

## Piśmiennictwo

1. Ballabio M., Sinha A.K., Ekins R.P.: Acta Endocr. (Cop.) 116, 479, 1987.
2. Ballabio M., Poshychinda M., Ekins R.P.: J. Clin. Endo. Metab. 73, 824, 1991.
3. Bogovich K.: Endocrinology 124, 1646, 1989.
4. Bogovich K.: Biol. Reprod. 45, 34, 1991.
5. Branicki T.: Mat. XXVII Sesji Nauk. PTNW, Polanica Zdr., 29-30.IX.1988, s. 52.
6. Brown J.L., Schoenmann H.M., Reeves J.J.: J. Anim. Sci. 62, 1063, 1986.
7. Copmann T.L., Adams W.C.: Biol. Reprod. 25, 115, 1981.
8. Copmann T.L., Adams W.C.: Endocrinology 108, 1095, 1981.
9. Fitko R.: Medycyna Wet. 19, 709, 1963.
10. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 13, 337, 1962.
11. Fitko R., Domański E.: Endokrynologia Pol. 13, 581, 1962.
12. Fitko R.: Endokrynologia Pol. 13, 693, 1962.
13. Fitko R.: Medycyna Wet. 19, 527, 1963.
14. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 14, 91, 1963.
15. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 14, 97, 1963.
16. Fitko R.: Acta Physiol. Pol. 15, 293, 1964.
17. Fitko R.: Endokrynologia Pol. 16, 289, 1965.
18. Fitko R.: Endokrynologia Pol. 16, 177, 1965.
19. Fitko R.: Pol. Arch. Wet. 9, 335, 1965.
20. Fitko R., Szlezzyngier B.: Gonadotropin induced PCO syndrom in rats:
  1. Role of the thyroid on ovarian morphology and LH/hCG receptors
  2. The level of plasma LH, progesterone and 17-B estradiol (w druku w Exper. Clin. Endocrinol).
21. Flühman T.: Am. J. Physiol. 108, 498, 1934.
22. Gumbrecht P., Loeser A.: Klin. Wochenschr. 17, 1018, 1939.
23. Hayashi H., Maruo T., Mochizuki M.: Nipon Naibunpi Gakkai Zasshi 61, 1189, 1985.
24. Hershman J.M., Lee H.I., Sugawara M.: J. Clin. Endo. Metab. 67, 74, 1988.
25. Johnson F.N., Meites J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 1955, 1950.
26. Kar A.B.: Arch. Intern. Pharmacodyn. 99, 97, 1954.
27. Kawate N., Inaba T., Mori J.: Anim. Reprod. Sci. 23, 273, 1990.
28. Leatham J.H.: Anat. Rec. 131, 487, 1958.
29. Körber R., Jakiel L., Zastrow H.J., Knoblauch H., Rossow N.: Mh. Vet. Med. 38, 805, 1984.
30. Lindsay A.W., Vorohees M.H., Mc Gillovary M.H.: Obstet. Gynecol. N.Y. 61, 433, 1983.
31. Maruo T., Matsuo H., Yamamoto T., Okade H., Mochizuki M.: Endocrinology 121, 1233, 1987.
32. Meites J., Chandrasherker B.: Endocrinology 44, 368, 1949.
33. Nisula C.B., Ketelslegers J.M.: J. Clin. Invest. 54, 499, 1974.
34. Osteen K.G., Anderson L.D., Reichert L.E., Channing C.P.: J. Reprod. Fertil. 74, 407, 1985.
35. Ota H., Fukushima M., Maki M.: Tohoku J. exp. Med. 151, 33, 1987.
36. Ota H., Wakizaka A., Fukushima M., Maki M.: Tohoku J. exp. Med. 148, 313, 1986.
37. Ota H., Fukushima M., Murata J., Wakinaka A., Maki M.: Tohoku J. exp. Med. 149, 231, 1986.
38. Rajaniemi H.J., Rönberg L., Kauppila A., Ylöstalo P., Vihko R.: J. Clin. Endo. Metab. 51, 1054, 1980.
39. Riddlesberger M.N.: Radiology 139, 77, 1981.
40. Roszkowski I.: Tarczyca w mechanizmie jajeczkowania. PZWL, Warszawa 1950.
41. Tyndale H.H., Levin L.: Am. J. Physiol. 124, 486, 1937.
42. Warner E.D., Meyer R.K.: Endocrinology 45, 33, 1949.
43. Zoldag L., Rudas P., Pather G.: Magy. Allatorv. Lap. 40, 17, 1984.

Adres autora: prof. dr hab. Remigiusz Fitko, ul. Anielewicza 2/30, 00-157 Warszawa

BOGDAN FELIKS KANIA

artykuł przeglądowy

## Współczesne poglądy na rolę fizjologiczną cholecystokininy (CCK)

Katedra Farmakologii i Toksykologii SGGW, ul. Nowoursynowska 166, 02-766 Warszawa

### Summary

#### Current view on the physiological function of cholecistokinin

The current data on the occurrence, synthesis, liberation and specific receptors of cholecistokinin in tissues and body fluids have been presented. The potential of known competitive antagonists of cholecistokinin in relation to the role it plays in animals and man was also discussed.

Cholecystokinina, klasycznie określana jako hormon uwalniany do krwi w konsekwencji dostania się żółci do dwunastnicy, w zasadzie jest neuropeptydem wyizolowanym z jelita świni w postaci białka złożonego z 33 i 39 aminokwasów. Biologicznie czynnym fragmentem jest okatapeptyd CCK-8, obejmujący końcowe 8 aminokwasów CCK-33. Jest ona przedmiotem licznych prac eksperymentalnych od 30 lat. Do-

piero w ostatnich latach, po wykryciu jej ośrodkowych CCK-B (brain = mózgowie) i obwodowych CCK-A (elementary = pokarmowy) receptorów oraz ich antagonistów kompetycyjnych (odpowiednio: L 365.260 i L 364.718), zwiększyła się istotnie liczba prac traktujących o jej obecności i roli w organizmach zwierząt i ludzi. Zwłaszcza dyskutowana obecnie rola CCK w zjawiskach motorycznych mięśniówki przewodu pokarmowego, przyjmowaniu pokarmu, uczuciu głodu i sytości oraz mechanizmach występowania i czucia bólu uzasadnia podjęcie tego opracowania tym bardziej, że lekarz-praktyk nie napotka w krajowej literaturze podobnych informacji.

Iwy i Oldberg w 1928 r. stwierdzili obecność CCK w wyciągach ze śluzówki dwunastnicy psa, które pobudzały skurcze pęcherzyka żółciowego. Dopiero Mutt (33) w 1980 r. wykazał, że zwiększa ona również wydzielanie enzymów trzustkowych oraz opóźnia przechodzenie treści żołądkowej i hamuje zdolności przyjmowania pokarmu. W tym też roku (45) stwierdzono jej obecność w OUN (ośrodkowym układzie

nerwowym), gdzie może pełnić funkcje neurotransmitera i neuromodulatora.

Immunoreaktywność typową dla CCK stwierdzono w niektórych komórkach endokrynowych górnego odcinka jelita cienkiego, ale także w OUN oraz jelitowym układzie nerwowym, co czyni CCK hormonem i neurotransmiterem (3).

### Synteza i uwalnianie

Neurony OUN i ObUN (obwodowego układu nerwowego) syntetyzują CCK. W zakończeniach neuronalnych jest ona gromadzona w postaci ziarnistości lub pęcherzyków synaptycznych (38). Pęcherzyki te są transportowane wzdłuż aksonu zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, a ich zawartość jest uwalniana drogą egzocytozy podczas depolaryzacji zakończeń przez bodźce uwalniające jony wapniowe. CCK podana mikroinjontoforetycznie może depolaryzować neurony.

### Budowa i rozmieszczenie CCK

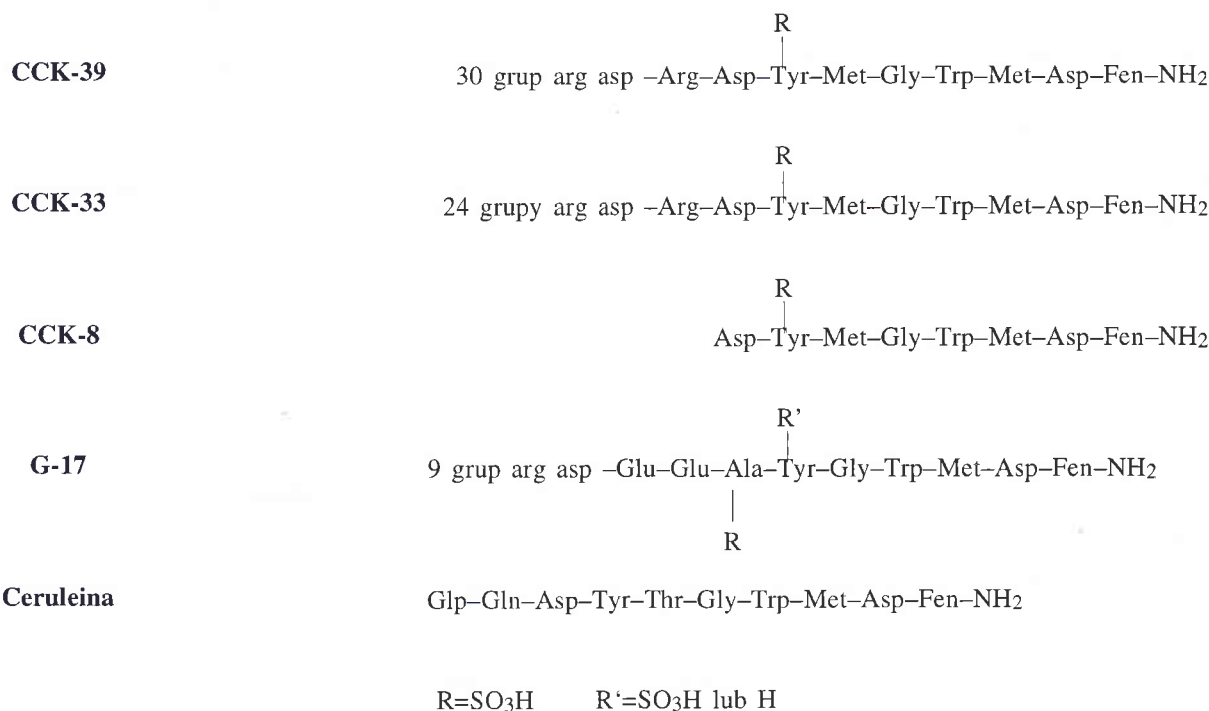
CCK znajduje się w postaci wielu form molekularnych zarówno w wyciągu z jelita (50), jak i w mózgu oraz we krwi (14). W 1975 r. stwierdzono (44) „gastrynopodobną” immunoreaktywność w mózgu ssaków. Inni z kolei wykazali, że ta immunoreaktywna substancja – w budowie bliska gastrynie – odpowiada oktapeptydowi C-końcowego CCK-8 (10). Okazało się, że w mózgu CCK występuje pod co najmniej 5 postaciami: jeden związek dłuższy od CCK-39, dwa o długości równej CCK-39 i CCK-33, CCK-12 i CCK-8. Zidentyfikowano również cząsteczki o sekwencji krótszej, takie jak CCK-4. W mózgu najwięcej jest form krótkich, CCK-8 (stanowi 60-70%), (ryc. 1) oraz CCK-4 (40).

Najwyższe stężenia CCK opisano w korze mózgowej, a zwłaszcza w strefie obręczy i słuchowej. Są to wielkości rzę-

du mikrogramów (5). Wysokie stężenia stwierdzono też w: jądrach migdałowatych, ciele prążkowym, podwzgórze, wzgórze, hipokampie, przegrodzie, opuszce, wzgórku węchowym, tylnym płacie przysadki i płynie mózgowo-rdzeniowym (41). Spośród struktur podwzgórza najwyższe stężenia CCK stwierdzono w ciałach komórkowych neuronów jąder brzuszno-przyśrodkowych oraz grzbietowo-przyśrodkowych (2) w porównaniu do stężeń w jądrach około- i przykomorowych oraz nadwzrokowych (44). Neurony CCK-ergiczne i włókna nerwowe stwierdzono w zespole grzbietowym nerwu błędnego na wysokości *nucleus tractus solitarius*, a więc w ośrodkach sterujących motoryką żołądka (gastric centers). Odpowiadają one zakończeniom nerwowym aferentnych włókien nerwów błędnych (36). Bardzo niskie stężenia CCK, często poniżej czułości metody, stwierdzono w ciałach komórek nerwowych mózdzku i rdzenia kręgowego. Pomimo często niewykrywalnego stężenia CCK w próbach z całego rdzenia kręgowego stwierdzono jednak dość silną immunoreaktywność CCK-podobną we włóknach nerwowych rogów grzbietowych (11). Komórki zawierające CCK – zwane komórkami „I” – zidentyfikowano w jelicie cienkim na wysokości dwunastnicy i jelita czczego u wielu gatunków zwierząt (4). Typową dla CCK immunoreaktywność stwierdzono również w komórkach endokrynowych przewodu pokarmowego (tab. 1). Jest ona szczególnie intensywna w neuronach splotów jelitowych (*plexus mesentericus*), (22).

### Powstawanie CCK

Wszystkie formy molekularne CCK mają wspólnego prekursora. Jest nim pre-pro-CCK, opisana przez Deschenes (9). W wielu tkankach ją syntetyzujących pre-pro-CCK jest taka sama. U szczura np. składa się ona ze 114 aminokwasów. Pierwszym etapem powstawania CCK jest oderwanie frag-



Ryc. 1. Łańcuchy peptydowe COOH-końcowych różnych form cząsteczkowych CCK izolowanych i opisanych w mózgu owcy (CCK<sub>8</sub>), jelicie cienkim (CCK<sub>39</sub>, CCK<sub>33</sub>) i skórze płaza (ceruleina), (wg Dockray, 1981)

Tab. 1. Rozmieszczenie i stężenie CCK w OUN oraz przewodzie pokarmowym szczura potwierdzone immunochemicznie, jak i metodą radioimmunologiczną (wg Dockary i wsp., 1981)

Tkanki	Stężenie (pmol.g <sup>-1</sup> )	Rozmieszczenie CCK		
		Komórki endokrynowe	Włókna nerwowe	Ciała komórek
OUN				
Kora mózgowa	300-600	-	+++	+++
Hipokamp	100-200	-	+++	+++
Wzgórze	100-150	-	++	++
J. migdałowe	350-500	-	++	-
Podwzgórze	120-200	-	++	++
Prążkowie	150-250	-	++	+
Opuszka mózgu	40-60	-	+	+
Móźdzek	<10	-	-	-
Rdzeń kręgowy	<10	-	++	-
Przewód pokarmowy				
Żołądek	<10	-	-	-
Dwunastnica	150-250	+++	+	+
Jelito czcze	120-170	+++	+	+
Jelito biodrowe	20-40	+	+	+
Okreźnica	10-20	?	++	++

mentu C-końcowego w pre-pro-CCK. Powstała aktywna biologicznie pro-CCK składa się już tylko z 95 aminokwasów (9). Stwierdzane w organizmie różne formy molekularne CCK powstają w konsekwencji modyfikacji pro-CCK. W roku 1971 opisano pierwszą postać CCK. Był to hormon polipeptydowy, składający się z 33 aminokwasów, wyizolowany ze śluzówki dwunastnicy świni. Jego powolny rozkład przez trypsynę bądź enterokinazę uwalniał końcowy oktapeptyd-COOH czyli CCK-8 (13). Postać ta cechuje się silnym działaniem kurczącym pęcherzyk żółciowy oraz zwiększającym wydzielanie enzymów trzustkowych; jest od 2-10 razy silniejszy od CCK-1-33 (34). Późniejsze prace wykazały istnienie w organizmach form CCK, takich jak: CCK-58, CCK-39, CCK-33 i form krótszych, takich jak: CCK-12, CCK-8NS, CCK-5 oraz CCK-4. Formy CCK o najwyższym ciężarze cząsteczkowym (CCK-58, CCK-39 i CCK-33) przeważają w jelicie. CCK-39 oraz CCK-33 wykazały aktywność biologiczną równą CCK-8 i są bardziej odporne na rozkład w wątrobie (16). Mogą spełniać rolę hormonalnych czynników krążących we krwi. Są one prekursorami dla form szybko degradowanych w organizmie, takich jak CCK-8 oraz CCK-4. Postacie krótsze, takie jak CCK-22 oraz CCK-12 są obecne również we krwi. Jako postacie krążące we krwi wydają się być bardziej odporne na degradację od CCK-8.

Jak zaznaczono wcześniej, CCK-8 jest formą dominującą w OUN. Na obwodzie jest to najbardziej aktywna biologicznie postać, tak w odniesieniu do nasilenia skurczów pęcherzyka żółciowego, jak i do sekrecji gruczołów endokrynowych trzustki. Powtórzmy więc, że CCK-8 cechuje podwójną czynność: hormonu i neurotransmitera. Jest szybko unieczynniana przez peptydazy organizmu. CCK-8NS, CCK-5 oraz CCK-4 mając

odmienne właściwości od CCK-8S mogą stanowić formy rozkładu CCK, chociaż CCK-4 w OUN np. w odróżnieniu od CCK-8S wykazuje działania własne na procesy pamięci (24). Sekrecję hormonów trzustkowych w wysepkach Langerhansa najsilniej pobudza właśnie CCK-4 (39). Na tej podstawie sądzić należy, że CCK-4 ma ściśle określoną aktywność biologiczną, a nie jest tylko ogniwem rozkładu CCK.

CCK-8, gastryna, ceruleina, oktapeptyd o budowie zbliżonej do CCK-8 (izolowany ze skóry płazów) budową strukturalną przypominają tę samą rodzinę. Mają wspólną, tę samą sekwencję amido-pentapeptydu z grupą karboksylową na końcu łańcucha (ryc. 1). Budowa ta uzasadnia twierdzenie, że peptyd z rodziny CCK-gastryna jest peptydem przypominającym w działaniu albo CCK-8 albo gastrynę. Różnica pomiędzy nimi polega na tym, że tyrozyna w CCK-8 jest w pozycji 7 w połączeniu z resztą siarczanową, a w gastrynie jest ona przy węglu 6 połączona lub nie z resztą siarczanową (47).

### Czynniki uwalniające CCK

Bodźce pokarmowe uwalniają CCK z różną siłą. Czynnikiem to zwłaszcza białka, niektóre aminokwasy oraz tłuszcze zawarte w karmie. Glukoza indukuje sekrecję CCK do krwi, a ta z kolei może wpływać na wydzielanie insuliny (7). Wg Nakamury (35) składniki pokarmowe mogą zwiększać uwalnianie CCK poprzez działania bezpośrednie na śluzówkę dwunastnicy, zwiększając sekrecję HCl oraz zwiększając objętość składników żółciowych.

Ośrodkowa kontrola sekrecji CCK w przewodzie pokarmowym przez nerw błędny jest niepewna i nie wydaje się dominująca (29). Bardzo istotną rolę odgrywają współdziałania hormonalne, związane ze zjadaniem różnych składników pokarmowych (26).

Proteazy trzustki hamują uwalnianie CCK. Ujemne sprzężenie zwrotne w wydzielaniu trzustki kontroluje liberator peptydowy (CCK-RP) wrażliwy na trypsynę (28). U szczurów karmienie kazeiną zwiększało znacznie uwalnianie CCK do krwi w porównaniu do uwalniania po podaniu emulsji tłuszczowej lub po podaniu inhibitora trypsyny (17). Na perfundowanym *in vitro* modelu dwunastnicy i jelita czczego szczura wykazano, że uwalnianie CCK może mieć różne mechanizmy; w reakcji na składniki pokarmowe nie angażuje np. jelitowych układów nerwowych. Bombezyna pobudza sekrecję CCK działaniem bezpośrednim oraz poprzez wpływ na neurony niecholinergiczne (6).

### Receptory CCK

Opisano dotychczas dwa typy receptorów specyficznych, na które w sposób wybiórczy pobudzająco działa CCK:

1. Receptory CCK-A uważane początkowo za receptory obwodowe (od ang. alimentary = pokarmowy); stwierdzone zostały w trzustce, pęcherzyku żółciowym, mięśniach gładkich jelit czy splotach jelitowych (1). Tylko CCK-8S ma wysokie powinowactwo do tych receptorów. Dużo mniejsze powinowactwo mają CCK-8NS, CCK-4 oraz gastryna (48). Wg innych autorów powinowactwo CCK-4 do receptorów klasy CCK-A jest 1000 razy wyższe od powinowactwa CCK-8S (23, 42).

2. Receptory CCK-B przez Morana (31) nazwane początkowo receptorami ośrodkowymi (od ang. brain = mózg) z powodu ich przeważającego rozmieszczenia na neuronach OUN. Powinowactwo CCK-8S do receptorów typu CCK-B

jest jedynie 10-krotnie silniejsze od powinowactwa CCK-8NS, CCK-4 oraz gastryny (21). CCK-4 wiąże się z receptorami CCK-B od 5-20 razy silniej niż CCK-8S.

W strukturach OUN znajdują się równocześnie receptory CCK-A oraz CCK-B. Przeważają te ostatnie. Niedawne odkrycie silnych i bardzo specyficznych agonistów receptora CCK-A (27) pozwoliło na określenie ról fizjologicznych tych receptorów w OUN. Według danych z piśmiennictwa liczba typów receptora CCK jest funkcją ich lokalizacji anatomicznej oraz ich relatywnego powinowactwa do agonistów i antagonistów (21). Menozzi (30) podał istnienie 4 typów receptora CCK oraz wykazał, że izolowane komórki żołądka świnki morskiej posiadają receptory CCK odmienne od receptorów CCK zrazików trzustki. Okazały się one być receptorami gastrynowymi (18, 30). Wiele typów receptora CCK miałyby koegzystować ze sobą w niektórych narządach (górną zwieraczkę przełyku - 37, mięśniówka pęcherzyka żółciowego - 18).

Najkrótsze fragmenty tetrapeptydu C-końcowego są nieczynnymi biologicznie. Peptydy powstałe z różnie zmodyfikowanych tetrapeptydów C-końcowego mają powinowactwo do receptorów CCK-B bliskie CCK-8. Dane te wskazują, że dla wysycenia receptorów CCK-B przez CCK konieczne są 4 aminokwasy C-końcowego. Dla wysycenia receptorów trzustki cząsteczka musi zawierać minimum heptapeptyd C-końcowego z grupą siarczanową (46). Receptory CCK-B okazały się szczególnie wrażliwe na modyfikacje 4 aminokwasów C-końcowego, a receptory typu CCK-A szczególnie wrażliwe na brak grupy siarczanowej (12). Te cechy receptorów CCK-B wskazują, że nie są one zdolne do różnicowania peptydów z grupy gastryny od tych z grupy CCK, które posiadają taki sam tetrapeptyd C-końcowego, będący miejscem biologicznej aktywności cząsteczki.

Ekstrakcja i izolowanie ośrodkowych receptorów CCK przez Sakamoto (43) pozwoliły na określenie różnic w budowie pomiędzy receptorami CCK-B i CCK-A oraz na wyjaśnienie różnic w powinowactwie ośrodkowym i obwodowym CCK. Receptory zwane obwodowymi (CCK-A) składają się z kompleksu białka 40 Kd oraz białka 80 Kd połączonych mostkiem dwusiarczkowym.

Receptory ośrodkowe (CCK-B) składają się z jednego białka o masie 51 Kd pozbawionego mostka dwusiarczkowego. Białko to wiąże CCK-4 mając powinowactwo tylko 10-krotnie słabsze od tego, z jakim wiąże ono CCK-8. Białko izolowane z błon komórkowych trzustki wiąże CCK-8 z tym samym powinowactwem co CCK-4 (43). Mechanizmy wewnątrzkomórkowe będące następstwem pobudzenia receptorów CCK różnią receptory ośrodkowe od obwodowych.

Obwodowe receptory CCK-A związane z pośrednictwem białka G, odpowiadają za powstawanie drugich przekaźników w cytoplazmie (diacylglycerol, trójfosforan inozytolu-IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>), (20).

Receptory CCK w mózgu są związane z cyklazą adenylową (15).

### Rozmieszczenie receptorów CCK

Rozmieszczenie miejsc wychwytu i wiązania CCK w OUN szczurów dobrze koreluje z rozmieszczeniem endogennej CCK (32). Największą gęstość receptorów CCK stwierdzono w korze mózgowej, płatach węchowych i ja-

drze ogoniastym. Dość znaczną gęstość opisano również w hipokampie (42), podwzgórz, a szczególnie w jądrach boczno-przyśrodkowych, biorących udział w regulacji zachowań pokarmowych (8).

W 1986 r. (31) stwierdzono, że receptory pola najdalszego (*area postrema*), jądra pasma samotnego (*nucleus tractus solitarius*) oraz jądra międzykonarowego (*nucleus interpeduncularis*) mają niskie powinowactwo do CCK-8NS sugerując obecność receptorów typu obwodowego w OUN.

Stosowanie znakowanych izotopowo antagonistów obwodowych receptorów CCK, takich jak L 364 718 pozwoliło na potwierdzenie istnienia dwóch typów receptorów CCK w mózgowiu. W OUN receptory CCK-B są bardzo szeroko rozsiądane, a receptory typu obwodowego CCK-A są obecne tylko w kilku jądrach (jądro pasma samotnego, jądro międzykonarowe, pole końcowe). Takie umiejscowienie receptorów pozwala im na wiązanie CCK z obwodowej krwi krążącej (19). Obok OUN (49) stwierdzono obecność receptorów CCK w nerwach błędnych szczura. Podobnie może być u innych gatunków zwierząt. Część tych receptorów jest przemieszczana na obwód szybkim transportem aksonalnym. Receptory są, być może, wytwarzane przez ciała komórkowe neuronów jąder opuszki (jądra grzbietowe nerwu błędnego). Ich aksony, dochodzące do nerwów błędnych, mogą funkcjonować jako autoreceptory na nerwach zawierających CCK albo jako receptory presynaptyczne innych nerwów, takich jak np. nerwy czuciowe (49).

### Piśmiennictwo

1. Adashi H., Rajh H., Tesser G., de Pont J.J., Jensen R.F., Gardner J.D.: *Biochem. Biophys. Acta* 678, 358, 1981.
2. Beinfeld M.C., Palkovits M.: *Neuropeptides* 2, 123, 1981.
3. Bruley des Varannes B., Cloarec D., Dubois A., Galmiche J.P.: *Cholestykinine et ses antagonistes: effets sur la motricite digestive (mashynopis pracy)* 1993, s. 25.
4. Buchan A.M.J., Polak J.M., Solcia E., Capella C., Hudson D., Piarse A.G.E.: *Gut* 19, 403, 1978.
5. Crivaley J.N.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 488, 1, 1985.
6. Cuber J.C., Vilas F., Charles N., Bernard C., Chayvialle J.A.: *Am. J. Physiol.* 256, 6989, 1989.
7. Cuber J.C., Bernard G., Fushiki T., Bernard C., Yamanishi R., Sugimoto E., Chayvialle J.A.: *Am. J. Physiol.* 259, G191, 1990.
8. Day N.C., Hall M.D., Clark C.R., Hughes J.: *Neuropeptides* 8, 1, 1986.
9. Deschenes R.J., Lorentz L.J., Hann R.S., Roos B.A., Collier K.J., Dixon J.E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 726, 1984.
10. Dockray G.J.: *Nature* 270, 359, 1977.
11. Dockray G.J.: *Brit. Med. Bull.* 38, 253, 1982.
12. Fujimoto M., Igano K., Watanabe K., Irie I., Inouye K., Okabayashi T.: *Biochem. Pharmacol.* 34, 1103, 1985.
13. Gaisano i wsp., 1984 (cyt. za 14).
14. Gaisano H.Y., Reilly W., Go V.L.W., Olivero D., Miller L.J.: *Pancreas* 1, 148, 1986.
15. Gaudreau P., Quirion R., St Pierre S., Pert C.B.: *Peptides* 4, 755, 1983.
16. Gores G.J., La Russo N.F., Miller L.J.: *Am. J. Physiol.* 250, G344, 1986.
17. Green G.M., Taguchi S., Friestman J., Chey W.Y., Liddle R.A.: *Am. J. Physiol.* 256, G1016, 1989.
18. Grider J.R., Makhlof G.M.: *Am. J. Physiol.* 259, G184, 1990.
19. Hill D.R., Campbell N.J., Shaw T.M., Woodruff G.N.: *J. Neurosci.* 7, 2967, 1987.
20. Hootman S.R., Williams J.A.: *Stimulus secretion coupling in the pancreatic acinus*. W: *Physiology of the gastrointestinal tract*. Wyd.: Johnson L.R., Raven Press, New York, 1129-1146, 1987.
21. Huang S.C., Zhand L., Chiang H.C.V., Wank S.A., Maton P.N., Gardner J.D., Jensen R.T.: *Am. J. Physiol.* 257, G169, 1989.
22. Hutchinson J.B., Dimaline R., Dockray G.J.: *Peptides* 2, 23, 1981.
23. Innis R.B., Snyder S.H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 17, 6917, 1980.

24. Itoh S., Katsuura G., Takashima A.: Modulation of memory processes by cholecystokinin. W: Gastrin and cholecystokinin: Chemistry, physiology and pharmacology. Wyd.: Bali J.P. i Martinez J. Excerpta Medica (Amsterdam) 49-56, 1987.
25. Lamers C.B., Morley J.E., Poitras P., Sharp B., Carison H.E., Hershman J.M., Walsh J.H.: Am. J. Physiol. 239, E232, 1980.
26. Lewius L.D., Williams J.A.: Am. J. Physiol. 238, G512, 1990.
27. Lin C.W., Holladay M.W., Witte D.G., Miller T.R., Wolfram C.A.W., Bianchi B.R., Bonnett M.J., Nadzan A.M.: Am. J. Physiol. 258, G648, 1990.
28. Lu L., Loie D., Owyang C.: Am. J. Physiol. 256, G430, 1989.
29. Masclee A.A.M., Jansen J.B.M.J., Driessen V.M.H., Geuskens L.M., Lamers C.B.H.W.: Gastroenterology 98, 1338, 1990.
30. Menozzi D., Gardner J.D., Jensen R.T., Maton P.N.: Am. J. Physiol. 257, 673, 1989.
31. Moran T.H., Robinson P.H., Goldrich M.S., Mc Hugh P.R.: Brain Res. 362, 175, 1986.
32. Morley E.: Life Sci. 30, 479, 1982.
33. Mutt V.: Cholecystokinin: isolation, structure and functions W: Gastrointestinal hormones. Wyd.: Glass G.B.J., Raven Press New York, 169-222, 1980.
34. Mutt V., Jorpes J.E.: Eur. J. Biochem. 6, 156, 1968.
35. Nakamura R., Miyasaka K., Kuyama Y., Kitani K.: Dig. Dis. Sci. 35, 55, 1990.
36. Palkovits M., Kiss J.Z., Beinfeld M.C., Williams T.H.: Brain Res. 253, 386, 1982.
37. Rattan S., Goyal R.K.: Gastroenterology 90, 94, 1986.
38. Rehfeld S., Golterman N., Larsson L.I., Emson P.M., Lee C.M.: Fed. Proc. 38, 2325, 1979.
39. Rehfeld J.F., Larsson L.I., Golterman N.R., Schwartz I.W., Holst J.J., Jensen S.L., Morley J.S.: Nature 284, 33, 1980.
40. Rehfeld J.F.: Am. J. Physiol. 240, G255, 1982.
41. Roberts G.W., Woodhams P.L., Polak J.M., Crow T.J.: Neuroscience 11, 35, 1984.
42. Saito A., Sankaran H., Goldfine I.D., Williams J.A.: Science 208, 1155, 1980.
43. Sakamoto C., Williams J.W., Goldfine L.D.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 124, 497, 1984.
44. Vanderhaeghen J.J., Signeau J.C., Gepts W.: Nature (London) 257, 604, 1975.
45. Vanderhaeghen J.J., Lotstra F., de Mey J., Gilles C.: Proc. Natl. Acad. Sci. 77, 1190, 1980.
46. Villa-Nueva M.L., Collins S.M., Jensen R.T., Gardner J.D.: Am. J. Physiol. 242, G416, 1982.
47. Walsh J.H.: Gastrointestinal hormones. W: Physiology of the gastrointestinal tract. Wyd.: Johnson L.R., Raven Press, New York, 181-225, 1987.
48. Williams J.A.: Biomed. Res. 4, 191, 1982.
49. Zarbin M.S., Wamsley J.K., Innis R.B., Kuhar M.J.: Life Sci. 29, 697, 1981.
50. Zhou Z.Z., Eng J., Pan Y.C.E., Chang M., Hulmes J.D., Raufman J.P., Yalow R.S.: Peptides 6, 337, 1985.

Adres autora: dr Bogdan Feliks Kania, ul. Capri 4/18, 02-762 Warszawa

ANDRZEJ POSYNIĄK, STANISŁAW SEMENIUK, JOLANTA NIEDZIĘLSKA, JAN ŻMUDZKI

artykuł przeglądowy

## Analiza pozostałości leków weterynaryjnych – przydatność chromatografii cienkowarstwowej do wstępnych oznaczeń jakościowych

Zakład Farmakologii i Toksykologii Instytutu Weterynarii, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

### Summary

#### Analysis of veterinary drug residues: the usefulness of thin layer chromatography for screening procedures

This survey provides a general discussion on drug residue analysis in biological material. Quality criteria for the use of thin layer chromatography in residue analysis have been evaluated and compared with those of other methods. The present application of TLC in residue analysis of antibacterials, growth promoters and neuroleptics has been discussed.

Niektóre leki stosowane w praktyce weterynaryjnej pozostając w organizmie zwierzęcym stanowią potencjalne zagrożenie dla zdrowia konsumentów. W związku z tym organizuje się systemy mające na celu kontrolę i eliminowanie żywności zawierającej niedopuszczalne stężenia leków. W próbkach mięsni i narządów pobranych w rzeźniach poszukuje się obecności specyfików dopuszczonych do lecznictwa weterynaryjnego oraz leków, na które obowiązuje bezwzględny zakaz stosowania u zwierząt hodowlanych. Oprócz pozostałości antybiotyków i chemioterapeutyków wykonywane są badania umożliwiające wykrycie stymulatorów wzrostu (hormonów i  $\beta$ -agonistów), neuroleptyków i  $\beta$ -blokerów oraz leków przeciwpasożytniczych. W Instytucie Weterynarii oraz wyspecjalizowanych Zakładach Higieny Weterynaryjnej od wielu już lat prowadzi się stałą kontrolę wspomnianych grup leków w produktach zwierzęcych.

W analizie pozostałości leków w żywności stosuje się różne metody badawcze. Tradycyjnie, metody mikrobiologiczne wykorzystywane są do wykrywania śladowych ilości pozostałości leków przeciwbakteryjnych. Wzrastające zagrożenie toksykologiczne ze strony niektórych leków np. chloramfenikolu oraz wprowadzenie wymogu jednoczesnego badania substancji macierzystych wraz z ich metabolitami w znacznym stopniu przyczyniło się do powstawania nowych procedur analitycznych. Potrzebne były bowiem metody, które umożliwiłyby analizowanie różnych grup leków z odpowiednią czułością