

Farmakologiczne podstawy unieruchamiania zwierząt

BOGDAN FELIKS KANIA

Katedra Fizjologii, Biochemii, Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Nowoursynowska 166, 02-787 Warszawa

Kania B. F.

Neuropharmacological aspects of immobilizing animals

Summary

This paper presents the history of applying (yar curare, tube curare, calabash curare), and classifying the effects of myorelaxant drugs as well as their cellular mechanisms. Their mode of functioning, transmission and binding sites as well as the activity of different drugs on nicotinic cholinergic receptors of the neuromuscular junction are discussed. The paper also includes specific clinical aspects (surgical pre-medication, intubations, catching, immobilizing and translocation of the animals) of myorelaxant drugs.

Keywords: immobilization, animals

Związki chemiczne zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane (*myorelaxantia*) stosowane klinicznie działają poprzez obniżenie lub zahamowanie wiązania się acetylcholiny (ACh) – endogennego transmittora układu cholinergicznego – z receptorem cholinergicznym zwanym nikotynowym typu N₂ na somatycznej płytce nerwowo-mięśniowej (motor end plate). Tak się dzieje w motorycznym obwodowym układzie nerwowym o elementach wykonawczych niezbędnych do koordynacji skurczu dowolnego kończących się we wrzecionach mięśni somatycznych. W stanach fizjologicznych ACh pobudza ten receptor prowadząc do depolaryzacji błony mięśniowej i przekazania stanu pobudzenia ruchowego na mięśnie poprzecznie prążkowane. Wynikiem działania środków zwiotczających jest porażenie mięśni somatycznych i ich rozluźnienie (*myorelaxatio*). Środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe często są stosowane jako leki wprowadzające w znieczuleniu ogólnym (*anaesthesia generalis*) dla ułatwienia zabiegu intubacji tchawicy, rozluźnienia mięśni ściany jamy brzusznej, zabiegów ortopedycznych oraz jako premedykacja chirurgiczna dla uzyskania wyrównanego znieczulenia ogólnego, poprzez zmniejszenie ilości środka znieczulającego koniecznie niezbędnej do osiągnięcia stanu anestezji ogólnej (dawniej nazywanej narkozą chirurgiczną). Następnym klinicznym działaniem tych związków jest unieruchomienie zwierzęcia, niezdolność do szybkiego ruchu lub poruszania się w ogóle, z pełnym zwiotczeniem mięśni i położeniem się zwierzęcia (immobilizatio) w celu wykonania na nim zabiegów pielęgnacyjnych, ortopedycznych czy leczniczych lub translokacji zwierząt na znaczne odległości przy zachowanym w pełni komforcie psychiczno-fizycznym. Dla tych ostatnich z ww. celów, zwłaszcza u zwierząt nie udomowionych, zaleca się środki grupy neuroleptycz-

no-analgetycznej, które powodują często osiągnięcie stanu zwierzęcia, w którym nie koryguje ono nadawanej mu niefizjologicznej postawy przy zachowanym odruchu utrzymania postawy i zachowanej sile mięśniowej, często też przy ograniczonej świadomości zwierzęcia i zmniejszonej reakcji na bodźce środowiskowe w tym też reakcji na ból (neuroleptanalgeza – NLA).

Budowa i podział środków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane

Leki zwiotczające mięśnie są zbudowane z grup chemicznych tak ułożonych przestrzennie, że mogą się one wiązać z cholinergicznym receptorem nikotynowym (ryc. 1). Środki te działają całkiem odmiennie od ACh – endogennego agonisty receptora nikotynowego. Jedna grupa tych leków zajmuje miejsca receptorne (tak jak czyni to ACh), ale ich nie pobudza. Są więc te leki kompetycyjnymi antagonistami receptora nikotynowego. Druga grupa środków zwiotczających mięśnie prążkowane działa w sposób bardziej skomplikowany. W początkowej fazie działania depolaryzują one receptor nikotynowy podobnie do ACh. W drugim etapie działania powodują zaś blokowanie cholinergicznych receptorów typu nikotynowego.

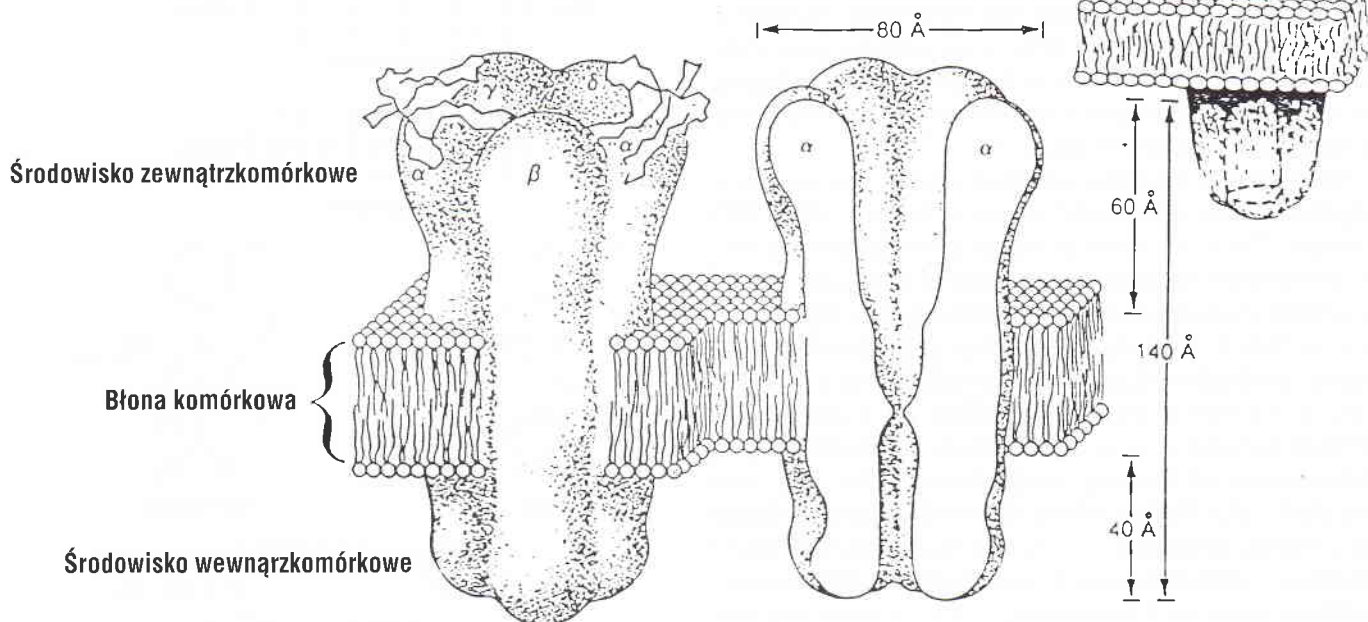
Bovet (2) dzieli leki zwiotczające mięśnie somatyczne w oparciu o właściwości wynikające z ich ogólnej budowy chemicznej na dwie grupy:

- związki o dużej, zbitej i sztywnej cząsteczce zwane pachykurarowymi, do których należą δ -tubokuraryna, dimetyltubokuraryna, trimetyltubokuraryna, galamina i pankuronium. Wszystkie one powodują kompetycyjny blok niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny) receptora nikotynowego płytki motorycznej),
- związki o długiej, cienkiej i wiotkiej cząsteczce – zwane środkami leptokurarowymi – ułatwiającej dowolne zmiany wiązań z receptorem. Do substancji tych

należą dekametonium i sukcylnylcholina. Wszystkie one powodują blok depolaryzacyjny receptorów cholinergiczných typu nikotynowego na płycie motorycznej w mięśniach somatycznych.

Dychotomia w zasadniczej budowie przestrzennej wymienionych związków stanowi po części wyjaśnienie przyczyny odmiennych działań leków kompetycyjnych i depolaryzujących na nikotynowy receptor cholinergiczný płytki motorycznej mięśni szkieletowych.

ładowanymi ujemnie miejscami wychwytu (receptorami) powoduje zwiększenie przepływu jonów Na^+ do wnętrza komórki, a wypływ jonów K^+ do środowiska zewnątrzkomórkowego, zgodnie z ich gradientami stężeń. Zmiany stężeń jonów po-



Ryc. 1. Schemat budowy cholinergicznego receptora typu nikotynowego.

Receptory zawierają naładowane ujemnie anionowe miejsca wychwytu oddzielone od siebie o stałą odległość. Te ujemnie naładowane miejsca są podstawą dla elektrostatycznego wiązania się z receptorami dodatnio naładowanej, kationowej części ACh i związków egzogennych. Wysycenie, związane się ACh z ujemnie naładowanymi miejscami wychwytu (receptorami) pobudza, zwiększa napływ jonów Na^+ oraz wypływ jonów K^+ zgodnie z różnicą ich gradientów stężeń, co prowadzi do depolaryzacji błony postsynaptycznej. Wysycenie tych miejsc związkami kompetycyjnymi o budowie zwartej cząsteczki (kurarynami) stabilizuje receptory tak by z trudem mogło dojść do otwierania się porów błonowych.

Leki depolaryzujące (leptokuraryny) początkowo działają podobnie do ACh. Z racji swego luźnego utkania strukturalnego one powodują początkowo pobudzenie kanału jonowego ale z kilku powodów wywołują permanentne krótkie wyładowania (zwarćcie) receptora tak, by dodatkowe zmiany w potencjale elektrycznym nie następowały.

Niedawno izolowano nikotynowy receptor cholinergiczný z elektrycznego węgorka (Taylor 1990) i elektrycznej rozgwiazdy (Unwin 1988) oraz mięśni szkieletowych ssaków (Dolly 1977). Neurotoksyna kobry α -bungarotoksyna wiąże się nieodwracalnie i wysoce specyficznie z miejscami wychwytu dla ligandów receptora nikotynowego. Toksyna ta znakowana radioizotopem pozwoliła na istotne odkrycia w zakresie izolacji i charakterystyki receptora nikotynowego (Kistler i wsp. 1982).

Nikotynowe receptory cholinergiczne mają asymetryczną cząsteczkę pentameryczną ($8 \times 14 \text{ nm}$) o masie około 250 kDa, która przenika dwuwarstwową błonę postsynaptyczną. Receptor składa się z 4 podjednostek w układzie stechiometrycznym $\alpha_2\beta\gamma\delta$. W mięśniach zwierząt dorosłych układ ten zmienia się na $\alpha_2\beta\epsilon\delta$. Główne miejsca wiązania ligandów (ACh i innych związków) zawierają podjednostki α .

Budowa receptora cholinergicznego typu nikotynowego (N_2)

Receptory, wśród różnych cech budowy, zawierają naładowane ujemnie miejsca wiązania znajdujące się w stałych odległościach od siebie. Miejsca te mają podstawowe znaczenie, bowiem wiązaniem elektrostatycznym wiąże się z nimi kationowa czyli naładowana dodatnio amoniowa część ACh oraz egzogenne związki chemiczne, w tym leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane będące ligandami tego receptora. Nazwa receptorów pochodzi od głównego ligandu egzogennego, jakim jest nikotyna (22), choć pobudza go też endogenna ACh. Związanie się ACh z na-

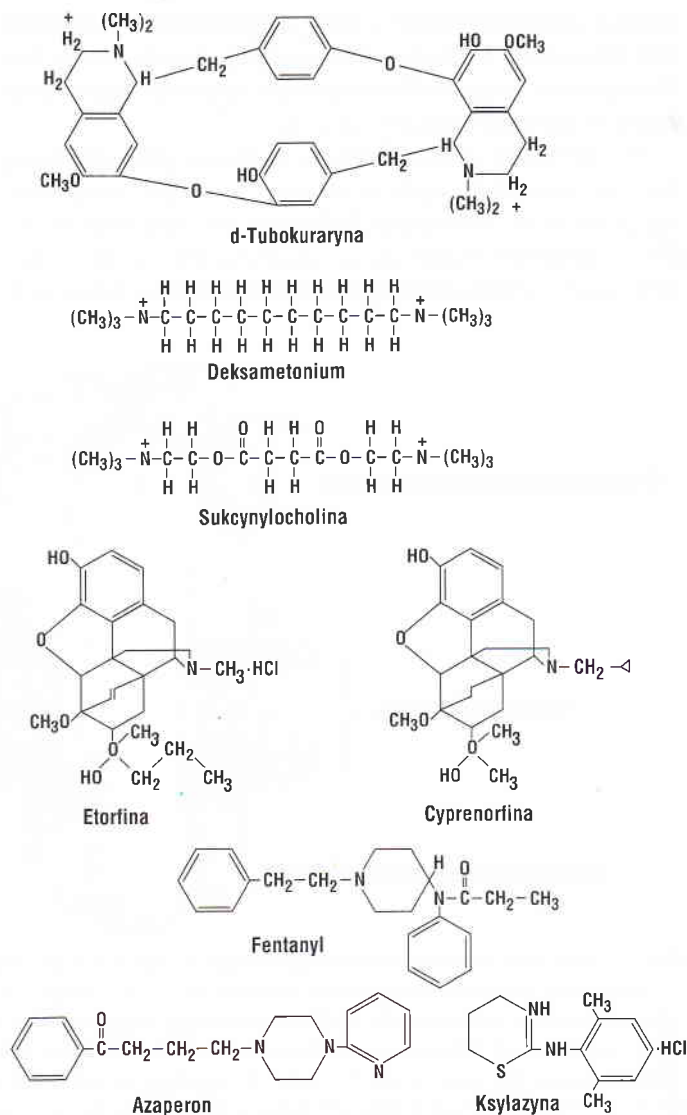
wodują z kolei wyzwolenie się potencjału pobudzenia błonowego (depolaryzacji). Wysycenie tych miejsc receptorowych przez związki kompetycyjne o sztywnej cząsteczce stabilizuje receptory tak, że pory błonowe niełatwo jest uczynić. W tych warunkach nie dochodzi do depolaryzacji elementów postsynaptycznych. Depolaryzujące leki zwiotczające, z kolei, początkowo działają podobnie do ACh. Z racji miękkiej cząsteczki, związki te wyzwala najpierw pobudzenie kanałów receptorowych, ale z jakichś powodów powodują tylko trwające krótko wyładowania (pobudzenia) receptora, a następnie działają też polaryzująco na płytkę nerwowo-mięśniową. Działanie to utrzymuje się

przez czas działania leku. Tak więc, w tym czasie niemożliwe są dodatkowe zmiany potencjału elektrycznego.

Różne grupy badaczy wyizolowały nikotynowy receptor cholinergiczny z elektrycznego węgorza i elektrycznej rozgwiazdy (18, 19, 21) jak również z mięśni szkieletowych ssaków (3). α -bungarotoksyna, neurotoksyna zawarta w jadzie kobry wiąże się nieodwracalnie – mając przy tym wysoki stopień powinowactwa – z miejscami receptora nikotynowego rozpoznawanymi przez ligandy. Toksyna ta, oznakowana pierwiastkiem radioaktywnym, przyczyniła się do osiągnięcia znaczącego postępu w izolowaniu i charakterystyce receptora nikotynowego (16).

Nikotynowy receptor cholinergiczny jest cząsteczką pentamerową, asymetryczną ($8 \times 14 \text{ nm} = 80 \times 140^\circ$) o masie 250 kDa, która przebija dwuwarstwową błonę postsynaptyczną (ryc. 1). Receptor składa się z 5 oddzielnych podjednostek w stechiometrycznym układzie $\alpha_2\beta\gamma\delta$. U dorosłych zwierząt podjednostkę γ zastępuje podjednostka ϵ . Podjednostki β oraz γ są związane z nikotynowymi receptorami ACh połączenia nerwowo-mięśniowego w mięśniach szkieletowych. Sklonowano już dziewięć podjednostek α ($\alpha_1 - \alpha_9$) oraz trzy β ($\beta_2 - \beta_4$). Każda z podjednostek receptora składa się z części zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej oraz z sekwencji aminokwasów hydrofobowych, które są najpewniej warstwą wbudowaną w dwuwarstwową błonę komórkową (19). *In vivo*, pentameryczny receptor nikotynowy określono jako dimer lub podwójny (parzysty), bowiem występuje jako kompleks z dwoma przylegającymi do siebie receptorami połączonymi przez wiązanie disiarczkowe pomiędzy dwoma podjednostkami δ . Pięć podjednostek każdego z monomerów kompleksu receptora to podłużne (wydłużone), a umiejscowione prostopadłe do błony postsynaptycznej monomery (23), które są rozmieszczone na obwodzie centralnego kanału, tworząc wokół niego coś na kształt rozety (ryc. 1). Centralny kanał kompleksu receptora przebijający błonę komórkową to wcześniej wymieniony por błonowy, przez który przepływają jony w wyniku pobudzenia receptora przez agonistę. Za miejsca wychwytu dla agonistów i antagonistów uważa się podjednostki α (16). ACh wiążąc się z podjednostką α receptora pobudza go, natomiast wysycenie tego samego miejsca przez antagonistę skutecznie zapobiega pobudzeniu receptora. Mięśnie somatyczne zostaną porażone albo w konsekwencji działania leków blokujących kompetycyjnie (niedepolaryzujących) receptory nikotynowe, albo po przejściowym pobudzeniu tych receptorów przez środki zwiotczające mięśnie typu depolaryzującego.

Budowa chemiczna niektórych, często stosowanych leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane zamieszczona jest na ryc. 2. Wykazuje ona różnice w budowie obwodowych środków zwiotczających mięśnie o działaniu typu polaryzującego (kompetycyjnego) oraz substancji o działaniu zwiotczającym mię-



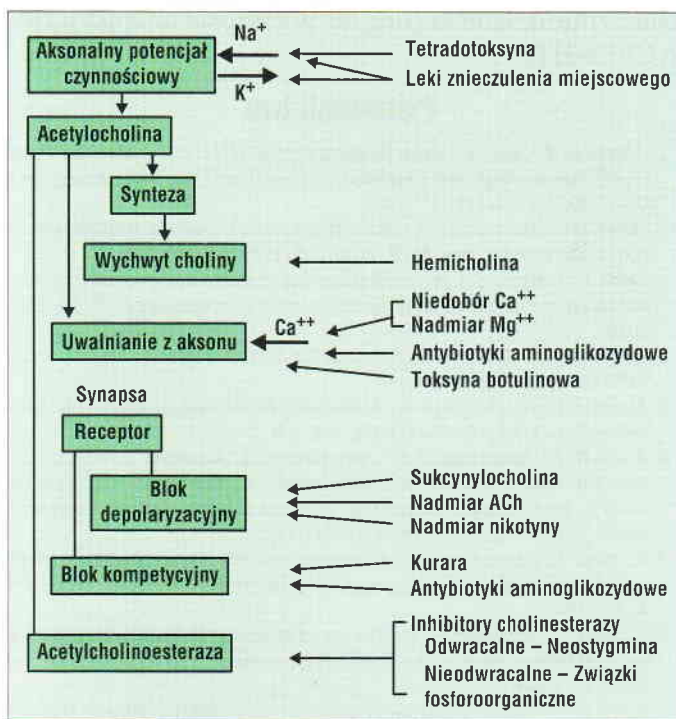
Ryc. 2. Wzory strukturalne niektórych środków zwiotczających mięśnie i obezwładniających stosowanych u zwierząt

śnie somatyczne typu depolaryzującego oraz wskazuje na środki zwiotczające o działaniu ośrodkowym.

Wpływ leków na przewodność impulsów do złącza nerwowo-mięśniowego (płytko ruchowa, motoryczna)

Złącze nerwowo-mięśniowe (płytko ruchowa) jest dość wrażliwe na działanie wybiórczych (selektywnych) środków farmakologicznych. Różnego rodzaju leki, toksyny, trucizny, elektrolity i inne czynniki mogą w różnym stopniu zmieniać syntezę, gromadzenie, uwalnianie, wiązanie receptorowe oraz rozkład ACh. Kilka ważnych czynników zmieniających przewodność cholinergiczną zamieszczono na ryc. 3.

ACh znajdująca się w puli pozaneuronalnej jest szybko rozkładana przez EACh, enzym znajdujący się w okolicy zakończenia złącza nerwowo-mięśniowego. Częściowo ACh może być wchłaniana zwrotnie przez elementy presynaptyczne neuronu, jednak duże jej ilości gromadzą się po uwolnieniu na błonie postsynaptycznej (4, 5). Depolaryzacja błony postsynaptycznej powodowana przez ACh może być mierzona jako zmiana potencjału elektrycznego okolicy złącza



Ryc. 3. Miejsca działania niektórych środków farmakologicznych na somatyczną płytkę ruchową (synapsę). Tetrodoksyna i saksitoksyna unieczynniają kanały Na^+ . Środki znieczulające miejscowo blokują kanały Na^+ i K^+ . Hemicholina blokuje neuronalny wychwyt choline, co uniemożliwia syntezę ACh. Brak Ca^{++} lub nadmiar Mg^{++} obniża uwalnianie ACh. Aminoglikozydy również hamują zależne od Ca^{++} uwalnianie ACh.

nerwowo-mięśniowego (płytki motorycznej), tj. potencjał płytkowy. Jeśli potencjał płytkowy przekracza poziom progowy, to wyzwala on potencjał czynnościowy mięśnia, prowadzący do natychmiastowej depolaryzacji znajdujących się obok pól błony postsynaptycznej. Następnie potencjał czynnościowy mięśnia rozprzestrzenia się wzdłuż pozostałej części błony komórki mięśniowej. Skurcz mięśnia szkieletowego jest inicjowany przez potencjał czynnościowy mięśnia powodujący uwolnienie Ca^{2+} do cytoplazmy komórki ze znajdującej się w jej wnętrzu siateczki sarkoplazmatycznej. Zwiększone stężenie wolnej wewnątrzkomórkowej frakcji jonów Ca^{2+} wiąże się z receptorem wapniowym mięśnia, jakim jest troponina, białkowy składnik tropomiozyny, która uniemożliwia ślizganie się filamentów aktyny i miozyny w czasie stanu spoczynkowego mięśnia. Jony wapniowe wiążąc się z receptorem specyficznym, czyli troponiną, pozbawiają ją tego działania hamującego skurcz mięśnia. Dochodzi natomiast do powstawania wiązań krzyżowych pomiędzy aktyną i miozyną, i ślizgania się ich filamentów względem siebie, co manifestuje się skurczem włókien mięśniowych i całych mięśni. Miniaturowe potencjały płytki motorycznej są odzwierciedleniem podprogowych depolaryzacji okolicy płytki ruchowej, które są uzależnione od spontanicznego uwalniania się małych ilości ACh. Jednakże potencjały te nie wywołują skurczu mięśniowego.

Bardziej skomplikowane są mechanizmy działania środków zwiótczających mięśnie o działaniu na poziomie rdzeniowym (*synaptoplegica*) i nadrdzeniowym, które hamują czynność motorycznych neuronów wstawkowych (interneuronów) w rogach brzusznych odcinka piersiowo-lędźwiowego rdzenia kręgowego. Do środków tej grupy należą m.in. mefenezyna, baklofen, pochodne benzodiazepiny (BDA) czy ksylidynotiazyna. Podawane same *per se* nie wykazują doskonałego działania miorelaksacyjnego, a jedynie satysfakcjonujące klinicystów (6-11).

Najbardziej skomplikowane mechanizmy działania powstrzymujące poruszanie się zwierząt są udziałem specjalnej grupy środków, które obok hamowania odruchów polisynaptycznych rdzenia kręgowego (rompun, opioidy, fentanyl), zwłaszcza gdy je podano w wysokich dawkach, hamują transmisję w podkorowych strukturach motorycznych. Są to środki z grupy *immobilizantia* o działaniu podkorowo-rdzeniowym typu fenotiazyny (acepromazyna), butyrofenonu (azaperon), ksylidynotiazyny (ksylazyna), endoetenooripawiny (etorfina) czy piperydyny (fentanyl), (12-15, 20). Substancje te stosowane są pojedynczo, a częściej w zespołach środków neuroleptycznych z analgetykami o działaniu narkotycznym i atropiną pod nazwą zespołów neuroleptyczno-analgetycznych (Immobyl, Thalamonal). Mechanizm obezwładniającego działania tych środków polega na ingerencji w centralną strukturę układu pozapiramidowego jaką stanowi *corpus striatum* czyli ciało prążkowane zwane też *striopallidum*. To wyłączenie tej struktury z całego układu szlaków i dróg motorycznych tego układu przerywa transmisję impulsów ruchowych z ośrodków centralnych na obwód. Powoduje to w konsekwencji zaburzenia w koordynacji i zdolności inicjowania ruchów dowolnych, a zwłaszcza poruszania się zwierząt. Zwierzęta tracą napęd motoryczny. Przy zachowanym często odruchu utrzymania postawy i zachowanej sile mięśniowej, zwierzęta nie koordynują nadawanej im wymuszonej, niefizjologicznej postawy (15). Leki te działają głównie poprzez zaburzenia przekaźnictwa współczulnego i cholinergicznego impulsów odpowiedzialnych za przekaźnictwo motorycznej impulsacji eferentnej.

Wprawdzie w ośrodkowym układzie nerwowym wymienia się już dzisiaj tak zwane wewnątrzmożgowe układy nerwowe, takie jak norepinefrynergiczne (miejsca sinawego i nakrywki śródmózgowia boczne), dopaminergiczne (mezostriałny i mezo limbiczny), epinefrynergiczny, serotonergiczne, cholecystokinowe, cholinergiczne, GABA-ergiczne i wiele innych, to najważniejsze dla działania immobilizującego środków są szlaki DA-, NE-, 5-HT oraz ACh-ergiczne. Środki te działają poprzez blokowanie receptorów pre- i postsynaptycznych (neuroleptyki), pobudzanie receptorów presynaptycznych (opioidy) czy poprzez stymulację receptorów α_2 -adrenergicznych (ksylidynotiazyny), (13, 14).

Centralna struktura układu pozapiramidowego połączona bezpośrednio z substancją czarną zawiera prawie 90% ośrodkowych receptorów dopaminergicznych, cholinergicznych i wysokie stężenie receptorów serotonergicznym. Zmiana interakcji pomiędzy czółowymi endogennymi ligandami tych typów receptorów decydować ma o działaniu obezwładniającym leków u zwierząt. Te złożone mechanizmy neuralne można wyjaśnić na podstawie roli DA i ACh w centralnej strukturze układu pozapiramidowego jako układu podstawowego dla aktywności motorycznej, a zwłaszcza lokomocji u zwierząt (15).

Budowę receptorów nikotynowych typu N_2 (powiązanych z białkiem G), których ligandem jest ACh przedstawiono już wcześniej (1, 3). Współdziałające z nimi w przekaźnictwie impulsów motorycznych receptory DA-ergiczne mają charakter odmiennych w budowie i przeciwstawnych w efektach klinicznych. Objawami klinicznymi dysfunkcji lub hamowania czynności struktur dopaminergicznych jest triada: spastyczne skurcze (spastic flexion), drżenia mięśniowe (body tremors) i sztywność mięśniowa (rigidity). Zespół tych objawów towarzyszy zarówno działaniu opioidów jak i neuroleptyków stosowanych w pełnych dawkach (15) oraz w chorobie Parkinsona u ludzi (17).

Stwierdzany klinicznie stan obezwładnienia polekowego u zwierząt jest następstwem blokowania ośrodkowych receptorów DA-ergicznych pre- i postsynaptycznych w prążkowie i strukturach limbicznych przez neuroleptyki. W wyniku blokady tych receptorów dochodzi do nasilenia metabolizmu DA i jej braku na receptorach (9, 10, 13-15). W tym samym czasie – w następstwie blokowania receptorów presynaptycznych DA – dochodzi do zmasowanego uwalniania GABA, który dodatkowo wpływa hamująco na czynność postsynaptycznych receptorów DA-ergicznych, przerywając transmisję impulsów motorycznych do ośrodków niżej leżących (15). W tych warunkach zaobserwować można przewagę składowej cholinergicznej układu pozapiramidowego, która ogranicza lub hamuje motorykę pod postacią pozapiramidowego zespołu parkinsonoidalnego zwanego tutaj katalepsią. Opioidy natomiast, powodują też katalepsję i obezwładnienie u zwierząt podobne, a nawet silniejsze niż neuroleptyki, w wyniku pobudzającego działania na receptory DA-ergiczne presynaptyczne struktur podkorowych oraz hamującego działania na motoryczne odruchy polisynaptyczne rdzenia kręgowego. Pobudzający wpływ opioidów na DA-ergiczne elementy presynaptyczne struktur motorycznych układu pozapiramidowego powoduje hamowanie uwalniania DA i nagromadzenie się jej wewnątrz neuronów w postaci zmagazynowanej (13). Paradoksalnie więc nie dochodzi do bilansowania dominujących wpływów ACh w warunkach równoczesnego nagromadzenia się dużych stężeń DA w tych samych strukturach mózgowia (13-15). Stan kliniczny zwierzęcia przypomina więc obezwładnienie poneuroleptyczne, ale o odmiennym me-

chanizmie działania choć też w zakresie interakcji DA/ACh+5-HT.

Piśmiennictwo

1. Adams H. R.: Neuromuscular blocking agents. W: H. R. Adams (Red.) Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State Univ. Press/Ames, Iowa, USA 1995, s. 134-137.
2. Bovet D.: Some aspects of relationship between chemical constitution and curare-like activity. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1951, 54, 407-437.
3. Dolly J. O., Barnard E. A.: Purification and characterisation of an acetylcholine receptor from mammalian skeletal muscle. Biochemistry 1977, 16, 5053-5060.
4. Hucho F., Jarv J., Weise C.: Substrate binding sites in acetylcholinesterase. TIPS 1991, 12, 422-426.
5. Inestrosa N. C., Perelman A.: Association of acetylcholinesterase with the cell surface. J. Membr. Biol. 1990, 118, 1-9.
6. Kania B. F., Teuchmann J. K., Piwowarczyk S., Krasiński Z.: Badania nad immobilizującym działaniem chlorowodoru etorfiny (M 99) na Bison Bonasus L. oraz antagonizowanie tego działania chlorowodorciem cyprenorfiny (M 285). Przegl. Zool. 1973, 17, 242-247.
7. Kania B. F., Teuchmann J. K.: Chlorowodorek etorfiny (M 99) nowy lek dla immobilizacji żubra europejskiego (Bison Bonasus L.). Nowości Wet. 1974, 4, 227-234.
8. Kania B. F., Teuchmann J. K.: The use of etorphine hydrochloride (M 99) as an immobilizing agent in the European Bison (Bison Bonasus L.) Zool. Pol. 1975, 25, 85-98.
9. Kania B. F.: Studies on the mechanism of postetorphine catalepsy. Modyfying effect of amphetamine, apomorphine and L-DOPA on postetorphine changes in concentrations of dopamine (DA) and norepinephrine (NE) in CNS of rats. Acta Physiol. Pol. 1979, 30, 279-287.
10. Kania B. F.: Studies on the mechanism of postetorphine catalepsy. Effects of clotiapine, haloperidol and rompun on postetorphine changes in concentrations of dopamine and norepinephrine in central nervous system of rats. Acta Physiol. Pol. 1980, 31, 9-16.
11. Kania B. F., Sumiński E., Kossakowski J.: Przydatność kliniczna zespołu z etorfiny, rompunu i atropiny dla żubrów. Przegl. Zool. 1982, 26, 225-234.
12. Kania B. F., Sumiński E., Kossakowski J.: An effective immobilizing agent for hybrids of European bison and domestic cattle. Acta Theriol. 1985, 30, 435-444.
13. Kania B. F.: Presynaptic stimulation of dopaminergic CNS structures in sheep as a mechanism of immobilizing action of Immobyl (fentanyl + azaperone). Res. Vet. Sci. 1985a, 38, 179-183.
14. Kania B. F.: Neurochemical changes in brain and spinal cord of sheep: as a basis for the immobilizing action of etorphine. J. South Afr. Vet. Assoc. 1985b, 56, 89-92.
15. Kania B. F.: Udział układu pozapiramidowego w mechanizmach obezwładniającego działania etorfiny i fentanylu u owcy i świni. Dział Wyd. SGGW, Warszawa 1985c, s. 67.
16. Kistler J., Stroud R. M.: Structure and function of an acetylcholine receptor. Biophys. J. 1982, 37, 371-383.
17. Kostowski W.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1998, s. 724, 772-782.
18. Taylor P.: Agent acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. W: A. G. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor (red.) The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Pergamon Press 1960, s. 131-149.
19. Taylor P.: Agent acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. W: A. G. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, P. Taylor (Red.) The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Pergamon Press 1990, s. 166-186.
20. Teuchmann J. K., Kania B. F.: The effects of etorphine, fentanyl and morphine on norepinephrine and dopamine concentrations in the striatum of rat. Acta Physiol. Pol. 1977, 28, 107-112.
21. Unwin N., Toyoshima C., Kublaek E.: Arrangement of the acetylcholine receptor subunits in the resting and desensitized status determined by cryoelectromicroscopy of crystalized Torpedo postsynaptic membranes. J. Cell Biol. 1988, 107, 1123-1138.
22. Watling K. J., Kebabian J. W., Neumeyer J. L.: The RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction. Res. Biochem. Int., One Strathmore Road, Natick, MA, USA 1995, s. 4-7.
23. Watling K. J.: The RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction. 3rd ed. Res. Biochem. Int., One Strathmore Road, Natick, MA, USA 1998, ss. 4-5.