

Teoria zapalna depresji – najważniejsze fakty

Inflammatory theory of depression

Piotr Gałęcki, Monika Talarowska

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Summary

Brain diseases are one of the most socially and economically burdening diseases in Europe. Among all brain diseases, more than 60% of social and economic costs are generated by mental disorders (mainly depressive disorders and anxiety disorders). Recurrent depressive disorders have been a significant civilizational problem in recent times. Among the biological and psychological theories explaining the causes of depression, the hypothesis involving an active inflammatory process taking place in a human organism is becoming increasingly important. The following are considered inflammation markers: inflammatory enzymes (e.g., manganese superoxide dismutase (MnSOD), myeloperoxidase (MPO), inducible nitric oxide synthase), proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and the phenomenon of oxidative stress. Through the kynurenine pathway, these factors lead to a deficit in serotonin and melatonin, which is considered one of the main reasons of depression. We can consider depression to be a chronic cold of the organism, which develops in response to the action of greater or smaller everyday stressors. This paper presents results of recent studies regarding this matter.

Słowa kluczowe: zaburzenia depresyjne, teoria zapalna, procesy poznawcze, emocje

Key words: depression, inflammation theory, cognition, emotions

Wprowadzenie

Choroby mózgu należą do jednych z najbardziej obciążających Europę społecznie i ekonomicznie schorzeń. Rocznie wydaje się na starym kontynencie około 800 bilionów euro na walkę z ich następstwami [1]. W 2010 roku 179 milionów Europejczyków cierpiało z powodu wymienionych dolegliwości, podczas gdy sześć lat wcześniej,

w roku 2004, było to 127 milionów osób. Wartości te oznaczają ponad 30% wzrost zachorowań w ciągu sześciu lat [2]. Spośród chorób mózgu ponad 60% kosztów społecznych i ekonomicznych generują zaburzenia psychiczne, głównie zaburzenia depresyjne i lękowe [2].

Roczna chorobowość z powodu depresji w populacji osób dorosłych mieści się w przedziale 6–12%, a wśród osób powyżej 65. roku życia, według różnych źródeł, waha się ona od 5% do nawet 30% [3]. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organisation – WHO) objawy depresji prezentuje 350 milionów ludzi na całym świecie, a zaburzenia depresyjne stanowią blisko 4,3% globalnego obciążenia wszystkimi jednostkami chorobowymi [3]. Ryzyko wystąpienia w ciągu życia tzw. dużej depresji (*major depression*) szacowane jest na 8–12%. Jako objaw depresja towarzyszy często innym chorobom somatycznym. Oznacza to, że u około 10% wszystkich dorosłych osób (co odpowiada 100 milionom przypadków) w ciągu roku obserwuje się objawy depresji. Dwa razy częściej niż mężczyźni na depresję zapadają kobiety [4].

Udział szeroko rozumianych czynników zapalnych w etiologii zaburzeń depresyjnych nie budzi już wątpliwości [5]. W prezentowanej pracy przedstawimy doniesienia współczesnych badań dotyczących tego zagadnienia.

Teoria zapalna – podstawowe fakty

Badania prowadzone w ciągu ostatnich dziesięciu lat potwierdziły, że zarówno stres fizyczny, jak i psychologiczny (emocjonalny) zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń psychicznych (w tym zaburzeń depresyjnych) [6] poprzez działanie szeregu mechanizmów hormonalnych i biochemicznych [7], a jak się ostatnio okazuje – również epigenetycznych [8]. Należy pamiętać, że markery aktywnego procesu zapalnego są jednymi z istotnych czynników osłabiających barierę krew-mózg [9].

Szlak kynureninowy

Nadmierna aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis* – HPA) oraz dysregulacja układu odpornościowego są źródłem nieprawidłowości w działaniu szlaku kynureninowego. Jego podstawową rolą w zdrowym organizmie jest przemiana tryptofanu w dwa kluczowe związki zaangażowane w regulację nastroju: serotoninę i melatoninę [10]. Zgodnie z hipotezą kynureninową etiologii depresji czynniki zapalne powodują nadmierną aktywację indoloamino-2,3-dioxygenazy (*indoleamine-2,3-dioxygenase* – IDO), enzymu obecnego w mikrogleju, astrocytach oraz neuronach [11]. Enzym ten katabolizuje tryptofan, źródło serotoniny, w kynureninę (KYN), neurotoksyczny substrat zwiększający ryzyko wystąpienia procesów neurodegeneracyjnych oraz neurotoksycznych. W ten sposób IDO zmniejsza ilość tryptofanu dostępną do produkcji serotoniny [11], co z kolei bezpośrednio łączy się z etiologią depresji.

Markery zapalenia w depresji

Enzymy zapalenia

Wśród enzymów zapalenia mających znaczenie w etiologii zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN) wymienia się: manganową dysmutazę ponadtlenkową (*manganese superoxide dismutase* – MnSOD), mieloperoksydazę (*myeloperoxidase* – MPO) oraz indukowalną syntazę tlenku azotu (*inducible nitric oxide synthase* – iNOS) [12]. Związki te nie tylko uczestniczą w reakcji zapalnej, ale również są aktywne w produkcji wolnych rodników, a także uszkadzają białka, kwasy tłuszczowe oraz DNA komórkowe. Opisane procesy prowadzą do uszkodzenia mózgu zarówno na drodze osłabienia neurogenezy, jak i nasilenia procesów neurodegeneracyjnych [13].

Gałecki i wsp. [14] wykazali, że polimorfizm Ala-9Val oraz Ile-58Thr genu dla manganowej dysmutazy ponadtlenkowej u pacjentów z ZDN ma związek z wystąpieniem objawów depresji. Madrigal i wsp. [15] opisują zwiększoną ekspresję iNOS w obszarze hipokampu i kory mózgowej w następstwie doświadczanego stresu, a Gałecki i wsp. [16] zwiększoną ekspresję iNOS na poziomie mRNA u chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi. Kim i wsp. [17] ujawnili podwyższony poziom tlenku azotu (NO) w grupie 39 chorych z ZDN, którzy przed rozpoczęciem badania podjęli próbę samobójczą. Autorzy opisali istotnie wyższe stężenie NO w osoczu krwi w wymienionej grupie w porównaniu z chorymi z ZDN, lecz bez prób samobójczych w wywiadzie oraz w porównaniu z osobami zdrowymi.

Zwiększoną ekspresję MPO na poziomie mRNA w grupie chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi ($n = 181$) w porównaniu z grupą osób zdrowych opisali Gałecki i wsp. [18]. Ponadto ten sam zespół, analizując polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) G-463A genu MPO, wykazał różnice w rozkładzie genotypów i częstości alleli między grupą chorych z ZDN a osobami zdrowymi [18]. Homozygota G-463G i allel – 463G występuje istotnie częściej w ZDN. Potwierdza to zależność między obecnością genotypu G-463G i allelu – 463G a ryzykiem zachorowania na depresję.

Uzyskane przez nasz zespół w ciągu kilku ostatnich lat wyniki zostały potwierdzone w metaanalizie przeprowadzonej przez Köhler i wsp. [19].

Stres oksydacyjny/nitrazacyjny

Stres oksydacyjny to stan, w którym dochodzi do zwiększonej aktywności wolnych rodników tlenowych (*reactive oxygen species* – ROS, reaktywnych form tlenu – RFT). Rozwijają się one w następstwie zaburzeń równowagi między produkcją a usuwaniem toksycznych pochodnych tlenu (narastający poziom wolnych rodników i produktów ich reakcji przeważa nad możliwością ich rozkładu). Zaburzenie równowagi znacznego stopnia między układem utleniającym i antyutleniającym może prowadzić do nieodwracalnych zmian w organizmie oraz przyczynić się do uszkodzenia tkanek w różnych stanach chorobowych [20]. Wytwarzane w nadmiarze wolne rodniki tlenowe odgrywają istotną rolę w mechanizmie przewlekłego odczynu zapalnego. Ich nagromadzenie mobilizuje aktywność systemów protekcyjnych [20].

Mózg jest szczególnie podatny na uszkodzenia oksydacyjne. Wynika to z wykorzystywania przez niego dużych ilości tlenu oraz z obecności w jego komórkach dużego poziomu lipidów, w tym nienasyconych kwasów tłuszczowych, z którymi z łatwością wchodzi w reakcję wolne rodniki. Ponadto pewne rejony mózgu człowieka zawierają znaczne ilości jonów metali, a zwłaszcza Fe^{3+} , Cu^{2+} i Zn^{2+} , co sprzyja tworzeniu ROS. W tkankach o.u.n. obserwuje się także niższe stężenie antyoksydantów w porównaniu z innymi narządami [21]. Komórki hipokampu w rejonie CA1 (sektor Sommera) oraz CA4 (sektor Bratza), komórki w rejonie grzbietowo-bocznym prążkownia oraz neurony III i V warstwy kory mózgowej należą do najbardziej czułych na uszkodzenie obszarów [20].

We wcześniejszych naszych pracach wykazaliśmy również osłabienie efektywności pamięci operacyjnej, pamięci deklaratywnej oraz fluencji werbalnej u chorych z depresją w powiązaniu ze zwiększoną ekspresją MDA (dialdehyd malonowy, *malondialdehyde*) [22], NO [23] i grup tiolowych (*thiol protein groups* – TPGs) [24] oraz z obniżeniem wskaźników całkowitego potencjału antyoksydacyjnego (*total antioxidant status* – TAS) [25].

Cytokiny prozapalne i przeciwzapalne

Badania prowadzone w ostatnich latach potwierdzają, że zaburzenia depresyjne, przy braku współchorobowości somatycznej, są powiązane ze wzrostem ośrodkowego i obwodowego stężenia wielu cytokin prozapalnych, w tym głównie: czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) oraz interleukin (*interleukins* – ILs). Zgodnie z „cytokinową teorią depresji” Maesa wskaźniki zapalenia odgrywają kluczową rolę w pojawieniu się objawów tej choroby [26].

Wśród możliwych dróg oddziaływania cytokin na etiologię depresji wymienia się przede wszystkim zmiany w metabolizmie monoamin biogennych: dopaminy, noradrenaliny oraz serotoniny w jądrach śródmózgowia [27]. Ponadto cytokiny prowadzą do nadmiernej sekrecji kortyzolu, bezpośrednio poprzez stymulację osi HPA i pośrednio na drodze modyfikacji wrażliwości receptorów glukokortykoidowych [27].

Szczególne rolę w etiologii w przebiegu ZDN przypisuje się dwóm interleukinom prozapalnym (IL-1 oraz IL-6), a także IL-10, która jest jedną z interleukin przeciwzapalnych [28]. W naszych badaniach [29] nie wykazaliśmy różnic w stężeniu IL-1, IL-6 oraz IL-10 u chorych z pierwszym epizodem depresji oraz leczonych z powodu ZDN, co sugeruje, że dysregulacja poziomu cytokin prozapalnych jest stałą cechą przebiegu depresji.

Z kolei TNF- α wzbudza nadmierny wychwyty zwrotny monoamin, stymuluje patologiczną nadaktywność osi HPA oraz zwiększa aktywnośćIDO, przez co obniża istotnie produkcję serotoniny [30]. TNF- α oraz interleukiny, zarówno na poziomie ośrodkowym, jak i obwodowym, są powiązane z deterioracją poznawczą chorych [31]. W modelu zwierzęcym obserwuje się zdecydowany wzrost poziomu cytokin prozapalnych w odpowiedzi na działający bodziec stresowy, w obszarze kory przedczołowej oraz w rejonie hipokampu [31]. Dodatkowo nadmierna produkcja TNF- α może zaburzać system produkcji melatoniny, co z kolei prowadzi do zaburzenia rytmów dobowych [32].

Oś HPA

Zaburzenia depresyjne pod względem patofizjologicznym przypominają stres prze-wlekły. Zaburzenia w obrębie osi HPA dotyczą 50–75% pacjentów ze zdiagnozowaną dużą depresją. U chorych obserwuje się: podwyższone stężenie glikokortykoidów w osoczu, moczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany dobowego profilu wy-dzielania glikokortykoidów z częstszymi i dłuższymi okresami sekrecji, zwiększone wydzielanie glikokortykoidów w odpowiedzi na ACTH, wzrost objętości przysadki mózgowej oraz nadnerczy [33].

Strukturą mózgu szczególnie podatną na zmiany funkcjonalne indukowane stresem i dysregulacją osi HPA jest hipokamp. Dochodzi wówczas m.in. do spadku ekspresji czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), osłabienia długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long-term potentiation* – LTP) oraz zahamowania neurogenezy w zakręcie zębatym (*dentate gyrus* – DG). Obserwuje się stopniowe zmniejszenie objętości hipokampu w następstwie kolejnych epizodów depresji [34].

Kortykosteroidy wywierają silny negatywny wpływ nie tylko na rejon hipokampu i ciała migdałowatego, ale również na funkcjonowanie kory przedczołowej. U pacjen-tów z tendencją do natrętnego rozpamiętywania przykrych zdarzeń poziom kortyzolu jest wyższy niż w grupie porównawczej osób zdrowych oraz wśród osób z rozpozna-niem depresji, ale niezgłaszających obecności ruminacji [35].

Wspólchorobowość somatyczna

Objawy depresji w grupie pacjentów leczonych somatycznie pozostają często nierozpoznane i nieleczone. Wyniki wielośrodkowych metaanaliz wskazują jed-nak, że obecność objawów depresji koreluje z pogorszeniem ogólnego dobrostanu pacjenta, słabszą odpowiedzią terapeutyczną na leczenie choroby somatycznej oraz zwiększa prawdopodobieństwo ponownej hospitalizacji z powodu pogorszenia stanu somatycznego pacjenta [36].

Zarówno depresja, jak i szereg chorób cywilizacyjnych (nadciśnienie, choroba wieńcowa, cukrzyca, a nawet otępienia) mają wspólne tło immunologiczne. W każdej z wymienionych jednostek chorobowych obserwujemy wzrost aktywności układu od-pornościowego i opisane wyżej, niekorzystne przemiany metaboliczne [37]. Choroby układu krążenia, choroby układu oddechowego, choroby metaboliczne i autoimmu-nologiczne są nie tylko czynnikami ryzyka wystąpienia epizodu depresyjnego, ale również uznawane są za czynnik lekooporności depresji i jedną z istotnych przyczyn nawrotowości epizodów obniżonego nastroju. Wiltink i wsp. [38] wykazali natomiast, że diagnoza depresji jest często powiązana w populacji ogólnej z dyslipidemią, chorobą wieńcową, cukrzycą, a nawet zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca.

Zjawisko to ma jeszcze jeden, niedoceniany aspekt. Z powodu wystąpienia objawów zaburzeń depresyjnych (anhedonia, zniechęcenie, pesymizm, myśli re-zygnacyjne, osłabienie funkcjonowania poznawczego) pacjenci zaprzestają leczenia choroby podstawowej (cukrzyca, chorób układu krążenia), co tworzy w dalszej

perspektywie błędne koło diagnostyczno-terapeutyczne i istotnie pogarsza jakość życia chorych [39].

Zapalenie a funkcje poznawcze

Dysfunkcje poznawcze w przebiegu ZDN opisywane są w badaniach od kilku lat i nie budzą już wątpliwości. Deficyty mogą mieć charakter wybiórczy i łagodny lub uogólniony i znacznie nasilony [40, 41]. Za typowe objawy uznawane są: spowolnienie psychoruchowe, obniżenie efektywności procesów pamięciowych i zdolności uczenia się nowych informacji, osłabienie funkcji uwagi, zdolności wzrokowo-przestrzennych oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej, fluencji słownej, a także tzw. funkcji wykonawczych (m.in. trudności z hamowaniem reakcji, planowaniem i rozwiązywaniem problemów) [40].

W przypadku każdego epizodu depresji, nawet tych o nasileniu łagodnym, dochodzi do obniżenia efektywności funkcji poznawczych. Zjawisko to obserwujemy niezależnie od tego, czy mamy do czynienia jedynie z depresją, czy również ze współchorobowością somatyczną. Dotyczy to np. chorych z diagnozą cukrzycy, POChP czy nadciśnienia [42, 43].

Nadmierna generacja ROS oraz niedostateczna aktywność antyoksydacyjnych mechanizmów obronnych ustroju oraz ośrodkowe reakcje zapalne odgrywają istotną rolę nie tylko w etiologii ZDN, ale także w patogenezie licznych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane czy udary. Podkreśla się również znaczenie wymienionych czynników w powstawaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych [44].

Markery zapalenia a emocje

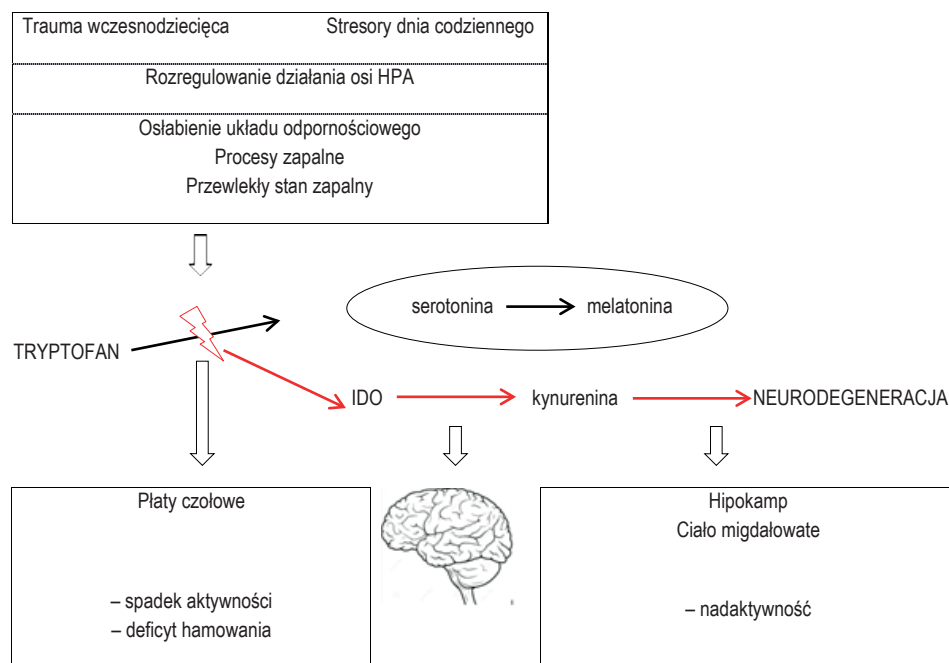
Ostatnie lata pokazują, że za osiowe objawy depresji odpowiadają w jednakowym stopniu zaburzenia w regulacji emocji, dysfunkcje w obrębie układu nagrody, jak i deficyty procesów poznawczych [45]. Przykładem wzajemnych relacji pomiędzy sferą poznawczą a emocjonalną w zaburzeniach depresyjnych nawracających są powtarzające się ruminacje obecne u chorych (oznaczające tendencję do długotrwałego rozpamiętywania negatywnych emocji wraz z ich znaczeniem i realnymi lub przewidywanymi konsekwencjami) [46], a także deficyty w zakresie poznania społecznego [47]. Termin „poznanie społeczne” odnosi się do umiejętności odbioru, identyfikacji i interpretacji bodźców społecznie istotnych (ekspresja emocjonalna twarzy, ton głosu).

Zarówno za deficyty w sferze emocjonalnej, jak i poznawczej odpowiadają te same rejony mózgu, szczególnie wrażliwe na konsekwencje osłabienia obron odpornościowych: obszar przedniego i środkowego zakrętu obręczy, grzbietowo-bocznej oraz brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej, przedniej części wyspy oraz ciała migdałowatego [48]. W modelu funkcjonalnym depresji nadaktywność w obszarze limbicznym (ciało migdałowate, hipokamp, przednia część zakrętu obręczy) nie jest wystarczająco kontrolowana przez przyśrodkową korę płata czołowego w odpowiedzi na bodźce emocjonalne o znaczeniu negatywnym. Bodźce pozytywne wywołują z kolei

nadmierne hamowanie ze strony kory czołowej. Zmniejszona aktywność ciała migdałowatego w odpowiedzi na informacje pozytywne wiązana jest z objawami anhedonii [49].

Podsumowanie

Mobilizacja układu odpornościowego jest wspólnym mianownikiem wielu chorób cywilizacyjnych oraz zaburzeń depresyjnych. U osób cierpiących na te choroby ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego powinno być brane pod uwagę na każdym z etapów diagnozy i leczenia. Możemy zatem spojrzeć na depresję jako na chroniczne przeziębienie organizmu pojawiające się w odpowiedzi na dotykające nas mniejsze lub większe stresory dnia codziennego. Nie bez znaczenia wydaje się również komponent osobowościowy [50] (ryc. 1).



KONSEKWENCJE KLINICZNE

anhedonia
 ruminacje
 depresja
 deficyty typu „cold” (pamięć, uwaga, funkcje wykonawcze)
 deficyty typu „hot” (emocje)
 deficyty w zakresie poznania społecznego

Rycina 1. Model neurorozwojowej teorii depresji [za 50]

Otwarte pozostaje pytanie, jak skutecznie leczyć depresję. Leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) są jednymi z najpowszechniej stosowanych na całym świecie w farmakoterapii zaburzeń depresyjnych nawracających [51]. Jednym z potencjalnych mechanizmów działania wymienionych preparatów może być ich niedoceniany efekt przeciwzapalny i antyoksydacyjny.

Wydaje się, że przyszłością w terapii zaburzeń depresyjnych oraz chorób cywilizacyjnych powinny być preparaty przeciwzapalne. Praca Souzy i wsp. [52] wskazuje, że skuteczną alternatywą w leczeniu depresji mogłoby być nie tylko stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), ale również preparatów cytokinowych o działaniu przeciwzapalnym. Z pewnością, podejmując decyzję o rodzaju stosowanej farmakoterapii przeciwdepresyjnej, należy każdorazowo brać pod uwagę współchorobowość somatyczną jako istotny czynnik wpływający na skuteczność leczenia.

Piśmiennictwo

1. Sousa de RT, Zanetti MV, Brunoni AR, Machado-Vieira R. *Challenging treatment-resistant major depressive disorder: A roadmap for improved therapeutics*. *Curr. Neuropharmacol.* 2015; 13(5): 616–635.
2. DiLuca M, Olesen J. *The cost of brain diseases: A burden or a challenge?* *Neuron.* 2014; 82(6): 1205–1208.
3. Docherty AR, Edwards AC, Yang F, Peterson RE, Sawyers C, Adkins DE i wsp. *Age of onset and family history as indicators of polygenic risk for major depression*. *Depress. Anxiety* 2017; 34(5): 446–452. Doi: 10.1002/da.22607.
4. Kuehner C. *Why is depression more common among women than among men?* *Lancet Psychiatry* 2017; 4(2): 146–158.
5. Leonard BE. *Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology?* *Acta Neuropsychiatr.* 2018; 30(1): 1–16.
6. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. *A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011; 35(3): 676–692.
7. Finnell JE, Wood SK. *Neuroinflammation at the interface of depression and cardiovascular disease: Evidence from rodent models of social stress*. *Neurobiol. Stress.* 2016; 4: 1–14.
8. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. *Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 48: 70–91.
9. Bobińska K, Szemraj J, Czarny P, Galecki P. *Role of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 in the development of recurrent depressive disorder*. *J. Affect. Disord.* 2016; 205: 119–129.
10. Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Thika S, Ruxrungtham K, Carvalho AF, Geffard M i wsp. *Physio-somatic symptoms in schizophrenia: Association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway*. *Metab. Brain Dis.* 2017 Mar 3. Doi: 10.1007/s11011-017-9982-7. [Epub ahead of print].
11. Anderson G. *Editorial: The kynurenine and melatonergic pathways in psychiatric and CNS disorders*. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(8): 947–948.

12. Talarowska M, Bobińska K, Zajączkowska M, Su KP, Maes M, Gałecki P. *Impact of oxidative/nitrosative stress and inflammation on cognitive functions in patients with recurrent depressive disorders*. Med. Sci. Monit. 2014; 20: 110–115.
13. Catena-Dell’Osso M, Bellantuono C, Consoli G, Baroni S, Rotella F, Marazziti D. *Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: A new avenue for antidepressant development?* Curr. Med. Chem. 2011; 18(2): 245–255.
14. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Florkowski A, Gałecka E. *Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment*. Pharmacol. Rep. 2009; 61(3): 436–447.
15. Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Castrillo A, Boscá L i wsp. *Inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after acute restraint stress is regulated by nuclear factor kappaB-mediated mechanisms*. J. Neurochem. 2001; 76: 532–538.
16. Gałecki P, Gałecka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K i wsp. *The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder*. J. Affect. Disord. 2012; 138(3): 360–366.
17. Kim YK, Paik JW, Lee SW, Yoon D, Han C, Lee BH. *Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2006; 30(6): 1091–1096.
18. Gałecki P, Florkowski A, Bobińska K, Śmigielski J, Bieńkiewicz M, Szemraj J. *Functional polymorphism of the myeloperoxidase gene (G-463A) in depressive patients*. Acta Neuropsychiatr. 2010; 5: 218–222.
19. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS i wsp. *Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies*. Acta Psychiatr. Scand. 2017; 135(5): 373–387. Doi: 10.1111/acps.12698.
20. Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Gałecki P i wsp. *Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways*. BMC Med. 2012; 10: 66.
21. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. *Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: Short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems*. Hum. Psychopharmacol. 2007; 22(2): 67–73.
22. Talarowska M, Gałecki P, Maes M, Gardner A, Chamielec M, Orzechowska A i wsp. *Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder*. Mol. Biol. Rep. 2012; 39(5): 5359–5366.
23. Talarowska M, Gałecki P, Maes M, Orzechowska A, Chamielec M, Bartosz G i wsp. *Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder*. Neurosci. Lett. 2012; 510(2): 127–131.
24. Gałecki P, Talarowska M, Bobińska K, Kowalczyk E, Gałecka E, Lewiński A. *Thiol protein groups correlate with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder*. Neuro. Endocrinol. Lett. 2013; 34(8): 780–786.
25. Talarowska M, Gałecki P, Maes M, Bobińska K, Kowalczyk E. *Total antioxidant status correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder*. Neurochem. Res. 2012; 37(8): 1761–1767.
26. Maes M. *Major depression and activation of the inflammatory response system*. Adv. Exp. Med. Biol. 1999; 461: 25–46.
27. Catena-Dell’Osso M, Rotella F, Dell’Osso A, Fagiolini A, Marazziti D. *Inflammation, serotonin and major depression*. Curr. Drug. Targets 2013; 14(5): 571–577.

28. Young JJ, Bruno D, Pomara N. *A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder*. J. Affect. Disord. 2014; 169: 15–20.
29. Talarowska M, Szemraj J, Galecki P. *The role of interleukin genes in the course of depression*. Open Med. (Wars). 2016; 11(1): 41–48.
30. Bobińska K, Galecka E, Szemraj J, Galecki P, Talarowska M. *Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression?* Acta Biochim. Pol. 2017; 64(1): 65–73.
31. Bossù P, Cutuli D, Palladino I, Caporali P, Angelucci F, Laricchiuta D i wsp. *A single intraperitoneal injection of endotoxin in rats induces long-lasting modifications in behavior and brain protein levels of TNF-alpha and IL-18*. J. Neuroinflammation 2012; 9(1): 101.
32. Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, Markus RP. *Pineal melatonin and the innate immune response: The TNF-alpha increase after cesarean section suppress nocturnal melatonin production*. J. Pineal. Res. 2007; 43: 365–371.
33. Hansson PB, Murison R, Lund A, Hammar Å. *Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression*. Scand. J. Psychol. 2015; 56(4): 379–383.
34. Milne AM, MacQueen GM, Hall GB. *Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: An fMRI study*. J. Psychiatry Neurosci. 2012; 37(1): 28–36.
35. Stewart JG, Mazurka R, Bond L, Wynne-Edwards KE, Harkness KL. *Rumination and impaired cortisol recovery following a social stressor in adolescent depression*. J. Abnorm. Child Psychol. 2013; 41(7): 1015–1026.
36. IsHak WW, Collison K, Danovitch I, Shek L, Kharazi P, Kim T i wsp. *Screening for depression in hospitalized medical patients*. J. Hosp. Med. 2017; 12(2): 118–125.
37. Besteher B, Gaser C, Langbein K, Dietzek M, Sauer H, Nenadić I. *Effects of subclinical depression, anxiety and somatization on brain structure in healthy subjects*. J. Affect. Disord. 2017; 215: 111–117.
38. Wiltink J, Beutel ME, Till Y, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T i wsp. *Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population*. J. Affect. Disord. 2011; 130(3): 429–437.
39. Galecki P, Talarowska M, Moczulski D, Bobinska K, Opuchlik K, Galecka E i wsp. *Working memory impairment as a common component in recurrent depressive disorder and certain somatic diseases*. Neuro. Endocrinol. Lett. 2013; 34(5): 436–445.
40. Galecki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. *Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression*. Med. Sci. Monit. 2015; 21: 1535–1547.
41. Carvalho AF, Miskowiak KK, Hyphantis TN, Kohler CA, Alves GS, Bortolato B i wsp. *Cognitive dysfunction in depression – Pathophysiology and novel targets*. CNS Neurol. Disord. Drug. Targets 2014; 13(10): 1819–1835.
42. Talarowska M, Florkowski A, Galecki P, Szemraj J, Zboralski K, Pietras T i wsp. *The impact of psychological variables on the presentation and progress of asthma and patient's cognitive functions*. Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77(6): 554–559.
43. Talarowska M, Florkowski A, Zboralski K, Galecki P. *Cognitive functions and clinical features among diabetic patients in Polish population*. Cent. Eur. J. Med. 2009; 4(4): 467–475.
44. Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C. *Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Neurosci. Lett. 2010; 469(1): 6–10.
45. Talarowska M, Galecki P. *Cognition and emotions in recurrent depressive disorders – The role of inflammation and the kynurenine pathway*. Curr. Pharm. Des. 2016; 22(8): 955–962.

46. Aker M, Harmer C, Landrø NI. *More rumination and less effective emotion regulation in previously depressed women with preserved executive functions.* BMC Psychiatry 2014; 14: 334.
47. Talarowska M, Orzechowska A, Florkowski A, Gałecki P. *Emotional intelligence and working memory in depressive disorders.* Curr. Probl. Psychiatry 2012; 13(2): 82–88.
48. Swartz JR, Prather AA, Hariri AR. *Threat-related amygdala activity is associated with peripheral CRP concentrations in men but not women.* Psychoneuroendocrinology 2017; 78: 93–96.
49. Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, Guionnet S, Bergouignan L, Fossati P. *Brain effects of antidepressants in major depression: A meta-analysis of emotional processing studies.* J. Affect. Disord. 2011; 130(1–2): 66–74.
50. Gałecki P, Talarowska M. *Neurodevelopmental theory of depression.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2018; 80(Pt C): 267–272.
51. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M i wsp. *Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 2013; 69(12): 2095–2101.
52. Souza LC, Jesse CR, Gomes de MG, Viana CE, Mattos E, Silva NC i wsp. *Intracerebroventricular administration of streptozotocin as an experimental approach to depression: Evidence for the involvement of proinflammatory cytokines and indoleamine-2,3-Dioxygenase.* Neurotox. Res. 2017; 31(4): 464–477. Doi: 10.1007/s12640-016-9691-8.

Adres: Monika Talarowska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159
e-mail: talarowskamonika@wp.pl

Otrzymano: 27.04.2017

Zrecenzowano: 25.05.2017

Otrzymano po poprawie: 10.07.2017

Przyjęto do druku: 6.09.2017