

Streszczenie

Zaburzenie aktywności nerwu błędnego jest obserwowane w przebiegu wielu chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych, w których obserwuje się zmiany procesów zapalnych. Nerw błędny jest jedną z głównych dróg neuroimmunokomunikacji i odgrywa istotną rolę w generowaniu reakcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na toczący się obwodowo stan zapalny. Dane literaturowe sugerują, iż efekty wagotomii podprzeponowej są zmienne w czasie i początkowe nasilenie efektów prozapalnych ustępuje wraz z wydłużającym się okresem rekonwalescencji po zabiegu.

W przeprowadzonych badaniach, sprawdzono, jak zaburzenie integralności nerwu błędnego wpływa na aktywność wybranych obszarów OUN, miesiąc po wykonaniu zabiegu wagotomii podprzeponowej. Sprawdzono, czy istnieją przesłanki o rozwijaniu się alternatywnych mechanizmów kompensujących immunosensoryczne funkcje nerwu błędnego. Sprawdzono jakie mogą być neurotransmisyjne podstawy sugerowanego przez innych badaczy przywrócenia aktywności przeciwzapalnej osi HPA, u zwierząt wagotomizowanych, trzydzieści dni po zabiegu. Sprawdzono, czy miesiąc po wykonaniu zabiegu występują zaburzenia zachowań chorobowych. Na skutek nieoczekiwanych obserwacji behawioralnych sprawdzono, czy istnieją neurotransmisyjne przesłanki do powstawania zaburzeń społecznego aspektu zachowań chorobowych.

Badania przeprowadzono na szczurach stada niekrewniaczego Wistar. Przeprowadzono behawioralny test uniesionego labiryntu krzyżowego a także wykorzystano szereg różnorodnych technik analiz biochemicznych i molekularnych takich jak HPLC, RIA, ELISA, mikromacierze RNA i RT-qPCR.

Uzyskane dane sugerują, że trzydzieści dni po zabiegu wagotomii podprzeponowej funkcjonowanie systemów serotonergicznego i dopaminergicznego, różni się w stosunku do zwierząt kontrolnych. Zmiany te, są częściowo niwelowane na wczesnym etapie rozwoju śródotrzewnowego stanu zapalnego, prawdopodobnie poprzez oddziaływanie alternatywnych mechanizmów neuroimmunokomunikacji (COX/PGE2) na *Vagus Afferent Network* – grupę struktur OUN, których aktywność jest modulowana przez jądro pasma samotnego (NTS). Pomimo zaobserwowanych zmian neurotransmisyjnych, miesiąc po zabiegu wagotomii podprzeponowej, aktywność wydzielnicza osi HPA jest podobna do tej u zwierząt kontrolnych, prawdopodobnie na skutek kompensującej hamującej aktywności ciał migdałowych. Aktywność lokomotoryczna zwierząt wagotomizowanych jest obniżona, niezależnie od występowania u nich stanu zapalnego. Analiza aktywności neurotransmisyjnej prążkowiec wykazała, iż istnieją przesłanki do postawienia hipotezy sugerującej, że

podczas rozwijającego się obwodowo stanu zapalnego, wagotomia podprzeponowa może prowadzić do osłabienia zainteresowania kontaktami społecznymi. Ponadto, wagotomia podprzeponowa może intensyfikować odczucia bólowe poprzez zaburzenie obwodowego wydzielania endogennych substancji przeciwbólowych.

Uzyskane dane stanowią podstawę do bardziej szczegółowych badań na temat związku długotrwale obniżonej aktywności nerwu błędnego i zaburzeń psychicznych związanych z wycofaniem społecznym, oraz chorób neurodegeneracyjnych związanych z zaburzeniem aktywności neurotransmisyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

M. Kobnylko

Abstract

Disturbance in the vagus nerve activity is observed in the course of many neurodegenerative and mental diseases in which inflammatory processes are disrupted. The vagus nerve is one of the main routes of neuroimmunecommunication and plays an important role in generating the central nervous system's response to peripheral inflammation. Literature data suggest that the effects of subdiaphragmatic vagotomy vary over time and that the initial severity of pro-inflammatory effects subsides with the prolonged recovery period after the procedure.

As a part of the research, it was examined how the disturbance of the vagal nerve integrity affects the activity of the chosen areas of rats' CNS, one month after the subdiaphragmatic vagotomy. Evidence for existence of alternative, progressive mechanisms compensating the immunesensory functions of the vagus nerve were searched for. Other researchers suggested that anti-inflammatory activity of the HPA axis in vagotomized animals is restored thirty days after the procedure. This work investigates the hypothetical neurotransmission alterations that may participate in this process. A month after the procedure, an occurrence of sickness behavior disruptions was verified. Unexpected deregulation of the social aspect of sickness behavior was observed during the course of the studies. To examine molecular mechanisms underlying this finding, striatal neurotransmission was studied.

The research was carried out on Wistar rats. A behavioral elevated plus maze test was performed and a variety of biochemical and molecular analysis techniques such as HPLC, RIA, ELISA, RNA microarrays and RT-qPCR were used.

The obtained data suggest that thirty days after subdiaphragmatic vagotomy surgery, the functioning of the serotonergic and dopaminergic systems is altered in relation to sham animals. These changes are partially mitigated at the early stages of intraperitoneal inflammation, possibly through the interaction of alternative neuroimmunecommunication mechanisms (COX/PGE2) with the *Vagus Afferent Network* – a group of CNS structures which activity depends on *nucleus tractus solitarii* (NTS). Despite the observed neurotransmission changes, one month after subdiaphragmatic vagotomy, the secretory activity of the HPA axis is similar to sham operated animals, probably due to the compensatory inhibitory activity of the amygdala. The locomotor activity of vagotomized animals is reduced, regardless of the presence of inflammation. The analysis of the striatal neurotransmission activity suggests that subdiaphragmatic vagotomy may lead to decreased interest in social contacts during peripherally developing inflammation. Moreover, the subdiaphragmatic vagotomy may intensify the pain sensations by disrupting the peripheral secretion of endogenous analgesic substances.

Obtained data constitute the basis for more detailed studies on the relationship between persistently impaired vagal nerve activity and mental disorders related to social withdrawal, and neurodegenerative diseases related to disturbance of the neurotransmission activity of the central nervous system.

Hobnyko