

STRESZCZENIE

Z perspektywy dostępnych światowych i krajowych danych demograficznych, wskazujących na wysokie tempo starzenia się populacji ludzkiej, istotne jest poszukiwanie skutecznych leków poprawiających pamięć. Mając na uwadze podłoże zaburzeń pamięci oraz uwzględniając kryterium bezpieczeństwa potencjalnego leku, logiczną strategią jest poszukiwanie środków usprawniających pamięć pośród związków polifenolowych pochodzących z pożywienia roślinnego. Obiecującym związkiem z tej grupy jest kwas protokatechowy (PCA) o wielokierunkowym działaniu biologicznym, m.in. przeciwutleniającym, przeciwzapalnym i neuroprotekcijnym. Opisany w literaturze profil i mechanizm działania PCA wskazują, że związek ten może również usprawniać procesy pamięciowe. Dotąd nie ukazały się jednak publikacje szczegółowo opisujące wpływ długotrwałego podawania PCA na procesy pamięciowe, takie jak uczenie się, zapamiętywanie czy przywoływanie zapamiętanej informacji. Nie zbadano również wpływu związku na neuroprzebieżność w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), stanowiące biochemiczne podłoże procesów poznawczych.

Celem pracy było zbadanie wpływu długotrwałego podawania PCA na procesy pamięciowe u szczurów w oparciu o obserwację ich zachowania w testach behawioralnych służących do oceny funkcji poznawczych (analiza behawioralna), a następnie pomiar stężenia neuroprzebieżników w wybranych strukturach OUN zwierząt (analiza biochemiczna). Ocenę działania PCA przeprowadzono w dwóch analogicznych doświadczeniach. W doświadczeniu pierwszym badano wpływ PCA na procesy pamięciowe u zdrowych szczurów. Zwierzęta podzielono na trzy równoliczne grupy: kontrolną (Kon), której nie podawano żadnych leków oraz dwie grupy badane, którym podawano PCA *p.o.* w dawce 50 lub 100 mg/kg m.c./dobę przez 48 dni (odpowiednio PCA50 i PCA100). W drugim doświadczeniu oceniano wpływ PCA na procesy pamięciowe u szczurów, otrzymujących równocześnie D-galaktozę (100 mg/kg m.c./dobę, *p.o.*) w celu farmakologicznego upośledzenia procesów pamięciowych (D-galaktozowy model upośledzenia pamięci). Zwierzęta podzielono na następujące grupy: Kon, D-Gal (grupy kontrolne) oraz D-Gal+PCA50 i D-Gal+PCA100 (grupy badane). Grupa „Kon” służyła jako grupa kontrolna do oceny skuteczności wywołania D-galaktozowego modelu upośledzenia pamięci, a grupa „D-Gal” stanowiła drugą grupę kontrolną do oceny skuteczności PCA w dawkach 50 i 100 mg/kg m.c./dobę w przeciwdziałaniu zmianom wywołanym przewlekłym podawaniem D-galaktozy. D-Galaktozę i PCA podawano odpowiednim grupom szczurów przez 48 dni. W obu doświadczeniach do badań

behawioralnych wykorzystano test otwartego pola, test rozpoznawania nowego obiektu (NOR) oraz test labiryntu wodnego (MWM). Badania biochemiczne polegały na pośmiertnym oznaczeniu stężenia monoamin (dopaminy, noradrenaliny, serotoniny) i ich metabolitów oraz szeregu aminokwasów, pełniących w OUN funkcję neuroprzekaźników, w hipokampie, prążkowie, korze przedczołowej, podwzgórzu, rdzeniu przedłużonym i kręgowym oraz mózdzku szczurów. Oznaczenia przeprowadzono z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej a uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

W doświadczeniu pierwszym nie wykazano wyraźnego wpływu PCA na procesy pamięciowe zwierząt wyrażone zmianą zachowania gryzoni w przeprowadzonych testach behawioralnych. Wykonana pośmiertnie analiza stężenia monoamin i aminokwasów w OUN wykazała natomiast, że podawanie PCA wpłynęło na zwiększenie stężenia metabolitu dopaminy (DA) – kwasu 3,4-dihydroksyfenolooctowego (DOPAC) w rdzeniu przedłużonym oraz na zwiększenie obrotu DA w rdzeniu przedłużonym i prążkowie. Ponadto wykazano, że PCA wpłynęła na zmniejszenie stężenia histydyny w korze przedczołowej i hipokampie.

W doświadczeniu drugim wykazano, że podawanie D-galaktozy znacząco upośledza procesy pamięciowe u szczurów. W NOR zaobserwowano deficyty poznawcze w zakresie pamięci epizodycznej. W MWM zaobserwowano natomiast, że D-galaktoza upośledza uczenie się lokalizacji przestrzennej obiektu oraz zaburza przywoływanie z pamięci wyuczonych informacji. Podawanie D-galaktozy spowodowało również szereg zmian w stężeniu neuroprzekaźników w OUN zwierząt, spośród których najważniejsze to: obniżenie stężenia serotoniny (5-HT) w korze przedczołowej, zwiększenie stężenia jej głównego metabolitu oraz nasilenie obrotu 5-HT w korze przedczołowej i hipokampie, wzmożony obrót DA (DOPAC/DA) w prążkowie i hipokampie, zwiększenie stężenia metabolitu noradrenaliny w mózdzku, a także obniżenie stężenia kwasu asparaginowego, glutaminowego i γ -aminomasłowego (GABA) w hipokampie, przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia GABA w korze przedczołowej. Podawanie PCA szczurom poddanym ekspozycji na D-galaktozę wpłynęło na poprawę procesów pamięciowych i w wielu przypadkach odwróciło niekorzystne działanie tego cukru. W NOR zaobserwowano wyraźną poprawę pamięci epizodycznej u zwierząt, którym oprócz D-galaktozy podawano PCA w obu badanych dawkach. W MWM stwierdzono natomiast pozytywny wpływ PCA na przywoływanie zapamiętanej informacji o lokalizacji przestrzennej obiektu. Równocześnie udowodniono, że PCA w wielu przypadkach normalizuje przekaznictwo w OUN poprzez odwrócenie niekorzystnych zmian w stężeniu i obrocie neuroprzekaźników wywołanych podawaniem D-galaktozy, zwłaszcza w zakresie przekaznictwa serotonergicznego i dopaminergicznego.