

**POTENCJALNE ZASTOSOWANIE ENKEFALIN
W DIAGNOSTYCE I TERAPII RÓŻNYCH CHORÓB**

POTENTIAL APPLICATION ENKEPHALNS
IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT
OF VARIOUS DISEASES

Małgorzata Sobocińska*, Elżbieta Kamysz

*Katedra Biotechnologii Molekularnej,
Pracownia Chemii Makromolekuł Biologicznych,
Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk*

**e-mail: malgorzata.sobocinska@phdstud.ug.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Budowa i występowanie enkefalin
2. Funkcje enkefalin
 - 2.1. Działanie przeciwbólowe enkefalin
 - 2.2. Enkefalin w chorobach serca
 - 2.3. Wpływ enkefalin na zmiany behawioralne
 - 2.4. Wpływ enkefalin na choroby zapalne jelit
 - 2.5. Enkefalin jako neuromediatory i neuromodulatory oraz ich funkcja w chorobie Parkinsona
 - 2.6. Wpływ enkefalin na układ immunologiczny – właściwości przeciwnowotworowe enkefalin

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

mgr Małgorzata Sobocińska – w latach 2007–2012 studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego – uzyskując w 2012 roku tytuł magistra. Obecnie słuchaczka Stacjonarnych Studiów Doktoranckich Chemii i Biochemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie wykonuje pracę doktorską pod kierunkiem dr hab. Elżbiety Kamysz, prof. UG pod tytułem: „Projektowanie, synteza i badania endogennych inhibitorów enkefalinaz oraz ich analogów”.

dr hab. n. farm. Elżbieta Kamysz, prof. UG – W latach 1990–1995 studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego na kierunku Chemia. W roku 1995 obroniła pracę magisterską pt. „Synteza analogów fragmentu 144-152 proteiny p24(gag) wirusa HIV-1 wiążących się z białkami głównego układu zgodności tkankowej MHC”. W tym samym roku rozpoczęła naukę na Studium Doktoranckim na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. W 2000 roku obroniła pracę doktorską pt. „Wpływ wybranych modyfikacji cząsteczek hormonów neuroprzysadkowych na ich czynność biologiczną”. Stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych (specjalność chemia leków) otrzymała na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi w 2013 roku. Ponadto ukończyła studia podyplomowe „Farmacja przemysłowa” (dyplom uzyskany w 2011 roku). Obecnie pracuje w Pracowni Chemii Makromolekuł Biologicznych w Katedrze Biotechnologii Molekularnej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie zajmuje się syntezą i badaniem peptydów występujących w jamie ustnej, peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz endogennych inhibitorów enkefalinaz.

ABSTRACT

For the past few years enkephalins have been a center of appreciation and interest. Enkephalins were discovered in 1975 by Hughes, Kosterlitz and coworkers [1]. They can be described as short sequences of amino acids that are naturally produced in the central nervous system (CNS) in various glands throughout the body, such as the pituitary and adrenal glands [7, 9]. There were revealed two forms of enkephalins, one containing leucine, and the other containing methionine. Enkephalins are produced by the cleavage of a precursor protein called proenkephalin. From proenkephalin originate Met- and Leu-enkephalin, Met-enkephalin-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸, Met-enkephalin-Arg⁶-Phe⁷ [1–3]. Enkephalins are involved in phenomena associated with modulated pain perception [13], regulation of memory and emotional conditions [21] and regulation of immunological system [29]. They also have an impact on the cardiovascular system [17], motility of the digestive system and metabolism of carbohydrates [8].

This article is a review of the current knowledge about enkephalins and their usage in the diagnostics and treatment of a variety of diseases: diseases/disorders of the central nervous system [21, 22], Parkinson's disease [27], disease of the immune system [29], chronic pain [12], tumor diseases/cancer [33], heart and cardiovascular diseases [19] and inflammatory bowel disease [23].

Keywords: endogenous opioid peptides, enkephalins, Met-enkephalin, Leu-enkephalin

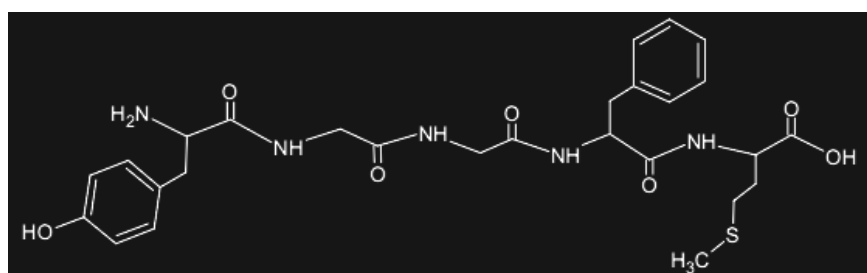
Słowa kluczowe: endogenne peptydy opioidowe, enkefaliny, Leu-enkefalina, Met-enkefalina

WPROWADZENIE

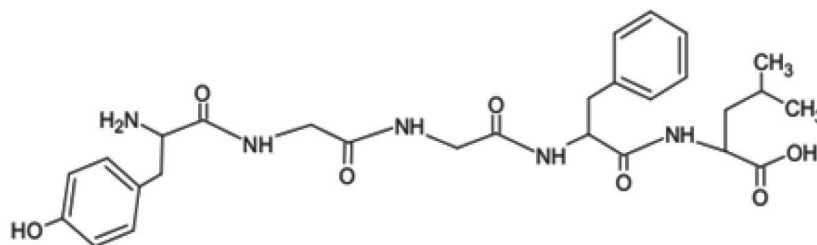
Na początku lat 70. XX wieku prowadzono liczne badania nad działaniem morfiny i jej pochodnych (opiatów) na organizm człowieka. W toku tych badań naukowcy uzyskali liczne wyniki wskazujące, że opiaty wiążą się w mózgu w miejscach wyróżniających się wysoką specyficznością. Simon i współpracownicy w 1973 roku potwierdzili istnienie w mózgu zwierząt, następnie w mózgu ludzkim specyficznych miejsc wiążących opiaty, czyli receptorów opioidowych [1, 2]. Wraz z odkryciem receptorów opioidowych badacze doszli do konkluzji, że mózg musi mieć swoje własne substancje opioidopodobne. Przyczyniło się to do wykrycia w 1975 roku przez Kosterlitz i współpracowników w ekstraktach z tkanki mózgowej świń, a następnie w mózgach innych kręgowców, oraz w ludzkim płynie mózgowo-rdzeniowym enkefalin wykazujących opioidopodobną aktywność [3]. Odkryto 2 pentapeptydy o prawie identycznej sekwencji aminokwasowej, różniące się jedynie jedną resztą aminokwasową na C-końcu. Pierwszy z nich nazwano Met-enkefaliną, a drugi Leu-enkefaliną (Rys. 1 i 2) [4].

1. BUDOWA I WYSTĘPOWANIE ENKEFALIN

Prekursorem enkefalin jest białko proenkefalina A (PENK), która jest kodowana przez gen PPE (gen prepro-enkefalin), tworzący białko składające się z 267 reszt aminokwasowych. PENK jest konserwatywnym białkiem podatnym na działanie konwertaz CP1 i CP2. Proteolityczne cięcie PENK prowadzi do powstania 4 cząsteczek Met-enkefaliny (Rys. 1), 1 cząsteczki Leu-enkefaliny (Rys. 2), heptapeptydu zbudowanego z Met-enkefaliny i dwóch reszt aminokwasowych (reszty argininy i fenyloalaniny), oktapeptydu, w którym do Met-enkefaliny dołączone są 3 reszty aminokwasowe (reszty argininy, glicyny i leucyny) będących ligandami receptora δ [5, 6].



Rysunek 1. Wzór strukturalny Met-enkefaliny (wykonała M. Sobocińska w programie ChemSketch)
Figure 1. Structural formula Met-enkephalin (created by M. Sobocińska in ChemSketch application)



Rysunek 2. Wzór strukturalny Leu-enkefaliny (wykonała M. Sobocińska w programie ChemSketch)
Figure 2. Structural formula Leu-enkephalin (created by M. Sobocińska in ChemSketch application)

Enkefaliny w największym stężeniu występują w tych strukturach mózgowia, w których znajdują się receptory opioidowe [7]. Obecne są we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego, przede wszystkim w zwojach Auerbacha [8]. Enkefaliny jak i matrycowe RNA kodujące ich prekursor są szeroko rozpowszechnione w neuronach wstępujących ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w substancji szarej śródmózgowia otaczającej wodociąg mózgu, rogach tylnych rdzenia kręgowego, wzgórzu, prążkowiu, podwzgórzu, śródmózgowiu, w układzie limbicznym, korze mózgowej, przysadce [9], fibroblastach, keratynocytach [5]. Ponadto gen pro-enkefaliny ulega ekspresji w tkankach gruczołów dokrewnych, komórkach układu odpornościowego i mezanchylnych komórkach macierzystych skóry [7]. Enkefaliny powstają także w sercu, głównie w miocytach, a poziom mRNA jest wyższy niż w mózgu, jednak ilość peptydów pochodzących z tego prekursora w sercu jest mniejsza. Prawdopodobnie dzieje się tak, ponieważ enkefaliny nie są przechowywane w tkance serca i są szybko z niej usuwane lub degradowane [10].

2. FUNKCJE ENKEFALIN

Enkefaliny działają jako endogenne ligandy receptorów opioidowych. Charakteryzują się największym powinowactwem do receptora δ i μ oraz niewielkim powinowactwem do receptora κ [4, 11]. Zaangażowane są w szereg fizjologicznych procesów zachodzących w organizmie począwszy od układu krwionośnego przez immunologiczny, aż do nerwowego.

2.1. DZIAŁANIE PRZECIWBÓLOWE ENKEFALIN

Wkrótce po odkryciu enkefalin okazało się, że ostry ból bądź stymulacja substancji szarej śródmózgowia otaczającej wodociąg mózgu powoduje zmniejszenie wrażliwości na ból, spowodowane wzrostem poziomu enkefalin w mózgu. Działanie przeciwbólne enkefalin jest przede wszystkim konsekwencją wiązania się z receptorami δ -opioidowymi w mózgu. Mimo, iż enkefaliny pod względem chemicznym

nie są podobne do morfiny, oddziałują na te same receptory. Związane jest to z obecnością w strukturze enkefalin i morfiny ugrupowania tyraminowego, które odpowiada za oddziaływanie z receptorem δ -opiodowym [12].

Enkefaliny odgrywają istotne znaczenie w reakcji stresowej [13]. Działają one bowiem przeciwłękowo, regulując czynność hormonalną w czasie stresu. Wywołanie sytuacji stresowej m.in. czynnikami środowiskowymi powoduje pobudzenie endogennego systemu opiodowego, co przekłada się na aktywację neuronów produkujących enkefaliny [14]. Jednocześnie wykazano, że Leu-enkefalina wykazuje znacznie słabsze właściwości przeciwbólowe niż Met-enkefalina [15]. Mizoguchi wraz z współpracownikami z Medical College w Wisconsin przeprowadził eksperyment polegający na obserwacji odczucia zimna przez pływające myszy w zimnej wodzie, o temperaturze 4°C przez 3 minuty [16]. Badanie to wykazało, że spośród endogennych peptydów opiodowych tylko Met-enkefalina oddziałując z receptorami opiodowymi typu δ_2 w rdzeniu kręgowym, wywołuje efekt przeciwbólowy. Pobudzenie receptora δ skutkuje również rozwojem tolerancji oraz hamowaniem czynności układu oddechowego [16].

2.2. ENKEFALINY W CHOROBAH SERCA

Enkefaliny wpływają na stan układu sercowo-naczyniowego, mogą obniżać ciśnienie tętnicze krwi oraz temperaturę ciała [17, 18]. Ouellette i Brakier-Gingras z Université de Montréal w Kanadzie zbadali poziom mRNA proenkefalin w modelu zwierzęcym jakim był chomik z przerośniętym mięśniem sercowym oraz kardiopatią. Przeprowadzone badanie wykazało 4-krotnie podwyższoną ilość mRNA proenkefalin w porównaniu do zdrowego osobnika. Wyniki te potwierdziły hipotezę, że podwyższenie poziomu mRNA preproenkefalin jest związane z rozwojem przerostu mięśnia sercowego, oraz niewydolnością serca. Hao i Rabkin z University of British Columbia w Kanadzie na szczurach cierpiących na nadciśnienie tętnicze i przerost mięśnia sercowego wykonali badanie zależności poziomu mRNA proenkefalin od diety bogatej w sól. Okazało się, że dieta bogata w sól powoduje wyraźny wzrost ilości mRNA proenkefalin w lewej komorze serca [19].

Zmiany w systemie opiodowym mają związek z rozwojem nadciśnienia. Enkefaliny hamują stymulacje serca przez katecholaminy, co prowadzi do pogorszenia czynności serca. Poziom Met-enkefaliny wzrasta w mięśniu sercowym wraz z nasileniem przewlekłej niewydolności serca. Zwiększona aktywność endogennych peptydów opiodowych związana z zastoinową niewydolnością serca przyczynia się do zmniejszenia aktywacji współczulnej i wydajności serca [10].

2.3. WPŁYW ENKEFALIN NA ZMIANY BEHAWIORALNE

Enkefalin mogą powodować pobudzenie ruchowe, drgawki, wpływać na regulację pamięci, warunki emocjonalne oraz konsumpcję żywności płynnej [7, 21]. Zbadano wpływ enkefalin na zmiany behawioralne zwierząt. Pentapeptydy podawane do komory bocznej szczura powodowały szereg zmian tego typu: pobudzenie ruchowe całego ciała, żucie i węszenie [21, 22]. Po podaniu Leu-enkefalin po pewnym czasie można było zaobserwować wysadzenie gałek ocznych ku przodowi oraz stan kataleptyczny, a podaniu Met-enkefalin towarzyszył brak odruchów rogówkowych, oraz sztywność mięśni [22]. Pomimo, że związki te nie przechodzą łatwo przez barierę krew-mózg, wykazano, że ich regularne podawanie w niewielkich ilościach wpływa pozytywnie na pamięć i zdolność uczenia się [21].

2.4. WPŁYW ENKEFALIN NA CHOROBY ZAPALNE JELIT

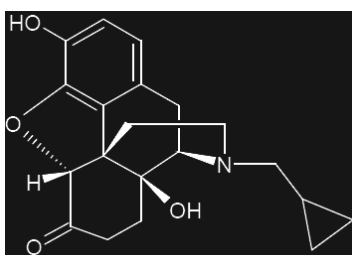
Met- i Leu-enkefalin wywierają wpływ na motorykę układu trawiennego, trzustki oraz metabolizm węglowodanów. Wzmagają motorykę jelit poprzez pobudzanie receptorów δ i μ , umiejscowionych na mięśniach gładkich przewodu pokarmowego. Także hamują motorykę przewodu pokarmowego oddziałując na receptory κ umiejscowione na nerwach cholinergicznym [8].

Wykazano, że zaburzenia związane ze zmniejszonym wydzielaniem peptydów opioidowych przez przewód pokarmowy i leukocyty występują u osób z zaburzeniami uwalniania hormonów jelitowych oraz u chorych na zapalenie jelita. Dowiedziono również, że u diabetyków zmniejszenie zdolności mięśniówki jelit do prawidłowej reakcji na neurostymulację może być wynikiem względnego niedoboru m.in. neuropeptydów Met- i Leu-enkefalin [23, 24]. Naukowcy zaobserwowali zwiększoną śmiertelność u myszy pozbawionych genu kodującego receptor opioidowy μ . Endogenne peptydy opioidowe wiążące się z tym receptorem, mają wpływ na wytwarzanie cytokin i proliferację leukocytów [23].

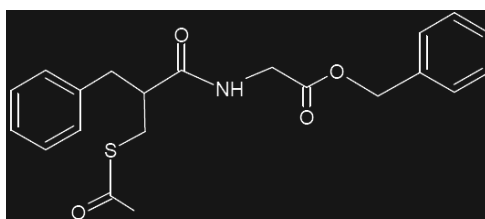
Owczarek wraz z współpracownikami z Wydziału Gastroenterologii Jagiellońskiego Uniwersytetu Medycznego dokonali analizy porównawczej stężenia Met-enkefalin w surowicy krwi oraz w tkance błony śluzowej jelita grubego u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD). W próbkach surowicy i fragmentach tkanki błony śluzowej okrężnicy stężenie Met-enkefalin oznaczono u 43 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*, UC) i u 38 pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna (ang. *crohn's disease*, CD). Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych ochotników. Wykazano, że stężenie Met-enkefalin w surowicy krwi jest znacznie niższe u pacjentów z CD (85,4 pg/ml) i UC (101,5 pg/ml) w porównaniu z grupą kontrolną (119,5 pg/ml). Poziom Met-enkefalin w fragmentach tkanki okrężnicy pobranych od pacjentów z IBD był znacznie wyższy w porównaniu ze zdrową tkanką i wynosił odpowiednio (6,59 pg/mg i 2,89 pg/mg, $p < 0,01$ w grupie CD i 6,12 pg/mg vs 3,47 pg/mg,

$p < 0,05$ w grupie UC). Okazało się również, że poziom Met-enkefaliny koreluje z aktywnością choroby. Owczarek i współpracownicy przeprowadzili pierwsze takie badanie, ukazujące zmiany poziomu Met-enkefaliny w IBD, które mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie i przebiegu choroby IBD [23].

U osób cierpiących na CD obniżenie poziomu markerów stanu zapalnego i poprawę jakości życia powoduje antagonistą receptorów opioidowych naltrekson (Rys. 3) oraz racekadotryl (Rys. 4), prolek przeciwpiegunkowy. Przypuszcza się, że jest to spowodowane krótkotrwałą blokadą receptorów opioidowych, która powoduje wzrost produkcji endogennych peptydów opioidowych. Co przekłada się na poprawę stanu zdrowia pacjenta [23].



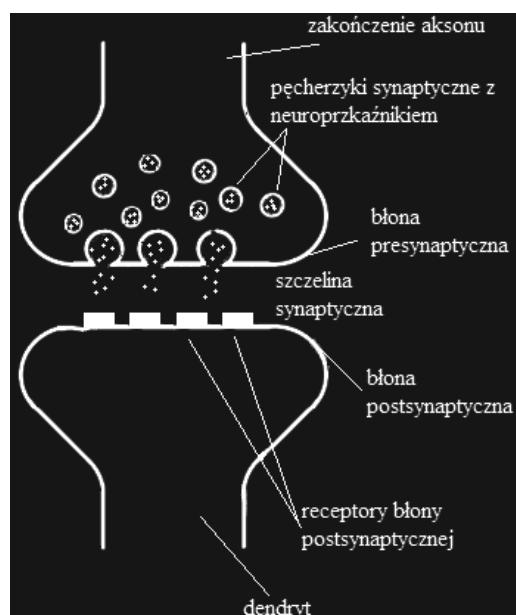
Rysunek 3. Wzór strukturalny naltreksonu (wykonała M. Sobocińska w programie ChemSketch)
Figure 3. Structural formula naltrexone (created by M. Sobocińska in ChemSketch application)



Rysunek 4. Wzór strukturalny racekadotrylu (wykonała M. Sobocińska w programie ChemSketch)
Figure 4. Structural formula racecadotril (created by M. Sobocińska in ChemSketch application)

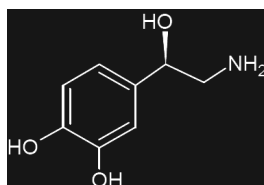
2.5. ENKEFALINY JAKO NEUROMEDIATORY I NEUROMODULATORY ORAZ ICH FUNKCJA W CHOROBY PARKINSONA

Enkefaliny pełnią funkcje neuromediatorów i neuromodulatorów, ze względu na swoją obecność w zakończeniach presynaptycznych i postsynaptycznych neuronów (Rys. 5) [7].

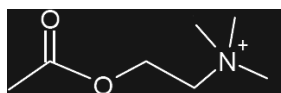


Rysunek 5. Struktura synapsy chemicznej (wykonała M. Sobocińska)
 Figure 5. Structure of chemical synapse (created by M. Sobocińska)

Ich oddziaływanie z zakończeniami presynaptycznymi skutkuje hiperpolaryzacją błony postsynaptycznej. Met-enkefalina hamuje wydzielanie neuroprzekaźnika z błony presynaptycznej powodując hiperpolaryzację komórek nerwów zwojowych. Enkefaliny hamują wydzielanie neuroprzekaźników takich jak: noradrenalina (Rys. 6) poprzez aktywację receptorów μ w skrawkach kory mózgu, acetylocholina (Rys. 7) poprzez aktywację receptorów δ w skrawkach prążkowiec [7].



Rysunek 6. Wzór strukturalny noradrenaliny (wykonała M. Sobocińska w programie ChemSketch)
 Figure 6. Structural formula noradrenaline (created by M. Sobocińska in ChemSketch application)



Rysunek 7. Wzór strukturalny acetylocholine (wykonała M. Sobocińska w programie ChemSketch)
 Figure 7. Structural formula acetylcholine (created by M. Sobocińska in ChemSketch application)

Regulują uwalnianie dopaminy w prążkowie oraz w jądrze półleżącym poprzez aktywację receptorów κ [7, 25]. Dopamina odpowiada za prawidłowe przewodzenie impulsów nerwowych, w szczególności związanych z napięciem mięśni i regulacją ruchów. Przyczyną choroby Parkinsona jest stopniowe zmniejszanie się ilości dopaminy w mózgu, wskutek obumierania komórek wytwarzających dopaminę [26].

Neuroaktywne peptydy takie jak enkefaliny pomagają w prawidłowej neurotransmisji w jądrze podstawowym. Prawdopodobnie duża ilość enkefalin znajdująca się w zwojach podstawy mózgu decyduje o selektywności procesów degradacyjnych. Met- i Leu-enkefalina mogą być swojego rodzaju markerami choroby Parkinsona. U osób z chorobą Parkinsona obserwuje się znaczny niedobór Met- i Leu-enkefaliny w prążkowie na poziomie 50% oraz Met-enkefaliny w istocie szarej na poziomie aż 90%, co przekłada się na niedobór dopaminy w tych obszarach mózgu [27].

Postuluje się również, że układ dopaminergiczny reguluje wydzielanie neuroprzekazników o udowodnionym działaniu immunomodulacyjnym. Stwierdzono, że obniżenie stężenia dopaminy w układzie nigrostriatalnym powoduje znamienne podwyższenie ilości mRNA Met-enkefaliny i pro-enkefaliny w prążkowie [28].

2.6. WPŁYW ENKEFALIN NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY – WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWE ENKEFALIN

Met-enkefalina bierze udział w regulacji systemu immunologicznego [29]. Często nazywana jest opioidowym czynnikiem wzrostu (ang. *opioid growth factor*, OGF), ponieważ pełni ważną rolę w regulacji układu odpornościowego, stymuluje wzrost komórek odpornościowych (kontrolując przyrost limfocytów T i B), wpływa na migrację monocytów, limfocytów, neutrofilii, odpowiada za regenerację tkanek oraz aktywuje receptor OGF [29, 30]. Kompleks OGF-receptor przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie bierze udział w regulacji wzrostu komórek, podziale komórkowym, gojeniu ran [31]. Zwiększenie aktywności receptora OGF stymuluje oddziaływanie opioidowego czynnika wzrostu z receptorem. Powoduje to hamowanie podziałów komórek nowotworowych. Wykazano, że podawanie OGF hamuje wzrost komórek nowotworowych umożliwiając jednocześnie zachodzenie mechanizmów odpornościowych z udziałem makrofagów oraz limfocytów [31, 32].

Badania przeprowadzone w latach 80. wykazały, że podanie enkefalin hamuje rozwój nowotworu pierwotnego oraz hamuje proces przerzutowania komórek czerniaka linii B16-BL6 do płuc po podskórnej implementacji u myszy [33]. Dodatkowo zaobserwowano zwiększenie aktywności komórek typu NK (ang. *natural killer*) pełniących ważną rolę w procesach przeciwnowotworowych [34]. Jak dotąd potwierdzono hamujący wpływ OGF na rozwój raka: piersi, jajników, jelita grubego, trzustki, płuc oraz hepatoblastomy. Obserwowany efekt przeciwnowotworowy okazał się w wielu badaniach odwracalny w obecności antagonisty receptorów opioidowych jakim jest nalokson [33]. Jak również dowiedziono, że Met-enkefalina

produkowana przez komórki rakowe jelita grubego może tłumić odpowiedź immunologiczną organizmu sprzyjając w ten sposób dalszemu namnażaniu komórek nowotworu [32].

PODSUMOWANIE

Doniesienia literaturowe potwierdzone w badaniach na zwierzętach i ludziach wskazują na wszechstronną użyteczność enkefalin w leczeniu różnego pochodzenia chronicznego bólu, zmian behawioralnych, stanów zapalnych, infekcji bakteryjnych czy wirusowych. Enkefaliny mogą być markerami w diagnostyce m.in. nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD), przewlekłej niewydolności serca oraz choroby Parkinsona. Udokumentowane zostało działanie przeciwnowotworowe enkefalin zarówno cytotoksyczne jak i antyproliferacyjne. Natomiast odwracalny efekt przeciwnowotworowy enkefalin stanowi podstawę do podjęcia badań zmierzających ku określeniu potencjału przeciwnowotworowego analogów endogennych enkefalin odpornych na działanie antagonistów receptorów opioidowych.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana z BMN 2016: 538-8646-B086-15, 538-8646-B086-16.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E.J. Simon, M.J. Hiller, I. Edelman, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1973, **70**, 1947.
- [2] B.L. Kieffer, *Prog. Neurobiol.*, 2002, **66**, 5.
- [3] J. Hughes, *Brain Res.*, 1975, **88**, 295.
- [4] A. Koneru, S. Satyanarayana, S. Rizwan, *Global J. Pharmacol.*, 200, **3**, 149.
- [5] A.T. Słominski, M.A. Zmijewski, B. Zbytek, A.A. Brożyna, J. Granese, A. Pisarchik, A. Szczesniowski, D.J. Tobin, *J. Invest Dermatol.*, 2011, **131**, 613.
- [6] K. Brogden, J. Guthmiller, M. Salzet, M. Zaslof, *Nat. Immunol.*, 2005, **6**, 558.
- [7] C. Janice, P.D. Froehlich, *Res. Health*, 1997, **2**, 132.
- [8] G. Klupińska, E. Walecka-Kapica, A. Moskwa, *Terapia*, 2005, **6**, 45.
- [9] B.D. Shivers, R.E. Harlan, G.J. Romano, R.D. Howells, D.W. Pfaff, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1986, **83**, 6221.
- [10] O.W.V. van den Brink, L.M. Delbridge, F.L. Rosenfeldt, D. Penny, D.S. Esmore, D. Quick, D.M. Kaye S. Pepe, *Heart Lung Circ.*, 2003, **12**, 178.
- [11] A. Janecka, J. Fichna, T. Janecki, *Curr Top Med. Chem.*, 2004, **4**, 1.
- [12] A.M. Konecka, *Postępy Biochemii*, PWN, Z. Zielińska (Red.), 1980, **26**, 443.
- [13] B. Antkowiak, M. Kowalczyk, *Neur. Neurochir. Pol.*, 1998, **3**, 81.
- [14] S. Tordjman, M. Carlier, D. Cohen, F. Cesselin, S. Bourgoin, N. Colas-Linhart, A. Petiet, F. Perez-Diaz, M. Hamon, P.L. Roubertoux, *Behav. Genet.*, 2003, **33**, 529.
- [15] J.D. Belluzzi, N. Grant, V. Garsky, D. Sarantakis, D.C. Wise, L. Stein, *Nature*, 1976, **260**, 625.

-
- [16] H. Mizoguchi, M. Nariti, J.P. Kampine, L.F. Tseng, *Life Sci.*, 1997, **61**, 81.
- [17] G. Feuerstein, A.L. Siren, *Isi Atlas Sci. Pharmacol.*, 1987, 280.
- [18] W. Simon, K. Schaz, U. Ganten, G. Stock, K.H. Schlorandd, D. Ganten, *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1978, **55**, 237.
- [19] M. Ouellette, L. Brakier-Gingras, *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 1988, **155**, 449.
- [20] J.M. Hao, S.W. Rabkin, *Am. J. Physiol.*, 1997, **272**, 885.
- [21] J.L. Martinez, S.B. Weinberger, G. Schulteis, *Behav. Neurol. Biol.*, 1988, **49**, 192.
- [22] L. Finkiewicz-Murawiejska, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 1998, **42**, 543.
- [23] D. Owczarek, D. Cibor, T. Mach, A. Cieśla, K. Pierzchała-Koziec, K. Sałapa, B. Kuśnierz-Cabała, *Adv. Med. Sci.*, 2011, **56**, 158.
- [24] A. Czech, *Przew Lek*, 2003, **6**, 155.
- [25] C.P. Weingarten, M.H. Sundman, P. Hivkey, N. Chen, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2015, **59**, 16.
- [26] P. Huot, S.H. Fox, J.M. Brotchie, *Prog. Neuro.*, 2011, **95**, 163.
- [27] A. Fernandez, M.L. de Ceballos, S. Rose, P. Jenner, C.D. Marsden, *Brain*, 1996, **119**, 823.
- [28] D.B. Jankovic, D. Maric, *Int. J. Neurosci.*, 1990, **51**, 167.
- [29] T. Isayama, P.J. McLaughlin, I.S. Zagon, *Brain Res.*, 1991, **544**, 79.
- [30] M. Salzet, A. Tasiemski, *Dev. Comp.*, 2001, **25**, 177.
- [31] Y. Guo, L. Wang, Z. Zhou, M. Wang, R. Liu, L. Wang, Q. Jiang, L. Song, *Fish Shellfish Immunol.*, 2013; **34**: 1228.
- [32] H. Ohmori, K. Fujii, T. Ssahira, *Cancer Sci.*, 2009, **100**, 497.
- [33] A.J. Murgo, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, **75**, 341.
- [34] R.E. Faith, A.J. Murgo, *Brain Behav. Immun.*, 1988, **2**, 114.

Praca wpływęna do Redakcji 12 stycznia 2017