

Wpływ milnacipranu na stężenie TNF α i IL-6 w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu łagodnego przewlekłego stresu

The influence of milnacipran on TNF α and IL-6 serum levels in rats under chronic mild stress

Katarzyna Manikowska¹, Joanna Graff¹, Przemysław Ł. Mikołajczak^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

² Zakład Farmakologii i Fitochemii Instytutu Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu

Streszczenie

Cel pracy. Wyniki licznych prac eksperymentalnych wskazują na występowanie zmian w stężeniu czynników immunologicznych w przebiegu depresji. Ze względu na fakt, że nie wszystkie leki przeciwdepresyjne oddziałują na czynniki immunologiczne, stąd celem niniejszej pracy było zbadanie czy milnacipran, wpływa na stężenie cytokin prozapalnych, takich jak *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) i interleukina-6 (IL-6) w eksperymentalnym modelu depresji. **Materiał i metody.** Materiał do badania stanowiło 80 szczurów samców szczepu Wistar, przechowywanych w standardowych warunkach. Połowa zwierząt była poddawana działaniu czynników stresujących zgodnie z modelem łagodnego przewlekłego stresu (CMS) według Willnera przez 6 tygodni, 40 szczurów niestresowanych stanowiło ogólną grupę kontrolną. Po wywołaniu anhedonii część zwierząt stresowanych i kontrolnych otrzymywała milnacipran (25 mg/kg m.c. raz dziennie przez okres 3 tygodni. W ostatnim dniu doświadczenia ¼ badanych szczurów podano lipopolisacharyd (LPS, 100 μ g/kg m.c., i.p.). Oznaczenie stężenia TNF α i IL-6 w surowicy zwierząt przeprowadzono metodą ELISA. **Wyniki.** Zanotowano wzrost stężenia TNF α i IL-6 u zwierząt stresowanych w porównaniu z grupą zwierząt niestresowanych. Podawanie milnacipranu spowodowało obniżenie stężenia TNF α i IL-6 w grupie zwierząt stresowanych, tak po jednorazowym podaniu LPS, jak i bez stosowania tego dodatkowego stresora. Stwierdzono także zmniejszenie stężenia IL-6 u zwierząt niestresowanych. **Wnioski.** Otrzymane wyniki potwierdzają występowanie podwyższenia stężenia prozapalnych cytokin w doświadczalnie wywołanej depresji, jak również wskazują na możliwy immunosupresyjny wpływ milnacipranu na podniesione chronicznym stresem i lipopolisacharydem poziomy tych cytokin. (*Farm Współ* 2017; 10: 223-229)

Słowa kluczowe: depresja, leki przeciwdepresyjne, cytokiny

Summary

Background. It is known that etiology of depression is related to disturbances in levels of immunological factors. Due to the fact that not all antidepressants may affect the immunological system, therefore the aim of this study was to find out the effect of milnacipran, noradrenalin and serotonin reuptake inhibitor, on the level of tumor necrosis factor alpha (TNF α) and interleukin-6 (IL-6) in blood of rats in experimental model of depression. **Material and methods.** The study material comprised of 80 white male Wistar rats, placed in the standard conditions. The animals were divided into two groups. One group was subjected to chronic mild stress (CMS), according to Willner's method, for six weeks and another was a control group. Following the development of anhedonia, part of stressed and control rats were treated with milnacipran (25 mg/kg p.o., once daily) for three weeks. In the last day of the experiment, a lipopolysaccharide (LPS, 100 μ g/kg b.w., i.p.) was injected to 25% of rats and TNF- α and IL-6 blood levels were assayed with ELISA. **Results.** The results indicated a significant increase of TNF and IL-6 levels in stressed animals when compared with non-stressed (control) group. Treatment with

milnacipran resulted in significant lowering of TNF and IL-6 levels both in LPS-treated or LPS-untreated animals. There was also a decrease of IL-6 concentration in non-stressed, control groups. **Conclusions.** The results confirm the increase of proinflammatory cytokines in blood of rats with experimentally induced depression and show the immunosuppressive effect of milnacipran expressed by lowering of TNF and IL-6 levels in stressed animals. (*Farm Współ* 2017; 10: 223-229)

Keywords: *depression, antidepressants, cytokines*

Wstęp

Wiadomym jest, że w chorobie afektywnej jedno-biegunowej (depresji) dochodzi do zaburzenia wydzielania takich neuroprzekaźników jak noradrenalina, serotonina czy dopamina [1]. Ponadto nadreaktywności ulega także tzw. „oś stresowa”, czyli zmiana czynności wydzielniczej podwzgórza, przysadki i kory nadnerczy [2]. Uważa się także, że depresji towarzyszy stan zwiększonej aktywności układu odpornościowego, co skorelowano z podwyższonymi stężeniami we krwi obwodowej tak prozapalnych cytokin np. TNF α , IL-1, IL-6 jak i przeciwzapalnych np. IL-10 [3,4].

Wyniki badań obejmujących zarówno chorych na depresję jak i prowadzonych w warunkach eksperymentalnych potwierdzają istnienie wzajemnych zależności pomiędzy czynnikami immunologicznymi a depresją, podlegających modulacji przez stosowanie leków przeciwdepresyjnych [5,6].

Jednym z leków przeciwdepresyjnych jest milnacipran, który jest przedstawicielem grupy leków przeciwdepresyjnych blokujących wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny (SNRI) ze szczeliny synaptycznej, wykazując podobny profil farmakologiczny do trójcyclicznych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Należy jednak podkreślić, że w przeciwieństwie do nich nie oddziałuje z innymi układami neuroprzekaźnikowymi, bowiem nie wykazuje np. aktywności cholinolitycznej ani α_1 -adrenolitycznej, tym samym nie wywołując typowych dla TLPD objawów niepożądanych [7].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy było zbadanie czy milnacipran wpływa na stężenie cytokin prozapalnych, takich jak *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) i interleukina-6 (IL-6) w eksperymentalnym modelu depresji.

Materiał i metody

Zwierzęta

Materiał stanowiło 80 szczurów, samców, stado niekrewniacze Wistar. Zwierzęta o początkowej masie

ciała 230 ± 15 g przebywały w warunkach standardowych tj. w pomieszczeniach o temp. $22^\circ \pm 2^\circ\text{C}$, wilgotności około 55%, przy zachowanym 12-godzinnym cyklu dobowym. Każdego szczura umieszczono pojedynczo w odrębnej klatce. Szczury karmione były standardową paszą Labofeed i miały nieograniczony dostęp do wody pitnej – z wyjątkiem określonych przedziałów czasowych, przeznaczonych na badania behawioralne. Zwierzęta poddawane działaniu czynników stresujących przebywały w osobnym pomieszczeniu w porównaniu do zwierząt niestresowanych.

Leki i substancje użyte w doświadczeniu

Milnacipran (IXEL, kapsułki 25 mg, Pierre Fabre Medicament, Francja) był przyrządzany jako zawiesina w 1% metylocelulozie o stężeniu 25 mg/10 ml i podawany 1 raz dziennie w dawce 25 mg/kg m.c.; zwierzęta stanowiące kontrolę otrzymywały równoważną ilość 1% metylocelulozy; lipopolisacharyd z *Escherichia coli* – serotyp 026:B6 (Sigma Chemical Co., Sigma-Aldrich Chemie GmbH) został rozpuszczony w soli fizjologicznej i podany dootrzewnowo, jednorazowo w dawce 100 $\mu\text{g/kg}$ m.c.; sól fizjologiczna (0,9% NaCl).

Metody badań farmakodynamicznych

Wywołanie anhedonii metodą łagodnego przewlekłego stresu (CMS)

W zaplanowanym doświadczeniu wykorzystany został zwierzęcy model przewlekłego łagodnego stresowania wg Willnera [8], uznawany powszechnie w piśmiennictwie za najodpowiedniejszy i dający najbardziej wiarygodne i powtarzalne wyniki czynników świadczących o rozwoju depresji. W oparciu o tę metodę zwierzęta badane podzielono na dwie podstawowe grupy liczące po 40 sztuk. Jedną grupę zwierząt umieszczono w osobnym pomieszczeniu w pojedynczych klatkach i poddawano długotrwałemu stresowi przez okres 6 tygodni za pomocą takich czynników stresogennych jak (jednego dnia tylko jeden czynnik): parowanie zwierząt, polewanie 200 ml wody, okresowy brak dostępu do wody i pokarmu, odwrócenie rytmu

dobowego, kilkugodzinne narażenie na działanie lampy stroboskopowej o częstotliwości błysków 150 błysków/min., okresowy przechyl klatek pod kątem 45° wg typowego schematu stosowanego w tej metodzie. Pozwoliło to na uzyskanie u zwierząt stanu stresowego, w którym za osiowy objaw depresji u zwierząt uznaje się powstanie objawu zmniejszenia ilości wypijanego roztworu sacharozy, kojarzonego z anhedonią.

Rozwój anhedonii u zwierząt stresowanych kontrolowano raz w tygodniu, przez pomiar ilości wypijanego przez szczury w ciągu godziny 1% roztworu sacharozy. Butelki z roztworem ważono, następnie podawano szczurom, które uprzednio pozbawiono dostępu do wody i pożywienia. Po godzinie butelki zabierano do ponownego zważenia. Na podstawie różnicy mas obliczano ilość wypitego płynu.

Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta niestresowane, które przebywały w analogicznych warunkach dla szczurów poddanych procedurze CMS.

Badanie efektu przeciwdepresyjnego milnacipranu u zwierząt z doświadczalnie wywołaną anhedonią

Po upływie 6-tygodniowego okresu stresowania i wytworzeniu anhedonii, tak szczury poddane procedurze CMS jak i zwierzęta kontrolne rozdzielono na dalsze dwie podgrupy. Zwierzętom stresowanym jednej podgrupy dodatkowo podawano milnacipran (S-M). Zwierzęta stresowane drugiej podgrupy otrzymywały *vehiculum* (S-VEH) (1% metylceluloza). Obie podgrupy szczurów kontrolnych podzielono w taki sam sposób i prowadzono analogiczne postępowanie. Po trzech tygodniach podawania leku, na dwie godziny przed dekapitacją każdą podgrupę, tj. S-M i S-VEH oraz NS-M i NS-VEH ponownie podzielono na dwie części, z których jednej podano dootrzewnowo LPS w dawce 100µg/kg m.c. (S-M-LPS, NS-M-LPS, S-VEH-LPS, NS-VEH-LPS), natomiast drugiej podano jednorazowo *placebo* (sól fizjologiczną-SOL) (S-M-SOL, NS-M-SOL, S-VEH-SOL, NS-VEH-SOL).

Po dekapitacji pobrano krew, odwirowano ją w wirówce o częstotliwości 4000 obr./min przez okres 15 min. Następnie oddzielono surowicę i zamrożono w temp. -80°C.

Metody badań biochemicznych

Oznaczenie poziomu TNFα i IL-6 metodą ELISA

Badania biochemiczne przeprowadzono metodą ELISA (ang. *Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay*) z wykorzystaniem testów (zastawów) immunologicz-

nych – typu „Quantikine Rat TNFα” i „Quantikine Rat IL-6” produkcji R&D System, Inc. USA. Testy te zawierały rekombinowane TNFα i IL-6 z *Escherichia coli* i przeciwciała przeciw szczurzym TNFα i IL-6. Dany test pozwala określać ilościowo szczurzą cytokinę na podstawie pomiaru absorbancji gotowych kompleksów TNFα i IL-6 z przeciwciałami. Stężenie TNFα i IL-6 odczytywano z krzywej wzorcowej.

Obliczenia statystyczne

Wyniki przedstawiono w formie średnich ± SEM. W analizie statystycznej posłużono się programem Statistica 8.1, dostępnym w systemie operacyjnym Windows XP. Obliczenia wykonano za pomocą analizy wariacji jedno- (ANOVA I) i dwuczynnikowej z powtórzeniami (ANOVA II) oraz testu Duncana (post-hoc test) dla zmiennych niezależnych i zależnych. Jako istotne różnice średnich przyjęto wyniki dla poziomu prawdopodobieństwa $p < 0,05$.

Badania przeprowadzono zgodnie z wymaganiami obowiązującego prawa i zezwoleniem wydanym przez Lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu.

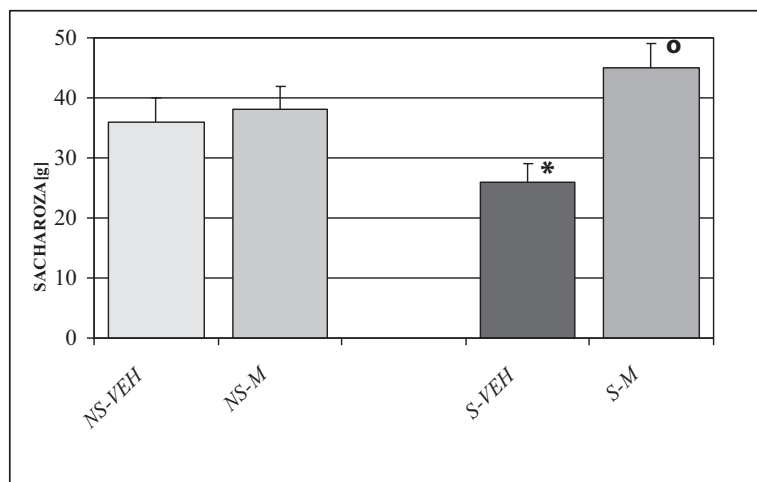
Wyniki

Wpływ milnacipranu podawanego wielokrotnie na stan anhedonii

Zmiany stanu anhedonii oceniano na podstawie cotygodniowego pomiaru wypijanego przez szczury 1% roztworu sacharozy.

Zauważono, że podawanie 3-tygodniowe milnacipranu wywołało zmiany w ilości spożywanego roztworu cukru (ANOVA $F(3,42) = 4,22$, $p < 0,05$). Stwierdzono, że szczury S-VEH (26 ± 3 g) wypijały znacznie mniejszą ilość podawanego roztworu cukru w porównaniu do grupy kontrolnej NS-VEH (36 ± 4 g) ($p < 0,05$). Podawanie leku szczurom stresowanym (S-M) spowodowało wzrost ilości wypijanego roztworu sacharozy (45 ± 4 g) w porównaniu do grupy kontrolnej S-VEH (26 ± 3 g) ($p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast takiego efektu podawania leku u zwierząt NS-M (38 ± 4 g) w stosunku do grupy NS-VEH (36 ± 4 g) ($p > 0,05$) (rycina 1).

W grupie zwierząt niestresowanych zmiany poziomu wypijanego roztworu sacharozy nie przekroczyły poziomu znamienności statystycznej.



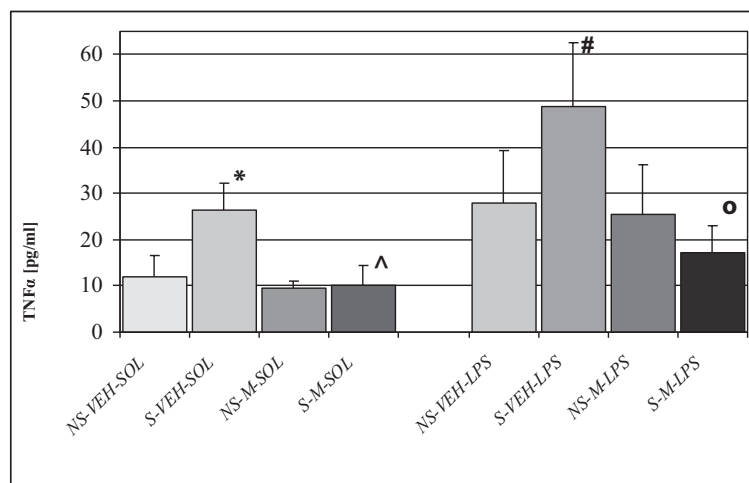
Rycina 1. Wpływ milnacipranu podawanego (25 mg/kg m.c. p.o.) przez 21 dni na ilość wypijanego 1% roztworu sacharozy

NS-VEH - szczury niestresowane, którym podawano 1% metylocelulozę; NS-M - szczury niestresowane, którym podawano milnacipran
S-VEH - szczury stresowane, którym podawano 1% metylocelulozę; S-M - szczury stresowane, którym podawano milnacipran

* - S-VEH vs. NS-VEH, $p < 0,05$; ° - S-M vs. S-VEH, $p < 0,05$

Figure 1. The influence of chronic (21 days) milnacipran (25 mg/kg b.w., p.o.) administration on 1% saccharose solution consumption

NS-VEH - non-stressed rats receiving 1% methylcellulose; NS-M - non-stressed rats receiving milnacipran
S-VEH - stressed rats receiving 1% methylcellulose; S-M - stressed rats receiving milnacipran



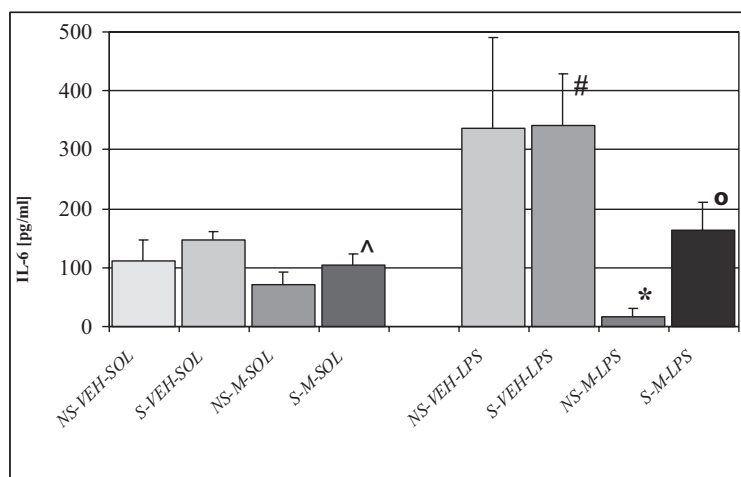
Rycina 2. Wpływ milnacipranu podawanego (25 mg/kg m.c. p.o.) przez 21 dni na stężenie TNFα w surowicy krwi zwierząt

NS-VEH-SOL - szczury niestresowane, którym podawano 1% metylocelulozę + 0,9% NaCl; S-VEH-SOL - szczury stresowane, którym podawano 1% metylocelulozę + 0,9% NaCl; NS-M-SOL - szczury niestresowane, którym podawano milnacipran + 0,9% NaCl; S-M-SOL - szczury stresowane, którym podawano milnacipran + 0,9% NaCl; NS-VEH-LPS - szczury niestresowane, którym podawano 1% metylocelulozę + LPS; S-VEH-LPS - szczury stresowane, którym podawano 1% metylocelulozę + LPS; NS-M-LPS - szczury niestresowane, którym podawano milnacipran + LPS; S-M-LPS - szczury stresowane, którym podawano milnacipran + LPS

* - S-VEH-SOL vs. NS-VEH-SOL, $p < 0,05$; # - S-VEH-LPS vs. S-VEH-SOL, $p < 0,05$; ° - S-M-LPS vs. S-VEH-LPS, $p < 0,05$

Figure 2. The influence of chronic (21 days) milnacipran (25 mg/kg b.w., p.o.) administration on the concentration of TNFα in the blood of rats.

NS-VEH-SOL - non-stressed rats receiving 1% methylcellulose + 0.9% NaCl; S-VEH-SOL - stressed rats receiving 1% methylcellulose + 0.9% NaCl; NS-M-SOL - non-stressed rats receiving milnacipran + 0.9% NaCl; S-M-SOL - stressed rats receiving milnacipran + 0.9% NaCl
NS-VEH-LPS - non-stressed rats receiving 1% methylcellulose + LPS; S-VEH-LPS - stressed rats receiving 1% methylcellulose + LPS
NS-M-LPS - non-stressed rats receiving milnacipran + LPS; S-M-LPS - stressed rats receiving milnacipran + LPS



Rycina 3. Wpływ milnacipranu podawanego (25 mg/kg m.c. p.o.) przez 21 dni na stężenie IL-6 w surowicy krwi zwierząt

NS-VEH-SOL - szczury niestresowane, którym podawano 1% metylcelulozę + 0,9% NaCl; S-VEH-SOL - szczury stresowane, którym podawano 1% metylcelulozę + 0,9% NaCl; NS-M-SOL - szczury niestresowane, którym podawano milnacipran + 0,9% NaCl; S-M-SOL - szczury stresowane, którym podawano milnacipran + 0,9% NaCl; NS-VEH-LPS - szczury niestresowane, którym podawano 1% metylcelulozę + LPS; S-VEH-LPS - szczury stresowane, którym podawano 1% metylcelulozę + LPS; NS-M-LPS - szczury niestresowane, którym podawano milnacipran + LPS; S-M-LPS - szczury stresowane, którym podawano milnacipran + LPS

^ - S-M-SOL vs. S-VEH-SOL, $p < 0,05$; # - S-VEH-LPS vs. S-VEH-SOL, $p < 0,05$; * - NS-M-LPS vs. NS-VEH-LPS, $p < 0,05$

° - S-M-LPS vs. S-VEH-LPS, $p < 0,05$

Figure 3. The influence of chronic (21 days) milnacipran (25 mg/kg b.w. p.o.) administration on the concentration of IL-6 in the blood of rats

NS-VEH-SOL - non-stressed rats receiving 1% methylcellulose + 0.9% NaCl; S-VEH-SOL - stressed rats receiving 1% methylcellulose + 0.9% NaCl; NS-M-SOL non-stressed rats receiving milnacipran + 0.9% NaCl; S-M-SOL - stressed rats receiving milnacipran + 0.9% NaCl; NS-VEH-LPS - non-stressed rats receiving 1% methylcellulose + LPS; S-VEH-LPS - stressed rats receiving 1% methylcellulose + LPS; NS-M-LPS - non-stressed rats receiving milnacipran + LPS; S-M-LPS - stressed rats receiving milnacipran + LPS

Wpływ milnacipranu po łącznym podaniu z LPS na stężenie TNF- α i IL-6

U zwierząt poziom cytokin jest bardzo niski, dlatego dla określenia ich zmian konieczne jest zastosowanie lipopolisacharydu (LPS), jako czynnika podwyższającego poziom tej cytokiny. Co więcej, zastosowanie LPS jako czynnika stresującego pozwala na dodatkowe określenie profilu farmakologicznego badanego leku.

Oceniając wpływ milnacipranu na stężenie TNF α stwierdzono występowanie ogólnej zmienności (ANOVA $F(7,39) = 3,37$, $p < 0,01$) (rycina 2). Stwierdzono statystycznie istotne podwyższenie stężenia TNF α w grupie zwierząt stresowanych (S-VEH-SOL) w porównaniu do zwierząt niestresowanych (NS-VEH-SOL) ($p < 0,05$). Podanie LPS-u pogłębiło ten efekt. Przewlekłe podawanie milnacipranu spowodowało obniżenie stężenia tej cytokiny, szczególnie w grupie zwierząt stresowanych (S-M-SOL), oraz w grupie po podaniu dodatkowego stresora, jakim jest LPS

Oceniając wpływ milnacipranu na stężenie

IL-6 stwierdzono występowanie ogólnej zmienności (ANOVA $F(7,39) = 4,73$, $p < 0,001$) (rycina 3). Stężenie IL-6, było również wyższe w grupie zwierząt stresowanych (S-VEH-SOL) w porównaniu do kontrolnych zwierząt niestresowanych (NS-VEH-SOL), a szczególnie istotny wzrost poziomu tej cytokiny zanotowano u zwierząt stresowanych, którym podano LPS (S-VEH-LPS) ($p < 0,05$). Milnacipran podawany przewlekłe spowodował znaczące obniżenie stężenia IL-6 zarówno w grupie zwierząt stresowanych (S-M-SOL), jak i stresowanych poddanych działaniu LPS (S-M-LPS).

Omówienie wyników

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że 6-tygodniowe działanie różnych czynników stresujących stosowanych w modelu łagodnego przewlekłego stresu (CMS) na szczury stresowane (S-VEH) wywołało zmiany odruchu picia roztworu sacharozy u tych szczurów w porównaniu do grupy kontrolnej (NS-VEH). Można więc stwierdzić, iż w warunkach modelowych stosowania łagodnego przewlekłego

stresu szczury te przejawiały zachowanie określone mianem anhedonii, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów [8,9].

Zauważono również, że podawanie 3-tygodniowe milnacipranu wywołało zmiany w ilości spożywanego roztworu cukru. Stwierdzono bowiem, że podawanie leku szczurom stresowanym spowodowało wzrost ilości wypijanego roztworu sacharozy w porównaniu do grupy kontrolnej. Wynikałoby stąd, że milnacipran po okresie 3 tygodni podawania przejawia działanie przeciwdepresyjne podobnie jak klasyczne leki przeciwdepresyjne stosowane przez podobny okres w takim samym modelu doświadczalnym. Wykorzystując model CMS badano także skuteczność innych leków m. in. SSRI (fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny, citalopramu i escitalopramu), TLPD (imipraminy), SNRI (duloksetyny), selektywnych NRI (maprotyliny), inhibitorów MAO-A, atypowych leków przeciwdepresyjnych takich jak mianseryna, a rezultatem tych badań było odwrócenie stanu anhedonii u stresowanych osobników [10,11].

Wiadomo, że istnieją analogie pomiędzy zjawiskiem ostrej reakcji stresowej jak i ostrej reakcji zapalnej wyrażonej odpowiedzią immunologiczną, co skutkuje wzrostem poziomów cytokin prozapalnych np. TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 czy produkcją białek ostrej fazy [12]. Sądzi się też, że o ile ostre reakcje stresowe w większości przypadków wzmagają odpowiedź immunologiczną, o tyle efekt oddziaływania chronicznego stresu ma zdolność hamowania odpowiedzi immunologicznej [13]. Należy wspomnieć, że istnieje pogląd, iż w podobnych modelach doświadczalnych do stosowanego w niniejszej pracy bez stosowania ostrego stresora trudno jest wykazać wpływ modulacyjny leków przeciwdepresyjnych na poziomy cytokin [14]. Stąd zastosowanie jednorazowego LPS jako czynnika indukującego ostrą odpowiedź immunologiczną, związaną z propagacją ostrej reakcji zapalnej jak i działania ostrego stresu wydawało się celowe.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że podawanie wielokrotne milnacipranu oraz jednorazowo LPS szczurom stresowanym i niestresowanym wywołało zmiany poziomów TNF α . Zauważono bowiem, że u szczurów poddanych łagodnemu przewlekłemu stresowi, którym podawano milnacipran

oraz zastosowano LPS poziomy TNF α uległy znamiennej obniżeniu. Podobny efekt zauważono w obu grupach zwierząt oceniając zmiany IL-6. Wynika stąd, że podawanie leku znamienne chroniło zwierzęta przed skutkami stosowania LPS jako ostrego stresora. Działanie obniżające stężenia cytokin prozapalnych zanotowano również w grupach zwierząt niepoddanych działaniu LPS, co pozostaje w zgodzie z wynikami ostatnio przeprowadzonych badań z wykorzystaniem milnacipranu u pacjentów z depresją [15]. Jest to również zgodne z wynikami prac wielu autorów, którzy wykazali, że podawanie długotrwałe większości leków przeciwdepresyjnych obniża podwyższone stężenia we krwi prozapalnych cytokin [16,17].

Tym samym w tym względzie profil działania immunofarmakologicznego milnacipranu przypomina klasyczne leki przeciwdepresyjne (imipramina) czy tzw. niektóre nietypowe (tianeptyna) [18,19]. Wynikałoby stąd, że być może taki profil farmakologiczny badanego leku jest związany z wpływem na wychwyt zwrotny noradrenaliny i/lub oddziaływaniem poprzez receptory adrenergiczne, co postulują niektórzy autorzy [20].

Taka hipoteza jednakże wymaga dalszych szerszych badań nad współzależnością układu immunologicznego i neuroprzebiegu w mechanizmie działania milnacipranu.

Wnioski

Uzyskane wyniki potwierdzają fakt podwyższenia stężenia cytokin prozapalnych we krwi obwodowej szczurów w doświadczalnie wywołanej depresji. Przewlekłe podawanie milnacipranu normalizuje podwyższone stresem jak również LPS-em stężenie tych cytokin, co może świadczyć o immunosupresyjnym działaniu tego leku.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

✉ Katarzyna Manikowska
Katedra i Zakład Farmakologii UM
ul. Rokietnicka 5a; 60-806 Poznań,
☎ (+48 61) 854 72 57
✉ kmanikowska@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. De La Garza R. Endotoxin- or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29:761-70.
2. Soygur H, Palaoglu O, Akarsu ES, et al. Interleukin-6 levels and HPA axis activation in breast cancer patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1242-7.
3. Raison Ch, Capuron L, Miller A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.
4. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(1):4-20.
5. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:201-17.
6. Eller T, Vasar V, Shlik J, et al. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:445-50.
7. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, et al. Efficacy and tolerability of milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2008;22(7):587-602.
8. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology.* 2005;52:90-110.
9. Rygula R, Abumaia N, Flugge G, et al. Anhedonia and motivational deficit in rats: impact of chronic social stress. *Behav Brain Res.* 2005;162:127-34.
10. Jayatissa M, Bisgaard Ch, Tingstro A, et al. Hippocampal Cytogenesis Correlates to Escitalopram-Mediated Recovery in a Chronic Mild Stress Rat Model of Depression. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:2395-404.
11. Casarotto P, Andreatini R. Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17:735-42.
12. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, et al. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12:255-69.
13. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 2000;886:172-89.
14. Nishida A, Hisaoka K, Zensho H, et al. Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders. *Int J Immunopharmacol.* 2002;2:1619-26.
15. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, et al. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:722-6.
16. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, et al. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy. *Clin Dev Immunol.* 2007;76396:1-6.
17. Taler M, Gil-Ad I, Lomnitski L, et al. Immunomodulatory effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on human T lymphocyte function and gene expression. *Eur Neuropsychopharmacology.* 2007;17:774-80.
18. Castanon N, Medina C, Mormede C, et al. Chronic administration of tianeptine balances lipopolysaccharide-induced expression of cytokines in the spleen and hypothalamus of rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:778-90.
19. Dunn A, Swiergiel A, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29:891-909.
20. Kitaichi Y, Inoue T, Izumi T. Subchronic milnacipran treatment increases basal extracellular noradrenaline concentrations in the medial prefrontal cortex of rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;520:37-42.