

STRESZCZENIE

Pomimo postępu poczynionego w ostatnich latach, etiologia i patogenezą nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) pozostaje nie do końca poznana. NZJ to grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego, głównie jelita grubego lub cienkiego, o podłożu autoimmunologicznym, do których zalicza się przede wszystkim chorobę Leśniowskiego-Chrohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wiadomo, że otyłość, która charakteryzuje się m.in. występowaniem przerostu w jelitach białej tkanki tłuszczowej krezki (mWAT), jest jednym z czynników ryzyka NZJ. W ramach mojej pracy doktorskiej badałam czy przerost mWAT wywołany przez otyłość indukowaną dietą wysokotłuszczową u myszy prowadzi do pogorszenia przebiegu doświadczalnie wywołanego zapalenia jelit, i czy wysiłek fizyczny wpłynie znacząco na poprawę obrazu makroskopowego i mikroskopowego zapalenia jelita grubego oraz parametry funkcjonalne, takie jak: przepływ krwi w jelicie grubym (CBF), poziom prozapalnych cytokin oraz stres oksydacyjny w błonie śluzowej jelita.

Badania wykonano na 94 myszach szczepu C57BL/6J, które karmiono normalną dietą lub dietą indukującą otyłość, a następnie poddawano wysiłkowi fizycznemu: dobrowolnemu w kołowrotku lub wymuszonemu na bieżni. Zastosowano model zapalenia jelita grubego bazujący na doodbytniczej aplikacji haptenu kwasu trinitrobenzenosulfonowego (TNBS). Mierzono przepływ krwi w jelicie grubym (CBF) i określono wskaźnik aktywności choroby (DAI) oraz siłę mięśniową zwierząt. Zmierzono stężenie parametrów związanych ze stresem oksydacyjnym w jelicie grubym: MDA+4-HNE, GSH, 8-OHdG, aktywność i ekspresję mRNA enzymu SOD-1 i SOD-2. Określono także poziom cytokin prozapalnych IL-1 β i TNF- α .

W grupach z wywołanym zapaleniem jelita grubego przez zastosowanie TNBS, obserwowano charakterystyczne uszkodzenia błony śluzowej i wzrost DAI, z towarzyszącym spadkiem CBF, które to zmiany były znacznie nasilone u zwierząt otyłych. Natomiast u myszy z dowolną aktywnością fizyczną, indeks DAI ulegał zmniejszeniu, a CBF ulegał znamiennej podwyższeniu. U tych myszy ponadto zaobserwowano wyższą względną siłę chwytu i wyższe stężenie MDA+4-HNE, GSH, spadek aktywności SOD i oraz spadek poziomu markerów stanu zapalnego TNF- α i IL-1 β w porównaniu z innymi grupami doświadczalnymi. W grupach poddanych forsownemu wysiłkowi na bieżni, zarówno DAI, jak i czynniki zaangażowane w rodnikogenezę, a więc: stężenie MDA+4-HNE, GSH i aktywność SOD, a także markery stanu zapalnego: TNF- α i IL-1 β i poziom uszkodzenia oksydacyjnego DNA, były znamienne podwyższone, w przeciwieństwie do grup ćwiczących dobrowolnie na kołowrotkach. Ekspresja SOD-1 i SOD-2 w błonie śluzowej jelit okazała się być najwyższa w grupach poddanych wysiłkowi dowolnemu.

Wykazano, że otyłość powoduje cięższy przebieg doświadczalnego zapalenia jelita grubego w porównaniu do myszy karmionych dietą standardową, a dobrowolny wysiłek fizyczny w przeciwieństwie do forsownej aktywności fizycznej, przyspiesza proces gojenia się doświadczalnego zapalenia okrężnicy.

SUMMARY

Despite the progress made in recent years, the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD), remains unclear. IBD, which consists mainly of Lesniowski-Crohn disease and ulcerative colitis, describes a group of chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, of autoimmune origin. It is known that the obesity which is characterized, among others, by the occurrence of mesenteric white adipose tissue (mWAT) hypertrophy and creeping fat infiltrating intestinal wall, is nowadays considered as the risk factor in IBD.

Within the major aims of my doctoral dissertation was the question whether obesity induced by high-fat diet in mice can influence the macroscopical and microscopical course of experimentally induced colitis with or without exercise and the functional parameters such as colonic blood flow (CBF), level of proinflammatory cytokines and oxidative stress in the colonic mucosa. The experiments were conducted using 94 C57BL/6J strain mice fed a normal diet or an obesity inducing diet, and then subjected to two types of physical exercise: 1) voluntary in a spinning wheels or 2) forced on a treadmill. Colitis was induced by intrarectal application of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS). CBF was measured and disease activity index (DAI) and animal muscular strength by grip test were determined. The concentration of parameters related to oxidative stress in the colon was measured: MDA + 4-HNE, GSH, 8-OHdG, activity and expression of the antioxidizing enzymes SOD-1 and SOD-2 enzyme, and the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α were also determined in colonic mucosa.

In groups with TNBS-induced colitis, the macroscopical and microscopical lesions developed manifested by increase in DAI, followed by the significant fall in CBF and these changes were markedly exacerbated in obese mice. In contrast, the significant decrease in DAI, the significant increase in CBF, and a higher relative grip strength of skeletal muscle were observed in voluntary exercising mice compared to other experimental groups. In mice exposed to treadmill running, the DAI was significantly increased, the CBF was significantly decreased and these effects were accompanied by the significant rise in oxidative stress parameters: MDA + 4-HNE and GSH concentration, and SOD activity, as well as inflammatory markers TNF- α and IL-1 β , compared to those subjected to the voluntary physical activity on spinning wheels. Mice subjected to voluntary physical activity showed a significant increase in mucosal expression of SOD-1 and SOD-2 mRNAs was found to be highest in the voluntary exercising mice. Moreover, the groups with TNBS-induced colitis with treadmill running revealed a much higher level of oxidative DNA damage comparing to voluntary exercising animals.

The major conclusion from my study is that obesity exacerbates experimental colitis, and voluntary exercise accelerates the healing of colonic lesions while the forced physical activity delays the healing of this colitis.