

6. Streszczenie

Obecnie, wśród społeczeństw krajów rozwiniętych oraz rozwijających się można zaobserwować tendencję do coraz częstszego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jest to związane przede wszystkim z: powszechnym dostępem do tego typu specyfików, brakiem wymogu recepty oraz występowaniem chorób związanych z przewlekłym stanem zapalnym, np. reumatoidalne zapalenie stawów. Wiadomo, że NLPZ poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy 1 lub 2 (COX-1 lub COX-2), ograniczają syntezę prostaglandyny E₂ (PGE₂) i tym samym niwelują nieprzyjemne doznania towarzyszące stanowi zapalnemu. Cyklooksygenazy oraz PGE₂ są niezwykle istotnymi elementami współtworzącymi humoralną drogę komunikacji nerwowo-odpornościowej. W związku z tym, w wyniku długotrwałego działania NLPZ może dojść do zaburzenia komunikacji między układem odpornościowym a ośrodkowym układem nerwowym (OUN). Warto nadmienić, iż podczas długotrwałego blokowania aktywności cyklooksygenaz, neuronalna droga komunikacji nerwowo-odpornościowej, której głównym reprezentantem jest nerw błędny, pozostaje w pełni sprawna.

Przeprowadzone doświadczenia pozwoliły na określenie długotrwałego wpływu NLPZ na aktywność wybranych struktur OUN. Uzyskane dane umożliwiły zweryfikowanie hipotezy zakładającej występowanie potencjalnych mechanizmów kompensujących zaburzenie humoralnej drogi komunikacji nerwowo-odpornościowej. Sprawdzone również czy długoterminowe blokowanie aktywności cyklooksygenaz wpływa na zachowanie zwierząt eksperymentalnych. Ponadto, zbadano wpływ długoterminowego hamowania aktywności cyklooksygenaz na stężenie cytokin prozapalnych oraz kortykosteronu w osoczu krwi badanych zwierząt.

Materiał biologiczny niezbędny do przeprowadzenia doświadczeń stanowiło osocze krwi oraz mózgowia szczurów stada niekrewniaczego Wistar. Z mózgowia wyizolowano następujące struktury: pień mózgu, podwzgórze, kora ciemieniowa, hipokamp, przyśrodkowa kora przedczołowa, ciało migdałowate oraz istota szara okołowodociągowa. Techniki oraz metody wykorzystane w celu przeprowadzenia analiz biochemicznych stanowiły: wysokosprawną chromatografię cieczową, metodę radioimmunologiczną oraz metodę immunoenzymatyczną. Określenia wpływu NLPZ na zachowanie zwierząt dokonano przy użyciu testu uniesionego labiryntu krzyżowego.

Uzyskane wyniki pokazują istotny wpływ długotrwałego hamowania aktywności cyklooksygenaz na aktywność monoaminergicznych układów neurotransmisyjnych tj. noradrenergicznego, dopaminergicznego oraz serotonergicznego. Wykazano, że długotrwałe podawanie zwierzętom inhibitorów, odpowiednio COX-1 i COX-2 doprowadziło do powstania istotnych zmian w zawartości aminokwasów neurotransmisyjnych: asparagianu, glutaminianu, glicyny, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), oraz aminokwasów będących prekursorami katecholamin i serotoniny, tj. tyrozyny oraz tryptofanu. Zaobserwowano również, że blokowanie aktywności COX-2 lecz nie COX-1 spowodowało wzrost wszystkich zmiennych składających się na aktywność lokomotoryczną

badanych zwierząt: przebyty dystans, prędkość poruszania się oraz ogólny czas aktywności lokomotorycznej. Podsumowując, uzyskane w doświadczeniu wyniki biochemiczne oraz behawioralne sugerują, że w odpowiedzi na zaburzenie aktywności jednej z dróg komunikacji nerwowo-odpornościowej dochodzi do uruchomienia potencjalnych mechanizmów kompensujących to zaburzenie. Świadczy o tym choćby wzrost aktywności układu glicynergicznego, indukowany przez blokowanie COX-1 lub COX-2, w strukturach pnia mózgu, modulujących aktywność głównego reprezentanta drogi neuronalnej, tj. nerwu błędnego. Ponadto, zaobserwowano, iż blokowanie aktywności COX-1 lub COX-2 wpływa odmiennie na wydzielanie kortykosteronu, w odpowiedzi na iniekcję lipopolisacharydu, przy jednakowym oddziaływaniu na podwzgórzowy układ dopaminergiczny. Wydaje się, że podczas hamowania aktywności COX-2 uruchamiane są mechanizmy kompensujące, umożliwiające aktywację osi HPA w odpowiedzi na trwający na obwodzie organizmu stan zapalny.

Zgromadzone dane eksperymentalne potwierdzają hipotezę zakładającą, że organizm za pośrednictwem szczególnych mechanizmów kompensuje zaburzenia w sygnalizacji między układem odpornościowym i OUN. Uzyskane wyniki pokazują kierunek dalszych badań, które doprowadzą do precyzyjnego poznania mechanizmów plastyczności organizmu.

6.1. Abstract

Currently, among the developed societies and developing countries, there is a tendency to more frequently use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It is primarily related to universal access to drugs of this type, the lack of a prescription requirement, and the occurrence of associated diseases with chronic inflammation (e.g. rheumatoid arthritis). As it is known, NSAIDs, by inhibiting the activity of cyclooxygenases, 1 or 2 (COX-1 or COX-2), limits the synthesis of prostaglandin E2 (PGE2) and thus eliminates the unpleasant sensations associated with inflammation. As it is known, cyclooxygenases and PGE2 are relevant elements co-creating the humoral pathway of neuro-immune communication. Therefore, as a result of the long-lasting effect of NSAIDs, communication between the immune system and the central nervous system (CNS) may be impaired. It is worth mentioning that during long-term blocking of the activity of cyclooxygenases, the neuronal pathway of neuroimmune communication, the main representative of which is the vagus nerve, remains intact.

Through the conducted experiments, the influence of the long-lasting effect of NSAIDs on the activity of selected CNS structures was determined. The obtained results allowed to verify the hypothesis assuming the presence of potential compensating mechanisms for the disturbance of the humoral pathway of neuro-immune communication. It was also checked whether long-term blocking of cyclooxygenase activity affects the behaviour of experimental animals. In addition, the effect of long-term inhibition of cyclooxygenases activity on the concentration of pro-inflammatory cytokines and corticosterone in the plasma of experimental animals was examined.

The biological material necessary to perform the experiments was the plasma and brains of outbred Wistar rats. From their brains, the specific structures were isolated, which were: the brainstem, hypothalamus, cerebral cortex, hippocampus, medial prefrontal cortex, amygdala, and periaqueductal gray matter. Techniques and methods used to carry out biochemical analyzes were high-performance liquid chromatography, radioimmunoassay, and enzyme immunoassay. The determination of the effect of NSAIDs on animal behaviour was performed using the elevated plus maze test.

The obtained results show a significant effect of long-lasting inhibition of cyclooxygenases activity on the activity of monoaminergic neurotransmission systems i.e. noradrenergic, dopaminergic, and serotonergic. Moreover, chronic administration of a COX-1 and COX-2 inhibitors to animals led to significant changes in the content of neurotransmission amino acids: aspartate, glutamate, glycine, gamma-aminobutyric acid (GABA), and also precursors of catecholamines and serotonin e.g. tyrosine, and tryptophan. It was also observed that blocking the activity of COX-2 but not COX-1 increased all variables that make up the locomotor activity of the tested animals: distance traveled, speed of movement, and overall activity time. To sum up, the biochemical and behavioural results obtained in the experiment suggest that in response to a disturbance in the activity of one of the neuro-immune communication pathways, potential compensatory mechanisms are triggered. An excellent example is an increase in the activity of the glycinergic system, induced by blocking COX-1 or COX-2, in structures located in the brainstem, modulating the activity of the main representative of the neuronal pathway - the vagus nerve. In addition, it has been observed that blocking COX-1 or COX-2 activity affects corticosterone secretion differently in response to the injection of lipopolysaccharide, with the same effect on the hypothalamic dopaminergic system. When COX-2 is inhibited, compensatory mechanisms appear to trigger activation of the HPA axis in response to ongoing peripheral inflammation.

The collected results support the hypothesis that the body compensates for disorders in signaling between the immune system and the CNS through specific mechanisms. I also believe that the obtained results show the direction of further research, which would enable a more detailed understanding of the mechanisms of CNS plasticity or even the whole organism.