

Wpływ antagonisty glutaminianergicznego receptora metabotropowego mGluR1 na aktywność czepco-żwacza w teście doświadczalnego rozciągania ściany okrężnicy u owcy

BOGDAN F. KANIA, MAŁGORZATA WIELGOSZ*

Uniwersyteckie Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR, Katedra Hodowli Trzody Chlewnej i Małych Przeżuwaczy, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt UR im. Hugona Kołłątaja w Krakowie, Al. Mickiewicza 21, 31-121 Kraków

*Katedra Chorób Wewnętrznych Dużych Zwierząt z Kliniką, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 100, 02-776 Warszawa

Kania B. F., Wielgosz M.

Influence of metabotropic glutamate receptor 1 antagonist DL-AP3 on reticulo-ruminal motility and clinical/behavioral symptoms in experimental colonic distension in sheep

Summary

The aim of this study was defining relationships between a five minute episode of mechanical colonic distensions (CD) of different degrees, which were provoked by the insertion of a balloon filled with 150 and/or 200 ml of water (CD150 and/or CD200), and reticulo-ruminal motility changes, heart rate, respiration frequency as vegetative symptoms of the nociceptive effects. Furthermore, noting the influence of premedication by metabotropic glutamate receptor antagonist DL-AP3 i.c.v. 1 min. infusion in 3 different doses (4.0, 8.0 and 12.0 mg in toto) on the above symptoms in sheep.

The experiment was carried out in 4 series using 12 female sheep, Polish Merinos with fistula of dorsal sac of the rumen, in the anoestrus period. In the first series (6 animals as a control group) the animals had a 200 ml 0.9% NaCl i.c.v. infusion. In the second series (6 animals) they had a 5 min episode of CD by insertion of a balloon filled with 150 and/or 200 ml of water (CD150 and/or CD200). In the third series of the experiment 6 animals had an i.c.v. DL-AP3 infusion in 3 different doses (4.0, 8.0 or 12.0 mg in toto), every week. In the fourth series, the animals had i.c.v. DL-AP3 infusions in 3 different doses (4.0, 8.0 or 12.0 mg in toto) ten minutes before CD.

CD episodes of five min duration provoke a very repetitive, statistically significant increase of heart rate/min, reticulo-ruminal motility inhibition, and nociceptive symptoms intensity, and this can be a new model for testing potential analgesic substances and drugs for small ruminants. DL-AP3 racemate, a metabotropic glutamate receptor mGluR₁ antagonist, can be an alternative drug in jejunal pain when it is provoked by colonic distension in sheep.

Keywords: sheep, colonic distension, DL-AP3, rumen motility, clinical/behavioral symptoms

Eksperymentalne rozciąganie ściany okrężnicy (RO) u owcy powoduje ból jelitowy (trzewny), któremu towarzyszą zmiany neuroendokrynne (kortyzolemia, katecholaminemia), behawioralne oraz kliniczne, podobne do występujących w kolce jelitowej zwierząt gospodarskich oraz w zespole jelita drażliwego u człowieka (12).

Każdy czynnik nocyceptywny, zwłaszcza mający odpowiednie natężenie oraz utrzymujący się odpowiednio długo, może w narządach wewnętrznych oprócz dojmującego, trudno lokalizowanego bólu, wyzwać wymioty oraz inne zaburzenia wegetatyw-

ne (5, 6). Są to m.in. takie objawy, jak: tachykardia, lęk, beczenie, zgrzytanie zębami, hiperwentylacja, hiper- bądź hipoalgecja, hamowanie motoryki żołądka i/lub jelita (hamujący odruch trzewno-trzewny), katecholaminemia i kortyzolemia. Te same objawy mogą towarzyszyć działaniom czynnika stresogennego (14). Złuszczają te objawy wegetatywne są szczególnie dojmujące, pogarszające zarówno funkcje życiowe organizmu (wzdęcia, biegunki odawadniające), jak i dobrostan zwierząt (9, 17).

Dane piśmiennictwa wskazują na znaczącą rolę w transmisji i odczuwaniu działania bodźca nocycep-

tywnego metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (mGluR) zlokalizowanych zarówno w ośrodkowym, jak i jelitowym układzie nerwowym („mózg jelitowy”, układ nerwowy enteryczny) (7, 8). Szczególne znaczenie w przekazywaniu czucia bólu jelitowego np. u gryzoni odgrywają receptory metabotropowe grupy I, na którą składają się podtypy mGluR₁ oraz mGluR₃. Stymulacja receptorów mGluR grupy I powoduje aktywację głównie Gαq fosfolipazy C (11), a w konsekwencji nasilenie syntezy inozytolu-trifosforanu (IP₃) oraz diacylglicerolu (DAG) jako przekazników wtórnych. Ostatecznie dochodzi do nasilenia pobudliwości komórek postsynaptycznych-efektorowych i zwiększenia nocycepcji oraz nasilenia odczuwania bólu (13). Receptory metabotropowe bowiem (z wyjątkiem mGluR₆) rozmieszczone są na przebiegu neuralnych szlaków transmisyjnych bólu i partycypują w przekazywaniu jego czucia, zwłaszcza na wysokości zwojów grzbietowych rdzenia kręgowego (4) oraz jądra szlaku pasmowego (1). Nasilenie uwalniania glutaminianu lub nadczynność receptora mGluR grupy I zwiększają bowiem uwalnianie przekazników nocycepcji (10, 11).

Grupa I metabotropowych receptorów glutaminianergicznych mGluR jest zlokalizowana głównie postsynaptycznie w strukturach mózgowia (kora mózgu, prążkowie, jądra przegrody, hipokamp), rdzeniu kręgowym oraz w układzie nerwowym jelita (4), w tym neuronach czuciowych – np. u świnki morskiej – dających projekcję do OUN (1). Neurony czuciowe znajdują się w zwojach czuciowych cholinergicznym unerwiających przewód pokarmowy. W komórkach aferentnych nerwu błędnego dowiedziono ekspresji wszystkich III typów receptora mGluR (10). Young ze wsp. (15, 16) wykazali z kolei, że *i.c.v.* infuzja antagonisty receptora mGluR₅ hamuje pobudliwość mechaniczną receptorów ciśnienia stymulowanych przez rozciąganie żołądka u fretki. Dolan i Nolan (2, 3) natomiast stwierdzili ich udział w hiperalgezji pozapalnej u owcy oraz nadwrażliwość mechaniczną w następstwie zabiegu chirurgicznego na ścianie brzucha.

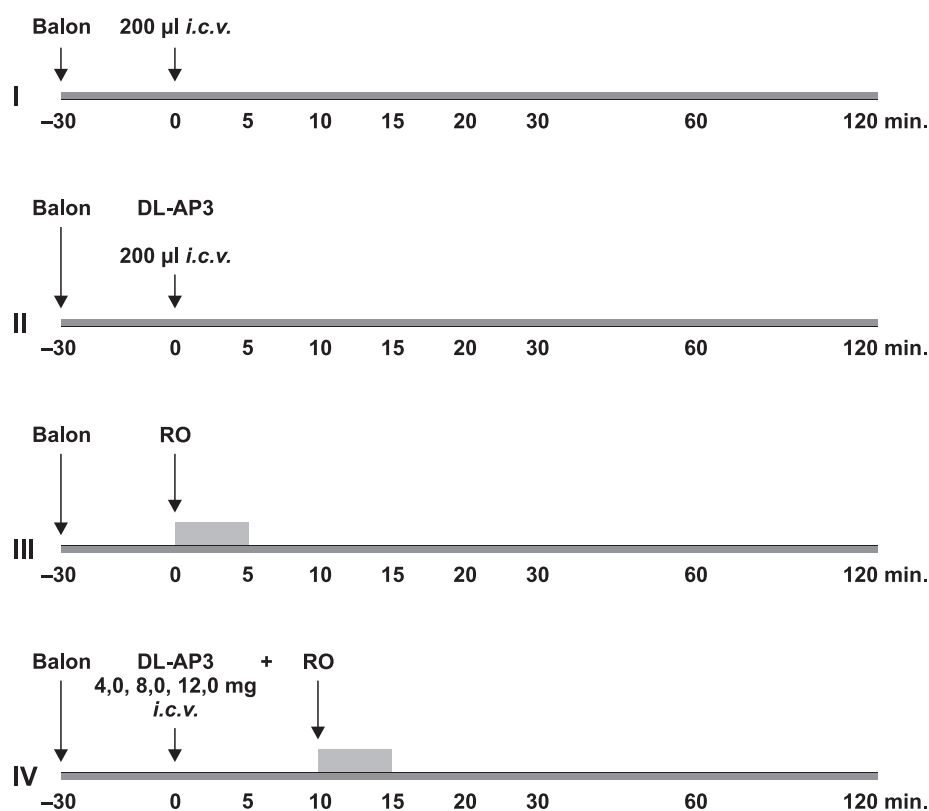
Biorąc powyższe pod uwagę celem badań było sprawdzenie hipotezy, czy racemiczny DL-AP3 jako antagonist receptoru mGluR₁ infundowany *i.c.v.* u owcy zapobiegnie bądź ograniczy podstawową przyczynę hamowania motoryki przedżołądków w kolce eksperymentalnej, powodowanej ostrym 5 min. rozciąganiem ściany okrężnicy (RO). Prowadzi ono do wystąpienia ostrych

wzdęć oraz bólu jelitowego w niespotykanej dojmującym natężeniu u ludzi i zwierząt.

Materiał i metody

Do doświadczeń podstawowych użyto 12 anestarylnych dorosłych maciorek rasy merynos polski. Doświadczenia wykonano w 4 seriach na grupie 6 zwierząt, używanych do eksperymentów w cotygodniowych powtórzeniach. Na 2,5 h przed rozpoczęciem doświadczenia zwierzęta przemieszczano z owczarni do kojców w pomieszczeniach, gdzie odbywał się eksperyment. Czas ten był wystarczający dla uspokojenia się zwierzęcia. Obserwacje behawioralne i kliniczne prowadzono wg takiego samego schematu: 0 min. – kontrola (przed RO), 5 min. – początek RO, 10 min. – zakończenie RO, 15, 30, 60 i 120 min. od czasu zakończenia RO. Dotyczyło to takich parametrów klinicznych, jak: liczba tętna, częstość oddechów/min. oraz liczba skurczów czepco-żwacza rejestrowanych przez cały czas doświadczenia *via* chroniczna przetoka do worka dogrzebietowego żwacza (zgodnie z metodyką opisaną wcześniej – 5). Rozszerzanie okrężnicy rozpoczynano zawsze w 5. min. trwania doświadczenia, a kończono w 10. min. (ryc. 1).

Seria pierwsza doświadczeń stanowiła drugą kontrolę (pierwszą stanowił czas 0 min. przed epizodem RO) i polegała na *i.c.v.* wstrzykiwaniu zwierzętom 200 μl 0,9% NaCl, ciągłej rejestracji motoryki czepco-żwacza oraz określaniu parametrów klinicznych i behawioralnych, bez epizodu rozciągania okrężnicy. Rozszerzanie okrężnicy rozpoczynano zawsze w 5. min. trwania eksperymentu, a kończono w 10. min. (ryc. 1). Brak danych piśmiennictwa nt. działa-



Ryc. 1. Schemat doświadczenia. Kontrola: 0,9% NaCl (200 μl *i.c.v.*); DL-AP3 – 4,0; 8,0 lub 12,0 mg *in toto* w 200 μl 0,9% NaCl *i.c.v.*

nia substancji racemicznej DL-AP3 spowodował, że zgodnie z kanonami doświadczeń farmakologicznych zaistniała konieczność jego stosowania w 3 różnych dawkach.

W drugiej serii doświadczeń rozszerzano ścianę kręźnicy balonikiem zawierającym 150 i/lub 200 ml wody (RO150 i/lub RO200) i rejestrowano tę motorykę przez następne 120 min. oraz określano parametry kliniczne i behawioralne uzyskane po wykonaniu wym. procedur.

W trzeciej serii doświadczeń – po wykonaniu 30 min. rejestracji motoryki czepco-żwacza i obserwacji kontrolnych infundowano w ciągu 1 min. *i.c.v.* DL-AP3 w dawce 4 mg *in toto*, po czym postępowano tak, jak w drugiej serii. Po upływie tygodnia powtórzono eksperyment ze stosowaniem tego samego DL-AP3 w dawce 8 mg, a po następnym tygodniu po infuzji DL-AP3 w dawce 12 mg *in toto*.

W czwartej serii doświadczeń – po wykonaniu procedur wstępnych jak w serii III – infundowano *i.c.v.* przez 1 min. DL-AP3 w dawce 4,0, w następnym tygodniu 8,0, a po 14 dniach 12,0 mg *in toto*. Po upływie 5 min. rozszerzano okrężnicę przez 5 min. balonikiem zawierającym 200 ml wody (RO200) i rejestrowano motorykę czepco-żwacza oraz określano parametry kliniczne i behawioralne badanych zwierząt, tak jak w drugiej serii – w przepisanych przedziałach czasowych – przez kolejne 120 min. (ryc. 1).

Wszystkie eksperymenty wykonano dwukrotnie za zgodą Lokalnej Komisji Etycznej Nr 9/201.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono wg programu Statgraphics Plus 6.0. Dla porównania zmian tętna oraz oddechów wykorzystano jedno- oraz dwuczynnikową analizę wariancji ANOVA z użyciem testu Scheffego i testu Bonferroniego. Za istotne uznawano różnice w wynikach na poziomie $p \leq 0,05$.

Dla porównania wyników dotyczących zmian w skurczach czepco-żwacza zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA z użyciem testu LSD. Za istotne uznano różnice w wynikach na poziomie $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

Wpływ RO 150 i RO 200 na aktywność ruchową czepco-żwacza w porównaniu do kontroli. Procentowe zmiany w aktywności ruchowej czepco-żwacza w grupie kontrolnej na przestrzeni 120 min. wahały się w zakresie 4,2-8,4% (0,25-0,5 cykla/5 min.). Zmiany te nie były istotne statystycznie i utrzymywały się w zakresie wahań fizjologicznych ruchów czepco-żwacza. Średnia liczba skurczów żwacza w 30 min. przed RO wynosiła $5,65 \pm 0,25$ c/5 min. Wartości te również nie były statystycznie istotne wobec uzyskanych po umieszczeniu samego balonika w okrężnicy (tab. 1). Podobnie, pilotażowe eksperymenty z infuzją *i.c.v.* samego DL-AP3 w stosowanych dawkach wykazały, że sam DL-AP3 nie wpływa istotnie na aktywność motoryczną czepco-żwacza (tab. 2).

RO150 i/lub RO200 trwające 5 min. powodowało istotne hamowanie motoryki czepco-żwacza testowanych zwierząt w porównaniu z kontrolą (tab. 1). Maksymalne hamowanie motoryki czepco-żwacza obserwowano po RO200; trwało ono 20 min. ($p \leq 0,05$). Po zakończonym RO200 liczba skurczów zmniejszyła się średnio o 48% w porównaniu z grupami kontrolnymi. Hamowanie motoryki czepco-żwacza w grupie badanej utrzymywało się od zakończenia epizodu RO do 30 min. lub do zakończenia doświadczenia w porównaniu z grupą zwierząt kontrolnych. Tylko do

Tab. 1. Wpływ różnego stopnia rozciągania ściany okrężnicy (RO150 i RO200) na liczbę skurczów czepco-żwacza (c/5 min.) u owcy w porównaniu do kontroli ($\bar{x} \pm SD$, n = 6)

Stopień RO	Czas (min.)						
	0	5	10	15	30	60	120
	Liczba skurczów czepco-żwacza (c/5 min.)						
0,9% NaCl (200 µl)	6,00 ± 0,00	5,85 ± 0,25	5,85 ^a ± 0,47	5,60 ^a ± 0,28	5,50 ^a ± 0,28	5,50 ± 0,28	5,75 ± 0,25
0,9% NaCl (200 µl) + RO150	5,75 ± 0,25	5,50 ± 0,28	5,30 ^b ± 0,25	4,15 ^b ± 0,25	4,00 ^b ± 0,00	5,10 ± 0,40	4,00 ± 0,70
0,9% NaCl (200 µl) + RO200	5,25 ± 0,25	5,00 ± 0,00	5,00 ^b ± 0,00	3,75 ^b ± 0,25	3,75 ^b ± 0,25	3,50 ± 0,28	4,00 ± 0,40

Objaśnienia: a, b – różnice istotne przy $p \leq 0,05$

Tab. 2. Wpływ infuzji *i.c.v.* różnych dawek DL-AP3 (4,0, 8,0 i/lub 12,0 mg *in toto*) na liczbę skurczów czepco-żwacza (c/5 min.) u owcy w porównaniu do kontroli oraz do RO200 ($\bar{x} \pm SD$, n = 6)

Stosowane środki	Czas (min.)						
	0	5	10	15	30	60	120
	Liczba skurczów czepco-żwacza (c/5 min.)						
0,9% NaCl (200 µl)	6,00 ± 0,00	5,75 ± 0,25	5,75 ^c ± 0,47	5,50 ^{cd} ± 0,28	5,50 ^b ± 0,28	5,50 ^b ± 0,28	5,75 ± 0,25
RO200	5,25 ± 0,25	5,00 ± 0,00	3,00 ^a ± 0,00	3,75 ^b ± 0,25	3,75 ^a ± 0,25	3,50 ^a ± 0,28	4,00 ± 0,40
DL-AP3 4 mg <i>in toto</i>	6,00 ± 0,00	5,75 ± 0,25	5,25 ^{bc} ± 0,25	5,00 ^{bc} ± 0,25	5,25 ^b ± 0,25	5,75 ^a ± 0,25	5,50 ± 0,28
DL-AP3 8 mg <i>in toto</i>	2,25 ± 0,47	4,75 ± 0,25	5,00 ^b ± 0,00	4,75 ^b ± 0,25	5,25 ^b ± 0,25	5,00 ^b ± 0,40	5,25 ± 0,47
DL-AP3 12 mg <i>in toto</i>	5,75 ± 0,25	5,75 ± 0,25	5,00 ^b ± 0,00	5,75 ^d ± 0,25	5,50 ^b ± 0,28	5,75 ^b ± 0,28	5,25 ± 0,25

Objaśnienia: a, b, c, d – różne litery wskazują na istotne statystycznie różnice przy $p \leq 0,05$

Tab. 3. Analiza porównawcza wpływu premedykacji *i.c.v.* DL-AP3 (w dawkach 4,0, 8,0 i/lub 12,0 mg *in toto*) i rozszerzenia okrężnicy (RO200) na liczbę skurczów czepco-żwacza (c/5 min.) u owcy w porównaniu do kontroli oraz do samego RO200 ($\bar{x} \pm SD$, n = 6)

Stosowane środki	Czas (min.)						
	0	5	10	15	30	60	120
	Liczba skurczów czepco-żwacza (c/5 min.)						
0,9% NaCl (200 µl)	6,00 ± 0,00	5,75 ^b ± 0,25	5,75 ^c ± 0,47	5,50 ^c ± 0,28	5,50 ^b ± 0,28	5,50 ^b ± 0,28	5,75 ^d ± 0,25
RO200	5,25 ± 0,25	5,00 ^d ± 0,00	3,00 ^a ± 0,00	3,75 ^a ± 0,25	3,75 ^a ± 0,25	3,50 ^a ± 0,28	4,00 ^a ± 0,40
DL-AP3 4 mg <i>in toto</i> + RO	5,75 ± 0,25	6,00 ^b ± 0,00	4,50 ^b ± 0,28	4,50 ^b ± 0,28	5,00 ^b ± 0,00	5,00 ^a ± 0,00	5,25 ^b ± 0,25
DL-AP3 8 mg <i>in toto</i> + RO	6,00 ± 0,00	5,75 ^b ± 0,25	5,25 ^{bc} ± 0,25	5,00 ^{bc} ± 0,00	5,50 ^b ± 0,28	5,50 ^a ± 0,28	5,75 ^b ± 0,25
DL-AP3 12 mg <i>in toto</i> + RO	5,50 ± 0,28	6,00 ^b ± 0,00	5,50 ^c ± 0,28	5,00 ^{bc} ± 0,00	5,00 ^b ± 0,00	5,25 ^a ± 0,25	5,75 ^b ± 0,25

Objaśnienia: a, b, c – różnice istotne przy $p \leq 0,05$

Tab. 4. Wpływ 5 min. rozciągania ściany okrężnicy (RO200) przed i po *i.c.v.* premedykacji DL-AP3 w dawce 4,0 mg *in toto* (tj. 100 µg × kg⁻¹ m.c.) na zmiany zachowania towarzyszące ostremu bólowi jelitowemu u owcy (n = 6)

Objawy towarzyszące	Czas (min.)													
	0		5		10		15		30		60		120	
	RO	AP + RO	RO	AP + RO	RO	AP + RO	RO	AP + RO	RO	AP + RO	RO	AP + RO	RO	AP + RO
Oglądanie się dookoła	-	-	3+	±	3+	±	2+	-	+	-	-	-	-	-
Oddawanie kału i/lub moczu	-	-	+	-	+	-	+	±	-	+	-	-	-	-
Przeciąganie się	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zgrzytanie zębami	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Pokładanie się	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Beczenie	-	-	+	-	2+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Hamowanie motoryki czepco-żwacza	-	-	4+	+	4+	+	3+	±	2+	-	2+	-	2+	-

Objaśnienia: – brak; + sporadyczne; 2+ dość częste; 3+ częste; 4+ bardzo częste (lub bardzo silne); RO – rozszerzanie okrężnicy; AP – premedykacja DL-AP3

30 min. od zakończenia RO hamowanie motoryki było istotnie statystycznie w prównaniu do grupy bez RO ($p \leq 0,05$). U zwierząt z epizodem RO hamowanie motoryki czepco-żwacza utrzymywało się do 120 min., było średnio o około 30% niższe niż w grupie kontrolnej, ale nie było istotnie statystycznie (tab. 1).

Wpływ premedykacji *i.c.v.* DL-AP3 w dawkach 4, 8 i/lub 12 mg *in toto* na aktywność ruchową czepco-żwacza po wykonaniu RO200. DL-AP3 zastosowany w 1. min. infuzji w dawkach 4,0, 8,0 i/lub 12,0 mg *in toto* w 200 µl 0,9% NaCl na 10 min. przed epizodem RO200 zapobiegał istotnemu hamowaniu motoryki przedżołądków (znosił hamujący odruch trzewno-trzewny) (tab. 2) oraz zmianom zachowania i objawów klinicznych badanych zwierząt (tab. 3 i 4). Średnie hamowanie motoryki przedżołądków przez RO200, sięgające 48% wartości kontrolnych, zmniejszało się do około 8,7% po zastosowaniu najniższej dawki DL-AP3 i było istotnie statystycznie. Równie istotnie zapobiegały hamowaniu motoryki czepco-żwacza pozostałe dawki preparatu infundowane dokomorowo na 10 min. przed 5-min. epizodem RO200 u testowanych grup zwierząt. Najsilniej zapobiegała badanym parametrom dawka racematu wynosząca

8 mg, ograniczając hamowanie motoryki z 48% do około 7%. Infuzja racematu w dawce 4 mg na 10 min. przed 5-min. epizodem RO200 zapobiegała hamowaniu motoryki przedżołądków w 25% przez 10 min. po zakończeniu RO, po czym hamowanie to wynosiło już tylko 17%. Premedykacja najwyższą z dawek DL-AP3 na 10 min. przed 5 min. trwającym RO200 powodowała zmiany w motoryce podobne do tych po infuzji średniej dawki, tj. 8 mg *in toto* (tab. 3).

Wpływ RO200 na zachowanie ogólne zwierząt i objawy kliniczne. W trakcie RO stwierdzono u zwierząt znane z poprzednich analiz ogólne objawy autonomiczne doznań nocycyptywnych, typowych dla bólu powodowanego mechanicznym rozciąganiem ściany jelita. Występowały one tuż po rozpoczęciu, w trakcie oraz utrzymywały się jeszcze przez 5-10 min. po zakończeniu epizodu rozciągania ściany narządu (tab. 4). W tym samym czasie zwiększała się istotnie częstość skurczów serca (do 72/min.) w porównaniu z kontrolą (około 60 uderzeń/min.; $p \leq 0,05$). RO200 nieznamiennie zmieniało tylko częstość oddechów/min. w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, mimo że ich liczba zwiększała się z około 15 w kontroli do 20 oddechów/min. w 5 min. po zakończeniu epizodu RO (tab. 4).

Wpływ premedykacji DL-AP3 na zachowanie ogólne i objawy kliniczne zwierząt po wykonaniu RO200. Dokomorowe infuzje badanego racematu DL-AP3 w dawkach wynoszących 4, 8 i/lub 12 mg *in toto* na 10 min. przed 5-min. epizodem RO200 zapobiegały przez 10 min. tachykardii, hiperwentylacji oraz innym objawom behawioralnego pobudzenia wegetatywnego u badanych zwierząt. Po tym czasie liczba skurczów serca, jak i liczba oddechów nie różniły się od wartości uzyskanych od zwierząt kontrolnych (tab. 4).

Uzyskane wyniki jednoznacznie dowodzą, iż stosowany dokomorowo racemat DL-AP3, niespecyficzny antagonist receptorów mGluR₁, w dawkach 4, 8 oraz 12 mg *in toto* zapobiegał autonomicznym objawom reakcji na ból wisceralny powodowany rozciąganiem ściany okrężnicy u owcy. Trudno natomiast zinterpretować mechanizm tego przeciwbólowego działania związku. Brak danych piśmiennictwa dla tego gatunku – i przeżuwaczy w ogóle – sprawia, iż mechanizm tego zjawiska można by wyjaśniać przez projekcję na gruncie danych uzyskanych u gryzoni w teście rozciągania okrężnicy. Prawdopodobnie blokowanie receptora glutaminianergicznego spowodowało zahamowanie uwalniania transmitters reakcji bólowej i zniesienia towarzyszących mu objawów w postaci hamującego odruchu trzewno-trzewnego oraz innych objawów wegetatywnych. Okazało się bowiem, że nawet niespecyficzny antagonist tego typu receptora mGluR hamuje transmisję bodźca nocycyficznego wywołanego 5-min. mechanicznym rozciąganiem ściany okrężnicy. Zapobiega też pojawieniu się kaskady zjawisk behawioralnych i klinicznych wyzwalanych w ostrym bólu trzewnym przez bodziec mechaniczny. DL-AP3 może więc być rekomendowany w łagodzeniu objawów kolki jelitowej u owcy, pod warunkiem potwierdzenia podobnych efektów po obwodowym zastosowaniu tego racematu.

Dane piśmiennictwa (3) wskazują że uszkodzenie chirurgiczne tkanek po laparotomii może powodować ośrodkową sensytyzację, ból pooperacyjny oraz hiperalgeję. Podobnie ostry ból pozapalny spowodowany śródskórnym wstrzyknięciem karageniny w skórę nadgarstka kończyny zwierzęcia powoduje hiperalgeję pochodzenia mechanicznego u owcy. Zaproponowana metoda własna określania bólu jelitowego stopniem hamowania motoryki czepco-żwacza (hamujący odruch trzewno-trzewny), w stopniu proporcjonalnym do natężenia działania czynnika nocycyficznego oraz zmiany objawów w zachowaniu i parametrach klinicznych, może być stosowana z powodzeniem w ocenie leków i potencjalnych substancji o działaniu analgetycznym u przeżuwaczy przy utrzymaniu prawie pełnej ochrony dobrostanu zwierząt.

Wnioski

1. Pięciominutowe rozciąganie ściany okrężnicy balonikiem o długości 10 cm wypełnionym 200 ml wody o temperaturze ciała zwierzęcia stanowi odpo-

wiedni sposób na powtarzalne prowokowanie trzewno-trzewnego odruchu hamującego w nocycyficji, zmian w zachowaniu i objawach klinicznych owcy i może stanowić nowy model określania działań analgetycznych substancji oraz leków u małych przeżuwaczy.

2. Racemiczna postać DL-AP3 niespecyficznego antagonisty metabotropowego receptora glutaminianergicznego mGluR₁ może stanowić alternatywny lek w terapii bólu jelitowego powodowanego rozciąganiem ściany okrężnicy u owcy.

Piśmiennictwo

1. Bonham A. C., Chen C. Y.: Glutamatergic neural transmission in the nucleus tractus solitarius: N-methyl-D-aspartate receptors. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002, 29, 497-502.
2. Dolan S., Nolan A. M.: Behavioral evidence supporting a differential role for spinal group I and II metabotropic glutamate receptors in inflammatory hyperalgesia in sheep. *Neuropharmacol.* 2002, 43, 319-326.
3. Dolan S., Nolan A. M.: Blockade of metabotropic glutamate receptor 5 activation inhibits mechanical hypersensitivity following abdominal surgery. *Eur. Pain* 2007, 11, 644-651.
4. Foong J. P., Bornstein J. C.: mGluR1 receptors contribute to nonpurinergic slow excitatory transmission to submucosal VIP neurons of guinea pig ileum. *Front Ent. Neurosci.* 2009, 13, 46.
5. Kania B. F., Brytan M., Tomaszewska D.: Centrally administered verapamil prevents the autonomic reaction to visceral pain in sheep. *Res. Vet. Sci.* 2009, 86, 121-128.
6. Kania B. F., Šutiak V.: Influence of centrally administered Diltiazem on behavioral responses, clinical symptoms, reticulo-ruminal contraction and plasma catecholamine level after experimentally induced duodenal distension in sheep. *Res. Vet. Sci.* 2011, 90, 291-297.
7. Lee K. S., Kim J., Yoon Y. W., Lee M., Hong S. K., Han H. C.: The peripheral role of group I metabotropic glutamate receptors on nociceptive behaviors in rats with knee joint inflammation. *Neurosci. Lett.* 2007, 416, 123-127.
8. Li J., McRoberts J. A., Ennes H. S., Trevisani M., Nicoletti P., Mittal Y., Mayer E. A.: Experimental colitis modulates the functional properties of NMDA receptors in dorsal root ganglia neurons. *Am. J. Physiol.* 2006, 291, G219-G228.
9. Lindström E., Brusberg M., Ravnefjord A., Kakol-Palm D., Pahlman L., Noven A., Larsson H., Martinez V.: Oral baclofen reduces visceral pain-related pseudo-affective responses to colorectal distension in rats: relation between plasma exposure and efficacy. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011, 46, 652-662.
10. Page A. J., Young R. L., Martin C. M., Umaerus M., O'Donnell T. A., Cooper N. J., Coldwell R. H., Hulander M., Mattsson J. P., Lechmann A., Blackshaw L. A.: Metabotropic glutamate receptors inhibit mechanosensitivity in vagal sensory neurons. *Gastroenterol.* 2005, 128, 402-410.
11. Parroy J., Raynaud F., Homburger V., Rosset M. C., Telley L., Bockaert J., Fagni L.: Direct interaction enables cross-talk between group I metabotropic glutamate receptors. *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 6799-6805.
12. Peter S. A., D'Amato M., Belnger C.: CCK1 antagonists: are they ready for clinical use? *Dis. Dig.* 2006, 24, 70-82.
13. Rosenbroock H., Kramer G., Hobson S., Koroos E., Grundl M., Grauert M., Reymann K. G., Schroder U. H.: Functional interaction of metabotropic glutamate receptor 5 and NMDA-receptor by a metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators. *Eur. J. Pharmacol.* 2010, 639, 40-46.
14. Yang J. P., Yao M., Jiang X. H., Wang L. N.: Establishment of model of visceral pain due to colorectal distension and its behavioral assessment in rats. *World Gastroenterol.* 2006, 12, 2781-2784.
15. Young M. R., Blackburn-Munro G., Dickinson T., Johnson M. J., Anderson H., Nakalembe I., Fleetwood-Walker S. M.: Antisense ablation of type I metabotropic glutamate receptor mGluR1 inhibits spinal nociceptive transmission. *J. Neurosci.* 1998, 18, 10180-10188.
16. Young M. R., Fleetwood-Walker S. M., Dickinson T., Blackburn-Munro G., Sparrow H., Birch P. J., Bountra C.: Behavioral and electrophysiological evidence supporting a role for group I metabotropic receptors in the mediation of nociceptive inputs to the rat spinal cord. *Brain Res.* 1997, 777, 161-169.
17. Zimmel D. N.: Management of pain and dehydration in horses with colic, [w:] Robinson N. E. (red.): *Current Therapy in Equine Medicine*. Elsevier, Philadelphia, PA 2003, s. 5.

Adres autora: prof. dr hab. Bogdan Feliks Kania, ul. Wojska Polskiego 52, 60-625 Poznań; e-mail: bogdan.kania@yahoo.com