

Endogenne peptydy opioidowe a ból trzewny

Bogdan Feliks Kania¹, Małgorzata Juniak²

z Pracowni Fizjo-Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Katedry Nauk Fizjologicznych¹ oraz Sekcji Fizjologicznej Koła Medyków Weterynaryjnych² Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Obecnie ponad jedna trzecia populacji ludzi na świecie cierpi na ból o charakterze przewlekłym lub nawracającym. W samych Stanach Zjednoczonych wydaje się blisko 100 mld dolarów rocznie na leczenie przewlekłego bólu u ludzi. Koncerny farmaceutyczne prześcigają się w opracowywaniu coraz to nowych leków mających przynieść ulgę pacjentom onkologicznym, po zabiegach operacyjnych czy dotkniętym bólem przewlekłym. Jednak tylko połowa z nich jest usatysfakcjonowana z możliwości stosowania farmaceutyków (1). To świadczy o tym, jak wiele jeszcze brakuje informacji o etiologii bólu i sposobach walki z nim.

Pojęcie bólu jest trudne do zdefiniowania. Według International Association for the Study of Pain jest to każde nieprzyjemne doznanie lub doświadczenie psychiczne, któremu towarzyszy uszkodzenie bądź możliwość uszkodzenia tkanek, wywołane działaniem czynników o odpowiedniej sile, czyli czynników uszkadzających (*noxa*), bowiem czas trwania oraz natężenie działającego czynnika przekroczyło możliwości kompensacyjne organizmu (tkanki, narządu), na który ten czynnik działa (2). Opis ten jednak nie oddaje złożoności zjawiska, gdyż ból (zwłaszcza jego natężenie) jest wrażeniem subiektywnym, zależnym od osobniczej wrażliwości nocycyptywnej i psychicznej. Stanowi on źródło informacji o niebezpieczeństwie i wywołuje określone reakcje obronne niezbędne do uniknięcia lub zminimalizowania uszkodzeń tkanek lub całych narządów. Ból fizjologiczny jest nieodłączną częścią egzystencji, niezbędną do prawidłowego funkcjonowania, ale jednocześnie, jako silny i przewlekły, przyczynia się do obniżenia jakości życia i frustracji emocjonalnej.

Istnieją dwie składowe wspólnie określające czucie bólu. Pierwsza związana jest ze strefami odbiorczymi w mózgu, tzw. sensoryczno-percepcyjna, i druga – afektywna (emocjonalna) zlokalizowana na poziomie układu limbicznego, odpowiadająca za wartościowanie odebranego sygnału (3). Należy przy tym zwrócić uwagę, że składowa emocjonalna odgrywa tu nie mniejszą rolę niż składowa sensoryczna, bowiem wiele zjawisk bólowych ma swoje źródła w psychice. Stres bądź dyskomfort

psychiczny mają istotny wpływ na układ limbiczny. a tym samym na wyzwianie zjawiska bólowego. Stąd niejednokrotnie terapia przeciwbólowa u pacjentów dotkniętych bólem przewlekłym, jest połączona ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, masażem, akupunkturą bądź medytacją (2).

Zdolność odczuwania bólu, algecja, jest zjawiskiem fizjologicznym, związanym z niezakłóconym odbiorem bodźców przez receptory czucia (nocyceptory). Receptory te mają postać wolnych zakończeń nerwowych i reagują na wszystkie rodzaje bodźców przekraczających próg destrukcyjny tkanki (czynniki chemiczne, termiczne, mechaniczne itp.). W niektórych stanach pobudzenia emocjonalnego, w wyniku stresu bądź akupunktury może dojść do zniesienia wrażliwości receptorów bólowych. Sytuację taką opisuje się jako hipotalgecja (osłabienie czucia bólu) lub nawet analgecja (zniesienie odczuwania bólu u człowieka) i antynocycyptacja (w przypadku zwierząt). Odwrotnym zjawiskiem jest allodynia i hiperalgecja (przeculica), czyli nadwrażliwość bólowa, towarzysząca niekiedy chorobom nerwów obwodowych. Hiperalgecję definiuje się jako zjawisko zachodzące z następstwem sensytyzacji ośrodkowej, gdy w przekazywaniu informacji nocycyptywnej uczestniczą receptory kwasu N-metyl-D-asparaginowego (NMDA), czyli glutaminowego. Hiperalgecję mechaniczną opisano na modelu szczura z bólem pooperacyjnym. Jednakże antagoniści metabotropowego receptora glutaminianergicznego (mGluR), tacy jak: [+]-MCPG, [5]-4CPG, [RS]-CPPG, oraz kwas L-2-amino-3-fosfonopropionowy (L-AP3), po iniekcji podpajęczynówkowej, nie hamowali hiperalgezji. Świadczy to o tym, że rdzeniowe receptory metabotropowe glutaminianergiczne nie są zaangażowane w zjawisko hiperalgezji po uszkodzeniach tkanek. Inni, albo ci sami, antagoniści glutaminianergicznych rdzeniowych receptorów mGluR, wykazujący antynocycyptywne działania na niektórych modelach bólu przewlekłego u szczura, niekoniecznie hamują mechaniczną hiperalgecję. Sugeruje to, że blokowanie rdzeniowych receptorów mGluR szczura, nie może być przydatne w leczeniu bólu pooperacyjnego (4).

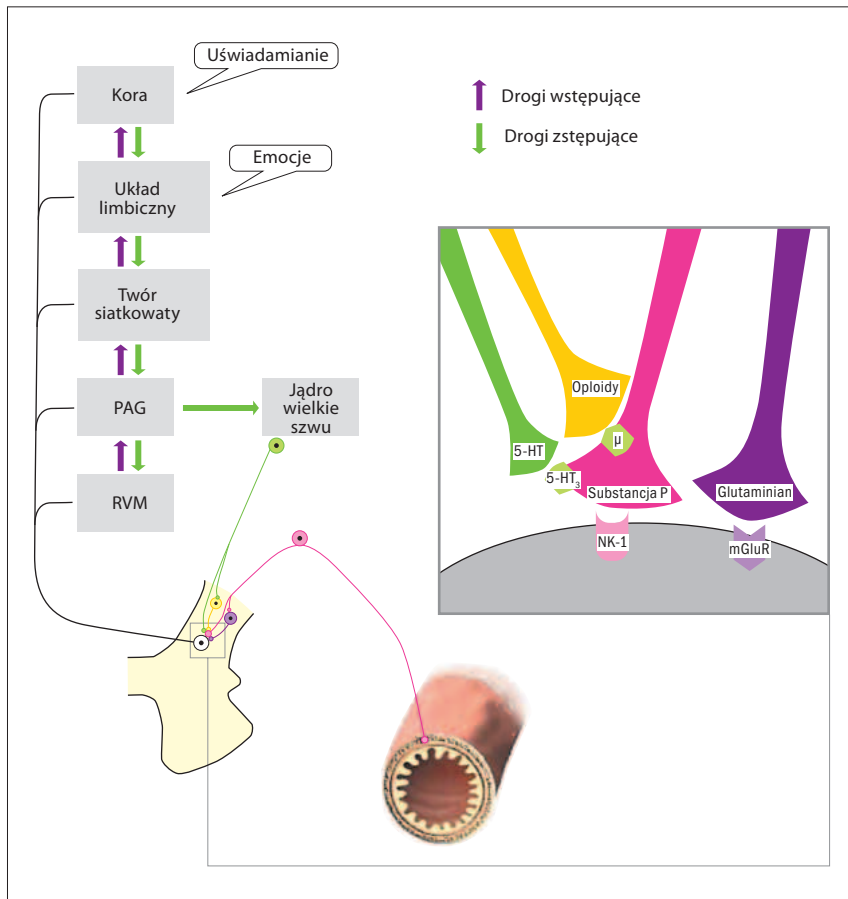
Endogenous opioid peptides and visceral pain

Kania B.F., Juniak M., Experimental and Clinical Physio-Pharmacological Laboratory, Department of Physiological Sciences¹, Scientific Circle of Veterinary Medical Students², Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The pain is caused by the stimulation of specialized nerve endings. Undoubtedly, the pain is the most severe distress that needs to be relieved. It plays, however, the protective role, warning the host of tissues damage. Nociception, the perception of pain stimuli, may also cause autonomic response. Signs of visceral pain vary between species and may be very dramatic. The treatment of visceral pain is still a challenge, not only for practitioners but also for pharmacologists. Formulation of efficacious analgetics depends on the knowledge of mechanisms of nociceptors expression, modulation and transmission of nociceptive stimuli. Endogenous opioids are naturally occurring substances with opiate effect, what makes them beneficial in visceral pain relieve. Since some pain receptors are selective in their response, different models for pain in animals were established. The aim of this paper was to present current knowledge on the role of endogenous opioid peptides in the context of visceral pain treatment.

Keywords: endogenous opioids, visceral pain, treatment.

Opracowaliśmy model ostrego bólu trzewnego przez pięciominutowe rozciąganie ściany dwunastnicy lub okrężnicy u owcy, wprowadzonym do ich światła balonikiem gumowym wypełnionym odpowiednio 40 i 150 ml wody o temperaturze ciała zwierzęcia. W odróżnieniu od bólu długotrwałego, ból ostry trzewny miał nie angażować ośrodkowych receptorów NMDA w prowokowaniu hiperalgezji. Jednakże infuzja L-AP3 – antagonisty tego typu receptora – do komory bocznej mózgu na 5–10 min przed pięciominutowym rozciąganiem ściany testowanych odcinków jelita, istotnie zmniejszała zarówno natężenie objawów zachowania klinicznego, jak i uwalniania katecholamin nadnerczowych (epinefryny i norepinefryny) oraz kortyzolu do osocza u testowanych zwierząt. Sugeruje to możliwość udziału ośrodkowych metabotropowych receptorów glutaminianergicznych mGluR w ostrym bólu trzewnym. Wskazuje też na zjawisko hiperalgezji towarzyszące rozciąganiu ściany jelita (5, 6). Dyskusyjny może być fakt, czy wystarczy 5 min rozciągania ściany narządu trzewnego do wywołania tego zjawiska. Czy może jest ono następstwem wykonanych dwa tygodnie wcześniej zabiegów chirurgicznych związanych



Ryc. 1. Schemat szlaków nocyceptywnych wstępujących i zstępujących oraz sposobów bramkowania przekazywania informacji nocyceptywnej na poziomie pierwszego neurona przewodzącego impulsację z obwodu w rdzeniu kręgowym

z dokomorową i dodwunastniczą implantacją kaniul. Niestety, tego zagadnienia nie można było wyjaśnić w tak zaplanowanych eksperymentach.

Interesujące z punktu widzenia neurofarmakologicznego byłoby prześledzenie zależności pomiędzy ostrym bólem trzewnym a ośrodkowymi transmitterami typu kwasu glutaminowego (NMDA) i opioidów. Kwas glutaminowy jest bardzo ważnym transmitters *par excellence* pobudzającym i neurotoksycznym. Związany jest z różnymi wtórnymi wewnątrzkomórkowymi układami przekazywania informacji związanych z ekspresją białka G. Jest tylko jedno opracowanie wskazujące na fakt, że antagoniści receptorów mGluR grupy II wydłużają okres utajenia mechanicznego bodźca uszkodzającego w bólu ostrym u owiec (7).

Zarówno w przeczulicy, jak i w analgezji percepcja bólu zostaje istotnie zaburzona, jednak nigdy nie ma możliwości adaptacji nocyceptorów na działanie czynnika uszkodzającego. Stąd wniosek, iż do bólu nie można się przyzwyczaić. Można jedynie odczuwać zmiany jego charakteru (3).

Istnieją różne kryteria klasyfikacji bólu. Według jego zlokalizowania możemy mówić o bólu: powierzchniowym (na skórze, błonach śluzowych), głębokim

(w mięśniach, okostnej, stawach) i trzewnym (w czasie uszkodzenia bądź reakcji zapalnej narządów wewnętrznych) oraz bólach jednoznacznie niezlokalizowanych (ból promieniujący, rozlany, fantomowy). Ze względu na charakter bólu klasyfikuje się go na: ostry, tępy, kolkowy (występujący w kamicy żółciowej czy skręcie jelita), przenikający (towarzyszący chorobie wrzodowej) czy ból dławicowy (nasilający się w chorobie niedokrwiennej serca – *angina pectoris*). W praktyce klinicznej stosuje się podział bólu na ból: ostry (fizjologiczny), pooperacyjny (toniczny) i neuropatyczny, towarzyszący stanom zapalnym i uszkodzeniom nerwów. Najogólniej różni się ból fizjologiczny i patologiczny. Należy przy tym podkreślić znaczącą rolę tego drugiego w diagnostyce klinicznej (8). Jak widać klasyfikacja bólu nie jest jednoznaczna, a jego opisy są podawane z dużą dozą subiektywizmu.

Ból trzewny jest najczęściej występującym w praktyce klinicznej rodzajem bólu. Do niedawna określany jako wariant bólu somatycznego, jednak w świetle odkrycia istotnych różnic między tymi rodzajami obecnie jest rozpatrywany oddzielnie (9).

Ból trzewny jest opisywany jako uczucie nieprzyjemne pochodzące z narządów klatki piersiowej, brzucha i miednicy, trudne

do precyzyjnego zlokalizowania, często rzutuujące na poszczególne pola czuciowe (tzw. pola Haeda). Związany jest z pobudzeniem układu autonomicznego, co manifestuje się nudnościami, wymiotami, kołataniem serca, zlewными potami i niepokojem (10, 11).

Czynności narządów wewnętrznych regulowane są przez autonomiczny układ nerwowy, który składa się z włókien dośrodkowych, biegnących od interoreceptorów, części ośrodkowej i włókien odśrodkowych zaopatrujących mięśnie gładkie trzewi. Występowanie receptorów czucia bólu trzewnego cechuje znacznie mniejsza gęstość w porównaniu z receptorami w skórze, stąd bóle trzewne są trudne do zlokalizowania, rozlane i niewyraźnie odczuwane (11). Pobudzenie tych receptorów wiąże się z nadmiernym rozciąganiem lub skurczem narządu albo istnieniem stanu zapalnego w obrębie tkanek. Przyczyną silnego bólu może być kolka jelitowa, występująca podczas niedrożności tego odcinka przewodu pokarmowego, spowodowana silnymi skurczami jelita powyżej miejsca zaczerwienia (9).

Mechanizm powstawania bólu trzewnego nadal pozostaje niejasny. Wiadomo jednak, że w obrębie narządów wewnętrznych istnieją dwie klasy receptorów nocyceptywnych. Mają one charakter polimodalny, tzn. reagują na bodźce różnego typu (chemiczne, mechaniczne, termiczne). Pierwszy rodzaj receptorów cechuje wysoki próg pobudliwości. Reagują one przede wszystkim na bodziec mechaniczny, często uszkodzający. Do drugiej grupy należą receptory o niskim progu pobudliwości. Mogą one niejako kumulować intensywność stymulacji bodźców nieszkodliwych, które po przekroczeniu pewnej krytycznej wartości powodują uwrażliwienie receptora na bodziec do tej pory zbyt słaby. Niskoprogowe receptory dominują w obrębie jelita grubego, żołądka, dróg żółciowych oraz pęcherza moczowego, w przeciwieństwie do receptorów wysokoprogowych przeważających w płucach, sercu, nerkach i moczowodach (10). Wykazano również obecność tzw. cichych receptorów nocyceptywnych. Mogą one stanowić nawet połowę nocyceptorów w obrębie jelita grubego i pęcherza moczowego, jednak ich rola nadal pozostaje przedmiotem badań (11).

Do czynników wyzwalających ból trzewny, oprócz wcześniej wspomnianych bodźców mechanicznych, takich jak np. rozciąganie ściany czy skurcz narządów, można zaliczyć również podwyższoną temperaturę ciała, niedokrwienie, niedotlenienie lub stany zapalne. Rytmiczne pobudzenie receptorów sprawia, że stają się one (w przeciwieństwie do eksteroreceptorów) coraz bardziej wrażliwe. Może się

zdarzyć nawet tak, że będą reagować nawet na bodźce o niskim natężeniu, a więc nieuszkodzające (11). Dzieje się tak dzięki tkankowym mediatorom zapalenia (zwanym przez Ganongę „koktajlem zapalnym”), takim jak serotonina, bradykinina, substancja P, PGE₂, które działając przez swoje receptory aktywują kaskadę kinaz prowadzącą do zmian przepuszczalności w obrębie kanałów Na/K/Ca w błonie komórkowej zakończenia neuronu, obniżając w ten sposób próg pobudliwości nociceptora (3, 11). Ważnym odkryciem było również wyizolowanie receptora wanilinowego – VR1, który pobudzany jest nie tylko przez zmiany temperatury, ale również przez jony wodoru i kapsaicynę, co doprowadza do sensytyzacji (uwrażliwienia) tego receptora, do tego stopnia, iż prawidłowa temperatura ciała może powodować odczucie bólu (8, 9, 12). Mechanizmy pobudzania receptorów przez bodźce mechaniczne są nadal niejasne. Ostatnio wykonane badania dowodzą istnienia receptorów purynowych (P2X3), pobudzanych przez ATP uwalnianych z enterocytów w czasie rozciągania ściany narządu (8).

Niezależnie od pobudzenia receptorów powoduje ono uruchomienie impulsacji w aferentnych włóknach (Aδ i C) układu współczulnego (z odcinka piersiowego i początku krzyżowego) lub przywspółczulnego (głowa, szyja, pozostały odcinek krzyżowy; 8, 9). Ciała tych neuronów znajdują się w zwojach rdzeniowych w obrębie korzeni tylnych rdzenia kręgowego. Następnie wnikają wraz z włóknami aferentnymi somatycznymi do istoty szarej rogów tylnych rdzenia. Bliskie sąsiedztwo tych włókien powoduje, że często ból trzewny ma charakter bólu przeniesionego (udzielnego) na inną strukturę somatyczną, np. ból serca odczuwalny jest w lewym ramieniu lub drażnienie środkowej części przepony odczuwane jest w górnej części barku (9). Udowodniono również istnienie sprzężeń trzewno-trzewnych w obrębie rdzenia kręgowego, dotyczących czucia głównie z układu moczowo-płciowego (9). Podobnie istnieją dowody na istnienie hamujących odruchów trzewno-trzewnych. Na przykład rozciąganie ściany dwunastnicy u owcy powoduje hamowanie motoryki czepca i żwacza – cykli czepcowo-żwaczowych.

Na poziomie rdzenia kręgowego następuje tzw. centralna sensytyzacja, czyli powtórne uwrażliwienie neuronów dośrodkowych na impulsację z neuronów obwodowych. Dzieje się tak po pobudzeniu receptorów mGluR NMDA kwasem glutaminowym oraz receptorów NK-1 (neurokinin) aktywowanych przez substancję P. Stan zapalny bądź uszkodzenie narządów wewnętrznych wzmagają uwalnianie tych neuromediatorów. Ponadto wykazano, iż

receptory NMDA mają w swej budowie kanały magnezowe, które w warunkach zwiększonego ich pobudzenia otwierają się zwiększając depolaryzację co dodatkowo aktywuje receptor NMDA. Dodatkowo też receptory te stymulują wzajemnie receptory NK-1 oraz wydzielanie NO – kolejnego mediatora nadwrażliwości (8). Oczywiście, gdyby istniały tylko mechanizmy pobudzające w tym rejonie mogłoby dojść do poważnych zaburzeń homeostazy, uszkodzenia organizmu, a nawet wstrząsu i śmierci (7). Dlatego organizmy rozwinęły swe mechanizmy hamujące, w których uczestniczą: kwas γ -aminomasłowy (GABA), endogenne peptydy opioidowe (EOP) oraz ich receptory (o których będzie mowa poniżej).

Z rdzenia kręgowego projekcja wędruje szlakami wstępującymi do mózgowia, drogami rdzeniowo-wzgórzowymi (przednią i boczną), rdzeniowo-siatkową oraz w sznurach tylnych rdzenia kręgowego (ryc. 1). Sznurami tylnymi biegną bodźce z jelita grubego, trzustki i dwunastnicy. Przecięcie tych sznurów zmniejsza wrażliwość odbyticy na drażnienie, nawet o 80%, podczas gdy uszkodzenie dróg rdzeniowo-wzgórzowych osłabia je jedynie o 20%. Świadczy to o nadrzędności tej struktury nad drogami rdzeniowo-wzgórzowymi (8). Drogi rdzeniowo-wzgórzowe (zwłaszcza przyśrodkowa) wysyłają odgałęzienia do tworów siatkowatych (wielosynaptyczne drogi nieswoiste), co wyjaśnia, wspomniane na początku, towarzyszące bólowi objawy dodatkowe ze strony układu autonomicznego. Wyłączenie (np. przez znieczulenie) dróg nieswoistych znosi całkowicie czucie bólu, co jest stosowane przy znieczuleniach ogólnych (7).

Ze wzgórza i pnia mózgu impulsacja jest przekazywana do układu limbicznego, w którym następuje wartościowanie emocjonalne zjawiska bólowego oraz do kory czuciowej, gdzie ból jest lokalizowany i uświadamiany (8).

Na wszystkich trzech poziomach przewodzenia bólu, a więc ośrodkowym, rdzeniowym i obwodowym istnieje system modulacji i hamowania impulsacji. Ogromną rolę odgrywają tu endogenne peptydy opioidowe zwane endorfinami, czyli endogennymi morfinami. Swoją nazwę zawdzięczają działaniu agonistycznemu podobnemu do morfiny (13). Do klasy endorfin zaliczane są trzy rodzaje substancji: β -endorfina, dynorfina, enkefalin i kazomorfina (endorfiny mleka) i dermorfiny (endorfiny skóry). Enkefaliny pełnią nadrzędną rolę w modulacji czucia bólu. Znane są dwa rodzaje enkefalin: metioninowa (Met-enk) i leucynowa (Leu-enk). Obie substancje są pentapeptydami. Są produktami enzymatycznego cięcia białka prekursorowego proenkefalin (PENK), w wyniku którego

powstaje sześć cząsteczek Met-enk i jedna cząsteczka Leu-enk (12).

Obecność układów opioidowych stwierdzono w różnych strukturach mózgu: w układzie limbicznym, ciałach migdałowatych, przegrodzie, prążkowie, obszarze przedwzrokowym, podwzgórzu i pniu mózgu. Rozróżniono (13, 14, 15) trzy rodzaje receptorów specyficznych dla EOP: μ (μ_1 , μ_2), δ (δ_1 , δ_2), κ (κ_1 , κ_2 , κ_3). Dużą gęstość receptorów stwierdzono w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Znajdują się one również w przewodzie pokarmowym, głównie w splotach śródściennych, macicy, powrózku nasiennym, sercu, płucach, wątrobie, trzustce, nerkach i nadnerczach (17). Enkefaliny wykazują najwyższy stopień powinowactwa do receptorów opioidowych klasy δ , w znacznie mniejszym stopniu do receptorów typu μ (18).

Receptory opioidowe są zbudowane z siedmiu transbłonowych domen. Część N-łańcucha skierowana jest na zewnątrz komórki, zaś C-końcówki do wewnątrz. Molekularny mechanizm działania receptorów opioidowych jest związany z białkiem G_i. Enkefalina, wiążąc się ze swoistym receptorem, hamuje aktywność cykazy adenylationowej, przez co hamuje syntezę cAMP i kaskadę kinaz prowadzących do hiperpolaryzacji błony komórkowej. Są również informacją o pobudzającym wpływie receptorów μ i δ : bezpośrednim (przez kaskadę inozytoli) oraz pośrednim (hamowanie neuronów GABA-ergicznymi). Receptor δ syntetyzowany jest w korze nowej, jądrze ogoniastym, gałce bladej, jądrach przegrody, opuszce węchowej, ciałach migdałowatych i jądrach mostu. Działa on przede wszystkim poprzez białko G (12).

Jak uprzednio zaznaczono, modulacja bólu odbywa się na trzech poziomach przewodzenia czucia i znajduje się pod stałą kontrolą układów zstępujących. Metody emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) udowodniły istnienie dwóch nadrzędnych struktur w mózgowiu odpowiedzialnych za neuromodulację czucia bólu. Są to substancja szara okołowodociągowa (periaqueductal gray – PAG) i przedłużonego (rostral ventromedial medulla – RVM; 17). Obie te struktury otrzymują informacje płynące z rdzenia i układu limbicznego. Neurony substancji okołowodociągowej, oprócz wysyłania bezpośrednich enkefalinergicznymi włókien do rdzenia kręgowego, aktywują serotonergiczne jądra wielkie szwu, które drogami zstępującymi hamują uwalnianie substancji P z zakończeń neuronów czuciowych I rzędu, hamując w ten sposób „przesyłanie” informacji bólowej w pierwszej synapsie (ryc. 1). Ponadto serotonina, docierając do istoty galaretowatej rdzenia kręgowego, pobudza neurony

enkefalinergiczne do wydzielania enkefalin również hamujących sekrecję substancji P (12).

Należy podkreślić, iż cały zespół neronów zstępujących znajduje się również pod kontrolą enkefalin. Udowodniono bowiem istnienie w substancji okołowodociągowej oraz jądrze migdałowatym (ściśle łączącym się z PAG) dużych skupisk receptorów enkefalinergicznych, które na zasadzie włączania i wyłączania regulują przewodzenie impulsacji czuciowej w rdzeniu kręgowym (18). Układem niepodlegającym tej kontroli jest zstępujący układ noradrenergiczny. Neurony tego układu wysyłają do rdzenia kręgowego włókna, na zakończeniach których wydzielana jest norepinefryna, działająca stymulująco na neurony enkefalinergiczne. Ponadto w rogach tylnych rdzenia kręgowego rozmieszczone są też postsynaptyczne receptory opioidowe, zwłaszcza na błonie neuronów wtrąconych oraz neuronów rdzeniowo-wzgórzowych. Regulują one postsynaptyczne uwalnianie substancji P, CGRP (peptyd związany z genem kalcytoniny) oraz cholecystokininy – CCK (12, 18). Dzięki tym wszystkim systemom regulującym, już w pierwszej synapsie dochodzi do hamowania impulsacji nocycyptycznej płynącej w kierunku wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego, a tym samym do wyciszenia zjawiska nocycyptacji. System ten nazwano bramkowaniem bólu, a hamowanie pierwszej synapsy bramką nr 1. Druga bramka znajduje się we wspomnianych wcześniej jądrach tylnej części wzgórza (jądro wielkie szwu – *nucleus raphae magnus*), gdzie między drugim a trzecim neuronem znajduje się wtrącony neuron enkefalinergiczny, modulujący na tym poziomie przepływ sygnału zarówno pre-, jak i postsynaptycznie (3).

Działanie opioidów, tak znaczące w utrzymaniu homeostazy organizmu, nie ogranicza się jedynie do struktur ośrodkowego układu nerwowego. Znane jest również obwodowe działanie opioidów. Rozwijający się proces zapalny rekrutuje komórki układu odpornościowego. Wiele z nich (np. limfocyty, makrofagi), ma zdolność syntetyzowania endogennych opioidów, które pobudzają zakończenia włókien C, stymulując neuron do syntezy receptorów opioidowych. Receptory te są syntetyzowane w ciele komórki nerwowej i transportowane zarówno do rogów tylnych rdzenia, jak i na obwód. Hormon kortykotropowy oraz cytokiny działają na komórki układu odpornościowego, powodując wyrzut EOP, które stają się ligandem dla receptorów opioidowych na włóknach nerwowych typu C. Pobudzenie tych receptorów hamuje transmisję bólu przez zmniejszenie częstotliwości potencjału uwalniającego substancję P i CGRP z zakończeń neuronalnych w rdzeniu kręgowym. Oprócz

zwiększenia liczby receptorów na włóknie nerwowym, pod wpływem czynników zapalnych zmniejsza się pH oraz pękają osłonki mielinowe co udostępnia większą liczbę receptorów działaniom EOP. Receptory opioidowe zidentyfikowano również na błonie komórek układu immunologicznego. Odpowiadają one za modyfikacje takich funkcji, jak proliferacja, chemotaksja, degranulacja czy zdolność do fagocytozy (18).

System modulacji bólu przez działanie peptydów opioidowych zarówno endo-, jak i egzogennych jest bardzo efektywny, dlatego dla utrzymania homeostazy musi podlegać kontroli. Ważną rolę odgrywa tutaj antyopiodowy układ CCK. CCK, czyli cholecystokinina kojarzy się przede wszystkim z przewodem pokarmowym, jednak ma ona swoje działanie również w ośrodkowym układzie nerwowym. Neurony cholecystokininoergiczne znajdują się m.in.: w okołowodociągowej substancji szarej, wzgórzu i rogach tylnych rdzenia, czyli dokładnie tam, gdzie przebiegają szlaki przewodzące ból. Neurony te mają na swojej błonie komórkowej receptory dla GABA oraz serotoniny. Presynaptyczne związanie tych przekazywaczy z receptorem powoduje uwolnienie CCK, która wywiera hamujący wpływ na neurony uwalniające enkefalinę w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (18).

Wykrycie przez Goldsteina i Nadina (20) endogennych peptydów opioidowych oraz potwierdzenie tego odkrycia w późniejszych latach (14, 15, 16) stało się podwaliną nowej dziedziny badań. Badań nad istotą i uśmierzeniem bólu. Umożliwiło wprowadzenie leczenia paliatywnego substancjami nowej generacji, nastawionego na niesienie ulgi w cierpieniu z możliwie największym ograniczeniem działań niepożądanych. Oczywiście badania nad mechanizmami bólu trwają nieprzerwanie i dostarczają coraz to nowych, nieraz zaskakujących wyników. Im bardziej penetruje się to zagadnienie, tym więcej rodzi się pytań.

Piśmiennictwo

1. SIGMA RBI: *Pain and mechanism of analgesia*. RBI Sigma Aldrich Office, St Louis 2002, pp. 1-6, 10-12.
2. Craig C.R., Stitzel R.E.: *Modern Pharmacology with Clinical Applications*. 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia 2004, s. 311, 317-321.
3. Kania B. F.: Fiziologia i patologia bólu. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 175-180.
4. Zahn P.K., Brennan T. J.: Intrathecal metabotropic glutamate receptor antagonists do not decrease mechanical hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Anaesthetic Analgesia* 1998, **87**, 1354-1359.
5. Cieciera M.: *Antynocycyptywne działanie antagonistów receptorów glutaminianergicznych NMDA w bólu jelitowym owcy*. Praca doktorska. Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa, 2007, 5-6.
6. Kania B.F., Kowalczyk M., Brytan M., Tomaszewska D., Przekop E.: The inhibition of experimentally induced visceral hyperalgesia by nifedipine – A voltage-gated Ca²⁺ channels blocker (VGCCs) in sheep. *Res. Vet. Sci.* 2009, **86**, 285-292.

7. Dolan S., Nolan A.M.: Behavioral evidence supporting a differential role for spinal group I and II metabotropic glutamate receptors in inflammatory hyperalgesia in sheep. *Neuropharmacology* 2002, **43**, 319-126.
8. Kopaczewska M., Kopaczewski B., Cichy W., Nowak S.: Ból trzewny w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego. *Pediatrics Współczesna*, Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka 2004, **6**, 369-373.
9. Ganong W. E.: *Fizjologia*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007, s. 143-147
10. Al-Chaer D., Traub J. R.: Biological basis of visceral pain: recent developments. *Pain* 2002, **96**, 211-225.
11. Cervero F., J. M. A. Laird: Visceral pain. *Lancet* 1999, **353**, 2145-2148.
12. Sotowska-Brochocka J.: *Fizjologia zwierząt, zagadnienia wybrane*. Wyd. Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 2001, s. 912-919
13. Kania B. F., Kania K.: Endogenne peptydy opioidowe – działanie oraz zaczenie dla terapii. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 487-491.
14. Snyder S.H.: Opiate receptor in normal and rug altered brain function. *Nature* 1975, **257**, 185-189.
15. Simon E.J., Hiller J.M.: The opiate receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1978, **18**, 371-394.
16. Ferenius L.: Opioid peptides and opiates differ in receptor selectivity. *Psychoneuroendocrinology* 1977, **2**, 53-58.
17. Kania B. F.: Rola ośrodkowego receptora μ -opioidergicznego w aktywności bioelektrycznej żołądka owcy. *Medycyna Wet.* 2007, **63**, 1478-1481.
18. Krajnik M., Zyllicz Z.: Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003, **2**, 111-118.
19. Baber N.S., Darish C.T., Hill D.R.: The role of CCK cerulein, and CCK antagonist in nociception. *Pain* 1989, **39**, 307-328.
20. Goldstein A., Nadin A.: Multiple opioid receptors: ligand selectivity profiles and binding site signatures. *Mol. Pharmacol.* 1991, **36**, 265-272.

Prof. dr hab. Bogdan F. Kania, Pracownia Fizjofarmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa, e-mail: bogdan_kania@sggw.pl