

Grelina i motylina – podobieństwa i różnice w regulacji aktywności motorycznej przewodu pokarmowego

KRZYSZTOF ROMAŃSKI, KAROLINA GOŹDZIEWSKA-HARŁAJCZUK

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Romański K., Goździewska-Harłajczuk K.

Ghrelin and motilin in the regulation of gastrointestinal motor activity

Summary

Ghrelin and motilin were compared with regards to their effects on gastrointestinal motility. The structure of their molecules is not very different and they act via similar receptors. Both induce phase three of MMC and enhance contractions during the interdigestive state. Their action can occur via central or peripheral mechanisms, mostly as neuropeptides, although direct action on smooth muscles cannot be excluded. However, the spectrum of ghrelin action is broader and also comprises the digestive period. The role of ghrelin in the gastrointestinal tract is substantial and its action seems to be physiological. Ghrelin is a new hormone-candidate in the gut.

Keywords: ghrelin, motilin, migrating motor complex, gastric emptying

Aktywność motoryczna przewodu pokarmowego podlega kontroli układu nerwowego na trzech różnych poziomach: centralnego układu nerwowego, nerwów autonomicznych oraz jelitowego systemu nerwowego. Na każdym z tych poziomów istotną rolę odgrywają liczne peptydowe neuromodulatory, a wiele z tych substancji bierze także udział w regulacji czynności organizmu jako hormony jelitowe uwalniane z błony śluzowej przewodu pokarmowego. Nowe odkrycia w zakresie oddziaływania poszczególnych peptydów wyizolowanych z przewodu pokarmowego pozwalają na coraz dokładniejsze poznanie ich roli w regulacji motoryki międzytrawiennej, jak i aktywności trawiennej (poposiłkowej). Jednym z takich peptydów wyizolowanych niedawno z przewodu pokarmowego jest grelina (27). Zarówno grelina, jak i motylina, dwa hormony o podobnej budowie cząsteczki (26), wykazują także podobieństwo w regulacji aktywności motorycznej żołądka i jelit.

Celem artykułu jest więc przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego udziału greliny w regulacji motoryki przewodu pokarmowego w okresie trawiennym i międzytrawiennym oraz porównanie jej w tym zakresie z motyliną.

Grelina i motylina – porównanie cząsteczek i receptorów oraz lokalizacja komórek wydzielających te hormony

Na podstawie badań z zakresu biologii molekularnej wykazano, że grelina i motylina mają podobne pochodzenie (12). Cząsteczka greliny zbudowana jest z 28 aminokwasów, natomiast motyliny z 22. Struktura greliny jest w 36% podobna do motyliny (2, 21). Aktywna biologicznie acyl-grelina zawiera grupę oktanylową przyłączoną do seryny (trzeciego aminokwasu w sekwencji greliny). Motylina, podobnie jak grelina, powstaje z większej, nieaktywnej cząsteczki prohormonu (21). Za aktywność biologiczną greliny, jak i motyliny odpowiada N-końcowy fragment cząsteczki (21, 25). W cząsteczce motyliny jest to grupa 11 aminokwasów, przy czym usunięcie 5 aminokwasów z N-końca powoduje obniżenie aktywności o 98% (25).

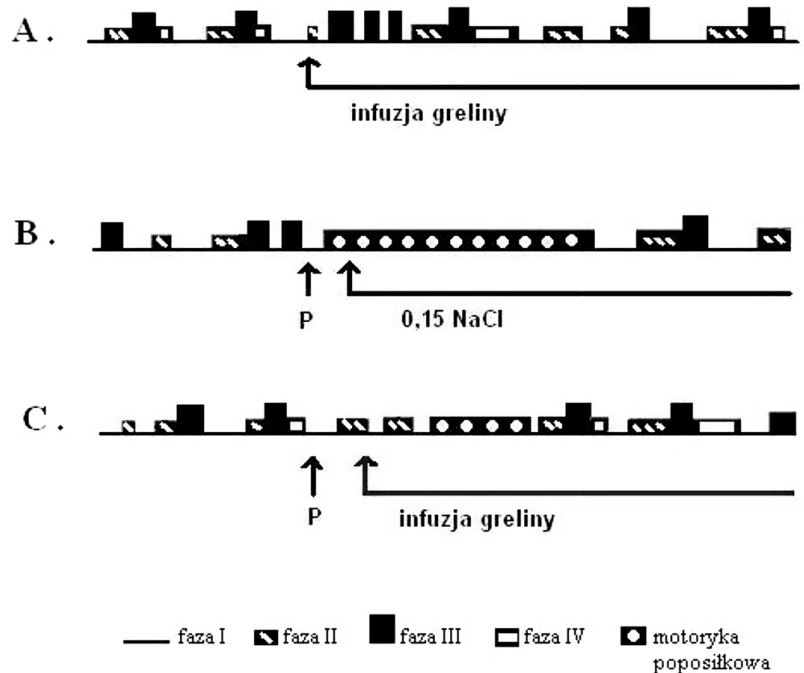
Receptor motyliny, a także receptor greliny należą do rodziny tzw. receptorów sierocych. Badania Dassa i wsp. (7) oraz Oshiro i wsp. (20) wykazały, że sekwencja białek budujących receptor motyliny jest w 52% identyczna z sekwencją receptora greliny (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R). Zarówno receptor motylinowy, jak i receptor grelinowy są związane

z białkiem G (5, 9, 21). Oba hormony syntetyzowane są w wyspecjalizowanych komórkach endokrynych (13, 21). Główne źródło greliny stanowią komórki X/A obecne w ścianie żołądka. Natomiast, jak wiadomo, komórki M(Mo) należące do układu APUD, zlokalizowane głównie w dwunastnicy oraz w niewielkich ilościach w jelicie czczym i jelicie biodrowym, syntetyzują motylinę (21). Motylina to hormon związany przede wszystkim z międzytrawienną motoryką przewodu pokarmowego, zaś działanie greliny jest znacznie szersze w organizmie, co opisano już we wcześniejszych pracach dotyczących aktywności biologicznej tego hormonu (21, 22). Liczne powiązania pomiędzy motyliną a greliną powodują, że grelina określana jest mianem hormonu podobnego do motyliny.

Grelina a motylina w regulacji motoryki przewodu pokarmowego okresu międzytrawiennego

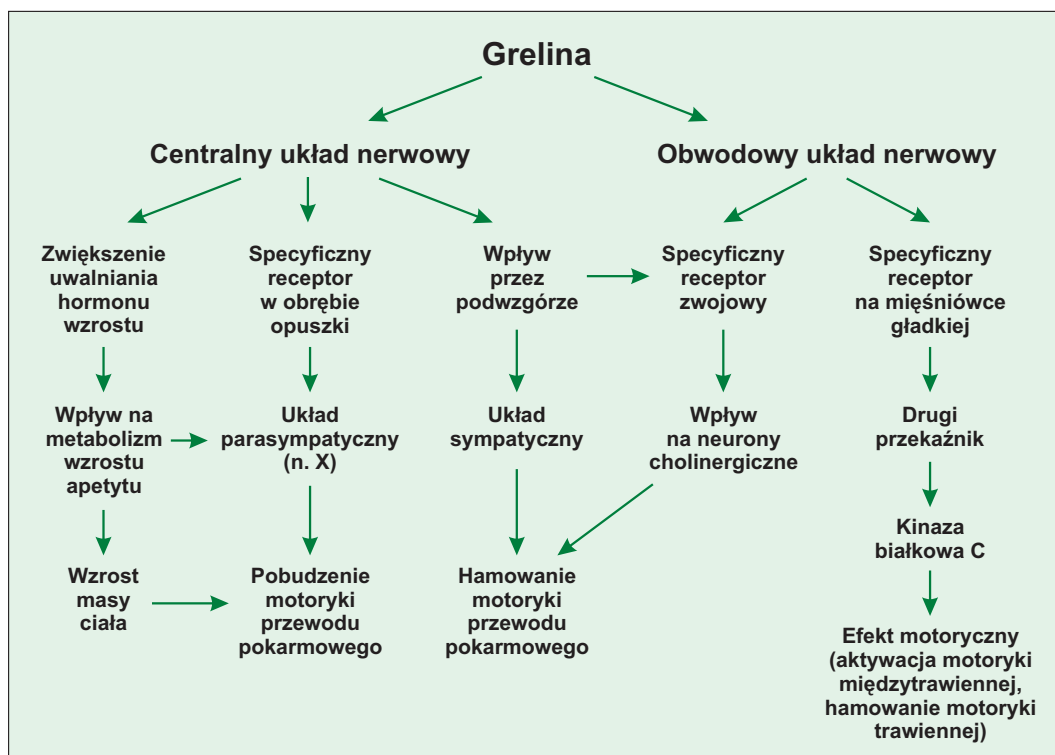
W okresie międzytrawiennym aktywność skurczowa i elektryczna najbardziej aktywnej motorycznie przyodźwiernikowej części żołądka obejmuje pojawianie się okresowych cykli motorycznych określanych mianem wędrującego kompleksu motorycznego (migrating motor complex, MMC). MMC obejmuje cztery fazy; najbardziej charakterystyczną fazą stanowi faza trzecia, w której występują skurcze o najwyższej częstotliwości i amplitudzie, a każdemu skurczowi w zapisie aktywności mechanicznej odpowiada jedna grupa potencjałów czynnościowych i jedna fala wolna w zapisie aktywności mioelektrycznej. Rola fazy trzeciej MMC, której pojawianie się jest sprzężone z rozluźnieniem się odźwiernika, polega przede wszystkim na opróżnianiu żołądka ze złuszczonego nabłonków i resztek pokarmowych oraz wydzielanego w niewielkich ilościach soku żołądkowego. Rola MMC w jelicie cienkim jest podobna. Istotnym hormonem mającym wpływ na powstawanie fazy trzeciej MMC jest motylina (16). Działanie motyliny wiąże się z bezpośrednim wpływem tego hormonu na receptory obecne w obrębie mięśni gładkich żołądka i jelit oraz kontrolowane jest za pośrednictwem włókien nerwu błędnego (11). Motylina wpływa także na opróżnianie pęcherzyka żółciowego w okresie międzytrawiennym, gdy jej stężenie we krwi jest najwyższe. W tym samym czasie rozpoczyna się faza trzecia MMC. Badania przeprowadzone u szczurów, u których nie wykryto obecności motyliny i receptora dla tego hormonu, dowiodły, iż grelina bierze czynny udział w regulacji motoryki międzytrawiennej (1, 6, 10, 11, 30). Grelina, podobnie jak motylina, inicjuje fazę trzecią MMC (ryc. 1A). Można zatem sądzić, że u szczurów grelina może, przynajmniej częściowo, zastępować motylinę w tym okresie. Ariga i wsp. (1) badali wpływ endogennej acyl-greliny i wykazali, iż zwiększa ona spontaniczne skurcze

w obrębie fazy trzeciej MMC. W fazie pierwszej MMC stężenie greliny krążącej we krwi wzrasta do czasu osiągnięcia najwyższego stężenia w fazie drugiej MMC, co wzmacnia siłę skurczów i przyczynia się do wywołania fazy trzeciej MMC, po ustąpieniu której stężenie greliny spada do poziomu podstawowego. Istotną rolę w regulacji motoryki przewodu pokarmowego poprzez grelinę odgrywają receptory GHS-R i receptory NPY występujące w jądrze łukowatym podwzgórza oraz w jądrze przykomorowym. Grelina stymuluje aktywność neuronów NPY i naśladuje działanie neuropeptydu Y w jądrze przykomorowym (13). Stanowi to przyczynę pobudzającego wpływu greliny na pobieranie pokarmu. Aktywacja napędu głodowego przez grelinę w powiązaniu z wzmaganiem motoryki żołądka (32) sugeruje udział tego hormonu w powstawaniu tzw. skurczów głodowych oraz wpływu na masę ciała. Grelina indukuje motorykę międzytrawienne także poprzez receptory greliny, występujące na zakończeniach włókien aferentnych nerwu błędnego (tj. na drodze luminokrynej) (14). Proponowane drogi działania greliny na aktywność motoryczną przewodu pokarmowego przedstawia ryc. 2. Grelina podana w iniekcji dożylniej lub domózgowej w okresie międzytrawiennym wywołuje wzrost częstotliwości skurczów w żołądku i jelicie w 15 do 25 minut od jej podania (11). Grelina podana obwodowo może działać bezpośrednio na jej receptory w żołądku i dwunastnicy, indukując wzrost motoryki międzytrawiennej nawet po wagotomii. Częstotliwość skurczów fazy trzeciej jest wyższa w żołądku i dwunastnicy u zwierząt po wagotomii. Podanie greliny zwierzętom gło-



Ryc. 1. Wpływ greliny na motorykę jelita czczego u szczura. A. Okres międzytrawienny. B i C. Okres trawienny. Przygotowano głównie na podstawie cyt. 3 i 10

Objaśnienie: P – pokarm



Ryc. 2. Główne drogi oddziaływania greliny na motorykę przewodu pokarmowego (2, 6, 10, 21)

dzonym wyzwała przedwczesną fazę trzecią, bez wpływu na poziom motyliny (23). Badania wpływu des-acyl greliny na motorykę międzytrawienną u szczurów, dowodzą, iż zarówno domózgowe, jak i dożylnie podanie tej formy greliny zaburza aktywność trawienną i międzytrawienną żołądka, ale nie wpływa na motorykę dwunastnicy (6, 12). Podanie des-acyl greliny po wagotomii nie zmienia wzorów motoryki międzytrawiennej w żołądku i dwunastnicy, a także nie zwiększa częstotliwości skurczów w obrębie fazy trzeciej MMC (12).

Wpływ greliny i motyliny na aktywność motoryczną okresu trawiennego oraz na opróżnianie żołądka

Motoryka okresu trawiennego polega przede wszystkim na współpracy centralnego i jelitowego układu nerwowego, a także czynników hormonalnych. Motoryka trawienna charakteryzuje się zanikaniem cykli motorycznych (MMC) u zwierząt nie przeżuujących oraz występowaniem nieregularnej motoryki żołądka i jelita cienkiego. Natomiast w jelicie grubym trudniej odróżnić motorykę trawienną od międzytrawiennej mimo występowania również w tych odcinkach przewodu pokarmowego cykli motorycznych. Obecność pokarmu w żołądku determinuje charakter jego aktywności ruchowej w okresie trawiennym. Początkowo aktywność motoryczna wykazuje charakter stacjonarny, a zawartość żołądka jest mieszana z sokiem żołądkowym. W obrębie trzonu i dna żołądka występuje zjawisko „rozluźnienia przyjęcia” – objętość żołądka dostosowuje się do objętości pokarmu bez znacznej zmiany jego ciśnienia śródżołądkowego. W przyodźwiernikowej części żołądka w okresie trawiennym

w kierunku odźwiernika migrują skurcze perystaltyczne w rytmie fal wolnych, tj. około 3-5/minutę. W pierwszym etapie motoryki trawiennej treść pokarmowa jest więc gromadzona i mieszana, po czym następuje opróżnianie żołądka. W regulację opróżniania żołądka zaangażowanych jest wiele czynników, w tym także grelina. Szereg doświadczeń przeprowadzonych u gryzoni, ale także i u ludzi wyjaśnia działanie greliny w zakresie motoryki trawiennej przewodu pokarmowego (14, 15, 24). Badania te przeprowadzono u zwierząt nie głodzonych oraz po podaniu pokarmu. Stosowano grelinę w iniekcji dożylniej lub domózgowej. Trudel i wsp. (29) oraz Kitazawa i wsp. (14) badali wpływ greliny na opróżnianie żołądka oraz przesuwanie się treści pokarmowej przez jelito u szczurów i myszy. Wykazano, iż gwałtownie wzrasta opróżnianie żołądka w 15 minut po podaniu greliny, co badano również u ludzi w różnych warunkach (4, 15, 18). Stwierdzono także, iż grelina może skracać czas hamowania MMC po posiłku, redukując czas występowania motoryki trawiennej (ryc. 1B, C). U myszy pozbawionych greliny opróżnianie żołądka nie ulegało natomiast istotnym zmianom, co może świadczyć o tym, że inne hormony mogą ją zastępować (8). Wiadomo, że na opróżnianie żołądka ma wpływ motylina, która – podobnie jak grelina – wzmacnia skurcze żołądka w okresie trawiennym, choć nie jest uważana za typowy hormon okresu trawiennego. Wpływ greliny na motorykę żołądka i jelit nie następuje jednak na drodze pobudzenia uwalniania motyliny, lecz poprzez udział włókien nerwu błędnego oraz swoistych receptorów greliny w żołądku (17). Istnieją jednak różnice gatunkowe we wpływie greliny na opróżnianie żołądka. Ostatnio opisano brak istotnego wpływu greliny na motorykę i opróżnianie żołądka psa, mimo iż grelina jest aktywna u tego gatunku (19, 28). Opróżnianie żołądka po pobraniu pokarmu w fazie pierwszej i drugiej MMC jest podobne. Towarzyszy temu znaczny spadek stężenia motyliny, podobnie jak stężenie greliny, które wzrasta jednak po 90 minutach od pobrania pokarmu i osiąga najwyższy poziom po około dwóch godzinach, co stwierdzono u człowieka (23). Można więc sądzić, że grelina uczestniczy w kontroli opróżniania żołądka w fazie późniejszej. Działanie greliny w zakresie motoryki okresu trawiennego

nej lub domózgowej. Trudel i wsp. (29) oraz Kitazawa i wsp. (14) badali wpływ greliny na opróżnianie żołądka oraz przesuwanie się treści pokarmowej przez jelito u szczurów i myszy. Wykazano, iż gwałtownie wzrasta opróżnianie żołądka w 15 minut po podaniu greliny, co badano również u ludzi w różnych warunkach (4, 15, 18). Stwierdzono także, iż grelina może skracać czas hamowania MMC po posiłku, redukując czas występowania motoryki trawiennej (ryc. 1B, C). U myszy pozbawionych greliny opróżnianie żołądka nie ulegało natomiast istotnym zmianom, co może świadczyć o tym, że inne hormony mogą ją zastępować (8). Wiadomo, że na opróżnianie żołądka ma wpływ motylina, która – podobnie jak grelina – wzmacnia skurcze żołądka w okresie trawiennym, choć nie jest uważana za typowy hormon okresu trawiennego. Wpływ greliny na motorykę żołądka i jelit nie następuje jednak na drodze pobudzenia uwalniania motyliny, lecz poprzez udział włókien nerwu błędnego oraz swoistych receptorów greliny w żołądku (17). Istnieją jednak różnice gatunkowe we wpływie greliny na opróżnianie żołądka. Ostatnio opisano brak istotnego wpływu greliny na motorykę i opróżnianie żołądka psa, mimo iż grelina jest aktywna u tego gatunku (19, 28). Opróżnianie żołądka po pobraniu pokarmu w fazie pierwszej i drugiej MMC jest podobne. Towarzyszy temu znaczny spadek stężenia motyliny, podobnie jak stężenie greliny, które wzrasta jednak po 90 minutach od pobrania pokarmu i osiąga najwyższy poziom po około dwóch godzinach, co stwierdzono u człowieka (23). Można więc sądzić, że grelina uczestniczy w kontroli opróżniania żołądka w fazie późniejszej. Działanie greliny w zakresie motoryki okresu trawiennego

może zostać zahamowane po podaniu atropiny (14) co oznacza, że grelina może funkcjonować jako neuromodulator, działając na neurony cholinergiczne. Potwierdzają to inne badania u świnki morskiej, w których stwierdzono obecność greliny i jej receptorów w neuronach splotu Auerbacha (31). Innym hormonem podobnym do greliny jest obestatina. Jest ona syntetyzowana z tego samego genu, lecz jej działanie na czynności przewodu pokarmowego jest inne niż działanie greliny (27). W tej sytuacji trudno o konkluzję, że obestatina może zastępować w działaniu motylinę czy grelinę, gdyż wydaje się, że działa przeciwnie.

Podsumowanie

Grelina jest znana zaledwie od kilku lat, toteż powinno być wykonanych jeszcze wiele badań w celu określenia jej roli w regulacji motoryki przewodu pokarmowego i wyjaśnienia mechanizmów jej działania. W niektórych znanych już badaniach autorzy usiłowali ponadto określić fizjologiczne znaczenie hormonu (1). W tym celu dobierano dawkę hormonu w taki sposób, aby powodowała wzrost stężenia hormonu we krwi do wartości wykrywanych w doświadczeniach, w których badano jedynie poziom substancji endogennej. Biorąc pod uwagę dotychczasowe informacje z doniesień odnośnie do roli greliny w regulacji motoryki przewodu pokarmowego, wydaje się, że może ona być istotna i nawet większa niż rola motyliny, gdyż dotyczy nie tylko okresu międzytrawienego, lecz także trawienego.

Piśmiennictwo

1. Ariga H., Tsukamoto K., Chen C., Manyth C., Pappas T. N., Takahashi T.: Endogenous acyl ghrelin is involved in mediating spontaneous phase III-like contractions of the rat stomach. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007, 19, 675-680.
2. Asakawa A., Inui A., Kaga T., Yuzuriha H., Nagata T., Ueno N., Makino S., Fujimiya M., Nijima A., Fujino M. A., Kasuga M.: Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001, 120, 337-345.
3. Bassi A. K., Häglund Y., Brown J., Rudholm T., Hellström P. M., Näslund E., Lee K., Sanger G. J.: Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br. J. Pharmacol.* 2007, 150, 58-64.
4. Blom W. A., Lluch A., Vinoy S., Stafleu A., Van Der Berg R., Holst J. J., Kok F. J., Hendriks H. F.: Effect of gastric emptying on the postprandial ghrelin response. *Am. J. Physiol.* 2005, 290, E399-E395.
5. Camiña J. P.: Cell biology of the ghrelin receptor. *J. Neuroendocrinol.* 2006, 18, 65-76.
6. Chen C. Y., Inui A., Asakawa A., Fujino K., Kato I., Chen C. C., Ueno N., Fujimiya M.: Des-acyl ghrelin acts via CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterology* 2005, 129, 8-25.
7. Dass N. B., Hill J., Muir A., Testa T., Wise A., Sanger G. J.: The rabbit motilin receptor: molecular characterisation and pharmacology. *Br. J. Pharmacol.* 2003, 140, 948-954.
8. De Smet B., Depoortere I., Moechars D., Swennen Q., Moreaux B., Cryns K., Tack J., Buyse J., Coulie B., Peeters T. L.: Energy homeostasis and gastric emptying in ghrelin knockout mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 316, 431-439.
9. Depoortere I., Thijs T., Thielemans L., Robberecht P., Peeters T. L.: Interaction of the growth hormone-releasing peptides ghrelin and growth hormone-releasing peptide-6 with the motilin receptor in the rabbit gastric antrum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305, 660-667.
10. Edholm T., Levin F., Hellström P. M., Schmidt P. T.: Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Reg. Pept.* 2004, 121, 25-30.
11. Fujino K., Inui A., Asakawa A., Kihara N., Fujimura M., Fujimiya M.: Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J. Physiol. (Lond.)* 2003, 550, 227-240.
12. He J., Irwin D. M., Zhang Y. P.: Insight into the evolution of the motilin/ghrelin-associated family and their receptors. *Miol. Biol. Evol.* 2007 (w druku).
13. Inui A., Asakawa A., Bowers C. Y., Mantovani G., Laviano A., Meguid M. M., Fujimiya M.: Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004, 18, 439-456.
14. Kitazawa T., De Smet B., Verbeke K., Depoortere I., Peeters T. L.: Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonist in mice in vivo and in vitro. *Gut* 2005, 54, 1078-1084.
15. Levin F., Eedholm T., Schmidt P. T., Gryback P., Jacobsson H., Degerblad M., Hoybye C., Holst J. J., Rehfeld J. F., Hellström P. M., Naslund E.: Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal weight humans. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2006, 91, 3296-3302.
16. Luiking Y. C., Akkermans L. M., Peeters T. L., Cnossen P. J., Nieuwenhuijs V. B., Van Berge-Henegouwen G. P.: Effects of motilin on human interdigestive gastrointestinal and gallbladder motility, and involvement of 5HT3 receptors. *Neurogastroenterol. Motil.* 2002, 14, 151-159.
17. Luiking Y. C., Akkermans L. M., Van Der Reijden A. C., Peeters T. L., Van Berge-Henegouwen G. P.: Differential effects of motilin on interdigestive motility of the human gastric antrum, pylorus, small intestine and gallbladder. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003, 15, 103-111.
18. Murray C. D. R., Martin N. M., Patterson M., Taylor S. A., Ghatei M. A., Kamm M. A., Johnston C., Bloom S. R., Emmanuel A. V.: Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2005, 54, 1693-1698.
19. Ohno T., Kamiyama Y., Aihara R., Nakabayashi T., Mochiki E., Asao T., Kuvano H.: Ghrelin does not stimulate gastrointestinal motility and gastric emptying: an experimental study of conscious dogs. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006, 18, 129-135.
20. Ohshiro H., Nonaka M., Ichikawa K.: Molecular identification and characterization of the dog motilin receptor. *Regul. Pept.* 2007 (w druku).
21. Peeters T. L.: Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut* 2005, 54, 1638-1649.
22. Pietrzak P., Kotunia A., Godlewski M. M., Zabiński R.: Wpływ greliny na przewod pokarmowy. *Przegl. Gastroenterol.* 2007, 2, 185-191.
23. Schmidt P. T., Degerblad M., Lindström E., Sundqvist M., Näslund E., Gillberg P. G., Husebye E., Theodorsson E., Hellström P. M.: Circulating ghrelin levels after food intake during different phases of the migrating motor complex in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006, 36, 503-508.
24. Tack J., Depoortere I., Bisschops R., Delpoortere C., Coulie B., Meulemans A., Janssens J., Peeters T.: Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut* 2006, 55, 327-333.
25. Thielemans L., Depoortere I., Vanden Broeck J., Peeters T. L.: The motilin pharmacophore in CHO cells expressing the human motilin receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, 293, 1223-1227.
26. Tomasetto C., Karam S. M., Ribieras S., Masson R., Lefebvre O., Staub A., Alexander G., Chenard M. P., Rio M. C.: Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: the motilin-related peptide. *Gastroenterology* 2000, 119, 395-405.
27. Tritos N. A., Kokkotou E. G.: The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin. Proc.* 2006, 81, 653-660.
28. Trudel L., Bouin M., Tomasetto C., Eberling P., St-Pierre S., Bannon P., L'Heureux M. C., Poitras P.: Two new peptides to improve post-operative gastric ileus in dog. *Peptides* 2003, 24, 531-534.
29. Trudel L., Tomasetto C., Rio M. C., Bouin M., Plourde V., Eberling P., Poitras P.: Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am. J. Physiol.* 2002, 282, G948-G952.
30. Wang Y., Dong L., Cheng Y., Zhao P.: Effects of ghrelin on feeding regulation and interdigestive migrating complex in rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007, 42, 447-453.
31. Xu L., Depoortere I., Tomasetto C., Zandeck M., Tang M., Timmermans J. P., Peeters T. L.: Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Reg. Pept.* 2005, 124, 119-125.
32. Yin J., Chen J.: Inhibitory effects of gastric electrical stimulation on ghrelin-induced excitatory effects on gastric motility and food intake in dogs. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006, 41, 903-909.

Adres autora: prof. dr hab. Krzysztof Romański, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: krzysztof.romanski@up.wroc.pl