood*, 64, 1984, 679-682; 86. Lange L., Bergmann S., Sobel B.: Identification of fatty acid esters as products of rabbit. Myocardial ethanol metabolism. *J. Biol. Chem.*, 256, 1981, 19968-19973; 87. Lange K., Peskar B.A., Peskar B.M.: Stimulation of rat gastric mucosal leukotriene formation by ethanol. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., Suppl.* 330, 1985, R27; 88. Latge C., Lamboeuf Y., Roumec C., de Saint Blanquat G.: Effect of chronic acetaldehyde intoxication on ethanol tolerance and membrane fatty acids. *Drug Alcohol Depend.*, 20, 1987, 47-56; 89. Leonard B.E.: Ethanol as a neurotoxin. *Biochem. Pharmacol.*, 36, 1987, 2055-2059; 90. Lieber C.S.: Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Med. Clin. North Am.*, 68, 1984, 3-31.

91. Lindenbaum J., Hargrove R.L.: Thrombocytopenia in alcoholics. *Ann. Intern. Med.*, 68, 1968, 526-530; 92. Littleton J.M., John G.: Synaptosomal membrane lipids of mice during continuous exposure to ethanol. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 1977, 579-580; 93. Manku M.S., Durand L., Horrobin D.F.: Prostaglandin E₁ modifies nerve conduction and interferes with local anaesthetic action. *Prostaglandins*, 14, 1977, 103-108; 94. Manku M.S., Horrobin D.F., Karmazyn M., Cunnane S.C.: Prolactin and zinc effects on rat vascular reactivity: possible relationship to dihomogammalinolenic acid and to prostaglandin synthesis. *Endocrinology*, 104, 1079, 774-779; 95. Manku M.S., Oka M., Horrobin D.F.: Differential regulation of the formation of prostaglandins and related substances from arachidonic acid and from dihomogammalinolenic acid. I. Effects of ethanol. *Prostaglandin Med.*, 3, 1979, 119-128; 96. McKinnon G., Davidson M., De Jersey J., Shanley B., Ward L.: Effects of acetaldehyde on polymerization of microtubule proteins. *Brain Res.*, 416, 1987, 90-99; 97. Menon N., Dhopeswarkar G.: Essential fatty acid deficiency and brain development. *Prog. Lipid Res.*, 21, 1982, 309-326; 98. Merry J., Reynolds C.M., Bailey J., Coppen A.: Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate. *Lancet*, 2, 1976, 481-482; 99. Michalczak W.: Wpływ alkoholu etylowego na układ granulocytów obojętnochłonnych. *Pol. Tyg. Lek.*, 43, 1988, 235-237; 100. Mikhailidis D.P., Jenkins W.J., Jeremy J.Y., Barradas M.A., Dandona P.: Ethanol and arterial disease. *N. Engl. J. Med.*, 311, 1984, 537-538.

101. Mikhailidis D.P., Jeremy J.Y., Barradas M.A., Green N., Dandona P.: Effect of ethanol on vascular prostacyclin (PGI₂) synthesis, platelet aggregation and platelet thromboxane release. *Br. Med. J.*, 287, 1983, 1495-1498; 102. Minocha A., Barth J.T., Herold D.A., Gideon D.A., Spyker D. A.: Modulation of ethanol-induced central nervous system depression by ibuprofen. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 39, 1986, 123-127; 103. Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S., Vane J.R.: A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins*, 12, 1979, 715-724; 104. Neiman

J., Curstedt T., Cronholm T.: Composition of platelet phosphatidylinositol and phosphatidylcholine after ethanol withdrawal. *Thrombos. Res.*, 46, 1987, 295-310; 105. Neiman J., Hillbom M., Jones A.W., Benthin G., Lowbeer C., Sippel H.: Effects of a small dose of ethanol and calcium carbimide-induced acetaldehyde intoxication on human platelet aggregation, associated thromboxane formation and urinary excretion of 2,3-dinor-6-ketoprostaglandin F₁ alfa. *Clin. Toxicol.*, 25, 1987, 185-198; 106. Nervi A.M., Peluffo R.O., Brenner R.R.: Effect of ethanol administration on fatty acid desaturation. *Lipids*, 15, 1980, 263-268; 107. Nilson N.O., Belfrage P.: Effects of acetate, acetaldehyde and ethanol on lipolysis in isolated rat adipocytes. *J. Lipid. Res.*, 19, 1978, 737-741; 108. Ouwendjik R.J.T., Zulstra F.J., Wilson J.H.P., Bonta I.L., Vincent J.E.: Raised plasma thromboxane B₂ levels in alcoholic liver diseases. *Prostaglandins Leukotrienes Med.*, 10, 1983, 115-122; 109. Parantainen J.: Prostaglandins in alcohol intolerance and hangover. *Drug Alcohol Depend.*, 11, 1983, 239-248; 110. Parilla R., Ohkawa K., Lindros K.O., Zimmerman U.I.P., Kobayashi K., Williamson J.R.: Functional compartmentation of acetaldehyde oxidation in rat liver. *J. Biol. Chem.*, 249, 1974, 4926-4933.

111. Pendleton R.G., Stavorski J.R.: Evidence for differing leukotriene receptors in gastric mucosa. *Eur. J. Pharmacol.*, 125, 1986, 297-299; 112. Pennington S., Allen Z., Runion J., Farmer P., Rowland L., Kalmus G.: Prostaglandin synthesis inhibitors block alcohol-induced fetal hypoplasia. *Alcoholism: Clin. Exper. Res.*, 9, 1985, 433-437; 113. Pennington S.N., Smith C.P.J.: The effect of ethanol on thromboxane synthesis by blood platelets. *Prostaglandins Med.*, 2, 1979, 43-50; 114. Peskar B.M., Lange K., Hoppe U., Peskar B.A.: Ethanol stimulates formation of leukotriene C₄ in rat gastric mucosa. *Prostaglandins*, 31, 1986, 283-293; 115. Pikkar N.A., Wedel M., van der Beek E.J., van Dokkum W., Kempen H.J.M., Klufft C., Ockhuizen T., Hermus R.J.J.: Effects of moderate alcohol consumption on platelet aggregation, fibrinolysis, and blood lipids. *Metabolism*, 36, 1987, 538-543; 116. Pohorecky L. A.: Biphasic action of ethanol. *Biobehav. Rev.*, 1, 1977, 231-240; 117. Quintana R.P., Lasslo A., Dugdale M., Goodin L.L., Burkhardt E.F.: Effects of ethanol and of other factors on ADP-induced aggregation of human blood platelets in vitro. *Thromb. Res.*, 20, 1980, 405-415; 118. Randall C.L., Anton B.F.: Aspirin reduces alcohol-induced prenatal mortality and malformations in mice. *Alcoholism Clin. Exp. Res.*, 8, 1984, 513-515; 119. Rao G.A., Goheen S.C., Larkin E.C.: Changes in relative levels of the linoleate to arachidonate in erythrocyte phosphatidylcholine in rats fed ethanol and arachidonate. *Toxicol. Lett.*, 7, 1981, 469-473; 120. Reitz R.C.: A possible mechanism for the peroxidation of lipids due to chronic ethanol ingestion. *Biochim. Biophys. Acta*, 380, 1975, 145-154.

121. Reitz R.C.: Relationship of the acyl-CoA desaturases to certain membrane fatty acid changes induced by ethanol composition. *Proc. West Pharmacol. Soc.*, 27, 1984, 247-249; 122. Reitz R.C., Helsabeck E., Mason D.P.: Effects

of chronic alcohol ingestion on the fatty acid composition of the heart. *Lipids*, 8, 1973, 80-84; 123. Renaud G., McGregor L., Martin J.L.: Influence of alcohol on platelet function in relation to atherosclerosis. In: G. Pozza, P. Micossi, A.L. Catapano, R. Padetti (eds): Diet, diabetes, and atherosclerosis. Raven Press, New York, 1984, 177-188; 124. Ressa B.W.G.: Hypothesis supporting the primary role of increased platelet activity in atherosclerosis and coronary heart disease. *Med. Lab. Sci.*, 44, 1987, 267-271; 125. Robert A., Lancaster C., Davis J.P., Fiedel S.O., Wicrema Sinha A.J., Thornburgh B.A.: Cytoprotection by prostaglandin occurs in spite of penetration of absolute ethanol into the gastric mucosa. *Gastroenterology*, 88, 1985, 328-333; 126. Rosove M.H., Harwig S.L.: Confirmation that ethanol potentiates aspirin-induced prolongation of the bleeding time. *Thromb. Res.*, 31, 1983, 525-527; 127. Rotrosen J., Mandio D., Segarnick D., Traficante L.J., Gershon S.: Ethanol and prostaglandin E₁: biochemical and behavioral interactions. *Life Sci.*, 26, 1980, 1867-1876; 128. Rotrosen J., Miller A.D., Mandio D., Traficante L.F., Gershon S.: Reduced PGE₁-stimulated ³H-cAMP accumulation in platelets from schizophrenics. *Life Sci.*, 23, 1978, 1989-1996; 129. Rouach H., Clement M., Orfanelli M.T., Janvier B., Nordmann R.: Fatty acid composition of rat liver mitochondrial phospholipids during ethanol inhalation. *Biochim. Biophys. Acta*, 795, 1984, 125-129; 130. Ruthrich A.L., Hoffman P., Mathies H., Forster W.: Perinatal linoleate deprivation impairs learning and memory in adult rats. *Behav. Neurol. Biol.*, 40, 1984, 205-212.

131. Samuelsson B.: Prostaglandin endoperoxides and thromboxanes: Role in platelets and in vascular and respiratory smooth muscle. *Acta Biol. Med. Germ.*, 35, 1976, 1055-1063; 132. Samuelsson B.: The leukotrienes. In: B. Samuelsson, R. Paoletti (eds): Advances in prostaglandin, thromboxane and leukotriene research. Raven Press, New York, 1982, T9, 1-17; 133. Samuelsson B., Hammarstrom S.: Nomenclature of leukotrienes. *Prostaglandins*, 19, 1980, 645-648; 134. Savolainen M. J.: Stimulation of hepatic phosphatidate phosphohydrolase activity by a single dose of ethanol. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 75, 1977, 511-514; 135. Scharf R.E., Harker L.A.: Thrombosis and atherosclerosis: regulatory role of interactions among blood components and endothelium. *Blut*, 55, 1987, 131-144; 136. Schmidt K.L., Henagen J.M., Smith G.S., Miller T.A.: Effects of ethanol and prostaglandin on rat gastric mucosal tight junctions. *J. Surg. Res.*, 43, 1987, 253-264; 137. Schneider J., Panne E., Braun H., Mordasini R., Kaffarnik H.: Ethanol induced hyperlipoproteinemia. Crucial role of preceding ethanol intake in the removal of chylomicrons. *J. Clin. Lab. Med.*, 101, 1983, 114-118; 138. Segarnick D.J., Cordasco D.M., Agura V., Cooper N.S., Rotrosen J.: Gamma linolenic acid inhibits the development of the ethanol-induced fatty liver. *Prostaglandins Leukotrienes Med.*, 17, 1985, 277-282; 139. Segarnick D. J., Cordasco D.M., Rotrosen J.: Biochemical and behavioral interactions between prostaglandins E₁ and alcohol. In: D. F. Horrobin (ed.): Clinical Uses of Essential Fatty Acids.

Montreal, Eden Press, 1982, 175-190; 140. Segarnick D.J., Ryer H., Rotrosen J.: Precursor and pooldependent differential effects of ethanol on human platelet prostanoid synthesis. *Biochem. Pharmacol.*, 34, 1985, 1343-1346.

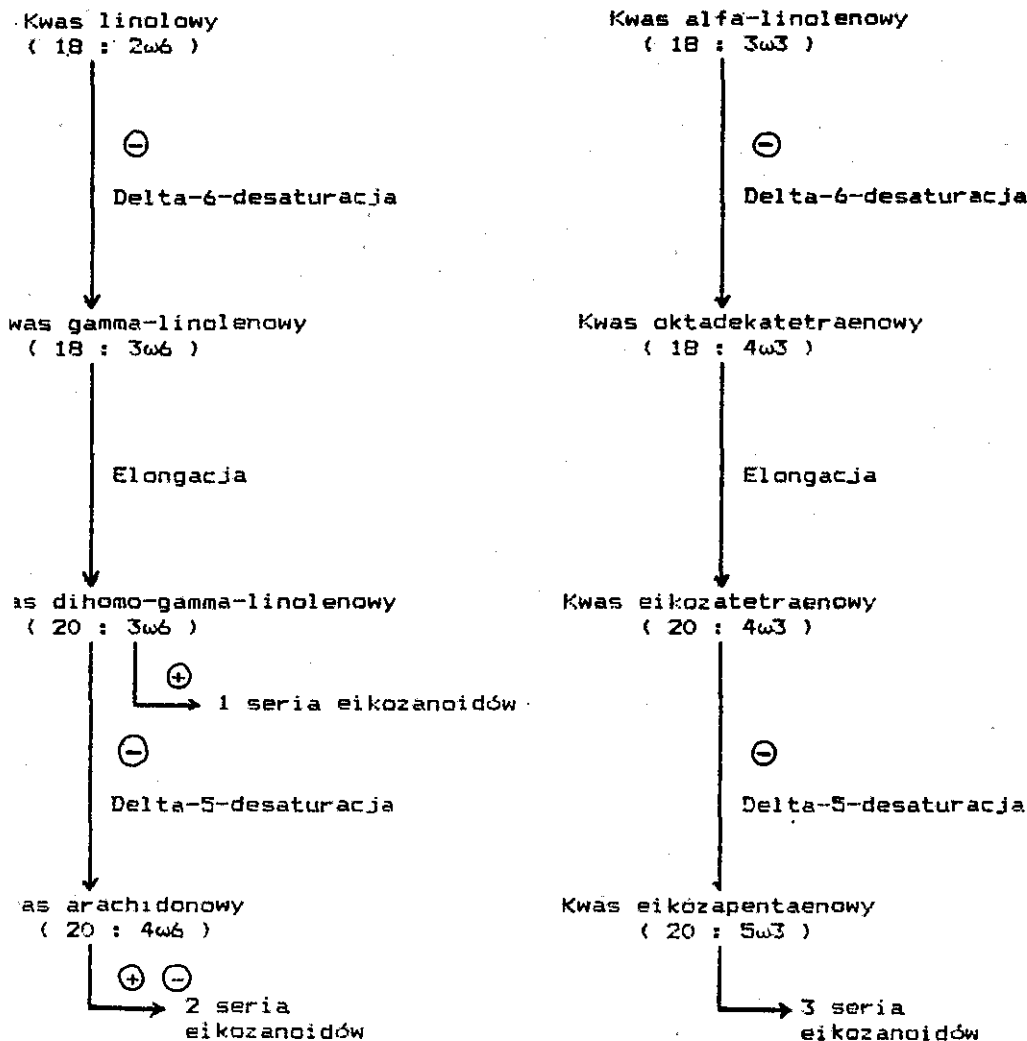
141. Seidel D., Cremer P.: Guidelines for the clinical evaluation of risk factors: first report from the gottingen risk, incidence, and prevalence study. *Atheroscler. Rev.*, 14, 1986, 61-90; 142. Sinclair A.J., Collins F.D.: Fatty livers in rats deficient in essential fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*, 152, 1968, 498-510; 143. Skrzydlewski Z., Worowski K., Skrzydlewska E.: Release of acid proteolytic activity from lysosomes and degradation of protein in organs of rats intoxicated with ethanol and acetaldehyde. *Acta Biochim. Polon.*, 32, 1985, 271-277; 144. Slomiany A., Takagi A., Kosmala M., Tsukada H., Slomiany B.L.: Expression of prostaglandin protective functions in gastric mucosa cells cultured in the presence of ethanol: effects on the synthesis, retention, secretion and structure of mucus glycoprotein. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 11, 1987, 357-367; 145. Smith J.B., Silver M.J.: Prostaglandin synthesis by platelets and its biological significance. In: J.E.Gordon (ed.): *Platelets in biology and pathology*. Elsevier, North Holland Biomedical Press, 1976, 331-352; 146. Smith T.L., Vickers A.E., Brendel K., Gerhart M.J.: Effects of ethanol diets on cholesterol content and phospholipid acyl compositions of rat hepatocytes. *Lipids*, 17, 1982, 124-128; 147. Strakosch C.R., Jerrerys D.B., Keen H.: Blockade of chlorpropamide alcohol flush by aspirin. *Lancet*, 1, 1980, 394-396; 148. Svennerholm L., Vanier M.T., Jungbjer B.: Changes in fatty acid composition of human brain myelin lipids during maturation. *J. Neurolochem.*, 30, 1978, 1383-1390; 149. Tarnawski A., Hollander D., Krause W.J., Stachura J., Sekhon D.: Can a dietary essential fatty acid (arachidinic) protect the liver against acute alcohol injury? *Gastroenterology*, 86, 1984, 1343; 150. Thomson A.D.: The influence of ethanol on intestinal absorption and utilization of nutrients. *Clin. Gastroenterol.*, 10, 1981, 263-293.

151. Tichy J., Alling C., Dencker S.J., Svennerholm L.: Fatty acid profiles of cerebrospinal fluid lipids in normal and chronic alcoholics. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 25, 1970, 191-197; 152. Toivanen J., Ylikorkala O., Viinikka L.: Ethanol inhibits platelet thromboxane A₂ production but has no effect on lung prostacyclin synthesis in humans. *Thromb. Res.*, 33, 1983, 1-8; 153. Truitt E.B., Walsh M.: The role of acetaldehyde in the actions of ethanol. In: E.Kissin, H.Begleiter (eds): *The biology of alcoholism: biochemistry*. Plenum Press, New York, 1971, 161-195; 154. Turner S.F., Tainer J.A., Lynn W.S.: Biogenesis of chemotactic molecules by the arachidonate lipoxygenase system of platelets. *Nature*, 257, 1975, 680-681; 155. Vaddadi K.S.: The use of gamma-linoleic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia. *Prostaglandins Med.*, 6, 1981, 375-379; 156. Varma P.K., Persaud T.V.N.: Protection against ethanol-induced embryonic damage by administering gamma-linolenic acid and linoleic acids. *Prostaglandins Leukotrienes*

Med., 8, 1982, 641-645; 157. Wallis C.J., Hoffmeyer G.E., Anton R.F.: Prostaglandin inhibition of voluntary alcohol consumption in naive fasted C-3H mice. Fed. Proc., 42, 1983, 2047; 158. Wehr H.: Wpływ alkoholu etylowego na metabolizm lipidów i lipoproteidów. Przegl. Lek., 44, 1987, 510-512; 159. Wehr H., Naruszewicz M., Nowicka G., Woronowicz B., Mrozek S., Rosnowska M.: Trigliceryde level and changes in high density lipoprotein in intoxicated alcoholic patients. Zyw. Człow. Metab., 10, 1983, 69-72; 160. Wilson D.E., Engel J., Wong R.: Prostaglandin E₁ prevents alcohol-induced fatty liver. Clin. Res., 21, 1973, 829.

161. Wysocka J., Wołosowicz N., Sidun Z.: Właściwości bakteriobójcze osocza i granulocytów u osób nadużywających alkoholu. Diagn. Lab., 22, 1986, 35-38; 162. Yano F., Rhoads G.G., Kagan A.: Coffee, alcohol and risk of coronary heart among Japanese men living in Hawaii. N. Eng. J. Med., 297, 1977, 405-409; 163. Zaorska B. (red): Prostaglandyny i inne eikozanoidy. PZWL, Warszawa, 1986; 164. Zoucas E., Bengmark S.: Effect of acetylaldehyde on rat platelet aggregation in vivo and in vitro. Exptl. Med., 187, 1987, 43-48.

Rycina 1. Metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z uwzględnieniem miejsca działania etanolu, (wg 63). Etanol: + -aktywuje; - -hamuje; +- -aktywuje lub hamuje w zależności od rodzaju syntetyzowanego eikozanoidu.



Rycina 2. Przemiany kwasu arachidonowego z uwzględnieniem miejsca działania etanolu, (wg 58).
 Etanol: + -aktywuje; - -hamuje.

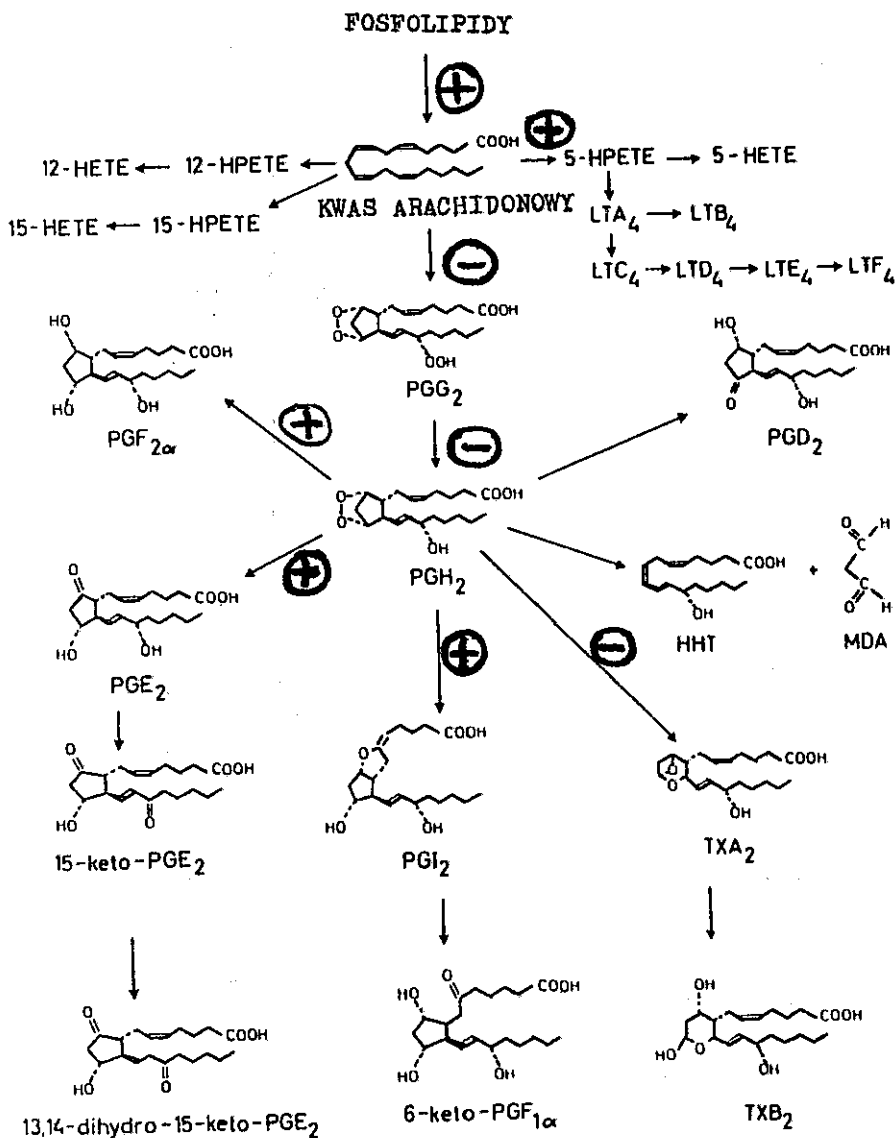


Tabela 1. Działanie biologiczne eikozanoidów

Działanie	Eikozanoid
Agregacja płytek	TXA ₂ , PGE ₂ , PGG ₂ , PGH ₂
Antyagregacyjne	PGI ₂ , PGE ₁ , PGD ₂
Antylipolityczne	PGE ₁ , PGE ₂ , PGF ₁ alfa, PGF ₂ alfa
Chemotaktyczne w stosunku do leukocytów	LTB ₄ , HPETE, HETE
Diuretyczne	PGE ₂ , PGI ₂
Hamowanie migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń	PGE ₁ , PGE ₂
Hamowanie proliferacji limfocytów	PGE ₂
Hamowanie wydzielania adrenalinu do szczeliny synaptycznej	PGE ₁ , PGE ₂
Hipertensyjne	PGE ₂ alfa
Hipertermiczne	PGE ₁ , PGE ₂ , PGF ₂ alfa
Hipotensyjne	PGE, PGA, PGI ₂
Kurczące naczynia	PGF ₂ alfa, TXA ₂ , PGG ₂ , PGF ₁ , PGE ₁ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Nasilanie obrzęku i bólu po bradykininie i histaminie	PGE ₁ , PGE ₂ , PGI ₂ , HPETE
Rozkurczające naczynia	PGE ₂ , PGI ₂ , PGD ₂ , PGH ₂ , PGH ₁
Skurcz oskrzeli i oskrzelików	LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Stymulacja biosyntezy cAMP	PGE
Stymulacja biosyntezy cGMP	PGF
Uwalnianie histaminy z leukocytów zasadochłonnych	5-HPETE, 5-HETE
Zwiększenie przepuszczalności naczyń, wywoływanie zaczerwienienia i obrzęków	PGE ₂ , LTD ₄ , LTE ₄