

Rola ośrodkowych receptorów δ -opioidergicznych w aktywności mioelektrycznej żołądka owcy

BOGDAN F. KANIA, MAŁGORZATA WIELGOSZ

Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-766 Warszawa

Kania B. F., Wielgosz M.

Role of central δ -opioid receptors in the wall of gastric myoelectrical spike burst activity in sheep

Summary

The present study examined the participation of central δ -opioidergic receptors in the modulatory/inhibitory effect of [D-Pen²-D-Pen⁵-enkephalin] (DPDPE), a highly selective delta-opioid receptor agonist, on the spike burst activity of the rumen, reticulum and antrum prior to and 10 min after the i.c.v. – during 1 min – infusion of naltrindole, a competitive δ -opioid receptor antagonist in conscious sheep. DPDPE was infused i.c.v. at the doses of 0.25, 0.5 and 1.0 mg $\times$ kg⁻¹ B.W., whereas naltrindole – at doses 10 times higher.

All the doses of DPDPE infused i.c.v. significantly inhibited myoelectrical activity of the wall of the rumen and reticulum. The effects of DPDPE were prevented by naltrindole previously infused at the doses of 2.5, 5.0 and 10.0 mg $\times$ kg⁻¹ B.W. (i.e. at doses 10 times higher than those of DPDPE).

The results obtained indicate that central δ -opioid receptors participated in the inhibitory action of specific opioid peptide (DPDPE) on myoelectrical activity of the forestomachs in sheep. Furthermore, these results suggest that it is a specific delta-receptor stimulation, because naltrindole, a competitive δ -receptor antagonist, prevented the modulatory/inhibitory action of DPDPE on the reticular and ruminal motility in sheep

Keywords: δ -agonist, DPDPE, δ -antagonist, naltrindole, gastric motility, sheep

Endogenne peptydy opioidowe (EOP) są związkami wewnątrzustrojowymi wiążącymi się ze specyficznymi receptorami opioidergicznymi klasy μ (μ), delta (δ) i kappa (κ) syntetyzowanymi w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Również opioidy pochodzenia egzogenne (morfina, fentanyl, etorfina etc.) wysycają te same typy receptora w OUN co substancje endogenne (10). Po stwierdzeniu reakcji farmakologicznych na opioidy endo- oraz egzogenne, które imitują działanie opioidów endogennych, przyjmuje się istnienie trzech głównych typów ośrodkowego receptora opioidowego: μ (μ_1 , μ_2), δ (δ_1 , δ_2), κ (κ_1 , κ_2 , κ_3) (3). Receptory te występują samodzielnie lub jako kompleksy receptorowe zawierające receptory μ , δ i/lub κ (19). Rozmieszczenie opioidergicznych receptorów jest szeroko rozpowszechnione w OUN oraz w obwodowym układzie nerwowym (ObUN). Potwierdzono również ich obecność w przewodzie pokarmowym, głównie w splotach śródściennych, macicy, powrózku nasiennym, sercu, płucach, wątrobie, trzustce, nadnerczach, nerkach, mięśniach prążkowanych, limfocytach oraz płytkach krwi (2). Znaczenie opioidów w ośrodkowej regulacji motoryki przewodu pokarmowego jest faktem obserwowanym u wielu gatunków zwierząt. Układ opioidergiczny moduluje aktywność przewodu pokarmowego za-

równy na poziomie mózgu, jak i rdzenia kręgowego (8, 15, 18).

W poprzednim opracowaniu stwierdzono, iż D-ala², N-methyl-phe⁴-gly-ol⁵ (DAGO) – specyficzny agonista receptora μ -opioidergicznego – stosowane *i.c.v.* w dawkach 0,02-1,0 μ g $\cdot$ kg⁻¹ m.c. powodowało statystycznie znamienne hamowanie aktywności mioelektrycznej przedżołądków (czepiec, żwacz) oraz trawieńca już w 5 min. od zakończeniu infuzji. W dawkach niższych DAGO nie wpływało na wyładowanie mioelektryczne ściany trawieńca. W dawkach wyższych (1,0 μ g $\cdot$ kg⁻¹ m.c.) hamowało amplitudę wyładowań, nie wpływając na ich częstotliwość przez 180 min. obserwacji. Znamienne statystycznie działania hamujące DAGO utrzymywały się przez około 160 min. w czepcu oraz około 140 min. w żwaczu. W tym czasie średnie ogólne hamowanie aktywności mioelektrycznej czepca wynosiło około 70%, a żwacza około 65% (9). Dokomorowe infuzje naloksonazyny – kompetycyjnego antagonisty receptora μ -opioidergicznego – w dawkach 5-krotnie wyższych od stosowanego agonisty, zapobiegały modulującemu działaniu DAGO na motorykę czepca, żwacza i trawieńca u owcy (9).

Wiadomo, że zarówno w OUN, jak też w ObUN oraz przewodzie pokarmowym owcy – oprócz receptorów opioidowych klasy μ – zlokalizowane są również re-

ceptory δ - oraz κ -opioidergiczne. Pobudzenie ośrodkowych receptorów klasy δ - również powoduje hamowanie motoryki przewodu pokarmowego (21). Przez pobudzanie receptora tego typu hamowana jest motoryka czepca, żwacza, jelita ślepego i okrężnicy (15, 22).

W testach *in vitro* oraz *in vivo* okazało się, że najbardziej wybiórczym agonistą receptorów δ -opioidergicznych jest peptyd [D-Pen², D-Pen⁵-enkefalina] (DPDPE) (4). Peptyd wiąże się specyficznie ze swoistymi receptorami w mózgu oraz przewodzie pokarmowym zwierząt (11, 17).

W przeprowadzonych doświadczeniach zastosowano agonistę ośrodkowych receptorów delta-opioidergicznych (DPDPE) w celu wykazania ich roli w aktywności motorycznej przedłożadków oraz trawieńca u owiec. Ponadto specyficzność DPDPE jako ośrodkowego agonisty receptorów delta-opioidergicznych określono w oparciu o dokomorowe infuzje (*i.c.v.*) naltrindolu – specyficznego antagonisty DPDPE.

Materiał i metody

Zwierzęta. Obserwacje przeprowadzono na 8 dorosłych owcach maciorkach, mieszańcach, w okresie anestrалnym, o masie ciała 40–45 kg. W 48 h po odjęciu karmy zwierzęta znieczulano tiopentalenem (Nesdonal 20 mg·kg⁻¹ m.c., Rhone-Merieux, Lyon) i dwie pary niechromowanych elektrod (170 cm długości i 80 μ m średnicy) z 3 cm odizolowaną końcówką implantowano w ściany mięśniówki czepca, do grzbietowego i doogonowego worka żwacza oraz trawieńca (4 cm od odźwiernika) wg metody opisanej poprzednio (8). Wolne końcówki elektrod wyprowadzono na zewnątrz przez powłoki brzuszne na prawym boku ściany brzusznej zwierzęcia. W czasie tego samego znieczulenia ogólnego implantowano na stałe stalowe kaniule nierdzewne o długości 29 mm i o średnicy 2 mm do bocznej komory mózgu (prawej lub/lewej) 10 mm poniżej bregmy i 5 mm bocznie od szwu pośredniego wg metody opisanej wcześniej (16). Bezpośrednio po zakończonych zabiegach zwierzęta otrzymywały *i.m.* ketaminę (20 mg·kg⁻¹) oraz benzylprokainową penicylinę (30 000 I.U.·kg⁻¹) + dihydrostreptomycyny siarczan (10 μ g·kg⁻¹) + prednizolonu octan (1,2 mg·kg⁻¹ m.c.) *i.m.* przez 5 kolejnych dni. Po ustąpieniu znieczulenia ogólnego każde zwierzę umieszczono w klatce metabolicznej, indywidualnie, na okres 10 dni, po którym przystępowano do wykonywania doświadczeń. Temperatura pomieszczenia wynosiła 18–22°C.

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

Odczynniki. DPDPE (D-Pen², D-Pen⁵]enkefalin; Sigma-Aldrich Chemie, München GmbH, Deutschland) rozpuszczono w 100 μ l dimetylsulfotlenku [DMSO; Sigma-Chemical Co, St Louis, MO, USA] i wstrzykiwano *i.c.v.* w dawkach 0,25, 0,5 i 1,0 μ g·kg⁻¹ m.c. w ciągu 1 min.

Naltrindol (Naltrindole hydrochloride; RBI Research Biochemical International, Natic, MA, USA) rozpuszczono w 100 μ l 0,9% NaCl i wstrzykiwano *i.c.v.* w dawkach 5 i/lub 10-krotnie wyższych od dawek DPDPE ciągu 1 min.

Przeprowadzenie doświadczeń. Pracę wykonano w oparciu o pozwolenie III Lokalnej Komisji Etycznej (Nr 154/04). Każde zwierzę było przyzwyczajane do przebywania w klatce metabolicznej przez 14 dni poprzedzających początek eksperymentów. Antagonistę stosowano 10 min. przed infuzją agonisty. Każdy eksperyment wykonywano 4 razy na każdym zwierzęciu w odstępach 1-tygodniowych. Ta sama substancja była stosowana ośmiokrotnie. Pierwsze doświadczenie stanowiło infuzję 100 μ l DMSO, rozcieńczalnika dla DPDPE. Drugie – infuzję samego δ -agonisty w dawkach 0,25, 0,5 i 1,0 μ g·kg⁻¹, trzecie – infuzję samego δ -antagonisty naltrindolu w dawkach 2,5, 5,0 i/lub 10 μ g·kg⁻¹ m.c. oraz czwarte – infuzję δ -antagonisty na 10 min. przed infuzją δ -agonisty (w ww. zakresach dawek). W tym celu najpierw stosowano do komory bocznej mózgu owcy (*i.c.v.*) antagonistę receptora δ -opioidergicznego, a po 10 min. wstrzykiwano kompetycyjnego jego agonistę i oceniano ich wpływ na moelektryczną aktywność czepca, żwacza i trawieńca rejestrowaną przy użyciu wielokanałowego EEG przez 180 min.

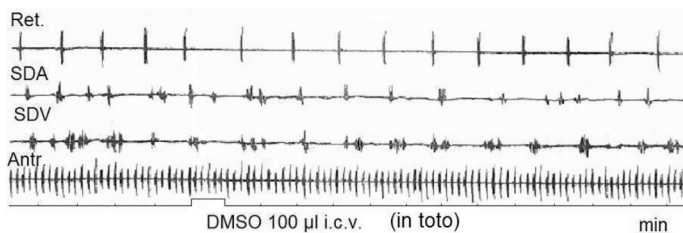
Analiza statystyczna. Dla porównania średnich wyników w grupach doświadczalnych i kontrolnych zastosowano dwuczynnikową analizę wariacji (ANOVA) i porównano testem Tukeya. Różnice pomiędzy grupami badanymi i kontrolnymi uznawano za istotne przy poziomie $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

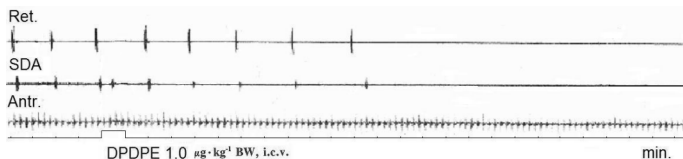
DMSO infundowany dokomorowo w objętości 100 μ l *in toto* w ciągu 1 min. nie powodował zmian w wyładowaniach moelektrycznych ściany czepca u owcy ($1,02 \pm 0,07$ cyklu (c)/min. przed infuzją i $0,82 \pm 0,15$ c/min. po infuzji) (ryc. 1), przez 180 min. obserwacji (ryc. 5). Rozpuszczalnik dla podstawowego agonisty receptora klasy δ - (DPDPE) nie zmieniał również amplitudy wyładowań moelektrycznych ściany czepca.

DPDPE w 5 min. po dokomorowej infuzji w dawce 0,25, 0,5 i/lub 1,0 μ g·kg⁻¹ m.c. powodowała hamowanie aktywności moelektrycznej czepca o około 50% (z $1,0 \pm 0,1$ do $0,50 \pm 0,17$ c/min.) (ryc. 2). W 9 min. po zastosowaniu najwyższej dawki (1,0 μ g·kg⁻¹ m.c.) hamowanie to wynosiło około 100%. Całkowite hamowanie czynności moelektrycznej czepca utrzymywało się około 50 ± 12 min. Średnie hamowanie w ciągu pierwszych 15 min. od zakończenia infuzji *i.c.v.* DPDPE wynosiło około 72,3% (z $1,17 \pm 0,07$ do $0,31 \pm 0,03$ c/min., $p < 0,001$). W czasie kolejnych 15 min. liczba potencjałów moelektrycznych wynosiła $0,01 \pm 0,005$ c/min. Średnie hamowanie motoryki czepca po *i.c.v.* infuzji DPDPE w ciągu 60 i 120 min. wynosiło, odpowiednio, 92,6% i 51,3%. DPDPE hamowała istotnie aktywność moelektryczną czepca przez okres około 120 min. (ryc. 5).

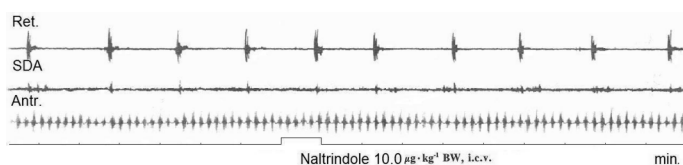
Naltrindol infundowany *i.c.v.* w ciągu 1 min. w dawkach 2,5–10,0 μ g·kg⁻¹ m.c. nie zmieniał częstotliwości wyładowań moelektrycznych ściany mięśniowej czepca ani ich amplitudy (z $0,86 \pm 0,12$ do $0,90 \pm 0,06$ c/min.) (ryc. 3). Antagonista receptora opioidergicz-



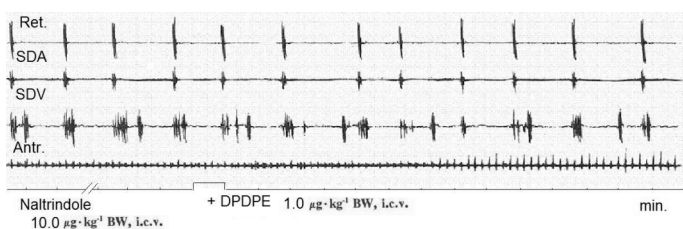
Ryc. 1. Wpływ 1 min. infuzji i.c.v. 100 µl DMSO (*in toto*) – rozpuszczalnika dla DPDPE – na ruminogramy czepca (Ret.), dogrzbietowego (SDA) i dobrzuszego (SVP) worka żwacza oraz trawieńca (Antr.). Czas – 1 minuta



Ryc. 2. Wpływ 1 min. infuzji i.c.v. DPDPE w dawce 1,0 µg × kg⁻¹ m.c. na elektromiogramy rejestrowane z mięśniówki czepca (Ret.), dogrzbietowego worka żwacza (SDA) oraz trawieńca (Antr.). Czas – 1 minuta



Ryc. 3. Wpływ 1 min. infuzji i.c.v. Naltrindole w dawce 10,0 µg × kg⁻¹ m.c. na elektromiogramy czepca (Ret.), dogrzbietowego worka żwacza (SDA) oraz trawieńca (Antr.). Czas – 1 minuta



Ryc. 4. Blokowanie hamującego działania DPDPE infundowanego i.c.v. w dawce 1,0 µg × kg⁻¹ m.c. na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej czepca (Ret.), dogrzbietowego (SDA) i dobrzuszego (SVP) worka żwacza oraz trawieńca (Antr.) przez Naltrindole infundowany i.c.v. 10 min. wcześniej w dawce 10,0 µg × kg⁻¹ m.c. Czas – 1 minuta

nego klasy δ infundowany i.c.v. na 10 min. przed infuzją dokomorową DPDPE w stosowanych dawkach zapobiegał działaniu hamującemu peptydu na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej czepca (ryc. 4). Tuż przed infuzją DPDPE (w 10 min. po premedykacji naltrindolem) liczba cykli wyładowań wynosiła $1,1 \pm 0,2$, a w 5 min. po i.c.v. infuzji DPDPE $0,8 \pm 0,31$ c/min. ($p > 0,05$) (ryc. 4). Tylko w pierwszych 15 min. po infuzji DPDPE liczba cykli wyładowań zmniejszyła się średnio o 27,3%, ale przy odchyleniach rzędu 38,7% wyniki te nie były istotnie statystycznie ($p < 0,05$) (ryc. 4).

DMSO – jako rozpuszczalnik dla DPDPE – infundowany i.c.v. w objętości 100 µl *in toto* nie wpływał istotnie na częstotliwość wyładowań ściany mięśniowej czepca (ryc. 1). Liczba cykli w kontroli wynosiła $1,75 \pm 0,86$, a w 5 czy 10 min. po infuzji $2,0 \pm 0,65$ c/min. ($p > 0,05$) (ryc. 1).

DPDPE – peptydowy agonista receptorów δ -opioidergicznych – infundowany i.c.v. w dawkach 0,25, 0,5 i/lub 1,0 µg·kg⁻¹ m.c. już w 5 min. od zakończenia 1-minutowej infuzji hamował aktywność motoryczną czepca o około 40% (z $1,33 \pm 0,44$ w kontroli do $0,8 \pm 0,11$ c/min.). W 10 min. to hamowanie zwiększyło się do około 55% ($0,60 \pm 0,12$ c/min.), a w 15 min. nasiliło się do około 70% ($0,4 \pm 0,12$ c/min.). Średnie hamowanie aktywności mioelektrycznej żwacza w 15 min. po i.c.v. infuzji peptydu wynosiło około 55% (z $1,33 \pm 0,44$ do $0,6 \pm 0,11$ c/min.) (ryc. 2). Wysoce istotne hamowanie aktywności mioelektrycznej ściany żwacza utrzymywało się do 75. minuty obserwacji i wynosiło około 65% ($0,86 \pm 0,13$ c/min.) ($p < 0,01$). W 120 min. po i.c.v. infuzji peptydu w zasadzie nie wykazywał istotnego działania hamującego na aktywność mioelektryczną ściany żwacza (ryc. 5). Uzyskane wyniki dowiodły, że już dawka DPDPE wynosząca 0,25 µg·kg⁻¹ m.c. jest w pełni skuteczną dawką hamującą motorykę przedłożadków u owcy.

Naltrindol – jako antagonistę specyficzny receptora δ -opioidergicznego – infundowany i.c.v. w dawkach 2,5, 5,0 i/lub 10,0 µg·kg⁻¹ m.c. w ciągu 1 minuty nie powodował istotnych zmian w aktywności mioelektrycznej ściany żwacza ($1,28 \pm 0,32$ c/min. w kontroli oraz $1,41 \pm 0,30$ c/min. w 15 min. po zakończonej infuzji) (ryc. 3), pomimo tego, że od 30-60 min. nieznacznie ją hamował ($p > 0,05$) (ryc. 5).

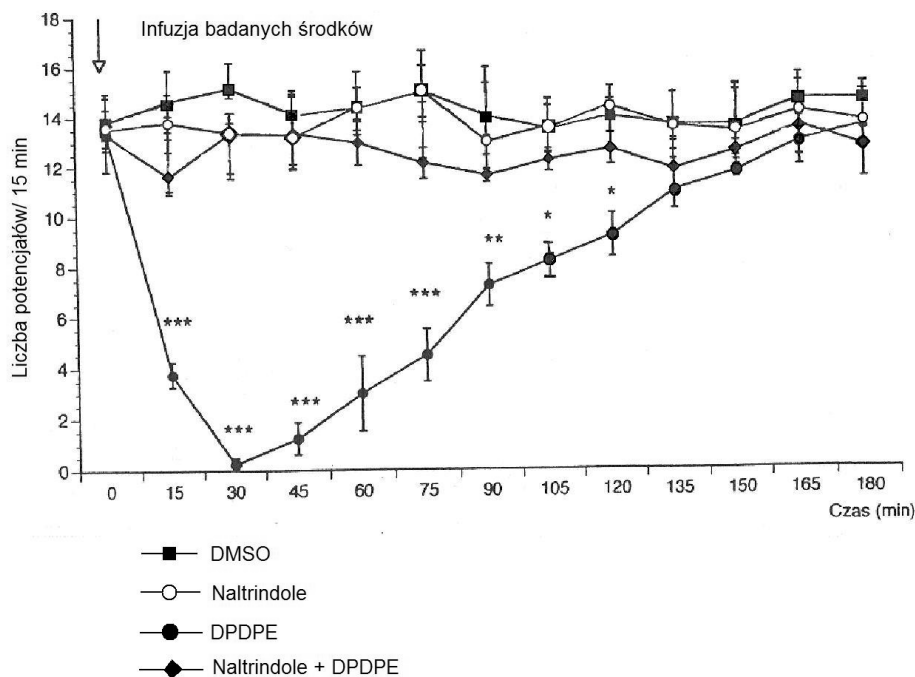
10-minutowa premedykacja i.c.v. w postaci infuzji naltrindolu w dawce 10 µg·kg⁻¹ m.c. zapobiegała hamującemu działaniu peptydu DPDPE na aktywność mioelektryczną żwacza, a nawet ją nieistotnie nasilała (od 60-135 min. o około 15,9%) ($p > 0,05$) (ryc. 5).

Dokomorowa infuzja 100 µl DMSO nie wpływała na częstotliwość wyładowań mioelektrycznych ściany trawieńca (5,2 c/min. w kontroli, a 5,4 c/min. w 15 min. po infuzji) w ciągu 180 min. obserwacji.

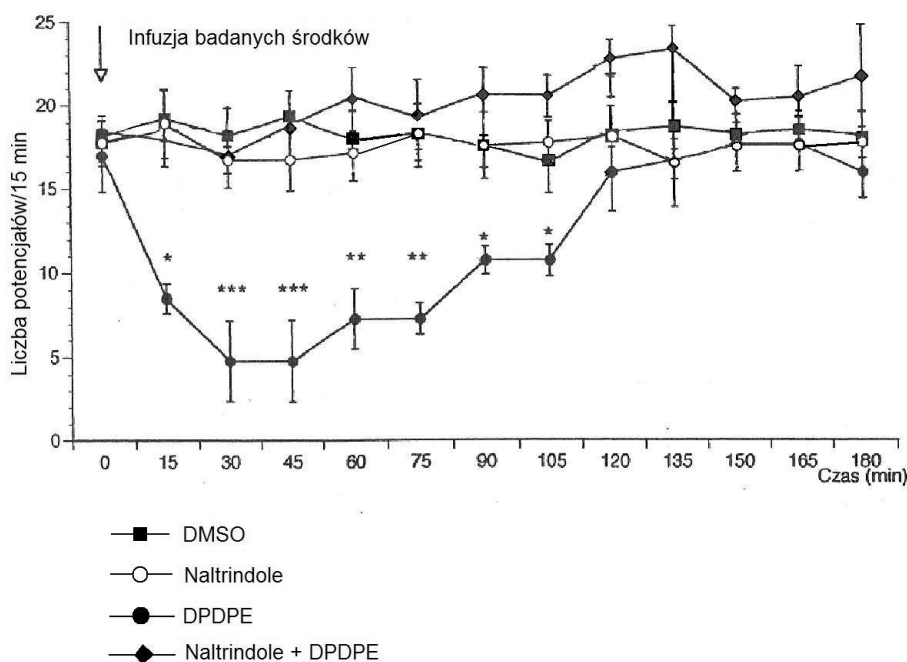
DPDPE – agonista receptora δ -opioidergicznego – infundowany i.c.v. w dawce 0,25, 0,5 i/lub 10,0 µg·kg⁻¹ m.c. nie wpływał istotnie na częstotliwość wyładowań ściany mięśniowej trawieńca (5 c/min. w kontroli, 5 c/min. w 5 min. po i 5 c/min. w 15 min. od zakończeniu infuzji) (ryc. 1).

Naltrindol – antagonistę receptora δ -opioidergicznego – infundowany i.c.v. w dawkach 2,5, 5,0 oraz 10,0 µg·kg⁻¹ m.c. nie zmieniał istotnie aktywności mioelektrycznej trawieńca (6,5 c/min. w kontroli, 6 c/min. w 15 min. od zakończenia infuzji) (ryc. 3).

10-minutowa premedykacja i.c.v. naltrindolem w dawce 10,0 µg·kg⁻¹ m.c. nie zmieniła działania peptydu DPDPE infundowanego i.c.v. w dawce 0,25, 0,5



Ryc. 5. Wpływ infundowanych *i.c.v.*: DMSO w objętości 100 μ l *in toto*, DPDPE w dawce 1,0 μ g $\times$ kg⁻¹, Naltrindole w dawce 10,0 μ g $\times$ kg⁻¹ m.c. oraz DPDPE infundowanego w 10 min. po infuzji Naltrindole (w ww. dawkach) na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej czepca. Wyniki przedstawiono jako liczbę potencjałów/15 min. (n = 6, $\bar{x} \pm \text{SEM}$; *** p $\leq$ 0,001, ** p $\leq$ 0,01, * p $\leq$ 0,05). Czas – w minutach



Ryc. 6. Wpływ infundowanych *i.c.v.*: DMSO w objętości 100 μ l *in toto*, DPDPE w dawce 1,0 μ g $\times$ kg⁻¹, Naltrindole w dawce 10,0 μ g $\times$ kg⁻¹ m.c. oraz DPDPE infundowanego w 10 min. po infuzji Naltrindole (w ww. dawkach) na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej czepca. Wyniki przedstawiono jako liczbę potencjałów/15 min. (n = 6, $\bar{x} \pm \text{SEM}$; *** p $\leq$ 0,001, ** p $\leq$ 0,01, * p $\leq$ 0,05). Czas – w minutach

lub 1,0 μ g $\times$ kg⁻¹ m.c., gdyż i sam peptyd nie wpływał istotnie na aktywność mioelektryczną ściany mięśniowej trawieńca (7,0 $\pm$ 2,1 c/min. przed infuzją DPDPE, a 6,1 $\pm$ 1,4 c/min. w 15 min. po zakończeniu infuzji) (ryc. 4).

Uzyskane przez nas wyniki potwierdziły znany ogólnie fakt, że opioidy endogenne (enkefaliny, dynorfiny, β -endorfina), jak też egzogenne (morfina, fentanyl, etorfina) stosowane zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo opóźniają opróżnianie żołądka oraz hamują tranzyt treści jelitowej. Hamujące działania opioidów na motorykę żołądkowo-jelitową odbywa się *via* swoiste receptory zlokalizowane w OUN, ObUN i komórkach mięśni gładkich przewodu pokarmowego (18). Dokomorowe infuzje agonistów receptora μ -opiodowego (morfina, etorfina, DAGO) hamują pasaż treści żołądkowo-jelitowej, hamują aktywność skurczową żołądka i odzwierniaka proporcjonalnie do zastosowanych dawek (5, 6, 13). Etylketocyklazocyna – agonista receptora opioidowego klasy κ – nie wpływa znacząco na pasaż treści żołądkowo-jelitowej (13). Sugeruje to, że receptory typu μ -, a nie typu κ -znajdują się obok komory bocznej mózgu i to ich pobudzenie powoduje hamowanie pasażu treści żołądkowo-jelitowej (18). Opioidy wstrzyknięte *s.c.* w dawkach równych stosowanym *i.c.v.* nie zmieniały profilu motorycznego żołądka ani jelita. Sugeruje to, że efekty uzyskane po *i.c.v.* stosowaniu opioidów były wynikiem stymulacji ośrodkowych receptorów opioidowych klasy μ -.

W OUN, ObUN oraz mięśniówce przewodu pokarmowego znajdują się też receptory δ -opiodowe. Importa i Broccardo (7) wykazali, że *i.c.v.* iniekcje agonistów receptora μ_1 - oraz μ_2 - hamują motorykę żołądka, ale agoniści receptora δ_2 nie zmieniają opróżniania żołądka szczura. Buéno i wsp. (1) z kolei udowodnili, że [D-al², D-leu⁵]-enkefalin] (DADLE) – agonista receptorów δ -opiodowych w dawce 5-100 ng/kg⁻¹ m.c. nie zmienia motoryki odzwierniaka psów, a Tsuchida i wsp. (18), że DADLE w dawce 1 nmola nie zmienia motoryki odzwierniaka, ale w dawce 10 nmoli istotnie ją hamuje. Należy podkreślić, że DADLE jest substancją o niezbyt wybiórczym powinowactwie do receptorów typu δ -, gdyż wykazuje też niewielką aktywność w stosunku do receptorów typu μ - (20). Być może więc, wyższe jego dawki działały hamująco *via* interakcja z receptorami μ -opiodowymi.

DPDPE jednakże to wysoce selektywny agonista tej klasy receptorów, a stosowany przez nas *i.c.v.* u owiec hamował wyraźnie i istotnie motorykę przedżołądków owcy. DPDPE w przeciwieństwie do DAGO (μ -agonista) nie wpływał na motorykę trawieńca (9). Według innych autorów (12, 14), ten wysoce wybiórczy dla receptorów δ -peptyd, jak też niepeptydowa substancja [8R-(4bS*, 8aalpha, 8abeta, 12bbeta)]7, 10-dimethyl-1-methoxy-11-(2-methylpropyl) oxycarbonyl 15,6,7,8, 12, 12b-hexahydro(9H)-4,8 methano-benzofuro [-3,2-e]pyrrolo[2,3-gliso quinoline hydrochloride (SB-235,863) – o tym samym profilu działania – nie wpływają na pasaż treści żołądkowo-jelitowej *via* receptory ośrodkowe klasy δ .

Substancja będąca (+)-4-[(α R)- α -((2S, 5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-methoxy-benyl]-N,N-diethylbenzamidem oznaczona jako SNC 80, jako wysoce wybiórczy agonista receptorów δ -opiodowych działała hamująco na tranzyt żołądkowo-jelitowy właśnie *via* mechanizmy ośrodkowe. Te działania hamujące SNC 80 zmniejszała antagonistą receptora μ -opiodowego. Sugeruje to, że SNC 80 może być agonistą kompleksu receptorowego μ/δ . Pozostaje więc nieznanym, dlaczego wybiórcza stymulacja ośrodkowa receptora δ -opiodowego u myszy hamuje motorykę żołądkowo-jelitową. Mając na względzie fakt, że uzyskanym przez nas działaniem hamującym motorykę czepco-żwacza owcy po stymulacji stereospecyficznej receptora δ -opiodowego przez DPDPE zapobiegał całkowicie naltrindol – specyficzny antagonistą tej klasy receptora – należy wnosić, że uzyskane wyniki są czystą reakcją na stymulację i hamowanie aktywności ośrodkowych receptorów typu δ . Jest to tym bardziej prawdopodobne, gdyż *i.v.* stosowanie zarówno DPDPE, jak też naltrindolu w dawkach równym stosowanym dokomorowo nie zmieniało profilu motorycznego żołądka owcy (Kania – dane niepublikowane).

Wnioski

1. DPDPE, najbardziej wybiórczy peptydowy agonista receptora opiodowego typu δ -, infundowana do bocznych komór mózgu owcy już w dawkach 0,25, 0,5 i/lub 1,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. powoduje istotne hamowanie motoryki czepca i żwacza nie wpływając na aktywność mioelektryczną trawieńca.

2. Dokomorowe iniekcje naltrindolu – specyficznego antagonisty receptora klasy δ - w dawkach 2,0, 5,0 i/lub 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. nie zmieniają profilu motorycznego żołądka owcy.

3. Dokomorowa 10-minutowa premedykacja naltrindolem w dawkach 10-krotnie wyższych od stosowanych dokomorowo dawek DPDPE zapobiega całkowicie jej hamującemu działaniu na aktywność mioelektryczną przedżołądków owcy. Świadczy to o hamującym udziale ośrodkowego receptora δ -opiodowego w modulacji motoryki przedżołądków owcy. Działania te są zarówno specyficzne, jak też dość długo trwają.

Piśmiennictwo

1. Buéno L., Fioramonti J., Hondé C., Fargeas M. J., Primi M. P.: Central and peripheral control of gastrointestinal and colonic motility by endogenous opiates in conscious dogs. *Gastroenterology* 1985, 88, 549-556.
2. Cesselin F.: Opioid and antiopioid peptides. *Fund. Clin. Pharmacol.* 1995, 9, 409-433.
3. Dhawan B. N., Cesselin F., Reghubir R.: Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567-592.
4. Fang L., Knapp R. J., Horvath R., Matsunaga T. O., Haaseth R. C., Hruby V. J., Porreca F., Yamamura C.: Characterization of [3H]naltrindole binding to delta opioid receptors in mouse brain and mouse vas deferens: evidence for delta opioid receptor heterogeneity, [w:] J. Wingate (red.): *CNS Peptidergic Regulation of Gut Motility: Brain Gut Interaction*. CRC Press, New York 1991, 231-243.
5. Fioramonti J., Fargeas M. J., Buéno L.: Different targets for *i.v.* vs *i.c.v.* administered morphine for its effects on colonic motility in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 117, 115-120.
6. Galligan J. J., Burks T. F.: Centrally mediated inhibition of small intestinal transit and motility by morphine in the rat. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1983, 226, 356-361.
7. Importa G., Broccardo M.: Effect of selective μ_1 , μ_2 and δ_2 opioid receptor agonists on gastric functions in the rat. *Neuropharmacol.* 1994, 33, 977-981.
8. Kania B. F., Briks P., Buéno L., Fioramonti J., Zaremba-Rutkowska M.: The evaluation of the role of CCK in the opioid modulation of the motility of the gastrointestinal tract in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1999, 22, 153-160.
9. Kania B. F., Wielgosz M.: Rola ośrodkowego receptora μ -opiodergicznego w aktywności mioelektrycznej żołądka owcy. *Medycyna Wet.* 2007, 63, 1478-1481.
10. Law P. Y., Wong Y. H., Loh H. H.: Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000, 40, 389-430.
11. Nano J. L., Fournel S., Rampal P.: Citation, characterization of delta-opioid receptors and effects of enkephalins on IRD 98 rat epithelial intestinal cell line. *Plugers-Arch.* 2000.
12. Pettrillo P., Angelici O., Bingham S., Ficalora G., Garnier M., Zaratini P. F., Petrone G., Pozzi O., Sbaccchi M., Stean T. O., Upton N., Dondio G. M., Scheideler M. A.: Evidence for a selective role of the delta-opioid agonist [8R-(4bS*, 8aalpha, 8abeta, 12bbeta)]7,10-dimethyl-1-methoxy-11-(2-methylpropyl)oxycarbonyl 15,6,7,8,12,12b-hexahydro(9H)-4,8 methano benzenofuro [3,2-e]pyrrolo[2,3-gliso quinoline hydrochloride (SB-235863) in blocking hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain responses. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 307, 1079-1089.
13. Porreca F., Cowan A., Raffa R. B., Tallarida R. J.: Ketazocines and morphine: effects on gastrointestinal transit after central and peripheral administration. *Life Sci.* 1983, 32, 1785-1790.
14. Porreca F., Heyman J. S., Mosberg H. I., Omnaas J. R., Vaught J. L.: Role of μ and δ receptors in the supraspinal and spinal analgesic effects of [D-Pen2, D-Pen5]enkephalin in mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, 241, 393-400.
15. Ruckebusch J., Bardon T., Pairet M.: Opioid control of the ruminant stomach motility: Functional importance of μ , κ and δ receptors. *Life Sci.* 1984, 35, 1731-1738.
16. Sorraing J. M., Fioramonti J., Buéno L., Eno J.: Central and peripheral serotonergic control of forestomach motility in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1985, 8, 312-319.
17. Thomasy S. M., Moeller B. C., Syanley S. D.: Comparison of opioid receptor binding in horse, guinea pig, and rat cerebral cortex and cerebellum. *Vet. Anesth. Analg.* 2007, 17, 565-576.
18. Tsuchida D., Fukuda H., Koda K., Miyazaki M., Pappas T. N., Takahashi T.: Central effect of μ -opioid agonists on antral motility in conscious rats. *Brain Res.* 2004, 1024, 244-250.
19. Waldhoer M., Bartlett S. E., Whistler J. I.: Opioid receptors. *Annu. Rev. Biochem.* 2004, 73, 953-990.
20. Ward S. J., Takemori A. E.: Relative involvement of receptor subtypes in opioid-induced inhibition of gastrointestinal transit in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983, 224, 359-363.
21. Wood M., Daniel A. M., Papini M. R.: Selective effects of the δ -opioid receptor agonist DPDPE on consummatory successive negative contrast. *J. Neurophysiol.* 2000, 83, 2691-2698.
22. Zaremba-Rutkowska M.: Rola antagonistów cholecystokininy w modulacji opiodowej motoryki przewodu pokarmowego owcy. Rozprawa doktorska. Wyd. Med. Wet. SGGW, Warszawa 2000, 20-24, 64-72.

Adres autora: prof. dr hab. B. F. Kania, ul. Nowoursynowska 159, 02-766 Warszawa; e-mail: bogdan_kania@sggw.pl