

## Leki przeciwdepresyjne a cytokiny – badania kliniczne i doświadczalne

### Antidepressants and cytokines – clinical and experimental studies

Ewa Obuchowicz, Agnieszka Marcinowska, Zbigniew S. Herman

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii  
Śląskiej AM w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Z. S. Herman

#### Summary

Clinical and experimental studies indicate that stress and depression are associated with the up-regulation of the immune system, including increased production of pro-inflammatory cytokines. When administered to patients or laboratory animals, some of these cytokines induce typical symptoms of depression. It is known that cytokines modulate brain neurotransmission and the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, both of which are disturbed in depression. This review summarizes *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro* clinical and experimental studies of the effect of antidepressants on cytokine production. *In vitro* culture and animal studies in particular suggest that antidepressants of several classes decrease the production of pro-inflammatory cytokines and shift the pro/anti-inflammatory cytokine balance towards the latter. Some studies suggest that immunological disturbances, including changes in cytokine levels, are not shared by all depressive patients, which means that only in certain groups of patients may the immunomodulatory action of antidepressants play a significant role in producing the therapeutic effect.

*Słowa klucze:* leki przeciwdepresyjne, cytokiny

*Key words:* antidepressants, cytokines

#### Wstęp

Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że zaburzenie równowagi między układem immunologicznym, układem hormonalnym a ośrodkowym układem nerwowym (OUN) może odgrywać istotną rolę w patogenezie chorób psychicznych. Na podstawie danych klinicznych i doświadczalnych, mówiących o tym, że stanom stresu i depresji towarzyszy aktywacja układu odpornościowego [1], sformułowana została immunologiczna hipoteza depresji [2, 3].

Ważnym ogniwem łączącym układ immunologiczny z OUN są cytokiny. Cytokiny to glikopeptydy, głównie produkowane na obwodzie przez limfocyty, monocyty i ma-

krofagi, a w OUN przede wszystkim przez komórki mikrogleju, a także przez astrocyty i neurony. Od niedawna wiadomo, że syntetyzowane na obwodzie cytokiny wpływają na funkcjonowanie mózgu [4, 5]. Cytokiny uczestniczą w reakcjach zapalnych oraz w aktywacji lub hamowaniu komórek immunologicznie kompetentnych. Ze względu na profil działania dzielimy je na „prozapalne”, do których należą interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), czynnik martwicy nowotworu- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), oraz „przeciwzapalne”, z których najlepiej poznane są interleukina-10 (IL-10) i antagonist receptoru dla IL-1 (IL-1Ra) [6].

### **Związek między cytokinami a depresją**

U zwierząt doświadczalnych po podaniu endotoksyny bakteryjnej, lipopolisacharydu (LPS), który nasila syntezę cytokin, lub po wstrzyknięciu IL-1 zaobserwowano zespół objawów, który nazwano „sickness behavior”, charakteryzujący się: mniejszą aktywnością lokomotoryczną, eksploracyjną i seksualną, brakiem łaknienia, mniejszą preferencją słodkich roztworów do picia, upośledzeniem pamięci i uczenia się [7]. Obserwacje kliniczne wskazują ponadto, że stosowanie w terapii INF- $\alpha$  lub IL-2 wywołuje często niepożądane objawy psychiczne, podobne do objawów występujących w depresji [8, 9], które skutecznie są znoszone przez leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwyty serotoniny [8]. W wielu pracach stwierdzono w osoczu chorych na dużą depresję podwyższone stężenie cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  oraz IFN- $\gamma$ ) [10–17]. Jednakże wyniki te nie zostały potwierdzone przez innych autorów [18–21]. Hestad i wsp. [17] zaobserwowali, że klinicznej poprawie u chorych na dużą depresję leczonych elektrowstrząsami towarzyszył stopniowy spadek stężenia TNF- $\alpha$  w osoczu do poziomu oznaczonego u osób zdrowych. W porównaniu z grupą kontrolną wyższe stężenie IL-1 $\beta$  i niższe IL-6 stwierdzono w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych w ostrej fazie depresji [22].

Poza zaburzeniami przekazywania w układach monoaminergicznym mózgu, istotną cechą depresji jest wzmożona aktywność osi podwzgórze–przysadka mózgowa–kora nadnerczy (PPN) [23], co może być przyczyną zmian w poziomie cytokin. Wiadomo bowiem, że glikokortykosteroidy mają wpływ na ich syntezę i uwalnianie [24]. Z drugiej strony wykazano, że cytokiny nasilają aktywność osi PPN (wzrost stężenia glikokortykosteroidów oraz ACTH) oraz modulują neuroprzekazywanie mózgowe. Wyniki większości badań doświadczalnych wskazują, że cytokiny stymulują uwalnianie i obrót serotoniny, noradrenaliny i dopaminy [za: 4, 5]. W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że cytokiny prozapalne (TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) wywołują neurochemiczne i endokrynne zmiany podobne do zmian indukowanych przez bodźce stresowe, nasilają działanie stresu oraz wywołują sensytyzację w OUN [25]. Jednym z efektów działania cytokin i stresu jest zmniejszenie się syntezy czynnika troficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) [26, za: 27]. Niskie stężenie BDNF w mózgu jest uważane za jeden z czynników etiologicznych depresji, gdyż może uniemożliwiać rozwój zmian adaptacyjnych w mózgu, prowadząc do atrofii i apoptozy neuronów [27].

Mimo że badania nad mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych pro-

wadzone są od kilkudziesięciu lat, nadal nie wiadomo, które zmiany adaptacyjne w przekaźnictwie mózgowym, wywołane stosowaniem leków, są w istocie odpowiedzialne za ich efekt terapeutyczny. Ponieważ wyniki badań sugerują związek między cytokinami a depresją, w ostatnich latach podejmowane są próby oceny wpływu leków przeciwdepresyjnych na cytokiny. W kolejnych podrozdziałach niniejszego artykułu zebrano wyniki badań dotyczące leków z różnych grup wyodrębnionych na podstawie hipotetycznych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego.

### **Wpływ leków przeciwdepresyjnych na stężenie cytokin – badania kliniczne**

Badania prowadzone są trzema metodami, które polegają na:

1 – oznaczaniu stężenia cytokin lub rozpuszczalnych form ich receptorów w osoczu krwi chorych na depresję przed terapią i w czasie terapii – badania *in vivo*,

2 – oznaczaniu stężenia cytokin lub ich receptorów w odpowiedzi na LPS i/lub mitogen w supernatantach hodowli jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) lub hodowli komórek krwi pobranej od osób chorych na depresję przed terapią i w czasie terapii – badania *ex vivo*,

3 – oznaczaniu stężenia cytokin w odpowiedzi na LPS i/lub mitogen w supernatantach hodowli PBMC lub hodowli komórek krwi pobranej od osób zdrowych, do której dodano lek przeciwdepresyjny – badania *in vitro*.

Bardzo niskie stężenie cytokin we krwi powoduje duże trudności w ich oznaczaniu. Dlatego często badania prowadzone są metodą *ex vivo* lub *in vitro*. Dodanie LPS i/lub mitogenu (fitohemaglutyniny-PHA lub konkanawaliny A) do hodowli komórkowej ma na celu zwiększenie syntezy cytokin, co ułatwia ich oznaczenie. Stężenie cytokin jest oznaczane za pomocą metod immunoenzymatycznych (ELISA) lub radioimmunologicznych (RIA) z użyciem swoistych przeciwciał.

### **Wpływ inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny na cytokiny**

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) to najstarsza, ale nadal bardzo szeroko stosowana grupa leków przeciwdepresyjnych [28].

Lanquillon i wsp. [14] stwierdzili znaczne obniżenie się stężenia TNF- $\alpha$  po 6 tygodniach leczenia amitryptyliną chorych na dużą depresję i to tylko w grupie chorych, w której zaobserwowano równocześnie poprawę kliniczną. Co ciekawe, osoczowe stężenie IL-6 przed leczeniem, w porównaniu z grupą kontrolną, było znacznie niższe u chorych, u których amitryptylina okazała się lekiem skutecznym, a zamiennie wyższe u chorych, u których terapia nie przyniosła poprawy. Ich zdaniem stężenie IL-6 może być uznane za czynnik predykcyjny, który (prawdopodobnie w połączeniu z innymi parametrami) pozwoli przewidywać wynik terapii. Odmienne wyniki przyniosły badania Hinze-Selch i wsp. [29], którzy oznaczali stężenie TNF- $\alpha$  oraz dwóch rozpuszczalnych receptorów dla TNF- $\alpha$ , a mianowicie sTNFR-p75 i sTNFR-p55 w osoczu chorych na depresję lub dystymię. Po 6-tygodniowym leczeniu amitryptyliną lub nortryptyliną zaobserwowali wzrost stężenia sTNFR-p75 oraz tendencję wzrostu stężenia TNF- $\alpha$  i drugiej formy rozpuszczalnego receptora sTNFR-p55. Ponieważ równocześnie odnotowali znamiennej wzrost wartości BMI (body mass

index) (bez zmian w stężeniu leptyny), wysunęli wniosek, że przyrost masy ciała w wyniku stosowania TLPD może być związany z aktywacją układu TNF- $\alpha$ . Kubera i wsp. [30] wykazali, że kolejny referencyjny lek z grupy TLPD – imipramina, dodana do hodowli komórek krwi zdrowych ochotników nasilała stymulowane LPS i PHA, wytwarzanie IL-10 i zmniejszała wytwarzanie IFN- $\gamma$ . Różnice choć dość znaczne (ok. 30%) nie były statystycznie istotne ze względu na małą liczebność próby ( $n = 5$ ). Wpływ imipraminy na stężenie cytokin oceniali również Szuster-Ciesielska i wsp. [31]. Lek dodany do niestymulowanej hodowli jednojądrzastych komórek krwi obwodowej zdrowych ochotników nasilał uwalnianie IFN- $\gamma$  i IL-10. Natomiast, w warunkach stymulacji LPS i PHA, imipramina hamowała wytwarzanie IL-2, IL-4, IL-12, IFN- $\gamma$ , nasilała wytwarzanie IL-10 i transformującego czynnika wzrostu –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) oraz zmniejszała stosunek stężenia IFN- $\gamma$  do IL-10. Parametr ten jest uważany za istotny, gdyż przemawia za pro- (IFN- $\gamma$ ) lub przeciwzapalnymi (IL-10) właściwościami badanych próbek i pozwala określić charakter immunoregulacyjnego działania badanego leku. W badaniu *in vitro* Maes i wsp. [32] stwierdzili, że klomipramina dodana do hodowli komórek krwi zdrowych ochotników zmniejszała indukowane PHA i LPS stężenie IFN- $\gamma$  i podwyższała stężenie IL-10. Tym samym zmniejszała stosunek IFN- $\gamma$  do IL-10, podobnie jak imipramina. Wyniki badań Xia i wsp. [33] wskazują, że klomipramina ma podobny jak imipramina wpływ na aktywność limfocytów T i monocytów. Oba leki hamowały indukowane LPS uwalnianie IL-2, IFN- $\gamma$  przez limfocyty T oraz zmniejszały uwalnianie IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-6 przez monocyty. Kagaya i wsp. [18] po 4 tygodniach stosowania klomipraminy (lub klomipraminy+mianseryny lub klomipraminy+maprotyliny) stwierdzili znaczny wzrost stężenia TNF- $\alpha$  w osoczu chorych z dużą depresją lub dystymią. Jednak nie wykazali korelacji między stężeniem TNF- $\alpha$  a poprawą kliniczną. Terapia nie miała wpływu na stężenie IL-1 $\beta$ , IL-6 i rozpuszczalnej formy receptora dla IL-2 (sIL-2R) (tabela 1).

### **Wpływ selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI) na cytokiny**

Selektywne inhibitory wychwytu neuronowego 5-HT to leki pierwszego rzutu w łagodnych stanach depresyjnych z niezbyt nasilonym lękiem i niepokojem [28].

Po 6 tygodniach stosowania sertraliny, citalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy lub paroksetyny u chorych na dużą depresję stwierdzono poprawę kliniczną, której towarzyszyła normalizacja podwyższonego przed leczeniem stężenia TNF- $\alpha$  [12]. Natomiast Hinze-Selch i wsp. [29] nie stwierdzili zmian w stężeniu osoczowego TNF- $\alpha$ , rozpuszczalnych form receptora dla TNF- $\alpha$  (p55, p75) i IL-2 po 6 tygodniach leczenia paroksetyną. Innymi badanymi cytokinami były IFN- $\gamma$  i IL-10. Maes i wsp. [32] stwierdzili, że inkubacja komórek krwi zdrowych ochotników z sertralina obniża indukowany LPS i PHA poziom IFN- $\gamma$ , a podwyższa poziom IL-10, co prowadzi do obniżenia stosunku IFN- $\gamma$  do IL-10. Podobny efekt działania fluoksetyny opisali Kubera i wsp. [34]. Służewska i wsp. [15] zaobserwowali, że fluoksetyna podawana przez 8 tygodni obniżała stężenie IL-6 w osoczu tylko tych chorych na dużą depresję, u których stężenie wymienionej cytokiny było wysokie przed leczeniem. Anisman i wsp. [13] nie wykazali działania sertraliny na wysokie stężenie IL-1 $\beta$  w osoczu chorych na dystymię. W badaniach *in vitro* Xia i wsp. [33] stwierdzili, że citalopram hamował znacznie uwalnianie IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , a w mniejszym stopniu IL-6 przez monocyty

stymulowane LPS przez długi okres (przez 10, a nie 4 godz.), natomiast nie zmienił uwalniania IL-2 i IFN- $\gamma$  przez stymulowane limfocyty T (tabela 2).

Tabela 1

Wpływ inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (TLPD) na cytokiny

Przanieśnik	Leki przeciwdepresyjne	Rodzaj badania	Źródło badania (cytokiny)	Badane cytokiny	Uwagi
Lanquillon I wsp. [14]	Amitrypylina	Ex vivo	Komórki krwi pełnej	TNF- $\alpha$ L- $\beta$	↓↓ ↔
Hinze-Selch I wsp. [2]	Amitrypylina Nortrypylina	in vitro	Osobce	sL- $\beta$ R TNF- $\alpha$ sTNF- $\alpha$ p55 sTNF- $\alpha$ p75	↔ ↑ ↑ ↑↑
Kubera I wsp. [4]	Imipramina	in vitro	Komórki krwi pełnej	FN- $\beta$ L- $\beta$	↓ ↑
Szuster-Gieske I wsp. [1]	Imipramina	in vitro	PBMC	L- $\alpha$ L- $\beta$ L- $\gamma$ L- $\delta$ FN- $\gamma$ FN- $\gamma$ L- $\beta$ TNF- $\beta$	↓↓ ↓↓ ↓↓ ↑↑ ↓↓ ↓↓ ↑↑
De I wsp. [33]	Klomipramina Imipramina	in vitro	Limfocyty T Monoocyty	L- $\alpha$ FN- $\gamma$ L- $\beta$ TNF- $\alpha$ L- $\delta$	↓↓ ↓ ↓↓ ↓↓ ↓
Miles I wsp. [32]	Klomipramina	in vitro	Komórki krwi pełnej	FN- $\gamma$ L- $\beta$ FN- $\gamma$ L- $\beta$	↓↓ ↑↑ ↓↓
Kogoya I wsp. [16]	Klomipramina	in vitro	Osobce	TNF- $\alpha$ L- $\beta$ L- $\delta$ sL- $\beta$ R	↑↑ ↔ ↔ ↔

↔ brak zmian; ↓↓ lub ↑↑ znamienny spadek lub wzrost; ↓ lub ↑ tendencja do spadku lub wzrostu  
PBMC – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej

Tabela 2

## Wpływ selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI) na cytokiny

Rodzaj badania	Lek przeciwdrobnoustrojowy	Rodzaj badania	rodzaj badanej cytokiny	Badana cytokina	Wynik
Tuglu i wsp. [12]	Sertralina/Citalopram/ Paroksetyna/Ruoksetyna /Ruwoksamina	In vivo	Osocze	TNF- $\alpha$	↓↓
Mees i wsp. [2]	Sertralina	In vitro	Komórki krwi pełnej	IFN- $\gamma$ IL-10 IFN- $\gamma$ /IL-10	↓↓ ↑ ↓↓
Antelman i wsp. [13]	Sertralina	In vivo	Osocze	IL-1 $\beta$	↔
Xie i wsp. [3]	Citalopram	In vitro	Monoocyty Limfocyty T	IL-1 $\beta$ TNF- $\alpha$ IL-8 IL-2 IFN- $\gamma$	↓↓ ↓↓ ↓ ↓ ↓
Hraze-Selch i wsp. [30]	Paroksetyna	In vivo	Osocze	TNF- $\alpha$ sTNFRp55 sTNFRp75 sIL-2R	↔ ↔ ↔ ↔
Szujewski i wsp. [15]	Ruoksetyna	In vivo	Osocze	IL-8	↓↓ lub ↔
Kubera i wsp. [34]	Ruoksetyna	Ex vivo	Komórki krwi pełnej	IFN- $\gamma$ IL-10	↓↓ ↑↑

↔ brak zmian; ↓↓ lub ↑↑ zmienny spadek lub wzrost; ↓ lub ↑ tendencja do spadku lub wzrostu

### Wpływ selektywnego inhibitora monoaminooksydazy typu A na cytokiny (IMAO-A)

Moklobemid jest lekiem, który w dawkach terapeutycznych selektywnie hamuje w sposób odwracalny aktywność monoaminooksydazy typu A, a tym samym hamuje metabolizm serotoniny i noradrenaliny. Jako lek skuteczny i dobrze tolerowany znajduje szerokie zastosowanie w terapii depresji [28].

W badaniu in vitro Lin i wsp. [35] wykazali, że dodanie moklobemidu do hodowli komórek krwi zdrowych ochotników obniżyło stężenie IL-8 i TNF- $\alpha$ , a zwiększało stężenie IL-10 oznaczone w supernatantach hodowli stymulowanej LPS i PHA. Na-

tomiast lek ten nie zmieniał stężeń IL-6, IL-1Ra i IFN- $\gamma$  w supernatantach hodowli zarówno niestymulowanej, jak i stymulowanej LPS oraz PHA. Landmann i wsp. [20] nie zaobserwowali zmian w stężeniu TNF- $\alpha$  w stymulowanej hodowli jednojądrzastych komórek krwi chorych na dużą depresję leczonych przez 4 lub 12 tygodni moklobemidem. Nie stwierdzili różnicy w wytwarzaniu TNF- $\alpha$  przez komórki wyizolowane z krwi osób chorych na depresję przed leczeniem i od osób zdrowych. Nie wykazali również wpływu przewlekłej terapii moklobemidem na stężenie IFN- $\gamma$  w osoczu chorych z depresją (tabela 3).

Tabela 3

**Wpływ moklobemidu (selektywnego inhibitora MAO-A) na poziom cytokin**

Pionierstwo	Rodzaj badania	Źródło badanej cytokiny	Badana cytokina	Wynik
Landmann i wsp. [20]	Ex vivo	PBMC	TNF- $\alpha$	$\leftrightarrow$
	In vivo	Osozce	IFN- $\gamma$	$\leftrightarrow$
Lin i wsp. [25]	In vitro	Komórki krwi pełnej	IL-6	$\downarrow\downarrow$
			TNF- $\alpha$	$\downarrow\downarrow$
			IL-10	$\uparrow\uparrow$
			IL-6	$\leftrightarrow$
			IL-1Ra	$\leftrightarrow$
			IFN- $\gamma$	$\leftrightarrow$

$\leftrightarrow$  brak zmian;  $\downarrow\downarrow$  lub  $\uparrow\uparrow$  znamienne spadek lub wzrost  
PBMC – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej

**Wpływ nietypowych leków przeciwdepresyjnych na cytokiny**

Podstawowy mechanizm działania leków tej grupy wiąże się przede wszystkim z ich wpływem na miejsca receptorowe różnych układów neuroprzekaźnikowych [28].

Trazodon jest głównie antagonistą receptorów serotonergicznym (5-HT<sub>2</sub>) [28]. Przed włączeniem leczenia Maes i wsp. [10] stwierdzili wyższe stężenie IL-6 i antagonisty receptora dla IL-1 (IL-1Ra) w osoczu chorych na dużą depresję (a zwłaszcza na depresję lekooporną). Po 5 tygodniach stosowania trazodonu (lub trazodonu+fluoksetyny lub trazodonu+pindololu) poziom rozpuszczalnej formy receptora dla IL-6 (sIL-6R) był znamienne niższy, natomiast stężenie IL-6 i IL-1Ra nie uległo zmianie. W kolejnej pracy Maes i wsp. [32] badali wpływ trazodonu na stymulowane LPS i PHA wydzielanie IFN- $\gamma$  i IL-10 z komórek krwi zdrowych ochotników. Stwierdzili, że dodanie trazodonu do hodowli zmniejszało stężenie IFN- $\gamma$ , nieznamienne podwyższało stężenie IL-10 oraz zmniejszało stosunek IFN- $\gamma$  do IL-10.

Następnym przedstawicielem tej grupy leków jest mianseryna, której mechanizm działania polega głównie na blokowaniu receptorów  $\alpha_2$ - i  $\alpha_1$ -adrenergicznych oraz serotonergicznym. Lek ten wykazuje duże powinowactwo do receptorów histaminowych [28]. Szuster-Ciesielska i wsp. [31] w badaniu in vitro oceniali wpływ mianseryny na stężenie cytokin wydzielanych przez jednojądrzaste komórki wyizolowane z krwi zdrowych ochotników. Mianseryna dodana do hodowli niestymulowanej znacznie

podwyższała stężenie IL-10 i IFN- $\gamma$ . W hodowli stymulowanej LPS i PHA obniżała stężenie IL-2, IL-12, IL-4, IFN- $\gamma$  i podwyższała stężenie IL-10 i TGF- $\beta$ , a tym samym obniżała stosunek IFN- $\gamma$  do IL-10. Opisane efekty były takie, jak po stosowaniu imipraminy (tabela 4).

Tabela 4

#### Wpływ nietypowych leków przeciwdepresyjnych na poziom cytokin

Roieniście	Lek przeciwdepresyjny	Rodzaj badania	Źródło badanej cytokiny	Badana cytokina	Wynik
Maes i wsp. [10]	Trazodon	h <i>in vivo</i>	Obwode	IL-6	↔
				sIL-6	↓↓
				IL-1Ra	↔
Maes i wsp. [32]	Trazodon	h <i>in vitro</i>	Komórki krwi pełnej	IFN- $\gamma$	↓↓
				IL-10	↑
				IFN- $\gamma$ /IL-10	↓↓
Szuster-Ciesielska i wsp. [31]	Mianseryna	h <i>in vitro</i>	PBMC	IL-2	↓↓
				IL-4	↓↓
				IL-12	↓↓
				IFN- $\gamma$	↓↓
				IL-10	↑↑
				TGF- $\beta$	↑↑
IFN- $\gamma$ /IL-10	↓↓				

↔ brak zmian; ↓↓ lub ↑↑ znamieny spadek lub wzrost; ↓ lub ↑ tendencja do spadku lub wzrostu  
PBMC – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej

#### Wpływ litu na cytokiny

Węglan litu jest stosowany w profilaktyce nawrotów w chorobie afektywnej, zwłaszcza w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Uważa się również, że stosowanie litu wraz z lekami przeciwdepresyjnymi jest najskuteczniejszym sposobem potencjalizacji ich efektu przeciwdepresyjnego [28].

Wpływ działania litu na wydzielanie cytokin oceniano w kilku badaniach *in vitro* (tabela 5). Szuster-Ciesielska i wsp. [31] stwierdzili, że lit dodany do hodowli jednojądrzastych komórek krwi nasilał stymulowane LPS i PHA wytwarzanie IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-10 oraz TGF- $\beta$  i zmniejszał wytwarzanie IL-4. Podobnie jak imipramina i mianseryna, lit zmniejszał stosunek IFN- $\gamma$  do IL-10. O działaniu stymulującym litu na wytwarzanie IL-2 świadczą również wyniki wcześniejszych badań Wu i Yang [36]. Maes i wsp. [37] wykazali, że lit nasilał stymulowane wydzielanie TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 i IL-1Ra z komórek krwi zdrowych osób. Autorzy tej pracy w przeciwieństwie do wyników opublikowanych przez Szuster-Ciesielską i wsp. [31] nie stwierdzili zmian w stosunku IFN- $\gamma$  do IL-10. Wpływ litu na cytokiny pro- i przeciwzapalne badali również Rapaport i Manji [38], którzy wykazali, że lit dodany do hodowli komórek krwi zdrowych ochotników zmniejszał stymulowane wytwarzanie IL-2 i IFN- $\gamma$ , a nasilał wytwarzanie IL-4 i IL-10.



Tabela 5

## Wpływ litu na poziom cytokin

Pionierstwo	Rodzaj badania	Źródło badanej cytokiny	Badana cytokina	Wynik
Uui Yang [6]	in vitro	PBMC	L-2	↑↑
Mbesi i wsp. [7]	in vitro	Komórki krwi pełnej	TNF- $\alpha$ L-8 L-10 L-1Ra FN $\gamma$ /IL-10	↑↑ ↑↑ ↑↑ ↑↑ ↔
Rapaport i Manji [8]	in vitro	Komórki krwi pełnej	L-2 FN $\gamma$ L-4 L-10	↓↓ ↓↓ ↑↑ ↑↑
Szwarc-Ciesielska i wsp. [9]	in vitro	PBMC	L-2 L-4 L-10 FN $\gamma$ TGF- $\beta$ FN $\gamma$ /IL-10	↑↑ ↓↓ ↑↑ ↑↑ ↑↑ ↓↓

↔ brak zmian; ↓↓ lub ↑↑ znamienne spadki lub wzrost  
PBMC – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej

### Wpływ leków przeciwdepresyjnych na stężenie i efekty behawioralne cytokin u zwierząt doświadczalnych

Jedynie kilka prac opisuje wpływ leków przeciwdepresyjnych na stężenie cytokin w mózgu zwierząt doświadczalnych. Suzuki i wsp. [39] stwierdzili znaczny wzrost ekspresji genu dla IL-1Ra i słabiej wyrażony dla genu kodującego IL-1 $\beta$  w kilku strukturach mózgu szczurów po przewlekłym podawaniu imipraminy, fluwoksaminy lub maprotyliny. Opisano wzrost poziomu mRNA dla TNF- $\alpha$  w miejscu sinawym po jednorazowym podaniu dezipraminy oraz wzrost poziomu TNF- $\alpha$  w hipokampie zarówno po jednorazowym, jak i przewlekłym stosowaniu dezipraminy [40]. Castanon i wsp. [41] wykazali, że przewlekłe podawanie atypowego leku przeciwdepresyjnego, tianeptyny, podwyższało stymulowany LPS poziom mRNA dla IL-10 w mózgu szczurów. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań dowodzą, że obniżenie się poziomu TNF- $\alpha$  w mózgu w wyniku przewlekłego stosowania dezipraminy jest istotne dla jej mechanizmu działania. Przeciwciała przeciw TNF- $\alpha$  podawane w mikroinfuzji dokomorowej, podobnie jak stosowana przewlekłe dezipramina, skracały czas bezruchu szczurów w teście wymuszonego pływania, co jest uważane za wskaźnik działania przeciwdepresyjnego. Ponadto zaobserwowano, że równoczesna infuzja dokomorowa TNF- $\alpha$  antagonizowała działanie dezipraminy [42].

Drugą grupę badań stanowią prace, w których oceniano działanie leków przeciwdepresyjnych na stężenie cytokin u szczurów w doświadczalnych modelach depresji. W przeprowadzonych przez Connor i wsp. badaniach [43] zaobserwowano, że przewlekłe podawanie dezipraminy w dawce, która normalizowała zachowanie szczurów po bulbektomii (po usunięciu opuszek węchowych), zmniejszało stymulujący wpływ LPS na poziom IL-1 $\beta$  oraz TNF- $\alpha$  w surowicy. Taki wynik świadczy ich zdaniem o tym, że dezipramina hamuje aktywność makrofagów. Badając efekt działania tego samego leku, Shen i wsp. [44] stwierdzili, że u szczurów długotrwałe podawanie dezipraminy obniża osoczowy poziom TNF- $\alpha$  a podwyższa poziom IL-10 indukowany podaniem LPS. Podobnego działania nie wywierała paroksetyna ani wenlafaksyna. Kubera i wsp. zaobserwowali, że przewlekłe podawanie imipraminy obniżało wytwarzanie IL-1 i IL-2 [45], a dezipraminy – nasilało wytwarzanie IL-10 w śledzionie [46] u zwierząt poddanych działaniu długotrwałego łagodnego stresu. Wykazano również, że przewlekłe podawanie amitryptyliny, dezipraminy, fluoksetyny lub citalopramu nasila indukowane LPS wytwarzanie IL-10 w śledzionie myszy [47, 48].

Pośrednio o działaniu leków przeciwdepresyjnych na cytokiny świadczą wyniki badań, w których opisywano wpływ wspomnianych leków na zmiany w zachowaniu szczurów wywołane podaniem LPS. Uważa się, że przyczyną tych zmian jest nasilona synteza cytokin prozapalnych. Zaobserwowano, że efekty behawioralne („sickness behavior”) stymulowane dootrzewnowym podaniem LPS osłabia przewlekłe uprzednie stosowanie dezipraminy [44], tianeptyny [49] lub fluoksetyny [50]. Natomiast nie obserwowano istotnego działania imipraminy i wenlafaksyny [51].

### **Możliwe mechanizmy wpływu leków przeciwdepresyjnych na cytokiny**

Przedstawione wyniki badań wskazują na immunomodulacyjne działanie leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm tego działania nie jest znany i jak można przypuszczać jest złożony, a nawet może być odmienny w zależności od rodzaju badania.

Najwięcej danych przemawia za tym, że układem, którego aktywność może mieć znaczenie dla działania immunomodulującego leków przeciwdepresyjnych, jest układ serotoninowy. Na powierzchni komórek immunokompetentnych stwierdzono obecność receptorów serotoninergicznych [52, 53]. Wykazano, że jednojądrzaste komórki krwi stymulowane mitogenem syntetyzują i wydzielają serotoninę [54]. Zaobserwowano, że serotonina ma własności immunoregulujące i wpływa na syntezę cytokin [55, 56]. Wyniki badań z zastosowaniem selektywnych agonistów i antagonistów receptorów serotoninergicznych, jak i egzogennej serotoniny pozwalają sądzić, że wysokie stężenie serotoniny w przestrzeni zewnątrzkomórkowej hamuje syntezę cytokin i wywiera działanie immunosupresyjne [55, 57]. Z kolei, badania z zastosowaniem p-chlorofenyloalaniny, będącej inhibitorem syntezy serotoniny, wykazały, że endogenna serotonina jest niezbędna dla funkcji komórek immunokompetentnych [52, 55]. Wiadomo, że stosowanie większości leków przeciwdepresyjnych prowadzi do zmian w aktywności układu serotoninergicznego w mózgu oraz zmienia zawartość serotoniny w osoczu i komórkach krwi [58]. Można więc przypuszczać, że takie działanie leków może mieć ważne znaczenie dla regulacji funkcji układu immunologicznego.

Niewykluczony jest również udział układu noradrenergicznego, wykazano bowiem, że jego aktywność przekazywana przez receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne [59],  $\alpha_2$ -adrenergiczne [60] oraz funkcja transportera noradrenaliny [61] mają istotne znaczenie dla syntezy cytokin.

Opierając się na dwóch podstawowych przesłankach, mówiących o tym, że: (1) inkubacja monocytów lub limfocytów T z kломipraminą, imipraminą, citalopramem lub fluoksetyną prowadzi do wzrostu stężenia cyklicznego adenozyνομonofosforanu (cAMP) w komórkach [33] oraz (2) że związki stymulujące syntezę cAMP wpływają na syntezę cytokin [62], wysunięto hipotezę o udziale cAMP w mechanizmie działania immunomodulacyjnego omawianych leków. Jednakże ostatnio opublikowane wyniki badań, w których nie wykazano wpływu imipraminy i paroksetyny na stężenie cAMP, zakwestionowały tę hipotezę [63].

Kolejnym dyskutowanym mechanizmem działania immunomodulacyjnego leków przeciwdepresyjnych jest ich wpływ na oś PPN, której nadmierna aktywność jest jedną z cech depresji. Wykazano, że terapia lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD, SSRI, iMAO) znamiennie zwiększa gęstość receptorów glikokortykosteroidowych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej [64] i że leki te przywracają w mózgu prawidłowe funkcjonowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego w kontroli nad osią PPN [65]. Z drugiej strony wiadomo, że glikokortykosteroidy wpływają na syntezę i działanie cytokin [24].

### Podsumowanie

Opublikowane wyniki badań klinicznych nad wpływem leków przeciwdepresyjnych na cytokiny wprawdzie nie są jednoznaczne, ale w większości (zwłaszcza wyniki badań przeprowadzonych *in vitro*) wskazują, że leki te hamują syntezę cytokin prozapalnych [14, 15, 30–35, 38]. Do podobnego wniosku skłaniają wyniki badań doświadczalnych [42–45]. Ponadto badania *in vitro* wskazują, że działanie omawianej grupy leków prowadzi do przesunięcia równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi na korzyść cytokin przeciwzapalnych (stosunek IFN- $\gamma$  do IL-10) [30–32, 34, 35, 38]. Na uwagę zasługuje fakt, że w niektórych badaniach klinicznych normalizacja stężenia cytokin w osoczu towarzyszyła poprawie klinicznej [12, 14, 15, 17]. Wykazano różnice w aktywności układu odpornościowego między osobami z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową [19], jak również to, że poziom cytokin prozapalnych nie u wszystkich chorych na dużą depresję był podwyższony [15]. Tak więc wydaje się, że działanie immunomodulacyjne leków przeciwdepresyjnych może mieć większe znaczenie dla efektu terapeutycznego w pewnych grupach chorych.

Đđññããđđđññčãíúí đđđđřđřñů ě očññęćíú – ěęćíč-łñęćí  
č ýęđłđćělñřęüíú čññělãããříćē ãięřćúãřñ, ÷ñí ñíññí`íc`ē ñđđłññř

### Ńããłćříćí

Dłćóęüññřñü ěęćíč-łñęćó č ýęđłđćělñřęüíú čññělãããříćē ãięřćúãřñ, ÷ñí ñíññí`íc`ē ñđđłññř  
č ãłđđłññčč ñđđóñññãółñ řęñčãćřćřć` čęęóññęãč-łñęćē ñčññłëü, ñóúłññãłííúč ýělělíññē ěññđđíē  
`ãē`łññ` óãłęcč-łííúē ñćíñł đđđããđřęcñłëüíú őčññęćíã. Đđãř-ř íłęññđúó őčññęćíã đřóčłññřē č

ērāidmīdūē cāniūō āūcūārīn ōrdreīdīūl nēd'mēū ēē' āld'dlīnēē. Ōēņēciū ēiāōēēdōtī ēiēāiāōt īlēdī'dlār+ō ē reņēāiīnū īnē d'īāāōādiār' iāērīnū-āēd'īōē-ēīdīr īrād'ī+ī+īēāiā, ōōiēōēiūēdīārīēl ēīnīdūō d'ēē āld'dlīnēē – īrdōrlī.

Ā d'īānīrāēlīē d'rānī d'ēāiāiū dīōēūnīnū ēnēlāiārīē īrā āēē' īēlē d'īnēāiāld'dlīnēāiūō d'īd'rđrīā īf ōēņēciū (dīōēūnīnū ēēēē+īnēēō ēnēlāiārīē, d'īāiāiūō in vivo, ex vivo ē in vitgro, f nreēl' yēnd'īdēēlīnēūiūō ēnēlāiārīē). Īnīāiī dīōēūnīnū ēēēē+īnēēō ēnēlāiārīē, d'īāiāiūō in vitro, f nreēl' yēnd'īdēēlīnēūiūō ēnēlāiārīē ōēfēūārīn īf ōreņ, +nī d'īnēāiāld'dlīnēāiūl d'īd'rđrīnū nīēērīn ēiīōlīndrōē ēēņēēiā d'īnēāiāiānd'reēnlēūiūō ē d'ēāiā' n d'īd'āāēēō d'rāiāiāē' ēlēāō d'ī- ē d'īnēāiāiānd'reēnlēūiūō ōēņēēiā, īnīāiī ynēō d'īnēlāiēō.

Dīōēūnīnū īlēiīdūō d'rānī ōēfēūārīn, +nī īrdōrlīē' ēēōiēiāē+īnēēē nēnīlēū, ā nīē +ēnēl' ē ēiīōlīndrōē ēēņēēiā īl īn' n iāulāi ōrdreīdīr ō āiēūiūō āld'dlīnēlē. Īnīār nēlāōlī, +nī ēēō-īēiāōē' ōēiīl' ālēnāēl' iānōēārīlēō ēlērdīnā ēīēlī ēādīnū āiēūrōt' dīēū āē' ēō nīd'r'dlānē+īnēiāi yōlēnīr ā d'īālēfō īlēiīdūō ādōd' āiēūiūō.

## Antidepressive Mittel und Zytokine – klinische und experimentelle Studien

### Zusammenfassung

Die Ergebnisse der klinischen und experimentellen Studien bestätigen, dass Stress und Depression die Aktivierung des Immunsystems begleiten, deren wichtiges Bestandteil eine erhöhte Synthese der proentzündlichen Zytokine ist. Das Verabreichen mancher Zytokine den Patienten und Labortieren verursacht die Symptome, die für die Depression charakteristisch sind. Die Zytokine modulieren die Neurotransmission im Gehirn und die Aktivität der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde, deren Funktionsweise in der Depression gestört ist. Im Artikel wurden die Ergebnisse der Studien an dem Einfluss der antidepressiven Mittel auf Zytokine besprochen (die Ergebnisse der klinischen Studien in vivo, ex vivo, und in vitro und der experimentellen Studien). Besonders zeigen die Ergebnisse der klinischen Studien, die in vitro durchgeführt wurden, und der experimentellen Studien, dass die antidepressiven Mittel die Konzentration der proentzündlichen Zytokine senken. Sie verursachen auch, dass das Gleichgewicht zwischen den pro- und antientzündlichen Zytokinen zugunsten der letzten verschoben wird. Die Ergebnisse mancher Arbeiten lassen vermuten, dass die Störungen des Immunsystems, darunter die Veränderungen in der Konzentration von Zytokinen eine nicht gemeinsame Eigenschaft der Depressionkranken sind, und was daraus folgt, kann die immunmodulierende Wirkung der besprochenen Mittel eine größere Bedeutung für ihre therapeutische Wirkung in manchen Krankengruppen haben.

## Les médicaments antidépresseurs et les cytokines – recherches expérimentales et cliniques

### Résumé

Les résultats des recherches cliniques et expérimentales indiquent que le stress et la dépression sont accompagnés des changements du système immunologique et surtout de l'augmentation de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. L'administration des certaines cytokines aux patients ou aux animaux cause les symptômes caractéristiques de la dépression. Les cytokines modulent la neurotransmission cérébrale et influent sur l'activité de l'axe hypothalamique – pituitaire – surrénale qui est troublé au cours de la dépression. Cet article présente les résultats des recherches cliniques et expérimentales concernant la corrélation des médicaments antidépresseurs et des cytokines (recherches in vivo, ex vivo, in vitro). Surtout les résultats de ces dernières démontrent que les antidépresseurs abaissent le niveau de concentration des cytokines pro-inflammatoires et ils facilitent l'équilibre des cytokines pro- et anti-inflammatoires. Certaines recherches suggèrent que les troubles du système immunologique y compris les changements du

niveau des cytokines ne constituent pas de caractéristiques communes des patients dépressifs. Il en résulte que l'effet immuno- modulateur des antidépresseurs peut influencer sur leur effet thérapeutique chez certains groupes des patients.

### Piśmiennictwo

1. Kronfol Z. *Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5: 333–343.
2. Maes M, Smith R, Scharpé S. *The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression*. Psychoneuroendocrinol. 1995; 20: 111–116.
3. Smith RS. *The macrophage theory of depression*. Med. Hypoth. 1991; 35: 298–306.
4. Rothwell NJ, Hopkins SJ. *Cytokines and the nervous system II: actions and mechanism of action*. TINS 1995; 18: 130–136.
5. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. *Cytokines as a stressor: implications for depressive illness*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5: 357–373.
6. Ptak W, Ptak M. *Mechanizmy komunikacji pomiędzy komórkami układu immunologicznego*. W: *Podstawy immunologii*, wyd. 2. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2000, s. 91–99.
7. Dantzer R. *Cytokine-induced sickness behavior: a neuroimmune response to activation of innate immunity*. Eur. J. Pharmacol. 2004; 500: 399–411.
8. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. *Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management*. CNS Drugs 2005; 19: 105–123.
9. Capuron L, Ravaud A, Gualde N, Bosmans E, Dantzer R, Maes M, Neven PJ. *Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy*. Psychoneuroendocrinol. 2001; 26: 797–808.
10. Maes M, Bosmans E, de Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. *Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression*. Cytokine 1997; 9: 853–858.
11. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH. *Raised levels of plasma interleukin-1b in major and postviral depression*. Acta Psychiatr. Scand. 2001; 103: 226–228.
12. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. *Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder*. Psychopharmacol. 2003; 170: 429–433.
13. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. *Interleukin-1beta production in dysthymia before and after pharmacotherapy*. Biol. Psychiatry 1999; 46: 1649–1655.
14. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Sach U, Vedder H. *Cytokine production and treatment response in major depressive disorder*. Neuropsychopharmacol. 2000; 22: 370–379.
15. Służewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine*. Ann. NY Acad. Sc. 1995; 762: 474–476.
16. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. *Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression*. J. Affect. Disord. 1995; 34: 301–309.
17. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. *Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy*. JECT 2003; 19: 183–188.
18. Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, Fukue-Saeki M, Saeki T, Yamawaki S, Uchitomi Y. *Plasma concentrations of interleukin-1b, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor a of depressed patients in Japan*. Biol. Psychiatry 2001; 43: 59–62.

19. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. *Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2001; 251: 90–97.
20. Landmann R, Schaub B, Link S, Wacker HR. *Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy*. Biol. Psychiatry 1997; 41: 675–681.
21. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmächer T. *Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis*. J. Psychiatr. Res. 1999; 33: 407–418.
22. Levine J, Barak Y, Chengappa KNR, Rapoport A, Rebey M, Barak V. *Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression*. Neuropsychobiol. 1999; 40: 171–176.
23. Pużyński S, Rybakowski J. *Neurobiologia zaburzeń psychicznych*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom 1. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002, s. 151–178.
24. Dhabhar FS, McEwen BS. *Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: possible explanations for paradoxical observations*. W: Ader R, Felton DL, Cohen N, red. *Psychoneuroimmunology*, wyd. 3. San Diego: Academic Press; 2001, s. 301–338.
25. Hayley S, Merali Z, Anisman H. *Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness*. Stress 2003; 6:19–32.
26. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW, Maier SF. *Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist*. Neurosci. 2003; 121: 847–853.
27. Altar CA. *Neurotrophins and depression*. Trends Pharmacol. Sc. 1999; 20: 59–61.
28. Maj J. *Farmakologia leków przeciwdepresyjnych*. W: *Neuropsychofarmakologia – dziś i jutro*. Kraków: Wydawnictwo Platan; 2000, s. 71–101.
29. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kühn M, Uhr M, Haack M, Pollmächer T. *Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF- $\alpha$  and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine*. Neuropsychopharmacol. 2000; 23: 13–19.
30. Kubera M, Kenis G, Budziszewska B, Bosmans E, Scharpé S, Basta-Kaim A, Maes M. *Lack of a modulatory effect of imipramine on glucocorticoid-induced suppression of interferon- $\gamma$  and interleukin-10 production in vitro*. Pol. J. Pharmacol. 2001; 53: 289–294.
31. Szuster-Ciesielska A, Tustanowska-Stachura A, Słotwińska M, Marmurowska-Michałowska H, Kandefer-Szerszeń M. *In vitro immunoregulatory effects of antidepressants in healthy volunteers*. Pol. J. Pharmacol. 2003; 55: 353–362.
32. Maes M, Song C, Lin A-H, Bonaccorso S, Kenis G, de Jongh R, Bosmans E, Scharpé S. *Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon- $\gamma$  and stimulation of interleukin-10 secretion*. Neuropsychopharmacol. 1999; 20: 370–379.
33. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. *Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF- $\alpha$  release in human blood monocytes and IL-2 and interferon- $\gamma$  in T cells*. Immunopharmacol. 1996; 34: 27–37.
34. Kubera M, Lin A-H, Kenis G, Bosmans E, Van Bockstaele D, Maes M. *Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- $\gamma$ /interleukin-10 production ratio*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 199–206.
35. Lin A, Song C, Kenis G, Bosmans E, de Jongh R, Scharpé S, Maes M. *The in vitro immunosuppressive effects of moclobemide in healthy volunteers*. J. Affect. Disord. 2000; 58: 69–74.
36. Wu YY, Yang XH. *Enhancement of interleukin 2 production in human and Gibbon T cells after in vitro treatment with lithium*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1991; 198: 620–624.
37. Maes M, Song C, Lin A-H, Pioli R, Kenis G, Kubera M, Bosmans E. *In vitro immunoregulatory effects of lithium in healthy volunteers*. Psychopharmacol. 1999; 143: 401–407.

38. Rapaport MH, Manji HK. *The effects of lithium on ex vivo cytokine production*. Biol. Psychiatry 2001; 50: 217–224.
39. Suzuki E, Shinatani F, Kanba S, Asai M, Nakaki T. *Induction of interleukin-1b and interleukin-1 receptor antagonist mRNA by chronic treatment with various psychotropics in widespread area of rat brain*. Neurosc. Lett. 1996; 215: 201–204.
40. Ignatowski TA, Spengler RN. *Tumor necrosis factor-alpha; presynaptic sensitivity is modified after antidepressant drug administration*. Brain Res, 1994; 665: 293–299.
41. Castanon N, Medina C, Mormede C, Dantzer R. *Chronic administration of tianeptine balances lipopolysaccharide-induced expression of cytokines in the spleen and hypothalamus of rats*. Psychoneuroendocrinol. 2004; 29: 778–790.
42. Reynolds JL, Ignatowski TA, Sud R, Spengler RN. *Brain-derived tumor necrosis factor-alpha and its involvement in noradrenergic neuron functioning involved in the mechanism of action of an antidepressant*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 310: 1216–1225.
43. Connor TJ, Harkin A, Kelly JP, Leonard BE. *Olfactory bulbectomy provokes a suppression of interleukin-1b and tumor necrosis factor-a production in response to an in vivo challenge with lipopolysaccharide: effect of chronic desipramine treatment*. Neuroimmunomod. 2000; 7: 27–35.
44. Shen Y, Connor TJ, Nolan Y, Kelly JP, Leonard BE. *Differential effect of chronic antidepressant treatments on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat*. Life Sc. 1999; 65: 1773–1786.
45. Kubera M, Simbirstev A, Basta-Kaim A, Borycz J, Roman A, Papp M, Claesson M. *Effect of chronic treatment with imipramine on interleukin 1 and interleukin 2 production by splenocytes obtained from rats subjected to a chronic mild stress model of depression*. Pol. J. Pharmacol. 1996; 48: 503–506.
46. Kubera M, Maes M, Holan V, Basta-Kaim A, Roman A, Shani J. *Prolonged desipramine treatment increases the production of interleukin-1, an anti-inflammatory cytokine, in C57BL/6 mice subjected to the chronic mild stress model of depression*. J. Affect. Disord. 2001; 63: 171–178.
47. Kubera M, Holan V, Mathison R, Maes M. *The effect of repeated amitriptyline and desipramine administration on cytokine release in C57Bl/6 mice*. Psychoneuroendocrinol. 2000; 25: 785–797.
48. Kubera M, Simbirstev A, Mathison R, Maes M. *Effects of repeated fluoxetine and citalopram administration on cytokine release in C57BL/6 mice*. Psychiatry Res. 2000; 96: 255–266.
49. Castanon N, Bluthé R-M, Dantzer R. *Chronic treatment with the atypical antidepressant tianeptine attenuates sickness behavior induced by peripheral but not central lipopolysaccharide and interleukin-1b in the rat*. Psychopharmacol. 2001; 154: 50–60.
50. Yirmiya R, Pollak Y, Barak O, Avitsur R, Ovadia H, Bette M, Weihe E, Weidenfeld J. *Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents*. Neuropsychopharmacol. 2001; 24: 531–544.
51. Dunn AJ, Swiergiel AH. *The reductions in sweetened milk intake induced by interleukin-1 and endotoxin are not prevented by chronic antidepressant treatment*. Neuroimmunomod. 2001; 9: 163–169.
52. Aune TM, McGrath KM, Sarr T, Bombara MP, Kelley KA. *Expression of 5HT1a receptors on activated human T cells. Regulation of cyclic AMP levels and T cell proliferation by 5-hydroxytryptamine*. J. Immunol. 1993; 151: 1175–1183.
53. Stefulj J, Jernej B, Cicin-Sain L, Rinner I, Schauenstein K. *mRNA expression of serotonin receptors in cells of the immune tissues of the rat*. Brain Behav. Immun. 2000; 14: 219–224.
54. Finocchiaro LM, Arzt ES, Fernandez-Castelo S, Criscuolo M, Finkielman S, Nahmod VE. *Serotonin and melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cells: stimulation by interferon-gamma as part of an immunomodulatory pathway*. J. Interferon Res. 1988; 8: 705–716.
55. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Scharpé S, Maes M. *Effects of serotonin and serotonergic*

- agonists and antagonists on the production of interferon-gamma and interleukin-10.* Neuropsychopharmacol. 2000; 23: 89–98.
56. Arzi E, Costas M, Finkelman S, Nahmod VE. *Serotonin inhibition of tumor necrosis factor-alpha synthesis by human monocytes.* Life Sc. 1991; 48: 2557–2562.
57. Aune TM, Golden HW, McGrath KM. *Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo.* J. Immunol. 1994; 153: 489–498.
58. Fekkes D, Timmerman L, Peplinkhuizen L. *Effects of clomipramine on plasma amino acids and serotonergic parameters in panic disorder and depression.* Eur. Neuropsychopharmacol. 1997; 7: 235–239.
59. Elenkov IJ, Hasko G, Kovacs KJ, Vizi ES. *Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice.* J. Neuroimmunol. 1995; 61: 123–131.
60. Vizi ES, Elenkov IJ. *Nonsynaptic noradrenaline release in neuroimmune responses.* Acta Biol. Hung. 2002; 53: 229–244.
61. Selmečzy Z, Szelenyi J, Vizi ES. *Intact noradrenaline transporter is needed for the sympathetic fine-tuning of cytokine balance.* 2003; 469: 175–181.
62. Eigler A, Siegmund B, Emmerich U, Baumann KH, Hartmann G, Endres S. *Anti-inflammatory activities of cAMP-elevating agents: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production.* J. Leukoc. Biol. 1998; 63: 101–107.
63. Kenis G, Steinbusch H, De Baets M, Maes M. *Influence of antidepressants on intracellular levels of cyclic adenosine monophosphate in human peripheral blood mononuclear cells.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13: 53–56.
64. Calfa G, Kademian S, Ceschin D, Vega G, Rabinovich GA, Volosin M. *Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: modulation by antidepressant treatment.* Psychoneuroendocrinol. 2003; 28: 687–701.
65. Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW. *Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain?* Psychoneuroendocrinol. 2004; 29: 423–447.

Otrzymano: 20.05.2004

Zrecenzowano: 31.01.2005

Przyjęto do druku: 14.04.2005

Adres: Zakład Farmakologii Klinicznej  
ŚAM