

Received: 2011.02.08
Accepted: 2011.03.24
Published: 2011.04.18

Mózg i cytokiny – wspólne podłoże depresji, otyłości i chorób układu krążenia?

The brain and cytokines – the mutual origin of depression, obesity and cardiovascular diseases?

Marcin Ufnal¹, Dorota Wolynczyk-Gmaj²

¹ Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Coraz więcej badań wskazuje na główną rolę mózgu w regulacji układu krążenia oraz bilansu energetycznego organizmu. W ostatnich latach wykazano, że wspólną cechą chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca oraz depresja jest wzrost stężenia cytokin zapalnych we krwi, w tkankach i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badania kliniczne oraz prace doświadczalnie wykazały, że zarówno cytokiny uwalniane na obwodzie, jak i te syntetyzowane w mózgu zmieniają neurotransmisję w różnych obszarach mózgu. Ponadto wykazano, że obniżenie nastroju, zaburzenia regulacji układu krążenia oraz zaburzenia bilansu energetycznego występują po podaniu związków prozapalnych w celach terapeutycznych u ludzi, a doświadczalnie u zwierząt. W badaniach prowadzonych na zwierzęcym modelu depresji, poza-walowej niewydolności serca oraz otyłości udowodniono, że podanie antagonistów lub nokautowanie genów mediatorów zapalnych może zahamować rozwój patologicznych objawów oraz poprawić funkcjonowanie układów organizmu u badanych zwierząt. W pracy omówiono badania eksperymentalne i kliniczne, których wyniki wskazują na istotny wpływ mediatorów zapalnych na funkcje mózgu związane z regulacją nastroju, układu krążenia oraz bilansu energetycznego.

Słowa kluczowe:

cytokiny • mózg • stan zapalny • depresja • otyłość • nadciśnienie tętnicze • niewydolność serca • choroby układu krążenia

Summary

Accumulating evidence points to a pivotal role of the brain in the regulation of the circulatory system and energy balance. It has also been found that common civilization diseases such as depression, obesity, hypertension, myocardial infarction or heart failure are accompanied by an increase in concentration of inflammatory mediators in the blood, cerebrospinal fluid and various tissues. Recent studies have revealed that inflammatory mediators that are synthesized peripherally or in the brain may affect the nervous regulation of animal body systems. For example, it has been found that non-specific pro-inflammatory stimuli as well as treatment with several cytokines may cause depressive behavior, disturbances in energy balance and alterations in the circulatory system. On the other hand, knockout of genes for pro-inflammatory cytokines or administration of anti-inflammatory mediators may normalize the pathological changes. In the present manuscript we will review studies that imply the common neuroinflammatory pathogenesis of cardiovascular diseases, depression and energy balance disorders.

Key words:

cytokines • brain • inflammation • cardiovascular diseases • depression • obesity • hypertension • myocardial infarction • heart failure

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=939284>**Word count:** 2842**Tables:** –**Figures:** –**References:** 106**Adres autora:** dr n. med. Marcin Ufnal, Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa; e-mail: mufnal@wum.edu.pl**Wykaz skrótów:** **ACC** – przednia część kory obręczy; **Ang II** – angiotensyna II; **BOLD** – intensywność sygnału zależna od natlenienia (blood-oxygen-level-dependent); **CNTF** – rzęskowy czynnik neurotropowy; **fMRI** – funkcjonalny magnetyczny rezonans jądrowy; **HPA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza; **IFN- α** – interferon alfa; **IL-1, -6** – interleukiny 1,6; **IL-1ra** – antagonist receptoru interleukiny 1; **IL-1 β** – interleukina 1beta; **IL-10, -11** – interleukiny 10, 11; **LIF** – czynnik hamujący białaczkę; **LPS** – lipopolisacharyd; **NTS** – jądro pasma samotnego; **PET** – pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa; **PVN** – jądro przykomorowe podwzgórze; **RVLM** – dogłowy obszar brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego; **SON** – jądro nadwzrostkowe podwzgórze; **SPECT** – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów alfa, kachektyna.

WPROWADZENIE

W ciągu dwóch i pół tysiąca lat rozwój nauk medycznych zmieniał postrzeganie funkcji mózgu od narządu chłodzącego krew (Hipokrates, 460–370 p.n.e.) przez siedzibę myśli, wrażeń i ruchów zamierzonych (Galen, 130–200 n.e) do nadrzędnego ośrodka kontroli większości procesów życiowych. Przełom w rozumieniu roli mózgu nastąpił w XX wieku, który nazwano „wiekiem mózgu”. Prowadzone w tym czasie badania eksperymentalne i kliniczne wykazały, że mózg jest odpowiedzialny za prawidłowe funkcjonowanie niemal wszystkich układów organizmu. Ponadto zaobserwowano, że zaburzenia neurotransmisji w określonych obszarach mózgu towarzyszą, a w wielu przypadkach mogą być źródłem powszechnie występujących chorób, m.in. zaburzeń psychicznych, chorób układu krążenia czy otyłości [85].

Oslabienie apetytu, zaburzenia pracy serca oraz obniżony nastrój należą do typowych, opisywanych od dziesięcioleci objawów towarzyszących stanowi zapalnemu, zarówno w ostrych zakażeniach, jak i w chorobach przewlekłych. Jednak dopiero prowadzone w ostatnich latach badania dostarczyły bezpośrednich dowodów na to, że mediatorzy stanu zapalnego mają istotny wpływ na nastrój, regulację układu krążenia oraz bilans energetyczny organizmu. Obserwacje te poszerzyły zakres zainteresowania rolą mediatorów zapalnych poza ich udział w patogenezie klasycznych chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca czy nieswoiste zapalenia jelit. W ostatnich dwudziestu latach lawinowo wzrasta liczba badań dotyczących wpływu tych związków na rozwój chorób układu krążenia, depresji oraz otyłości. W pracy omówiono badania eksperymentalne i kliniczne, których wyniki wskazują na istotny wpływ mediatorów zapalnych na funkcje mózgu związane z regulacją nastroju, układu krążenia oraz bilansu energetycznego.

NEUROANATOMIA FUNKCJONALNA

Dzięki dynamicznemu rozwojowi metod obrazowania funkcjonalnego, takich jak pozytronowa tomografia emisyjna

(PET), tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT), funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI) oraz technik umożliwiających śledzenie szlaków neuronalnych z użyciem znakowanych wirusów np. z rodziny *Pseudorabies*, udało się zidentyfikować obszary mózgu, które kontrolują podstawowe procesy zachodzące w organizmie [19,23,51]. Większość z dotychczas przebadanych struktur jest bezpośrednio lub pośrednio związana z regulacją nie jednej, a wielu funkcji organizmu, często pozornie mało ze sobą związanych. W znamienny sposób dotyczy to obszarów mózgu związanych z regulacją układu krążenia, nastroju oraz bilansu energetycznego. Do struktur tych należą liczne zarówno korowe, jak i podkorowe ośrodki mózgu, a zwłaszcza: podwzgórze, ciało migdałowate, hipokamp oraz kora przedczołowa. W kolejnych częściach pracy pokrótce opisano najważniejsze mechanizmy i struktury związane z ośrodkową regulacją układu krążenia, nastroju oraz bilansu energetycznego. Obszerne prace przeglądowe poświęcone neuroanatomii funkcjonalnej można znaleźć w piśmiennictwie [16,19,23,48,51,83].

MÓZG I CYTOKINY

Początkowo cytokiny były uważane za mediatorzy stanu zapalnego oraz krwiotworzenia, jednak obecnie wiadomo, że funkcje cytokin szeroko wykraczają poza udział w tych procesach. Cytokiny to duża grupa ponad 100 białek regulatorowych, obejmująca zarówno mediatorzy prozapalne, jak i przeciwzapalne, które mogą być uważane za swoego rodzaju hormony układu immunologicznego regulujące wzrost, proliferację i aktywność komórek. Do szerokiego zakresu dotychczas poznanych działań biologicznych cytokin należy m.in.: działanie pirogenne, hiperalgezyjne, wpływ na bilans energetyczny organizmu poprzez zmianę łaknienia oraz poziomu metabolizmu, modulacja aktywności autonomicznego układu nerwowego, wpływ na funkcje i strukturę układu krążenia, działanie obniżające nastrój, zwiększenie senności, regulacja wydzielania hormonów oraz innych cytokin [29,34,54,61,69,81,82,85,86,90]. Przez wiele lat uważano, że cytokiny są wytwarzane tylko przez komórki pobudzonego układu immunologicznego, jednak

wykonane w ostatnich latach badania wskazują na możliwość wytwarzania tych związków przez wiele innych typów komórek np. keratynocyty, miocyty, w tym kardiomiocyty oraz fibroblasty. Wreszcie cytokiny mogą być syntetyzowane przez neurony oraz komórki glicyjne mózgu zarówno pod wpływem bodźców obwodowych, jak i ośrodkowych [28,36,100].

Obecnie istnieją przekonujące dowody na to, że neurony w mózgu mogą podlegać wpływowi cytokin zarówno syntetyzowanych lokalnie, jak i tych powstających na obwodzie, mimo prawidłowo funkcjonującej bariery krew–mózg. Wykazano, że może istnieć kilka mechanizmów oddziaływania cytokin uwolnionych obwodowo na neurony w mózgu. Zalicza się do nich transport przez miejsca pozbawione bariery krew–mózg lub krew–płyn mózgowo-rdzeniowy oraz transport ułatwiony przez barierę krew–mózg [4,33]. Dodatkowo podejrzewa się, że uwalniane obwodowo cytokiny mogą oddziaływać na ośrodkowy układ nerwowy poprzez aferentne włókna układu autonomicznego np. nerw błędny [8,26].

CYTOKINY I CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

Mózgowa regulacja układu krążenia odbywa się przede wszystkim przez kontrolę aktywności autonomicznego układu nerwowego, który bezpośrednio (poprzez nerwy), jak i pośrednio (hormonalnie) wpływa na pracę serca oraz stan napięcia naczyń krwionośnych. Spośród struktur mózgu, których rola w regulacji układu krążenia jest szczególnie dobrze udokumentowana należy wymienić dółgową brzuszno-boczną część rdzenia przedłużonego (RVLM), jądro pasma samotnego (NTS) oraz podwzgórze, a zwłaszcza jądro przykomorowe (PVN) oraz nadwzrokové (SON). Istotną rolę odgrywają również narządy okołokomorowe, których charakterystyczną cechą jest brak bariery krew–mózg, co sprawia, że znajdujące się w nich neurony poddane są działaniu związków krążących we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. Istotny wpływ na funkcjonowanie układu krążenia, zwłaszcza w warunkach silnego pobudzenia emocjonalnego, wywierają ciało migdałowate i jego połączenia z korą przedczołową, wyspą oraz płatem ciemieniowym. Impulsacja pochodząca z tych obszarów moduluje aktywność układu autonomicznego za pośrednictwem m.in. jąder podwzgórza i wyżej wymienionych struktur rdzenia przedłużonego [15,16,48,64,98].

W chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżycy naczyń, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał serca czy pozawałowa niewydolność serca dochodzi do istotnego wzrostu stężenia cytokin prozapalnych we krwi i w tkankach układu krążenia [2,10,20]. Do najlepiej poznanych, niekorzystnych skutków oddziaływania cytokin na funkcję i strukturę układu krążenia należy m.in.: indukcja remodelingu i obniżenie kurczliwości serca, indukcja hipertrofii i apoptozy kardiomiocytów oraz przyspieszenie apoptozy komórek śródbłonna naczyń, które prowadzi do zmniejszenia uwalniania tlenu azotu i przyspieszenia rozwoju miażdżycy [43,86]. Dobrze udokumentowany jest także udział cytokin w kacheksji u osób z niewydolnością serca [96]. Dodatkowo, wyniki niektórych badań sugerują, że stężenia cytokin w surowicy krwi mogą być uważane za jeden z istotnych czynników rokowniczych [14,62,95]. Badania prowadzone na zwierzęcym

modelu pozawałowej niewydolności serca wykazały, że do wzrostu stężenia cytokin dochodzi nie tylko na obwodzie, ale także i w mózgu [28,41]. Po czterech tygodniach od wywołanego eksperymentalnie zawału serca u szczurów obserwowano wzrost stężenia interleukiny 1 β (IL-1 β) oraz czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) w podwzgórze [28,41].

W patogenezie pozawałowej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego i innych zaburzeń w układzie krążenia istotną rolę odgrywa aktywacja neurohormonalna, a zwłaszcza: nadmierne pobudzenie układu współczulnego, wzrost aktywności reninowej osocza, a także wzrost stężenia noradrenaliny i aldosteronu we krwi. Ważnych argumentów wskazujących na inicjującą rolę ośrodkowo uwalnianych cytokin w aktywacji neurohormonalnej towarzyszącej zaburzeniom układu krążenia, dostarczają wyniki badań, w których wykonywano ośrodkowe infuzje cytokin w warunkach podstawowych oraz doświadczenia polegające na hamowaniu ośrodkowej syntezy cytokin u zwierząt po zawale serca.

W pierwszego typu badaniach infuzja cytokin prozapalnych, w różne obszary mózgu, wywoływała odpowiedź hemodynamiczną i neurohormonalną podobną do tej, która jest obserwowana w nadciśnieniu tętniczym oraz pozawałowej niewydolności serca. Na przykład ośrodkowa infuzja IL-1 β i TNF- α w dawkach, które przy podaniu obwodowym nie wywoływały odpowiedzi, skutkowałą wzrostem ciśnienia tętniczego, aktywności współczulnej, a także wzrostem stężenia we krwi noradrenaliny, reniny, aldosteronu, przedsionkowego peptydu natriuretycznego oraz wazopresyny [42,46,92,]. Zmiany regulacji układu krążenia obserwowano także po ośrodkowych infuzjach cytokin przeciwzapalnych i antagonistów receptorów cytokin prozapalnych. Na przykład wykazano, że ośrodkowa infuzja antagonisty receptorów IL-1 (IL-1ra) oraz TNF- α zmniejsza odpowiedź układu krążenia na ostry bodziec stresowy [93,103,104,106].

Kolejnych dowodów na aktywację odpowiedzi neurohormonalnej przez syntetyzowane w mózgu cytokiny dostarczają prace Kanga i wsp. [39,40,41]. W badaniach tych wykazano, że ośrodkowa infuzja inhibitora syntezy cytokin, pentoksyfiliny, obniża stężenie cytokin w podwzgórze oraz zmniejsza aktywację neurohormonalną u szczurów z pozawałową niewydolnością serca. U zwierząt, u których wykonywano dokomorową infuzję pentoksyfiliny obserwowano: obniżenie stężenia we krwi noradrenaliny, adrenaliny i angiotensyny II (Ang II) oraz spadek aktywności współczulnej nerwu nerkowego [39,40]. Co istotne, infuzje obwodowe nie wywierały takiego działania. Podobnie zmniejszenie stężenia noradrenaliny we krwi oraz normalizację parametrów hemodynamicznych u zwierząt po zawale serca opisano po ośrodkowym transferze genu jednej z cytokin o działaniu przeciwzapalnym, interleukiny 10 [102].

Oddziaływanie cytokin na mózgową regulację krążenia wiąże się najprawdopodobniej z ich wpływem na syntezę innych mediatorów, takich jak: Ang II, tlenek azotu, eikozanoidy i ich receptory [46,91,94]. Szczególnie dużo wyników badań przemawia za interakcją między cytokinami i mózgowym układem Ang II, którego wzmożoną aktywność stwierdza się w zwierzęcym modelu niewydolności

serca i nadciśnieniu tętniczym [27]. Wyniki doświadczeń przeprowadzonych zarówno na zwierzętach kontrolnych, jak i po zawale serca wskazują, że ośrodkowa infuzja IL-1 β i TNF- α zwiększa działanie hipertensyjne podawanej ośrodkowo Ang II [92,104]. Co więcej, w swoich badaniach Sriramula i wsp. wykazali, że u myszy pozbawionych genu TNF- α obserwuje się istotnie mniejszy wzrost ciśnienia tętniczego, łagodniejszy przerost lewej komory oraz mniejsze spożycie wody indukowane ośrodkową infuzją Ang II niż u zwierząt kontrolnych. Ponadto infuzja ludzkiego rekombinowanego TNF- α u myszy ze znokautowanym genem tej cytokiny powodowała normalizację odpowiedzi na Ang II [84].

CYTOKINY I DEPRESJA

Za regulację nastroju odpowiada przede wszystkim kora mózgową przedczołowa i układ limbiczny, jednak aktywność tych struktur modulowana jest także przez liczne projekcje pochodzące ze śródmózgowia i podwzgórza [72]. W świetle współczesnych badań zaburzenia nastroju wiążą się z zaburzeniami aktywności neuronalnych pętli korowo-limbicznych. Przyżyciowo badania chorych na depresję prowadzi się oceniając przepływ krwi w poszczególnych strukturach mózgowych za pomocą MRI-BOLD (technika MR, w której intensywność sygnału zależy od utlenowania krwi) lub też aktywność metaboliczną za pomocą PET. Przeprowadzane są także badania wolumetryczne określonych struktur mózgowych z użyciem MRI.

Struktury, których aktywność jest wyraźnie zmieniona w depresji to kora zakrętu obręczy, zwłaszcza jej przednia część oraz kora przedczołowa, ciało migdałowe, hipokamp, okolice jądra półęączącego, wzgórze i wyspa oraz oś podwzgórze-przysadka nadnercza (HPA) [22,56,65]. U osób z depresją stwierdza się podwyższoną aktywność kory przedczołowej, kory zakrętu obręczy oraz wzmożoną aktywność ciała migdałowego, która prowadzi do nadmiernego pobudzenia osi HPA. W badaniach wolumetrycznych u chorych na depresję stwierdza się mniejszą objętość kory przedczołowej i kory zakrętu obręczy. Widoczna jest także atrofia hipokampa, czym tłumaczy się zaburzenia pamięci w depresji, przypominające niekiedy zmiany otepienne [78]. Dodatkowo na szczurzym modelu depresji wykazano, że podawanie leków przeciwdepresyjnych działa na hipokamp neuroprotekcynie [53]. W badaniach *post mortem* mózgow osób chorych na depresję potwierdzono wyniki przyżyciowych badań wolumetrycznych. Mikroskopowo stwierdzono przede wszystkim spadek liczby komórek glejowych opisywanych struktur [24,88].

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudza udział stanu zapalnego w patogenezie depresji. Jest to wynikiem wielu badań klinicznych i eksperymentalnych, w których wykazano istotny wzrost stężenia cytokin prozapalnych we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i różnych ośrodkach mózgu u chorych na depresję oraz w doświadczalnym modelu depresji u zwierząt [31,45,59]. Szczególnie dużo danych wskazuje na istotną rolę IL-6, TNF- α oraz IL-1 w patogenezie chorób afektywnych [21].

Za udziałem cytokin w rozwoju depresji świadczą także badania, w których wykazano, że pobudzenie syntezy cytokin lub podawanie cytokin prozapalnych prowadzi

do rozwoju objawów depresyjnych. Na przykład podanie zdrowym ochotnikom lipopolisacharydu (LPS) wywoływało zmianę zachowania, pojawienie się lęku oraz objawów depresji [75]. Podobne objawy mogą występować także w reakcji na szczepienia ochronne. Obserwacje te potwierdzono eksperymentalnie u ludzi szczepionych przeciwko durowi brzuszemu. Podanie szczepionki było związane z obniżeniem nastroju, uczuciem oszołomienia oraz spowolnieniem ruchowym [12]. Ponadto wyniki badań z zastosowaniem leczenia immunostymulującego z użyciem interferonu- α (IFN- α) w zapaleniu wątroby lub nowotworach (czerniak, białaczki) wykazały, że takie leczenie wiąże się ze znacznie wyższym odsetkiem depresji niż w populacji ogólnej. Wśród osób przyjmujących IFN- α odsetek ten wyniósł prawie 45% [1]. Także w chorobach nowotworowych obserwuje się występowanie objawów przypominających depresję tzw. zespołu męczliwości [13].

Kolejnych dowodów na istotną rolę cytokin prozapalnych w patogenezie depresji dostarczają badania, w których wykazano, że stężenie cytokin zapalnych koreluje pozytywnie z nasileniem objawów depresyjnych [57], natomiast zastosowanie leczenia przeciwdepresyjnego prowadzi do zmniejszenia stężenia cytokin u pacjentów z depresją [17,38]. Dodatkowo istnieją doniesienia, że profilaktyczne podawanie leków przeciwdepresyjnych zmniejsza ryzyko depresji u chorych leczonych interferonem [60].

U zwierząt obwodowe i ośrodkowe infuzje IL-1 β oraz TNF- α wywołują behawioralne objawy anhedonii, anoreksję oraz letarg [9,31]. Z kolei Simen i wsp. wykazali, że delecja w genie receptora TNF- α działa przeciwdepresyjnie [80]. Na istotną rolę TNF- α w rozwoju anhedonii u zwierząt wskazują także badania na zwierzęcym modelu pozawałowej niewydolności serca. Grippo i wsp. wykazali, że podaniu etanarceptu (antagonisty TNF- α) zmniejsza objawy depresyjne pojawiające się po zawale serca u szczurów [32].

Udział procesu zapalnego w rozwoju zaburzeń nastroju tłumaczony jest wpływem cytokin na modulację plastyczności synaptycznej, na zmiany w syntezie, wychwycie zwrotnym i metabolizmie neuroprzekazników zaangażowanych w regulację nastroju [44]. Na przykład udowodniono, że cytokiny zapalne wpływają na syntezę i wychwyt zwrotny serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, których zaburzenia obserwuje się w depresji [58,74]. Z kolei podanie IL-1 i IL-6 powoduje zwiększenie wydzielania kortykoliberyny oraz aktywację osi HPA [7]. Cytokiny te jednocześnie wpływają na transkrypcję genów receptorów glikokortykoidów i w ten sposób zaburzają zwrotne hamowanie podwzgórza i przysadki [63]. Zjawisko to może tłumaczyć patomechanizm zaburzeń regulacji osi HPA w depresji. Do podobnych zaburzeń dochodzi podczas stanu zapalnego wywołanego infekcjami bakteryjnymi oraz wirusowymi, w których także obserwuje się nadmierną aktywację osi HPA [5,79].

CYTOKINY, KACHEKSJA I OTYŁOŚĆ

Masa ciała jest powiązana z długoterminowym bilansem energetycznym organizmu, który zależy od stosunku ilości przyswajanej do wydatkowanej energii. Zarówno ilość przyswajanej energii, jak i poziom metabolizmu, który jest głównym determinantem jej wydatkowania, znajduje się pod kontrolą mózgu. Spożywanie pokarmów jest regulowane przez

podwzgórze, śródmózgowie i korę mózgową. Aktywność ośrodków podkorowych jest głównie związana z instynktownym poszukiwaniem pokarmu oraz z następującym po spożyciu pokarmów pobudzeniem ośrodków nagrody. Istotną rolę w modulacji łaknienia odgrywają także wrażenia zmysłowe, które docierają do podwzgórza i śródmózgowia z receptorów wzroku, węchu oraz smaku. U człowieka istotną rolę w bilansie energetycznym ogrywa także kora mózgowia, która odpowiada za psychologiczne komponenty regulacji spożywania pokarmów, na przykład tzw. jedzenie socjalne. Struktury kontrolujące bilans energetyczny tworzą złożony układ obejmujący wiele niższych oraz wyższych ośrodków mózgu, do najważniejszych z nich należą: jądra podwzgórza, zwłaszcza jądro łukowate, PVN, jądro brzuszno-przyśrodkowe i SON oraz ciało migdałowe, kora przedczołowa (zwłaszcza kora okołoczołowa), kora asocjacyjna wzrokowa i kora potyliczna. Bardziej szczegółowemu opisowi funkcji i anatomii tych struktur poświęcono wiele znakomitych prac przeglądowych [19,30,77,101].

Coraz większa liczba badań wskazuje, że oprócz innych mediatorów w mózgu, cytokiny odgrywają istotną rolę w regulacji bilansu energetycznego. Sugeruje się, że dysregulacja ośrodkowej syntezy cytokin i ich receptorów może zaburzyć homeostazę energetyczną organizmu prowadząc do utraty masy ciała lub – na co wskazują wyniki najnowszych badań – otyłości [87,71].

Działanie cytokin prozapalnych związane jest przeważnie z negatywnym bilansem energetycznym. Pogląd ten ma swoje źródło we wczesnych badaniach nad działaniami TNF- α w chorobach nowotworowych, w których występują brak apetytu i spadek masy ciała prowadzące do wyniszczenia organizmu, czyli kacheksji. Stąd też pochodzi pierwotna, obecnie rzadko stosowana nazwa tej cytokiny – kacheksyna [3]. Późniejsze badania wykazały, że hamowanie łaknienia wywoływane jest także przez nieswoiste induktory stanu zapalnego, takie jak LPS [70] oraz obwodowe i ośrodkowe działanie innych cytokin, m.in. IL-1 β , IL-6, IL-11, LIF (czynnika hamującego białaczkę) i CNTF (rzęskowego czynnika neurotropowego) [6,50,52,66,67,76]. Szczególnie interesujące są właściwości CNTF, którego działanie przebadano zarówno u zwierząt, jak i u ludzi [25,37]. Cytokina ta powoduje długoterminowe, utrzymujące się przez tygodnie od zakończenia jej podawania, obniżenie łaknienia i masy ciała [25,49]. Wydaje się, że działanie to jest związane z indukcją neurogenyzy w ośrodkach podwzgórza zaangażowanych w regulację bilansu energetycznego, zwłaszcza w jądrze łukowatym [47].

Wpływ cytokin na powstanie ujemnego bilansu energetycznego nie ogranicza się jednak tylko do ich działania anoreksygennego, ale jest także związany ze zwiększeniem poziomu metabolizmu, m.in. przez zwiększoną aktywność układu współczulnego oraz aktywację osi HPA [66]. Działanie prowadzące do zwiększenia wydatku energetycznego organizmu i zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej opisano między innymi dla IL-6, IL-1, TNF- α [55,66,67,68,89,97].

Istotnych argumentów świadczących o ważnej roli ośrodkowo syntetyzowanych cytokin w regulacji bilansu

energetycznego dostarczają badania, w których wykonywano obwodowe infuzje LPS, w dawkach niewywołujących ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. W doświadczeniach tych obserwowano wzrost ekspresji cytokin prozapalnych w podwzgórze, któremu towarzyszył istotny spadek łaknienia [11,73]. Z kolei zablokowanie ośrodkowej syntezy cytokin przez pentoksyfilinę [70], podanie IL-1ra [50], białka wiążącego TNF- α [89] oraz surowicy przeciwko IL-6 [35] prowadziło do zmniejszenia efektu anoreksygenego przy jednoczesnym spadku ekspresji genów IL-1 β , IL-6 i TNF- α w podwzgórze [50].

Co ciekawe, prowadzone w ostatnich latach badania sugerują, że proces zapalny w podwzgórze i uwalniane wówczas mediatory mogą prowadzić także do powstania dodatkiego bilansu energetycznego i rozwoju otyłości. W doświadczeniach prowadzonych na zwierzęcym modelu otyłości wykazano istotny wzrost stężenia cytokin zapalnych zarówno w tkance tłuszczowej jak i w podwzgórze [18,105]. Jednocześnie wykazano, że farmakologiczne oraz genetyczne zablokowanie kaskady procesów zapalnych w podwzgórze zmniejsza przyrost masy ciała zwierząt na diecie wysokotłuszczowej [105]. Mechanizmy tych zjawisk nie są obecnie poznane, a wśród najbardziej prawdopodobnych wymienia się indukowaną przez cytokiny oporność na leptynę i insulinę w ośrodkach podwzgórza [18,105].

Wyniki niektórych badań wskazują, że ośrodkowo syntetyzowane cytokiny mogą pełnić rolę regulatorów łaknienia także w warunkach fizjologicznych. Na przykład wykazano, że myszy ze znokautowanym genem IL-6 rozwijają otyłość oraz że IL-1 β reguluje przyjmowanie posiłków w warunkach fizjologicznych [55,99].

PERSPEKTYWY

Udział cytokin w neurogennej regulacji układu krążenia, bilansu energetycznego oraz patogenezie zaburzeń nastroju jest szybko rozwijającą się dziedziną badań. Przytoczone wyżej wyniki badań klinicznych i eksperymentalnych oraz częste współwystępowanie chorób układu krążenia, otyłości oraz zaburzeń nastroju pozwalają wysunąć hipotezę o wspólnym, ośrodkowym, zapalnym komponente patogenezy tych chorób. Biorąc pod uwagę złożoność układu cytokin oraz jego liczne interakcje z innymi mediatorami w mózgu i na obwodzie, nie należy oczekiwać opisu skutków zaburzeń syntezy poszczególnych cytokin w prostym mechanizmie „on-off”, warunkującym obecność lub brak określonych zespołów chorobowych. Pełniejsze poznanie fizjologicznej i patologicznej roli cytokin napotyka na istotne trudności związane z charakterystyką działania cytokin, a zwłaszcza ich działaniem plejotropowym oraz zjawiskiem redundancji, czyli zdolnością różnych cytokin do wywołania tego samego efektu. Należy jednak przypuszczać, że wraz z rozwojem technik biologii molekularnej i opracowaniem nowych metod selektywnego blokowania działania cytokin trudności te mogą zostać w dużej mierze pokonane. Zrozumienie roli cytokin w regulacji przyjmowania pokarmów, regulacji nastroju i układu krążenia może być istotnym krokiem w rozwoju bardziej skutecznych metod leczenia chorób sercowo-naczyniowych, chorób afektywnych oraz nieprawidłowej masy ciała.

PIŚMIENICTWO

- [1] Asnis G.M., De La Garza R. II: Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006; 40: 322–335
- [2] Balbay Y., Tikiz H., Baptiste R.J., Ayaz S., Sasmaz H., Korkmaz S.: Circulating interleukine 1- β , interleukine 6, tumor necrosis factor- α , and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction. *Angiology*, 2001; 52: 109–114
- [3] Balkwill F.R.: Tumour necrosis factor. *Br. Med. Bull.*, 1989; 45: 389–400
- [4] Banks W.A., Kastin A.J., Broadwell R.D.: Passage of cytokines across the blood brain barrier. *Neuroimmunomodulation*, 1995; 2: 241–248
- [5] Beisel W.R.: Impact of infectious disease upon fat metabolism and immune functions. *Cancer. Res.*, 1981; 41: 3797–3798
- [6] Beretta E., Dhillon H., Kalra P.S., Kalra S.P.: Central LIF gene therapy suppresses food intake, body weight, serum leptin and insulin for extended periods. *Peptides*, 2002; 23: 975–984
- [7] Besedovsky H.O., del Rey A.: Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.*, 1996; 17: 64–102
- [8] Bluthé R.M., Michaud B., Kelley K.W., Dantzer R.: Vagotomy blocks behavioural effects of interleukin-1 injected via the intraperitoneal route but not via other systemic routes. *Neuroreport*, 1996; 7: 2823–2827
- [9] Bluthé R.M., Pawlowski M., Suarez S., Parnet P., Pittman Q., Kelley K.W., Dantzer R.: Synergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 1994; 19: 197–207
- [10] Boos C.J., Lip G.Y.: Is hypertension an inflammatory process? *Curr. Pharm. Des.*, 2006; 12: 1623–1635
- [11] Breder C.D., Hazuka C., Ghayur T., Klug C., Huginin M., Yasuda K., Teng M., Saper CB.: Regional induction of tumor necrosis factor α expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration. *Procl. Natl. Acad. Sci.*, 1994; 91: 11393–11397
- [12] Brydon L., Walker C., Wawrzyniak A., Whitehead D., Okamura H., Yajima J., Tsuda A., Steptoe A.: Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain. Behav. Immun.*, 2009; 23: 217–224
- [13] Cella D., Lai J.S., Chang C.H., Peterman A., Slavin M.: Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*, 2002; 94: 528–538
- [14] Chin B.S., Blann A.D., Gibbs C.R., Chung N.A., Conway D.G., Lip G.Y.: Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2003; 33: 941–948
- [15] Cravo S.L., Possas O.S., Ferreira-Neto M.L.: Rostral ventrolateral medulla: an integrative site for muscle vasodilation during defense-alerting reactions. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2003; 23: 579–595
- [16] Dampney R.A.L., Horiuchi J., Killinger S., Sheriff M.J., Tan P.S., McDowall L.M.: Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: some critical questions. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005; 32: 419–425
- [17] De Berardis D., Conti C.M., Serroni N., Moschetta F.S., Olivieri L., Carano A., Salerno R.M., Cavuto M., Farina B., Alessandrini M., Janiri L., Pozzi G., Di Giannantonio M.: The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2010; 23: 417–422
- [18] De Souza C.T., Araujo E.P., Bordin S., Ashimine R., Zollner R.L., Boschero A.C., Saad M.J., Velloso L.A.: Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*, 2005; 146: 4192–4199
- [19] Dietrich M.O., Horvath T.L.: Feeding signals and brain circuitry. *Eur. J. Neurosci.*, 2009; 30: 1688–1696
- [20] Diwan A., Tran T., Misra A., Mann D.L.: Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. *Curr. Mol. Med.*, 2003; 3: 161–182
- [21] Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lantctó K.L.: A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry*, 2010; 67: 446–457
- [22] Drevets W.C.: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 813–829
- [23] Drevets W.C., Price J.L., Furey M.L.: Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain. Struct. Funct.*, 2008; 213: 93–118
- [24] Drevets W.C., Videen T.O., Price J.L., Preskorn S.H., Carmichael S.T., Raichle M.E.: A functional anatomical study of unipolar depression. *J. Neurosci.*, 1992; 12: 3628–3641
- [25] Ettinger M.P., Littlejohn T.W., Schwartz S.L., Weiss S.R., McIlwain H.H., Heymsfield S.B., Bray G.A., Roberts W.G., Heyman E.R., Stambler N., Heshka S., Vicary C., Guler H.P.: Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA*, 2003; 289: 1826–1832
- [26] Fleshner M., Goehler L.E., Hermann J., Relton J.K., Maier S.F., Watkins L.R.: Interleukine 1- β induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated. *Brain. Res. Bull.*, 1995; 37: 605–610
- [27] Francis J., Wei S.G., Weiss R.M., Felder R.B.: Brain angiotensin-converting enzyme activity and autonomic regulation in heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2004; 287: H2138–H2146
- [28] Francis J., Zhang Z.H., Weiss R.M., Felder R.B.: Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2004; 287: H791–H797
- [29] Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W. *Immunologia*. PWN. 2004; 198–247
- [30] Gomez-Pinilla F.: Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008; 9: 568–578
- [31] Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., Licht T., Weidenfeld J., Ben-Hur T., Yirmiya R.: Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol. Psychiatry*, 2008; 13: 717–728
- [32] Grippo A.J., Francis J., Weiss R.M., Felder R.B., Johnson A.K.: Cytokine mediation of experimental heart failure-induced anhedonia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003; 284: R666–R673
- [33] Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J.: Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J. Neuroimmunol.*, 1993; 47:169–176
- [34] Haddad J.J., Saade N.E., Safieh-Garabedian B.: Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J. Neuroimmunol.*, 2002; 133: 1–19
- [35] Harden L.M., du Plessis I., Poole S., Laburn H.P.: Interleukin-6 and leptin mediate lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior. *Physiol. Behav.*, 2006; 89: 146–155
- [36] Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y.: Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1B expression in the brain and activates HPA axis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000; 279: R141–R147
- [37] Janoschek R., Plum L., Koch L., Münzberg H., Diano S., Shanabrough M., Müller W., Horvath T.L., Brüning J.C.: gp130 signaling in proopiomelanocortin neurons mediates the acute anorectic response to centrally applied ciliary neurotrophic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 10707–10712
- [38] Johnson A.K., Grippo A.J.: Sadness and broken hearts: neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006; 57(Suppl.11): 5–29
- [39] Kang Y.M., He R.L., Yang L.M., Qin D.N., Guggilam A., Elks C., Yan N., Guo Z., Francis J.: Brain tumour necrosis factor-alpha modulates neurotransmitters in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 2009; 83: 737–746
- [40] Kang Y.M., Wang Y., Yang L.M., Elks C., Cardinale J., Yu X.J., Zhao X.F., Zhang J., Zhang L.H., Yang Z.M., Francis J.: TNF- α in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to sympathoexcitation in heart failure by modulating AT1 receptor and neurotransmitters. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2010; 222: 251–263
- [41] Kang Y.M., Zhang Z.H., Xue B., Weiss R.M., Felder R.B.: Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2008; 295: H227–H236
- [42] Kannan H., Tanaka Y., Kunitake T., Ueta Y., Hayashida Y., Yamashita H.: Activation of sympathetic outflow by recombinant human interleukin-1 beta in conscious rats. *Am. J. Physiol.*, 1996; 270: R479–R485
- [43] Kelly R.A., Smith T.W.: Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation*, 1997; 95: 778–781
- [44] Khairova R.A., Machado-Vieira R., Du J., Manji H.K.: A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2009; 12: 561–578
- [45] Kim Y.K., Na K.S., Shin K.H., Jung H.Y., Choi S.H., Kim J.B.: Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007; 31: 1044–1053

- [46] Kimura T., Yamamoto T., Ota K., Shoji M., Inoue M., Sato K., Ohta M., Funiyu T., Yoshinaga K.: Central effects of interleukin-1 on blood pressure, thermogenesis, and the release of vasopressin, ACTH, and atrial natriuretic peptide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1993; 689: 330–345
- [47] Kokoeva M.V., Yin H., Flier J.S.: Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science*, 2005; 310: 679–683
- [48] Krout K.E., Mettenleiter T.C., Karpitskiy V., Nguyen X.V., Loewy A.D.: CNS neurons with links to both mood-related cortex and sympathetic nervous system. *Brain. Res.*, 2005; 19: 199–202
- [49] Lambert P.D., Anderson K.D., Sleeman M.W., Wong V., Tan J., Hjarunguru A., Corcoran T.L., Murray J.D., Thabet K.E., Yancopoulos G.D., Wiegand S.J.: Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 4652–4657
- [50] Layé S., Gheusi G., Cremona S., Combe C., Kelley K., Dantzer R., Parnet P.: Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000; 279: R93–R98
- [51] Loewy A.D.: Viruses as transneuronal tracers for defining neural circuits. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1998; 22: 679–684
- [52] Lugarini F., Hrupka B.J., Schwartz G.J., Plata-Salaman C.R., Langhans W.: Acute and chronic administration of immunomodulators induces anorexia in Zucker rats. *Physiol. Behav.*, 2005; 84: 165–173
- [53] Luo L., Tan R.X.: Fluoxetine inhibits dendrite atrophy of hippocampal neurons by decreasing nitric oxide synthase expression in rat depression model. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2001; 22: 865–870
- [54] Mastronardi C., Whelan F., Yildiz O.A., Hannestad J., Elashoff D., McCann S.M., Licinio J., Wong M.L.: Caspase 1 deficiency reduces inflammation-induced brain transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 7205–7210
- [55] Matsuki T., Horai R., Sudo K., Iwakura Y.: IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 877–888
- [56] Mayberg H.S.: Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1997; 9: 471–481
- [57] Meyers C.A., Albitar M., Estey E.: Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 2005; 104: 788–793
- [58] Miller A.H., Maletic V., Raison C.L.: Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*, 2009; 65: 732–741
- [59] Miller A.H., Spencer R.L., McEwen B.S., Stein M.: Depression, adrenal steroids, and the immune system. *Ann. Med.*, 1993; 25: 481–487
- [60] Morasco B.J., Rifai M.A., Loftis J.M., Indest D.W., Moles J.K., Hauser P.: A randomized trial of paroxetine to prevent interferon- α -induced depression in patients with hepatitis C. *J. Affect. Disord.*, 2007; 103: 83–90
- [61] Mrosovsky N., Molony L.A., Conn C.A., Kluger M.J.: Anorexic effects of interleukin 1 in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1989; 257: R1315–R1321
- [62] Orus J., Roig E., Perez-Villa F., Pare C., Azqueta M., Filella X., Heras M., Sanz G.: Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J. Heart. Lung Transplant.*, 2000; 19: 419–425
- [63] Pace T.W., Hu F., Miller A.H.: Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav. Immun.*, 2007; 21: 9–19
- [64] Persson P.B.: Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol. Rev.*, 1996; 76: 193–244
- [65] Pizzagalli D.A., Holmes A.J., Dillon D.G., Goetz E.L., Birk J.L., Bogdan R., Dougherty D.D., Iosifescu D.V., Rauch S.L., Fava M.: Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2009; 166: 702–710
- [66] Plata-Salamán C.R.: Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition*, 2000; 16: 1009–1012
- [67] Plata-Salaman C.R.: Cytokines and Feeding. *News Physiol. Sci.*, 1998; 13: 298–304
- [68] Plata-Salamán C.R., Oomura Y., Kai Y.: Tumor necrosis factor and interleukin-1 β : suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain. Res.*, 1988; 448: 106–114
- [69] Pober J.S., Cotran R.S.: Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol. Rev.*, 1990; 70: 427–451
- [70] Porter M.H., Hrupka B.J., Altreuther G., Arnold M., Langhans W.: Inhibition of TNF- α production contributes to the attenuation of LPS-induced hypophagia by pentoxifylline. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000; 279: R2113–R2120
- [71] Posey K.A., Clegg D.J., Printz R.L., Byun J., Morton G.J., Vivekanandan-Giri A., Pennathur S., Baskin D.G., Heinecke J.W., Woods S.C., Schwartz M.W., Niswender K.D.: Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E1003–E1012
- [72] Price J.L., Drevets W.C.: Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010; 35: 192–216
- [73] Quan N., Stern E.L., Whiteside M.B., Herkenham M.: Induction of pro-inflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat. *J. Neuroimmunol.*, 1999; 93: 72–80
- [74] Raison C.L., Borisov A.S., Majer M., Drake D.F., Pagnoni G., Woolwine B.J., Vogt G.J., Massung B., Miller A.H.: Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol. Psychiatry*, 2009; 65: 296–303
- [75] Reichenberg A., Yirmiya R., Schulz A., Kraus T., Haack M., Morag A., Pollmächer T.: Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001; 58: 445–452
- [76] Reyes T.M., Sawchenko P.E.: Involvement of the arcuate nucleus of the hypothalamus in interleukin-1-induced anorexia. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 5091–5099
- [77] Sánchez-Lasheras C., Köhner A.C., Brüning J.C.: Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators. *Front. Neuroendocrinol.*, 2010; 31: 4–15
- [78] Sheline Y.I., Wang P.W., Gado M.H., Csernansky J.G., Vannier M.W.: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 3908–3913
- [79] Silverman M.N., Pearce B.D., Biron C.A., Miller A.H.: Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol.*, 2005; 18: 41–78
- [80] Simen B.B., Duman C.H., Simen A.A., Duman R.S.: TNF α signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol. Psychiatry*, 2006; 59: 775–785
- [81] Simmons D.A., Broderick P.A.: Cytokines, stressors, and clinical depression: Augmented adaptation responses underlie depression pathogenesis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005; 29: 793–807
- [82] Socher S.H., Friedman A., Martinez D.: Recombinant human tumor necrosis factor induces acute reductions in food intake and body weight in mice. *J. Exp. Med.*, 1988; 167: 1957–1962
- [83] Spyer K.M., Lambert J.H., Thomas T.: Central nervous system control of cardiovascular function: neural mechanisms and novel modulators. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1997; 24: 743–747
- [84] Sriramula S., Haque M., Majid D.S., Francis J.: Involvement of tumor necrosis factor- α in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 2008; 51: 1345–1351
- [85] Szczepanska-Sadowska E., Cudnoch-Jedrzejewska A., Ufnal M., Zera T.: Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2010; 61: 509–521
- [86] Tedgui A., Mallat Z.: Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.*, 2006; 86: 515–581
- [87] Thaler J.P., Choi S.J., Schwartz M.W., Wisse B.E.: Hypothalamic inflammation and energy homeostasis: resolving the paradox. *Front. Neuroendocrinol.*, 2010; 31: 79–84
- [88] Tilleux S., Hermans E.: Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J. Neurosci. Res.*, 2007; 85: 2059–2070
- [89] Tollner B., Roth J., Störr B., Martin D., Voigt K., Zeisberger E.: The role of tumor necrosis factor (TNF) in the febrile and metabolic responses of rats to intraperitoneal injection of a high dose of lipopolysaccharide. *Pflügers Arch.*, 2000; 440: 925–932
- [90] Turnbull A.V., Rivier C.L.: Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol. Rev.*, 1999; 79: 1–71
- [91] Ufnal M., Dudek M., Szczepanska-Sadowska E.: Inhibition of brain nitric oxide synthesis enhances and prolongs the hypertensive effect of centrally administered interleukin-1 β in rats. *Cytokine*, 2006; 33: 166–170

- [92] Ufnal M., Dudek M., Zera T., Szczepańska-Sadowska E.: Centrally administered interleukin-1 beta sensitizes to the central pressor action of angiotensin II. *Brain. Res.*, 2006; 1100: 64–72
- [93] Ufnal M., Sikora M., Szczepańska-Sadowska E.: Interleukin-1 receptor antagonist reduces the magnitude of the pressor response to acute stress. *Neurosci. Lett.*, 2008; 448: 47–51
- [94] Ufnal M., Zera T., Szczepańska-Sadowska E.: Blockade of angiotensin II AT1 receptors inhibits pressor action of centrally administered interleukin-1 β in Sprague Dawley rats. *Neuropeptides*, 2005; 39: 581–585
- [95] Vaz Pérez A., Doehner W., von Haehling S., Schmidt H., Zimmermann A.V., Volk H.D., Anker S.D., Rauchhaus M.: The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2010; 141: 39–43
- [96] von Haehling S., Doehner W., Anker S.D.: Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 73: 298–309
- [97] Wallenius K., Wallenius V., Sunter D., Dickson S.L., Jansson J.O.: Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 293: 560–565
- [98] Westerhaus M.J., Loewy A.D.: Central representation of the sympathetic nervous system in the cerebral cortex. *Brain. Res.*, 2001; 903: 117–127
- [99] Wisse B.E., Ogimoto K., Morton G.J., Wilkinson C.W., Frayo R.S., Cummings D.E., Schwartz M.W.: Physiological regulation of hypothalamic IL-1 β gene expression by leptin and glucocorticoids: implications for energy homeostasis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 287: E1107–E1113
- [100] Wong M.L., Bongiorno P.B., Rettori V., McCann S.M., Licinio J.: Interleukin (IL) 1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-10 and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: pathophysiological implication. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997; 94: 227–232
- [101] Woods S.C., Striker M.: Food intake and metabolism. In: *Fundamental Neuroscience*, eds.: L.R. Squire, F.E. Bloom, S.K. McConnell, J.L. Roberts, N.C. Spitzer, M.J. Zigmond, Academic Press/Elsevier Science, San Diego 2003, 991–1009
- [102] Yu Y., Zhang Z.H., Wei S.G., Chu Y., Weiss R.M., Heistad D.D., Felder R.B.: Central gene transfer of interleukin-10 reduces hypothalamic inflammation and evidence of heart failure in rats after myocardial infarction. *Circ. Res.*, 2007; 101: 304–312
- [103] Zera T., Ufnal M., Szczepańska-Sadowska E.: Central TNF-alpha enhances pressor hemodynamic response to acute stressor, FASEB J. April 2010 24 (Meeting Abstract Supplement) 594.5
- [104] Zera T., Ufnal M., Szczepańska-Sadowska E.: Central TNF- α elevates blood pressure and sensitizes to central pressor action of angiotensin II in the infarcted rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008; 59(Suppl.8): 117–121
- [105] Zhang X., Zhang G., Zhang H., Karin M., Bai H., Cai D.: Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*, 2008; 135: 61–73
- [106] Zou C.J., Liu J.D., Zhou Y.C.: Roles of central interleukin-1 on stress-induced-hypertension and footshock-induced-analgesia in rats. *Neurosci. Lett.*, 2001; 311: 41–44

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.