



Ocena generowania anionorodnika nadadtlenkowego i innych reaktywnych form tlenu (ROS) w płytkach krwi spoczynkowych i po stymulacji trombiną u pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi¹

Evaluation of superoxide radicals and other reactive oxygen species (ROS) production in blood platelets at rest and following thrombin stimulation in patients with schizophrenic disorders

ANNA DIETRICH-MUSZALSKA

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Cel* – Ustalenie, czy płytki krwi pochodzące od osób z zaburzeniami schizofrenicznymi generują anionorodnik nadadtlenkowy i inne reaktywne formy tlenu (ROS) w takiej samej ilości jak płytki pochodzące od osób zdrowych, a także określenie ilości generowanego anionorodnika nadadtlenkowego i innych ROS w płytkach pobudzonych silnym agonistą jakim jest trombina. **Badani** – Grupę badaną stanowiło 42 pacjentów (24 mężczyzn i 18 kobiet) w wieku 18–36 lat, hospitalizowanych z powodu zaburzeń schizofrenicznych typu paranoidalnego (kryterium wg DSM-IV) i 31 zdrowych ochotników (studentów i pracowników Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) dobranych odpowiednio pod względem wieku i płci. **Metoda** – Dokonano pomiarów generowania anionorodnika nadadtlenkowego (metodą opisaną przez Jahn i Hansch) i innych reaktywnych form tlenu (H_2O_2 , tlenu singletowego, rodnika hydroksylowego, rodników organicznych) metodą chemiluminescencji. **Wyniki** – Ustalono, że u osób z zaburzeniami schizofrenicznymi występuje znamienny wzrost generowania reaktywnych form tlenu (ROS) oraz różnicę wytwarzania anionorodnika nadadtlenkowego i odpowiedzi płytek krwi na działanie trombiny. **Omówienie** – Otrzymane wyniki wskazują na występowanie stresu oksydacyjnego w płytkach krwi osób z zaburzeniami schizofrenicznymi. Wyniki te

są zbieżne z wynikami innych autorów wskazującymi na występowanie różnych zaburzeń oksydoredukcyjnych u osób ze schizofrenią. Reaktywność płytek na stymulację trombiną w badaniach in vitro u osób leczonych z powodu zaburzeń schizofrenicznych jest inna niż u osób zdrowych. Znaczenie tego faktu wymaga dalszych badań. **Wnioski** – stres oksydacyjny i zmieniona reaktywność płytek mogą odgrywać rolę patofizjologiczną w schizofrenii.

SUMMARY. *Aims* – Firstly, to establish whether the amounts of superoxide radicals and other reactive oxygen species (ROS) generated by blood platelets are the same in individuals with schizophrenic disorders and in healthy volunteers, and secondly, to assess the amount of superoxide radicals and other reactive oxygen species (ROS) produced in platelets stimulated with a strong agonist, such as thrombin. **Subjects** – Participants in the study were 42 patients (24 men and 18 women) aged 18–36, hospitalized for schizophrenic disorders of paranoid type (according to DSM-IV criteria), and 31 healthy volunteers (students and staff members of the Medical University in Łódź) matched for age and gender. **Method** – Superoxide radical generation was measured using the method described by Jahn and Hansch, while production of other reactive oxygen species (i.e. H_2O_2 , singlet oxygen, hydroxyl free radicals, organic free

¹ Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z pracy własnej nr 502-11-692. Badania wykonano wg protokołu przyjętego przez Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, nr RNN/899/2000.

radicals) – by means of chemiluminescence. **Results** – A significant increase in ROS generation was found in patients with schizophrenic disorders. Moreover, they differed from the healthy controls both in their superoxide radical generation and in the blood platelet response to thrombin stimulation. **Discussion** – The results suggest oxidative stress in blood platelets of individuals with schizophrenic disorders. The findings correspond to these reported by other authors

indicating the presence of various oxyreductive disorders in persons with schizophrenia. Blood platelet reactivity to thrombin stimulation noted in in vitro studies in persons treated for schizophrenic disorders differs from that in healthy people. The meaning of this finding requires further research. **Conclusions** – Oxidative stress and altered reactivity of blood platelets may have a pathophysiological role in schizophrenia.

Słowa kluczowe: schizofrenia / reaktywne formy tlenu (ROS) / reaktywność płytek krwi
Key words: schizophrenia / reactive oxygen species (ROS) / blood platelet reactivity

Schizofrenia jest zaburzeniem, którego mechanizmy patogenne są bardzo złożone i nie do końca poznane. Wiele dowodów wskazuje na to, że stres oksydacyjny może odgrywać rolę w tych zaburzeniach, a dysfunkcja neuronalna ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) inicjowana przez wolne rodniki jest związana z patofizjologią schizofrenii [2, 4, 8, 9].

Tkanka mózgowa, w porównaniu z innymi tkankami, jest wyjątkowo wrażliwa na uszkodzenia oksydacyjne, ze względu na wysoki stopień zużycia tlenu, wysoką zawartość lipidów z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi i żelaza oraz stosunkowo niski poziom enzymów antyoksydacyjnych [18, 24]. Uszkodzenie oksydacyjne w o.u.n. może stwarzać poważne konsekwencje, gdyż dojrzałe neurony, jeśli zostaną uszkodzone, w ciągu życia nie mogą być zastępowane przez inne neurony [16].

Molekularne procesy dotyczące stresu oksydacyjnego w schizofrenii nie mogą być bezpośrednio badane w tkance mózgowej. W przedstawianych badaniach stresu oksydacyjnego, u osób z zaburzeniami schizofrenicznymi, zastosowano płytki krwi, jako model komórki peryferycznej, z tego względu, że wykazują one duże podobieństwo do neuronów o.u.n. Płytki posiadają nie tylko wspólne z neuronami embrionalne pochodzenie ale również wspólne cechy biochemiczne i morfologiczne, pozwalające na porównanie ich struktury i funkcji z neuronami o.u.n. Występują wyraźne podobieństwa między płytką

a neuronem serotonergicznym oraz neuronami noradrenergicznymi i dopaminergicznymi [17]. Na płytkach ludzkich m.in. zidentyfikowano receptor N-metylo-D-asparginianowy (NMDA) [1] oraz receptory dla dopaminy [16]. Aktywność monoaminooksydazy (MAO) w płytkach oraz transporter do włączania serotoniny do ludzkich płytek i mózgowy transporter serotoniny są strukturami identycznymi, kodowanymi przez tą samą, pojedynczą kopię genu [15]. Również przyłączanie niektórych leków np. imipraminy i leków α -2-adrenergicznych w płytkach odbywa się podobnie jak w o.u.n. [23]. Szereg różnych fizjologicznych związków może aktywować płytki, a w pobudzonych płytkach pod wpływem aktywacji dochodzi do kaskadowych zmian morfologicznych i reakcji biochemicznych, równocześnie z wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (ROS) [10, 11, 21]. Płytki wytwarzają anionorodnik ponadtlenkowy, tak jak prawie wszystkie komórki aerobowe, głównie przy udziale oksydazy NADPH (fosforan dinuklotydu nikotynamidoadeninowego – postać zredukowana). Innymi potencjalnymi źródłami anionorodnika ponadtlenkowego w aktywowanych płytkach jest cykl glutationowy oraz kaskada arachidonianu prowadząca do produkcji metabolitów lipooksygenazy i cyklooksygenazy, które mogą pełnić rolę międzykomórkowych przekaźników informacji wpływających na transmisję synaptyczną [11]. Anionorodnik ponadtlenkowy jest bardzo reaktywny, ale też nietrwały i może dać początek wytwarzania innych ROS. Reaktywne formy tlenu, w tym

także wolne rodniki, wytwarzane podczas aktywacji w komórce mogą oprócz patologicznej roli pełnić funkcje fizjologiczne, m.in. w rozwoju neuronalnym, różnicowaniu oraz transmisji synaptycznej. Funkcje te mogą ulegać zmianom w pewnych przypadkach schizofrenii [16].

CEL

Celem pracy było: (1) ustalenie, czy płytki krwi pochodzące od osób z zaburzeniami schizofrenicznymi generują anionorodnik ponadtlenkowy i inne ROS w takiej samej ilości, jak płytki pochodzące od osób zdrowych, a także (2) określenie ilości generowanego anionorodnika ponadtlenkowego i innych ROS w płytkach pobudzonych silnym agonistą, jakim jest trombina.

BADANI PACJENCI I METODY

Grupę badaną stanowiło 42 pacjentów (24 mężczyzn i 18 kobiet) w wieku 18–36 lat, hospitalizowanych w I i II Klinice Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wszystkich pacjentów zbadano za pomocą specjalnego kwestionariusza, obejmującego przebieg leczenia i historię choroby oraz występowanie zaburzeń pozapiramidowych. Badani spełniali kryteria diagnostyczne schizofrenii typu paranoidalnego wg DSM-IV. Wszyscy pacjenci leczenia byli lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (risperidon, kwetiapina, olanzapina). Średni czas choroby wynosił 4 lata. Grupę kontrolną stanowiło 31 zdrowych ochotników (studentów i pracowników Uniwersytetu Medycznego w Łodzi), dobranych odpowiednio pod względem wieku i płci. Wszystkie osoby uzyskały informację na temat badania i wyraziły pisemną zgodę na udział w nich. Uzyskano zgodę Komisji Etycznej na przeprowadzenie badań.

U osób chorych i u zdrowych ochotników nie stwierdzono w czasie przeprowadzania badań poważnych chorób somatycznych, nie występowały objawy infekcji ani kliniczne objawy alergiczne. W czasie dwóch tygodni

poprzedzających pobranie krwi wszyscy badani nie przyjmowali aspiryny ani innych leków wpływających na zmienioną reaktywność płytek krwi. Do badań kwalifikowano osoby nie nadużywające alkoholu i nie przyjmujące innych substancji psychoaktywnych (narkotyków), pozostające na diecie zrównoważonej, bez suplementacji antyoksydantami.

MATERIAŁ I METODY

Izolowanie płytek krwi [11, 21]

Krew (9 ml) od pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi i od zdrowych osób pobierano z żyły odłokciowej na roztwór ACD (kwas cytrynowy; cytrynian; glukoza; 5:1; v/v). Płytki otrzymywano metodą różnicowego wirowania krwi. Krew wirowano 20 min. przy $200\times g$. Otrzymane osocze bogatopłytkowe wirowano następnie przez 20 min. przy $1000\times g$ w celu osadzenia płytek. Otrzymany osad płytek zawieszano w zmodyfikowanym buforze Tyroda (140 mmol/l NaCl, 10 mmol/l glukoza, 15 mmol/l Tris-HCl, pH 7,4) i przemywano trzykrotnie tym samym buforem. Preparatykę płytek krwi prowadzono w plastikowych probówkach i w temperaturze pokojowej. Przemyte płytki krwi zawieszano w zmodyfikowanym buforze Tyroda do końcowego stężenia 5×10^8 płytek/ml [21]. Zawiesinę płytek o stężeniu 5×10^8 /ml inkubowano z trombiną (4 j.) przez dwie minuty. W zawieszynie płytek bez inkubacji i po inkubacji oznaczano poziom anionorodnika ponadtlenkowego albo chemiluminescencję.

Oznaczanie anionorodnika ponadtlenkowego

Generowanie anionorodnika ponadtlenkowego w płytkach od zdrowych osób i w płytkach od pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi (płytki w stanie niepobudzonym oraz po stymulacji trombiną mierzono metodą opisaną przez Jahn i Hansch [11]. Do 1 ml zawiesiny płytek dodawano równą objętość buforu Tyroda (bez Ca^{2+}/Mg^{2+}), pH 7,4 zawierającego cytochrom c (160 μ mol/l). Po inkubacji (2 min. $37^\circ C$) zawiesinę wirowano przez 5 min, $2000\times g$. Redukcję cytochromu

mierzone spektrofotometrycznie przy 550 nm. Współczynnik ekstynkcji dla cytochromu c wynosił $18700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Do wyliczenia stężenia białka zastosowano zmodyfikowaną metodę Lowry'ego [20].

Wszystkie oznaczenia przeprowadzono w potrójnym wykonaniu.

Pomiar chemiluminescencji

Generowanie reaktywnych form tlenu (głównie anionorodnika ponadtlenkowego, H_2O_2 , tlenu singletowego, organicznych rodników) mierzone w płytkach (spoczynkowych i stymulowanych trombiną) wyizolowanych z krwi pobranej od osób z zaburzeniami schizofrenicznymi i od zdrowych ochotników. Do pomiaru zastosowano metodę chemiluminescencji opisaną przez Króla i wsp. [13]. Pomiar chemiluminescencji emitowanej przez płytki krwi wykonano w automatycznym analizatorze luminescencji Berthold LB 950 po dodaniu $20 \mu\text{l}$ 2 mM

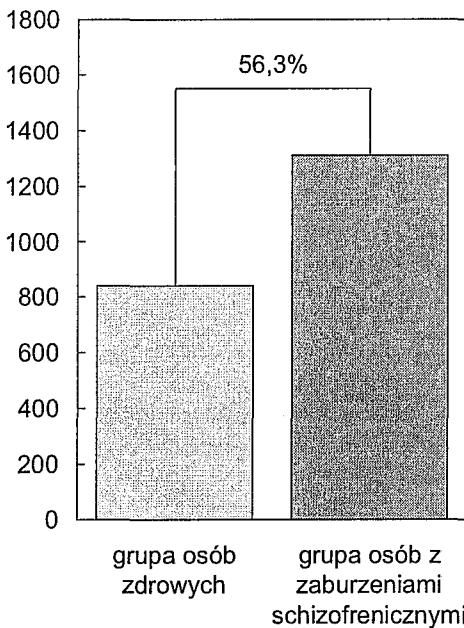
luminolu. Wyniki zostały przedstawione w procentach chemiluminescencji w stosunku do płytek kontrolnych (nie stymulowanych).

Analiza statystyczna

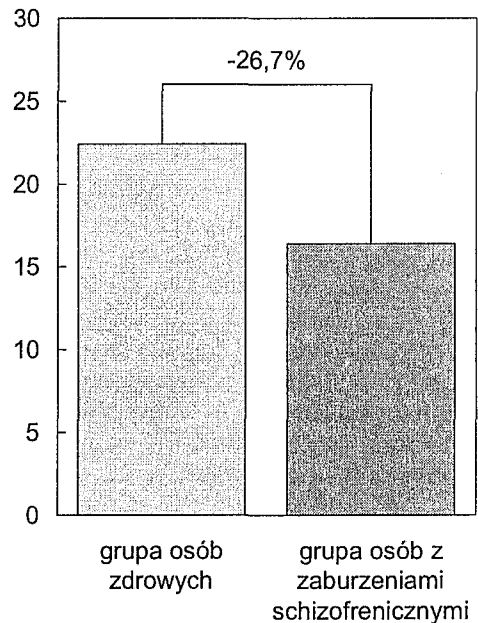
Wyniki badań poddano analizie statystycznej obliczając średnie i odchylenia standardowe dla badanych cech. Istotność różnic obliczono za pomocą testu dla dwóch prób U Manna-Whitneya i testu kolejności par Wilcoxon. Obliczenia wykonano przy pomocy programu Statistica v. 6.0, firmy StatSoft Inc.

WYNIKI

Wykazano, że generowanie reaktywnych form tlenu, mierzone za pomocą chemiluminescencji jest istotnie wyższe ($p=0,028$) w płytkach pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi, niż w płytkach osób zdrowych (rys. 1a).



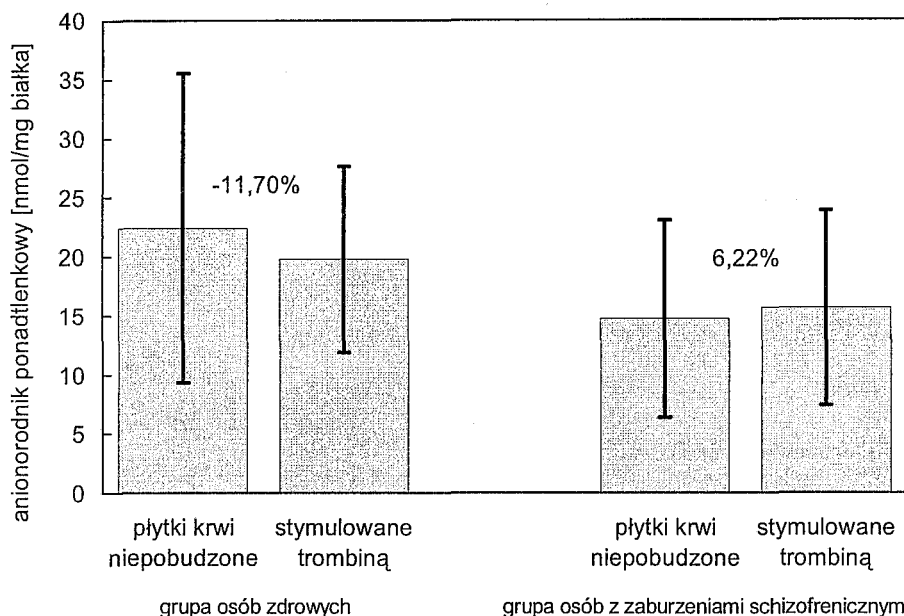
test U Manna-Whitneya $p = 0.028$



$p = 0.009$

Rysunek 1a. Generowanie ROS, mierzone chemiluminescencją, w płytkach krwi pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi i osób zdrowych

Rysunek 1b. Generowanie anionorodnika ponadtlenkowego w płytkach krwi pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi i osób zdrowych



Rysunek 2. Różnice w generowaniu anionorodnika ponadtlenkowego w płytkach krwi pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi i osób zdrowych, niepobudzonych i stymulowanych trombiną (średnia \pm odchyl. stand, wartości odsetkowe)

Natomiast generowanie anionorodnika ponadtlenkowego, prekursora rodnika hydroksylowego, jednej z najbardziej reaktywnych form tlenu jest niższe w płytkach krwi pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi (ok. 26,7%), niż w płytkach osób zdrowych (rys. 1b). Różnica jest znamienna statystycznie ($p=0,009$).

Po stymulacji trombiną (4 j.) płytek osób zdrowych, nastąpił spadek generowania anionorodnika ponadtlenkowego, natomiast w płytkach pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi wystąpił wzrost generowania anionorodnika ponadtlenkowego (rys. 2).

Porównując różnice w generowaniu anionorodnika przez płytki krwi przed i po stymulacji trombiną można stwierdzić, że zmiany są istotne w grupie osób zdrowych ($p<0,05$) i osób z zaburzeniami schizofrenicznymi ($p<0,01$), lecz kierunek tych zmian jest różny (rys. 3).

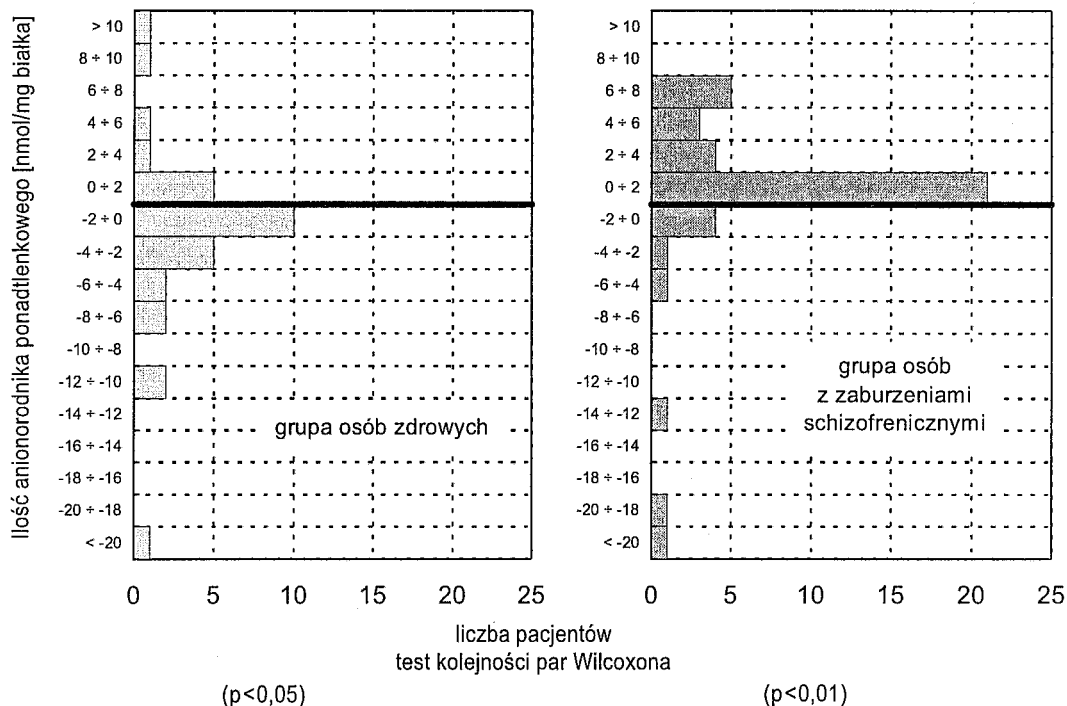
Chemiluminescencja płytek pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi po stymu-

lacji trombiną była również inna niż odpowiedź płytek osób zdrowych. W przypadku chemiluminescencji u pacjentów nie zaobserwowano istotnych zmian przed i po stymulacji trombiną. Natomiast w płytkach osób zdrowych wystąpiły istotne zmiany ($p<0,05$).

DYSKUSJA

Wyniki te wskazują, że u osób z zaburzeniami schizofrenicznymi generacja reaktywnych form tlenu oraz anionorodnika ponadtlenkowego, a także odpowiedź płytek krwi na stymulację trombiną jest inna, niż w płytkach krwi badanych osób zdrowych.

Płytki krwi uważa się za prawdopodobny peryferyczny marker, który może mieć zastosowanie w badaniach prowadzonych w schizofrenii [3, 6, 19]. W przedstawionych badaniach stwierdzono, że płytki krwi pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi charakteryzuje zmieniona reaktywność i zwiększona



W grupie osób z zaburzeniami schizofrenicznymi zmiany po stymulacji trombiną, w odniesieniu do zmian przed stymulacją, są istotne ($p < 0,01$) – wzrost generowania. W grupie osób zdrowych zmiany są również istotne ($p < 0,05$) – spadek generowania.

Rysunek 3. Rozkład wyników zmian w generowaniu anionorodnika nadtlenkowego po zastosowaniu trombiny, w odniesieniu do wyników generacji w płytkach niepobudzonych, w grupie pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi i w grupie badanej osób zdrowych

generacja reaktywnych form tlenu mierzona metodą chemiluminescencji [5]. Wykazano występowanie zmienionej odpowiedzi płytek pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi na działanie silnego płytkowego agonisty, jakim jest trombina. Zmienione wytwarzanie anionorodnika nadtlenkowego w płytkach krwi pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi pod wpływem trombiny może sugerować udział anionorodnika w tych zaburzeniach. Anionorodnik nadtlenkowy jest bardzo reaktywny, ale też nietrwały, w związku z tym jest rzadko zaangażowany w uszkodzenia oksydacyjne, ponieważ jest efektywnie przekształcany w nadtlenek wodoru (H_2O_2) [7]. Sam H_2O_2 jest silnym oksydantem, ale też w obecności Fe^{2+} jest przekształcany do rodnika hydroksylowego, który jest

bardzo reaktywny [12] i wchodzi w reakcję z wieloma związkami organicznymi (addycja, substytucja wolnorodnikowa, przenoszenie elektronów) [12]. Jak wiadomo, wytwarzanie wolnych rodników i obrona antyoksydacyjna odgrywa ważną rolę w schizofrenii. U pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi stwierdzono obniżenie całkowitej aktywności antyoksydacyjnej osocza oraz stwierdzono uszkodzenie systemu obrony antyoksydacyjnej w różnych komórkach krwi, w tym także i w płytkach krwi [16]. Stres oksydacyjny, jaki ma miejsce w schorzeniach schizofrenicznych [14], może być odpowiedzialny za zmienioną funkcję i reaktywność płytek. Płytki krwi odgrywają ważną rolę nie tylko w hemostazie, biorąc też udział w procesach zapalnych, nowotworowych i miażdży-

cowych. Trombina jest nie tylko odpowiedzialna za przekształcenie fibrynogenu w fibrynę, ale jest silnym agonistą płytek. Na powierzchni płytek znajdują się specyficzne receptory rozpoznające trombinę, przyłączenie trombiny do specyficznego receptora inicjuje przekazywanie sygnału do wnętrza komórki, uruchamiając ciąg reakcji biochemicznych prowadzących do aktywacji płytek (agregacji, sekrecji i adhezji). Wzmoczona aktywacja płytek odpowiada za powstawanie zakrzepów i zmienioną hemostazę. Pobudzona płytka ma zdolność zmiany stanu receptorów integrynowych dla fibrynogenu, niezbędnego dla agregacji płytek.

U pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi zaobserwowano zmienioną odpowiedź płytek na trombinę. Zmieniona odpowiedź płytek pacjentów na działanie silnego agonisty – trombiny może być zależna od dostępności specyficznych receptorów na powierzchni płytek [22]. Walsh i wsp. stwierdzili, że płytki krwi pacjentów ze schizofrenią, w porównaniu z płytkami pochodzącymi od zdrowej grupy kontrolnej, charakteryzowały się znacznie zwiększoną liczbą receptorów integrynowych alfa (IIb) beta (IIIa) dla fibrynogenu uczestniczących w aktywacji płytek i prowadzących do agregacji [22]. Wzrost ekspresji płytkowych receptorów integrynowych u pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi może być odpowiedzialny za zwiększoną reaktywność płytek i może mieć wpływ na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób naczyniowo-sercowych. U pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi stwierdzono większe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, niż w populacji generalnej [23]. Uzyskane wyniki badań własnych wskazują, że w płytkach pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi, po stymulacji trombiną dochodzi do zmian w ilości wytwarzanego anionorodnika. Może mieć to związek ze zmienioną agregacją i aktywacją płytek, które towarzyszą powstawaniu wolnych rodników i innych ROS. Wyniki badań prowadzone w układzie „in vitro” sugerują, że stres oksydacyjny i zmieniona reaktyw-

ność płytek, którym towarzyszy generowanie ROS, mogą odgrywać rolę patofizjologiczną w schizofrenii. W celu lepszego wyjaśnienia tych zagadnień niezbędne są dalsze badania pacjentów z zaburzeniami schizofrenicznymi dotyczące aktywacji płytek, wywołane innymi agonistami (PAF, czy serotonina).

WNIOSKI

1. Wyniki wskazują, że w płytkach pacjentów ze schizofrenią zachodzi wyższe wytwarzanie reaktywnych form tlenu niż u osób zdrowych, co świadczy o stresie oksydacyjnym występującym w płytkach osób z zaburzeniami schizofrenicznymi.
2. Reaktywność płytek na stymulację trombiną, w badaniach *in vitro*, u osób leczonych z powodu zaburzeń schizofrenicznych jest inna niż u osób zdrowych. Znaczenie tego faktu wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Almazov VA, Popov YG, Gorodinskii AI, Mikhailova IA, Dambinova SA. Sites of high affinity binding of L [3H] – glutamic acid in human platelets. New type of platelet receptors? *Biokimija* 1988; 53 (5): 848–52.
2. Berk M, Plein H, Belsham B. The specificity of platelet glutamate receptor supersensitivity in psychotic disorders. *Life Sci* 2000; 66: 2427–32.
3. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and Psychiatry: Lessons Learned From Old and New Studies. *Psychosom Med* 2000; 62: 326–36.
4. Delanty N, Dichter MA. Oxidative injury in the nervous system. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 145–53.
5. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B, Rabe-Jabłońska J. Changes of chemiluminescence of blood platelets in patients with schizophrenic disorders. *Maszynopis u autora*.
6. Dreux C, Launay JM. Blood platelets: neuronal model in psychiatric disorders. *Encephale* 1985; 11: 57–64.
7. Friedovich I. Superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 1975; 44: 147–59.

8. Friedovich I. Biological effects of the superoxide radicals. *Arch Biochem Biophys* 1986; 15, 247 (1): 1–11.
9. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. *Acta Neurol Scand* 1989; 126: 23–33.
10. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Practico D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 999–1006.
11. Jahn B, Hansch GM. Oxygen radical generation in human platelets: dependence of 12-lipoxygenase activity and on the glutathione cycle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93: 73–9.
12. Kil HY, Zhang J, Piantadosi CA. Brain temperature alters hydroxyl radicals production during cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Cereb Blood Flow Met* 1996; 16 (1): 100–6.
13. Król W, Czuba Z, Scheller S, Gabry J, Grabiec J, Shani J. Antioxidant property of ethanolic extract of propolis (EEP) as evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem Int* 1990; 21: 593–7.
14. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 171–5.
15. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993; 60 (6): 2319–22.
16. Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia; a review. *Schizophr Res* 1996; 19: 1–17.
17. Plein H, Berk M. The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16: 229–36.
18. Reddy R, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996; 55: 33–43.
19. Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52 (10): 829–36.
20. Vatassary GT, Smith WE. Determination of α -tocopherol-quinone (vitamin E quinone) in human serum, platelets and red cell membrane samples. *Anal Biochem* 1987; 167: 411–7.
21. Wachowicz B, Olas B, Żbikowska HM, Buczyński A. Generation of reactive oxygen species in blood platelets. *Platelets* 2002; 13: 175–82.
22. Walsh MT, Ryan M, Hillmann A, Condren R, Kenny D, Dinan T, Thakore JH. Elevated expression of integrin alpha(IIb), beta(IIIa) in drug-naive, first-episode schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 874–9.
23. Wirz-Justice A. Platelet research in psychiatry. *Experientia* 1988; 44: 145–52.
24. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 32: 1–8.

Adres: Dr Anna Dietrich-Muszalska, Klinika Psychiatryczna Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź. E-mail: tzn_lodz@post.pl