

BOGDAN FELIKS KANIA, MAŁGORZATA ZAREMBA-RUTKOWSKA

Udział receptorów cholecystokininowych typu obwodowego (CCK-A) w ośrodkowej kontroli elektrycznej aktywności czynnościowej przedżołądków i pobierania karmy u owcy^{*)}

Katedra Farmakologii i Toksykologii Wydziału Weterynaryjnego SGGW, ul. Nowoursynowska 166, 02-787 Warszawa

Kania B. F., Zaremba-Rutkowska M.

Participation of peripheral cholecystokinin receptors (CCK-A) in the central control of forestomachs' electrical activity and food intake in sheep

Summary

The effect of cholecystokinin terminal octapeptide's sulphuric salt (CCK-8S) on the action potentials of forestomachs and abomasum in sheep was investigated in the present study. Intraventricular cannula and electrodes on forestomachs and abomasum were implanted under general anaesthesia. Animals underwent 12 h fasts prior to the experiment. CCK-8S was administered into the lateral cerebral ventricle. Action potentials of forestomachs and food intake were significantly inhibited after a 1 min infusion of 1.64 and 2.05 µg CCK-8S. The inhibition was dose – dependent and lasted for 3-5 h after CCK-8S administration.

The inhibitory effect of CCK-8S on action potentials of forestomachs and food intake was abolished by prior administration (10 min) of L-364,718 (devazepide, CCK-A specific receptor antagonist). The action of CCK-8S is the effect of the specific stimulation of peripheral CCK-A receptors present in cerebral structures. These receptors are responsible for the sensation of hunger and satiety and the integration of activity of gastric centres in the brain influencing functional electrical activity of forestomachs and abomasum in sheep.

Cholecystokinina endogenna (CCK) oraz oktapetyd końcowy na jej łańcuchu (CCK-8) są uwalniane w zwiększonym stężeniu w obwodowym jelitowym układzie nerwowym (mięśnie gładkie oraz sploty jelitowe) oraz ośrodkowym układzie nerwowym: strukturach bocznego i brzuszno-przyśrodkowego podwzgórz, jądrach pasma samotnego, pola krańcowego i międzikonarowego u ludzi i zwierząt do krwi już w chwili rozpoczęcia pobierania karmy. W trakcie jej pobierania stężenie uwalnianych peptydów zwiększa się na tyle, że powodują one wystąpienia uczucia sytości oraz zaprzestanie pobierania karmy. W tym samym czasie, tj. w pierwszej godzinie pobierania karmy zwiększa się średnio o 50% liczba skurczów przedżołądków z $0,96 \pm 0,11 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$ do $1,46 \pm 0,17 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$ u owcy, po czym liczba ta zmniejsza się do $1,12 \pm 0,16 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$ pod koniec czasu karmienia (3). Zmniejszanie liczby skurczów można wiązać z równoczesnym zwiększaniem stężenia uwalnianej (endogennej) CCK. Tym bardziej, że egzogenna CCK moduluje obwodowo aktywność mięśniówki przewodu pokarmowego oraz ośrodkowo występowanie uczucia sytości (5, 7, 14) poprzez pobudzanie stereospecyficznych dla niej re-

ceptorów klasy obwodowych (CCK-A) oraz ośrodkowych (CCK-B) (12).

Zróznicowany wpływ egzogennej CCK na różne odcinki przewodu pokarmowego u przeżuwaczy skłonił do podjęcia pracy w celu wyjaśnienia zależności pomiędzy ośrodkowym wpływem CCK-8 na przedżołądk i trawienie a chęcią pobierania karmy u owiec (apetyt). W celu potwierdzenia specyficzności ośrodkowych działań CCK-8 zastosowano dokomorowo (i.c.v.) L-364,718 kompetycyjnego antagonistę receptorów cholecystokininowych typu obwodowego (CCK-A). Do tego czasu sądzono, że wymienione uprzednio działania CCK-8 u owcy są związane z pobudzaniem ośrodkowych receptorów klasy CCK-B. Jednak substancja oznaczona kodem L-365,260 uznana za kompetycyjnego i wybiórczego antagonistę ośrodkowego receptora typu CCK-B infundowana domózgowo nie zapobiegała pokarmowym wpływom CCK u szczurów (14). Czynił to devazepide powszechnie znany jako L-364,718. Zapobiegał on równocześnie pobudzaniu motoryki okrężnicy w odpowiedzi na przyjmowanie pokarmu u psów (8).

Dodatkowym argumentem na podjęcie tematu był ten, że CCK – do nie tak dawna przecież uznawana za hormon li tylko jelitowy – ma się uwalniać w dużym stężeniu w warunkach stresu u zwierząt (10). Właśnie

^{*)} Praca subsydiowana przez KBN, Grant Nr 5PO6K03011.

w stanach przeciążenia psychicznego, fizycznego czy stresu jelitowego (infekcje, zapalenia, wzdęcia) antagonistą specyficznym tego peptydu być może mógłby ograniczać lub eliminować niekorzystne objawy towarzyszące tym stanom, zwłaszcza hipotonii lub atonii przewodu pokarmowego.

Material i metody

W pracy użyto 6 owiec (samic), dorosłych mieszańców, w stanie *anoestrus*, nie będących w okresie laktacji, o masie ciała 38-44 kg m.c., 48 godz. po odstawieniu karmy, w znieczuleniu ogólnym wywołanym dożylną infuzją tiopentalu sodowego (Nesdonal, SPECIA) w dawce $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ m.c. implantowano po dwie pary elektrod niklowo-chromowych (170 cm długości oraz średnicy wynoszącej $80 \mu\text{m}$) – z niez izolowanymi końcówkami na długości 6 mm – w warstwę mięśniową czepca, worka dogrzbiowego przedniego i/lub do brzuszno-tylnego żwacza oraz trawieńca według uprzednio podanych metod (15, 16). Wolne końce elektrod mocowano do skóry po stronie prawej kręgosłupa, przeprowadzając je przez tkanki, po uprzednim nakłuciu igłą chirurgiczną.

W tym samym znieczuleniu chirurgicznym do komory bocznej mózgu (prawej i/lub lewej) wprowadzano stałą kaniulę prowadzącą nierdzewną wg uprzednio podanej metody (2). Po ustąpieniu znieczulenia chirurgicznego każde zwierzę umieszczano indywidualnie na 10 dni w klatce metabolicznej tj. na czas, po upływie którego przystępowano do doświadczeń. Zwierzęta miały wolny dostęp do siana i wody, a przy odpasie porannym otrzymywały dodatkowo 200 g paszy treściwej. Na 12 godz. przed planowanym doświadczeniem zwierzętom odejmowano paszę i wodę.

Rejestracja motoryki. Elektromiograficzną rejestrację motoryki rozpoczynano w 10 dni po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym. Maksymalne wyładowania biopotencjałów mięśniowych wzmacniano przez EEG (REGA XII, Alvar) stosując stały, krótki czas (0,3 sek.) oraz szybkość przesuwu papieru równą $2,32 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$. Częstotliwość wyładowań (spike bursts) w różnych komorach żołądka owcy – wyrażano liczbę wyładowań odpowiadającą skurczom tych komór, a okresowo w przedziałach czasowych

co 5 i/lub 15 min. po iniekcji środków. Zmiany te określano bezpośrednio ciągłą rejestracją elektromiograficzną około 2 h przed infuzją i około 5 h po zakończeniu infuzji neuropeptydu lub jego antagonisty. Dodatkowo przedstawiono w pracy średnie zmiany cykli czyli liczby skurczów $\cdot \text{min}^{-1}$ z odchyleniami w przedziałach 1 godzinnych oraz średnie zmiany procentowe (tabele 1-3).

Odczynniki. Sól siarczanową cholecystokininy (CCK-8S, m.c. 1144, SIGMA, St. Louis, MO) infundowano i.c.v. w objętości 100 μl . Devazepide (L-364.718, MERCK SHARP & DOHME, West Point, PA) rozpuszczano w dimetylosulfotlenku (DMSO, m.c. 78, SIGMA, St. Louis, MO), a następnie w glikolu propylenowym (Propylen glycol, m.c. 76, SIGMA, St. Louis MO) by otrzymać ostateczne proporcje 20% DMSO i 80% glikolu propylenowego (v/v) i wstrzykiwano go do komory bocznej mózgu w objętości 100 μl (vehiculum – tab. 1-4).

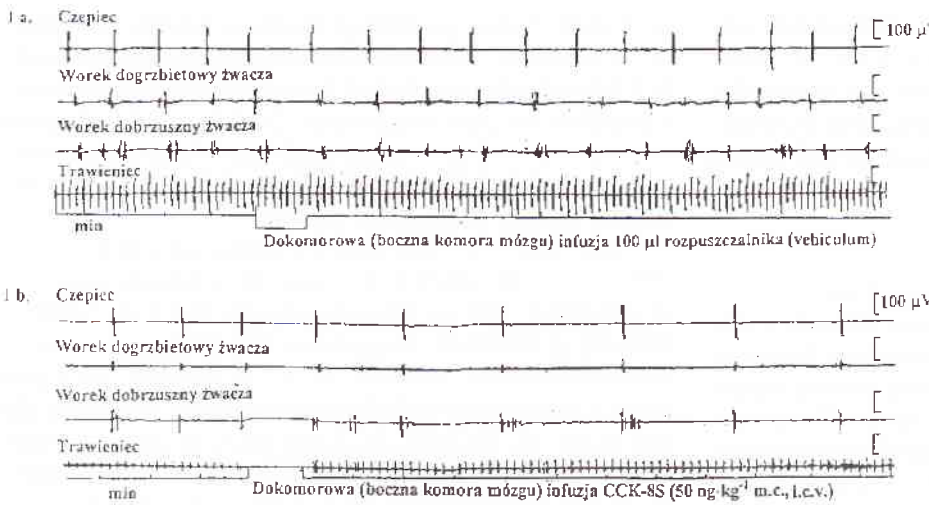
Sposób prowadzenia doświadczeń. Zwierzęta adaptowano do przebywania w oddzielnych klatkach metabolicznych na 10 dni przed przystąpieniem do doświadczeń. Właściwy eksperyment (ręczna 1-minutowa infuzja środków poprzez kaniulę podającą) wykonywano na zwierzętach głodzonych przez 12 h, a rozpoczynano go w 30 min. po stwierdzeniu zarejestrowania III-jej fazy wędrującego zespołu mioelektrycznego (MMC – migrating myoelectric complex) w jelicie cienkim. Antagonistę infundowano w ciągu 1 min. na 10 min. przed rozpoczęciem trwającej 1 min. infuzji agonisty.

Każde doświadczenie wykonywano po 2 razy na każdym ze zwierząt (w tabelach podano wartości średnie) zgodnie z wcześniej wykonanymi eksperymentami (11, 13). Tę samą substancję infundowano w odstępach 4-7 dniowych. Pierwszy etap eksperymentu obejmował i.c.v. infuzje CCK-8S w dwu różnych dawkach: 1,64 i 2,05 μg , *in toto*. Drugi, i.c.v. infuzje jej kompetycyjnego antagonisty (L-364,718) w dawkach 0,20 oraz 0,40 mg, *in toto*. W trzecim etapie, najpierw infundowano znane dawki antagonisty (0,20 oraz 0,40 mg), a po upływie 10 min., tą samą drogą infundowano agonistę (CCK-8S) w dawce 1,64 lub 2,05 μg (80 lub 100 \times niższej od dawki antagonisty). Natychmiast po infuzji środków zwierzęta otrzymywały dobrej jakości siano. Ilość siana pobranego przez zwierzęta określano co 60 min.,

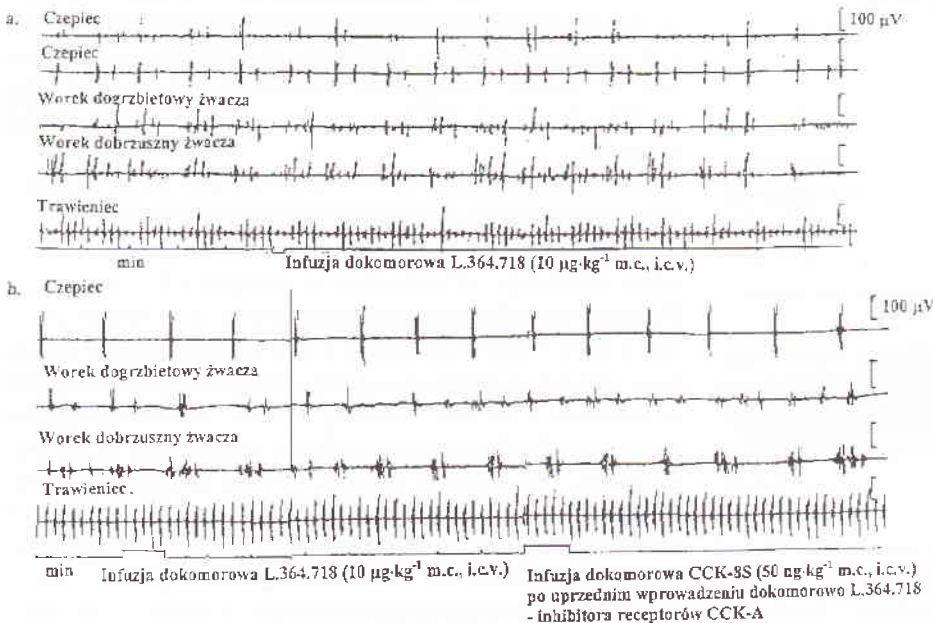
Tab. 1. Działanie vehiculum-rozpuszczalnika dla L-364,718 (100 μl , i.c.v.), L-364,718 (0,2 mg) przed i po i.c.v. 1 min. infuzji CCK-8S (2,05 μg) na częstość skurczów czepca ($C \cdot \text{min}^{-1}$) u owiec głodzonych przez 12 h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, dla $n=6$)

Nazwa środka	Czas (w godzinach)					
	-1h	1h	2h	3h	4h	5h
Vehiculum (kontrola)	0,83 \pm 0,10	0,94 \pm 0,08	0,76 \pm 0,06	0,86 \pm 0,20	0,78 \pm 0,04	0,84 \pm 0,04
L-364,718	0,82 \pm 0,16	0,98 \pm 0,18	0,90 \pm 0,16	0,87 \pm 0,16	0,94 \pm 0,22	0,85 \pm 0,12
CCK-8S	1,00 \pm 0,11	0,53** \pm 0,06	0,38** \pm 0,04	0,60** \pm 0,06	0,68* \pm 0,08	0,70* \pm 0,10
L-364,718 + CCK-8S	0,92 \pm 0,06	0,91 \pm 0,05	0,80 \pm 0,05	1,00 \pm 0,10	0,91 \pm 0,06	0,94 \pm 0,10

Objaśnienia: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ [w stosunku do kontroli (-1h)].



Ryc. 1. Elektromiogram czepeca, dogrzebietowego oraz dobrzuszego worka żwacza oraz trawieńca owcy wskazujący na brak wpływu dokomorowo (i.c.v.) infundowanego vehiculum (rozpuszczalnik dla L-364,718) w objętości 100 µl (a) oraz hamujący wpływ infundowanej i.c.v. CCK-8S w dawce 1,64 µg (b) na wyładowania czynnościowe (spike bursts) w ścianach przedżołądków i żołądka właściwego. Czas 1 min.



Ryc. 2. Blokowanie hamującego działania CCK-8S infundowanej i.c.v. w dawce 2,05 µg na aktywność elektryczną (spiking activity) ścian czepeca, dogrzebietowego i dobrzuszego worka żwacza oraz trawieńca (b) przez infundowany 10 min. wcześniej L-364,718 w dawce 0,40 mg. L-364,718 infundowany dokomorowo nie wpływał istotnie na wyładowania elektryczne w ścianach przedżołądków i żołądka właściwego (trawieńca) owcy (a). Czas 1 min.

a wyrażano w g. Razem wykonano 84 rejestracje zmian czynności mioelektrycznej żołądka owcy oraz 252 pomiary ilości pobranej karmy.

Analiza statystyczna. Dla porównania średnich wyników w grupach eksperymentalnych i kontrolnych użyto wieloczynnikową analizę wariancji (ANOVA). Istotność różnic obliczano przy wykorzystaniu testu t-Studenta. Jako istotnie statystycznie uznawano różnice, przy których $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

CCK-8S infundowana do komory bocznej mózgu w dawkach 1,64 i 2,05 µg powodowała statystycznie znamienne ($p \leq 0,01$) zmniejszenie częstotliwości wyładowań elektrycznych w ścianach mięśniowych czepeca średnio o 47% już w 5-15 min. po zakończeniu infuzji (tab. 1, ryc. 1). Działanie to utrzymywało się przez okres około 300 min. W tym czasie średnie hamowanie aktywności mioelektrycznej wynosiło $42,2 \pm 10,4\%$.

Podobnie infundowana i.c.v. CCK-8S hamowała znamienne wyładowania elektryczne w ścianach mięśniowych worków dogrzebietowego i dobrzuszego żwacza. Średnie hamowanie czynności skurczowej już w 5-15 min. po i.c.v. infuzji wynosiło 51,85% ($p \leq 0,01$) i utrzymywało się przez okres około 300 min. na poziomie $44,9 \pm 5,6\%$ (tab. 2, ryc. 1).

Dokomorowe infuzje CCK-8S w dawkach 1,64 i 2,05 µg nie powodowały znamiennych zmian w częstotliwości wyładowań ściany mięśniowej trawieńca, które w kontroli wynosiły średnio $6,20 \pm 0,87 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$, a w 180 min. $6,85 \pm 1,07 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$ ($p > 0,05$) (tab. 3, ryc. 1).

L-364,718 (devazepide) infundowany i.c.v. w dawkach 0,2 i 0,4 mg nie wpływał w sposób znamienny na częstotliwość wyładowań elektrycznych ściany żołądka owcy za wyjątkiem żwacza, w którym te wyładowania zwiększał w 1 i 2 godz. po infuzji kolejno o $68,2 \pm 27,5$ oraz $50,0 \pm 17,8$ (tab. 1-3, ryc. 2).

Devazepid infundowany i.c.v. na 10 min. przed infuzją dokomorową CCK-8S w dawce 1,64 i 2,05 µg nosił hamujący wpływ peptydu na aktywność mioelektryczną

ściany czepeca (tab. 1, ryc. 2) oraz dogrzebietowego i dobrzuszego worka żwacza (tab. 2, ryc. 2).

Dokomorowa infuzja CCK-8S hamowała znamienne ilość karmy pobieranej przez owce ($p < 0,05$) stosownie do infundowanej dawki peptydu; średnio o 53,9% (13). To działanie peptydu tłumiące pobieranie karmy przez zwierzę utrzymywało się powyżej 180 min. (tab. 4).

Tab. 2. Działanie vehiculum–rozpuszczalnika dla L-364,718 (100 µl, i.c.v.), L-364,718 (0,2 mg) przed i po i.c.v. 1 min. infuzji CCK-8S (2,05 µg) na częstość skurczów żwacza ($C \cdot \text{min}^{-1}$) u owiec głodzonych przez 12 h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, dla $n=6$)

Nazwa środka	Czas (w godzinach)					
	-1h	1h	2h	3h	4h	5h
Vehiculum (kontrola)	1,21 ± 0,18	1,33 ± 0,15	1,38 ± 0,15	1,24 ± 0,18	1,51 ± 0,15	1,46 ± 0,19
L-364,718	0,82 ± 0,16	1,38* ± 0,18	1,23* ± 0,12	0,98 ± 0,19	0,92 ± 0,24	0,98 ± 0,21
CCK-8S	1,35 ± 0,19	0,65** ± 0,09	0,65** ± 0,11	0,88* ± 0,10	0,76* ± 0,12	0,78* ± 0,12
L-364,718 + CCK-8S	1,28 ± 0,13	1,15 ± 0,15	1,20 ± 0,13	1,17 ± 0,10	1,30 ± 0,17	1,10 ± 0,13

Objaśnienia: jak w tab. 1.

Tab. 3. Działanie vehiculum–rozpuszczalnika dla L-364,718 (100 µl, i.c.v.), L-364,718 (0,2 mg) przed i po i.c.v. infuzji CCK-8S (2,05 µg) na częstość skurczów trawieńca ($C \cdot \text{min}^{-1}$) u owiec głodzonych przez 12 h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, dla $n=6$)

Nazwa środka	Czas (w godzinach)					
	-1h	1h	2h	3h	4h	5h
Vehiculum (kontrola)	6,30 ± 0,21	6,30 ± 0,18	6,30 ± 0,21	6,28 ± 0,20	6,33 ± 0,19	6,36 ± 0,19
L-364,718	6,47 ± 0,22	6,49 ± 0,24	6,62 ± 0,14	6,56 ± 0,22	6,56 ± 0,13	6,45 ± 0,22
CCK-8S	6,20 ± 0,87	6,20 ± 0,87	6,46 ± 0,90	6,85 ± 1,07	6,53 ± 1,50	6,58 ± 0,92
L-364,718 + CCK-8S	6,47 ± 0,11	6,50 ± 0,09	6,52 ± 0,08	6,58 ± 0,06	6,46 ± 0,12	6,46 ± 0,10

Objaśnienia: jak w tab. 1.

Sam L-364,718 infundowany i.c.v. w dawkach 0,2 oraz 0,4 mg wprawdzie zwiększał istotnie ($p = 0,05$) częstotliwość wyładowań mioelektrycznych tylko w ścianie żwacza to jednak nie wpływał istotnie na pobieranie karmy przez zwierzę. Zwiększał je bowiem o 5-6% (tab. 4).

L-364,718 infundowany i.c.v. w dawkach 0,2 i 0,4 mg na 10 min. przed i.c.v. infuzją CCK-8S w dawkach 1,64 i 2,05 µg nie tylko że w pełni zapobiegał działaniu hamującemu peptydu na pobieranie karmy (food intake) u owcy, to nawet nieznacznie ilość pobieranej karmy zwiększał (o 5,7%) ale było to działanie podobne do wpływu samego L-364,718 i nie miało znamion istotności statystycznej (tab. 4).

Uzyskane wyniki nad rolę CCK-8S – soli siarczanowej końcowego oktapeptydu w łańcuchu aminokwasów endogennej cholecystokininy oraz jej receptorów w motoryce żołądka i pobieraniu karmy u owcy wskazują wbrew dotychczasowym danym na ośrodkową regulację tych bardzo ważnych sprzężonych ze sobą zja-

Tab. 4. Działania porównawcze vehiculum–rozpuszczalnika dla L-364,718 (100 µl, i.c.v.), L-364,718 (0,2 mg) przed i po i.c.v. 1 min. infuzji CCK-8S (2,05 µg) na spożycie siana (w g) przez owce głodzone przez 12 h ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, dla $n=6$, przy 2 powtórzeniach)

Nazwa środka	0–60 min	60–120 min	120–180 min
Vehiculum (kontrola)	350,0 ± 50,0	200,0 ± 36,0	67,0 ± 21,0
L-364,718	372,0 ± 71,0	210,0 ± 24,0	68,0 ± 33,0
CCK-8S	170,0* ± 50,0	75,0* ± 22,0	35,0* ± 15,0
L-364,718 + CCK-8S	370,0 ± 55,0	205,0 ± 32,0	63,0 ± 38,0

Objaśnienie: * $p \leq 0,05$ (w stosunku do vehiculum–kontroli).

wisk fizjologicznych. Głód bowiem, nasila częstotliwość wyładowań mioelektrycznych w ścianach żołądka wielokomorowego. Podobnie jak sam widok czy zapach karmy i jego przyjmowanie nasilają częstotliwość wyładowań czynnościowych w ścianie przewodu pokarmowego nawet o 50% (3), modyfikując działania środków, zwłaszcza neuropeptydów jelitowych, w tym cholecystokininy.

Buëno i wsp. (3) podają, że i.c.v. infuzja ciągła CCK-8S w dawce 2,5 ng · kg⁻¹ m.c. · min⁻¹ nie wpływała na

liczbę skurczów czepca u zwierząt nie nakarmionych, a u pobierających karmę zmniejszyła ją tylko o 17,2%. Della-Fera i Baile (6) utrzymują, że u nie nakarmionych owiec nie ma różnicy pomiędzy wpływem różnych dawek peptydu na motorykę przedżołądków a wpływem infundowanego i.c.v. sztucznego płynu mózgowo-rdzeniowego. Co więcej, utrzymują oni, że karmienie zwiększa częstość skurczów żwacza, nawet gdy na 15 minut przed jego rozpoczęciem infundowano i.c.v. owcy CCK-8. Istotnie wyższe zwiększenie motoryki notowano przy samym karmieniu, bez infuzji CCK-8. Ci sami autorzy rok wcześniej (5) utrzymywali, że i.c.v. infuzje ciągle CCK-8 w dawkach 0,01 pikomolarnych (11,44 pg) znosiły w 35% zdolność pobierania karmy przez owce w 1 godzinie po rozpoczęciu infuzji.

Według różnych autorów (3, 5–7) CCK-8S nie powodowała istotnych zmian amplitudy skurczów przedżołądków, tak u zwierząt nie nakarmionych jak i w czasie karmienia, choć sam proces karmienia zmniejsza amplitudę tych skurczów.

Układ doświadczalny prezentowanej pracy był odmienny, bowiem infundowano w ciągu 1 min. całkowitą dawkę CCK-8S przekraczającą 16-20-krotnie dawki stosowane w infuzji ciągłej przez cytowanych wcześniej autorów. Wpływ hamujący CCK-8S na motorykę komór żołądka oraz pobieranie karmy u owcy jest wynikiem jej specyficznego agonistycznego działania na ośrodkowe receptory typu obwodowego – CCK-A, bowiem devazepide (L-364,718) specyficzny antagonistą tej klasy receptora infundowany do komory bocznej mózgu owcy na 10 min. przed infuzją peptydu zapobiegał całkowicie hamującemu działaniu CCK-9S na motorykę czepca i żwacza oraz znosił jej hamujący wpływ na pobieranie karmy przez owce. Dowodnie potwierdza to fakt, że oprócz mięśni gładkich i splotów przewodu pokarmowego receptory specyficzne CCK znajdują się w oun. Zwłaszcza w dużym zagęszczeniu w tych okolicach mózgowia, w których znajdują się ośrodki uczucia głodu i sytości (jądra boczne – LH i brzuszno-przyśrodkowe – VMH podwzgórza (1, 5, 14) oraz centrach związanych z ośrodkami opuszki koordynującymi motorykę przewodu pokarmowego (gastric centers) takie jak jądra pasma samotnego, pola krańcowego i międzykonarowego (4, 9). Wszystkie z wymienionych powyżej struktur mózgowia mają receptory CCK o niskim powinowactwie do oktapeptydu pozbawionego grupy siarczanowej (SO₃H; CCK-8NS), a wysokie powinowactwo do stosowanej w pracy CCK-8S agonisty receptorów CCK-A (obwodowych), której hamujące działanie na motorykę przedżołądków i pobieranie karmy u owcy jest wynikiem jej agonistycznego działania na receptory obwodowe w oun owcy. Dane te może dodatkowo potwierdzić fakt, że CCK-8S infundowana dokończeniowo nie penetruje bariery krew/płyn mózgowo-rdzeniowy, działa więc tylko ośrodkowo i to działanie utrzymuje się stosunkowo długo.

Wnioski

1. CCK-8S infundowana do bocznych komór mózgu powoduje istotne statystycznie hamowanie skurczów przedżołądków i pobierania karmy u owiec, czemu zapobiegał devazepide – kompetycyjny antagonistą receptorów typu CCK-A.

2. Końcowy oktapeptyd cholecystokininy (CCK-8S) infundowany i.c.v. powoduje hamowanie motoryki przedżołądków oraz pobieranie karmy przez pobudzenie receptorów CCK-A w mózgowiu owcy.

Piśmiennictwo

1. Boden P. R., Woodruff G. N., Pinnock R. D.: Brit. J. Pharmacol. 102, 635, 1991.
2. Brikas P., Kania B. F., Fioramonti J.: Dig. Dis. Sci. 38, 1079, 1993.
3. Buéno L., Duranton A., Ruckebusch J.: Life Sci. 32, 855, 1983.
4. Buéno L., Fioramonti J.: Cerebral and spinal control of gastrointestinal motor functions. W: Gastrointestinal transit. Pathophysiology and pharmacology. Red.: M. A. Kamus i J. E. Lennard-Jones. Wrihston Biomedical Publishing Ltd., 1991, s. 3.
5. Della-Fera A. M., Baile C. A.: Science 206, 471, 1979.
6. Della-Fera A. M., Baile C. A.: Physiol. Behav. 24, 943, 1980.
7. Della-Fera A. M., Baile C. A.: Science 212, 687, 1981.
8. Gué M., Buéno L.: Peptides 12, 523, 1991.
9. Hill D. R., Campbell N. J., Shaw T. M., Woodruff G. N.: J. Neurosci. 7, 2967, 1987.
10. Hughes J., Woodruff G. N.: Drug Res. 42, 250, 1992.
11. Kania B. F.: Ann. Warsaw Agricult. Univ.-SGGW, Vet. Med. 19, 107, 1994.
12. Kania B. F.: Medycyna Wet. 50, 308, 1994.
13. Kania B. F., Zaremba M., Karlik W.: Pol. J. Pharmacol. 47 (supl.), 75, 1995.
14. Liberge M.: Contrôle hypothalamique de la matricité gastro-intestinale chez le rat. Role de la cholecystokinine, de la neurotensine et des enkephalines. Praca dokt. Państw. Instytut Politechniczny, Tuluza, 1992, s. 190.
15. Ruckebusch Y.: J. Physiol. (London) 210, 857, 1970.
16. Sorraing J. M., Fioramonti J., Buéno L.: J. Vet. Pharmacol. Ther. 8, 312, 1985.

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

CIARAMELLA P., OLIVA G., DE LUNA R., GRADONIL., AMBROSIO R., CORTESA L., SCALONE A., PERSECHINO A.: Retrospektywne badanie kliniczne w kierunku ląszmaniozy 150 psów zakażonych na drodze naturalnej *Leishmania infantum*. (A retrospective clinical study of canine leishmaniosis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*). Vet. Rec. 141, 539-543, 1997 (21)

Badaniem objęto 150 psów rasowych z terenów gdzie infekcja *Leishmania infantum* występowała endemicznie. Ograniczony lub uogólniony obrzęk węzłów chłonnych występował u 56,7%, symetryczny obrzęk węzłów chłonnych u 32%, bladeść błon śluzowych u 58%, obrzęk śledziony od umiarkowanego do ostrego u 53,3%, obniżenie masy ciała u 32% zwierząt. Bardzo często obserwowano zmiany skórne takie jak złuszczone zapalenie skóry (56%), owrzodzenia (40%), wyłysienia wokół oczodołów (18%), rozsiane wyłysienia (14%). U 16% psów występowały zmiany w oczach z tym, że zapalenie spojówek i rogówki stwierdzano u 16% psów. Ostro forma choroby występowała tylko u 6 psów. Cechowała ją gorączka, uogólniony obrzęk węzłów chłonnych przy braku zmian skórnych. U 6 psów wystąpiła ostra niewydolność nerek przy braku objawów układowych choroby. Badaniem cytologicznym lub hodowlanym udokumentowano infekcje *L. infantum* u 134 psów.