

## Peroksydacja lipidów i aktywność cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej u osób leczonych fluoksetyną z powodu pierwszego epizodu depresji

### Lipid peroxidation and Copper-Zinc Superoxide Dismutase activity in patients treated with fluoxetine during the first episode of depression

Piotr Gałęcki<sup>1</sup>, Józef Kędziora<sup>2</sup>, Antoni Florkowski<sup>1</sup>,  
Elżbieta Gałęcka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Florkowski

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kędziora

#### Summary

In recent years researchers have made a lot of studies to determine the molecular and neurochemical mechanisms which are the basis of depressive disorders. Apoptosis is a cause of the limbic system neuronal cells defect in patients suffering from depression. The antioxidant system is the best known molecular mechanism which protects the cells from apoptosis. This system exists inside and outside of the cells compartments. There is much evidence that antioxidant enzymes keep neuronal cells safe from apoptosis, which is a result of oxidative stress. It also limits the premature ageing of cells.

**Aim.** We tried to give an answer to three questions. 1. Is the activity of copper-zinc superoxide dismutase (CuZnSOD) and lipid peroxidation level (TBARS) different in patients and the healthy control group? 2. Does the activity of CuZnSOD change due to fluoxetine treatment? 3. What is the difference of TBARS concentration in platelets isolated from patients before and after treatment?

**Method.** The study comprised of 32 patients diagnosed with depression.

The activity of CuZnSOD in platelets was measured by Misra and Fridovich's method.

The thrombocyte concentration of TBARS was measured by Placer and coop. method.

**Results and conclusions.** 1. The activity of CuZnSOD in platelets of depressive patients is lower than in the healthy control group, but the differences are not significant. 2. The activity of CuZnSOD rises after fluoxetine treatment. 3. The concentration of TBARS is higher in patients than in the healthy control group. 4. The intensity of lipid peroxidation is statistically lower after fluoxetine treatment.

*Słowa klucze:* dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydacja lipidów, depresja, fluoksetyna

*Key words:* superoxide dismutase, lipid peroxidation, depression, fluoxetine, human

## Wstęp

Zaburzenia depresyjne stanowią poważny i ciągle rosnący problem kliniczny we współczesnym świecie. Choroby te dotyczą około 15% populacji, a ryzyko popełnienia samobójstwa w ich przebiegu wynosi blisko 20%. Obecnie stosowane formy terapii zaburzeń depresyjnych, skuteczne u około 70% pacjentów, wymagają wielomiesięcznego leczenia, które wiąże się z występowaniem wielu skutków niepożądanych [1]. Powoduje to, że nie ustają prace mające na celu określenie zjawisk molekularnych i neurochemicznych leżących u podstaw zaburzeń depresyjnych.

Badania ostatniej dekady zwróciły szczególną uwagę na inne niż monoaminergiczna hipotezy depresji. Dyskutuje się przede wszystkim teorie: immunologiczną, zaburzeń plastyczności neuronalnej, cytokinową czy teorię zachwianej równowagi cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP) – fosfolipazy C (PLC). W depresji na modelach zwierzęcych zaobserwowano zmiany neurodegeneracyjne struktur hipokampa, hamowanie neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa, a także zmniejszenie się długości i liczby rozgałęzień dendrytów wierzchołkowych komórek piramidowych regionu CA3 hipokampa [2, 3, 4, 5]. Badania neuroobrazowe i molekularne potwierdziły, że w depresji dochodzi do zmian o charakterze neurodegeneracyjnym i do zaburzeń plastyczności neuronalnej oraz neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa. Obserwuje się przede wszystkim zmniejszenie objętości niektórych struktur mózgu, obniżenie się przemian glukozy oraz zmniejszenie wielkości i liczby komórek glejowych [6, 7, 8]. Przyczyną jest apoptoza ubytku komórek nerwowych w układzie limbicznym u chorych na depresję [9, 10]. Jednym z molekularnych i dobrze znanych mechanizmów zapobiegających apoptozie jest układ antyoksydacyjny wypełniający zarówno kompartmenty komórkowe, jak i pozakomórkowe [11, 12]. W jego skład wchodzi nieenzymatyczne „zmiatacze” reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species – ROS) takie, jak: białka sekwestrujące metale, tokoferol, kwas askorbinowy, glutation oraz enzymy antyoksydacyjne. Wśród enzymów antyoksydacyjnych ważne znaczenie mają dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase – SOD), katalaza (catalase – CAT) oraz peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase – GSH-Px). U człowieka występują trzy izoenzymy SOD: cytosolowa zawierająca miedź i cynk w centrum aktywnym (CuZnSOD), mitochondrialna z manganem w centrum cząsteczki enzymu (MnSOD) oraz pozakomórkowa SOD (ECSOD), również zawierająca miedź i cynk. Uznany wskaźnikiem nasilenia procesów oksydacyjnych jest określenie stężenia związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym – tzw. związków tiobarbiturozależnych (thiobarbituric acid reactive species TBARS) [11, 12, 13, 14].

W badaniach ośrodkowego układu nerwowego kluczowym enzymem jest cynkowo-miedziowa dysmutaza ponadtlenkowa, która, mimo że obecna jest we wszystkich komórkach organizmu, najwyższe stężenia osiąga w neuronach piramidowych hipokampa (large pyramidal neurons of the hippocampus) i w korze mózgowej (neocortex), czyli tych rejonach, których udział w patofizjologii depresji jest obecnie bezsporny. Wielokrotnie wykazano, że kompleks enzymów antyoksydacyjnych chroni komórki nerwowe przed apoptozą wywołaną stresem oksydacyjnym, a także zapobiega przedczesnemu starzeniu się organizmu [15, 16, 17]. Poza tym w depresji obserwuje się

take zjawiska, jak: rozregulowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA), co wiąże się z osłabieniem procesów wygaszania reakcji stresowych; wzrost markerów procesów zapalnych; mniejszą aktywność czynników neurotropowych, tj. mózgowego czynnika wzrostu nerwów (brain derived nerve factor BDNF), czynnika wzrostu pochodzenia glejowego i innych neurotrofin. Zjawiska te z kolei korelują ze zmniejszoną aktywnością układów antyoksydacyjnych [18, 19].

Przeddefiniowaniu ulega także paradygmat o mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych, a szczególnie nowoczesnych leków z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) [20, 21]. Zdziwiająco mało wiadomo o wpływie leków przeciwdepresyjnych na procesy pro- i antyoksydacyjne zachodzące u osób chorych na depresję. Badania *in vitro* Kollí i wsp. [22] na komórkach PC12 wykazały hamowanie apoptozy, wywoływanej nadtlaniem wodoru, przez amitryptylinę i fluoksetynę w zależności od stężenia stosowanego leku. Natomiast Li i wsp. [23] zaobserwowali podwyższone poziomy mRNA dla cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej po zastosowaniu tymoleptyków. Płytki krwi pochodzą z tej samej linii filogenetycznej co neurony, dlatego też są wiarygodnym obwodowym modelem służącym do oceny parametrów stresu oksydacyjnego w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. Były także wielokrotnie wykorzystywane do poznawania molekularnych mechanizmów działania leków stosowanych w terapii psychiatrycznej [24, 25, 26, 27].

Z uwagi na bezsprzeczny udział cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej w mechanizmach neuroprotekcyjnych, przy uwzględnieniu obecności zmian neurodegeneracyjnych w patofizjologii depresji, podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy aktywność CuZnSOD i poziom peroksydacji lipidów u osób chorych na depresję jest inny niż w grupie kontrolnej?
2. Czy aktywność CuZnSOD zmienia się pod wpływem leczenia fluoksetyną?
3. Czy stwierdza się różnicę stężeń TBARS w płytkach krwi wyizolowanych od osób chorych na depresję przed leczeniem i po leczeniu fluoksetyną?

### Material i metody

W badaniu uczestniczyły 32 osoby leczone z powodu pierwszego w życiu ciężkiego epizodu depresyjnego, w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Rozpoznanie postawiono zgodnie z kryteriami zawartymi w *Klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania ICD-10* [28], niezależnie przez dwóch lekarzy psychiatrów. Oceny klinicznej dokonano, stosując 17-stopniową Skalę Depresji Hamiltona (HDRS), Skalę Depresji Becka (BDS) oraz Skalę Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) [29, 30, 31]. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu przyjmowali fluoksetynę w dawce 20 mg na dobę. Grupę tę wyselekcjonowano spośród 72 osób. Do badania zakwalifikowano jedynie te osoby, które osiągnęły remisję (8 punktów i mniej w skali HDRS) po trzech miesiącach leczenia na nie zmienianej dawce leku i nie wymagały zmiany farmakoterapii. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych

osób. Charakterystykę socjodemograficzną i kliniczną badanych grup przedstawiono w tab.1.

Tabela 1. Dane socjodemograficzne pacjentów chorych na depresję i grupy kontrolnej

Badana grupa	Pacjenci z ciężkim epizodem depresyjnym	Grupa kontrolna
Płeć (K/M)	20/12	11/9
Wiek (lata)	32±5,9	28±6,5
Długość trwania epizodu depresyjnego (miesiące)	4,4±2,1	X
Wywiad w kierunku chorób psychicznych w rodzinie (tak/nie)	15/17	0/20
Wynik skali HDRS	29±5,6	X
Wynik skali BDS	32±9,3	X
Wynik skali CGI	3,9±0,9	X

Z badań wyłączono osoby z klinicznymi objawami ciężkich chorób ogólnoustrojowych, takich, jak choroby nerek, serca, ciężkie nadciśnienie, nadczynność tarczycy, choroby autoimmunologiczne, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność wątroby, cukrzyca, przebyta choroba nowotworowa oraz dna moczanowa. Osoby biorące udział w badaniu, w ciągu 7 dni poprzedzających pobranie krwi nie przyjmowały takich leków, jak aspiryna, neuroleptyki czy antybiotyki. Z badania wyłączono także osoby z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej oraz te, u których w przeszłości występował epizod maniakalny lub hipomaniakalny. 15 osób włączonych do badania miało pozytywny wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń psychicznych: 8 osób miało zaburzenia lękowe uogólnione, 5 – nawracające zaburzenia depresyjne, 1 osoba miała zespół otępienny, 1 – zespół zależności alkoholowej. W pierwszym tygodniu leczenia fluoksetyną dopuszczalne było stosowanie zolpidemu w celu niwelowania zaburzeń snu. Badane osoby nie przechodziły również infekcji układu oddechowego, lub moczowego, oraz nie gorączkowały.

Krew od badanych osób pobierano z żyły łokciowej do probówek z antykoagulantem (EDTA). Aktywność CuZnSOD w krwinkach płytkowych oznaczano metodą Misry i Fridovicha [32]. Oznaczanie TBARS w trombocytach dokonywano metodą Placera i wsp. [33]. Obliczenia statystyczne wykonano na komputerze typu IBM PC, wykorzystując pakiet zautomatyzowanej analizy statystycznej Statistica 5,1 PL (SN:SP8018052912G5). Zastosowano test różnicy wartości średnich „t”. Istotność statystyczną oznaczono dla  $p < 0,05$ .

Na badanie wyraziła zgodę Komisja Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – decyzja nr RNN/272/06/KB.

## Wyniki

Nasze wyniki wykazały jednoznacznie istotnie wyższą aktywność CuZnSOD w płytkach krwi u osób chorych na depresję po leczeniu fluoksetyną w porównaniu

z okresem przed leczeniem. Nie wykazano żadnej istotnej statystycznie różnicy między aktywnością CuZnSOD u osób zdrowych a grupą pacjentów z depresją, bez względu na to, czy byli przed leczeniem czy po leczeniu przeciwdepresyjnym. Warty podkreślenia jest fakt, że aktywność CuZnSOD osób chorych na depresję przed leczeniem była niższa niż w grupie kontrolnej, różnica nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej i nie może być rozważana. Zaobserwowano większe nasilenie procesu peroksydacji lipidów wyrażone wyższym stężeniem TBARS u osób chorych na depresję w porównaniu z grupą kontrolną. Po leczeniu fluoksetyną stężenie TBARS osiągnęło jednak poziom stężenia w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tab. 2. Nie obserwowano różnic w stężeniu TBARS i aktywności CuZnSOD w zależności od płci badanych, a także nie zauważono różnic ocenianych parametrów między osobami z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń psychicznych a osobami bez takiego wywiadu.

Tabela 2. Aktywność CuZnSOD i stężenie TBARS u pacjentów chorych na depresję oraz w grupie kontrolnej

	Pacjenci przed leczeniem fluoksetyną średnia / odch. stand.	Pacjenci po leczeniu fluoksetyną średnia / odch. stand.	Grupa kontrolna średnia / odch. stand.
CuZnSOD (U/g)	703/143	816/146	780/194
*TBARS (nmol/10 <sup>9</sup> )	1,02/0,22	0,92/0,19	0,93/0,31

t = 2,53/p < 0,05 pacjenci przed leczeniem fluoksetyną : pacjenci po leczeniu fluoksetyną

t = 1,35/p > 0,05 pacjenci przed leczeniem fluoksetyną : grupa kontrolna

t = 1,48/p > 0,05 pacjenci po leczeniu fluoksetyną : grupa kontrolna

\*t = 2,95/p < 0,05 pacjenci przed leczeniem fluoksetyną : pacjenci po leczeniu fluoksetyną

\*t = 1,41/p > 0,05 pacjenci po leczeniu fluoksetyną : grupa kontrolna

\*t = 2,71/p < 0,05 pacjenci przed leczeniem fluoksetyną : grupa kontrolna

## Dyskusja

Cynkowo-miedziowa dysmutaza ponadtlenkowa jest enzymem katalizującym konwersję anionorodnika ponadtlenkowego O<sub>2</sub><sup>-</sup> do nadtlenu wodoru H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ten z kolei jest dalej metabolizowany w wodę przez peroksydazę glutationową lub/i katalazę. Zarówno niedobór, jak i wzrost CuZnSOD w komórkach PC-12, bez towarzyszącego wzrostu GPx i CAT, prowadzi do akumulacji H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. W dalszym etapie skutkuje to peroksydacją lipidów, zachwianiem funkcji błon komórkowych, m.in. dysfunkcją transportera serotoniny oraz większą wrażliwością na czynniki neurotoksyczne, tj. kinazę białkową C czy kinazę tyrozynową [34]. Kamsler i Segal wykazali jednak, że komórki nerwowe są zdolne do zwiększonej produkcji CAT i GPx w odpowiedzi na wzrost stężenia H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w cytozolu [17, 35]. Również jest dowód na to, że astrocycy odpowiadają na oksydacyjne uszkodzenia zwiększoną aktywnością CuZnSOD [36, 37]. Dlatego też wydaje się, że odpowiednia aktywność dysmutazy pełni kluczową rolę w utrzymaniu równowagi metabolicznej w komórce.

Zaobserwowana przez nas różnica w stężeniu TBRAS pomiędzy badanymi grupami świadczy pośrednio o większym nasileniu uszkodzenia tkanek u chorych na depresję, w porównaniu z osobami zdrowymi. Mniejsze nasilenie procesu peroksydacji lipidów po leczeniu fluoksetyną pozwala natomiast domniemywać, że lek ten hamuje uszkodzenia oksydacyjne tkanek. Zaznaczyć jednak należy, że TBARS są mało czułym i mało specyficznym markerem oksydacyjnego uszkodzenia tkanek, zatem zaobserwowanie różnicy w ich stężeniu ma wyłącznie pewną wartość heurystyczną, a nie diagnostyczną lub patogenetyczną. Trzeba podkreślić, że oznaczanie stężenia TBRAS jest powszechną procedurą badawczą, jednak interpretacja uzyskanych wyników pozwala zaobserwować jedynie kierunek zmian i nie powinna prowadzić do wysnuwania zbyt daleko idących wniosków, co podkreślił Janero [38].

Hiperaktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) i wtórne do niej uszkodzenia powstałe w układzie limbicznym, jak wspomniano wyżej, leżą u podłoża depresji [39, 40]. Glukokortykosteroidy prowadzą do obniżenia enzymatycznej aktywności antyoksydacyjnej takich związków cytozolowych, jak dysmutaza ponadtlenkowa [41]. Wydaje się, że u osób leczonych przeciwdepresyjnie – w naszym badaniu była to fluoksetyna – dochodzi do wzrostu aktywności CuZnSOD oraz hamowania procesu peroksydacji lipidów, czyli niwelowania negatywnych skutków nadmiernej aktywności osi HPA. Podobne działanie niwelujące skutki stresu oksydacyjnego wykazano dla doksepiny i amitryptyliny [22, 23]. Dedukować można więc, że działanie antyoksydacyjne wykazują zarówno trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, jak i nowoczesne leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Niektórzy autorzy dowodzą, że leki przeciwdepresyjne regulują także stężenie wapnia w komórce [42, 43, 44]. Ciągle pozostaje jednak niewiadomą, w jaki dokładnie sposób tymoleptyki powodują wzrost aktywności enzymatycznej białek antyoksydacyjnych.

Interpretacja uzyskanych wyników ma także swoje ograniczenia. Wynikają one przede wszystkim z niezbyt licznej grupy badanych pacjentów. Kolejnym ograniczeniem, o którym należy pamiętać, jest możliwa obecność w badanej grupie osób cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową. Nasze badania dowodzą jednak, że fluoksetyna może mieć działanie neuroprotekcjne poprzez aktywację kluczowego enzymu antyoksydacyjnego, jakim jest CuZnSOD, oraz wskutek zmniejszenia stężenia TBARS w komórkach. Niezbędne są jednak dalsze badania oceniające inne markery stresu oksydacyjnego oraz wskaźniki neurodegeneracji czy neuroprotekcji u chorych leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych. Takie badania są konieczne, gdyż zarówno CuZnSOD, jak i TBARS są wprawdzie czułymi markerami uszkodzenia tkanek, lecz mało swoistymi.

## Wnioski

1. Aktywność cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej w płytkach krwi u chorych na depresję jest numerycznie niższa niż w grupie osób zdrowych, jednak nie osiąga istotności statystycznej.

2. U osób chorych na depresję leczonych fluoksetyną wzrasta aktywność cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej.
3. Stężenie TBARS jest wyższe u chorych na depresję niż w grupie osób zdrowych.
4. Nasilenie procesu peroksydacji lipidów istotnie statystycznie zmniejsza się po leczeniu fluoksetyną.

#### **Пероксидация липидов и активность цинко-медной дисмутазы перекиси у больных, леченных флуоксетином по поводу первого эпизода депрессии**

##### **Содержание**

В последних годах проводятся многочисленные исследования о молекулярных и нейрохимических явлениях, лежащих у основ депрессивных нарушений. Апоптоз является причиной уменьшения числа нервных клеток в лимбической системе у больных депрессией. Одним из молекулярных и хорошо известных механизмов, предупреждающих апоптоз, является антиоксидационный механизм, наполняющий как компартменты клеток и вне клеток. Многократно доказано, что комплекс антиоксидационных энзимов защищает нервные клетки от апоптоза, вызванном оксидационным стрессом, а также предупреждает слишком раннему старению организма.

**Задание.** Предпринята проба ответа на следующие вопросы. 1. Является ли активность цинко-медной супероксидазы дисмутазы и уровень пероксидации липидов у больных депрессией иной, нежели в группе здоровых людей? 2. Является ли активность измененной этой связи под влиянием лечения флуоксетином? 3. Имеется ли разница концентраций пероксидазы в тромбоцитах, выделенных от больных депрессией перед и после лечения флуоксетином?

**Метод.** В исследовании приняло участие 32 больных, леченных по поводу тяжелого эпизода депрессии. Контрольная группа состояла из 20 человек. Активность цинко-медной супероксидазы дисмутазы в тромбоцитах обозначалась методом Мисра и Фридович. Концентрация цинко-медной пероксидазы измерялась методом Ппацера и сотр.

**Результаты и выводы.** 1. Активность цинко-медной перекиси дисмутазы в тромбоцитах крови у болных депрессией значительно более низкая, чем у здоровых людей, однако не достигает значимости. 2. У больных депрессией, леченных флуоксетином возрастает активность цинко-медной перекиси дисмутазы. 3. Концентрация пероксидации липидов более высокая у больных депрессией, нежели у здоровых людей. 4. Увеличение процесса пероксидации липидов статистически уменьшается после лечения флуоксетином.

#### **Lipid - Peroxydation und die Aktivität der Zink-Kupfer Superoxid - Dismutase bei Personen, die mit Fluoxetin bei der ersten Depressionsepisode behandelt werden**

##### **Zusammenfassung**

In den letzten Jahren wird immer mehr daran gearbeitet, die molekulären und neurochemischen Erscheinungen zu bestimmen, die die Grundlagen der psychischen Störungen bilden. Die Apoptose ist die Ursache des Defekts der Nervenzellen im limbischen System bei den Deprsssionskranken. Ein von den molekulären und gut bekannten Mechanismen, die die Apoptose vorbeugen, ist das Antioxidationsssystem, das sowohl die Kompartmente in den Zellen und außer den Zellen ausfüllt. Mehrfach wurde gezeigt, dass der Komplex der Antioxydationsenzyme die Nervenzellen vor der Apoptase schützt, die mit dem Oxydationsstress hervorgerufen wurde und der vorzeitigen Alterung des Organismus vorbeugt.

**Ziel.** Es wurde versucht, folgende Fragen zu beantworten: 1. Ist die Aktivität der Zink-Kupfer Superoxid - Dismutase (CuZnSOD) und der Spiegel der Peroxydation von Lipiden (TBARS) bei depressiven Kranken anders als in der Gruppe der gesunden Personen? 2. Ändert sich die CuZnSOD

- Aktivität unter dem Einfluss der Behandlung mit Fluoxetin? 3. Wird der Unterschied in der Konzentration von TBARS in den Blutplättchen festgestellt, die von der kranken an Depression vor und nach der Behandlung mit Fluoxetin isoliert wurden?

**Méthode.** An die Studie wurden 32 Personen einbezogen, die nach der schweren Depressionsepisode behandelt wurden. Die Kontrollgruppe bildeten 20 gesunde Probanden. Die Aktivität von CuZnSOD in Blutplättchen wurde mit der Methode von Misr und Fridovich bestimmt. Die TBARS - Konzentration in den Thrombozyten wurde mit der Methode von Placer und Co. gemessen.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen.** 1. Die Aktivität der Zink-Kupfer Superoxid - Dismutase in Blutplättchen der Depressionskranken ist numerisch niedriger als bei den gesunden Personen, sie ist aber statistisch nicht signifikant. 2. Bei Kranken an Depression, die mit Fluoxetin behandelt werden, steigt die Aktivität der Zink-Kupfer Superoxid - Dismutase. 3. Die TBARS - Konzentration ist höher bei den Kranken an Depression als bei den Gesunden. 4. Die Intensität des Prozesses der Lipidperoxydation sinkt statistisch signifikant nach der Behandlung mit Fluoxetin.

### **La peroxydase des lipides et l'activité de la dismutase superoxyde de cuivre et de zinc (CuZnSOD) chez les patients suivant la thérapie de fluoxétine durant le premier épisode de la dépression**

#### **Résumé**

Récemment plusieurs études essaient de déterminer les mécanismes moléculaires et neurochimiques constituant la base des troubles dépressifs. L'apoptose est la cause de diminution des cellules neurales du système limbique des patients souffrant de la dépression. Le mécanisme antioxydant est un des systèmes bien connus qui protègent contre l'apoptose. Ce mécanisme existe dedans et dehors les compartiments des cellules. On a démontré plusieurs fois que les enzymes antioxydants protègent les cellules neurales contre l'apoptose causée par le stress oxydant ainsi que contre le vieillissement précoce des cellules.

**Objectif.** On cherche à répondre aux questions suivantes : 1. L'activité de CuZnSOD et le niveau de la peroxydase des lipides (TBARS) des patients souffrant de la dépression différent-t-ils de ceux des personnes saines? 2. L'activité de CuZnSOD change-t-elle pendant la thérapie de fluoxétine? 3. Quelle est la différence de concentration de TBARS dans les plaquettes sanguines isolées avant et après la thérapie de fluoxétine?

**Méthode.** On examine 32 patients traités à cause d'un grave épisode dépressif, le groupe de contrôle est formé de 20 personnes saines. L'activité de CuZnSOD est déterminée avec la méthode de Misra et de Fridovich, la concentration de TBARS dans les thrombocytes est mesurée avec la méthode de Placer et collaborateurs.

**Résultats et conclusions.** 1. L'activité de CuZnSOD dans les thrombocytes des patients est plus faible que celle du groupe de contrôle, pourtant elle n'est pas valable statistiquement. 2. L'activité de CuZnSOD après la thérapie de fluoxétine augmente. 3. La concentration de TBARS est plus élevée dans le groupe de patients. 4. L'intensité de la peroxydase des lipides diminue considérablement après la thérapie de fluoxétine.

#### **Piśmiennictwo**

1. Pużyński S. *Depressive disorders in general medical practice, particularly in basic health care.* Psychiatr Pol. 2000; 34 (1): 47–58.
2. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. *Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression.* Mol. Psychiatry 2000; 5 (3): 262–269.
3. McEwen BS, Magarinos AM. *Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders.* Hum. Psychopharmacol. 2001; 16: 7–19.
4. Dranovsky A, Hen R. *Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants.* Biol. Psychiatry 2006; 59 (12): 1136–1143.



5. Reines A, Cereseto M, Ferrero A, Bonavita C, Wikinski S. *Neuronal cytoskeletal alterations in an experimental model of depression*. *Neurosc.* 2004; 129 (3): 529–538.
6. Conrad CD, LeDoux JE, Magarinos AM, McEwen BS. *Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy*. *Behav. Neurosc.* 1999; 113 (5): 902–913.
7. Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS. *Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress*. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 371 (2–3): 113–122.
8. Newton SS, Duman RS. *Regulation of neurogenesis and angiogenesis in depression*. *Curr. Neurovasc. Res.* 2004; 1 (3): 261–267.
9. Arantes-Goncalves F, Coelho R. *Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity and antidepressants*. *Acta Med. Port.* 2006; 19 (1): 9–20.
10. D'Sa C, Duman RS. *Antidepressants and neuroplasticity*. *Bipolar Disord.* 2002; 4 (3): 183–194.
11. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. *Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 19 (2): 89–95.
12. Pae CU, Yoon SJ, Patkar A, Kim JJ, Jun TY, Lee C, Paik IH. *Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism and mood disorders: a preliminary study*. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30 (7): 1326–1329.
13. Halliwell B. *Reactive oxygen species and the central nervous system*. *J. Neurochem.* 1992; 59: 1609–1623.
14. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. *Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the Cu,ZnSOD (sod1), Mn-SOD (sod2), and EC-SOD (sod3) gene structures, evolution, and expression*. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 337–349.
15. Chan SH, Wu KL, Wang LL, Chan JY. *Nitric oxide- and superoxide-dependent mitochondrial signaling in endotoxin-induced apoptosis in the rostral ventrolateral medulla of rats*. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 39 (5): 603–618.
16. Fujimura M, Tominaga T, Chan PH. *Neuroprotective effect of an antioxidant in ischemic brain injury: involvement of neuronal apoptosis*. *Neurocrit. Care* 2005; 2 (1): 59–66.
17. Kamsler A, Segal M. *Hydrogen peroxide modulation of synaptic plasticity*. *J. Neurosc.* 2003; 23 (1): 269–276.
18. Licinio J, Wong ML. *The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection*. *Mol. Psychiatry* 1999; 4 (4): 317–327.
19. Sapolsky RM. *Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse*. *Progr. Brain Res.* 1990; 86: 13–23.
20. Czlonkowska AI, Zienowicz M, Bidzinski A, Maciejak P, Lehner M, Taracha E, Wislowska A, Plaznik A. *The role of neurosteroids in the anxiolytic, antidepressive and anticonvulsive effects of selective serotonin reuptake inhibitors*. *Med. Sc. Monit.* 2003; 9 (11): 270–275.
21. Tsao CW, Lin YS, Chen CC, Bai CH, Wu SR. *Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression*. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30 (5): 899–905.
22. Kolla N, Wei Z, Richardson JS, Li XM. *Amitriptyline and fluoxetine protect PC12 cells from cell death induced by hydrogen peroxide*. *J. Psychiatry Neurosc.* 2005; 30 (3): 196–201.
23. Li BS, Ji HA, Liu GQ. *Doxepin protects cultured neurons against oxidative stress – induced injury*. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25: 297–300.
24. Barradas MA, Mikhailidis DP. *The use of platelets as models for neurons: possible applications to the investigation of eating disorders*. *Biomed. Pharmacother.* 1993; 47: 11–18.
25. Dreux C, Launay JM. *Blood platelets: neuronal model in psychiatric disorders*. *Enceph.* 1985; 11: 57–64.

26. Malmgren R, Hasselmark L. *The platelet and the neuron: two cells in focus in migraine*. Cephal. 1988; 8: 7–24.
27. Plein H, Berk M. *The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness*. Hum. Psychopharmacol. 2001; 16: 229–236.
28. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskaźniki diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”; 1997.
29. Bech P. i in. *Scale for the assessment of diagnosis and severity of mental disorders*. Acta Psychiatr. Scand. 1993, 87 (supl.): 372.
30. Hamilton M. *Development of a rating scale for primary depressive illness*. Brit. J. Social. Clin. Psychol. 1967; 6: 278–296.
31. Shafer AB. *Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung*. J. Clin. Psychol. 2006; 62 (1): 123–146.
32. Misra HP, Fridovich I. *The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase*. J. Biol. Chem. 1972; 247: 3170–3175.
33. Placer Z, Cushman L, Johnson B. *Estimation of product of lipid peroxidation malondialdehyde in biochemical systems*. Anal. Biochem. 1966; 16: 359–364.
34. Maier CM, Chan PH. *Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders*. Neuroscien. 2002; 8 (4): 323–334.
35. Kamsler A, Segal M. *Paradoxical actions of hydrogen peroxide on long-term potentiation in transgenic superoxide dismutase-1 mice*. J. Neurosci. 2003; 23 (32): 10359–10367.
36. Schmuck G, Rohrdanz E, Tran-Thi QH, Kahl R, Schluter G. *Oxidative stress in rat cortical neurons and astrocytes induced by paraquat in vitro*. Neurotox Res. 2002; 4 (1): 1–13.
37. Zaheer A, Yang B, Cao X, Lim R. *Decreased copper-zinc superoxide dismutase activity and increased resistance to oxidative stress in glia maturation factor-null astrocytes*. Neurochem Res. 2004; 29 (8): 1473–1480.
38. Janero DR. *Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury*. Free Radic. Biol Med. 1990; 9: 515–540.
39. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. *The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration*. Ageing Res. Rev. 2005; 4 (2): 141–194.
40. Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F, Stalla GK. *Endocrine disturbances in depression*. J. Endocrinol. Invest. 2005; 28 (1): 89–99.
41. Sahin E, Gumuslu S. *Alterations in brain antioxidant status, protein oxidation and lipid peroxidation in response to different stress models*. Behav. Brain Res. 2004; 155 (2): 241–248.
42. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. *Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors*. Redox Rep. 2003; 8 (6): 365–370.
43. Kim HJ, Choi JS, Lee YM, Shim EY, Hong SH, Kim MJ, Min DS, Rhie DJ, Kim MS, Jo YH, Hahn SJ, Yoon SH. *Fluoxetine inhibits ATP-induced [Ca(2+)](i) increase in PC12 cells by inhibiting both extracellular Ca(2+) influx and Ca(2+) release from intracellular stores*. Neuropharmacol. 2005; 49 (2): 265–274.
44. Traboulsie A, Chemin J, Kupfer E, Nargeot J, Lory P. *T-type calcium channels are inhibited by fluoxetine and its metabolite norfluoxetine*. Mol. Pharmacol. 2006; 69 (6): 1963–1968.

Adres: Piotr Gałecki  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159

Otrzymano: 16.10.2006  
Zrecenzowano: 10.04.2007  
Przyjęto do druku: 15.05.2007