

Rola ośrodkowych receptorów κ -opioidergicznych w aktywności mioelektrycznej ściany żołądka owcy

BOGDAN F. KANIA, MAŁGORZATA WIELGOSZ

Pracownia Fizjofarmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Kania B. F., Wielgosz M.

Role of central κ -opioid receptors in the myoelectrical spike burst activity of the stomach wall in sheep

Summary

The aim of study was to evaluate the participation of central κ -opioidergic receptors in the modulatory/inhibitory effect of compound U 50,488H, a highly selective κ -opioid receptor agonist, on the spike burst activity of the rumen, reticulum and antrum prior to and 10 min after a one-minute *i.c.v.* infusion of norbinaltorphimine, a competitive κ -opioid receptor antagonist, in conscious sheep. U 50,488H was infused *i.c.v.* at doses of 0.1, 0.25 and 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ b.w., norbinaltorphimine at doses 10 times higher. All the doses of U 50,488H infused *i.c.v.* nonsignificantly changed myoelectrical activity of the wall of the rumen, reticulum and antrum. The effects of U 50,488H were not changed by norbinaltorphimine previously infused at doses of 1.0, 2.5 and 10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ b.w. (i.e. at doses 10 times higher than U 50,488H). The results obtained indicate that central κ -opioid receptors did not participate in any action on myoelectrical activity of forestomachs and antrum in sheep.

Keywords: κ -agonist, U 50,488H, κ -antagonist, norbinaltorphimine, gastric motility, sheep

Badania prowadzone w minionych latach (5, 8, 9, 20, 24) wykazały hamujący wpływ wprowadzanych ośrodkowo (*i.c.v.*) specyficznych agonistów receptorów opioidowych typu μ (morfina, DAGO) oraz δ (DPDPE) i κ (U 50,488H) na motorykę przewodu pokarmowego u zwierząt mono- bądź poligastrycznych. Fakt, że dynorfina zastosowana *i.c.v.* w stresie akustycznym skracała czas cyklu MMC w żołądku głodzonych psów, nie świadczy o hamującym wpływie receptora κ , gdyż dynorfina swe działania agonistyczne wywiera w 33,2% na receptory μ , w 16,6% na receptory δ oraz tylko w 49,8% na receptory κ . Powodowała natomiast istotne zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi zwierząt. Jest więc niespecyficznym agonistą tego typu receptora opioidowego (18).

Hamowanie transportu treści żołądkowo-jelitowej przez *i.c.v.* infuzje opioidów jest następstwem pobudzenia receptorów μ , a nie δ czy κ u myszy (16, 26) i szczurów (13-15). Według Improta i Broccarda (3), agonista receptorów δ_2 nie wpływa na opróżnianie żołądka.

Pobudzenie ośrodkowego receptora typu κ infundowaną *i.c.v.* etylketocyclazocyną nie wpływa na przechodzenie treści żołądkowo-jelitowej (15), a morfina tranzyt ten hamowała. Pobudzenie ośrodkowego receptora opioidowego typu κ przez substancję o sym-

bolu U 50,488H – znacznie bardziej specyficzną od etylketocyclazocyny dla receptora κ – nie wpływa na motorykę odźwiernika szczura (24) i psa (1). Sugerowało to, że receptory μ , a nie κ znajdujące się tuż obok komory bocznej mózgu biorą udział w hamowaniu pasażu treści jelitowej. Ruckebusch i wsp. (20) stwierdzili, że agoniści receptora typu μ oraz δ po iniekcji *i.c.v.* działają hamująco przez długi czas na motorykę żwacza i czepca u owcy. Wyniki te potwierdzili inni autorzy (4-6, 8).

Rola ośrodkowego receptora opioidowego typu κ w modulowaniu motoryki przedżołądków u owcy ciągle jeszcze nie jest wyjaśniona, ponieważ jedni autorzy (20) stwierdzali pobudzające działania tego typu receptora na motorykę czepca, a inni (7) jej hamowanie po *i.c.v.* stosowaniu agonistów tego typu receptora. Jest to tym bardziej istotne, że u innych gatunków zwierząt nie stwierdzono udziału tej klasy receptora w modulowaniu perystaltyki przewodu pokarmowego zwierząt w stanie zachowanej homeostazy organizmu (2, 17).

Postanowiono zatem określić ośrodkowy wpływ U 50,488 – agonisty specyficznego receptora opioidowego typu κ – jak też norbinaltorfimy – wysoce specyficznego, nowoczesnego antagonisty tego typu receptora – na motorykę żołądka owcy oraz specyficz-

ność działań tych substancji, stosując dodatkowo antagonistę w premedykacji (przed agonistą).

Material i metody

Zwierzęta. Obserwacje przeprowadzono na 8 dorosłych owcach, mieszańcach, samicach w okresie bezruijowym (*anoestrus*) o masie ciała 40-45 kg. W 48 h po odjęciu karmy zwierzęta znieczulono tiopentalenem (Nesdonal 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c., Rhône-Merieux, Lyon) i implantowano w ściany mięśniówki czepca, dogrzebietowego i doogonowego worka żwacza oraz trawieńca (4 cm od odźwiernika) wg metody opisaną poprzednio (9) dwie pary niechromowanych elektrod (170 cm długości i 80 μm średnicy), z 3 cm odizolowaną końcówką. Wolne końcówki elektrod wyprowadzono na zewnątrz przez powłoki brzuszne na prawym boku ściany brzusznej zwierzęcia. W czasie tego samego znieczulenia ogólnego implantowano na stałe stalowe kaniule nierdzewne o długości 29 mm i o średnicy 2 mm do bocznej komory mózgu (prawej lub/i lewej) 10 mm poniżej bregmy i 5 mm bocznie od szwu pośrodkowego wg metody opisaną wcześniej (23). Bezpośrednio po zakończonych zabiegach zwierzęta otrzymywały *i.m.* ketaminę (20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c.) oraz zestaw z benzylprokainowej penicyliny (30 000 I.U. $\cdot\text{kg}^{-1}$) + dihydrostreptomycyny siarczanu (10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) + prednizolonu octan (1,2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c.) *i.m.* przez 5 kolejnych dni. Po ustąpieniu znieczulenia ogólnego każde zwierzę umieszczono w klatce metabolicznej, indywidualnie, na okres 10 dni, po którym przystępowano do wykonywania doświadczeń. Temperatura pomieszczenia wynosiła 18-22°C.

Elektromiografia. Mioelektryczną czynność żołądka określano w 10 dni po zabiegu chirurgicznym i implantacji elektrod (19). Rejestrowano ją każdorazowo przez 360 min. na papierze EEG (Rega XII, Alvar, Montereuille) przy stałym czasie (0,3 s) i szybkości przesuwu papieru 2,23 $\text{cm}\cdot\text{min}^{-1}$. Częstotliwość wyładowań (w odcinkach liczonych na 5 lub 15 min.) odpowiadających skurczom czepca, żwacza i trawieńca obliczano bezpośrednio z zarejestrowanych wyładowań na papierze w ciągu 120 min. przed i przez 240 min. po zakończeniu infuzji substancji.

Odczynniki. U 50,488H (masa cząsteczkowa (MW) = 465,4, Research Biochemicals (RBI), Natick, MA) oraz norbinaltorfimy chlorowodorek (nor-Binaltorphimine hydrochloride – nor-BNI, MW = 734,71, Sigma-Aldrich Chemie, München GmbH, Deutschland) rozpuszczano w 100 μl 0,9% NaCl (roztwór fizjologiczny) i wstrzykiwano *i.c.v.*: U 50,488H w dawkach 0,10, 0,25 i 1,0, a norbinaltorfiminę w dawkach 0,50, 1,25 oraz 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. w ciągu 1 min.

Przeprowadzenie doświadczeń. Badania wykonano w oparciu o pozwolenie III Lokalnej Komisji Etycznej (Nr 154/04). Każde zwierzę było przyzwyczajane do przebywania w klatce metabolicznej przez 14 dni poprzedzających początek eksperymentów. Antagonistę stosowano 10 min. przed infuzją agonisty. Każdy eksperyment wykonywano sekwencyjnie 4 razy na każdym zwierzęciu w odstępach 1-tygodniowych. Ta sama substancja była stosowana ośmiokrotnie w 30 min. po zidentyfikowaniu III fazy jelitowego mioelektrycznego zespołu wędrującego (MMC). Pierwsze doświadczenie stanowiło infuzję 100 μl 0,9% roztworu NaCl. Drugie – infuzję samego κ -agonisty

w dawkach 0,1, 0,25 i 1,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c., trzecie – infuzję samego κ -antagonisty norbinaltorfimy w dawkach 0,5, 2,5 i 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. oraz czwarte – infuzję antagonisty na 10 min. przed infuzją κ -agonisty (w wym. zakresach dawek). W tym celu najpierw stosowano do komory bocznej mózgu owcy antagonistę receptora κ -opioidegergicznego, a po 10 min. wstrzykiwano kompetycyjnego jego agonistę i oceniano ich wpływ na mioelektryczną aktywność czepca, żwacza i trawieńca rejestrowaną przy użyciu wielokanałowego EEG przez 180 min.

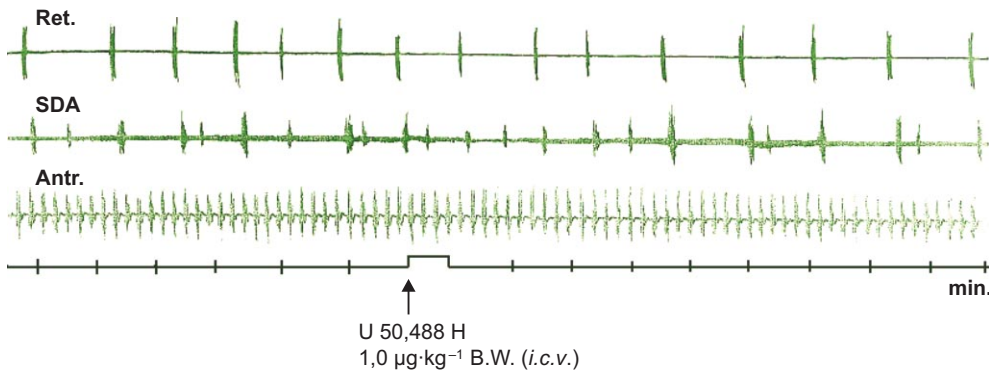
Analiza statystyczna. Dla porównania średnich wyników w grupach doświadczalnych i kontrolnych zastosowano dwuczynnikową analizę wariacji (ANOVA) i porównano testem Tukeya. Różnice pomiędzy grupami badanymi i kontrolnymi uznawano za istotne przy poziomie $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

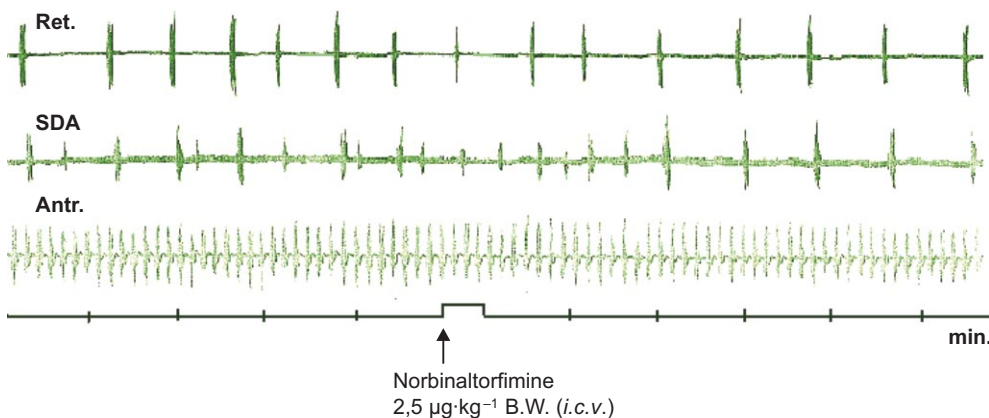
U 50,488H – specyficzny agonista receptora κ -opioidegergicznego – infundowany *i.c.v.* w ciągu 1 min. w dawkach 0,1, 0,25 i 1,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. nie powodował statystycznie znamiennych zmian w aktywności mioelektrycznej ściany mięśniowej żwacza, czepca i trawieńca. Średnia liczba pierwszych skurczów żwacza w kontroli wynosiła bowiem 1,53 c/min., a w ciągu 60 min. po infuzji agonisty 1,26 c/min. ($p \geq 0,05$, ryc. 1 i 5). U 50,488H nie zmieniła też aktywności motorycznej czepca. Średnia liczba pierwszych skurczów w kontroli wynosiła bowiem 1,06 c/min. i 1,15 c/min. przez 60 min. po infuzji agonisty ($p \geq 0,05$, ryc. 1 i 4). Dokomorowa infuzja U 50,488H nie zmieniła istotnie motoryki trawieńca owcy. W kontroli liczba ta wynosiła bowiem 6,8 c/min., a przez 60 min. po infuzji agonisty 6,08 c/min. ($p \geq 0,05$, ryc. 1 i 6).

Dokomorowa infuzja samej norbinaltorfimy – wysoce specyficznego antagonisty receptora κ -opioidegergicznego – w dawkach 0,5, 2,5 i 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. nie wpływała istotnie na aktywność mioelektryczną badanych przedżołądków i trawieńca (ryc. 2). Średnia liczba skurczów czepca wynosiła bowiem 0,99 c/min. w kontroli oraz 0,94 c/min. przez 60 min. po infuzji antagonisty. Średnia liczba skurczów żwacza wynosiła 1,33 c/min. w kontroli oraz 1,17 c/min. przez 60 min. po infuzji antagonisty, a średnia liczba skurczów trawieńca w kontroli wynosiła 6,48 c/min. w kontroli oraz 6,5 c/min. przez 60 min. po infuzji norbinaltorfimy ($p \geq 0,05$ ryc. 2 i 6).

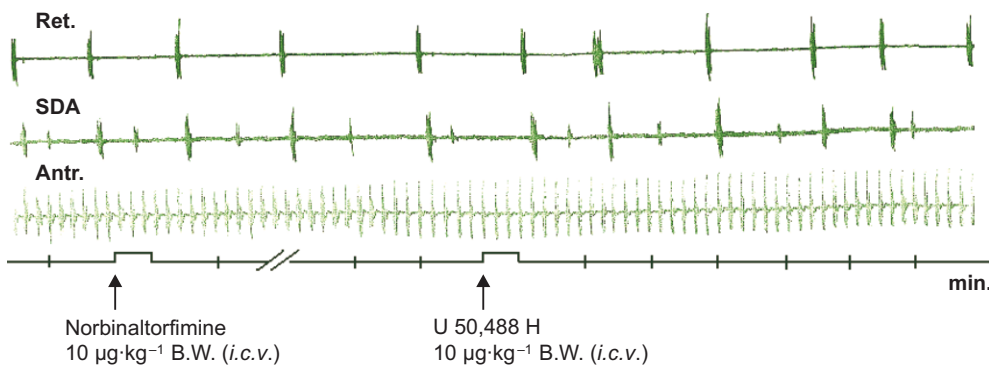
Trwająca 10 min. *i.c.v.* premedykacja norbinaltorfiminą infundowaną w dawkach dziesięciokrotnie wyższych od U 50,488H również nie zmieniła istotnie aktywności mioelektrycznej ścian mięśniowych czepca, żwacza i trawieńca, rejestrowanej przez 120 min. po zakończeniu infuzji testowanych środków (ryc. 3). Średnie skurczów wynosiły bowiem: czepca w kontroli (po zastosowanej norbinaltorfiminie) 0,96 c/min. i 1,08 c/min. przez 60 min. po infuzji U 50,488H; żwacza 1,43 c/min. w kontroli oraz 1,15 c/min. przez 60 min. po infuzji agonisty oraz trawieńca 6,51 c/min. w kontroli oraz 6,42 c/min. przez 60 min. po infuzji



Ryc. 1. Wpływ 1 min. infuzji *i.c.v.* U 50,488H w dawce $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. na elektromiogramy rejestrowane z mięśniówki czepca (Ret.), dogrzbietowego worka żwacza (SDA) oraz trawieńca (Antr.). Czas – 1 minuta



Ryc. 2. Wpływ 1 min. infuzji *i.c.v.* norbinaltorfimine w dawce $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. na elektromiogramy czepca (Ret.), dogrzbietowego worka żwacza (SDA) oraz trawieńca (Antr.). Czas – 1 minuta



Ryc. 3. Brak zmian działania U 50,488H infundowanego *i.c.v.* w dawce $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej czepca (Ret.), dogrzbietowego worka żwacza (SDA) oraz trawieńca (Antr.) po infundowanej *i.c.v.* 10 min. wcześniej norbinaltorfimine w dawce $10,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. Czas – 1 minuta

agonisty ($p \geq 0,05$, ryc. 4-6). Dowodzi to faktu, że norbinaltorfimina jako wysoce kompetycyjny antagonistą ośrodkowego receptora κ -opiodowego, jak też sam U 50,488H – agonista tego receptora – nie zmieniały aktywności mioelektrycznej ścian przedżołądków i trawieńca u owcy z zachowaną świadomością, mimo że oba preparaty miały najnowszy numer serii producenta oraz były aktywne jeszcze dwa lata po zakończeniu przeprowadzanych eksperymentów. Według danych piśmiennictwa (18), U 50,488H jest wybiórczym, silnie działającym agonistą specyficznym (75%

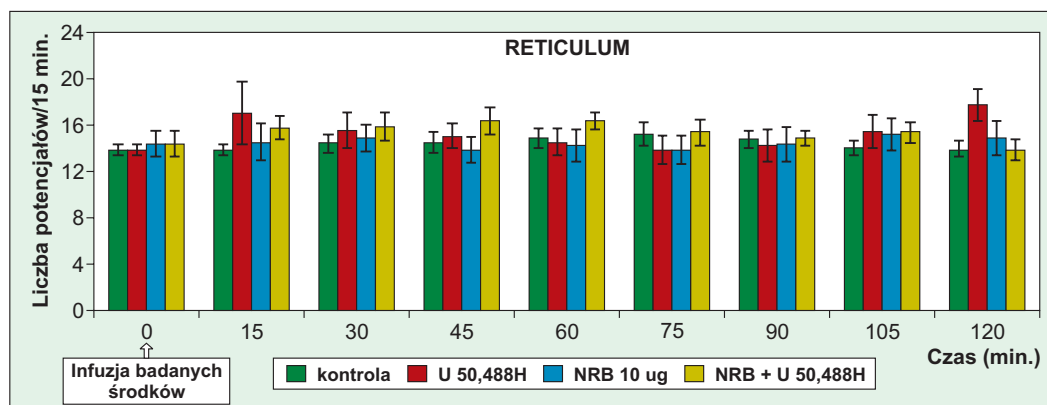
wiązania receptorowego), a norbinaltorfimina podobnie wysoce specyficznym antagonistą (75%) ośrodkowego receptora κ -opiodowego.

Otrzymane wyniki świadczą o braku efektu ośrodkowego receptora κ -opiodowego po *i.c.v.* stosowaniu jego agonisty w dawkach 0,1, 0,25 i $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. stoją w jawnej sprzeczności z wynikami uzyskanymi już przez Ruckebusch i wsp. (23), również po *i.c.v.* stosowaniu U 50,488H w dawce $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. Stwierdzili oni pobudzające działanie tej substancji na motorykę czepca u owcy. Z kolei Maas i wsp. (10) stwierdzili hamowanie amplitudy skurczów fazowych żwacza po *i.c.v.* stosowaniu normorfiny (μ -agonista), pentazocyny (κ -agonista) oraz etorfiny (δ -agonista) u kóz. Wyniki te mogły świadczyć o jednokowej ośrodkowej roli hamującej aktywność fazową amplitudy skurczów żwacza po stymulacji wszystkich typów ośrodkowego receptora opiodowego, pod warunkiem, że pentazocyna jest specyficznym agonistą receptora κ -opiodowego. Takie twierdzenie jest nie do przyjęcia, ponieważ to obwodowy układ opiodowy wraz ze swymi receptorami modulują jedynie amplitudę skurczów przedżołądków, nie wpływając na ich cykliczność. Iniekcje normorfiny (agonista receptora typu μ), oraz Leu- i Metenkefalin (agoniści receptora δ) do tętnicy trzewnej zmniejszały amplitudę skurczów żwacza, a nie wpływały na jego aktyw-

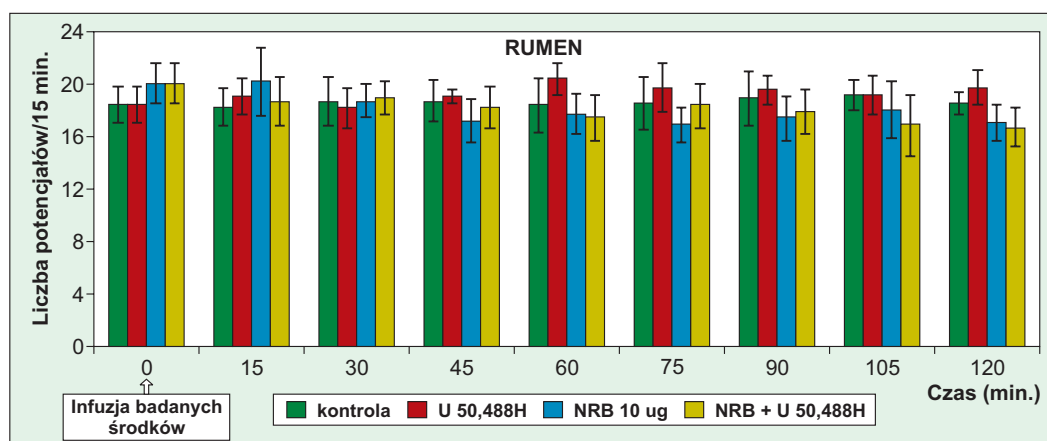
ność fazową. Wstrzyknięte natomiast do tętnicy szyjnej wspólnej w tych samych dawkach hamowały zarówno amplitudę, jak i fazowość skurczów przedżołądków (11). Tak więc modulację skurczów fazowych regulują opioidy *via* ośrodkowy układ nerwowy, a amplituda tych skurczów modulowana jest zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo (21).

Konkludując, ośrodkowy receptor opiodergiczny typu kappa uczestniczy w działaniach analgetycznych na poziomie rdzenia kręgowego oraz ponadrdzeniowym (22) oraz efektach psychotomimetycznych i dys-

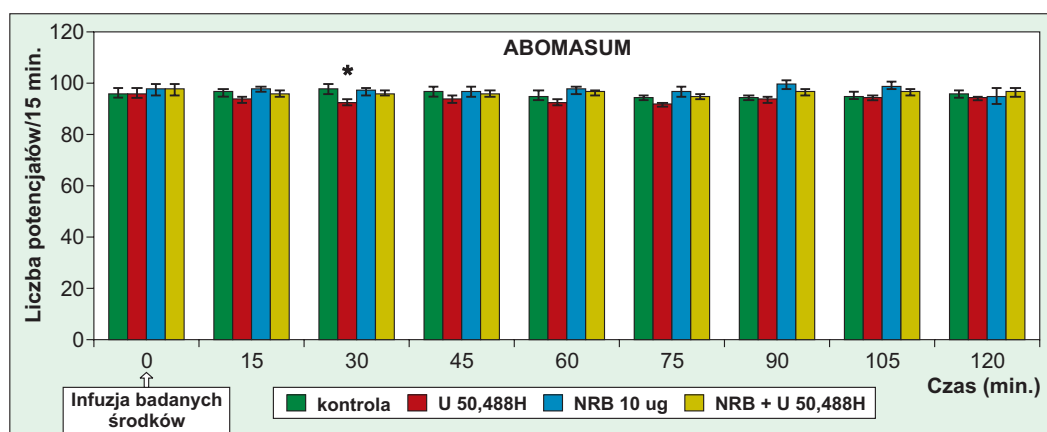
forycznych (12), a nie w modulacji aktywności mioelektrycznej żołądka u owcy z zachowaną świadomością. Nie ma to żadnego związku z uwzględnianiem różnych wzorów mioelektrycznych w zależności od fazy aktywności trawiennej, gdyż powszechnie stosuje się model w tego typu opracowaniach polegający na wprowadzaniu *i.c.v.* testowanych substancji w 30 minut po zakończeniu III fazy wędrującego jelitowego zespołu mioelektrycznego (MMC). Uzyskane wyniki świadczące o braku ośrodkowego wpływu substancji specyficznych dla receptora typu kappa na motorykę żołądka owcy nasuwają kilka przypuszczeń. Głównie jest takie, iż w warunkach utrzymującej się homeostazy organizmu badane preparaty są objętne dla testowanych zwierząt albo zastosowano zbyt małe dawki do wywołania działania tych substancji. Jednakże inni autorzy (23) stwierdzali ewidentne działania, mimo że przeciwstawne, po stosowaniu podobnych dawek U 50,488H. Następowo bowiem hamowanie aktywności fazowej skurczów żwacza u kóz a pobudzenie motoryki czepca po *i.c.v.* infuzji U 50,488H u owiec. Inną możliwością interpretacyjną uzyskanych danych jest brak aktywności biologicznej testowanych substancji. Stanowiłoby to ewenement w prowadzeniu analiz nad specyficznymi agonistami i blokerami receptorów opioidergicznych, tym bardziej, że testowane preparaty pochodziły z renomowanych firm, ich biologiczna aktywność została przez te fir-



Ryc. 4. Wpływ infundowanych *i.c.v.*: 0,9% NaCl w objętości 100 μl *in toto*, U 50,488H w dawce $1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ m.c., norbinaltorfimy w dawce $10 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ m.c. oraz U 50,488H infundowanego po 10 min. od infuzji norbinaltorfimy (w ww. dawkach) na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej czepca. Wyniki przedstawiono jako liczbę potencjałów/15 min. ($n = 6 \pm \text{SEM}$, $^x - p \leq 0,05$). Czas – w minutach



Ryc. 5. Wpływ infundowanych *i.c.v.*: 0,9% NaCl w objętości 100 μl *in toto*, U 50,488H w dawce $1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ m.c., norbinaltorfimy w dawce $10 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ m.c. oraz U 50,488H infundowanego po 10 min. od infuzji norbinaltorfimy (w ww. dawkach) na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej żwacza. Wyniki przedstawiono jako liczbę potencjałów/15 min. ($n = 6 \pm \text{SEM}$, $^x - p \leq 0,05$). Czas – w minutach



Ryc. 6. Wpływ infundowanych *i.c.v.*: 0,9% NaCl w objętości 100 μl *in toto*, U 50,488H w dawce $1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ m.c., norbinaltorfimy w dawce $10 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ m.c. oraz U 50,488H infundowanego po 10 min. od infuzji norbinaltorfimy (w ww. dawkach) na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej trawieńca. Wyniki przedstawiono jako liczbę potencjałów/15 min. ($n = 6 \pm \text{SEM}$, $^x - p \leq 0,05$). Czas – w minutach

my określona i posiadały certyfikaty ważności upływające dopiero po 2 latach od terminu zakończenia eksperymentów.

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, że ośrodkowe receptory κ -opioიდowe nie uczestniczą w działaniu modulacyjnym aktywności mioelektrycznej przedżołądków i trawienia u owiec z zachowaną świadomością.

Piśmiennictwo

- Buño L., Fioramonti J., Hondé C., Fargeas M. J., Primi M. P.: Central and peripheral control of gastrointestinal and colonic motility by endogenous opiates in conscious dogs. *Gastroenterol.* 1985, 88, 549-556.
- Galligan J. J., Morsberg R., Hurst V., Hruby V. J., Burks T. F.: Cerebral delta opioid receptors mediate analgesia but not intestinal motor effects of intracerebroventricularly administered opioids. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1984, 229, 641-648.
- Improt G., Broccardo M.: Effect of selective mu 1, mu 2 and delta 2 opioid receptor agonists on gastric function in the rat. *Neuropharmacol.* 1994, 33, 977-981.
- Kania B. F.: Hypothalamus involvement in the reticulo-rumen motor and behavioural disturbances induced by morphine in sheep. *Vet. Res.* 1994, 18, 123-132.
- Kania B. F.: Induced inhibition of reticulo-rumen motility via central opioid mechanism in sheep. *Small Rum. Res.* 1992b, 9, 157-166.
- Kania B. F.: Inhibition of reticulo-rumen motility by gamma-endorphin in sheep. *Small Rum. Res.* 1991, 6, 267-277.
- Kania B. F.: Modulujący wpływ podwzgórza oraz opioიდów na motorykę przedżołądków u owcy. *Rozprawy Naukowe i Monografie.* Wyd. SGGW, Warszawa 1992 c.
- Kania B. F.: Opioid inhibitory control of the ruminant stomach motility: functional importance of the hypothalamus. *J. Vet. Med.* 1992a, A 39, 445-452.
- Kania B. F., Brikas P., Buño L., Fioramonti J., Zaremba-Rutkowska M.: The evaluation of the role of CCK in the opioid modulation of the motility of the gastrointestinal tract in sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 1999, 22, 153-160.
- Maas C. L., van Duin C. T. M., Woutersen-van Nijanten F. M. A.: Similar action of proposed mu, kappa and delta opioid receptor agonists on cyclical ruminal motility in conscious goats, [w]: Maas C. L. (red.): *Modulation of Forestomach motility in Small Ruminants.* Praca dokt., Utrecht Univ., The Netherlands 1984, 25-34.
- Miert A. S. J. P. A. M. van, Maas C. L.: Modulation of reticulo-ruminal motility in goats and sheep by opioid mechanisms. *Can. J. Anim. Sci.* 1984, 64 Suppl., 8-10.
- Pfeiffer A., Brantl V., Herz A., Emrich H. M.: Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science* 1986, 233, 774-776.
- Parolaro D., Crema G., Sala M., Santagostino A., Giagnoni G., Cori E.: Intestinal effect and analgesia: evidence for different involvement of opioid receptor subtypes in periaqueductal gray matter. *Eur. J. Pharmacol.* 1986, 120, 95-99.
- Parolaro D., Sala M., Gori E.: Effect of intracerebroventricular administration of morphine upon intestinal motility in rat and its antagonism with naloxone. *Eur. J. Pharmacol.* 1977, 46, 329-338.
- Porreca F., Cowan A., Raffa R. B., Tallarida R. J.: Ketazocines and morphine: effects on gastrointestinal transit after central and peripheral administration. *Life Sci.* 1983, 32, 1785-1790.
- Porreca F., Heyman J. S., Mosberg H. I., Omnaas J. R., Vaught J. L.: Role of mu and delta receptors in the supraspinal and spinal analgesic effects of [D-Pen2, D-Pen5]enkephalin in mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, 241, 393-400.
- Porreca F., Mosberg J., Hurst R., Hruby V. J., Burks T. F.: Roles of mu, delta and kappa opioid receptors in spinal and supraspinal mediation of gastrointestinal transit effects and hot-plate analgesia in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984, 230, 341-348.
- Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J.: Opioid receptors, [w]: Rang and Dale's *Pharmacology.* 6th Ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2007, 588-589.
- Ruckebusch J.: The electrical activity of the digestive tract of the sheep as an indication of mechanical events in the various regions. *J. Physiol.* 1970, 210, 857-882.
- Ruckebusch J., Bardon T., Pairet M.: Opioid control of the ruminant stomach motility: Functional importance of μ , κ and δ receptors. *Life Sci.* 1984, 35, 1731-1738.
- Ruckebusch J., Soldani G.: Opioid effects of gastrointestinal motor and secretory function, [w]: van Miert A. S. J. P. A. M., Bogaert M. and Debackere M. T. P. (red.): *Comparative Veterinary Pharmacology, Toxicology and Therapy.* MTPP Press Limited, Kluwer Acad. Publ. Group, Lancaster/Boston/The Hague/Dordrecht 1985, 467-476.
- Schiller P. W.: Opioid peptide-derived analgesics. *AAPS Journal* 2005, 07, E560-E565.
- Sorraing J. M., Fioramonti J., Buño L., Eno J.: Central and peripheral serotonergic control of forestomach motility in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1985, 8, 312-319.
- Tsuchida D., Fukuda H., Koda K., Miyazaki M., Pappas T. N., Takahashi T.: Central effect of mu-opioid agonists on antral motility in conscious rats. *Brain Res.* 2004, 1024, 244-250.
- Waldhoer M., Bartlett S. E., Whistler J. I.: Opioid receptors. *Annu. Rev. Biochem.* 2004, 73, 953-990.
- Ward S. J., Takemori A. E.: Relative involvement of receptor subtypes in opioid-induced inhibition of gastrointestinal transit in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983, 224, 359-363.

Adres autora: prof. dr hab. Bogdan F. Kania, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa; e-mail: bogdan_kania@sggw.pl