

Praca oryginalna
Original paper

AGNIESZKA HEYMANN-SZLACHCIŃSKA¹, ANDRZEJ WYKRĘTOWICZ², JANUSZ RYBAKOWSKI³

Produkty zaawansowanego utleniania białek (advanced oxidation protein products-AOPP) w depresji: wpływ leczenia przeciwdepresyjnego

Advanced oxidation protein products (AOPP) in depression: the effect of antidepressant treatment

¹ Szpital Psychiatryczny w Aalborgu, Szpital Uniwersytecki w Aarhus, Dania

² Klinika Kardiologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego Poznaniu

³ Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel: Celem pracy była ocena stężenia produktów zaawansowanego utleniania białek (advanced oxidizing protein products – AOPP), będących jednym z wykładników stresu oksydacyjnego, u chorych na depresję oraz wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na stężenie AOPP.

Metody: Badaniem objęto 31 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego Poznaniu. W oparciu o kryteria ICD-10 u pięciu pacjentów rozpoznano pierwszy epizod depresyjny, u 6 pacjentów zaburzenia depresyjne nawracające, a u 20- depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Chorzy leczeni byli przy pomocy następujących leków przeciwdepresyjnych: wenlafaksyny (10), paroksetyny (7), fluoksetyny (5), klomipraminy (4), citalopramu (3), sertraliny (1) i mianseryny (1). U pacjentów wykonano 2-krotne oznaczenia poziomu produktów zaawansowanego utleniania białek (AOPP) w osoczu, przed włączeniem leczenia oraz w remisji, na dawkach podtrzymujących leków. Grupę kontrolną stanowiło 18 zdrowych osób, dobranych pod względem płci i wieku. Kryteria wykluczenia z badań stanowiło występowanie cukrzycy, niewydolności nerek, udaru mózgu, obwodowej choroby naczyń, stanu po zawale serca oraz nadciśnienia tętniczego.

Wyniki: U chorych na depresję przed leczeniem nie stwierdzono różnic w stężeniu AOPP w porównaniu z grupą osób zdrowych. Nie wykazano korelacji nasilenia między stężeniem AOPP a rozpoznaniem, długością trwania choroby, czasem trwania ostatniego epizodu i wiekiem pierwszego epizodu choroby. U badanych pacjentów po leczeniu przeciwdepresyjnym nastąpił istotny statystycznie spadek stężenia AOPP.

Wnioski: Wyniki badań mogą potwierdzać dotychczasowe obserwacje wskazujące na zmniejszanie się niektórych wykładników stresu oksydacyjnego pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego.

SUMMARY

Objectives: The purpose of the study was an assessment of concentration of advanced oxidation protein products (AOPP), as a marker of oxidative stress, in patients with depression and the effect of antidepressant treatment on AOPP concentration.

Methods: Thirty-one patients hospitalized at Department of Adult Psychiatry, University of Medical Sciences in Poznań were studied. According to ICD-10 criteria, the first depressive episode was diagnosed in 5 patients, recurrent depressive disorder in 6 patients, and depression in the course of bipolar affective disorder in 20 patients. Patients were treated by the following antidepressants: venlafaxine (10), paroxetine (7), fluoxetine (5), clomipramine (4), citalopram (3), sertraline (1) and mianserine (1). Advanced oxidation protein products (AOPP) levels were measured twice: before treatment and in remission on maintenance doses of drugs. Control group consisted of 18 healthy volunteers, age- and

gender matched. Patients with diabetes, renal failure, peripheral vascular disease, status after myocardial infarction and hypertension were excluded from the study.

Results: There was no significant difference between depressed patients and healthy controls in the AOPP concentration before treatment. There was no correlation between AOPP levels and diagnosis, duration of illness, duration of the current episode and the age of illness' onset. After antidepressant treatment a significant decrease of AOPP concentration was found.

Conclusions: The results of the study may confirm previous information suggesting a decrease of some markers of oxidative stress after antidepressant treatment.

Słowa kluczowe: depresja, leki przeciwdepresyjne, stres oksydacyjny, produkty zaawansowanego utleniania białek, AOPP

Key words: depression, antidepressant drugs, oxidative stress, advanced oxidation protein products, AOPP

WSTĘP

Stres oksydacyjny spowodowany jest brakiem równowagi między działaniem wolnych rodników a mechanizmami antyoksydacyjnymi w organizmie (Descamps-Latscha i Witko-Sarsat, 2001). Wolne rodniki są związkami zawierającymi niesparowany elektron, przez co są wysoce reaktywne. Do wolnych rodników należą: $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , 1O_2 , OH^{\cdot} oraz chlorkowe oksydanty. Mogą one inicjować reakcje peroksydacji białek, lipidów, kwasów nukleinowych (Ozcan i wsp., 2004). Komórki nerwowe są szczególnie wrażliwe na atak wolnych rodników, a zniszczenie ich błony komórkowej może prowadzić do śmierci komórki. Wykazano, iż wolne rodniki odgrywają ważną rolę w patogenezie wielu chorób m.in. nowotworów, chorób neurologicznych, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona i zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń afektywnych (Ozcan i wsp., 2004).

Do głównych enzymów antyoksydacyjnych w organizmie należą: dysmutaza nadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GSH-Px). Dekompozycja jonów nadtlenowych w nadtlenek wodoru jest katalizowana przez SOD, następnie nadtlenek wodoru jest rozkładany do wody i tlenu przez GSH-Px i CAT. Zredukowany glutation jest jednym z najważniejszych antyoksydantów wewnątrzkomórkowych i jest utleniany enzymatycznie do GSSG (utlenowany glutation) poprzez szereg procesów biochemicznych. Działanie protekcyjne przeciwko wolnym rodnikom wykazuje także: α -tokoferol (witamina E), która znajduje się głównie w błonie komórkowej i chroni ją przed peroksydacją lipidów, kwas askorbinowy (witamina C), cysteina, tauryna i metionina, które zmiatają kwas podchlorawy i chloraminy, kwas moczowy, glukoza i mannitol również neutralizują oksydanty, ferrytyna, transferyna i ceruloplazmina – hamują powstawanie OH^{\cdot} (Descamps-Latscha i Witko-Sarsat, 2001).

Uszkodzenie białek przez wolne rodniki jest bardzo dobrze udokumentowane. Oksydacja *in vitro*

aminokwasów takich, jak tyrozyna prowadzi do powstania dityrozyny, agregacji białek, wiązań krzyżowych i fragmentacji. *In vivo* natomiast wyizolowano produkt oksydacji białek-kompleks białek oksydowanych nazwanych AOPP (advanced oxidation protein products). Zostały one po raz pierwszy opisane przez Witko-Sarsat i wsp. w 1996 roku u pacjentów z mocznicą i niewydolnością nerek oraz u chorych hemodializowanych. Wysoki poziom AOPP odnotowano u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą, u wcześniaków, u pacjentów z chorobami zapalnymi stawów, nowotworami, chorobami neurodegeneracyjnymi (Baskol i wsp., 2006; Chandramathi i wsp., 2009; Kalousova i wsp., 2002; Witko-Sarsat i wsp., 1996; Piwowar, 2010). Uważa się, że AOPP są markerem stresu oksydacyjnego, być może także mediatorami zapalnymi (Descamps-Latscha i Witko-Sarsat, 2001; Witko-Sarsat i wsp., 1998).

W ostatnich latach nastąpił istotny wzrost badań dotyczących wykładników stresu oksydacyjnego w zaburzeniach psychicznych zarówno w kontekście patogenetycznym, jak i psychofarmakologicznym. Nie ma jednak jak dotychczas badań dotyczących AOPP. Celem niniejszej pracy jest ocena stężenia produktów zaawansowanego utleniania białek (AOPP) jako wykładników stresu oksydacyjnego, u chorych na depresję oraz wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na stężenie AOPP.

METODYKA BADAŃ

Grupa badana

Badaniem objęto 31 pacjentów z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej lub choroby afektywnej dwubiegunowej (10 mężczyzn, 21 kobiet, w wieku 24-61 lat, średnio – 43 lata). Pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

U 5 pacjentów rozpoznano pierwszy epizod depresyjny, u 6 zaburzenia depresyjne nawracające i u 20 zaburzenia afektywne dwubiegunowe (5 typ I i 15 typ II). Pacjenci z pierwszym epizodem depresji zaliczeni zostali do pacjentów z depresją nawracającą. Długość choroby wynosiła 9 ± 8 lat, średni wiek zachorowania 34 ± 9 lat i długość trwania obecnego epizodu 8 ± 4 tygodnie.

Badania przeprowadzono w ostrej fazie choroby, po 7 dniowym okresie bez leków oraz podczas remisji na dawkach podtrzymujących leków przeciwdepresyjnych i/lub stabilizujących nastroj. Pacjenci z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych leczenia byli zarówno lekami przeciwdepresyjnymi, jak i normotymicznymi. Kryterium włączającym do badań było ≥ 18 punktów, a kryterium remisji ≤ 7 punktów w 17-punktowej skali Hamiltona (Hamilton, 1960). Okres między pierwszym a drugim badaniem wynosił 64 ± 43 dni.

Pacjenci byli leczeni przy pomocy następujących leków przeciwdepresyjnych: wenlafaksyny (10), paroksetyny (7), fluoksetyny (5), klomipraminy (4), citalopramu (3), sertraliny (1) i mianseryny (1).

Grupę kontrolną stanowiło 18 osób (6 mężczyzn, 12 kobiet) w wieku 26-65 lat (średnio 42 lata), somatycznie i psychicznie zdrowych, bez uzależnień. Kryteria wykluczenia z badań stanowiło obciążenie cukrzycą, niewydolnością nerek, udarem mózgu, obwodową chorobą naczyń, stan po zawale serca oraz nadciśnienie tętnicze. U zdrowych osób badanie przeprowadzono jednokrotnie.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wszystkie osoby zostały włączone do badania po wyrażeniu pisemnej zgody.

Ocena nasilenia depresji

Ocena nasilenia depresji była wykonana przy pomocy 17-itemowej skali depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale-HDRS) (Hamilton, 1960) oraz Inwentarza Depresji Becka (Beck Depression Inventory) (Beck i wsp., 1961).

Ocena stresu oksydacyjnego

Stężenie AOPP (advanced oxidized protein products) oznaczano wg Witko-Sarsat i wsp. (1996). 200 μ l osocza rozcieńczonego w stosunku 1:5 w PBS umieszczano w mikrodołkach płytki 96-dołkowej. W przypadku oznaczenia krzywej wzorcowej używano roztworu chloraminy-T w stężeniach (0-100 μ mol/l). Do każdej próbki dodawano 20 μ l kwasu octowego lodowatego oraz 10 μ l 1,16 M roztworu KJ. Po 30 min. inkubacji w temperaturze pokojowej odczytywano absorbacje prób przy długości fali 340 nm. Stężenie

AOPP wyrażano jako równoważniki chloraminy-T (μ mol/l).

Badanie stężenia AOPP w ostrej fazie choroby i w okresie remisji wykonano w Klinice Kardiologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Analiza statystyczna

Analizę jakościową i ilościową przeprowadzono stosując standardowe metody statystyczne, z wykorzystaniem pakietu programów statystycznych Statistica 7.1 (StatSoft. Inc. 2007 Statistica for Windows). Istotność różnic określono z prawdopodobieństwem 0,05.

Badane grupy (kontrolna, przed leczeniem oraz po leczeniu) oraz analizowane parametry charakteryzowano za pomocą miar statystyki opisowej: średnich, odchyłeń standardowych oraz wartości minimum i maksimum. Ocena zależności pomiędzy analizowanymi parametrami, zgodnie z cząstkowymi celami badawczymi, dokonano stosując standardowe metody parametryczne i nieparametryczne. Dla oceny interkorelacji pomiędzy parametrami stosowano współczynnik korelacji rang Spearmana (rozkłady zmienności wskaźników nie miały charakteru rozkładu normalnego). Ze względu na to, że współczynniki r Spearmana oraz korelacji liniowej r Pearsona miały zbliżone wartości oraz taki sam kierunek zależności na poziomie istotności $p < 0,05$, w celu graficznego przedstawienia zależności w pracy zaprezentowano wyniki korelacji liniowych. W celu weryfikowania hipotez, że dwie analizowane próby pochodziły z różnych grup (kontrola vs. przed leczeniem, lub kontrola vs. po leczeniu), zastosowano test U Manna-Whitneya (w wynikach prezentowano wartość Z – dla obu grup o liczebności > 20). Analizę różnic pomiędzy dwoma obserwacjami u tej samej osoby (parametry mierzone dla pacjentów przed i po leczeniu) dokonywano z wykorzystaniem testu Wilcoxa (w wynikach prezentowano wartość Z - dla obu grup o liczebności > 25).

WYNIKI BADAŃ

Ocena nasilenia depresji

U pacjentów przed leczeniem średnia wartość nasilenia depresji, mierzonej przy pomocy skali Hamiltona wynosiła 26 ± 6 (średnia \pm SD), natomiast przy pomocy skali Becka- 36 ± 11 (średnia \pm SD). W remisji u pacjentów zanotowano 4 ± 2 punkty w skali HDRS i 11 ± 8 w skali BDI. W grupie osób zdrowych pomiar nasilenia depresji wykonano jednokrotnie i wynosił on 3 ± 2 dla HDRS i 5 ± 5 dla BDI.

Ocena stresu oksydacyjnego

Wartości AOPP (*advanced oxidation protein products*) u osób zdrowych oraz u pacjentów przed i po leczeniu przedstawiono na rycinie 1. i w tabeli 1.

su przed włączeniem leczenia ($Z=3,06$, $p=0,002$, test Wilcoxon).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie stężenia AOPP u pacjentów z depresją

Rycina 1. Wartości AOPP (*advanced oxidation protein products*) u osób zdrowych oraz u chorych na depresję przed i po leczeniu

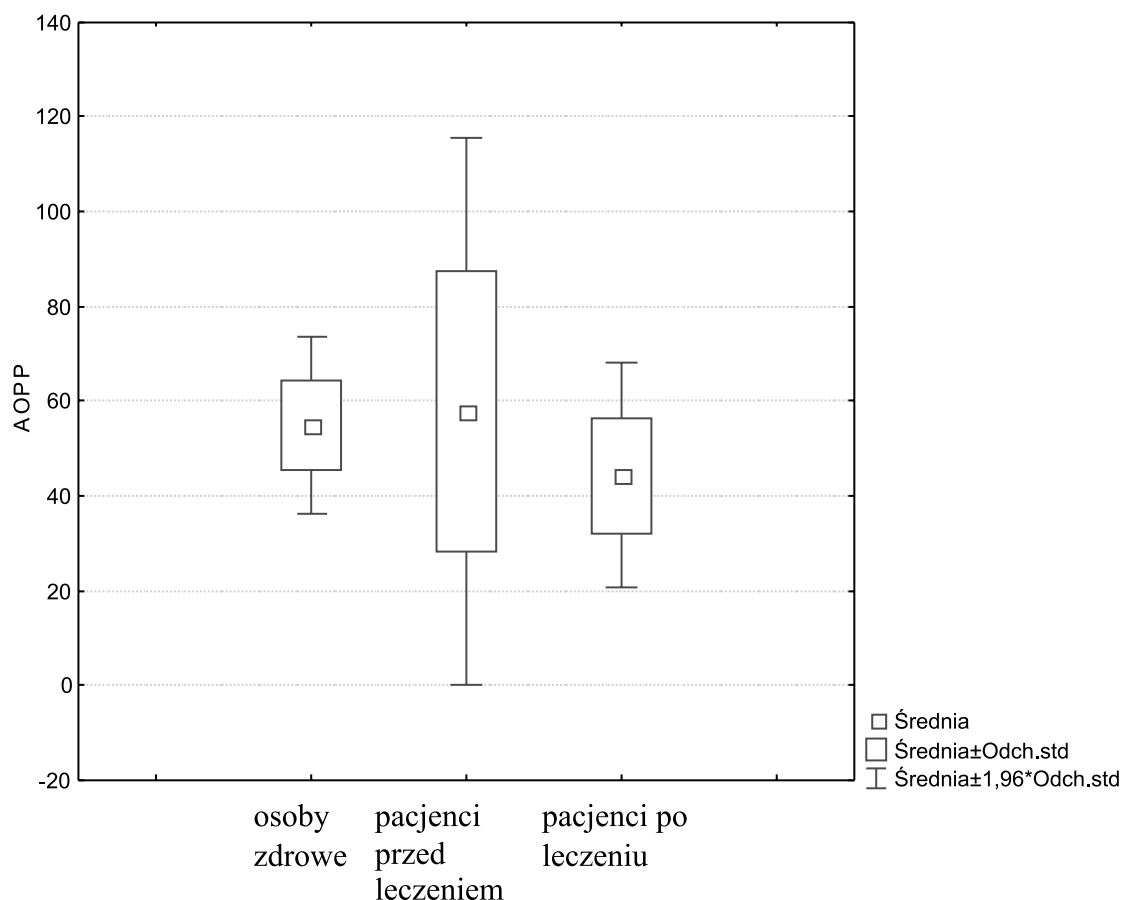


Tabela 1. Wartości AOPP (*advanced oxidation protein products*), wyrażone w $\mu\text{m/l}$, u osób zdrowych oraz u chorych na depresję przed leczeniem i po leczeniu

AOPP	Średnia	Odchylenie standardowe	Min-Max
Osoby zdrowe	54,80	9,60	39,55 ÷ 75,40
Depresja przed leczeniem	57,90	29,49	16,66 ÷ 62,23
Depresja po leczeniu	44,20	12,13	19,20 ÷ 74,00

Podano wartość średniej, odchylenie standardowe oraz minimum i maximum.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między stężeniem AOPP u chorych na depresję przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego a grupą kontrolną ($Z=0,37$, $p=0,71$, test Manna-Whitneya). Na uwagę zasługuje jednak znacznie większy rozrzut wyników (trzykrotnie większe odchylenie standardowe) u chorych na depresję. Wykazano natomiast istotny statystycznie spadek stężenia AOPP w surowicy u pacjentów w okresie remisji w porównaniu do okre-

w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej a stężeniem AOPP u pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, zarówno przed leczeniem jak i po leczeniu (odpowiednio $p=0,87$ i $p=0,23$, test Manna-Whitneya). Poziom stężenia AOPP u pacjentów przed leczeniem nie korelował z długością choroby, czasem trwania ostatniego epizodu ani z wiekiem badanych, w którym wystąpił pierwszy epizod choroby (odpowiednio $p=0,94$, $p=0,74$ i $p=0,45$, test Spearmana).

OMÓWIENIE

Obecne badanie jest pierwszym, w którym oceniano stężenie produktów zaawansowanego utleniania białek (advanced oxidation protein products – AOPP) u chorych na depresję oraz wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na AOPP. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między pacjentami przed leczeniem, a grupą kontrolną. Większy rozrzut wyników u chorych na depresję może wskazywać na istnienie u nich zmian o charakterze zarówno nadmiernie wysokich, jak i niskich wartości AOPP. Wykazano natomiast istotny statystycznie spadek stężenia AOPP u pacjentów z depresją po leczeniu farmakologicznym.

Nie wykazano korelacji między poziomem AOPP a długością choroby, czasem trwania ostatniego epizodu i wiekiem badanych, w którym wystąpił pierwszy epizod choroby. Nie znaleziono także żadnych różnic istotnych statystycznie między pacjentami z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej a pacjentami z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej, zarówno przed jak i po leczeniu.

Wyniki naszych badań potwierdzają dane innych autorów wskazujące na zmiany w zakresie procesów oksydacyjnych u chorych na depresję oraz w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego. Szuster-Ciesielska i wsp. (2008) mierzyła produkcję jonu nadtlenkowego (superoxide anion O_2^-) oraz produkcję nadtlenu wodoru razem z aktywnością enzymów: CAT, peroksydazy (PER), SOD. Wykazano, iż komórki polimorfonuklearne (polymorphonuclear cells-PMNs) produkowały u chorych na depresję więcej jonu nadtlenkowego i nadtlenu wodoru niż u osób z grupy kontrolnej. Aktywność enzymów CAT, PER i SOD była istotnie statystycznie niższa.

Wyniki badań dotyczących aktywności enzymów antyoksydacyjnych są często rozbieżne. Ozcan i wsp. (2004) wykazał niższy poziom katalazy (CAT) u chorych na depresję, natomiast Szuster-Ciesielska i wsp. (2008) wykazała wartości wyższe. W badaniu Gałęckiego i wsp. (2009a) u chorych na depresję stwierdzono wyższą aktywność SOD, CAT i w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast aktywność GSH-Px nie wykazywała różnic.

W badaniach Song i wsp. (1994), na szczurzym modelu depresji, aktywność enzymatyczna CAT i GSH-Px była obniżona, natomiast SOD była podwyższona. Po przewlekłym leczeniu dezypraminą nastąpiło wyrównanie poziomu GSH-Px do prawidłowego poziomu, leczenie nie miało wpływu na poziom SOD. Leczenie litem natomiast wpłynęło na spadek poziomu SOD do prawidłowych wartości, bez wpływu na aktywność enzymatyczną GSH-Px. Abdalla i wsp. (1986) badali pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej leczonych samym litem (5 pacjentów) i litem

wraz z lekiem przeciwpsychotycznym (12 pacjentów). W obu grupach wykazano istotny statystycznie wzrost aktywności SOD w porównaniu z grupą kontrolną. Aktywność GSH-Px była prawidłowa.

Najwięcej danych dotyczących badań procesów oksydacyjnych w przebiegu farmakoterapii depresji dotyczy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI). Bilici i wsp. (2001) wykazali, iż 3 miesięczne leczenie przy pomocy leków z grupy SSRI (fluoksetyna, sertralina, fluwoksamina, citalopram) powoduje spadek aktywności enzymów antyoksydacyjnych. Khnazode i wsp. (2003) stwierdzili poprawę w zakresie parametrów stresu oksydacyjnego u pacjentów z depresją leczonych fluoksetyną i citalopramem, przy czym większą poprawę zaobserwowano u pacjentów przyjmujących citalopram. Z kolei Sarandol i wsp. (2007) nie odnotowali wpływu 6-tygodniowego leczenia przeciwdepresyjnego na parametry zarówno oksydacyjne jak i antyoksydacyjne. Natomiast Cumurcu i wsp., (2009) wykazali wzrost TAC (*total antioxidant capacity*) oraz spadek TOS (*total oxidant status*) i OSI (*oxidative stress index*) pod wpływem 3 miesięcznego leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą sertraliny, paroksetyny oraz escitalopramu. W badaniu Gałęckiego i wsp. (2009a) nie wykazano wpływu leczenia przeciwdepresyjnego fluoksetyną na parametry stresu oksydacyjnego. Natomiast w innym badaniu (Gałęcki i wsp., 2009b), gdzie zastosowano terapię kombinowaną (fluoksetyna + kwas acetylosaliicylowy) u jednej części pacjentów, a u drugiej terapię przy pomocy samej fluoksetyny, odnotowano poprawę w zakresie parametrów stresu oksydacyjnego u pacjentów leczonych terapią kombinowaną.

Ozgoçmen i wsp. (2006) badali wpływ leczenia amitryptyliną i sertralina na wybrane parametry stresu oksydacyjnego u pacjentów z fibromyalgią. 8-tygodniowe leczenie nie miało znaczącego wpływu na stres oksydacyjny, z wyjątkiem aktywności SOD, która uległa zmniejszeniu po leczeniu.

Ograniczeniem niniejszej pracy jest fakt, że grupę badaną stanowiło 31 pacjentów w szerokim przedziale wiekowym, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi o różnym mechanizmie działania. Pacjenci palący papierosy byli włączani do badań, lecz nie palili 24 godziny przed badaniem. Procent palaczy w grupie badanej i grupie kontrolnej był podobny i wynosił odpowiednio 32 i 28%. Dieta pacjentów nie była brana pod uwagę. Wiadomo iż AOPP występuje również we krwi osób zdrowych, jednak w istotnie niższym stężeniu niż u chorych np. na cukrzycę. Produkcja AOPP również nasila się wraz z wiekiem (Catakay i wsp., 2008). Stwierdzono również, iż stężenie AOPP jest wyższe u wegetarian niż u osób stosujących pełnowartościową, zrównoważoną dietę (Sebekova i wsp., 2006) oraz jest wyższe u osób otyłych

(Korzystek-Korpacka i wsp., 2008). Dieta wysokosodowa również powoduje wzrost poziomu AOPP, co wykazano w badaniach na szczurach (Gallardo i wsp., 2007).

Konkludując można stwierdzić, że wyniki naszej pracy, w której po raz pierwszy badano AOPP jako marker stresu oksydacyjnego mogą potwierdzać dotychczasowe obserwacje wskazujące na zmniejszanie się niektórych wykładników stresu oksydacyjnego pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego.

WNIOSKI

1. Nie wykazano różnic w zakresie stężenia AOPP między pacjentami w depresji przed leczeniem a grupą kontrolną. Nie wykazano korelacji poziomu AOPP z rozpoznaniem, długością trwania choroby, czasem trwania ostatniego epizodu ani z wiekiem początku choroby.

2. U badanych pacjentów po leczeniu przeciwdepresyjnym nastąpił istotny statystycznie spadek stężenia AOPP, co można interpretować jako zmniejszenie nasilenia stresu oksydacyjnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Abdalla DSP, Monteiro HP, Oliveira JAC, Buchara EJH. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem* 1986; 32: 805-807.
2. Baskol G, Demir H, Baskol M, Kilic E, Ates F, Karakukcu C i wsp. Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 307-311.
3. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
4. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alternations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001; 88: 69-71.
5. Catakay U, Kayali R, Uzun H. Relation of plasma protein oxidation parameters and paraoxonase activity in the ageing population. *Clin Exp Med* 2008; 8: 51-57.
6. Chandramathi S, Suresh K, Anita ZB, Kuppusamy UR. Comparative assessment of urinary oxidative indices in breast and colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135, 319-323.
7. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2009; 63 (5): 639-645.
8. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 59 (Suppl 78): 108-113
9. Gallardo JM, de Carmen Prado-Urbe M, Amato D, Paniagua R. Inflammation and oxidative stress by pentoxifylline treatment in rats with chronic renal failure and high sodium intake. *Arch Med Res* 2007; 38: 34-38.
10. Galecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 436-447.
11. Galecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Galecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24 (4): 277-286.
12. Chandramathi S, Suresh K, Anita ZB, Kuppusamy UR. Comparative assessment of urinary oxidative indices in breast and colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135, 319-323.
13. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56-62
14. Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res* 2002, 51, 597-604.
15. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Soji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Red Report* 2003; 8(6): 365-370.
16. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D, Berdowska I, Zieliński B, Noczynska A. Advanced oxidizing protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem* 2008; 41: 943-949.
17. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 89-95.
18. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int* 2006; 26: 598-603.
19. Piwowar A. Zaawansowane produkty utleniania białek. Część I. Mechanizm powstawania, struktura i właściwości. *Pol Merk Lek* 2010; 28, 164-166.
20. Sebekova K, Boor P, Valachovicova M, Blazicek P, Parrak V, Babinska K. Association of metabolite syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 858-868.
21. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22 (2): 67-73.
22. Song C, Killeen AA, Leonard BE. Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in neutrophils of sham-operated and olfactory-bulbectomized rats following chronic treatment with desipramine and lithium chloride. *Neuropsychobiology* 1994; 30: 24-28.
23. Szuster-Ciesielska A., Słowińska M., Stachura A., Marmurowska-Michałowska H., Dubas-Słemp H., Bojarska-Junak A i wsp. Accelerated apoptosis of blond leukocytes and oxidative stress in blond patients with major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (3): 686-694.
24. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J i wsp. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International* 1996; 49: 1304-1313.
25. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Khoa TN, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S i wsp. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998, 161: 2524-2532.

Adres korespondencyjny:

Agnieszka Heymann-Szlachcińska

Aalborg Psykiatriske Sygehus

Molleparkvej 10, 9000 Aalborg

Email: agnieszkaheyman@wp.pl