

Kofeina jest naturalnym alkaloidem obecnym w liściach, nasionach i owocach przynajmniej 63 gatunków roślin. Występuje między innymi w ziarnach kawy, liściach herbaty, orzechach kola, ziarnach kakaowca, guaranie i ostrokrzewie paragwajskim. Tym samym kofeina jest jedną z najczęściej spożywanych aktywnych farmakologicznie substancji, gdyż z powyżej wymienionych surowców produkuje się kawę, herbatę, czekoladę, napoje energetyzujące i wiele środków farmaceutycznych. Kofeina jest dobrze przyswajana w układzie pokarmowym i szybko dystrybuowana do pozostałych tkanek, a także łatwo przekracza barierę krew-mózg zarówno poprzez dyfuzję prostą, jak i na drodze aktywnego transportu.

Przebieg procesów rozrodczych u samic znajduje się pod kontrolą neurohormonalnego układu zwanego osią podwzgórze-przysadka-gonady. Podwzgórze, jako najwyższe piętro tego układu pełni nadrzędną rolę w regulacji procesu rozrodu, którego prawidłowy przebieg jest uwarunkowany niezakłóconym tonicznym wydzielaniem neurohormonu – gonadoliberyny (GnRH), która reguluje syntezę i uwalnianie gonadotropin: hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki. Aktywność wydzielnicza neuronów GnRH-ergicznym jest regulowana przez wiele układów neuralnych, które działają zarówno stymulująco, jak i hamująco na sekrecję GnRH, a do najważniejszych neurotransmiterów modulujących sekrecję GnRH należą: noradrenalina, dopamina i serotonina. Obecność receptorów adenozytowych i rianodynowych, przez które kofeina wywiera swoje biologiczne efekty, stwierdzono zarówno w obszarze podwzgórza, jak i przysadki. Wyniki badań *in vitro* sugerują zaangażowanie obu tych grup receptorów w regulację sekrecji LH i FSH z komórek gonadotropowych. Kofeina poprzez oddziaływanie z receptorami adenozytowymi i rianodynowymi może wpływać na aktywność osi HPG zarówno na poziomie podwzgórza, jak i przysadki mózgowej. W doświadczeniu *in vitro* wykazano, że kofeina ułatwiając uwalnianie Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów stymuluje sekrecję GnRH. W badaniach *in vivo*, przeprowadzonych na samicach myszy stwierdzono, że kofeina zwiększyła stężenie LH, ale obniżyła poziom FSH we krwi. Z kolei, podanie kofeiny w dawce (30 lub 60 mg/kg) dorosłym samcom królika spowodowało wzrost stężenia FSH i obniżenie stężenia LH w plazmie krwi. Przeważa również pogląd o negatywnym wpływie kofeiny na płodność u kobiet. Jest on wspierany przez znaczną część prac analizujących zależności między spożyciem kofeiny przez kobiety w wieku rozrodczym a występowaniem u nich trudności z zajściem w ciążę. Stwierdzono między innymi, że kobiety, które podejmowały próbę zajścia w ciążę w ciągu trzech kolejnych cykli i spożywały codziennie przynajmniej jedną filiżankę kawy, zachodziły w ciążę znacznie rzadziej niż kobiety, które piły kawę rzadko lub wcale. W szeroko zakrojonych badaniach, w których uczestniczyły kobiety z pięciu europejskich krajów, między innymi z Polski, także stwierdzono zależność pomiędzy zwiększonym spożyciem kofeiny i obniżeniem płodności kobiet. Jednak w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, w których udział wzięło blisko trzy tysiące kobiet, nie stwierdzono korelacji pomiędzy spożyciem kofeiny i zaburzeniami płodności.

Warto zaznaczyć również, że odpowiedź osi HPG na działanie kofeiny może zależeć od stanu zdrowotnego organizmu, gdyż stanom zapalnym często towarzyszy zwiększenie ekspresji receptorów adenozytowych, jak również rianodynowych, przez co mogą one wzmacniać działanie kofeiny. Ponadto kofeina wykazuje właściwości prozapalne, gdyż zwiększa syntezę cytokin prozapalnych jednocześnie hamując produkcję cytokin przeciwzapalnych. W naszych wcześniejszych pracach badawczych wykazano, że stany zapalne wywołane podaniem endotoksyny bakteryjnej – lipopolisacharydu (LPS) mogą hamować wydzielanie GnRH/LH u owcy, a wiodącą rolę w oddziaływaniach pomiędzy układem immunologicznym a neuroendokrynnym wydają się odgrywać cytokiny prozapalne. Opierając się na powyższych przesłankach można założyć, że kofeina utrudniając przebieg endogennych mechanizmów przeciwzapalnych pogłębi negatywne oddziaływanie stanu zapalnego na wydzielanie GnRH/LH.

Dlatego celem projektu będzie zbadanie wpływu obwodowego i centralnego podania kofeiny na sekrecję GnRH/LH u owcy w stanie fizjologicznym i w trakcie stresu immunologicznego. Centralna iniekcja kofeiny do III komory mózgu pozwoli na zbadanie jej zdolności do modulowania procesów rozrodu bezpośrednio na poziomie podwzgórza.

Prezentowane badania mają charakter podstawowy, a ich celem jest lepsze poznanie mechanizmów, przez które kofeina może modulować proces rozrodu u samic na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Uzyskane dane doświadczalne mogą także wykazać, czy stan immunologiczny organizmu może wpłynąć na siłę i charakter tego oddziaływania. Wyniki przeprowadzonych badań mogą być użyteczne zarówno dla medycyny ludzkiej, jak i weterynaryjnej. Ponieważ istnieją różnice pomiędzy tempem metabolizowania kofeiny u owcy i ludzi, to wyniki prezentowanych badań nie mogą być w prosty sposób ekstrapolowane dla organizmu człowieka. Jednak z pewnością mogą one posłużyć, jako podstawa do ewentualnego rozpoczęcia badań nad wpływem spożycia kofeiny przez kobiety na przebieg cyklu owulacyjnego ze szczególnym uwzględnieniem ich stan zdrowia.