

## Stężenie kwasu kynureninowego i wybranych cytokin podczas leczenia przeciwdepresyjnego

The level of kynurenic acid and selected cytokines during antidepressive treatment

Marcin Olajossy<sup>1</sup>, Bartosz Olajossy<sup>2</sup>, Emilia Potembska<sup>1</sup>, Nikodem Skoczeń<sup>1</sup>, Sebastian Wnuk<sup>2</sup>, Ewa Urbańska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2014; 9, 2: 55–61

### Adres do korespondencji:

dr hab. Marcin Olajossy  
II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Głuska 1, 20-439 Lublin  
e-mail: olajossy@o2.pl

### Streszczenie

Przemiany na szlaku kynureninowym oraz cytokiny prozapalne wydają się odgrywać rolę w rozwoju i przebiegu zaburzeń depresyjnych. Przypuszcza się, że cytokiny mogą wpływać na szlak przemian kynurenin w kierunku syntezy toksycznych metabolitów. W badaniu starano się ocenić, czy istnieją różnice w zakresie stężenia kwasu kynureninowego (KYNA) oraz cytokin czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i interleukiny 6 (IL-6) w osoczu pacjentów chorych na ciężką depresję oraz jaki ewentualnie wpływ na wartość tych stężeń ma stosowane leczenie.

**Materiał i metody:** Stężenie KYNA było oznaczane za pomocą wysokowydajnej chromatografii cieczowej (*high-performance liquid chromatography* – HPLC). Do oceny stanu psychicznego stosowano skale MADRS i CGI. Przebadano 30 osób z epizodem ciężkiej depresji według ICD-10.

**Wyniki:** U chorych z ciężkim epizodem depresji występują istotnie niższe wartości KYNA w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Ci sami pacjenci przed leczeniem nie mają znacząco zmienionych wartości cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6. Po terapii nie następują istotne zmiany w stężeniach KYNA i cytokin mimo poprawy klinicznej.

**Wniosek:** Stężenie KYNA w surowicy chorych z ciężkim epizodem depresji może być bardziej czułym markerem niż stężenia cytokin.

**Słowa kluczowe:** kwas kynureninowy, cytokiny, depresja.

### Abstract

Changes in the kynurenic pathway and pro-inflammatory cytokines seem to play a role in the development and course of depressive disorders. It is assumed that cytokines may influence the pathway of changes of kynurenic acid in the direction of synthesis of toxic metabolites. In the study we attempted to evaluate whether there are any differences in the concentrations of kynurenic acid (KYNA), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 6 (IL-6) in the blood serum of patients diagnosed with major depression and tried to determine the influence of the applied treatment on the levels of those concentrations.

**Material and methods:** KYNA level was assessed by means of high-performance liquid chromatography (HPLC). MADRS and CGI scales were used to assess mental state. Thirty patients with an episode of major depression were examined according to ICD-10.

**Results:** Significantly lower values of KYNA can be observed in the blood serum of the patients with an episode of major depression as compared to the healthy group. The same patients do not have significantly changed values of TNF- $\alpha$  and IL-6 cytokines before treatment. No significant changes in the levels of KYNA and cytokines take place after the application of treatment in spite of clinical improvement.

**Conclusions:** The level of KYNA in the blood serum of patients with a major depression episode may be a more sensitive marker than the cytokine levels.

**Key words:** kynurenic acid, cytokines, depression.

### Wstęp

Badacze zajmujący się tematyką depresji zwracają uwagę na rolę kwasu kynureninowego (KYNA) (Myint i Kim 2003) oraz cytokin prozapalnych w rozwoju tego zaburzenia (Dunn

i wsp. 1999; Mikova i wsp. 2001). Myint i Kim (2003) uważają, że w depresji dochodzi do zaburzenia równowagi na szlaku przemian kynureninowego polegającego na przewadze syntezy kwasu chinolinowego (neurodegenerującego) kosztem toru KYNA (neuroprotekcijnego).

Niektórzy badacze (Maes i wsp. 1995; Anisman i wsp. 1999; Służewska i wsp. 1995; Dunjic-Kostic i wsp. 2013) podkreślają rolę takich cytokin, jak: interleukina (IL)-1, IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) w etiologii depresji. Cytokiny prozapalne aktywują indolamino-2,3-dioksygenazę (IDO) oraz kynurenino-3-monooksygenazę (KMO), które zmieniają szlak przemian kynureniny w kierunku syntezy toksycznych metabolitów: 3-hydroksykynureniny (OH-KYNA) oraz kwasu chinolinowego (QUIN) (Myint i Kim 2003; Maes i wsp. 2002; Wichers i Maes 2004). Stymulacja IDO przez cytokiny powoduje również zmniejszenie stężenia tryptofanu (TRP), z czym łączy się istotna redukcja syntezy 5-HT (Heyes i wsp. 1992). Dursun i wsp. (2001) uważają, że zmniejszenie stężenia TRP może mieć działanie depresyjne.

Hipotezę Myint i Kim (2003) dotyczącą zaburzenia równowagi na szlaku przemian kynureniny potwierdzają dane uzyskane przez Olajossy'ego (2010) oraz Myint i wsp. (2007), którzy wykazali, że u chorych na depresję występuje istotne zmniejszenie stężenia KYNA w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach autorzy oceniali stężenie KYNA u chorych na depresję przed leczeniem i w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego (Olajossy 2010; Myint i wsp. 2007). Myint i wsp. (2007) nie stwierdzili istotnego statystycznie wzrostu stężenia KYNA w surowicy po terapii w stosunku do wartości wyjściowych u chorych leczonych różnymi lekami przeciwdepresyjnymi. Podobnie Olajossy (2010) opisuje, że u osób z depresją wzrost stężenia KYNA w surowicy w trakcie terapii elektrowstrząsami (EW) w porównaniu z jego wyjściowymi wartościami jest nieistotny statystycznie.

Ryś i wsp. (2007), Służewska i wsp. (1996) oraz Maes i wsp. (1995) wykazali, że stężenie IL-6 wzrasta w zaburzeniach depresyjnych. Podobnie Crnković i wsp. (2012) oraz Dunjic-Kostic i wsp. (2013) zaobserwowali istotnie większe osoczowe stężenie IL-6 u chorych na depresję niż w grupie osób zdrowych. W badaniu Yoshimury i wsp. (2010) stężenie IL-6 w osoczu u pacjentów z dystymią i zaburzeniami depresyjnymi było znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej.

Odmienne wyniki uzyskali Kubera i wsp. (2000), którzy badali stężenie cytokin w surowicy w ostrym stanie klinicznej depresji i po 6-tygodniowym leczeniu przeciwdepresyjnym. Autorzy ci nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia IL-6, IL-1 oraz IL-1Ra

między pacjentami z ciężką depresją a grupą kontrolną osób zdrowych. Średni wynik według Skali depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS) u pacjentów istotnie się obniżył w ciągu 6 tygodni badania, wskazując na ogólną poprawę, jednakże leczenie przeciwdepresyjne nie miało znaczącego wpływu na stężenie cytokin w surowicy (Kubera i wsp. 2000). Hocaoglu i wsp. (2012) nie zaobserwowali istotnych różnic w stężeniu IL-6, a także TNF- $\alpha$  między pacjentami z depresją a osobami zdrowymi. Z kolei Dunjic-Kostic i wsp. (2013) stwierdzili istotnie mniejsze stężenie TNF- $\alpha$  u pacjentów z depresją niż w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Tuglu i wsp. (2003) stwierdzili istotnie większe stężenie TNF- $\alpha$  w grupie pacjentów z depresją niż w grupie kontrolnej. Odnotowali oni również istotne zmniejszenie stężenia TNF- $\alpha$  w trakcie terapii depresji za pomocą selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). Ponadto autorzy ci zwracają uwagę, że TNF- $\alpha$  może być markerem dużej depresji (*major depressive disorder* – MDD). Maes i wsp. (1995) nie obserwowali natomiast istotnych statystycznie zmian w stężeniu IL-6 podczas terapii depresji fluoksetyną oraz trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi.

O'Brien i wsp. (2006) oraz Modabbernia i wsp. (2013) opisują, że w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej dochodzi do zwiększenia osoczowego stężenia IL-6, IL-8 oraz TNF- $\alpha$  w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zdaniem Modabbernia i wsp. (2013) stężenie IL-6 oraz TNF- $\alpha$  ma tendencję do normalizacji w eutymii. Nie stwierdzono natomiast różnic w stężeniu cytokin między fazą depresyjną i maniacką.

Nieliczne badania poświęcone są powiązaniom KYNA oraz układu immunologicznego (Wang i wsp. 2006; Tizlavicz i wsp. 2011). Wykazano, że KYNA ma zdolność do hamowania stymulowanego lipopolisacharydem (LPS) uwalniania TNF- $\alpha$  (Wang i wsp. 2006). Tizlavicz i wsp. (2011) wskazują, że KYNA zmniejsza sekrecję TNF- $\alpha$  przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej.

Dotychczas nie pojawiły się publikacje podejmujące problem wpływu szlaku kynureninowego na patofizjologię, przebieg i możliwości terapii zaburzeń depresyjnych w powiązaniu z aktywnością elementów układu immunologicznego.

W pracy sformułowano następujące problemy badawcze: czy istnieją różnice w zakresie stężenia KYNA i OH-KYNA oraz cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6 w osoczu u pacjentów z depresją i u osób zdrowych? czy i jakie różnice występują w zakre-

się stężenia KYNA i OH-KYNA oraz cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6 w osoczu u pacjentów z depresją przed leczeniem i po leczeniu? czy i jakie zależności występują między stężeniem KYNA i OH-KYNA a stężeniem cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6 w osoczu u pacjentów z depresją przed leczeniem i po leczeniu?

## Materiał i metody

### Grupa badana

Badanie przeprowadzono w grupie 30 pacjentów w wieku 28–60 lat z rozpoznaniem epizodu ciężkiej depresji bez objawów psychotycznych lub z objawami psychotycznymi według ICD-10 w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego, zaburzenia afektywnego dwubiegunowego z epizodem ciężkiej depresji bez objawów psychotycznych lub z objawami psychotycznymi, hospitalizowanych w Szpitalu Klinicznym. Grupę kontrolną stanowiły 43 osoby zdrowe w wieku 24–62 lat. Komisja ds. Etyki Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego wyraziła zgodę na podjęcie powyższego badania (decyzja KE-0254/3).

### Metody

Krew do badań pobierano z żyły łokciowej w ilości 5 ml „na skrzep” i poddano wirowaniu przez 15 minut z częstością 3500 obrotów na minutę, następnie pobrano supernatant, który zamrożono do temperatury  $-72^{\circ}\text{C}$ .

Ocenę zawartości kwasu KYNA w surowicy przeprowadzono z użyciem chromatografu cieczonego firmy Varian Pro Star model 210 (Kalifornia) w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Odczynniki chemiczne używane w czasie chromatograficznej oceny zawartości KYNA w badanych próbkach pochodziły z firmy Baker B.V. (Deventer, Holandia). Do zamrażania supernatantu użyto chłodziarki niskotemperaturowej Innova U-101. Materiał do analizy przygotowywano za pomocą zmodyfikowanej metody Turskiego i wsp. (1989). Pomiar zawartości KYNA w próbkach wykonano zgodnie z zasadą wysokowydajnej chromatografii

cieczowej (*high-performance liquid chromatography* – HPLC).

Do oznaczania cytokin zastosowano test immunoenzymatyczny ELISA. W trakcie oznaczania TNF- $\alpha$  oraz IL-6 standardy i pozostałe odczynniki przygotowano według zaleceń producenta.

Do oceny nasilenia zaburzeń depresyjnych wykorzystano Skalę depresji Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* – MADRS). Jest to 6-stopniowa skala służąca do oceny depresji, zwłaszcza tzw. typu endogennej, wykazująca dużą zgodność z innymi narzędziami psychometrycznymi do oceny depresji, często stosowana w badaniach klinicznych nad skutecznością stosowanego leczenia. Użyto również Skali ogólnego wrażenia klinicznego (*Clinical Global Impression* – CGI). Jest ona 7-stopniową skalą nasilenia zaburzeń ocenianych na podstawie obserwacji zachowań i odpowiedzi pacjenta w czasie badania. Jej cechami są prostota, rzetelność i trafność.

Jeżeli w każdej z porównywanych grup liczba osób przekracza 30, to założenie normalności rozkładu nie jest założeniem krytycznym z uwagi na centralne twierdzenie graniczne, które mówi, że rozkład z próby jest normalny bez względu na rozkład danej zmiennej w populacji (Stanisz 2006; Francuz i Mackiewicz 2005). Dlatego też w analizowanym przypadku zastosowano test *t*, sprawdzając jednocześnie założenie homogeniczności wariancji i stosując test *t* dla danych homogenicznych lub heterogenicznych.

Ze względu na to, że liczba osób w każdej z badanych grup była większa lub równa 30, zrezygnowano ze sprawdzania normalności rozkładu.

## Wyniki

W pierwszym etapie badań porównano za pomocą testu *t*-Studenta stężenie KYNA, OH-KYNA oraz cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6 w surowicy u pacjentów przed leczeniem i u osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną (tab. 1., 2.). Stężenie KYNA wyrażono w nmol/l, a stężenie TNF- $\alpha$  i IL-6 w pg/ml.

Wyniki analiz wskazują, że osoby zdrowe mają istotnie większe stężenie KYNA niż pa-

Tabela 1. Porównanie stężenia KYNA i OH-KYNA w osoczu pacjentów i osób zdrowych

	Chorzy przed leczeniem		Grupa kontrolna		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	SD	M	SD		
KYNA	4,68	5,46	8,79	3,72	-2,60	0,013
OH-KYNA	71,26	43,41	49,49	34,43	1,67	0,103

Tabela 2. Porównanie stężenia cytokin w osoczu pacjentów i osób zdrowych

	Chorzy przed leczeniem		Grupa kontrolna		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	SD	M	SD		
TNF- $\alpha$	92,91	61,17	107,05	49,13	-0,77	0,445
IL-6	1,01	0,68	1,03	0,61	-0,12	0,903

cji z depresją przed leczeniem. Osoby przed leczeniem nie różnią się istotnie statystycznie od osób zdrowych w zakresie stężenia OH-KYNA.

Pacjenci przed leczeniem nie różnią się istotnie statystycznie od osób zdrowych w zakresie stężenia TNF- $\alpha$  i IL-6. W tabeli 3. zamieszczono wyniki testu *t*-Studenta, z użyciem którego porównano stężenie KYNA i OH-KYNA w osoczu u pacjentów z depresją przed leczeniem i po leczeniu.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia KYNA i OH-KYNA przed leczeniem i po leczeniu. Następnie porównano stężenie cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6 w osoczu u pacjentów z depresją przed leczeniem i po leczeniu (tab. 4.).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia TNF- $\alpha$  i IL-6 u pacjentów przed leczeniem i po leczeniu. W kolejnym etapie badań porównano za pomocą testu *t*-Studenta wyniki uzyskane przez pacjentów przed lecze-

niem i po leczeniu w skalach CGI i MADRS (tab. 5.).

Otrzymane wyniki wskazują, że pacjenci będący przed leczeniem uzyskali istotnie statystycznie wyższe wyniki w skalach CGI i MADRS niż po leczeniu, co oznacza, że pacjenci po leczeniu lepiej funkcjonują oraz mają niższy poziom depresji niż pacjenci przed leczeniem.

W tabeli 6. zamieszczono współczynniki korelacji *r*-Pearsona, na podstawie których określono zależności między stężeniem KYNA i OH-KYNA a stężeniami cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6 w surowicy oraz wynikami w skalach klinicznych CGI i MADRS u pacjentów przed leczeniem i po leczeniu.

Duże stężenie KYNA po leczeniu współwystępuje z dużym stężeniem TNF- $\alpha$  przed leczeniem i po leczeniu. Duże stężenie OH-KYNA po leczeniu łączy się z niskim wynikiem w skali CGI przed leczeniem. Nie stwierdzono istotnych zależności między stężeniem KYNA i OH-KYNA przed leczeniem i po leczeniu a stężeniem pozo-

Tabela 3. Porównanie stężenia KYNA i OH-KYNA w osoczu pacjentów przed leczeniem i po leczeniu przeciwdepresyjnym

	Chorzy przed leczeniem		Chorzy po leczeniu		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	SD	M	SD		
KYNA	4,93	5,82	5,12	3,68	-0,21	0,838
OH-KYNA	74,56	41,17	85,07	61,17	-0,66	0,519

Tabela 4. Porównanie stężenia cytokin w osoczu pacjentów przed leczeniem i po leczeniu przeciwdepresyjnym

	Chorzy przed leczeniem		Chorzy po leczeniu		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	SD	M	SD		
TNF- $\alpha$	97,50	61,86	68,58	56,78	1,78	0,088
IL-6	1,07	0,71	1,02	0,61	0,41	0,688

Tabela 5. Porównanie wyników uzyskanych przez pacjentów z depresją w skalach CGI i MADRS przed leczeniem i po leczeniu przeciwdepresyjnym

	Chorzy przed leczeniem		Chorzy po leczeniu		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	SD	M	SD		
CGI	5,14	0,64	3,28	1,39	8,05	0,001
MADRS	40,62	4,61	26,48	12,39	5,88	0,001

**Tabela 6.** Zależności między stężeniami KYNA i OH-KYNA a cytokinami prozapalnymi i skalami klinicznymi u pacjentów przed leczeniem i po leczeniu

		Stężenie przed leczeniem		Stężenie po leczeniu	
		KYNA	OH-KYNA	KYNA	OH-KYNA
TNF- $\alpha$	przed leczeniem	0,20	-0,17	0,43*	0,13
	po leczeniu	0,13	0,11	0,48*	0,09
IL-6	przed leczeniem	0,28	0,15	0,22	0,29
	po leczeniu	0,40	-0,08	0,34	-0,01
CGI	przed leczeniem	-0,17	0,01	0,05	-0,43*
	po leczeniu	0,01	-0,18	0,16	-0,10
MADRS	przed leczeniem	-0,08	0,26	-0,06	-0,12
	po leczeniu	-0,17	-0,14	0,09	-0,06

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ **Tabela 7.** Zależności między stężeniami TNF- $\alpha$  i IL-6 a skalami klinicznymi u pacjentów przed leczeniem i po leczeniu

		Stężenie przed leczeniem		Stężenie po leczeniu	
		TNF- $\alpha$	IL-6	TNF- $\alpha$	IL-6
CGI	przed leczeniem	-0,04	0,04	0,11	-0,04
	po leczeniu	0,18	-0,11	0,03	0,13
MADRS	przed leczeniem	-0,20	0,09	0,15	-0,19
	po leczeniu	-0,08	-0,17	0,10	0,03

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ 

stałych cytokin oraz wynikami w skalach CGI i MADRS.

W tabeli 7. przedstawiono współczynniki korelacji  $r$ -Pearsona między stężeniami TNF- $\alpha$  i IL-6 a skalami klinicznymi CGI i MADRS u pacjentów przed leczeniem i po leczeniu.

Nie zaobserwowano istotnych zależności między osoczowym stężeniem TNF- $\alpha$  oraz IL-6 a wynikami w skalach CGI i MADRS przed leczeniem i po leczeniu.

Nie badano zależności między stężeniem KYNA, TNF- $\alpha$  i IL-6 a wiekiem, płcią i występowaniem objawów psychiatrycznych. Badanie miało na celu przede wszystkim poszukiwanie związku między stężeniem wyżej wymienionych substancji a ciężkością depresji.

## Omówienie wyników

Otrzymane wyniki wskazują, że pacjenci z depresją mają znacznie mniejsze stężenie KYNA niż osoby zdrowe. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia KYNA przed leczeniem i po leczeniu u pacjentów z depresją. Powyższe wyniki są spójne ze zdaniem Olajosy'ego (2010) oraz Myint i wsp. (2007),

którzy stwierdzili, że u chorych na depresję występuje istotne zmniejszenie stężenia KYNA w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednocześnie badacze ci donoszą o nieistotnym statystycznie zwiększeniu stężenia KYNA u pacjentów po terapii przeciwdepresyjnej (zarówno farmakologicznej, jak i EW), w stosunku do jego wartości przed leczeniem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia OH-KYNA oraz cytokin IL-6 i TNF- $\alpha$  u pacjentów z depresją przed leczeniem i u osób zdrowych oraz u pacjentów z depresją przed terapią i po jej zakończeniu. Wyodrębnione w pracy wyniki ściśle korespondują z danymi z literatury (Kubera i wsp. 2000), wskazującymi na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia IL-6 między pacjentami z ciężką depresją a grupą kontrolną osób zdrowych. Podobne rezultaty uzyskali Hocaoglu i wsp. (2012), którzy nie zaobserwowali istotnych statystycznie różnic w stężeniu IL-6 i TNF- $\alpha$  między pacjentami z depresją a osobami zdrowymi. Opisane wyżej rezultaty są spójne z wynikami uzyskanymi przez Kubera i wsp. (2000), którzy podkreślają, że leczenie przeciwdepresyjne nie

ma znaczącego wpływu na stężenie cytokin w surowicy. Podobne wyniki uzyskali Maes i wsp. (1995), którzy nie obserwowali istotnych statystycznie zmian w stężeniu IL-6 podczas terapii depresji fluoksetyną oraz trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Badania własne nie potwierdziły danych mówiących o tym, że stężenie IL-6 u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi jest większe niż w grupie osób zdrowych (Maes i wsp. 1995; Dunjic-Kostic i wsp. 2013; Ryś i wsp. 2007; Służewska i wsp. 1996; Crnković i wsp. 2012; Yoshimura i wsp. 2010). Odmienne wyniki uzyskali również Dunjic-Kostic i wsp. (2013), którzy stwierdzili istotnie mniejsze stężenie TNF- $\alpha$  u pacjentów z depresją niż w grupie kontrolnej osób zdrowych. Z kolei O'Brien i wsp. (2006) wskazują, że w depresji, w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, dochodzi do zwiększenia osoczowego stężenia IL-6 oraz TNF- $\alpha$  w porównaniu z grupą kontrolną. Uzyskane rezultaty są sprzeczne ze zdaniem Tuglu i wsp. (2003), którzy donoszą o istotnie większym stężeniu TNF- $\alpha$  u osób z depresją w porównaniu z grupą kontrolną oraz wskazują na istotne zmniejszenie stężenia TNF- $\alpha$  w trakcie terapii depresji za pomocą SSRI. Uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie dodatnie zależności między stężeniem KYNA po leczeniu a stężeniem TNF- $\alpha$  w surowicy u pacjentów z depresją zarówno przed leczeniem, jak i po leczeniu. Zależności między stężeniem KYNA i OH-KYNA a IL-6 okazały się nieistotne statystycznie. Otrzymane w pracy wyniki nie potwierdzają rezultatów uzyskanych przez Tiszlavicz i wsp. (2011), którzy wskazują, że KYNA zmniejsza sekrecję TNF- $\alpha$  przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej, oraz zdania Wang i wsp. (2006), którzy uważają, że KYNA ma zdolność hamowania stymulowanego LPS uwalniania TNF- $\alpha$ . Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Pacjenci z depresją przed leczeniem mają istotnie mniejsze stężenie KYNA niż osoby zdrowe.
2. Duże stężenie KYNA po leczeniu współwystępuje z dużym stężeniem TNF- $\alpha$  przed leczeniem i po leczeniu.
3. Stężenie OH-KYNA oraz cytokin TNF- $\alpha$  i IL-6 nie różni się u pacjentów z depresją przed leczeniem i u osób zdrowych.
4. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia KYNA i OH-KYNA oraz cytokin IL-6 i TNF- $\alpha$  u pacjentów z depresją przed leczeniem i po leczeniu.

## Piśmiennictwo

1. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 182-188.
2. Crnković D, Buljan D, Karlović D, Krmek M. Connection between inflammatory markers, antidepressants and depression. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 25-33.
3. Dunjic-Kostic B, Ivkovic M, Radonjic NV, et al. Melancholic and atypical major depression-connection between cytokines, psychopathology and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 43: 1-6.
4. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (eds.). *Cytokines, stress and depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999; 117-127.
5. Dursun SM, Blackburn JR, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonergic hypothesis of depression: bridging the synaptic gap. *Med Hypotheses* 2001; 56: 235-243.
6. Francuz P, Mackiewicz R. *Przewodnik po metodologii i statystyce, nie tylko dla psychologów*. Wydawnictwo KUL, Lublin 2005.
7. Heyes MP, Saito K, Crowley JS, et al. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 1992; 115: 1249-1273.
8. Hocaoglu C, Kural B, Aliyazicioglu R, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and its relationship with lipid parameters in patients with major depression. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 425-430.
9. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, et al. Plasma levels of intraleukin-6, intraleukin-10, and intraleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 237-241.
10. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34: 301-309.
11. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, et al. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan in to kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002; 71: 1837-1848.
12. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, et al. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 203-208.
13. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 15-25.
14. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, et al. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord* 2007; 98: 143-151.
15. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 2003; 61: 519-525.
16. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006; 90: 263-267.
17. Olajossy M. Poziom kwasu kynureninowego w surowicy chorych na depresję leczonych elektrycznie. Rozprawa

- habilitacyjna. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin 2010.
18. Ryś A, Miodek A, Szemraj P i wsp. Interleukina-6 – jej funkcje, wpływ na zaburzenia nastroju i inne procesy chorobowe. *Post Psychiatr Neurol* 2007; 16: 331-334.
  19. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatr Pol* 1996; 30: 771-782.
  20. Służewska A, Rybakowski JK, Laciak M, et al. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762: 474-476.
  21. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft, Kraków 2006.
  22. Tiszlavicz Z, Németh B, Fülöp F, et al. Different inhibitory effects of kynurenic acid and a novel kynurenic acid analogue on tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) production by mononuclear cells, HMGB1 production by monocytes and HNP1-3 secretion by neutrophils. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011; 383: 447-455.
  23. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O i wsp. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 429-433.
  24. Turski WA, Gramsbergen JB, Traitler H, Schwarcz R. Rat brain slices produce and liberate kynurenic acid upon exposure to L-kynurenine. *J Neurochem* 1989; 52: 1629-1636.
  25. Wang J, Simonavicius N, Wu X, et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J Biol Chem* 2006; 281: 22021-22028.
  26. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 11-17.
  27. Yoshimura R, Umene-Nakano W, Hoshuyama T, et al. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 in patients with dysthymic disorder: comparison with age- and sex-matched major depressed patients and healthy controls. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 566-569.