



Wpływ alkoholu etylowego na poziom cytokin

The effects of ethanol on cytokine level

DARIUSZ ANDRZEJCZAK, ELŻBIETA CZARNECKA

Z Zakładu Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie wpływu alkoholu etylowego (etanolu) na poziom cytokin w badaniach *in vivo* i *in vitro*.

Poglądy. Działanie etanolu na układ odpornościowy znane jest od dawna. Jego nadużywanie łączy się z obniżoną odpornością i zwiększoną podatnością na infekcje. Odkrywane są jednak nowe aspekty immunomodulującego działania alkoholu etylowego w poznanych już powikłaniach wynikających z jego nadużywania. Wiele badań koncentruje się wokół wpływu etanolu na cytokiny. Te niskocząsteczkowe białka mogą być mediatorami reakcji immunologicznych i zapalnych. Dzięki nim komórki immunologicznie kompetentne mogą działać w jednym systemie skutecznie unieczynnając obce dla ustroju czynniki. Podkreśla się udział cytokin w alkoholowej chorobie wątroby. Niektóre badania wskazują także na wpływ etanolu na cytokiny w o.u.n.

Wnioski. Etanol może wywierać swoje modulujące działanie na cytokiny, co może mieć swoje odzwierciedlenie w poalkoholowych schorzeniach wątroby, zmianach działania cytokin w o.u.n., czy odporności organizmu. Dalsze badania pozwolą rozszerzyć wiedzę na temat wpływu alkoholu na układ immunologiczny.

SUMMARY

Objective. This article reviews the effects of ethanol on cytokine level studied *in vivo* and *in vitro*.

Review. The effects of ethanol on the immune system have long been known. Ethanol abuse leads to reduced immunity and increased susceptibility to infections. However, new aspects of the immuno-modulating effects of ethanol are now being discovered in already understood complications due to abuse. Many studies focus on the effects of ethanol on the cytokines. These low-corporuscular proteins may act as mediators of immunological and inflammatory reactions. Thanks to them, competent immunological cells may operate within one system to effectively incapacitate foreign bodies. The role of cytokines in alcoholic liver disease is emphasised. Several studies also suggest that ethanol may affect CNS cytokines.

Conclusions. Ethanol may have a modulating effect on cytokines and this may be reflected in alcoholic liver disease, altered cytokine action in the CNS or body resistance. Further research should help us to gain a better understanding of the effects of alcohol on the immunological system.

Słowa kluczowe: etanol / cytokiny / alkoholowa choroba wątroby / ośrodkowy układ nerwowy (o.u.n.)

Key words: ethanol / cytokines / alcoholic liver disease / central nervous system (CNS)

Alkohol etylowy (etanol) jest związkiem biologicznie czynnym, który wywiera wpływ na różne układy organizmu. Podkreśla się przede wszystkim jego działanie na ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy i wątrobę. Nadużywanie etanolu prowadzi do negatywnych dla zdrowia skutków, w tym do rozwoju zależności psychicznej i fizycznej. W wielu pracach wskazuje się również na działanie modulujące alkoholu w stosunku do układu odpornościowego, które może dotyczyć zarówno odporności komórkowej, jak i humoralnej [1, 2]. Immunosupresyjny wpływ etanolu sprawia, że osoby przewlekłe go nadużywające są bardziej podatne na choroby infekcyjne (np. bakteryjne zapalenie płuc czy gruźlicę) i charakteryzują się większym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych.

Sprawne i efektywne działanie układu immunologicznego jest związane m.in. z prawidłowym funkcjonowaniem cytokin. Te peptydy i niskocząsteczkowe

białka zaangażowane są w wiele procesów immunologicznych i zapalnych. Ich charakterystyczne właściwości, takie jak wielostronność działania, czy zdolność różnych cytokin do wywoływania podobnych efektów, sprawiają, że należy je rozpatrywać jako złożony układ. Szczególną uwagę należy zwrócić na tzw. cytokiny prozapalne i przeciwzapalne [3, 4]. Do grupy cytokin prozapalnych należą m.in. TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*), interleukina 6 (IL-6) czy interleukina 1 (IL-1).

IL-1 β jest jednym z głównych regulatorów odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Wydzielana jest przede wszystkim przez monocyty i makrofagi. Jest zaangażowana w wiele procesów odpornościowych, w tym pobudza syntezę IL-2 i wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B. Wzmaga także wydzielanie histaminy przez bazoofile, degranulację eozynofili i wytwarzanie prostaglandyn.

IL-6, wytwarzana głównie przez komórki układu odpornościowego, ma zdolność do pobudzania syntezy

białek ostrej fazy w wątrobie. Stymuluje między innymi proces różnicowania limfocytów B w kierunku komórek wytwarzających immunoglobuliny.

TNF- α to jedna z głównych cytokin odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. Indukuje uwalnianie innych cytokin z komórek układu odpornościowego. Dodatkowo ma zdolność do indukcji apoptozy komórek nowotworowych. Przewlekłe wydzielanie niewielkich ilości TNF powoduje m.in. utratę masy ciała, jadłowstręt, insulinooporność, czy nasilony katabolizm białek i lipidów.

Do cytokin o właściwościach przeciwzapalnych zaś można zaliczyć interleukinę 10 (IL-10), czy interleukinę 4 (IL-4).

IL-10, produkowana głównie przez limfocyty linii Th2, może m.in. hamować wytwarzanie innych cytokin, np.: IL-1, IL-6, IL-8, czy TNF- α przez monocyty i makrofagi. Może także zmniejszać zdolność do prezentacji antygenów przez monocyty. IL-4 oddziałując na limfocyty B pobudzone swoistym antygenem stymuluje ich proliferację. Powoduje także zmniejszenie wytwarzania innych cytokin przez monocyty i makrofagi. Badania prowadzone zarówno *in vivo* jak i *in vitro* wskazują na modulujące działanie etanolu w stosunku do cytokin.

CYTOKINY A POALKOHOLOWE USZKODZENIA WĄTROBY

Zaburzenia w wydzielaniu i aktywności cytokin odgrywają rolę w tzw. alkoholowej chorobie wątroby, która często występuje u osób przewlekłe nadużywających alkohol [5]. U pacjentów ze stabilną marskością wątroby i alkoholowym zapaleniem wątroby stwierdza się znaczące podwyższenie poziomu IL-1 α , TNF- α , a także IL-6. Stężenia tych cytokin korelują z parametrami uszkodzenia wątroby, syntezy białek wątroby i stężeniem immunoglobulin w surowicy [6].

Poziom cytokin u osób przyjmujących alkohol może być zmieniony także na skutek działania lipopolisacharydu (LPS) w organizmie [5]. Nadmierne spożywanie etanolu może powodować zwiększone przechodzenie produktów bakteryjnych – endotoksyn przez ścianę jelita. U alkoholików z chorobami wątroby notowano zwiększony poziom lipopolisacharydu we krwi [7].

W badaniach doświadczalnych stwierdzano, że wychwytywanie endotoksyny i produkcja TNF przez komórki Kupffera (makrofagi znajdujące się w wątrobie) i makrofagi śledziony były większe u szczurów przewlekłe otrzymujących alkohol niż w grupie kontrolnej [8]. Dodatkowo, komórki Kupffera mogą produkować większe ilości chemokin, które mogą mieć także swój udział w alkoholowej chorobie wątroby [9]. W badaniach nad interakcjami endotoksyny i alkoholu stwierdzono, że u szczurów otrzymujących przewlekłe etanol, 3H-endotoksyna była szybko wydalana. Jednak podanie na ostro dodatkowej dawki etanolu prowadziło do obniżenia klirensu endotoksyny i podniesienia poziomu TNF- α w osoczu [10].

Przewlekłe podawanie etanolu szczurom i indukcja zapalenia wątroby przez endotoksynę powodowały, że w osoczu tych zwierząt odnotowano zwiększony poziom TNF- α i IL-6 [11].

WPLYW ALKOHOLU NA POZIOM CYTOKIN W BADANIACH *IN VITRO*

Etanol podawany jednorazowo może modulować poziom niektórych cytokin. I tak Szabo i wsp. [12] wykazali, że alkohol powodował znaczące obniżenie indukcji syntezy TNF- α i IL-1 β , a zwiększenie TGF- β (*Transforming Growth Factor*) i IL-10 powodowanej stymulacją LPS lub gronkowcową enterotoksyną B w ludzkich monocytach. Autorzy ci wykazali również, że alkohol może powodować osłabienie proliferacji komórek T wywołane enterotoksynami gronkowcowymi B i A [13]. Inni badacze notowali efekty down-regulacji poziomu TNF- α w badaniach *in vitro* [14]. Nair i wsp. [15] stwierdzili, że alkohol powoduje znaczące obniżenie indukowanej LPS syntezy TNF- α w krwi pełnej, bądź izolowanych komórkach jednojądrzastych. Podobne efekty dotyczące syntezy IL-10 uzyskiwano w innych badaniach dotyczących monocytów [16, 17]. Szabo i wsp. [2, 18] wykazali zwiększony poziom TGF- β w stymulowanych ludzkich monocytach. Efekt ten może powodować obniżoną proliferację komórek T i zaburzenie ich funkcjonowania, hamowanie produkcji niektórych cytokin przez monocyty i nasilenie odpowiedzi komórek Th2. Dodatkowym niekorzystnym działaniem TGF- β , pochodzącego z komórek Kupffera, może być jego udział w alkoholowym zwłóknieniu wątroby poprzez nasilenie produkcji kolagenu [19].

Alkohol etylowy może oddziaływać także na czynnik transkrypcyjny NF- κ B (*Nuclear Factor- κ B*). Jest on zaangażowany w regulację ekspresji wielu genów dla białek związanych głównie z przebiegiem procesu zapalnego (w tym cytokin), proliferacją, czy różnicowaniem komórek. Badania prowadzone przez Mandrekara i wsp. [20] wykazały, że etanol może zmniejszać zdolności wiązania DNA przez NF- κ B. Podanie jednorazowe alkoholu znacząco hamowało indukowaną LPS aktywację NF- κ B w ludzkich monocytach. Takie działanie może być odpowiedzialne za hamowanie produkcji prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α czy IL-1 β . Podobne wyniki przedstawili także inni badacze dla izolowanych, szczurzych komórek Kupffera, jednakże z dużo większą dawką etanolu [21].

Alkohol etylowy może wpływać także na metabolizm cytokin w wątrobie. Stwierdzono, że hepatocyty izolowane od szczurów otrzymujących przewlekłe etanol (12–13 tygodni) wykazują obniżoną zdolność do internalizacji i degradacji cytokin takich jak TGF- α , TNF- α i IL-6 w porównaniu z hepatocytami grupy kontrolnej. Może mieć to znaczenie dla obserwowanego poziomu cytokin [22]. W badaniach na wątrobie perfundowanej, pochodzącej od szczurów przewlekłe otrzymujących

alkohol, stwierdzono jednak, że wychwytywała i metabolizowała ona większe ilości IL-6 niż wątroba izolowana od szczurów stanowiących grupę kontrolną. Nie obserwowano podobnego wpływu etanolu na TNF- α [23].

WPŁYW ALKOHOLU NA POZIOM CYTOKIN W BADANIACH *IN VIVO*

Badania laboratoryjne

W modelu przewlekłego podawania alkoholu u myszy stwierdzono, że zmniejszył on znacząco odpowiedź IL-10 na LPS, a efektowi temu towarzyszyło obniżenie ekspresji mRNA w wątrobie. IL-10 może mieć ważne znaczenie dla utrzymania równowagi pomiędzy cytokinami pro- a przeciwzapalnymi [24]. IL-10 jest cytokiną wytwarzaną przez limfocyty Th2, która hamuje odpowiedź limfocytów Th1, ale także ekspresję cząstek MHC klasy II na monocytach i zmniejsza zdolność tych komórek do prezentacji antygenów.

U szczurów, u których wywołano uszkodzenie wątroby przez podanie LPS, przewlekłe podawanie etanolu zwiększyło aktywność TNF- α i IL-6, ale nie IL-1 α . Dodatkowo, w wątrobie szczurów otrzymujących etanol stwierdzono znacznie większą ekspresję mRNA dla IL-1 i IL-6 [25].

Badania kliniczne

W surowicy alkoholików stwierdzano wzrost IgE, a także podniesiony poziom cytokin takich jak: IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, czy IL-13 [26], zaś po kilkudniowej abstinencji obserwowano obniżenie poziomów IL-6, IL-8 i IL-10 [27]. Podobny efekt obserwowano *ex vivo* u alkoholików na stymulowanych komórkach krwi obwodowej, po 30 dniach abstinencji – obniżenie produkcji IL-6 i IL-8 [28]. Valles i wsp. [29] stwierdzili, że przewlekłe podawanie etanolu potęguje działanie IL-1 β , zwiększając jej działanie w hepatocycie, co w połączeniu z działaniem innych cytokin lub LPS może nasilić alkoholowe uszkodzenie wątroby. W doświadczeniu wykorzystującym komórki jednojądrzaste krwi obwodowej wzbogacone komórkami NK (*Natural Killers*), stwierdzono, że u alkoholików bez uszkodzenia wątroby produkcja TNF- α była znacząco obniżona po stymulacji IFN- α jak i IL-2 w porównaniu z grupą kontrolną [30].

Modulujące działanie etanolu w stosunku do cytokin może pojawiać się także w organizmie płodu, gdy matka spożywa alkohol. Badania kobiet, które piły przewlekłe podczas ciąży wykazały podwyższony poziom cytokin, szczególnie IL-6, IL-1 β i TNF- α , zarówno w organizmie płodu, jak i matki [31].

IMMUNOMODULUJĄCE DZIAŁANIE ALKOHOLU A O.U.N.

Interesującą wydaje się kwestia immunomodulującego działania alkoholu etylowego w o.u.n. Do niedawna sądzono, że układ nerwowy i układ immunologiczny

– to odrębnie funkcjonujące struktury. Obecnie wiadomo, że układ odpornościowy funkcjonuje w ścisłym powiązaniu z układem nerwowym. Komunikacja pomiędzy tymi układami jest obustronna. Ośrodkowy układ nerwowy może wpływać na układ immunologiczny (narządy limfatyczne) poprzez aktywację autonomicznego układu nerwowego, a także osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Układ immunologiczny zaś może regulować czynność o.u.n. dzięki mediatorom, takim jak cytokiny. Mogą one przedostawać się do o.u.n. przez barierę krew–mózg zarówno przez obszary pozbawione tej bariery (narząd naczyniowy blaszki krańcowej), jak i dzięki aktywnemu transportowi. Dodatkowo, pośrednia komunikacja cytokiny – o.u.n. może być związana z aktywacją śródbłonna naczyń mózgowych, prowadzącą do produkcji mediatorów, takich jak prostaglandyny lub NO [32]. Cytokiny obecne w o.u.n. mogą pochodzić jednak nie tylko z układu immunologicznego, ale również z komórek układu nerwowego, np. astrocytów lub mikrogleju, a nawet neuronów. Receptory dla cytokin rozsiane są w całym mózgu, a największe ich skupiska znajdują się w obrębie podwzgórze i hipokampa. Wydzielanie cytokin może mieć ważne znaczenie dla czynności mózgu, a zmiany w ich produkcji mogą być ważnym czynnikiem w patogenezie jego zaburzeń. IL-1 może wpływać na parametry neurochemiczne – powodować zmiany w poziomie neuroprzekazników i ich metabolitów. Shintani i wsp. [33] stwierdzili, iż IL-1 β w podwzgórze u szczurów może indukować uwalnianie noradrenaliny (NA), dopaminy (DA), czy serotoniny (5-HT). Podobnie Dunn i Wang [34] wskazali na zmiany w stężeniach metabolitów neuroprzekazników po podaniu dootrzewnowo IL-1 β myszom. Wpływ na uwalnianie neuroprzekazników stwierdzano także dla IL-6 w przypadku serotoniny i dopaminy, po obwodowym podaniu cytokiny u myszy [35], czy IL-2, która zmniejszała uwalnianie acetylocholinę [36]. Znanym jest także fakt, iż IL-1, ale także IL-6, czy TNF- α mogą aktywować oś podwzgórze–przysadka–nadnercza [37]. Znaczenie cytokin w fizjologii o.u.n. nie jest do końca poznane i wymaga dalszych badań. Liczne dane, choć kontrowersyjne, dotyczą natomiast udziału cytokin w schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Tyczą się one zarówno zmian neurodegeneracyjnych o podłożu zapalnym, ale także schorzeń psychicznych takich jak depresja i schizofrenia. Zaznaczyć należy, iż zarówno ostry jak i przewlekły stres może wpływać na wydzielanie cytokin i ich aktywność u ludzi i zwierząt [38]. W badaniach nad depresją notuje się zmiany w poziomach cytokin, dotyczące głównie wzrostu poziomu w osoczu IL-1 [39] i IL-6 [40]. W niektórych badaniach stwierdzano także wzrost poziomu TNF- α [41], czy zwiększenie stymulowanego wydzielania IFN- γ [42]. Należy zauważyć, iż immunoterapia z użyciem IL-2, czy IFN- α może wywoływać u pacjentów stany depresyjne [43].

Podobnie w przypadku schizofrenii stwierdzano szereg zaburzeń w poziomach cytokin, które dotyczyły IL-2, IL-6, sIL-6R (rozpuszczalnej formy receptora dla

IL-6), IL-10, IL-4, czy IFN- γ [44]. Notowano także istnienie korelacji między podniesionym poziomem IL-6 a czasem trwania zaburzenia psychicznego [45].

Rola cytokin w ośrodkowym działaniu etanolu jest kwestią interesującą i niezbyt poznaną. Prace doświadczalne wykonane na różnych modelach, choć nieliczne, wskazują na taką możliwość.

U szczurów z płodowym alkoholowym uszkodzeniem mózgu wykazano znaczące obniżenie ekspresji m.in. TNF- α i ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) [46].

DeVito i wsp. [47] w badaniach *in vitro* szczurzych astrocytów stwierdzili, że etanol zwiększa neurotoksyczny wpływ TNF- α na te komórki.

Liao i wsp. [48] wykazali, że u szczurów etanol może mieć korzystny wpływ na uszkodzenia mózgu wynikające z niedokrwienia (obserwowano m.in. zmniejszenie wzrostu TNF- α).

Etanol podawany przez 14 dni szczurom zmniejszył odczyn gorączkowy wywołany podaniem LPS lub IL-1 α . Co istotne, łączyło się to ze znacznym zmniejszeniem produkcji IL-1 β w podwzgórze. Podanie dokomorowe tej cytokiny przywróciło jednak odpowiedź gorączkową [49].

Wiadomo, że alkohol wpływa na funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Badanie przeprowadzone przez Rivier [50] u szczurów miało na celu stwierdzenie czy w modulację funkcjonowania tego układu zaangażowane są także cytokiny. Podanie alkoholu prowadziło do wzrostu poziomu kortykosteronu, ale nie ACTH i obniżenia produkcji IL-6 w odpowiedzi na LPS.

Badania Irwina [51] nad neuroimmunologią zaburzeń snu w depresji i alkoholizmie wykazały, że u alkoholików z grupy afro-amerykańskiej produkcja IL-6 była obniżona, podczas gdy produkcja IL-10 była znacząco zwiększona w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej stymulowanych konkanawaliną A. Autor ten podkreśla, że doświadczenia na zwierzętach wskazują na rolę takich cytokin jak IL-6, TNF- α , IFN, czy IL-10 w fizjologii regulacji snu.

Z powyższych danych wynika, że etanol może mieć działanie modulujące na poziom cytokin. Podkreśla się udział tych mediatorów w alkoholowej chorobie wątroby i powikłaniach z nią związanych. Wpływ na sieć cytokin może mieć także znaczenie dla działania etanolu w o.u.n. Dalsze badania nad immunomodulującym działaniem etanolu mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia zmian zachodzących u osób go nadużywających.

PIŚMIENNICTWO

1. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system – a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22 (9): 1927–42.
2. Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol* 1999; 34 (6): 830–41.
3. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, red. *Immunologia*. Warszawa: PWN; 2002.
4. Robak T. *Biologia i farmakologia cytokin*. Warszawa–Łódź: PWN; 1995.
5. Daniluk J, Kandefers-Szerszeń M. Wpływ alkoholu na układ odpornościowy i cytokiny. *Post Hig Med Dośw* 1998; 52 (1): 49–65.
6. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JI. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991; 13 (2): 267–76.
7. Schafer C, Schips I, Landig J, Bode JC, Bode C. Tumor-necrosis-factor and interleukin-6 response of peripheral blood monocytes to low concentrations of lipopolysaccharide in patients with alcoholic liver disease. *Z Gastroenterol* 1995; 33 (9): 503–8.
8. Fukui H, Kitano H, Tsujii T, Morimura M, Kikuchi E, Matsumoto M, Tsujita S, Kikukawa M, Nagamoto I, Nakatani T, i wsp. Effect of alcohol on the functions of Kupffer cells and splenic macrophages in rats. *Alcohol Alcohol Suppl* 1993; 1B: 53–7.
9. Bautista AP. Impact of alcohol on the ability of Kupffer cells to produce chemokines and its role in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (4): 349–56.
10. Fukui H, Kitano H, Morimura M, Kikuchi E, Matsumoto M, Tsujita S, Kinoshita K, Matsumoto M, Okamoto Y, Tsujii T. Metabolic fate of endotoxin and blood tumour necrosis factor levels in rats with acute and chronic alcohol loading. *Alcohol Alcohol Suppl* 1993; 1A: 65–70.
11. Worrall S, Wilce PA. The effect of chronic ethanol feeding on cytokines in a rat model of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994; 2: 447–51.
12. Szabo G, Mandrekar P, Girouard L, Catalano D. Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and elevated interleukin-10, and transforming growth factor-beta production. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (5): 900–7.
13. Szabo G, Mandrekar P, Catalano D. Inhibition of superantigen-induced T cell proliferation and monocyte IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-6 production by acute ethanol treatment. *J Leukoc Biol* 1995; 58 (3): 342–50.
14. Verma BK, Fogarasi M, Szabo G. Down-regulation of tumor necrosis factor alpha activity by acute ethanol treatment in human peripheral blood monocytes. *J Clin Immunol* 1993; 13 (1): 8–22.
15. Nair MP, Schwartz SA, Kronfol ZA, Hill EM, Sweet AM, Greden JF. Suppression of tumor necrosis factor production by alcohol in lipopolysaccharide-stimulated culture. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18 (3): 602–7.
16. Girouard L, Mandrekar P, Catalano D, Szabo G. Regulation of monocyte interleukin-12 production by acute alcohol: a role for inhibition by interleukin-10. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22 (1): 211–6.
17. Mandrekar P, Catalano D, Girouard L, Szabo G. Human monocyte IL-10 production is increased by acute ethanol treatment. *Cytokine* 1996; 8 (7): 567–77.
18. Szabo G, Verma BK, Fogarasi M, Catalano DE. Induction of transforming growth factor-beta and prostaglandin E2 production by ethanol in human monocytes. *J Leukoc Biol* 1992; 52 (6): 602–10.
19. Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology* 1990; 11 (4): 599–605.

20. Mandrekar P, Catalano D, Szabo G. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated NF- κ B activation by ethanol in human monocytes. *Int Immunol* 1999; 11 (11): 1781–90.
21. Fox SE, Cantrell HC, Leigang KA. Inhibition of the Kupffer cell inflammatory response by acute ethanol: NF- κ B activation and subsequent cytokine production. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225 (1): 134–40.
22. Tuma DJ, Todero SL, Barak-Bernhagen M, Sorrell MF. Effects of chronic ethanol administration on the endocytosis of cytokines by rat hepatocytes. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (3): 579–83.
23. Deaciuc IV, Alappat JM, McDonough KH, D'Souza NB. Effect of chronic alcohol consumption by rats on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 clearance in vivo and by the isolated, perfused liver. *Biochem Pharmacol* 1996; 52 (6): 891–9.
24. Hill DB, D'Souza NB, Lee EY, Burikhanov R, Deaciuc IV, de-Villiers WJ. A role for interleukin-10 in alcohol-induced liver sensitization to bacterial lipopolysaccharide. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26 (1): 74–82.
25. Pennington HL, Hall PM, Wilce PA, Worrall S. Ethanol feeding enhances inflammatory cytokine expression in lipopolysaccharide-induced hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12 (4): 305–13.
26. Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Lojo S, Perez LF, Otero-Anton E, Gude F, Barrio E. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83 (1): 61–7.
27. Gonzales-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Perez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine* 2000; 12 (9): 1437–40.
28. Martinez F, Thomas NM, Darban H, Cox TJ, Wood S, Watson RR. Interleukin-6 and interleukin-8 production by mononuclear cells of chronic alcoholics during treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17 (6): 1193–7.
29. Valles SL, Blanco AM, Azorin I, Guasch R, Pascual M, Gomez-Lechon MJ, Renau-Piqueras J, Guerri C. Chronic ethanol consumption enhances interleukin-1-mediated signal transduction in rat liver and in cultured hepatocytes. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27 (12): 1979–86.
30. Laso FJ, Lapena P, Madruga JI, San-Miguel JF, Orfao A, Iglesias MC, Alvarez-Mon M. Alterations in tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and interleukin-6 production by natural killer cell-enriched peripheral blood mononuclear cells in chronic alcoholism: relationship with liver disease and ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21 (7): 1226–31.
31. Ahluwalia B, Wesley B, Adeyiga O, Smith DM, Da-Silva A, Rajguru S. Alcohol modulates cytokine secretion and synthesis in human fetus: an in vivo and in vitro study. *Alcohol* 2000; 21 (3): 207–13.
32. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995; 57 (11): 1011–26.
33. Shintani F, Kanba S, Nakaki T, Nibuya M, Suzuki E, Yagi G, Kato R, Asai M. Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine, and serotonin in the rat anterior hypothalamus. *J Neurosci* 1993; 13 (8): 3574–81.
34. Dunn AJ, Wang J. Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2 (6): 319–28.
35. Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, Greenberg AH. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2, and -6. *Brain Res* 1994; 643 (1–2): 40–9.
36. Hanisch UK, Seto D, Quirion R. Modulation of hippocampal acetylcholine release: a potent central action of interleukin-2. *J Neurosci* 1993; 13 (8): 3368–74.
37. Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40 (4–6): 613–18.
38. Kim YK, Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15: 148–55.
39. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. Interleukin-1 β : a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 1993; 150 (8): 1189–93.
40. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34 (4): 301–9.
41. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22 (4): 370–79.
42. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, Vanden Bossche BV, Cosyns P. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res* 1994; 54 (2): 143–60.
43. Kotlarek-Haus S. Niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem cytokin. W: Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M, red. *Cytokiny. Zastosowanie kliniczne*. Wrocław: Volumed; 1997: 209–27.
44. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (supl 4): 62–8.
45. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994; 51 (1): 1–10.
46. DeVito WJ, Stone S. Prenatal exposure to ethanol alters the neuroimmune response to a central nervous system wound in the adult rat. *Alcohol* 2001; 25 (1): 39–47.
47. DeVito WJ, Stone S, Shamgochian M. Ethanol increases the neurotoxic effect of tumor necrosis factor-alpha in cultured rat astrocytes. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24 (1): 82–92.
48. Liao SL, Chen WY, Raung SL, Chen CJ. Ethanol attenuates ischemic and hypoxic injury in rat brain and cultured neurons. *Neuroreport* 2003; 14 (16): 2089–94.
49. Taylor AN, Tio DL, Heng NS, Yirmiya R. Alcohol consumption attenuates febrile responses to lipopolysaccharide and interleukin-1 β in male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26 (1): 44–52.
50. Rivier C. Effect of acute alcohol treatment on the release of ACTH, corticosterone, and pro-inflammatory cytokines in response to endotoxin. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23 (4): 673–82.
51. Irwin M. Neuroimmunology of disordered sleep in depression and alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (supl 5): S45–9.