

**I Klinika Chorób Wewnętrznych i Ostkich Zatruc  
Akademii Medycznej w Gdańsku**

**Robert Ciechanowicz**

**Rola układu tachykinin w patogenezie  
pooperacyjnej niedrożności jelit u szczurów**

# **Rozprawa doktorska**

Promotor

Prof. dr hab. med. Zygmunt Chodorowski

**Gdańsk 2006**

*Składam serdeczne podziękowania  
Panu Profesorowi Zygmuntowi Chodorowskiemu  
za wsparcie przy realizacji pracy  
Dziękuję Panu Profesorowi Jackowi Petruszewiczowi  
oraz całemu zespołowi Katedry i Zakładu Farmakologii AMG  
za życzliwość i pomoc okazaną mi podczas przeprowadzania doświadczeń*

*Pracę dedykuję mojej Rodzinie*

Praca wykonana w ramach grantów  
AMG: W-917

## SPIS TREŚCI

<b>I.</b>	<b>Wstęp .....</b>	<b>4</b>
	<b>1. Wprowadzenie.....</b>	<b>4</b>
	<b>2. Rys historyczny.....</b>	<b>5</b>
	<b>3. Patofizjologia zjawiska pooperacyjnej niedrożności jelit.....</b>	<b>6</b>
	<b>4. Charakterystyka układu tachykinin.....</b>	<b>11</b>
<b>II.</b>	<b>Cel pracy.....</b>	<b>17</b>
<b>III.</b>	<b>Materiały i metody.....</b>	<b>18</b>
	<b>1. Opis procedur chirurgicznych.....</b>	<b>18</b>
	<b>2. Przebieg doświadczeń.....</b>	<b>19</b>
	<b>3. Związki wykorzystane do przeprowadzenia doświadczeń.....</b>	<b>20</b>
	<b>4. Analiza statystyczna.....</b>	<b>20</b>
<b>IV.</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>21</b>
<b>V.</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>23</b>
<b>VI.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>32</b>
<b>VII.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>34</b>
<b>VIII.</b>	<b>Schematy i wykresy.....</b>	<b>43</b>
<b>IX.</b>	<b>Streszczenie.....</b>	<b>50</b>

## Skróty stosowane w tekście:

ATP	– kwas adenozynotrifosforowy
BER	– podstawowy rytm elektryczny
CGRP	– peptyd pochodny genu kalcytoninowego
cAMP	– cykliczny adenozynomonofosforan
cNOS	– konstytucjonalna forma syntazy tlenku azotu
COX-1/COX-2	– cyklooksygenaza-1/-2
CRF	– hormon kortykotropowy
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
GH	– hormon wzrostu
ET	– eter dietylowy
Il-1	– interleukina-1
L	– laparotomia
L+M	– laparotomia z manipulacją w obrębie jelita cienkiego
LH	– hormon luteinizujący
MMC	– wędrujący kompleks mioelektryczny
NKA	– neurokinina A
NKB	– neurokinina B
NO	– tlenek azotu
NPK	– neuropetyd K
NP $\gamma$	– neuropeptyd $\gamma$
NT	– grupa kontrolna, w której nie stosowano żadnych zabiegów
PLC	– fosfolipaza C
PLA <sub>2</sub>	– fosfolipaza A <sub>2</sub>
PPT I, II, III	– preprotachykinina I, II, III
PRL	– prolaktyna
RNA	– kwas rybonukleinowy
SI	– nacięcie skóry

SP	– substancja P
TNF- $\alpha$	– czynnik martwicy nowotworu alfa
TSH	– hormon tyreotropowy
VIP	– wazoaktywny peptyd jelitowy

# I. Wstęp

## 1. Wprowadzenie

Niedrożność przewodu pokarmowego jest stanem chorobowym, w którym dochodzi do zahamowania czynności motorycznej. Po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, ale także poza nią rozwija się tzw. niedrożność pooperacyjna. W przeciwieństwie do niedrożności mechanicznej jest to zaburzenie czynnościowe o złożonej patogenezie, utrzymujące się zwykle 2-3 dni, polegające na zaniku ruchów propulsywnych. Pooperacyjna niedrożność jelit wiąże się z zatrzymaniem gazów, wzdęciami, wymiotami oraz bólem. Zahamowanie czynności motorycznej trwa najkrócej w jelicie cienkim i w żołądku, natomiast najdłużej w jelicie grubym- ok. 48-72 h. Powrót perystaltyki następuje zazwyczaj samoistnie, a objawia się ponownym pojawieniem się tonów jelitowych oraz oddaniem gazów i stolca. Niedrożność pooperacyjna jelit utrzymująca się dłużej niż 3 dni określana jest jako niedrożność porażenna. Każdy rodzaj niedrożności pojawiającej się jako następstwo zabiegu chirurgicznego wydłuża czas hospitalizacji, zwiększa koszty terapii, prowadzić może do powikłań [1-3].

Pomimo wielu badań dotyczących pooperacyjnej niedrożności jelit, jej patogeneza jest wciąż nie do końca poznana. Terapia natomiast opiera się wciąż na metodach leczenia zachowawczego. Stosowanie ich wynika z obserwacji klinicznych, a skuteczność nie jest poparta dowodami wynikającymi z wieloośrodkowych, randomizowanych badań. Wśród metod tych wymienić można: wprowadzenie zgłębnika żołądkowego, jak najszybsze uruchamianie chorych, wczesne wprowadzanie żywienia doustnego, a nawet żucie gumy w okresie pooperacyjnym. Skrócenie czasu trwania niedrożności można osiągnąć również poprzez zastosowanie technik znieczulenia zewnątrzoponowego, laparoskopowych zabiegów operacyjnych, mniej inwazyjnych od klasycznych oraz użycie do analgezji obwodowo działających antagonistów receptorów opioidowych [1, 2, 4-6]. Wydaje się, że niebagatelną rolę w rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit może odgrywać układ tachykinin, stanowiąc jeden z elementów modulujących czynność przewodu pokarmowego w stanie zdrowia jak i choroby.

## 2. Rys historyczny

Pierwsze badania dotyczące motoryki przewodu pokarmowego skupiły się na mechanizmach odpowiedzialnych za pobudzanie i hamowanie skurczów jelit. W 1872 roku zauważono, że odruchy nerwowe z rdzenia kręgowego mogą wpływać hamująco na perystaltykę [7]. W niespełna 20 lat później przy użyciu metod radiologicznych po raz pierwszy opisano występującą po zabiegu laparotomii niedrożność jelit [8]. Badania nad aktywnością motoryczną w obrębie przewodu pokarmowego prowadzone były na przełomie XIX i XX wieku przez Baylissa i Starlinga. Opisali oni tzw. prawo jelit, zgodnie z którym „pobudzanie jelita w jakimś punkcie wywołuje skurcz mięśni gładkich powyżej i rozkurcz poniżej”. W 1899 roku wykazali oni, że zabieg przecięcia nerwu trzewnego pozwala na częściowe przywrócenie zahamowanej po laparotomii perystaltyki [9].

W ciągu kolejnych lat rola nerwów trzewnych w powstawaniu niedrożności jelit była przedmiotem zainteresowania wielu badaczy. Efektem ich obserwacji było stwierdzenie, że nerwy współczulne stanowią odśrodkową drogę wywołanego urazem otrzewnej hamującego odruchu, w wyniku którego dochodzi do zaniku perystaltyki w okresie pooperacyjnym. Jednocześnie poszukiwano bodźców wyzwalających i elementów stanowiących dośrodkową część tego łuku odruchowego. W 1922 roku Arai, prowadząc badania na kotach zaobserwował spowolnienie perystaltyki rozwijające się w wyniku wywoływanego doświadczalnie zapalenia otrzewnej [10]. Jako czynniki odpowiedzialne za powstawanie niedrożności oprócz procesu zapalnego brano pod uwagę bodźce bólowe, substancje humoralne oraz środki stosowane do znieczulenia ogólnego. Prowadzone doświadczenia przyniosły odkrycie hamującego odruchu powstającego przy rozciąganiu i ucisku jelita, nazwanego odruchem jelitowo-jelitowym. W 1922 roku Wagner zaproponował wykorzystanie znieczulenia rdzeniowego jako środka, który pozwoli przywrócić prawidłową czynność motoryczną przewodu pokarmowego w okresie pooperacyjnym [11].

Obecnie wiadomo, że w patogenezie pooperacyjnego hamowania perystaltyki w obrębie przewodu pokarmowego nie można wyodrębnić jednego



głównego czynnika, lecz uwzględnić należy wpływ zarówno autonomicznego układu nerwowego, układu hormonalnego, mięśni gładkich, substancji prozapalnych jak i lokalnie uwalnianych modulatorów i neurotransmiterów [1-4, 12].

### **3. Patofizjologia**

Wydaje się, że rozwój niedrożności pooperacyjnej w początkowym okresie zależy w głównej mierze od układu autonomicznego, ośrodkowego układu nerwowego oraz odruchów z rdzenia kręgowego, a efekt ten najsilniej wyrażony jest w jelicie grubym. Wydłużenie czasu trwania niedrożności powyżej 3 dni jest wynikiem działania czynników miejscowych zlokalizowanych w świetle i w ścianie poszczególnych odcinków całego jelita [2]. Do czynników tych zaliczamy hormony żołądkowo-jelitowe, mięśnie gładkie oraz neuroprzekaźniki uwalniane w obrębie śródściennych splotów jelitowych. Wyodrębnienie niedrożności pooperacyjnej i pooperacyjnej niedrożności porażennej ma więc uzasadnienie patofizjologiczne [2, 13].

W czasie zabiegów operacyjnych dochodzi do zwiększonego uwalniania szeregu substancji czynnych związanych z reakcją stresową m.in. amin katecholowych oraz wazopresyny [2]. Na wzrost stężenia wazopresyny w surowicy krwi mają wpływ agoniści receptorów opioidowych np. fentanyl [14]. Rola wazopresyny w hamowaniu motoryki przewodu pokarmowego pozostaje niejasna. Bezpośrednio pobudza ona motorykę jelita grubego i stymuluje defekację [1]. Jednocześnie jednak poprzez zmniejszenie przepływu krwi przez narządy jamy brzusznej oraz pobudzenie uwalniania CRF może mieć znaczący udział w hamowaniu aktywności skurczowej jelita cienkiego i rozwoju niedrożności po zabiegach operacyjnych [2, 3, 15].

Zewnętrzne nerwy układu autonomicznego odpowiedzialne są za hamowanie perystaltyki po zabiegach operacyjnych przeprowadzanych w obrębie jamy brzusznej, ale także poza nią. Przedłużająca się niedrożność jelit obserwowana jest np. po wszczępieniu endoprotezy stawu biodrowego [2]. Pobudzenie włókien

przywspółczulnych przyspiesza motorykę przewodu pokarmowego, podczas gdy stymulacja nerwów współczulnych wyraźnie ją spowalnia [2, 3]. Z tych dwóch mechanizmów kontrolujących rola układu współczulnego jest dominująca. Doświadczalne przecięcie nerwu błędnego pozostaje bez wpływu, podczas gdy uszkodzenie nerwów trzewnych pobudza mięśnie gładkie do skurczu. W patogenezie pooperacyjnej niedrożności jelit nerwy współczulne, stanowiąc eferentną część odruchu hamującego, odgrywają znacznie większą rolę niż układ przywspółczulny. Aminy katecholowe uwalniane z zakończeń nerwowych pobudzają receptory adrenergiczne  $\alpha$  i  $\beta$  na powierzchni komórek mięśniowych, hamując ich kurczliwość. Dodatkowo nerwy współczulne hamują uwalnianie w obrębie splotu warstwy mięśniowej jelita acetylocholinę oraz transmiterów o budowie peptydowej z neuronów zwojowych [2]. Sympatektomia farmakologiczna pozwala odwrócić całkowicie hamujący wpływ laparotomii na perystaltykę żołądka i jelita cienkiego szczurów [16]. Zastosowanie blokady układu współczulnego nie zawsze jednak zapobiega pooperacyjnemu hamowaniu motoryki przewodu pokarmowego [2, 3, 17]. Aferentną część wspomnianego odruchu hamującego stanowią pozbawione osłonki mielinowej czuciowe włókna peptyderygiczne. Porażenie ich zakończeń przez kapsaicynę, jakkolwiek wywiera ochronny wpływ na perystaltykę, również nie zapobiega całkowicie występowaniu pooperacyjnej niedrożności jelit [18].

Wśród substancji odpowiedzialnych za hamowanie perystaltyki po zabiegach operacyjnych istotną rolę odgrywają: NO, prostaglandyny, VIP, SP, ATP, CGRP, CRF oraz endogeni agoniści receptorów opioidowych [1, 3, 19, 20]. Zwiększone uwalnianie każdego z tych związków jest ściśle powiązane ze stosowanymi metodami znieczulenia i technikami operacyjnymi. Zabieg laparotomii połączony z manipulacją w obrębie trzewi u szczurów prowadzi do wzrostu aktywności cNOS [17, 21]. NO stanowi jeden z głównych neuroprzekaźników hamujących w przewodzie pokarmowym. Jego rola, jako czynnika hamującego w jelicie cienkim u wielu gatunków ssaków, w tym u ludzi, jest bardzo duża [22]. Zwiększone uwalnianie NO wraz ze stymulacją adrenergiczną w istotny sposób hamuje czynność skurczową przewodu pokarmowego po zabiegach operacyjnych.

Około 50% włókien czuciowych nerwów trzewnych stanowiących aferentną część odruchu hamującego perystaltykę zawiera oprócz SP lub NKA, także CGRP. Zabiegi chirurgiczne zwiększają uwalnianie CGRP w przewodzie pokarmowym. Związek ten odgrywa rolę w odbieraniu bodźców bólowych oraz w rozwoju hiperalgezji. Ponadto jego działanie manifestuje się opóźnieniem opróżniania żołądka u szczurów i spowolnieniem motoryki w obrębie jelit [23, 24]. Poprzez zastosowanie antagonisty CGRP, bądź przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP można zapobiec rozwojowi pooperacyjnej niedrożności w obrębie żołądka [25]. U zwierząt z zapaleniem otrzewnej wywołanym dootrzewnowym podaniem kwasu octowego zastosowanie antagonisty CGRP hamuje natomiast reakcję bólową, zmniejszając częstość skurczów mięśni brzucha [25]. Endogenne peptydy opioidowe- endorfiny i enkefaliny oprócz efektu przeciwbólowego odgrywają ważną rolę w reakcji stresowej. Działają przeciwlękowo i regulują czynność hormonalną w stresie. Wykazują ponadto zdolność hamowania skurczów mięśni gładkich żołądka i jelit poprzez obecne w przewodzie pokarmowym receptory  $\mu$ ,  $\delta$  oraz  $\kappa$ . Uwalnianie z zakończeń nerwowych endogennych substancji opioidowych uważane jest za potencjalny czynnik rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit [2]. Enkefaliny działając na receptory  $\delta$  hamują motorykę żołądka i powodują skurcz mięśni gładkich w obrębie odźwiernika [1]. Receptory opioidowe zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym, jakkolwiek biorą udział w odbiorze bodźców bólowych, w patogenezie pooperacyjnej niedrożności jelit odgrywają znacznie mniejszą rolę niż receptory obwodowe. Egzogenne opioidy, w tym siarczan morfiny stosowane w trakcie oraz po zabiegach chirurgicznych również wpływają na perystaltykę. U ludzi siarczan morfiny wykazuje u ludzi dwojaki wpływ na motorykę jelita cienkiego. Początkowo dzięki aktywacji fazy III MMC działa on pobudzająco, w drugim etapie jednak dochodzi do znacznego zwolnienia czynności skurczowej [3, 26]. Nalokson nie zapobiega rozwojowi pooperacyjnej niedrożności jelit [27], jednak nowi antagoniści receptorów opioidowych  $\mu$  np. metylnaltrekson wykazują zdolność częściowego odwracania hamującego wpływu opiatów i wyraźnie skracają czas powrotu perystaltyki do stanu prawidłowego [3, 28].

W 1998 roku Kalff i wsp. opisali wzrost aktywności komórek zapalnych w ścianie jelita szczurów po zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej. Wyszuli oni hipotezę, że to reakcja zapalna odpowiedzialna jest za rozwój niedrożności pooperacyjnej jelit. W swoich doświadczeniach obserwowali oni dwufazowość dysfunkcji skurczowej mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Wystąpienie niedrożności bezpośrednio po operacji związane było ze wzrostem aktywności makrofagów obecnych w warstwie mięśniowej. Po ok. 3 h czynność skurczowa powracała do stanu prawidłowego, by po 12-24 h ulec ponownemu zahamowaniu w wyniku nacieczenia ściany jelita cienkiego przez komórki zapalne m.in. granulocyty wielojądrzaste, monocyty, makrofagi i komórki tłuszczne. Wyniki swoich obserwacji podsumowali stwierdzeniem, że stopień nasilenia reakcji zapalnej był zależny od zakresu i inwazyjności przeprowadzanych manipulacji w obrębie trzewi [29]. Powyższy model nie tłumaczy rozwoju niedrożności pooperacyjnej w obrębie przewodu pokarmowego po zabiegach wykonywanych poza jamą brzuszną. Niemniej jednak reakcja zapalna w ścianie jelita będąca wynikiem stosowanych procedur chirurgicznych jest jednym z istotnych elementów przyczyniających się do zahamowania perystaltyki. Istotną rolę w powstawaniu jak i podtrzymywaniu zapalenia odgrywają komórki nerwowe zdolne do produkowania tachykinin i innych substancji o działaniu właśnie prozapalnym [30-32]. Ponadto w odpowiedzi na bodziec bólowy w wyniku odruchu aksonalnego dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, nasilenia przenikania białek do przestrzeni pozanaczyniowej i powstania zaczerwienienia [33]. Zjawiska te określone są mianem zapalenia neurogennego.

Reakcja zapalna w przewodzie pokarmowym, podobnie jak w innych tkankach organizmu, charakteryzuje się wzrostem liczby i aktywności komórek zapalnych, a co za tym idzie pobudzeniem ekspresji enzymów i zwiększonym uwalnianiem substancji biologicznie czynnych m.in. NO, eikozanoidów, tachykinin, proteaz, cytokin. Część z nich, głównie prostaglandyny, NO i tachykininy wykazuje zdolność modulowania czynności skurczowej mięśni gładkich żołądka i jelit, niektóre zaś wpływają na zjawiska immunologiczne. SP uwalniana przez neurony wzmacnia nadwrażliwość typu wczesnego, cytotoksyczność, właściwości żerne

i chemotaktyczne makrofagów i neutrofilów. Pobudza także proliferację limfocytów T i uwalnianie immunoglobulin, a także wydzielanie IL-1 i TNF- $\alpha$  [34]. Zakończenia włókien peptydergicznych zawierające SP i CGRP znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie komórek tłuszczowych, stanowiących jedno z ogniw między układem nerwowym i układem immunologicznym. Niektóre z komórek zapalnych np. eozynofile i makrofagi mogą same produkować tachykininy i wydzielać je podczas zapalenia w otoczeniu aferentnych włókien nerwowych. Jednak również w pośredni sposób poprzez efekty, jakie wywierają w tkankach, objętych zapaleniem prowadzą one do zmiany wrażliwości i stymulacji włókien czuciowych. Odbywa się to poprzez obrzęk i skurcz mięśniówki gładkiej w tkankach obwodowych, zwiększenie przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych, wzrost syntezy prostanoidów z kwasu arachidonowego oraz degranulację komórek tłuszczowych z uwolnieniem m.in. histaminy i serotoniny [31].

Prostaglandyny produkowane są z kwasu arachidonowego przez dwa izoenzymy-COX-1/COX-2. Jakkolwiek prostaglandyny w badaniach *in vitro* pobudzają skurcze mięśni gładkich w obrębie przewodu pokarmowego, to *in vivo* wydają się one odgrywać znaczącą rolę w rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit, szczególnie w przypadku towarzyszącego procesu zapalnego. W badaniach na szczurach po zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej obserwowano wzrost stężenia prostaglandyn syntetyzowanych przez oba te enzymy. Laparotomia zwiększa aktywność COX-2. Po zabiegach, w których dokonywano manipulacji na jelicie cienkim również obserwowano zwiększenie aktywności tego enzymu oraz wzrost stężenia prostaglandyn w jamie otrzewnej i w surowicy krwi [3, 21, 35]. Manipulacje dokonywane w obrębie trzewi związane są także z aktywacją cNOS oraz COX-1. Ustalenie roli, jaką w rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit u ludzi spełniają prostaglandyny, wymaga dodatkowych badań. Na dzień dzisiejszy wiadomo, że substancje będące wybiórczymi antagonistami COX-2 nie wpływają u zdrowych ochotników ani na opróżnianie żołądka, ani na motorykę jelit [36].

Zdolność hamowania aktywności motorycznej przewodu pokarmowego wykazują leki stosowane podczas zabiegów operacyjnych do znieczulenia ogólnego. Efekt ten wynika bezpośrednio z ich budowy i funkcji, m.in. ze

stabilizowania błon komórkowych neuronów. Wpływ na perystaltykę jest szczególnie silnie wyrażony w żołądku i w jelicie cienkim, znacznie słabszy w obrębie jelita grubego. U zwierząt poddawanych działaniu leków używanych w znieczuleniu ogólnym nawet wtedy, gdy nie wykonywano żadnych zabiegów chirurgicznych obserwowano przejściowe zahamowanie czynności elektrycznej [2]. Na przykład wpływ eteru dietylowego na perystaltykę u szczurów utrzymuje się przez ok. 1 h po zakończeniu znieczulenia [17, 37]. Zarówno halotan, eter dietylowy jak i enfluran spowalniają BER. Halotan oraz eter dietylowy zaburzają fazę III MMC, hamując tym samym czynność skurczową przewodu pokarmowego. Enfluran natomiast zwiększa częstość MMC, efekt ten jest widoczny w trakcie trwania znieczulenia, a po jego zakończeniu szybko następuje powrót prawidłowej aktywności elektrycznej [38-39].

Należy podkreślić jednak, że żaden z powyżej przedstawionych mechanizmów patofizjologicznych sam z osobna nie jest odpowiedzialny za rozwój pooperacyjnej niedrożności w obrębie przewodu pokarmowego [12].

#### **4. Charakterystyka układu tachykinin**

Ponad 70 lat temu Ulf von Euler oraz John Gaddum odkryli obecność nieznanej substancji w alkoholowym ekstrakcie otrzymanym z mózgu i jelita konia, która podana królikom powodowała skurcz mięśni gładkich w obrębie jelita czczego oraz obniżała ciśnienie tętnicze krwi. Pobudzenie perystaltyki przewodu pokarmowego miało zdecydowanie odmienny charakter od działania wszystkich znanych do tej pory czynników stymulujących, przede wszystkim było niezależne od atropiny. Wyniki swych badań von Euler i Gaddum opublikowali w 1931 roku w „Journal of Physiology” a tajemniczą substancję nazwali SP [40]. Jak się później okazało SP była pierwszym, wykrytym w mózgu, biologicznie aktywnym neuropeptydem. W 1947 roku w organizmie śródziemnomorskich ośmiornic z gatunku *Eledone moschata* wykryto obecność substancji o podobnych właściwościach [41]. Badania nad SP kontynuowane były przez Bengta Pernowa. Wyizolowanie oraz poznanie struktury SP miało miejsce w roku 1970, a dokonali

tego Chang i Leeman [42]. Przez wiele lat SP uważana była za jedyne przedstawiciela tachykinin, obecnego w organizmie ssaków. Pogląd ten zweryfikowano w 1983 roku, kiedy to odkryto w rdzeniu kręgowym świni NKA i NKB, różniące się od SP czynnością w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz powinowactwem do receptorów tachykininowych. Pod koniec lat osiemdziesiątych wykazano istnienie trzech kolejnych neurokinin- NPK, NPY i NKA<sub>(3-10)</sub> [43]. W świecie zwierząt tachykininy stanowią jedną z najliczniej reprezentowanych grup związków chemicznych, wykazując wszechstronne działanie na wiele układów i narządów [32, 43, 44]. Zakończenia synaptyczne zawierające tachykininy oraz odpowiednie receptory pojawiają się we wczesnych etapach embriogenezy co pozwala przypuszczać, że związki te zaangażowane są w różnicowanie i rozwój układu nerwowego [45]. Tachykininy są białkami, charakteryzującymi się występowaniem wspólnej sekwencji 4 aminokwasów przy C-końcu łańcucha peptydowego. SP jest undekapeptydem o następującej budowie: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> [32, 42, 43, 44]. Obecnie znanych jest ponad 40 substancji zaliczanych do tachykinin wyizolowanych z organizmów bezkręgowców i kręgowców. Oprócz związków prezentowanych w niniejszej pracy, najbardziej znane, wykorzystywane w doświadczeniach to wykryte w tkankach płazów i mięczaków: fizalemina, kassinina oraz eledoizyna [32, 43, 44]. U ssaków synteza tachykinin odbywa się na podstawie informacji genetycznej zapisanej w trzech genach. Gen dla PPT I koduje sekwencję aminokwasów 5 tachykinin – SP, NKA, NPY, NPK oraz NKA<sub>(3-10)</sub>. NKB natomiast syntetyzowana jest na podstawie informacji zapisanej w genie dla PPT II [32, 43, 44]. Do rodziny tachykinin występujących w organizmach ssaków należą również odkryte w ciągu ostatnich lat hemokinina 1, endokinina A oraz endokinina B, które koduje sekwencja nukleotydów w genie PPT III. Substancje te zlokalizowane są głównie poza układem nerwowym. Obecność ich wykazano m.in. w komórkach prekursorowych limfocytów B i T w szpiku oraz w grasicy, a także w gonadach, wątrobie, śledzionie, nerkach, nadnerczach i płucach [46, 47].

Regulacja syntezy tachykinin zachodzi na wielu poziomach obejmujących: aktywację transkrypcji genu, obróbkę pierwotnego transkryptu, transport PPT

mRNA, wydajność procesu translacji oraz obróbkę potranslacyjną. Wśród substancji mających wpływ na poziom PPT mRNA w komórkach nerwowych wymienia się odgrywające rolę modulatorów: dopaminę, aminokwasy pobudzające: kwas asparaginowy i glutaminowy [43].

Tachykininy działają w ustroju poprzez trzy typy receptorów: NK-1, NK-2 i NK-3 [48]. W 1987 roku Nakanishi i jego współpracownicy sklonowali jako pierwsi receptor dla NPK, już wcześniej jednak opierając się na analizie właściwości farmakologicznych poszczególnych związków wyróżniano potencjalne trzy różne receptory tachykininowe [49, 50]. W ciągu kilku następnych lat poznano budowę nie tylko receptorów dla SP i pozostałych tachykinin, ale także dla innych neuropeptydów. Receptory tachykininowe są pojedynczymi polipeptydami składającymi się z około 400 aminokwasów. Należą one do rodziny receptorów zawierających siedem segmentów śródbłonowych. Do rodziny tej zaliczane są także: receptory cholinergiczne  $M_1$  i  $M_2$ , adrenergiczne  $\beta_1$  i  $\beta_2$ , receptory serotoninowe, dopaminowe  $D_2$  oraz podobne do rodopsyny barwniki wzrokowe [50]. Sekwencja aminokwasów receptorów tachykininowych jest w ponad 65% homologiczna [45]. SP jest ligandem dla receptora NK-1 [32, 44, 48, 50]. Względną wybiórczością wobec tegoż receptora charakteryzują się również hemokinina 1, endokinina A oraz endokinina B [46, 47]. Do receptorów NK-2 i NK-3 największe powinowactwo wykazuje odpowiednio: NKA i NKB [32, 44, 48, 50].

Receptory tachykininowe sprzężone są z białkami regulacyjnymi G, które działają na różne układy efektorowe wtórnych przekaźników, głównie PLC, ale także  $PLA_2$  i cyklazę adenylanową, prowadząc do depolaryzacji postsynaptycznej błony komórkowej. Białka G połączone z receptorem NK-1 mogą również bezpośrednio, czyli bez udziału wtórnych przekaźników modulować aktywność niektórych kanałów jonowych [45]. Receptory NK-1, NK-2, NK-3 znajdują się na powierzchni komórek nabłonkowych, nerwowych, mięśniowych oraz należących do układu immunologicznego. Tachykininy wywierają wpływ na funkcje wielu narządów: przewód pokarmowy, układ nerwowy, oddechowy i moczowy, ponadto regulują przepływ krwi przez narządy wewnętrzne oraz funkcje odpornościowe organizmu. Tachykininy odgrywają ważną rolę w odbieraniu i modulowaniu



informacji bólowej. Obecność tachykinin w neuronach nerwów obwodowych i autonomicznym układzie nerwowym związana jest z przekazywaniem informacji z narządów wewnętrznych, mięśni szkieletowych, stawów i skóry do ośrodkowego układu nerwowego. Pobudzenie receptorów bodźcami mechanicznymi lub chemicznymi uruchamia wydzielanie tachykinin w odgałęzieniach włókien trzewno-czuciowych. Włókna te należące do grupy C lub do grupy A-delta nie tylko przewodzą bodźce aferentne, ale oddając kolaterale do narządów oraz zwojów nerwowych układu autonomicznego pełnią ważną funkcję eferentną poprzez odruchy włókienkowe [51]. SP obecna w rdzeniu kręgowym syntetyzowana jest w zwojach rdzeniowych, skąd transportowana jest do substancji galaretowatej rogu tylnego i w kierunku obwodowym do zakończeń nerwowych w tkankach. SP uwalniana jest na poziomie pierwszej synapsy czuciowej odruchów trzewnych w powierzchniowej warstwie rogu grzbietowego rdzenia kręgowego przez tzw. neurony I rzędu, stanowiąc główny przekaźnik pobudzający. W zakończeniach nerwowych jak i w komórkach zwojowych rogów tylnych SP występuje głównie w dużych ziarnistościach lub pęcherzykach synaptycznych [52]. Wraz z nią uwalniany jest CGRP, który hamuje aktywność enzymu- peptydazy rozkładającej SP, nasilając i przedłużając efekt jej działania.

W ośrodkowym układzie nerwowym tachykininy regulują oddychanie, pragnienie, ciśnienie tętnicze krwi, motorykę przewodu pokarmowego. Biorą ponadto udział w kształtowaniu postaw emocjonalnych oraz wpływają na procesy uczenia i zapamiętywania [32]. Wraz z peptydami opioidowymi odgrywają rolę w odbieraniu i modulowaniu informacji bólowej. Na przykład długotrwałe drażnienie trzewno-czuciowych włókien SP-ergicznych w obszarze pracujących mięśni szkieletowych powoduje zwiększenie zawartości endorfin w ośrodkowym układzie nerwowym. Zjawisko to wykorzystywane jest w akupunkturze [51]. Znaczenie tachykinin w odbiorze bodźców bólowych w ośrodkowym układzie nerwowym jest złożone i nie do końca poznane. SP podawana do przestrzeni podpajęczynówkowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u szczurów wykazuje zależne od dawki, blokowane przez nalokson działanie przeciwbólne. W innych badaniach po dokanałowym podaniu SP obserwowano zależną od dawki

przeczulicę bólową. Małe dawki SP pobudzają wydzielanie endorfin w ośrodkowym układzie nerwowym wywołując znoszony przez nalokson efekt analgetyczny. Po podaniu małych dawek SP do przestrzeni podpajęczynówkowej u szczurów dochodzi do potęgowania działania analgetycznego morfiny. Efekt ten jest zależny od wspomnianego zjawiska polegającego na uwalnianiu przez SP endogennych peptydów opioidowych i/lub wpływu na receptory opioidowe. W wysokich stężeniach SP może natomiast powodować hiperalgezę, w bezpośredni sposób pobudzając szlaki neuronalne odpowiedzialne za przewodzenie bodźców bólowych [32, 52].

SP występuje zarówno w płacie przednim jak i tylnym przysadki mózgowej. Jej obecność stwierdzono w komórkach prolaktynowych i ganadotropowych, a także tyreotropowych i somatotropowych, wpływając na wydzielanie GH, LH oraz TSH. W badaniach *in vitro* jak i *in vivo* pobudza wydzielanie PRL, może również uczestniczyć w odpowiedzi organizmu na stres regulując uwalnianie peptydów związanych z proopiomelanokortyną. SP działając na poziomie podwzgórza reguluje wydzielanie oksytocyny i wazopresyny. Podana dokomorowo wywołuje u szczurów wzrost stężenia obu hormonów, zmniejszając tym samym ilość wydzielanego moczu. SP wpływa również na procesy wewnątrzwydzielnicze trzustki hamując uwalnianie insuliny indukowane przez glukozę i argininę [33].

W układzie oddechowym tachykininy regulują napięcie mięśni gładkich. Drażnienie włókien SP-ergicznych wywołuje długotrwały skurcz oskrzeli oraz nasila czynność wydzielniczą błony śluzowej. Udział tachykinin w mechanizmach o charakterze zapalnym sprawia, że rozważana jest ich rola w patogenezie astmy oskrzelowej [32, 33].

Tachykininy regulują gospodarkę wodno-elektrolitową ustroju, a SP jest jednym z najsilniejszych czynników diuretycznych i natriuretycznych wzmagając nerkowy przepływ krwi, zwiększając objętość wydalanego moczu oraz wydzielanie sodu, potasu i cAMP [33]. Tachykininy biorą udział w regulacji mikcji i wpływają na uczucie pragnienia [31, 32].

Regulują one także funkcje wydzielnicze gruczołów ślinowych, trzustki i jelit. Wpływają również na wątrobowe wydzielanie żółci. SP pobudza

wydzielanie śliny oraz soku trzustkowego, natomiast jest jednym z nielicznych peptydów, oprócz somatostatyny, wykazujących działanie antycholeretyczne [33]. W jelitach tachykininy uwalniane są z zakończeń neuronalnych znajdujących się w pobliżu komórek nabłonkowych. W mechanizmach regulujących wydzielanie jelitowe dominującą rolę odgrywają zlokalizowane na enterocytach receptory NK-1 i NK-2. Ich pobudzenie stymuluje wydzielanie chlorków oraz wodorowęglanów. Receptory NK-3, które wraz z receptorami NK-1 obecne są na powierzchni komórek nerwowych skupionych w splotach jelitowych mogą stymulować inne neurony do uwalniania acetylocholiny i/lub wazoaktywnego peptydu jelitowego. Obie te substancje biorą czynny udział w regulowaniu transportu przez błonowego wody i elektrolitów [44].

Zapalne choroby przewodu pokarmowego o różnej etiologii prowadzą do zmian w wydzielaniu neuropeptydów w obrębie ściany jelita. Jest to związane między innymi ze zwiększeniem ilości receptorów NK-1 w obrębie naczyń trzewnych oraz na powierzchni komórek układu odpornościowego. W rzekomobłoniastym zapaleniu jelita grubego toksyna A wytwarzana przez *Clostridium difficile* stymuluje uwalnianie SP, która pobudza motorykę przewodu pokarmowego, aktywuje komórki tuczne, makrofagi i granulocyty, prowadząc w rezultacie do rozwoju zmian zapalnych i martwicy [44].

## II. Cel pracy

Znaczenie tachykinin w fizjologii i patologii układu pokarmowego jest przedmiotem badań prowadzonych od kilkudziesięciu lat. Jedną z podstawowych właściwości tych związków stwierdzonych już w momencie odkrycia SP jest ich wpływ na czynność skurczową żołądka i jelit. Odgrywają one rolę w patogenezie zespołu jelita drażliwego, stanów zapalnych o różnej etiologii, biegunek oraz wymiotów. Badania przeprowadzone w połowie lat dziewięćdziesiątych z użyciem nieselektywnego antagonisty SP wykazały udział tachykinin w pooperacyjnym hamowaniu czynności skurczowej jelit [53]. Przy użyciu syntetycznych, wybiórczych antagonistów receptorów tachykininowych NK-1-3: SR 140333, SR 48968, SR 142801 podjęto w prezentowanej pracy próbę określenia wpływu każdego z tych receptorów na motorykę jelita cienkiego szczurów w warunkach doświadczalnie wywoływanej niedrożności przewodu pokarmowego. Wobec niejednoznacznych danych literaturowych celem pracy była również ocena, czy zastosowanie kombinacji dwóch lub trzech antagonistów receptorów NK-1-3 może wywierać synergistyczny ochronny wpływ na zahamowaną po zabiegach chirurgicznych perystaltykę jelit.

### III. Materiały i metody

#### 1. Opis procedur chirurgicznych

Wszystkie doświadczenia prowadzone były w Katedrze i Zakładzie Farmakologii AMG. Na realizację projektu badawczego 2.06.2003 roku uzyskano zgodę nr 23/03 Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Badania prowadzono na samcach szczurów szczepu Albino Wistar o masie ciała ok. 180-250 g, przetrzymywanych w kontrolowanych warunkach temperatury, wilgotności i oświetlenia. Zwierzęta nie miały dostępu do standardowej paszy 48 h przed planowanymi doświadczeniami, miały natomiast zapewniony dostęp do wody *ad libitum*. Wszystkie zabiegi operacyjne wykonywano w znieczuleniu ogólnym eterem dietylowym zgodnie z zasadami aseptyki, przy użyciu jałowego sprzętu. Zwierzęta zostały losowo przydzielone do jednej z 4 grup: grupy pierwszej- kontrolnej (NT- zwierzęta, których nie poddawano żadnym procedurom chirurgicznym) oraz trzech pozostałych; w każdej znieczulone szczury po uprzednim wygoleniu sierści na brzuchu i zdezynfekowaniu skóry 70% etanolem poddawano działaniu bodźca bólowego o określonym natężeniu. W drugiej grupie zwierząt wykonywano standaryzowane kilkumilimetrowe nacięcie skóry (SI). W grupie trzeciej przeprowadzano laparotomię, obejmującą rozcięcie skóry, warstwy mięśniowej i otrzewnej (L), natomiast w czwartej szczury poddawano oprócz laparotomii manipulacjom w obrębie trzewi (L+M). Jelito cienkie wraz z kątnicą delikatnie wyciągano z jamy brzusznej i układano między dwa jałowe wilgotne gaziki. Następnie ścianę jelita cienkiego na całej długości od dwunastnicy do kątnicy w ciągu 10 minut równomiernie, delikatnie masowano wilgotnymi gazikami. Czynność tę powtarzano 6-krotnie, po czym jelito wprowadzano z powrotem do jamy otrzewnej, a powłoki brzuszne zszywano. Dalsze zabiegi wykonywano po upływie 1 godziny, tj. czasie potrzebnym na wyeliminowanie wpływu eteru dietylowego na perystaltykę przewodu pokarmowego [17, 37]. Poprzez zgłąbnyk dożołądkowy podawano 0,15 ml roztworu błękitu Evansa, zaś 30 minut później szczury zabijano podając dootrzewnowo tiopental w dawce 100 mg/kg. Następnie

delikatnie, aby uniknąć rozciągnięcia tkanek, wyciągano z jamy otrzewnej jelito cienkie i układano na deseczce w sposób umożliwiający wyznaczenie dystalnego punktu jelita, idąc od odźwiernika, do którego przesunięty został błękit Evansa. Dokonując pomiaru odcinka jelita, w obrębie którego doszło do przemieszczenia znacznika oceniano czynność motoryczną przewodu pokarmowego.

## **2. Przebieg doświadczeń**

Przed przystąpieniem do realizacji właściwej części projektu badawczego we wstępnych doświadczeniach oceniano wpływ eteru dietylowego na motorykę przewodu pokarmowego w porównaniu do zwierząt, u których nie wykonywano zabiegów chirurgicznych (NT). Następnie znieczulone szczury z pozostałych grup poddawano działaniu bodźców nocyceptywnych o zwiększającym się nasileniu: SI, L, L+M.

W drugim etapie pracy badawczej oceniano wpływ wybiórczych antagonistów receptorów tachykininowych NK-1, NK-2, NK-3: SR 140333, SR 48968, SR 142801 [54, 55] na perystaltykę jelita cienkiego u zwierząt poddawanych SI, L, L+M oraz w grupie kontrolnej (NT). Każdą z substancji podawano dootrzewnowo 1,5 h przed zabiegiem operacyjnym. SR 140333 podawany był w dawkach od 3 do 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , dawki pozostałych wynosiły odpowiednio: SR 48968-(1-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), natomiast SR 142801 (3-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). W grupie kontrolnej zwierzęta zamiast odpowiedniego antagonisty receptora tachykininowego otrzymywały odpowiednią objętość rozpuszczalnika badanych substancji- 0,9% NaCl.

W trzecim etapie projektu oceniano wpływ łącznego podania submaksymalnych dawek SR 140333 i SR 48968, SR 48968 i SR 142801, SR 140333 i SR 142801 oraz SR 140333 i SR 48968 i SR 142801 na perystaltykę przewodu pokarmowego u szczurów poddawanych zabiegowi laparotomii z manipulacją w obrębie jelit. Procedury zabiegu przedstawiono na schemacie numer 1.

### **3. Związki wykorzystane do przeprowadzenia doświadczeń**

Substancje należące do grupy selektywnych antagonistów receptorów tachykininowych- SR 140333, SR 48968, SR 142801 otrzymano od Pana dr Xaviera Emonds-Alt z firmy Sanofi Synthelabo (Francja) [54, 55]. Każdy z tych związków początkowo rozpuszczany był w niewielkiej ilości 70% etanolu. Odpowiednie stężenie uzyskiwano poprzez rozcieńczenie roztworu wyjściowego 0,9% NaCl. Zastosowane odczynniki chemiczne zakupiono u następujących dostawców: sól sodową tiopentalu- Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice), eter dietylowy (Polskie Odczynniki Chemiczne, Gliwice). Roztwór błękitu Evansa przygotowywano w sposób opisany przez Tanila i wsp. [56], 50 mg barwnika rozpuszczano w 1 ml 0,9% NaCl (Fresenius Kabi, Kutno).

### **4. Analiza statystyczna**

Nie wykryto istotnych z punktu widzenia statystycznego różnic w długości jelita cienkiego pomiędzy poszczególnymi grupami badanych zwierząt, dlatego zdecydowano się przedstawić uzyskane wyniki jako pasaż błękitu Evansa w jelicie cienkim w centymetrach  $\pm$  błąd standardowy średniej (SEM). Uzyskane dane zostały poddane analizie statystycznej metodą analizy wariancji (ANOVA) oraz testem Bonferroniego zastosowanym po teście ANOVA (post-ANOVA Bonferroni test). Wyniki oceniano jako statystycznie znamienne dla  $p$  mniejszego od 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## IV. Wyniki

*Wpływ eteru dietylowego oraz zabiegów chirurgicznych na perystaltykę jelit szczurów.*

Nie wykryto statystycznie znamienych różnic, jeżeli chodzi o długość jelita cienkiego pomiędzy poszczególnymi grupami zwierząt, które wykorzystano w doświadczeniach. W grupie kontrolnej (n=5) szczurów nie poddawanych zabiegom, pasaż błękitu Evansa w przewodzie pokarmowym wynosił  $62,10 \pm 8,33$  cm przy całkowitej długości jelita cienkiego  $112 \pm 3,67$  cm. Zarówno znieczulenie eterem dietylowym jak i nacięcie skóry nie miały istotnego wpływu na perystaltykę. Pasaż znacznika w jelicie po zastosowaniu eteru dietylowego wynosił  $61,17 \pm 5,47$  cm (n=6, całkowita długość jelita cienkiego  $108 \pm 1,05$  cm), po nacięciu skóry zaś  $56,7 \pm 4,10$  cm (n=5, całkowita długość jelita cienkiego  $102 \pm 5,66$  cm). Po zabiegach: laparotomii (L) oraz laparotomii połączonej z manipulacją w obrębie trzewi (L+M) obserwowano statystycznie znamienne hamowanie czynności propulsywnej przewodu pokarmowego (Wykres 1). W pierwszej grupie błękit Evansa uległ przemieszczeniu w jelicie cienkim na odcinku  $26,4 \pm 0,93$  (n=5, całkowita dł. jelita cienkiego  $108 \pm 4,43$  cm), w drugiej  $9,70 \pm 2,56$  cm (n=5, całkowita dł. jelita cienkiego  $104 \pm 3,72$  cm).

*Wpływ SR 140333, SR 48968 oraz SR 142801 na perystaltykę jelit szczurów po zabiegach operacyjnych.*

U zwierząt poddawanych zabiegowi L+M, każdy z badanych antagonistów receptorów tachykininowych: SR 140333 (3-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), SR 48968 (1-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) oraz SR 142801 (3-10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) w sposób zależny od dawki przyspieszał zahamowany po zabiegu pasaż jelitowy, odwracając wpływ na perystaltykę przeprowadzanych manipulacji. Po zastosowaniu dawek optymalnych tych związków błękit Evansa ulegał przemieszczeniu odpowiednio na odcinku  $25,28 \pm 1,08$  cm,  $21,70 \pm 0,19$  cm i  $25,0 \pm 1,34$  cm. Podanie antagonisty receptora tachykininowego pozwoliło więc na powrót perystaltyki do poziomu obserwowanego po laparotomii (L) (Wykresy 2-4).



Optymalne dawki badanych związków nie miały natomiast wpływu na motorykę przewodu pokarmowego w grupie szczurów, gdzie nie przeprowadzono zabiegów chirurgicznych (NT), a także u zwierząt poddawanych nacięciu skóry (SI) lub laparotomii (L) (Wykres 5).

Submaksymalne dawki antagonistów receptorów tachykininowych NK-1-3: SR 140333 (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), SR 48968 (3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) oraz SR 142801 (6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) u zwierząt poddawanych zabiegowi L+M również w sposób statystycznie znamienne odwracały wpływ manipulacji na czynność skurczową jelita cienkiego. W poszczególnych grupach zwierząt odcinek jelita, w obrębie którego dochodziło do przemieszczenia znacznika wynosił odpowiednio  $18,58 \pm 0,86$  cm,  $17,14 \pm 0,50$  cm,  $16,80 \pm 0,73$  cm, w grupie kontrolnej zaś otrzymującej 0,9% NaCl  $11,30 \pm 0,54$  cm. Zastosowanie kombinacji submaksymalnych dawek antagonistów receptorów NK-1 i NK-2: SR 140333 i SR 48968 pozwoliło uzyskać synergistyczny efekt na perystaltykę przewodu pokarmowego. Błękit Evansa uległ przemieszczeniu w jelicie cienkim na odcinku  $26,60 \pm 0,35$  cm, znamienne dłuższym w porównaniu do szczurów, które otrzymały jeden ze związków: SR 140333 bądź SR 48968 ( $p < 0,05$ ). Takiego synergistycznego efektu nie uzyskano przy połączeniu antagonisty receptora NK-2 i NK-3, antagonisty receptora NK-1 i NK-3, a także po łącznym podaniu wszystkich trzech związków, pasaż znacznika w jelicie wynosił odpowiednio  $17,92 \pm 0,58$  cm (SR 48968+SR 142801),  $19,10 \pm 1,24$  cm (SR 140333+SR 142801) oraz  $20,92 \pm 1,81$  cm (SR 140333+SR 48968+SR 142801) (Wykres 6).

## V. Dyskusja

Istnienie synergizmu pomiędzy antagonistami receptorów NK-1 i NK-2 w warunkach doświadczalnie wywołanego hamowania perystaltyki jelit u szczurów zaobserwowane w prezentowanej pracy jest pierwszym tego typu doniesieniem w literaturze poświęconej problematyce pooperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego. Jakkolwiek już wcześniej opisano synergistyczny efekt zaobserwowany po podaniu obu tych związków w stanach prowokowanej farmakologicznie nadreaktywności pęcherza moczowego oraz w badaniach poświęconych działaniu przeciwbólowemu antagonistów receptorów NK-1-3 [57, 58].

Wykorzystany w pracy model badawczy opiera się na zjawisku, iż stopień zahamowania perystaltyki zależy od rodzaju zastosowanego bodźca bólowego. W przeprowadzonych doświadczeniach zwierzęta w znieczuleniu ogólnym eterem dietylowym poddawano zabiegowi operacyjnemu. Wykonywano trzy rodzaje zabiegów, różniących się stopniem inwazyjności: nacięcie skóry, laparotomia oraz laparotomia połączona z manipulacją w obrębie trzewi. Czynność propulsywną jelita cienkiego badano po podaniu do żołądka substancji znacznikowej. Zarówno znieczulenie wziewne eterem dietylowym jak i nacięcie skóry pozostawało bez wpływu na motorykę przewodu pokarmowego. Po zabiegu laparotomii, w porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano natomiast skrócenie o ok. 57% odcinka jelita, w obrębie którego ulegał przemieszczeniu błękit Evansa. Efekt ten był potęgowany przez manipulacje dokonywane w obrębie trzewi. Po laparotomii i manipulacji pasaż jelitowy ulegał zmniejszeniu o 84% w porównaniu do grupy kontrolnej. Uzyskane efekty były zbieżne z wynikami innych autorów [17, 21, 59]. Rozwój niedrożności jelit po zabiegach operacyjnych na jamie brzusznej związany jest z mechanizmami uruchamianymi przez laparotomię oraz manipulacje przeprowadzane w obrębie trzewi. W wyniku laparotomii dochodzi do aktywacji jedynie hamujących włókien adrenergicznych. Laparotomia połączona z manipulacją w obrębie trzewi pobudza natomiast oprócz dróg współczulnych również nieadrenergiczne, niecholinergiczne neurony hamujące [13, 17, 21].

Sprawą kontrowersyjną pozostaje czy uzyskiwane doświadczalnie osłabienie czynności skurczowej jelita cienkiego będące wynikiem przeprowadzanych zabiegów w pełni odzwierciedla pooperacyjną niedrożność przewodu pokarmowego [60]. Niemniej jednak wykorzystany w prezentowanej pracy model doświadczalny wydaje się być dobrym i uznanym przez wielu autorów sposobem badania tego zjawiska. Analizując wyniki, zwłaszcza w odniesieniu do możliwości ich wykorzystania w terapii, należy zdawać sobie sprawę z ograniczeń i wad stosowanej metody. Z jednej strony wydaje się, iż osłabienie czynności propulsywnej jelita cienkiego dobrze odpowiada zahamowaniu aktywności elektrycznej oraz wędrującego kompleksu mioelektrycznego [61, 62]. Z drugiej strony jednak badany pasaż jelitowy substancji znacznikowej jest odzwierciedleniem nie tylko motoryki jelita cienkiego, ale również opróżniania żołądka. Ponadto u ludzi wystąpienie pooperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego zależy w głównej mierze od mechanizmów zachodzących w jelicie grubym [6].

W prezentowanej pracy, żaden ze stosowanych antagonistów receptorów tachykininowych, zarówno SR 140333, SR 48968 jak i SR 142801 nie miał wpływu na czynność propulsywną jelit u zwierząt poddanych działaniu eteru dietylowego oraz tych, u których wykonywano nacięcie skóry. W grupie szczurów, gdzie przeprowadzano laparotomię z manipulacją w obrębie trzewi związki te w sposób zależny od dawki odwracały częściowo hamujący wpływ zabiegu na perystaltykę. Uzyskane rezultaty pozostają w zgodzie z obserwacjami innych autorów, iż antagoniści tachykinin u szczurów, świnek morskich oraz psów nie zmieniają, bądź wykazują jedynie niewielki wpływ na czynność skurczową zdrowych jelit [63-66]. Sytuacja ta ulega zmianie w obecności np. stanu zapalnego, wtedy to związki te nie tylko hamują biegunkę, ale również zmniejszają dolegliwości bólowe oraz korygują funkcje wydzielnicze [44].

Przeprowadzenie badań dotyczących możliwości pobudzania motoryki przewodu pokarmowego w okresie pooperacyjnym przy pomocy selektywnych antagonistów receptorów tachykininowych zostało zainspirowane pracą Espata i wsp. W 1995 roku badali oni rolę jaką odgrywa wazoaktywny peptyd jelitowy

oraz substancja P w rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit. Po zastosowaniu antagonisty VIP uzyskano statystycznie znamienne wzrost aktywności skurczowej i przyspieszenie motoryki przewodu pokarmowego. Skróceniu uległ również czas powrotu MMC. Wynik ten był zgodny z pierwotnym założeniem, wynikającym z funkcji jaką pełni VIP w układzie pokarmowym. Substancja ta powoduje rozkurcz mięśni gładkich w obrębie jelit, a jej uwolnienie przez neurony warunkuje wystąpienie fazy hamującej odruch perystaltyczny. Zaskakujące rezultaty autorzy otrzymali natomiast po dootrzewnowym podaniu niewybiórczego antagonisty SP. Biorąc pod uwagę złożoną rolę SP w regulacji czynności skurczowej mięśni gładkich, spodziewano się, że zablokowanie jej receptorów pozostanie bez wpływu na perystaltykę w okresie pooperacyjnym. Tymczasem po zastosowaniu niewybiórczego antagonisty SP również obserwowano statystycznie znamienne wzrost aktywności motorycznej jelit. Statystycznej znamienności nie wykazano natomiast w czasie powrotu MMC. Uzyskany wynik Espat i wsp. próbowali tłumaczyć poprzez analogię do działania kapsaicyny, wpływem antagonisty substancji P na zakończenia aferentnych włókien C w ścianie jelita i hamowaniem odruchu nerwowego odpowiedzialnego za powstawanie niedrożności, a także zablokowaniem uwalniania CGRP [23, 25]. Brak znamienności statystycznej, jeżeli chodzi o czas powrotu MMC w okresie pooperacyjnym, autorzy tłumaczyli blokowaniem przez antagonistę SP receptorów obecnych na powierzchni komórek mięśniowych, co częściowo niwelowało jego korzystny wpływ na perystaltykę w okresie pooperacyjnym [53].

Uzyskany w materiale własnym efekt po zastosowaniu wybiórczego antagonisty receptora NK-2- SR 48968 w grupie zwierząt poddanych zabiegowi laparotomii i manipulacji był zbieżny z wynikami przedstawionymi przez Toulouse'a i wsp. [67]. Na podobnym modelu zwierzęcym, wykorzystując innego selektywnego antagonistę receptora NK-2 (MEN 11420), badali oni rolę tychże receptorów w patogenezie pooperacyjnej atonii jelit. Podanie MEN 11420 w dawce 10 i 100 µg/kg i.v. pozwoliło wyraźnie skrócić czas trwania niedrożności oraz przyspieszało powrót fazy III wędrującego kompleksu mioelektrycznego (MMC) [67].

Przedstawiona we wstępie krótka charakterystyka tachykinin, uwzględniająca różne aspekty ich działań, dowodzi, że mogą one brać udział w rozwoju niedrożności pooperacyjnej poprzez różne mechanizmy. Wpływając na złożoną czynność układu pokarmowego pozostają w sieci wzajemnych zależności z gastryną, cholecystokininą, motyliną, bombezyną, enteroglukagonem, galaniną, guaniliną, CGRP, NO, peptydami opioidowymi, serotoniną, histaminą, noradrenaliną, cholecystokininą, prostaglandynami i ATP. W sposób bezpośredni i pośredni tachykininy regulują motorykę żołądka i jelit, ciśnienie tętnicze i przepływ krwi przez naczynia trzewne, funkcje odpornościowe oraz wydzielanie i wchłanianie wody i elektrolitów [32]. Oddziaływanie tachykinin na układ pokarmowy dokonuje się poprzez trzy typy receptorów: NK-1, NK-2, NK-3 [32, 44, 48, 68, 69]. Przy użyciu metod immunofluorescencyjnych ustalono lokalizację każdego z nich w ścianie jelita. Neurony skupione w dwóch splotach podśluzowym i mięśniowym zawierają głównie receptory NK-1 i NK-3. Niektóre z komórek nerwowych mają na swej powierzchni oba typy tych receptorów. W obrębie zakończeń nerwowych w obu splotach obecne są także receptory NK-2. Receptory tachykininowe NK-1 znajdują się na powierzchni komórek Cajala. Komórki mięśni gładkich warstwy okrężnej jak i podłużnej błony mięśniowej zawierają receptory NK-1 i NK-2 [70, 71].

Tachykininy mogą zarówno pobudzać jak i hamować perystaltykę. W badaniach *in vitro* egzogenne tachykininy wyraźnie pobudzają motorykę przewodu pokarmowego [32]. W badaniach *in vivo* efekt ten jednak nie zawsze jest obserwowany. Wydaje się, że u różnych gatunków zwierząt w tych samych odcinkach przewodu pokarmowego tachykininy mogą wywierać nieco odmienne działanie. Jest to spowodowane m.in. różnicami w rozmieszczeniu poszczególnych typów receptorów [68, 72]. W badaniach przeprowadzanych na szczurach po dootrzewnowym podaniu substancji P lub neurokininy A początkowo można zaobserwować zależne od dawki zwolnienie, a następnie pobudzenie perystaltyki żołądka i jelit [73, 74]. Prokinetyczne działanie endogennych tachykinin dokonuje się poprzez wszystkie typy receptorów [68, 72, 75]. Pobudzenie receptorów NK-1 i NK-2 znajdujących się na powierzchni komórek mięśni gładkich wywiera

bezpośredni niezależny od układu nerwowego stymulujący wpływ na motorykę żołądka i jelit [44, 69, 72, 76]. Receptory NK-3 obecne w obrębie komórek nerwowych pośredniczą w zależnym od acetylocholiny skurczu mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Podobny efekt obserwowano przy pobudzeniu receptorów NK-2. W zstępujących pobudzających szlakach nerwowych tachykininy działają synergistycznie z uwalnianą z zakończeń nerwowych acetylocholina. Pobudzenie receptorów NK-2 może hamować perystaltykę jelit przez aktywację zewnętrznych nerwów współczulnych oraz śródściennych nieadrenergicznych, niecholinergicznym dróg hamujących [77]. Receptory NK-1 i NK-3 obecne są na powierzchni neuronów skupionych w obrębie śródściennych splotów jelitowych. Ich pobudzenie może prowadzić do aktywacji szlaków hamujących i uwolnienia m.in. NO i ATP, co w efekcie końcowym również objawia się osłabieniem czynności skurczowej jelit [19, 44, 69, 78-80]. Jak wspomniano wcześniej NO jest jednym z głównych czynników hamujących w przewodzie pokarmowym. Zahamowanie syntezy tlenu azotu w doświadczeniach na szczurach uwrażliwia jelito na pobudzający perystaltykę wpływ tachykinin [81].

Wpływ antagonistów receptorów tachykininowych na perystaltykę jelita cienkiego w warunkach doświadczalnie wywoływanej pooperacyjnej niedrożności ma swoje uzasadnienie patofizjologiczne. Opiera się ono na badaniach, w których wykazano udział receptorów NK-1, NK-2 i NK-3 w mechanizmach nerwowych prowadzących do zahamowania czynności skurczowej w obrębie przewodu pokarmowego [19, 69, 71, 82, 83]. Toulouse i wsp. w cytowanym powyżej badaniu wykazali brak wpływu wyższych dawek (200 µg/kg i.v.) antagonisty receptora NK-2 -MEN 11420 na powrót fazy III wędrującego kompleksu mioelektrycznego [67]. Podobnie w materiale własnym przy wysokich stężeniach antagonistów receptorów tachykininowych obserwowano zanikanie pozytywnego wpływu tych związków na zahamowaną po zabiegach perystaltykę. Zjawisko to można wytłumaczyć w następujący sposób. Tachykininy, jak wcześniej wspomniano, wykazują zdolność zarówno pobudzania jak i hamowania perystaltyki. Efekt końcowy jest wypadkową tych przeciwstawnych działań, zależy od dominującego punktu uchwytu tych związków i stężenia osiąganego w narządach docelowych.

Zwiększanie dawki antagonistów receptorów tachykininowych w rozpatrywanej sytuacji może nasilać ich działanie depresyjne na czynność skurczową przewodu pokarmowego, na poziomie centralnym lub obwodowym, co w efekcie końcowym niweluje korzystny wpływ występujący przy niższych dawkach [67].

Zupełnie nowym zjawiskiem zaobserwowanym w badaniach własnych, ważnym z punktu widzenia poznania patofizjologii pooperacyjnej niedrożności jelit, jest synergizm między receptorami NK-1 i NK-2. W warunkach doświadczalnie wywołanej niedrożności przewodu pokarmowego antagoniści tych receptorów nasilają wzajemnie swe działanie, pobudzając zahamowaną perystaltykę. Kasperek i wsp. w swej pracy dotyczącej problematyki pooperacyjnej atonii jelit, analizując wpływ różnych mediatorów, podkreślali, że przy równoczesnej blokadzie kilku neuropeptydów nie dochodzi do sumowania się efektów poszczególnych działań [12]. Herrscher w doświadczeniach swych badał zachowanie się perystaltyki po podaniu antagonisty substancji P i/lub antagonisty CGRP. Substancje te podawane łącznie znosiły wzajemnie efekty swych działań, podczas gdy każda z nich stosowana oddzielnie wyraźnie skracała czas trwania pooperacyjnej niedrożności w obrębie żołądka [84]. Wydaje się, że różnice między wynikami uzyskanymi w materiale własnym a badaniami Herrschera mogą częściowo wynikać z odmiennej metodyki przeprowadzonych doświadczeń. Za istnieniem synergizmu pomiędzy receptorami tachykininowymi NK-1 i NK-2 przemawiają wyniki innych badań. U szczurów poddanych rozszerzaniu odbyticy przy pomocy napełnianego powietrzem balonika Kamp i wsp. obserwowali synergistyczne działanie antagonistów tychże receptorów. Było to działanie przeciwbólowe. Podobnego synergizmu autorzy ci nie wykazali ani w stosunku do antagonistów receptorów NK-1 i NK-3 ani NK-2 i NK-3 [58]. Synergistyczne działanie antagonistów receptorów NK-1 i NK-2 obserwowano także u świnek morskich w warunkach prowokowanego skurczu mięśni gładkich oskrzeli [85] oraz u szczurów, gdzie związki te nasilając wzajemnie efekty swych działań zmniejszały indukowaną farmakologicznie nadreaktywność pęcherza moczowego [57]. Wyjaśnieniem synergizmu między receptorami NK-1 i NK-2, mającego znaczenie w patogenezie pooperacyjnego hamowania perystaltyki jest fakt, iż w obrębie jelita cienkiego

receptory te NK-2 modulują odpowiedź na bodźce bólowe poprzez odmienne mechanizmy. Stąd też najprawdopodobniej wynika obserwowane sumowanie się działań antagonistów tych dwóch typów receptorów [58]. Warte podkreślenia jest również zjawisko kotransmisji występujące w układzie tachykininergicznym, podobnie jak w innych częściach autonomicznego układu nerwowego. Substancja P i neurokinina A pobudzają odpowiednio receptory NK-1 i NK-2 kodowane są przez jeden gen- gen dla PPT I. Obydwie te substancje wydzielane są łącznie przez neurony jelitowe i wspólnie oddziałują na komórki mięśni gładkich w ścianie jelita [71].

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki badań dotyczące roli receptorów tachykininowych w zjawisku pooperacyjnej niedrożności jelit pozostają w zgodzie z obserwacjami innych autorów, iż największe hamowanie czynności propulsywnej przewodu pokarmowego występuje po najbardziej inwazyjnych i bolesnych zabiegach, w trakcie których dokonywano manipulacji w obrębie trzewi. Działania układu tachykininowego na motorykę jelita cienkiego nie można rozpatrywać bez uwzględnienia wpływu jaki wywierają one w żołądku i jelicie grubym. Jak wcześniej wspomniano zdaniem niektórych autorów to właśnie mechanizmy zachodzące w obrębie jelita grubego odpowiedzialne są za zjawisko niedrożności pooperacyjnej [6, 86]. Oprócz metody wykorzystanej w prezentowanym materiale, często stosowane są przez badaczy dwa inne modele doświadczalne, przeprowadzane również na gryzoniach. Pierwszy z nich polega na umieszczeniu w odbytnicy zwierzęcia balonika napełnianego powietrzem. Rozszerzanie odbytnicy w trakcie napełniania balonika wywołuje ból trzewny manifestujący się skurczami mięśni brzucha oraz odruchowym zahamowaniem perystaltyki. Drugi model opiera się na badaniu wpływu określonych substancji i ich receptorów w warunkach toczącego się procesu zapalnego. Po dootrzewnowym podaniu np. kwasu octowego rozwija się chemiczne zapalenie otrzewnej objawiające się bólem, skurczami mięśni brzucha oraz hamowaniem opróżniania żołądka. Włókna aferentne C zawierają tzw. nieaktywne receptory, które uaktywniają się w wyniku toczącego się procesu zapalnego. Podczas zapalenia opisano zwiększenie ekspresji receptorów tachykininowych oraz wzrost wydzielania substancji P i neurokininy A



w tkankach obwodowych jak i w rdzeniu kręgowym. Wykorzystując te dwa modele doświadczalne wykazano iż zastosowanie antagonistów receptorów tachykininowych hamuje reakcję bólową oraz zapobiega hamowaniu czynności skurczowej przewodu pokarmowego. Substancje te wykazują również działanie przeciwzapalne, a dzięki temu mogą zapobiegać związanej ze stanem zapalnym hiperalgezji trzewnej [30, 58, 82, 83, 87, 88]. Fakt hamowania rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit przez antagonistów receptorów tachykininowych, co wykazano w prezentowanym materiale, wynika z powyższych właściwości tych związków. Wydaje się, że rolę decydującą odgrywa ich zdolność do modulowania odpowiedzi na bodźce bólowe o różnym natężeniu.

Działanie antagonistów receptorów NK-1-3 odbywać się może na różnych poziomach, począwszy od tkanek obwodowych, neuronów skupionych w śródściennych splotach jelitowych, poprzez nerwy zewnętrzne, odruchy na poziomie rdzenia kręgowego, a skończywszy na niektórych obszarach mózgowia. Uwarunkowane jest to szerokim rozprzestrzenieniem receptorów NK-1, NK-2 i NK-3 w organizmie [32, 48, 69, 88]. Szczególnie ważną rolę w centralnym układzie nerwowym pełni podwzgórze, którego jądra ulegają aktywacji podczas zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych w obrębie jamy brzusznej. Zawierają one dużą ilość receptorów tachykininowych [89], ponadto uwalniają CRF [89, 90], substancję, która jak wcześniej wspomniano wydaje się odgrywać znaczącą rolę w rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit. SR 140333, SR 48968, SR 142801, zastosowane w pracy własnej należą do syntetycznych, niepeptydowych antagonistów receptorów tachykininowych i podobnie jak MEN 11420, wykorzystany w badaniu Toulouse'a i wsp. wykazują zdolność przenikania przez barierę krew- mózg. Efekty uzyskane po podaniu dootrzewnowym tych związków mogą być więc wynikiem ich działania bezpośredniego w tkankach obwodowych i/lub na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Obwodowe receptory NK-1, NK-2, NK-3 zlokalizowane na powierzchni neuronów jelitowych pośredniczą w uwalnianiu innych niż tachykininy nieadrenergicznych, niecholinergicznym mediatorów hamujących [67, 78, 92]. Poprzez podanie każdego z badanych antagonistów receptorów tachykininowych przed zabiegiem laparotomii i manipulacji

uzyskano w okresie pooperacyjnym przyspieszenie perystaltyki do poziomu obserwowanego po samej laparotomii. Wynik ten pozostaje w zgodzie z hipotezą, iż bodźce mechaniczne, w tym przypadku masowanie gazikami jelita powodują zwiększone uwalnianie w przewodzie pokarmowym tachykinin, które to z kolei działając bezpośrednio na komórki mięśni gładkich, bądź pośrednio w sposób opisany powyżej, hamują czynność skurczową.

Jak dotąd nierozstrzygniętą kwestią pozostaje, który z mechanizmów, ośrodkowy- podwzgórzowy, czy obwodowy jest decydujący w działaniu ochronnym antagonistów receptorów tachykininowych na perystaltykę okresu pooperacyjnego [67]. W określeniu punktu uchwytu dla związków tych pomocne byłoby oznaczenie stężenia tachykinin w poszczególnych tkankach w trakcie wykonywania procedur zabiegowych.

Zainteresowanie tachykininami i próby wykorzystania prowadzonych badań w praktyce klinicznej wynikają z tego, iż substancje te stanowią ważny element układu regulującego czynność przewodu pokarmowego. W materiale własnym wykazano udział wszystkich trzech receptorów tachykininowych, odpowiednio NK-1, NK-2 oraz NK-3 w patogenezie pooperacyjnej niedrożności jelit. Tachykininy należąc do tzw. układu nieadrenergicznego, niecholinergicznego, wraz z innymi substancjami np. NO, VIP, czy CGRP bezpośrednio i pośrednio hamują perystaltykę u szczurów poddawanych zabiegom operacyjnym. W grupie zwierząt, gdzie wykonywano laparotomię i manipulację, przy pomocy każdego z badanych antagonistów receptorów tachykininowych uzyskano znamienne statystycznie przyspieszenie perystaltyki. Wykazano również istnienie synergizmu pomiędzy receptorami NK-1 i NK-2. Zastosowany w prezentowanej pracy model doświadczalny jak już wspomniano nie pozwala różnicować, w jakim stopniu za zwolnienie pasażu znacznika w jelicie cienkim, obserwowane w okresie pooperacyjnym, odpowiedzialne jest hamowanie opróżniania żołądka, a w jakim stopniu osłabienie skurczów samych jelit. Należy pamiętać o tych ograniczeniach metody przy próbach wykorzystania antagonistów receptorów NK-1-3 w leczeniu pooperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego. O możliwościach terapeutycznych tej grupy związków świadczą pozytywne efekty uzyskane np. po zastosowaniu

SR 142801 u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniami lękowymi, bądź schizoafektywnymi [93, 94]. SR 48968 zapobiega natomiast skurczom macicy u ciężarnych oraz napadom duszności u chorych z łagodną astmą oskrzelową [95, 96]. Wydaje się, że blokada receptorów tachykininowych w niedalekiej przyszłości może stać się również jedną z metod postępowania w wymiotach, dolegliwościach związanych z zespołem jelita drażliwego, a także skutecznym sposobem skracającym czas trwania pooperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego.

## VI. Wnioski

1. Endogenne tachykininy uwalniane w przewodzie pokarmowym podczas zabiegów chirurgicznych uczestniczą w powstawaniu zjawiska pooperacyjnej niedrożności jelit. W hamowaniu czynności skurczowej mięśni gładkich jelita cienkiego biorą udział wszystkie trzy typy receptorów tachykininowych NK-1-3.
2. Zastosowanie syntetycznych, selektywnych antagonistów receptorów tachykininowych NK-1-3 pozwala w sposób zależny od dawki częściowo odwrócić hamujący wpływ na perystaltykę przeprowadzanych manipulacji w obrębie trzewi.
3. Kombinacja antagonistów receptorów tachykininowych NK-1 i NK-2 wywiera korzystny synergistyczny wpływ na pasaż jelitowy. Synergistycznego efektu nie obserwowano przy połączeniu antagonisty receptora NK-1 i NK-3, antagonisty receptora NK-2 i NK-3, także po łącznym podaniu wszystkich trzech związków. Istnienie synergizmu pomiędzy receptorami NK-1 NK-2 w warunkach doświadczalnie wywoływanego hamowania perystaltyki przewodu pokarmowego u szczurów, zaobserwowane w prezentowanej pracy, jest pierwszym tego rodzaju spostrzeżeniem w historii badań dotyczących pooperacyjnej niedrożności jelit.
4. Blokada receptorów tachykininowych NK-1-3 może stać się jednym z nowych, potencjalnych sposobów zapobiegających powstawaniu niedrożności jelit po zabiegach chirurgicznych.

## VII. Bibliografia

1. Holte K., Kehlet H.: Postoperative ileus; progress towards effective management. *Drugs* 2002, 62, 2603.
2. Livingston E.H., Passaro E.P, Jr: Postoperative ileus. *Dig. Dis. Sci.* 1990, 35, 121.
3. Luckey A., Livingston E., Tache Y.: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch. Surg.* 2003, 138, 206.
4. Baig M.K., Wexner S.D.: Postoperative ileus: a review. *Dis. Colon Rectum* 2004, 47, 516.
5. Bustorff-Silva J., Perez C.A., Atkinson J.B., Raybould H.E.: Effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide and elevated intraabdominal pressure on postoperative gastrointestinal transit: an experimental study in mice. *J. Pediatr. Surg.* 1999, 34, 1482.
6. Holte K., Kehlet H.: Prevention of postoperative ileus. *Minerva Anesthesiol.* 2002, 68, 152.
7. Neely J., Catchpole B.: Ileus: The restoration of alimentary tract motility by pharmacological means. *Br. J. Surg.* 1971, 58, 21.
8. Pal J.: Ueber den einfluss des bauchschnittes auf die darmbewegung. *Zentralbl. Physiol.* 1890, 4, 338.
9. Bayliss W.M., Starling E.H.: The movements and innervations of the small intestine. *J. Physiol. (London)*, 1899, 24, 99.
10. Arai K.: Experimentelle Untersuchungen über die Meagen- Darmbewegungen bei akuter Peritonitis. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 1922, 94, 149.
11. Wagner G.A.: Zur Behandlung des Ileus mit lumbal Anästhesie. *Arch. Gynaekol.* 1922, 117, 336.
12. Kasperek M.S., Kreis M.E., Jehle E.C., Zittel T.T.: Postoperativer Ileus Teil I (Experimentelle Therapieansätze). *Zentralbl. Chir.* 2003, 128, 313.
13. De Winter B.Y.: Study of the pathogenesis of paralytic ileus in animal models of experimentally induced postoperative and septic ileus. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 2003, 65, 293.

14. Weiskopf R.B., Reid I.A., Fisher D.M. et al.: Effects of fentanyl on vasopressin human subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, 242, 970.
15. Mitchell A., Collin J.: Vasopressin effect on the small intestine: A possible factor in paralytic ileus? *Br. J. Surg.* 1985, 72, 462.
16. Dubois A., Weise V.K., Kopin I.J.: Postoperative ileus in the rat: Physiopathology, etiology and treatment. *Ann. Surg.* 1973, 178, 781.
17. De Winter B.Y., Boeckxstaens G.E., De Man J.G. et al.: Effect of adrenergic and nitrenergic blockade on experimental ileus in rats. *Br. J. Pharmacol.* 1997, 120, 464.
18. Holzer P., Lippe I.T., Holzer-Petsche U.: Inhibition of gastrointestinal transit due to surgical trauma or peritoneal irritation is reduced in capsaicin-treated rats. *Gastroenterology* 1986, 91, 360.
19. Bornstein J.C., Costa M., Grider J.R.: Enteric motor and interneuronal circuits controlling motility. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004, 16 Suppl 1, 34.
20. Ruwart M.J., Klepper M.S., Rush B.D.: Prostaglandin stimulation of gastrointestinal transit in post-operative ileus rats. *Prostaglandins* 1980, 19, 415.
21. Korolkiewicz R.P., Ujda M., Dąbkowski J. et al.: Differential salutary effects of nonselective and selective COX-2 inhibitors in postoperative ileus in rats. *J. Surg. Res.* 2003, 109, 161.
22. Stark M.E., Bauer A.J., Sarr M.G., Szurszewski J.H.: Nitric oxide mediates inhibitory nerve input in human and canine jejunum. *Gastroenterology* 1993, 104, 398.
23. Zittel T.T., Reddy S.N., Plourde V., Raybould H.E.: Role of spinal afferents and calcitonin gene-related peptide in the postoperative gastric ileus in anaesthetized rats. *Ann. Surg.* 1994, 219, 79.
24. Zittel T.T., Lloyd K.C., Rothenhofer I. et al.: Calcitonin gene-related peptide and spinal afferents partly mediate postoperative colonic ileus in the rat. *Surgery* 1998, 123, 518.
25. Plourde V., Wong H.C., Walsh J.H. et al.: CGRP antagonists and capsaicin on celiac ganglia partly prevent postoperative gastric ileus. *Peptides* 1993, 14, 1225.

26. Borody T.J., Quigley E.M., Phillips S.F. et al.: Effects of morphine and atropine on motility and transit in the human ileum. *Gastroenterology* 1985, 89, 562.
27. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E.: Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004, 16 suppl 2, 54.
28. Foss J.F.: A review of the potential role of methylnaltrexone in opioid bowel dysfunction. *Am. J. Surg.* 2001, 182 suppl 5A, 19S.
29. Kalff J.C., Buchholz B.M., Eskandari M.K. et al.: Biphasic response to gut manipulation and temporal correlation of cellular infiltrates and muscle dysfunction in rat. *Surgery* 1999, 126, 498.
30. Bueno L., Fioramonti J., Garcia-Villar R.: Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications: III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000, 278, G670.
31. Maggi C.A.: Tachykinins as peripheral modulators of primary afferent nerves and visceral sensitivity. *Pharmacol. Res.* 1997, 36, 153.
32. Severini C., Improta G., Falconieri-Erspamer G. et al.: The tachykinin peptide family. *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 285.
33. Skowrońska-Józwiak E., Gesing A., Lewiński A.: Znaczenie substancji P w fizjologii i patologii. *Endokrynol. Pol.* 1995, 46 suppl. 1 do nr 3, 193.
34. Jakóbsiak M.: *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, wyd. 2 poprawione, Warszawa 1996.
35. Schwarz N.T., Beer-Stolz D., Simmons R.L., Bauer A.J.: Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis. *Ann. Surg.* 2002, 235, 31.
36. Bouras E.P., Burton D.D., Camilleri M. et al.: Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on gastric emptying and small intestinal transit in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 2004, 16, 729.
37. Bueno L., Ferre J.P., Ruckebusch Y.: Effects of anesthesia and surgical procedures on intestinal myoelectric activity in rats. *Am. J. Dig. Dis.* 1978, 23, 690.

38. Marshall F.N., Pittinger C.B., Long J.P.: Effects of halothane on gastrointestinal motility. *Anesthesiology* 1961, 22, 363.
39. Wright J.W., Healy T.E.J., Balfour T.W., Hardcastle J.D.: Effects of inhalation anaesthetic agents on the electrical and mechanical activity of the rat duodenum. *Br. J. Anaesth.* 1982, 54, 1223.
40. von Euler U.S., Gaddum J.H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol.* 1931, 72, 74.
41. Erspamer V.: Ricerche preliminari sulla moschatina. *Experientia* 1949, 5, 79.
42. Chang M.M., Leeman S.E., Niall H.D.: Amino acid sequence of substance P. *Nature* 1971, 232, 86.
43. Hrabec E., Hrabec Z., Płucienniczak A.: Biosynteza substancji P oraz innych neurokinin ssaków. *Postępy biochemii* 1992, 38, 23.
44. Hökfelt T., Pernow B., Wahren J.: Substance P: A pioneer amongst neuropeptides. *J. Intern. Med.* 2001, 249, 27.
45. Ptak K., Lewandowski M.H., Monteau R.: Neurokininy i ich receptory. *Postępy biologii komórki* 2000, 27, 273.
46. Patacchini R., Lecci A., Holzer P., Maggi C.A.: Newly discovered tachykinins raise new questions about their peripheral roles and the tachykinin nomenclature. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 1.
47. Pennefather J.N., Lecci A., Candenas M.L. et al.: Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci.* 2004, 74, 1445.
48. Maggi C.A.: The mammalian tachykinin receptors. *Gen. Pharmacol.* 1995, 26, 911.
49. Masu Y., Nakayama K., Tamaki H. et al.: cDNA cloning of bovine substance-K receptor through oocyte expression system. *Nature* 1987, 329, 836.
50. Hrabec Z., Hrabec E.: Receptory neurokinin. Udział substancji P w procesach zapalnych. *Postępy biochemii* 1992, 38, 28.
51. Traczyk W.Z., Trzebski A.: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Tom 1, wydanie 2, PZWL, Warszawa 1989.
52. Zubrzycka M., Janecka A.: Udział substancji P w mechanizmie bólu. *Folia Medica Lodziensia* 2000, 27, 37.



53. Espat N.J., Cheng G., Kelley M.C. et al.: Vasoactive intestinal peptide and substance P receptor antagonists improve postoperative ileus. *J. Surg. Res.* 1995, 58, 719.
54. Croci T., Emonds-Alt X., Le Fur G., Manara L.: In vitro characterization of the non-peptide tachykinin NK<sub>1</sub> and NK<sub>2</sub>-receptor antagonists, SR 140333 and SR 48968 in different rat and guinea-pig intestinal segments. *Life Sci.* 1995, 56, 267.
55. Croci T., Landi M., Emonds-Alt X. et al.: Neuronal NK<sub>3</sub>-receptors in guinea-pig ileum and taenia caeci: in vitro characterization by their first non-peptide antagonist, SR 142801. *Life Sci.* 1995, 57, PL 361.
56. Tanila H., Kauppila T., Taira T.: Inhibition of intestinal motility and reversal of postlaparotomy ileus by selective  $\alpha_2$ -adrenergic drugs in rat. *Gastroenterology* 1993, 104, 819.
57. Ishizuka O., Mattiasson A., Andersson K.E.: Effects of neurokinin receptor antagonists on L-dopa induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J. Urol.* 1995, 154, 1548.
58. Kamp E.H., Beck D.R., Gebhart G.F.: Combinations of neurokinin receptor antagonists reduce visceral hyperalgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 299, 105.
59. De Winter B.Y., Boeckxstaens G.E., De Man J.G. et al.: Differential effect of indomethacin and ketorolac on postoperative ileus in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 344, 71.
60. Lee H.T., Chung S.J., Shim C.K.: Small intestinal transit does not adequately represent postoperative paralytic ileus in rats. *Arch. Pharm. Res.* 2002, 25, 978.
61. Kelley M.C., Hocking M.P., Marchand S.D., Sninsky C.A.: Ketorolac prevents postoperative small intestinal ileus in rats. *Am. J. Surg.* 1993, 165, 107.
62. Ruwart M.J., Klepper M.S., Rush B.D.: Adrenergic and cholinergic contributions to decreased gastric emptying, small intestinal transit, and colonic transit in the postoperative ileus rat. *J. Surg. Res.* 1980, 29, 126.

63. Crema F., Moro E., Nardelli G. et al.: Role of tachykininergic and cholinergic pathways in modulating canine gastric tone and compliance in vivo. *Pharmacol. Res.* 2002, 45, 341.
64. Holzer P., Lippe I.T., Heinemann A., Bartho L.: Tachykinin NK<sub>1</sub> and NK<sub>2</sub> receptor mediated control of peristaltic propulsion in the guinea-pig small intestine in vitro. *Neuropharmacology* 1998, 37, 131.
65. Schmidt P.T., Hoist J.J.: Tachykinin NK<sub>1</sub> receptors mediate atropine-resistant net aboral propulsive complexes in porcine ileum. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002, 37, 531.
66. Tonini M., Spelta V., De Ponti F. et al.: Tachykinin-dependent and independent components of peristalsis in the guinea-pig isolated distal colon. *Gastroenterology* 2001, 120, 938.
67. Toulouse M., Fioramonti J., Maggi C., Bueno L.: Role of NK-2 receptors in gastric barosensitivity and in experimental ileus in rats. *Neurogastroenterol. Motil.* 2001, 13, 45.
68. Holzer P., Holzer-Petsche U.: Tachykinin receptors in the gut: physiological and pathological implications. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001, 1, 583.
69. Maggi C.A., Catalioto R.M., Criscuoli M. et al.: Tachykinin receptors and intestinal motility. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997, 75, 696.
70. Grady E.F., Baluk P., Bohm S. et al.: Characterization of antisera specific to NK-1, NK-2 and NK-3 neurokinin receptors and their utilization to localize receptors in the rat gastrointestinal tract. *J. Neurosci.* 1996, 16, 6975.
71. Onori L., Aggio A., Taddei G. et al.: Peristalsis regulation by tachykinin NK<sub>1</sub> receptors in the rabbit isolated distal colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003, 285, G325.
72. Holzer P., Holzer-Petsche U.: Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function. *Pharmacol. Ther.* 1997, 73, 173.
73. Holzer P.: Stimulation and inhibition of gastrointestinal propulsion induced by substance P and substance K in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1985, 86, 305.

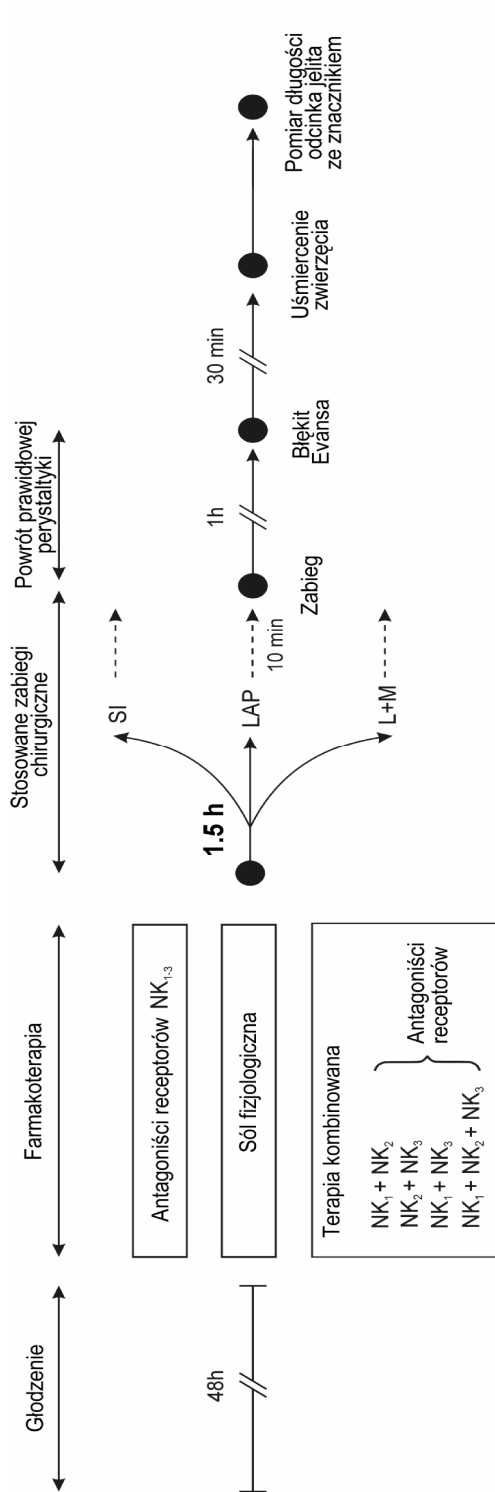
74. Holzer P., Holzer-Petsche U., Leander S.: A tachykinin antagonist inhibits gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1986, 89, 453.
75. Lordal M., Branstrom R., Hellstrom P.M.: Mediation of irregular spiking activity by multiple neurokinin-receptors in the small intestine of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123, 63.
76. El-Mahmoudy A., Matsuyama H., Khalifa M. et al.: Tachykinins mediate non-adrenergic, non-cholinergic excitatory neurotransmission to the hamster ileum via NK1 and NK2 receptors. *Life Sci.* 2003, 73, 1939.
77. Lecci A., Capriati A., Maggi C.A.: Tachykinin NK2 receptor antagonists for the treatment of irritable bowel syndrome. *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1249.
78. Lecci A., De Giorgio R., Bartho L. et al.: Tachykinin NK-1 receptor-mediated inhibitory responses in the guinea-pig small intestine. *Neuropeptides* 1999, 33, 91.
79. Saban R., Nguyen N., Saban M.R. et al.: Nerve-mediated motility of ileal segments isolated from NK(1) receptor knockout mice. *Am. J. Physiol.* 1999, 277, G1173.
80. Shahbazian A., Holzer P.: Differences in circular muscle contraction and peristaltic motor inhibition caused by tachykinin NK1 receptor agonists in the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2000, 12, 197.
81. Schmidt P.T., Bozkurt A., Hellstrom P.M.: Tachykinin-stimulated small bowel myoelectric pattern: sensitization by NO inhibition, reversal by neurokinin receptor blockade. *Regul. Pept.* 2002, 105, 15.
82. Julia V., Morteau O., Bueno L.: Involvement of neurokinin 1 and 2 receptors in viscerosensitive response to rectal distension in rats. *Gastroenterology* 1994, 107, 94.
83. Julia V., Su X., Bueno L., Gebhart G.F.: Role of neurokinin 3 receptors on responses to colorectal distension in the rat: electrophysiological and behavioral studies. *Gastroenterology* 1999, 116, 1124.

- 84.Herrscher T. Hemmung der Magenentleerung durch Substanz P und Calcitonin Gene-related Peptide in der postoperativen Phase bei der Ratte. Dissertation, Eberhard-Karls Universität Tübingenx 2002.
- 85.Ricciardolo F.L.M., Rado V., Fabbri L.M. et al.: Bronchoconstriction induced by citric acid and inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1999, 159, 557.
- 86.Woods J.H., Erickson L.W., Condon R.E. et al.: Postoperative ileus: a colonic problem? *Surgery* 1978, 84, 527.
- 87.Bueno L., Fioramonti J.: Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. *Gut* 2002, 51 suppl 1, i19.
- 88.Fioramonti J., Gaultier E., Toulouse M. et al.: Intestinal anti-nociceptive behaviour of NK-3 receptor antagonism in conscious rats: evidence to support a peripheral mechanism of action. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003, 15, 363.
- 89.Tsuchida K., Shigemoto R., Yokota Y., Nakanishi S.: Tissue distribution and quantitation of the mRNAs for three rat tachykinin receptors. *Eur. J. Biochem.* 1990, 193, 751.
- 90.Bonaz B., Tache Y.: Corticotropin-releasing factor and systemic capsaicin-sensitive afferents are involved in abdominal surgery-induced Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res.* 1997, 748, 12.
- 91.Martinez V., Rivier J., Tache Y.: Peripheral injection of a new corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist, astressin, blocks peripheral CRF- and abdominal surgery-induced delayed gastric emptying in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290, 629.
- 92.Zagorodnyuk V., Santicioli P., Maggi C.A., Giachetti A.: Evidence that tachykinin NK1 and NK2 receptors mediate NANC excitation and contraction in the circular muscle of guinea-pig duodenum. *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 237.
- 93.Kronenberg G., Berger P., Tauber R.F. et al.: Randomized, double-blind study of SR142801 (Osanetant). A novel neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist in panic disorder with pre- and post-treatment cholecystokinin tetrapeptide (CCK-4) challenges. *Pharmacopsychiatry* 2005, 38, 24.

94. Meltzer H.Y., Arvanitis L., Bauer D. et al: Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry* 2004, 161, 975.
95. Patak E.N., Ziccone S., Story M.E. et al.: Activation of neurokinin NK2 receptors by tachykinin peptides causes contraction of uterus in pregnant women near term. *Mol. Hum. Reprod.* 2000, 6, 549.
96. van Schoor J., Joos G.F., Chasson B.L. et al.: The effect of the NK2 tachykinin receptor antagonist SR48968 (saredutant) on neurokinin-A-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Eur. Resp. J.* 1998, 12, 17.

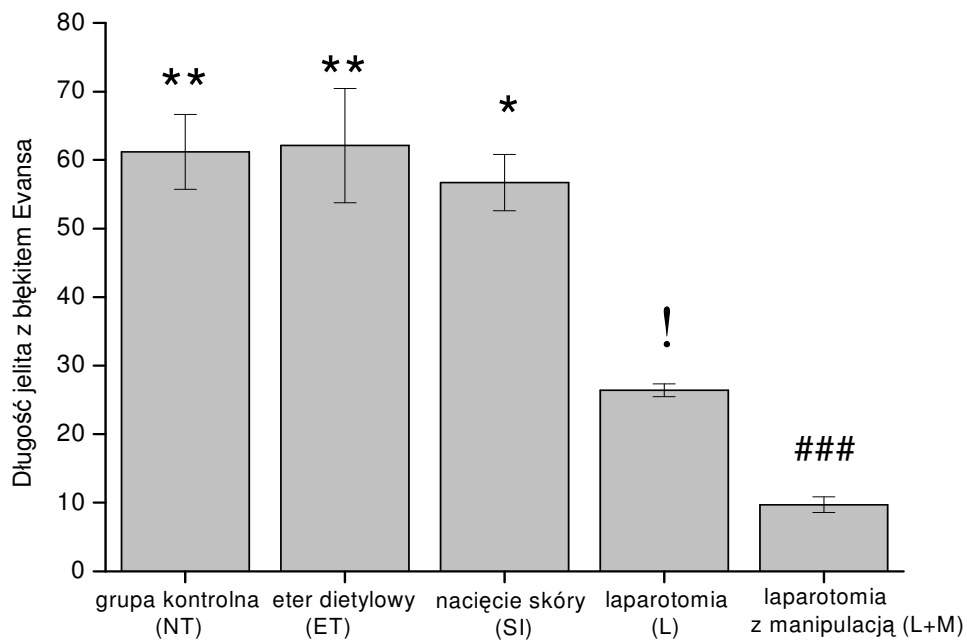
# VIII. Schematy i wykresy

## Schemat 1 - Przebieg doświadczeń



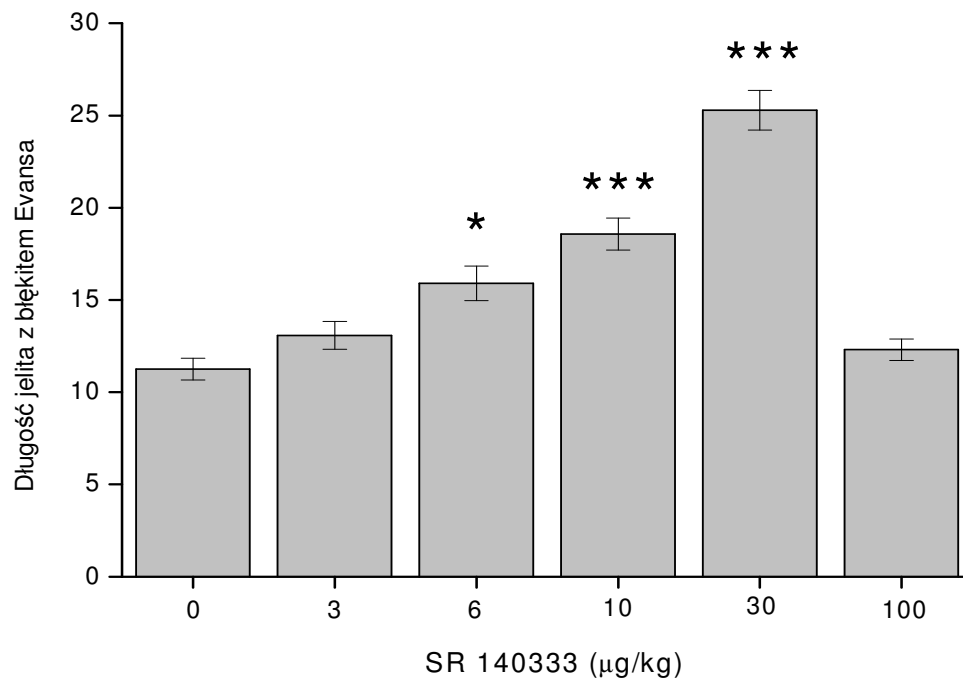
## Wykres 1

Pasaż błękitu Evansa w jelicie cienkim u szczurów: w grupie kontrolnej (NT), poddanych działaniu eteru dietylowego (ET), po zabiegach- nacięciu skóry (SI), laparotomii (L) oraz laparotomii i manipulacji (L+M). Wyniki w każdej grupie zwierząt (n=5-6) przedstawiono w centymetrach jako średnią±błąd średniej. Oznaczają one odcinek jelita, w obrębie którego doszło do przemieszczenia błękitu Evansa. \*\*NT-, \*\*ET-, \*SI vs L (p<0,05); ###L+M vs NT, -ET, -SI (p<0,05); !L vs L+M (p<0,05).



## Wykres 2

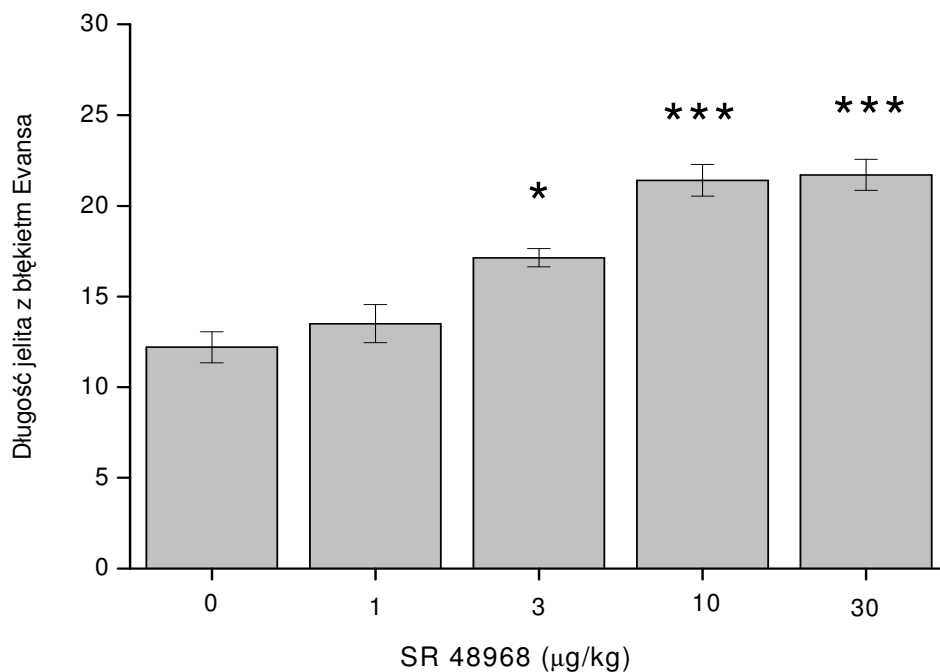
Wpływ antagonisty receptora tachykininowego NK-1 (SR 140333) na perystaltykę jelit u szczurów poddanych zabiegowi laparotomii z manipulacją (L+M). Wyniki w poszczególnych grupach zwierząt (n=5-7), oznaczające odcinek jelita, w obrębie którego doszło do przemieszczenia błękitu Evansa przedstawiono w centymetrach jako średnią±błąd średniej. \*Grupa kontrolna vs szczury, którym podano SR 140333 w dawce 6 µg/kg (p<0,05); \*\*\*grupa kontrolna vs szczury, którym podano SR 140333 w dawce odpowiednio 10 µg/kg i 30 µg/kg (p<0,001).





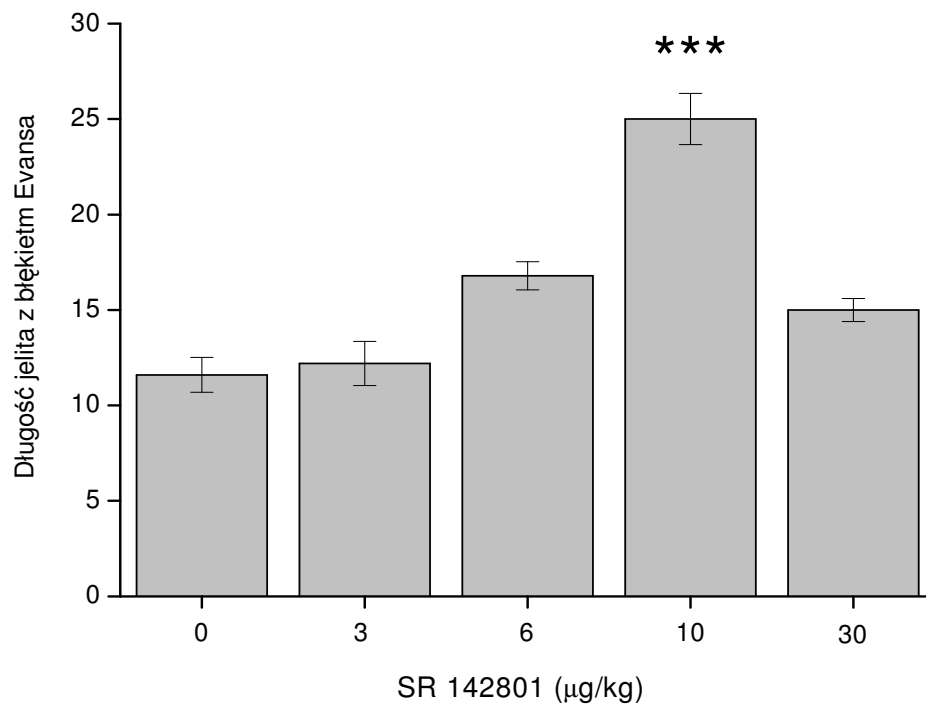
### Wykres 3

Wpływ antagonisty receptora tachykininowego NK-2 (SR 48968) na perystaltykę jelit u szczurów poddanych zabiegowi laparotomii z manipulacją (L+M). Wyniki w poszczególnych grupach zwierząt (n=5-7), oznaczające odcinek jelita, w obrębie którego doszło do przemieszczenia błękitu Evansa przedstawiono w centymetrach jako średnią±błąd średniej. Grupa kontrolna vs szczury, którym podano SR 48968 w dawce 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $p<0,05$ ); \*\*\*grupa kontrolna vs szczury, którym podano SR 48968 w dawce odpowiednio 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $p<0,001$ ).



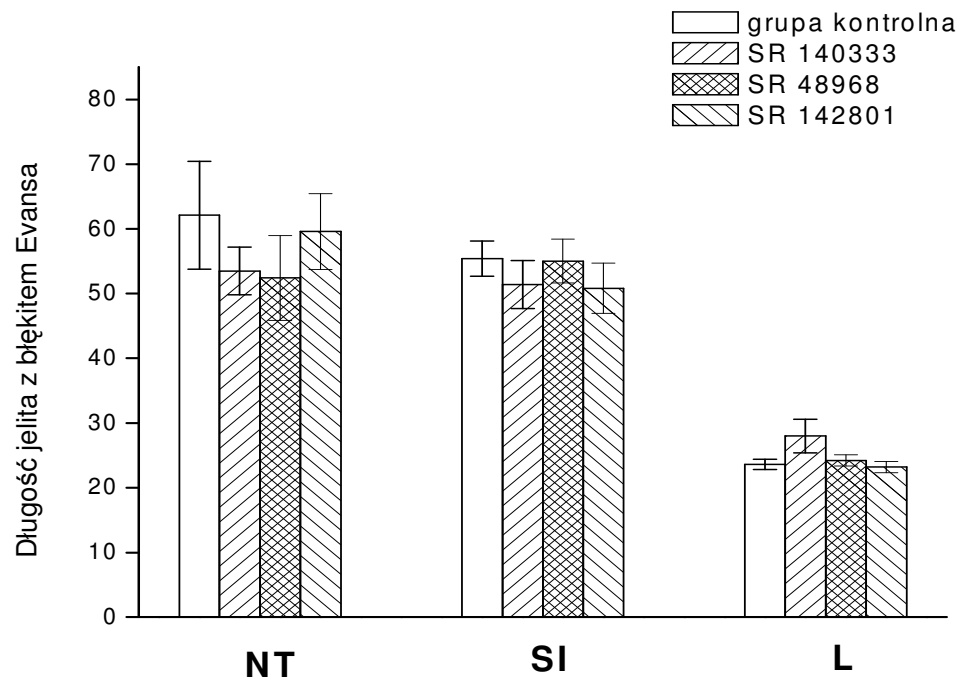
## Wykres 4

Wpływ antagonisty receptora tachykininowego NK-3 (SR 142801) na perystaltykę jelit u szczurów poddanych zabiegowi laparotomii z manipulacją (L+M). Wyniki w poszczególnych grupach zwierząt (n=5-6), oznaczające odcinek jelita, w obrębie którego doszło do przemieszczenia błękitu Evansa przedstawiono w centymetrach jako średnią±błąd średniej. \*\*\*Grupa kontrolna vs szczury, którym podano SR 142801 w dawce 10 µg/kg (p<0,001).



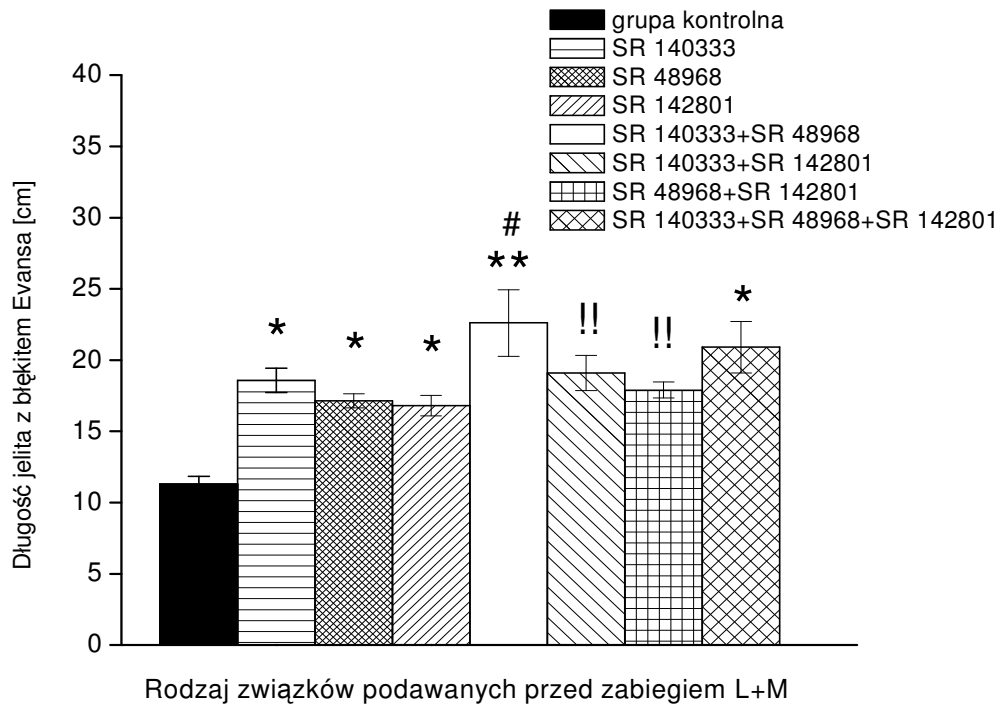
## Wykres 5

Wpływ antagonistów receptorów tachykininowych SR 140333 (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), SR 48968 (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) i SR 142801 (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) na perystaltykę jelit u szczurów nie poddawanych żadnym manipulacjom (NT) oraz u zwierząt, u których wykonano zabieg nacięcia skóry (SI) lub laparotomii- (L). Wyniki w poszczególnych grupach zwierząt (n=5), oznaczające odcinek jelita, w obrębie którego doszło do przemieszczenia znacznika przedstawiono w centymetrach jako średnią $\pm$ błąd średniej.



## Wykres 6

Wpływ łącznego podawania antagonistów receptorów tachykininowych NK<sub>1-3</sub>, SR 140333, SR 48968 i SR 142801 w dawkach submaksymalnych na perystaltykę jelit u szczurów poddanych zabiegowi laparotomii i manipulacji (L+M). Wyniki w każdej grupie zwierząt (n=5-9) oznaczające odcinek jelita, w obrębie którego doszło do przemieszczenia błękitu Evansa, przedstawiono w centymetrach jako średnią±błąd średniej. \*Grupa kontrolna vs zwierzęta, którym podano odpowiednio SR 140333, SR 48968, SR 142801 oraz SR 140333 + SR 48968 + SR 142801 (p<0,05); \*\*grupa kontrolna vs zwierzęta, którym podano SR 140333 + SR 48968 (p<0,01), #szczury, którym podano SR 140333 lub SR 48968 vs. zwierzęta, którym podano SR 140333 + SR 48968 (p<0,05); !! grupa kontrolna vs zwierzęta, którym podano SR 48968 + SR 142801 lub SR 140333 + SR 142801 (p<0,01).



## IX. Streszczenie

Pooperacyjna niedrożność jelit polegająca na zahamowaniu czynności motorycznej przewodu pokarmowego jest często obserwowanym stanem chorobowym rozwijającym się w następstwie przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych. W badaniach dotyczących jej patogenezy uwzględnia się wiele różnych mechanizmów, terapia jednak wciąż oparta jest na metodach leczenia zachowawczego.

Układ tachykinin bierze udział w złożonych procesach regulujących perystaltykę przewodu pokarmowego. Tachykininy działając poprzez trzy typy receptorów: NK-1, NK-2 i NK-3 odgrywają również ważną rolę w odbieraniu i modulowaniu somatycznych i trzewnych bodźców bólowych. Celem pracy była ocena roli receptorów tachykininowych w zjawisku pooperacyjnej niedrożności jelit.

Wykorzystany w pracy model badawczy oparty jest na założeniu, iż stopień zahamowania perystaltyki zależy od rodzaju stosowanego bodźca bólowego. Perystaltykę przewodu pokarmowego określano oceniając pasaż w obrębie jelita cienkiego substancji znacznikowej, którą był błękit Evansa. W przeprowadzonych doświadczeniach zwierzęta losowo przydzielone do odpowiedniej grupy poddawano jednemu z trzech, różniących się stopniem inwazyjności zabiegów. Były to: nacięcie skóry (SI), laparotomia (L) oraz laparotomia połączona z manipulacją w obrębie trzewi (L+M). Badania przeprowadzano, stosując znieczulenie ogólne eterem dietylowym. W warunkach doświadczalnie wywoływanej niedrożności przewodu pokarmowego przy użyciu syntetycznych, selektywnych antagonistów receptorów NK-1-3: SR 140333, SR 48968, SR 142801 badano wpływ każdego z tych receptorów na czynność skurczową jelita cienkiego.

Zarówno znieczulenie eterem dietylowym jak i SI nie miały istotnego wpływu na perystaltykę w porównaniu do grupy kontrolnej (NT), w której zwierzęta nie poddawano żadnym zabiegom. Pasaż znacznika w jelicie po zastosowaniu eteru dietylowego wynosił  $61,17 \pm 5,47$  cm, po nacięciu skóry

56,7±4,10 cm, w grupie kontrolnej zaś 62,10±8,33 cm. Po zabiegach: L oraz L+M obserwowano statystycznie znamienne hamowanie czynności propulsywnej przewodu pokarmowego. Po L błękit Evansa uległ przemieszczeniu w jelicie cienkim na odcinku 26,4±0,93 cm, po L+M natomiast na odcinku 9,70±2,56 cm. U szczurów poddawanych zabiegowi L+M, każdy z badanych antagonistów receptorów tachykininowych: SR 140333 (3-30 µg/kg), SR 48968 (1-30 µg/kg) oraz SR 142801 (3-10 µg/kg) w sposób zależny od dawki przyspieszał zahamowaną po zabiegu czynność skurczową jelit, odwracając wpływ na perystaltykę przeprowadzanych manipulacji. Po zastosowaniu dawek optymalnych tychże związków perystaltyka powróciła do poziomu obserwowanego po L, a pasaż znacznika wynosił odpowiednio 25,28±1,08 cm, 21,70±0,19 cm i 25,0±1,34 cm. W grupie zwierząt poddawanych zabiegowi L+M zastosowanie kombinacji submaksymalnych dawek antagonistów receptorów NK-1 i NK-2: SR 140333 i SR 48968 pozwoliło uzyskać synergistyczny efekt na perystaltykę przewodu pokarmowego. Błękit Evansa uległ przemieszczeniu na odcinku 26,60±0,35 cm, znamienne dłuższym w porównaniu do szczurów, które otrzymały jeden ze związków – SR 140333, bądź SR 48968 ( $p < 0,05$ ). Takiego synergistycznego efektu nie uzyskano przy połączeniu antagonisty receptora NK-1 i NK-3, antagonisty receptora NK-2 i NK-3, a także po łącznym podaniu wszystkich trzech związków. Podanie SR 140333, SR 48968, a także SR 142801 nie miało żadnego wpływu na motorykę przewodu pokarmowego w grupie szczurów NT, a także u zwierząt poddawanych SI lub L.

W rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit biorą udział trzy typy receptorów tachykininowych NK-1-3. Antagoniści tych receptorów: SR 140333, SR 48968 oraz SR 142801 w sposób zależny od dawki przyspieszają zahamowany po zabiegu L+M pasaż jelitowy, odwracając wpływ na perystaltykę przeprowadzanych manipulacji w obrębie trzewi. Ponadto w pracy wykazano istnienie zjawiska synergizmu pomiędzy receptorami NK-1 i NK-2.