

DOI:10.12923/2353-8627/2024-0018

Czasopismo indeksowane  
na liście MNiSW - 70 pkt.

# The importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of bipolar affective disorder: a review of the literature

Znaczenie stresu oksydacyjnego w patogenezie i leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej:  
przegląd literatury

Łukasz Łobejko<sup>1</sup> ABCDEF <https://orcid.org/0009-0005-8713-120X>,

Michalina Hordejuk<sup>2</sup> BCDF, <https://orcid.org/000-0003-2473-1062>,

Joanna Róg<sup>3</sup> ABCDE, <https://orcid.org/0000-0003-4057-9507>,

Hanna Karakuła-Juchnowicz<sup>4</sup> ABCDEF <https://orcid.org/0000-0002-5971-795X>,

<sup>1</sup>Mental Health Centre, Independent Public Health Care Complex in Leżajsk, Poland

<sup>2</sup>I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, University Public Hospital no. 1, Lublin, Poland

<sup>3</sup>Department of Dietetics, Institute of Human Nutrition Sciences, Warsaw University of Life Sciences Poland

<sup>4</sup>I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

## Abstract

**Introduction:** Bipolar affective disorder (BD), also known as manic-depressive illness, is a chronic and recurrent psychiatric disorder characterised by significant mood disturbances. It is one of the leading causes of disability worldwide and is associated with a high risk of suicide. Recent studies highlight the role of oxidative stress (OS) in the pathogenesis of BD. The body's pro/antioxidant imbalance adversely affects cellular and molecular processes.

**Aim:** The aim of this review is to synthesise the current state of knowledge on the role of OS in the aetiology and course of BD, including key biomarkers and potential therapeutic interventions.

**Methods:** A review of the scientific literature was conducted, including articles published between 2000 and 2024. Searches were conducted in PubMed, Scopus and Web of Science databases, using the following keywords: 'bipolar disorder', 'oxidative stress', 'antioxidants', 'biomarkers', 'mitochondrial dysfunction', 'redox homeostasis', 'treatment'.

**Results:** Results indicate that patients with BD have elevated levels of OS markers, including increased lipid peroxidation, altered antioxidant enzyme activity and impaired redox homeostasis. Treatment with lithium and other mood stabilisers may modulate levels of OS markers, which is one potential mechanism of drug action. However, inconclusive data suggest the need for further research to clarify the relationship between OS and BD.

**Conclusions:** OS plays an important role in the pathophysiology of BD, offering potential directions for therapeutic interventions. Understanding the complex interactions between OS and BD may lead to the development of more targeted therapies aimed at reducing oxidative damage and improving patient health.

**Keywords:** oxidative stress; bipolar affective disorder; redox; lipid peroxidation; protein damage; antioxidants; lithium

## Streszczenie

**Wstęp:** Zaburzenie afektywne dwubiegunowe (ChAD), znane również jako choroba maniakalno-depresyjna, jest przewlekłym i nawracającym zaburzeniem psychicznym charakteryzującym się znacznymi zaburzeniami nastroju. Jest to jedna z głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie i wiąże się z wysokim ryzykiem samobójstwa. Ostatnie badania podkreślają rolę stresu oksydacyjnego (OS) w patogenezie ChAD. Zaburzenie równowagi pro/antyoksydacyjnej organizmu wpływają niekorzystnie na procesy komórkowe i molekularne.

**Cel:** Celem niniejszego przeglądu jest synteza obecnego stanu wiedzy na temat roli OS w etiologii i przebiegu ChAD, z uwzględnieniem kluczowych biomarkerów oraz potencjalnych interwencji terapeutycznych.

**Metody:** Przeprowadzono przegląd literatury naukowej, obejmujący artykuły opublikowane w latach 2000–2024.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach danych PubMed, Scopus oraz Web of Science, wykorzystując następujące słowa kluczowe: „bipolar disorder”, „oxidative stress”, „antioxidants”, „biomarkers”, „mitochondrial dysfunction”, „redox homeostasis”, „treatment”.

**Wyniki:** Wyniki wskazują, że u pacjentów z ChAD obserwuje się podwyższone poziomy markerów OS, w tym zwiększoną peroksydację lipidów, zmienioną aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz zaburzenia homeostazy redoks. Leczenie litem i innymi stabilizatorami nastroju może modulować poziomy wskaźników OS, co jest jednym z potencjalnych mechanizmów działania leków. Jednakże niejednoznaczne dane sugerują potrzebę dalszych badań w celu wyjaśnienia związku między OS a ChAD.

**Wnioski:** OS odgrywa istotną rolę w patofizjologii ChAD, oferując potencjalne kierunki dla interwencji terapeutycznych. Zrozumienie złożonych interakcji między OS a ChAD może prowadzić do opracowania bardziej ukierunkowanych terapii, mających na celu redukcję uszkodzeń oksydacyjnych i poprawę stanu zdrowia pacjentów.

*Słowa kluczowe:* stres oksydacyjny; choroba afektywna dwubiegunowa; redox; peroksydacja lipidów; uszkodzenia białek; antyoksydanty; lit

## Introduction

Bipolar affective disorder (BD) is a chronic, relapsing mental illness manifested by a range of symptoms. Bipolar affective disorder is one of the 10 leading causes of disability worldwide [1] and 20% end in suicide [2]. Other names historically synonymous BD are manic-depressive psychosis and cyclothymia. In the English-language literature, the term Bipolar Disorder (BD) is commonly used. The main symptoms of BD include disturbances in mood, psychomotor drive, thinking and perception. In the course of the classic forms of BD, there are depressive and manic syndromes - bipolar affective disorder type I or depressive and hypomania syndromes - bipolar affective disorder type II. Subthreshold bipolar disorder is a less severe, abortive form of bipolar disorder. BD typically affects young people, there are 2 peaks in the age of onset - between 15-24 years and 45-54 years. The lifetime prevalence for the classic forms of BD is approximately 1% - 0.6% for BD type I and 0.4% for BD type II [3]. The lifetime risk of bipolar spectrum disorders is estimated at 2.4-6% [3,4]. The distribution by gender is almost equal. The incidence of BD is likely to be influenced by the interaction of hereditary and environmental factors. More than 30 genes are described as being associated with an increased risk of developing BD [4]. Dysfunctions in the regulation of monoaminergic neurotransmitter secretion (particularly dopamine) and intracellular signalling systems are important in the aetiopathogenesis of BD. Neuroimaging studies indicate diffuse brain changes, reduced cortical thickness and subcortical volumes, and altered white matter integrity in patients compared to healthy controls [5]. Post-mortem studies of people with BD have also shown altered regional activity and bioenergetics and loss of dendritic spines in the dorsolateral prefrontal cortex [2,3]. The role of genetic factors, epigenetic factors and

biochemical alterations in BD is emphasised [2]. One of the most frequently mentioned risk genes is the gene encoding Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF), which is particularly susceptible to changes in methylation and other epigenetic modifications. Studies have shown changes in BDNF gene polymorphism, decreased plasma levels of nerve growth factor (NGF), elevated levels of NT-3 and NT-4 neurotrophins in the depressive phase of BD, and decreased levels of NT-3 and NT-4 in the manic phase of BD [2,3].

Contemporary neurotransmitter concepts point to overactivation of dopamine D2 and D3 receptors and increased dopaminergic reward system activity during mania [4,6]. The role of serotonin and other neurotransmitters is under constant investigation. To date, no dysfunction of the neurotransmitter system has been established that could be considered decisive and most relevant to the development or maintenance of BD symptoms [3]. Disturbances of immune-inflammatory homeostasis - activation of pro-inflammatory cytokines [7] and stimulation of the immune system within the central nervous system with activation of microglia cells [8] - have been confirmed in patients with BD. The involvement of disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of BD has long been postulated. A disruption of diurnal biological rhythms may also be involved in the pathogenesis of BD, with the so-called 'evening chronotype' being typical for sufferers [9]. One possible mechanism explaining the various abnormalities observed in BD is mitochondrial dysfunction. Mitochondrial processes affect reactive oxygen species production, apoptosis, neuroplasticity, and cellular immunity. Mitochondrial dysfunction promotes oxidative stress, inflammation and alters the cell's response to stress. [2]. Studies indicate regional

central nervous system hypometabolism in mania, hypomania and depression. [10]. Colasanti and colleagues demonstrated a significantly increased risk of BD in individuals with congenital mitochondrial disease [11]. A number of studies have provided evidence of increased production of reactive oxygen species (ROS), increased oxidative stress, higher levels of lipid peroxidation and nitric oxide markers, lower levels and activity for antioxidant enzymes (glutathione peroxidase (Gpx) and superoxide dismutase (SOD), and more numerous DNA/RNA damage in individuals with BD [2].

Mood stabilisers and antipsychotics often with a normothymic component, are used to treat the manic phases of BD. Depending on the severity of symptoms and their severity, the drugs are used in monotherapy or combination therapy. The most effective first-line drugs include mood stabilisers such as lithium, valproates and carbamazepine, and first- and second-generation antipsychotic drugs (e.g. haloperidol, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone). Valproates are not recommended in women of childbearing age due to their teratogenicity. Occasionally, benzodiazepines may be used as sedative and sleep aids. Episodes of hypomania can usually be treated on an outpatient basis. Pharmacotherapy is similar to that used in mania, but less often combination treatment is required [3,12].

Pharmacotherapy of a depressive episode in the course of BD should focus on normothymic treatment. Lamotrigine, which has antidepressant effects, and lithium, which reduces the risk of suicidal behaviour, are used. Maintenance treatment after an affective episode reduces the risk of relapse several-fold. The mainstays of pharmacotherapy in maintenance treatment are mood stabilisers and second-generation antipsychotic drugs [3,12].

## Objective

The aim of this review is to synthesise the current state of knowledge on the role of oxidative stress in the aetiology and treatment of bipolar affective disorder, including key biomarkers and therapeutic interventions.

## Methods

A review of the scientific literature was conducted using time descriptors: 2000-2024. The search was conducted in PubMed, Scopus and Web of Science databases, using the following keywords: 'bipolar disorder', 'oxidative stress', 'antioxidants', 'biomarkers', 'mitochondrial dysfunction', 'redox homeostasis', 'treatment'.

*The review included:*

Human studies and full-text literature reviews in English.

*The following were excluded from the review:*

Articles published in a language other than English, conference proceedings, articles on a disease other than BD were excluded from the review.

## Results

### *Oxidative stress*

The production of reactive oxygen species (ROS) and their oxidation occur continuously in the human body. The state in which these processes balance each other has been called redox homeostasis. Free radicals (reactive species) are atoms or molecules that have unpaired electrons in their valence orbit and seek to pair up. The high oxygen consumption in cells of the central nervous system is due to the high metabolic level of the nervous tissue and leads to OS exposure. This risk implies the need for specialised mechanisms to prevent the storage of ROS and subsequent cellular damage. In a state of homeostasis, ROS are essential for normal cellular function, including regulation of cellular repair processes, gene expression, regulation of metabolism, and mutagenic signal transduction. The terms reactive oxygen species and free radicals are often used interchangeably, although the term 'free radicals' is broader and includes ROS, as well as reactive forms of chlorine, nitrogen and sulphur [13].

Both deficiency and excess of ROS lead to adverse changes in the body. When the mechanisms of reduction predominate over those of oxidation, reductive stress is produced, leading, among other things, to cytotoxicity (cell damage) or disruption of ROS signalling function.

OS is a condition in which oxidative processes predominate, resulting in increased ROS production. OS plays a role in the pathogenesis of many diseases by two main mechanisms: overproduction of ROS - oxidation of macromolecules such as membrane lipids, structural proteins, enzymes and nucleic acids altering the functionality or leading to cell apoptosis or in the second mechanism by disruption of redox signalling [14].

The best-studied process is lipid peroxidation, in which unsaturated fatty acids, components of membrane phospholipids and lipoproteins, are oxidised. This reaction can be a non-enzymatic process involving free radicals, or enzymatic in the presence of cyclooxygenase and lipoxygenase. The non-enzymatic process is ROS-dependent and follows three processes: initiation, propagation and termination [15,16]. The final products of lipid peroxidation are mainly aldehydes, which, although less reactive than free radicals, react with thiol groups of proteins and some amino acid residues, which can lead to antigenic changes in proteins and inhibition of the activity of many enzymes. Consequences of the processes include inhibition of DNA replication, changes in the physical properties of cell membranes, and weakening of

the relationship between electron transport through the respiratory chain and ATP synthesis in mitochondria. ROS can damage -COOH residues, proteins [16]. Redox imbalance can also cause activation or inhibition of signalling pathways that play a role in cellular proliferation [17,18].

#### *Methods to protect the body from oxidative stress*

The existence of mechanisms that maintain redox homeostasis is essential for the proper functioning of the body's cells. Four groups of mechanisms have been identified: preventive mechanisms, repair mechanisms, physical defences and antioxidant defences [19]. The main components of antioxidant defence mechanisms are enzymatic and non-enzymatic molecules - enzymes (e.g. SOD, GPx), some proteins (e.g. transferrin, ceruloplasmin) and also low molecular weight molecules (e.g. ascorbic acid, glutathione). These components are part of a multi-step process that ultimately leads to the production of water molecules [13].

Antioxidant enzymes work together at different levels. SOD catalyses the relaxation of the transition of the superoxide anion to hydrogen peroxide, which can then be converted via catalase to a water and/or oxygen molecule. Hydrogen peroxide in the Fenton reaction can also undergo transformation to form a hydroxyl radical. Transition metal ions that have pro-oxidation properties (e.g. iron, copper) may have limited availability in the presence of certain proteins, e.g. transferrin, metallothionein and ceruloplasmin. Neutralisation of reactive forms by low-mass molecules (tocopherol, glutathione, ascorbic acid and uric acid) occurs by inhibiting oxidation chain reactions by taking up free radicals and reducing their concentration [13, 20].

#### *Oxidative stress and the antioxidant system in the central nervous system*

Neurons exhibit an unfavourable surface-to-volume ratio, and therefore cell membranes are thought to be most vulnerable to ROS. Free radicals can cause, among other things, disruption of cell membrane fluidity, changes in cell membrane potential, and uncoupling of membrane transport [15]. The main components of the nerve cell membrane are polyunsaturated fatty acids, particularly arachidonic acid (AA) and docosahexaenoic acid (DHA). AA can be metabolised enzymatically by cyclooxygenases and lipoxygenases, leading to the production of pro-inflammatory mediators, and non-enzymatically with the formation of isoprostanes and 4-hydroxynonenal (4-HNE). The production of these mediators results in the formation of more ROS and increased lipid peroxidation [21].

#### *Importance of micronutrients in OS formation*

##### **Zinc**

Zinc (Zn) is a micronutrient that is commonly found in the human body. Zn is involved in the regulation of pro-inflammatory signalling by reducing cytokines, maintaining redox balance by participating in the synthesis of antioxidant enzymes and catalyses lipid, carbohydrate and protein metabolism. Zn ions also have direct antioxidant effects due to their ability to bind to thiol groups [22].

##### **Selenium**

Selenium (Se) is an essential trace element for normal human functioning. Se ions build up the active centre of GPx group enzymes, as well as thioredoxin reductase, which determines their proper function in antioxidant defence [23]. Se is also a component of selenoproteins, which exhibit reducing capacity, participate in membrane lipid synthesis, and regulate calcium ion concentration.

##### **Arsenic**

Arsenic (As) is an element known for its toxicity. In nature, it occurs in organic and inorganic forms. Studies on As toxicity indicate that the metabolism of inorganic forms of As in living cells leads to the formation of ROS and reactive nitrogen species. In addition, As induces lipid peroxidation, which also enhances ROS formation [24].

#### *Markers of oxidative stress*

##### **3-nitrotyrosine**

3-Nitrotyrosine (3-NT) is formed by the reaction of nitrating oxidants with protein tyrosine residues or free tyrosine [25]. This reaction is induced by peroxynitrite, which is formed by the reaction of nitric oxide and molecular oxygen [26,27] Evidence supports the formation of 3-NT in vivo in a variety of pathological conditions and it is believed to be a relatively specific marker of oxidative damage. Recent data suggest that 3-NT exhibits neurotoxic effects [25].

##### **4-Hydroxy-2-nonenal**

4-Hydroxy-2-nonenal (4-HNE), is one of the major  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes produced during lipid peroxidation. The presence of 4-HNE has been found in almost all cells and body fluids. 4-HNE forms adducts with proteins, nucleic acids and lipids, disrupting their functionality. 4-HNE is a potent messenger mediating signalling pathways, acting as a powerful mediator to regulate cellular processes [28].

##### **Glutathione**

Glutathione (GSH) belongs to the low-molecular-weight thiols and is composed of three peptides: glutamate,

cysteine and glycine [17]. GSH is the main soluble antioxidant in the cytosol, cell nuclei and mitochondria. GSH is responsible for eliminating free radicals and providing free electrons to enzymes (including GSH peroxidase), conditioning their proper function [17]. Other antioxidant functions of GSH include the transport of amino acids across the plasma membrane and the ability to regenerate the most important antioxidants, i.e. vitamins C and E, to their active forms. Oxidised GSH takes the form of glutathione disulphide (GSSG), which accumulates intracellularly and damages enzymes in high concentrations [19].

#### **Glutathione reductase**

Glutathione reductase (GR) is responsible for maintaining the availability of reduced glutathione. GR tends to accumulate in cellular compartments where high electron concentrations are present and reactive forms of compounds are generated [29].

#### **Catalase**

Catalase (CAT) is an enzyme that is found in almost every aerobic organism. The antioxidant action of CAT involves a two-step reaction to convert hydrogen peroxide to an oxygen molecule and two water molecules. Many studies confirm the correlations between various diseases and pathological conditions and altered CAT activity. CAT deficiency or abnormal activity is associated with type II diabetes, vitiligo, cardiovascular diseases, including hypertension, as well as Alzheimer's disease, BD and schizophrenia [13].

#### **Glutathione peroxidase**

Enzymes of the glutathione peroxidase (GPx) group are responsible for reducing hydrogen peroxide or organic peroxides and deactivating oxygen radicals, reducing OS [30]. To date, eight GPx isoenzymes have been recognised, which differ in location and substrate specificity. GPx-1 is found in the cytosol and has reducing properties for hydrogen peroxide, lipid hydroperoxides, phospholipid hydroperoxides and some monoacylglycerol hydroperoxides [31].

#### **Superoxide dismutase**

Superoxide dismutases (SODs) are a group of enzymes that catalyse the conversion reaction of a superoxide anion to hydrogen peroxide, which is then converted to a water molecule by other enzymes, such as GPx. In mammals SOD exists in three forms, encoded by other genes: cytosolic, mitochondrial and extracellular. Cytosolic and extracellular SOD contain copper and Zn, while mitochondrial SOD contains manganese [21].

#### **Total antioxidant capacity, total antioxidant status**

Total antioxidant capacity (TAC) is the total free radical scavenging capacity. It provides information not only on the activity of antioxidant enzymes, but also on the activity of low molecular weight antioxidants [32]. Measurement of TAC takes into account the synergism of several antioxidants leading to an increase in their reducing potential [33]. To date, a marker of oxidative stress that reflects the oxidation products of all biological molecules has not yet been identified, so TAC measurement remains one of the most commonly used methods to quantify a sample's possible oxidant buffering capacity. In general terms, measurement methods use a thermal radical generator to maintain a constant concentration of radicals in solution, where competition with substrates for free radicals occurs after the addition of an antioxidant. Specific methods differ, among other things, in the probes used and the methods of measurement (e.g. spectrophotometry or fluorimetry) [32].

#### **Malondialdehyde**

Malondialdehyde (MDA) is one of the end products of lipid peroxidation and is considered its biomarker. Together with other peroxidation products of polyunsaturated fatty acids present in membrane phospholipids, MDA shows high reactivity with proteins and nucleic acids. MDA has cytotoxic, mutagenic and carcinogenic properties [34]. MDA levels can be determined using the reactive thiobarbituric acid (TBARS) method [35].

#### **Uric acid**

Uric acid biologically may have pro-oxidant and antioxidant properties. Intracellular uric acid mainly acts as an antioxidant and is one of the main antioxidant products produced by humans. Uric acid accounts for approximately 50% of the extracellular free radical scavenging capacity of antioxidants [36].

#### **Total oxidative status**

Total oxidative status (TOS) represents a measure of overall prooxidant status [37]. This marker reflects the content of lipid peroxidation products in the sample [38].

#### **Advanced glycation products**

Advanced (end) glycation products (AGEs) are organic molecules formed by the reaction between carbohydrates and the free amino group of proteins. These compounds are considered markers of the glycation process [39]. Most AGEs are highly unstable, reactive compounds and the end products are difficult to fully analyse [19]. To date, more than 20 different AGEs have been described, and the most important, which have in

common the presence of glycine residues in the molecule, include carboxymethyllysine, carboxyethyllysine, pyrrolin, pentosidine and methylglyoxal dimer. AGE accumulation has been linked to metabolic disorders (hyperglycaemia, dyslipidaemia) and inflammation [39].

#### *Advanced products of protein oxidation*

Advanced products of protein oxidation (AOPPs) are mediators of inflammation that can promote oxidative stress. These compounds are not yet well understood, but are known to be derivatives of albumin, fibrinogen and lipoproteins [40].

AOPPs are recognised as a marker of oxidant-mediated protein damage, [41].

#### **Dityrosine**

Dityrosine (DT) is two tyrosine residues linked by a covalent cross-link between carbon atoms in the phenolic ring [42]. Dityrosine is recognised as a marker of oxidative stress of protein damage. It is a chemically stable molecule and remains unchanged by exposure to oxygen and high pH [43].

#### **Metabolites of the kynurenine pathway**

Tryptophan (Trp) is an essential amino acid, a precursor of serotonin and melatonin. It is one of the most oxidation-prone amino acids, reacting with hydroxyl radicals, singlet oxygen and also ozone. It is estimated that the metabolism of 95% of Trp in the body occurs via the kynurenine pathway. The final product of metabolism is nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>), which is an important cofactor for many enzymatic processes. Trp intermediate metabolites exhibit diverse effects in biological processes, and their accumulation can induce oxidative damage to cells [44].

The process of Trp catabolism via the kynurenine pathway begins with the enzymatic reaction of three enzymes: Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO), indoleamine 2,3-dioxygenases 1 and 2 (IDO 1 and 2). This reaction leads to the formation of N-formylkynurenine, which is rapidly converted to L-kinurenine. L-kinurenine is converted to kynurenic acid, 3-hydroxy-L-kinurenine and anthranilic acid. 3-hydroxy-L-kinurenine and anthranilic acid can be converted to 3-hydroxyanthranilic acid, which is converted to picolinic acid and then to quinolinic acid. Quinolinic acid is a precursor for the synthesis of NAD<sup>+</sup> and NADP<sup>+</sup> [45]. Trp and kynurenic acid are thought to exhibit neuroprotective properties, while 3-hydroxyquinurenine and quinolinic acid have neurotoxic effects [46]. N-formylcurenine (NFK) and kynurenine are recognised as markers of protein damage [47].

#### **OS markers and BD**

De Sousa et al. (2014) conducted an analysis of the concentrations of peripheral OS markers in early-stage BD and the change in marker concentrations in response to lithium carbonate treatment, and the association of OS marker concentrations and clinical response to therapy. CAT, GPx, SOD and TBARS were measured at the start of the study and after 6 weeks of treatment [48]. There was no significant difference in TBARS and SOD levels in patients compared to healthy population, but significant higher GPx and SOD values and SOD/CAT ratio were observed in patients with BD compared to controls. [48]. It was also shown that 6-week lithium therapy led to a reduction in TBARS and SOD levels, but had no effect on CAT, GPx, or SOD/CAT ratio. TBARS levels, on the other hand, showed variability according to the demonstrated response to lithium treatment. Better response to treatment correlated with lower TBARS levels. TBARS was lower in patients with BD type II [48].

In a study by Polat et al. (2023) 35 people with BD, 35 healthy 1st-degree relatives and 35 healthy individuals without a family burden of BD participated as a control group. The peripheral markers of oxidative stress assessed were total TOS and TAS/TAC. Patients and their relatives showed significantly higher levels of TOS and lower levels of TAS compared to healthy subjects, indicating their potential usefulness in the diagnosis and monitoring of ChAD [49].

Khariova et al. (2011) assessed the effects of lithium intake in 10 young (23.3±3 years) healthy volunteers on levels of oxidative markers. The observation period was 2-4 weeks. The subjects started taking lithium at a dose of 300 mg/day, which was then increased to 600 mg/day or more until blood lithium concentrations considered therapeutic (0.6-1 mM/l) were reached. After the intervention, a reduction in SOD concentrations and the SOD/CAT ratio was observed, while no change in TBARS and CAT concentrations was demonstrated [50]. No significant effect of lithium intake on TBARS and catalase (CAT) concentrations was observed [50].

In a study by Chebieb et al. (2024) compared plasma Zn and copper (Cu) levels and the association of these elements with lipid peroxidation. A marker of lipid peroxidation in plasma was malondialdehyde (MDA) levels. Thirty-three patients with BD and 38 healthy subjects were studied. Higher Cu and significantly lower Zn levels were found in patients compared to controls [51]. There were no differences in MDA levels between groups; however, in subjects with BD, MDA was inversely related to the Cu/Zn ratio. A higher Cu/Zn ratio may attenuate lipid peroxidation in patients with BD [51].

Over the years, interest in the role of OS and its relationship with certain elements in the pathogenesis of

BD has increased significantly, and the plethora of studies has made it feasible to conduct meta-analyses in this area.

In 2021, Jiménez-Fernández et al. published a meta-analysis including 48 articles describing 44 studies conducted. The analysis included a group of 1979 patients with BD and 1,788 controls. 921 patients were in the euthymic state, 317 in the depressive phase and 406 in the manic phase. Changes in glutathione transferase (GST), SOD, CAT, GPx, GSH, nitrate, uric acid, MDA, TBARS and Zn levels were analysed. Compared to controls, patients with BD showed higher levels of uric acid, nitrogen compounds, TBARS, MDA, and activity of two enzymatic antioxidants, CAT and GST, and lower levels of the non-enzymatic antioxidant GSH. Patients in the mania phase were shown to have higher SOD activity and lower GPx compared to controls, while under pharmacotherapy, SOD and GPx activities were comparable to their levels in the healthy population [52]. Untreated patients in the mania phase (compared to the control group) showed significantly higher SOD activity and lower GPx activity, whereas in patients treated with LPP, SOD and GPx activity did not differ from that of these enzymes in the control group. The results of the meta-analysis suggest that GSH and uric acid can be considered as markers of BD features [52].

Madireddy and Madireddy in 2022 published a review paper on therapeutic interventions that positively affect mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with BD [53]. They also indicated that pro/antioxidant balance is related to the number of episodes of illness (inverse relationship with TAS) and form of illness (higher TOS levels in BD type I). In some of the studies included in the review, reduced levels of MDA and TBARS were found in patients with BD compared to controls, while some studies indicated higher levels of TBARS regardless of disease stage [53]. Also, data on SOD concentrations are inconclusive, and both higher and lower levels have been indicated in mania [53]. The authors of this study postulated that BD is correlated with levels of oxidative stress, levels of some oxidative stress markers (uric acid, TBARS) are increased in certain phases of the illness and treatment may restore levels of other oxidative markers (superoxide dismutase, glutathione peroxidase) to normal [53].

Kotzaeroglou and Tsamesidis (2022) summarised studies evaluating peripheral concentrations of antioxidants and other markers of oxidative stress in BD. The results of the review indicated increased levels of MDA, TBARS, 3-NT, 4-HNE and GST in patients [54]. TBARS levels were higher in both mania and euthymic phases compared to healthy subjects, while lower 3-NT levels were observed during the depressive episode [54]. In most of the publications reviewed by the authors of the review, GSH levels in patients with BD were lower

compared to healthy subjects [54]. The results of the studies included by the authors do not clearly define the effect of pharmacotherapy used in BD on OS marker levels. There are reports of an antioxidant effect of lithium and calciumpropionic acid, which was interpreted by increased GSH levels in the included studies. However, some reports suggest a pro-oxidant effect of lithium [54]. Kotzaeroglou and Tsamesidis highlight the concordance of most reports of elevated TBARS levels in patients with BD as an indicator of lipid peroxidation. They also note that markers of the body's pro/antioxidant balance can vary significantly over the course of the disease.

Pittas et al. (2021) conducted a meta-analysis of clinical trials evaluating the sotation of N-acetylcysteine (NAC) in patients with BD. NAC has shown the ability to transport across the blood-brain barrier and penetrate the cell membrane. The effect is the transport of cysteine into astrocytes and the synthesis of GSH. GSH modulates glutamatergic neurotransmission, has anti-inflammatory properties, reduces apoptosis and induces neurogenesis [55]. NAC supplementation to standard therapy had no effect on the course of BD (symptopathology, functioning and quality of life of patients) [56]. In opposition are the results of another meta-analysis from the same year. The results of six studies included by Nery et al. indicated that NAC was more effective as an adjunctive treatment for depression in BD compared to placebo [57]. It should be noted, however, that the results of the more recent and better designed studies included in the analysis did not show a benefit of NAC compared to placebo. A meta-analysis of 28 studies that assessed the effect of NAC on oxidative stress markers showed that supplementation reduced MDA levels [58]. However, it should be specified that the included studies did not involve patients with BD.

## Conclusions

Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of BD. Accumulating evidence suggests that patients with BD have elevated levels of oxidative stress markers and altered antioxidant enzyme activity, leading to abnormalities in redox homeostasis. The importance of these biochemical and molecular changes in the development and course of BD highlights the need for further research into their exact mechanism of action.

Pharmacological interventions, such as treatment with lithium and other mood stabilisers, may modulate levels of oxidative stress markers, suggesting that the reduction of oxidative stress may represent one potential therapeutic target for BD.

Despite significant advances in research on the role of oxidative stress in the pathogenesis and course of BD, the literature in this area shows important limitations that need to be taken into account when interpreting the

results.

Firstly, studies vary in methodology, making it difficult to synthesise and compare their results. Different methods of assessing markers of oxidative stress are used, and the lack of standardisation of research methods may be the cause of discrepancies in results.

In many of the studies conducted, small sample sizes and low demographic diversity prevent the generalisation of results to a wider population. Some of the studies focus on patients with BD in a specific phase of the illness, which may affect the findings and their interpretation. There is a need for studies involving larger, more diverse populations.

Another limitation is the insufficient assessment of the impact of pharmacotherapy on the results obtained. Medications used in BD may affect oxidative stress levels. Many published studies have not considered this factor, which may lead to erroneous conclusions regarding the levels of oxidative stress markers in patients with BD. Studies that carefully control for the effect of pharmacotherapy are needed.

Studies also overlook the isotality and complexity

of interactions between the different biological systems involved in the pathogenesis and course of BD, e.g. the immune system, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Oxidative stress is only one of many factors that may influence the development and course of BD, and interdisciplinary research that takes into account the broader biological and psychological context is needed. It is also necessary to accurately determine and account for other factors that may influence patients' OS marker values, such as smoking, excess body weight, comorbidities, physical activity or diet.

In conclusion, although numerous studies confirm the role of oxidative stress in BD, they have important methodological and interpretative limitations. Future studies should strive for standardisation of methods, homogeneity of study groups, precise control of the effect of pharmacotherapy and other environmental factors affecting OS, and consideration of the complexity of biological interactions. Such an approach will enable the provision of more consistent and reliable data that can translate into the potential development of clinical strategies for the treatment of BD.

## Wprowadzenie

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe inaczej zwane chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) to przewlekła, nawracająca choroba psychiczna manifestująca się szeregiem objawów. Choroba afektywna dwubiegunowa jest jedną z 10 głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie [1] a w 20% kończy się śmiercią samobójczą [2]. Inne nazwy będące historycznie synonimem ChAD to psychoza maniako-depresyjna i cyklofrenia. W piśmiennictwie anglojęzycznym powszechnie używany jest termin Bipolar Disorder (BD). Do najważniejszych objawów ChAD należą zaburzenia nastroju, napędu psychoruchowego, myślenia i spostrzegania. W przebiegu klasycznych postaci ChAD występują zespoły depresyjne i maniakoalne - zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I lub zespoły depresyjne i hipomaniakoalne - zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu II. Podprogowe zaburzenia dwubiegunowe to mniej nasilone, poronne postaci zaburzeń dwubiegunowych. ChAD dotyka zazwyczaj osób młodych, występują 2 szczyty wieku zachorowania - pomiędzy 15-24 lata i 45-54 lata. Rozpowszechnienie dla klasycznych postaci ChAD wynosi w ciągu życia ok. 1 % - 0.6 % dla ChAD typu I i 0.4 % dla ChAD typu II [3]. Ryzyko wystąpienia w ciągu życia zaburzeń ze spektrum dwubiegunowości oceniane jest na 2,4-6 % [3,4]. Rozkład według płci jest niemal równy. Wpływ na zachorowanie na ChAD prawdopodobnie ma wiele interakcji czynników dziedzicznych i środowiskowych. Ponad 30 genów

opisuje się jako powiązane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ChAD [4]. Dysfunkcje regulacji wydzielania neuroprzekaźników monoaminergicznych (szczególnie dopaminy) i wewnątrzkomórkowych systemów sygnalizacyjnych mają istotne znaczenie w etiopatogenezie ChAD. Badania neuroobrazowe wskazują na rozproszone zmiany w mózgu, mniejszą grubość kory i objętości podkorowe oraz zmienioną integralność istoty białej u osób chorujących w porównaniu do zdrowych [5]. W badaniach post-mortem osób z ChAD wykazano także zmianę aktywności regionalnej i bioenergetyki oraz utratę kręgosłupa dendrytycznego w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej [2,3]. Podkreśla się rolę czynników genetycznych, epigenetycznych oraz zmian biochemicznych w ChAD [2]. Jednym z najczęściej wymienianych genów ryzyka jest gen kodujący neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (ang. Brain-derived Neurotrophic Factor - BDNF), szczególnie podatny na zmiany w metylacji i inne modyfikacje epigenetyczne. Badania wykazały zmiany w polimorfizmie genu BDNF, zmniejszenie stężenia czynnika wzrostu nerwów (NGF) w osoczu, podwyższone poziomy neurotrofin NT-3 i NT-4 w fazie depresyjnej ChAD, obniżone poziomy NT-3 i NT-4 w fazie maniakoalnej ChAD [2,3].

Współczesne koncepcje neuroprzekaźnikowe wskazują w przebiegu manii na nadaktywność receptorów dopaminergicznych D2 i D3 i zwiększoną aktywność



dopaminergicznego układu nagrody [4,6]. Stale badana jest rola serotoniny i innych neuroprzekaźników. Dotychczas nie ustalono dysfunkcji układu neuroprzekaźników, którą można byłoby uznać za decydującą i najbardziej istotną dla rozwoju lub podtrzymania objawów ChAD [3]. U chorych z ChAD potwierdzono zaburzenia homeostazy immunologiczno-zapalnej - aktywację cytokin prozapalnych [7] i pobudzenie układu immunologicznego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego z aktywacją komórek mikrogleju [8]. Od dawna postuluje się udział w patogenezie ChAD zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Udział w patogenezie ChAD może mieć także zaburzenie dobowych rytmów biologicznych, a dla chorujących typowy jest tzw. „chronotyp wieczorny” [9]. Jednym z możliwych mechanizmów wyjaśniających różne nieprawidłowości obserwowane w ChAD jest dysfunkcja mitochondrialna. Procesy mitochondrialne wpływają na produkcję reaktywnych form tlenu, apoptozę, neuroplastyczność, odporność komórkową. Dysfunkcja mitochondriów promuje stres oksydacyjny, stan zapalny i zmienia odpowiedź komórki na stres. [2]. Badania wskazują na regionalny hipometabolizm ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu manii, hipomanii i depresji. [10]. Colasanti i współpracownicy wykazali istotnie zwiększone ryzyko zachorowania na ChAD u osób z wrodzonymi chorobami mitochondrialnymi [11]. Wiele badań dostarczyło dowodów na zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu (ang. Reactive oxygen species, ROS), nasilenie stresu oksydacyjnego, wyższe poziomy markerów peroksydacji lipidów i tlenku azotu, niższy poziom i aktywność dla enzymów antyoksydacyjnych (peroksydazy glutationowej (Gpx) i dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), oraz liczniejsze uszkodzenia DNA/RNA u osób z ChAD [2].

W leczeniu faz maniakałnych ChAD stosuje się stabilizatory nastroju i leki przeciwpsychotyczne (LPP), często mające komponentę normotymiczną. W zależności od ciężkości objawów i stopnia ich nasilenia leki stosowane są w monoterapii lub terapii skojarzonej. Do najskuteczniejszych leków pierwszego rzutu należą stabilizatory nastroju takie jak lit, walproinian i karbamazepina oraz LPP I i II generacji (m.in. haloperidol, olanzapina, kwetaipina, arypiprazol, risperidon). Walproinian z uwagi na terataogenną nie są zalecane u kobiet w wieku rozrodczym. Niekiedy mogą być stosowane benzodiazepiny jako leki o działaniu uspokajającym i nasennym. Epizody hipomanii zazwyczaj mogą być leczone ambulatoryjnie. Farmakoterapia podobna jest do stosowanej w manii, jednak rzadziej konieczne jest leczenie skojarzone [3,12].

Farmakoterapia epizodu depresji w przebiegu ChAD powinna koncentrować się na leczeniu normotymicznym. Wykorzystuje się lamotryginę, która wykazuje działanie

przeciwdepresyjne oraz lit, który zmniejsza ryzyko zachowań samobójczych. Leczenie podtrzymujące po przebyciu epizodu afektywnego kilkukrotnie zmniejsza ryzyko nawrotu. Podstawą farmakoterapii w leczeniu podtrzymującym są stabilizatory nastroju i LPP II generacji [3,12].

## Cel

Celem niniejszego przeglądu jest synteza obecnego stanu wiedzy na temat roli stresu oksydacyjnego w etiologii i leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, z uwzględnieniem kluczowych biomarkerów oraz interwencji terapeutycznych.

## Metody

Przeprowadzono przegląd literatury naukowej, z użyciem deskryptorów czasowych: 2000–2024. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach danych PubMed, Scopus oraz Web of Science, wykorzystując następujące słowa kluczowe: „bipolar disorder”, „oxidative stress”, „antioxidants”, „biomarkers”, „mitochondrial dysfunction”, „redox homeostasis”, „treatment”.

*Do przeglądu włączono:*

Badania z udziałem ludzi oraz pełnotekstowe przeglądy piśmiennictwa w języku angielskim.

*Z przeglądu wyłączono:*

Artykuły opublikowane w języku innym niż angielski, streszczenia konferencyjne, artykuły, których tematyka dotyczyła innej niż ChAD choroby.

## Wyniki

### *Stres oksydacyjny*

W organizmie człowieka w sposób nieprzerwany dochodzi do wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS) i ich utleniania. Stan w którym procesy te równoważą się nazwano homeostazą redoks. Wolne rodniki (reaktywne formy) to atomy lub cząsteczki, które na orbicie walencyjnej posiadają niesparowane elektrony i dążą do sparowania się. Wysokie zużycie tlenu w komórkach ośrodkowego układu nerwowego wynika z wysokiego poziomu metabolicznego tkanki nerwowej i prowadzi do narażenia na OS. Ryzyko to implikuje potrzebę istnienia wyspecjalizowanych mechanizmów zapobiegających magazynowaniu ROS i w konsekwencji uszkodzenia komórek. W stanie homeostazy, ROS są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórek, m.in. do regulacji procesów naprawczych w komórkach, ekspresji genów, regulacji metabolizmu, przekazywania sygnału mutagennego. Terminy: reaktywne formy tlenu i wolne rodniki są często stosowane zamiennie, mimo, że pojęcie „wolne rodniki” jest szersze i obejmuje ROS oraz reaktywne formy chloru, azotu i siarki [13].

Zarówno niedobór jak i nadmiar ROS prowadzi do niekorzystnych zmian w organizmie. Gdy mechanizmy redukcji przeważają nad mechanizmami oksydacji powstaje stres redukcyjny co prowadzi m.in. do cytotoksyczności (uszkodzenia komórek) czy zaburzenia funkcji sygnalizującej ROS.

OS jest stanem, w którym przeważają procesy utlenienia, w wyniku czego dochodzi do zwiększonej produkcji ROS. OS odgrywa rolę w patogenezie wielu chorób przez dwa główne mechanizmy: nadprodukcję ROS - utleniania makrocząstek takich jak lipidy błonowe, białka strukturalne, enzymy i kwasy nukleinowe zmieniając funkcjonalność lub prowadząc do apoptozy komórki, a w drugim mechanizmie przez zaburzenie sygnalizacji redoks [14].

Najlepiej poznanym procesem jest peroksydacja lipidów, w którym dochodzi do utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych, będących składnikami fosfolipidów błonowych i lipoprotein. Reakcja ta może być procesem nieenzymatycznym z udziałem wolnych rodników, lub enzymatycznym w obecności cyklooksygenazy i lipooksygenazy. Proces nieenzymatyczny zależny od ROS przebiega w trzech procesach: inicjacji, propagacji oraz terminacji [15,16]. Końcowym produktem peroksydacji lipidów są przede wszystkim aldehydy, które, choć mniej reaktywne niż wolne rodniki, wchodzi w reakcje z grupami tiolowymi białek oraz niektórymi resztami aminokwasowymi, co może prowadzić do zmian antygenowych białek i hamowania aktywności wielu enzymów. Konsekwencją procesów jest m.in. hamowanie replikacji DNA, zmian właściwości fizycznych błon komórkowych, a także osłabienie zależności pomiędzy transportem elektronów przez łańcuch oddechowy a syntezą ATP w mitochondriach. ROS mogą uszkodzić reszty -COOH, białek [16]. Nierównowaga redoks może również powodować aktywację lub hamowanie szlaków sygnałowych, które odgrywają rolę w proliferacji komórkowej [17,18].

#### *Metody ochrony organizmu przed stresem oksydacyjnym*

Dla prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu niezbędne jest istnienie mechanizmów, które utrzymują homeostazę redoks. Wyodrębniono 4 grupy mechanizmów: mechanizmy zapobiegawcze, naprawcze, obronne fizyczne i obronne przeciwutleniające [ 19]. Głównymi składnikami mechanizmów obronnych przeciwutleniających są cząsteczki enzymatyczne i nieenzymatyczne - enzymy (m.in. SOD, GPx), niektóre białka (np. transferyna, ceruloplazmina) a także cząsteczki o niskiej masie cząsteczkowej (m.in. kwas askorbinowy, glutation). Składniki te są częściami wieloetapowego procesu, który w ostateczności doprowadza do wytworzenia cząsteczek wody [13].

Enzymy antyoksydacyjne współpracują ze sobą na różnych poziomach. SOD katalizuje relację przejścia anionu nadtlenkowego do nadtlenu wodoru, który następnie może ulec przemianie dzięki katalizie do cząsteczki wody i/lub tlenu. Nadtlenek wodoru w reakcji Fentona może również ulec przemianom tworząc rodnik hydroksylowy. Jony metali przejściowych, które posiadają właściwości prooksydacyjne (np. żelazo, miedź) mogą mieć ograniczoną dostępność w obecności niektórych białek np. transferyna, metalotioneina i ceruloplazmina. Neutralizacja form reaktywnych za pomocą cząsteczek o niskiej masie ( tokoferol, glutation, kwas askorbinowy oraz kwas moczowy) odbywa się przez hamowanie reakcji łańcucha utleniania poprzez przyjmowanie wolnych rodników i redukcję ich stężenia [13, 20].

#### *Stres oksydacyjny i układ antyoksydacyjny w ośrodkowym układzie nerwowym*

Neurony wykazują niekorzystny stosunek powierzchni do objętości, dlatego uważa się, że najbardziej narażone na działanie ROS są błony komórkowe. Wolne rodniki mogą powodować m.in. zaburzenie płynności błon komórkowych, zmiany potencjału błonowego komórki, a także rozprzęgnięcie transportu błonowego [15]. Głównymi składnikami błony komórek nerwowych są wielonienasycone kwasy tłuszczowe, szczególnie kwas arachidonowy (AA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). AA może być metabolizowany drogą enzymatyczną przez cyklooksygenazy i lipooksygenazy, co prowadzi do produkcji mediatorów prozapalnych, a także nieenzymatycznie z powstawaniem izoprostanów i 4-hydroksynonenalu (4-HNE). W wyniku wytworzenia tych mediatorów dochodzi do powstawania większej ilości ROS i nasilenia peroksydacji lipidów [21].

#### *Znaczenie mikroelementów w powstawaniu OS*

##### **Cynk**

Cynk (Zn) jest mikroelementem, który powszechnie występuje w organizmie człowieka. Zn uczestniczy w regulacji sygnalizacji prozapalnej przez redukcję cytokin, utrzymaniu równowagi redox przez udział w syntezie enzymów antyoksydacyjnych, a także katalizuje procesy metabolizmu lipidów, węglowodanów i białek. Jony Zn mają również bezpośrednie działanie przeciwutleniające z uwagi na zdolność łączenia się z grupami tiolowymi [22].

##### **Selen**

Selen (Se) jest niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania człowieka pierwiastkiem śladowym. Jony Se budują centrum aktywne enzymów z grupy GPx, a także reduktazy tioredoksyny, co warunkuje ich prawidłową funkcję w obronie antyoksydacyjnej [23]. Se jest również składnikiem białek- selenoprotein, które

wykazują zdolność redukcyjną, uczestniczą w syntezie lipidów błonowych, regulują stężenie jonów wapnia.

### **Arsen**

Arsen (As) jest pierwiastkiem znanym ze swej toksyczności. W przyrodzie występuje w formie organicznej i nieorganicznej. Badania nad toksycznością As wskazują, że metabolizm nieorganicznych form As w komórkach żywych prowadzi do powstawania ROS i reaktywnych form azotu. Ponadto, As indukuje peroksydację lipidów, co również nasila tworzenie ROS [24].

### *Markery stresu oksydacyjnego*

#### **3-nitrotyrozyna**

3-nitrotyrozyna (3-NT) powstaje w wyniku reakcji utleniaczy nitrujących z białkowymi resztami tyrozyny lub wolną tyroziną [25]. Reakcja ta indukowana jest przez nadtlenoazotyn, który powstaje w reakcji tlenu azotu i tlenu cząsteczkowego [26,27] Dowody potwierdzają powstawanie 3-NT in vivo w różnych stanach patologicznych i uważa się, że jest on stosunkowo specyficznym markerem uszkodzeń oksydacyjnych. Najnowsze dane sugerują, że 3-NT wykazuje działanie neurotoksyczne [25].

#### **4-hydrokso-2-nonenal**

4-hydrokso-2-nonenal (4-HNE), jest jednym z głównych  $\alpha$ ,  $\beta$ -nienasyconych aldehydów wytwarzanych podczas peroksydacji lipidów. Obecność 4-HNE stwierdzono w niemal wszystkich komórkach i płynach ustrojowych. 4-HNE tworzy addukty z białkami, kwasami nukleinowymi oraz lipidami, zaburzając ich funkcjonalność. 4-HNE jest silnym przekaźnikiem pośredniczącym w szlakach sygnałowych, działając jako silny mediator regulujący procesy komórkowe [28].

### **Glutation**

Glutation (GSH) należy do niskocząsteczkowych tioli i zbudowany jest z trzech peptydów: glutaminianu, cysteiny i glicyny [17]. GSH stanowi główny rozpuszczalny przeciwutleniacz w cytozolu, jądrach komórkowych i mitochondriach [19]. GSH odpowiedzialny jest za eliminację wolnych rodników i dostarczanie wolnych elektronów enzymom (m.in. peroksydazie GSH), warunkując ich prawidłowe działanie [17]. Inne funkcje antyoksydacyjne GSH to transport aminokwasów przez błonę plazmatyczną oraz zdolność do regeneracji najważniejszych przeciwutleniaczy, tj. witamin C i E do ich form aktywnych. Utleniony GSH przyjmuje formę dwusiarczku glutationu (GSSG), który gromadzi się wewnątrzkomórkowo i w wysokim stężeniu uszkadza enzymy [19].

### **Reduktaza glutationowa**

Reduktaza glutationowa (GR) jest odpowiedzialna za utrzymanie dostępności zredukowanego glutationu. GR ma tendencję do gromadzenia się w kompartmentach komórkowych, w których występuje wysokie stężenia elektronów i generowane są reaktywne formy związków [29].

### **Katalaza**

Katalaza (CAT) jest enzymem, który występuje w prawie każdym organizmie tlenowym. Działanie antyoksydacyjne CAT polega na dwuetapowej reakcji przemiany nadtlenku wodoru do cząsteczki tlenu oraz dwóch cząsteczek wody. Wiele badań potwierdza zależności między różnymi chorobami i stanami patologicznymi a zmienioną aktywnością CAT. Niedobór lub nieprawidłowe działanie CAT związane jest z cukrzycą typu II, bielactwem, chorobami układu sercowo-naczyniowego, m.in. nadciśnieniem, a także chorobą Alzheimera, ChAD oraz schizofrenią [13].

### **Peroksydaza glutationowa**

Enzymy z grupy peroksydaz glutationowych (GPx) odpowiadają za redukcję nadtlenku wodoru lub organicznych nadtlenków oraz dezaktywację rodników tlenowych, redukując OS [30]. Dotychczas poznano 8 izoenzymów GPx, które różnią się lokalizacją oraz specyficznością substratów. GPx-1 występuje w cytozolu i ma właściwości redukujące nadtlenek wodoru, wodoronadtlenki lipidowe, wodorotlenki fosfolipidów i niektóre nadtlenki monoacyloglicerolu [31].

### **Dysmutaza ponadtlenkowa**

Dysmutazy ponadtlenkowe (SOD) to grupa enzymów, które katalizują reakcję przejścia anionu ponadtlenkowego do nadtlenku wodoru, który następnie przekształcany jest do cząsteczki wody przez inne enzymy, np. GPx. U ssaków SOD występuje w trzech formach, kodowanych przez inne geny: cytozolowa, mitochondrialna oraz zewnątrzkomórkowa. Cytozolowa oraz zewnątrzkomórkowa SOD zawierają miedź i Zn, natomiast mitochondrialna mangan [21].

### *Całkowita pojemność antyoksydacyjna, całkowity stan antyoksydacyjny*

Całkowita pojemność antyoksydacyjna (TAC) to sumaryczna zdolność usuwania wolnych rodników. Dostarcza informacji nie tylko o aktywności enzymów antyoksydacyjnych, ale również aktywności przeciwutleniaczy o niskiej masie cząsteczkowej [32]. Pomiar TAC uwzględnia synergizm kilku antyoksydantów prowadzący do zwiększenia ich potencjału redukcyjnego [33]. Dotychczas nie określono jeszcze markera stresu

oksydacyjnego, który odzwierciedlałyby produkty utlenienia wszystkich cząsteczek biologicznych, w związku z tym pomiar TAC pozostaje jedną z najczęściej stosowanych metod ilościowego określania możliwości próbki do buforowania utleniacza. W ogólnym ujęciu metody pomiarowe wykorzystują termiczny generator rodników w celu utrzymywania stałego stężenia rodników w roztworze, w którym po dodaniu antyoksydantu zachodzi konkurencja z substratami o wolne rodniki. Konkretne metody różnią się m.in. zastosowanymi sondami oraz metodami pomiarowymi (np. spektrofotometria lub fluorymetria) [32].

### **Dialdehyd malonowy**

Dialdehyd malonowy (MDA) jest jednym z końcowych produktów peroksydacji lipidów i uznawany jest za ich biomarker. Wraz z innymi produktami peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych obecnych w fosfolipidach błonowych, MDA wykazuje wysoką reaktywność z białkami i kwasami nukleinowymi. MDA posiada właściwości cytotoksyczne, mutagenne i rakotwórcze [34]. Poziom MDA można oznaczać za pomocą metody reaktywnego kwasu tibarbiturenowego (TBARS) [35].

### **Kwas moczowy**

Kwas moczowy biologicznie może mieć właściwości prooksydacyjne i antyoksydacyjne. Zewnątrzkomórkowy kwas moczowy działa głównie jako przeciwutleniacz i jest jednym z głównych produktów przeciwutleniających wytwarzanych przez człowieka. Kwas moczowy odpowiada za około 50% zewnątrzkomórkowej zdolności wychwytywania wolnych rodników przez przeciwutleniacze [36].

### **Całkowity status oksydacyjny**

Całkowity status oksydacyjny (ang. total oxidative status, TOS) reprezentuje miarę ogólnego stanu prooksydacyjnego [37]. Marker ten odzwierciedla zawartość produktów peroksydacji lipidów w badanej próbce [38].

### **Zaawansowane produkty glikacji**

Zaawansowane (końcowe) produkty glikacji (AGE) to cząsteczki organiczne powstające w wyniku reakcji między węglowodanami a wolną grupą aminową białek. Związki te są uważane na markery procesu glikacji [39]. Większość AGE to bardzo niestabilne, reaktywne związki, a produkty końcowe są trudne do pełnej analizy [19]. Dotychczas opisano ponad 20 różnych AGE, a do najważniejszych, których cechą wspólną jest obecność reszt glicyny w cząsteczce, zalicza się karboksymetylolizyna, karboksyetylolizyna, piralina,

pentozydyna i dimer metyloglioksalizyny. Nagromadzenie AGE powiązane z zaburzeniami metabolicznymi (hiperglikemia, dyslipidemia) i stanem zapalnym [39].

### **Zaawansowane produkty utleniania białek**

Zaawansowane produkty utleniania białek (AOPP) są to mediatory stanu zapalnego, które mogą promować stres oksydacyjny. Związki te nie zostały dotychczas dokładnie poznane, natomiast wiadomo, że są to pochodne albuminy, fibrynogenu oraz lipoprotein [40].

AOPP są uznawane za marker uszkodzenia białek za pośrednictwem utleniaczy, [41].

### **Dityrozyna**

Dityrozyna (DT) to dwie reszty tyrozyny połączone przez kowalencyjne wiązanie poprzeczne między atomami węgla w pierścieniu fenolowym [42]. Dityrozyna uznawana jest za marker stresu oksydacyjnego uszkodzenia białek. Jest to cząsteczka stabilna chemicznie, pozostaje niezmieniona przez ekspozycję na tlen i wysokie pH [43].

### **Metabolity szlaku kynureninowego**

Tryptofan (Trp) jest aminokwasem egzogennym, prekursorem serotoniny i melatoniny. Jest jednym najbardziej podatnych na utlenianie aminokwasów, reaguje z rodnikami hydroksylowymi, tlenem singletowym a także z ozonem. Szacuje się, że metabolizm 95% Trp w organizmie zachodzi przez szlak kynureninowy. Końcowym produktem przemian jest dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NAD<sup>+</sup>), który stanowi ważny kofaktor wielu procesów enzymatycznych. Metabolity pośrednie Trp wykazują zróżnicowane działanie w biologicznych procesach, a ich nagromadzenie może indukować uszkodzenie oksydacyjne komórek [44].

Proces katabolizmu Trp szlakiem kynureninowym rozpoczyna się od reakcji enzymatycznej trzech enzymów: 2,3-dioksygenazy tryptofanowej (TDO), 2,3-dioksygenazy indoloaminowej 1 i 2 (IDO 1 i 2). Reakcja ta prowadzi do powstania N-formylokinureniny, która szybko zostaje przekształcona w L-kinureninę. L-kinurenina ulega przekształceniu do kwasu kynureninowego, 3-hydroksy-L-kinureniny i kwasu antranilowego. 3-hydroksy-L-kinurenina i kwas antranilowy mogą zostać przekształcone do kwasu 3-hydroksyantranilowego, który ulega przemianom do kwasu pikolinowego, a następnie do kwasu chinolinowego. Kwas chinolinowy jest prekursorem syntezy NAD<sup>+</sup> oraz NADP<sup>+</sup> [45]. Uważa się, że właściwości neuroprotektoryjne wykazuje Trp oraz kwas kynureninowy, natomiast działanie neurotoksyczne mają 3-hydroksykinurenina i kwas chinolinowy [46]. N-formylokinurenina (NFK) i kynurenina uznawane są za markery uszkodzeń białek [47].

### Markery OS a ChAD

De Sousa et. al (2014) przeprowadzili analizę stężeń obwodowych markerów OS we wczesnym stadium ChAD oraz zmiany stężeń markerów w odpowiedzi na leczenie węglanem litu oraz związek stężeń markerów OS i odpowiedzi klinicznej na terapię. Wykonano pomiary CAT, GPx, SOD oraz TBARS na początku badania oraz po 6 tygodniach leczenia [48]. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w poziomie TBARS i SOD u osób chorych w porównaniu z osobami ze zdrowej populacji, natomiast zaobserwowano znaczące wyższe wartości GPx i SOD oraz stosunku SOD/CAT u osób z ChAD w porównaniu z grupą kontrolną. [48]. Wykazano również że 6-tygodniowa terapia litem prowadziła do obniżenia stężenia TBARS oraz SOD, natomiast nie wpływała na stężenia CAT, GPx, i stosunek SOD/CAT. Poziom TBARS natomiast wykazał zmienność w zależności od wykazanej odpowiedzi na leczenie litem. Lepsza odpowiedź na leczenie korelowała z niższym stężeniem TBARS. TBARS był niższy u pacjentów z ChAD typu II [48].

W badaniu Polat i in. (2023) roku uczestniczyło 35 osób z ChAD, 35 zdrowych krewnych 1-go stopnia i 35 osób zdrowych bez obciążenia rodzinnego ChAD, jako grupa kontrolna. Ocenianymi obwodowymi markerami stresu oksydacyjnego były całkowity TOS oraz TAS/TAC. W grupie pacjentów i ich krewnych wykazano znacząco wyższy poziom TOS i niższy poziom TAS w porównaniu z osobami zdrowymi, co wskazuje na ich potencjalną użyteczność w diagnozie i monitorowaniu ChAD [49]

Khariova i in. (2011) oceniali efekty przyjmowaniu litu przez 10 młodych ( $23,3 \pm 3$  lata) zdrowych ochotników na poziom markerów oksydacyjnych. Okres obserwacji wynosił 2-4 tygodnie. Badani rozpoczęli przyjmowanie litu od dawki 300 mg/dobę, która następnie została zwiększona do 600 mg/dobę lub więcej, aż do osiągnięcia stężenia litu we krwi uznawane za terapeutyczne (0,6–1 mM/l). Po interwencji obserwowano redukcję stężenia SOD oraz stosunku SOD/CAT, natomiast nie wykazano zmian w stężeniach TBARS i CAT [50]. Nie obserwowano istotnego wpływu przyjmowania litu na stężenia TBARS i katalazy (CAT) [50].

W pracy Chebieb i in. (2024) porównywano poziom Zn i miedzi (Cu) w osoczu krwi oraz związek tych pierwiastków z peroksydacją lipidów. Markerem peroksydacji lipidów w osoczu był poziom dialdehydu malonowego (MDA). Przebadano 33 pacjentów z ChAD i 38 osób zdrowych. Stwierdzono wyższe stężenie Cu i istotnie niższe Zn u pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej [51]. Nie wykazano różnic poziomie MDA pomiędzy grupami, jednak u osób z ChAD, MDA był związany odwrotnie ze stosunkiem Cu/Zn. Większy stosunek Cu do Zn może osłabiać peroksydację lipidów u pacjentów z ChAD [51].

Na przestrzeni lat zainteresowanie rolą OS i jego związku z niektórymi pierwiastkami w patogenezie ChAD znacząco wzrosło, a mnogość badań sprawiła, że możliwe stało się przeprowadzenie metaanaliz w tym zakresie.

W 2021 r. Jiménez-Fernández i wsp. opublikowali metaanalizę uwzględniającą 48 artykułów opisujących 44 przeprowadzone badania. Analiza objęła grupę 1979 pacjentów z ChAD i 1788 osób z grupy kontrolnej. 921 pacjentów znajdowało się w stanie eutymii, 317 w fazie depresyjnej, a 406 w fazie maniakalnej. Analizowano zmiany w stężeniach transferazy glutationowej (GST), SOD, CAT, GPx, GSH, azotanów, kwasów moczowego, MDA, TBARS i Zn. W porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów z ChAD wykazano wyższy poziom kwasu moczowego, związków azotu, TBARS, MDA, i aktywność dwóch enzymatycznych przeciwutleniaczy: CAT i GST oraz niższy poziom nieenzymatycznego przeciwutleniacza GSH. Wykazano, że pacjenci w fazie manii mają wyższą aktywność SOD i niższą GPx w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast pod wpływem farmakoterapii aktywność SOD i GPx była porównywalna z ich stężeniami w zdrowej populacji [52]. U pacjentów nieleczonych w fazie manii (w porównaniu z grupą kontrolną) wykazano istotnie wyższą aktywność SOD i niższą aktywność GPx, natomiast u pacjentów leczonych LPP aktywność SOD i GPx nie różniły się od aktywności tych enzymów w grupie kontrolnej. Wyniki metaanalizy sugerują, że za markery cech ChAD można uznać GSH oraz kwas moczowy [52].

Madireddy i Madireddy w 2022 r. opublikowali pracę przeglądową dotyczącą interwencji terapeutycznych wpływających pozytywnie na zaburzenia mitochondrialne i stres oksydacyjny u pacjentów z ChAD [53]. Wskazywali również, że równowaga pro/antyoksydacyjna związana jest z liczbą epizodów choroby (odwrotna zależność z TAS) i postaci choroby (wyższy poziom TOS w ChAD typu I). W części uwzględnionych w przeglądzie badań, wykazano obniżone poziomy MDA i TBARS u pacjentów z ChAD w porównaniu do grupy kontrolnej, podczas gdy niektóre z nich wskazywały wyższy poziom TBARS niezależnie od fazy choroby [53]. Również dane dotyczące stężeń SOD są niejednoznaczne i wskazuje się, zarówno na wyższe, jak i niższe jej stężenia w przebiegu manii [53]. Autorzy pracy postulowali, że ChAD jest skorelowany z poziomem stresu oksydacyjnego, poziom części markerów stresu oksydacyjnego (kwas moczowy, TBARS) jest zwiększony w określonych fazach choroby a leczenie może przywrócić poziom innych markerów oksydacyjnych (dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej) do normy [53].

Kotzaeroglou i Tsamesidis (2022) podsumowali badania oceniające obwodowe stężenia antyoksydantów i innych markerów stresu oksydacyjnego w przebiegu ChAD. Wyniki przeglądu wskazały na wzrost poziomu

MDA, TBARS, 3-NT, 4-HNE i GST u chorych [54]. Stężenie TBARS w porównaniu do osób zdrowych było wyższe zarówno w fazie manii jak i w eutyimii, podczas gdy w trakcie epizodu depresyjnego obserwowano niższe stężenia 3-NT [54]. W większości z publikacji analizowanych przez autorów przeglądu poziom GSH u pacjentów z ChAD był niższy w porównaniu do osób zdrowych [54]. Wyniki włączonych przez autorów badań nie określają jednoznacznie wpływu farmakoterapii stosowanej w ChAD na poziom markerów OS. Istnieją doniesienia o antyoksydacyjnym działaniu litu i kwasu wapłropinowego, czego wykładnikiem w uwzględnionych badaniach było zwiększone stężenie GSH. Jednakże niektóre doniesienia sugerują prooksydacyjne działanie litu [54]. Kotzaeroglou i Tsamesidis podkreślają zgodność większości doniesień o podwyższonym poziomie TBARS u pacjentów z ChAD jako wskaźnika peroksydacji lipidów. Zwracają też uwagę, że markery równowagi pro/antyoksydacyjnej organizmu mogą znacząco różnić się w przebiegu choroby.

Pittas i in. (2021) przeprowadzili metaanalizę badań klinicznych oceniających stosowanie N-acetylocysteiny (NAC) u pacjentów z ChAD. NAC wykazuje zdolność transportu przez barierę krew-mózg i przenikania przez błonę komórkową. Efektem jest transport cysteiny do astrocytów i synteza GSH. GSH moduluje neurotransmisję glutaminergiczną, ma właściwości przeciwzapalne, zmniejsza apoptozę i indukuje neurogenezę [55]. Suplementacja NAC do standardowej terapii nie wpłynęła na przebieg ChAD (symptopatologia, funkcjonowanie i jakość życia chorych) [56]. W opozycji przedstawiają się wyniki innej metaanalizy z tego samego roku. Wyniki 6 uwzględnionych przez Nery i wsp. badań wskazały, że NAC jest skuteczniejszy jako leczenie uzupełniające depresji w ChAD w porównaniu do placebo [57]. Należy jednak podkreślić, że wyniki nowszych i lepiej zaprojektowanych badań uwzględnionych w analizie nie wykazały korzyści NAC w porównaniu z placebo. Metaanaliza 28 badań która oceniała wpływ NAC na markery stresu oksydacyjnego wykazała, że suplementacja redukuje stężenie MDA [58]. Należy jednak określić, że uwzględnione badania nie dotyczyły pacjentów z ChAD.

## Wnioski

Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patogenezie ChAD. Zgromadzone dowody sugerują, że pacjenci z ChAD mają podwyższone poziomy markerów stresu oksydacyjnego oraz zmienioną aktywność enzymów antyoksydacyjnych, co prowadzi do zaburzeń w homeostazie redoks. Znaczenie tych zmian biochemicznych i molekularnych w rozwoju i przebiegu ChAD podkreśla potrzebę dalszych badań nad ich dokładnym mechanizmem działania.

Interwencje farmakologiczne, takie jak leczenie litem i innymi stabilizatorami nastroju, mogą modulować poziomy markerów stresu oksydacyjnego, co sugeruje, że redukcja stresu oksydacyjnego może stanowić jeden z potencjalnych celów terapeutycznych ChAD.

Pomimo znacznego postępu w badaniach nad rolą stresu oksydacyjnego w patogenezie i przebiegu ChAD, literatura w tym zakresie wykazuje istotne ograniczenia, które należy uwzględnić przy interpretacji wyników.

Po pierwsze, badania różnią się metodologią, co utrudnia syntezę i porównywanie ich wyników. Wykorzystywane są różne metody oceny markerów stresu oksydacyjnego, a brak standaryzacji metod badawczych może być przyczyną rozbieżności w wynikach.

W wielu przeprowadzonych badaniach niewielka liczebność próby i mała różnorodność demograficzna uniemożliwiają generalizację wyników na szerszą populację. Część badań skupia się na pacjentach z ChAD w określonej fazie choroby, co może wpływać na wyniki badań i ich interpretację. Istnieje potrzeba przeprowadzania badań z udziałem większych, bardziej zróżnicowanych populacji.

Kolejnym ograniczeniem jest niedostateczna ocena wpływu farmakoterapii na otrzymane wyniki badań. Leki stosowane w ChAD mogą wpływać na poziom stresu oksydacyjnego. W wielu opublikowanych pracach nie uwzględniono tego czynnika, co może prowadzić do błędnych wniosków dotyczących poziomów markerów stresu oksydacyjnego u pacjentów z ChAD. Konieczne jest przeprowadzanie badań, które dokładnie kontrolują wpływ farmakoterapii.

Badania pomijają także isotność i złożoność interakcji między różnymi systemami biologicznymi zaangażowanymi w patogenezę i przebieg ChAD, np. układ odpornościowy, oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Stres oksydacyjny jest tylko jednym z wielu czynników mogących wpływać na rozwój i przebieg ChAD, dlatego konieczne są badania interdyscyplinarne, które uwzględniają szerszy kontekst biologiczny i psychologiczny. Konieczne jest także dokładne zdeterminowanie i uwzględnienie innych czynników, które mogą mieć wpływ na wartości markerów OS u pacjentów, np. palenie tytoniu, nadmierna masa ciała, choroby współistniejące, aktywność fizyczna czy sposób odżywiania.

Podsumowując, chociaż liczne badania potwierdzają rolę stresu oksydacyjnego w ChAD, mają one istotne ograniczenia metodologiczne i interpretacyjne. Przyszłe badania powinny dążyć do standaryzacji metod, homogenności badanych grup, precyzyjnej kontroli wpływu farmakoterapii i innych czynników środowiskowych wpływających na OS oraz uwzględnienia złożoności interakcji biologicznych. Takie podejście

umożliwi dostarczenie bardziej spójnych i wiarygodnych danych, które mogą przełożyć się na potencjalne opracowanie strategii klinicznych w leczeniu ChAD.

### Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

### References:

- Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, Whiteford HA. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 2016 Aug;18(5):440-50.
- Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, Quevedo J. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Braz J Psychiatry.* 2020 Sep-Oct;42(5):536-551.
- Jain A, Mitra P, New York University School of Medicine. Last Update: February 20, 2023 Book. *Bipolar Disorder In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Feb 20.*
- Rybakowski J. Ethio-pathogenesis of bipolar affective disorder - the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol.* 2021 Jun 30;55(3):481-496.
- Ching CRK, Hibar DP, Gurholt TP, Nunes A, Thomopoulos SI, Abé C, et al. ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Hum Brain Mapp.* 2022 Jan;43(1):56-82.
- Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, Howes OD. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry.* 2017 May;22(5):666-679. doi: 10.1038/mp.2017.16. Epub 2017 Mar 14
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res.* 1996; 64(3): 161-167.
- Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2019; 177: 12-19
- Romo-Nava F, Blom TJ, Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, Colby CL, Nunez NA et al. Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2020; 266: 556-562
- Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Sep;73(9):526-540.
- Colasanti A, Bugiardini E, Amawi S, Poole OV, Skorupinska I, Skorupinska M et al. Primary mitochondrial diseases increase susceptibility to bipolar affective disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2020; 91(8): 892-894
- Goes F. Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ.* 2023 Apr 12;381:e073591. doi: 10.1136/bmj-2022-073591
- Nandi, A., Yan, L.-J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1-19. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
- Gutowicz, M. (2011). The influence of reactive oxygen species on the central nervous system. *Proceedings of Hygiene and Experimental Medicine*, 65, 104-113.
- Puzanowska-Tarasiewicz, H., Starczewska, B., & Kuźmicka, L. (2008). Reactive oxygen species. *BROMAT. CHEM. TOXICOL.*, XLI, pp. 1007-1015.
- Liu, T., Sun, L., Zhang, Y., Wang, Y., & Zheng, J. (2022). Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(1), e22942. <https://doi.org/10.1002/jbt.22942>
- Pérez-Torres, I., Castrejón-Téllez, V., Soto, M. E., Rubio-Ruiz, M. E., Manzano-Pech, L., & Guarnier-Lans, V. (2021). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Silvestrini, A., Meucci, E., Ricerca, B. M., & Mancini, A. (2023). Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10978. <https://doi.org/10.3390/ijms241310978>
- Huang, T.-T., Zou, Y., & Corniola, R. (2012). Oxidative stress and adult neurogenesis-Effects of radiation and superoxide dismutase deficiency. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 23(7), 738-744. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.04.003>
- Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A., & Suliburska, J. (2018). Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(1), 19-31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>
- Kieliszek, M., & Blażejczak, S. (2016). Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*, 21(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/molecules21050609>
- Jomova, K., Jenišová, Z., Feszterová, M., Baros, S., Liska, J., Hudecová, D., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2011). Arsenic: Toxicity, oxidative stress and human disease: Toxicity of arsenic. *Journal of Applied Toxicology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/jat.1649>
- Blanchard-Fillion, B., Prou, D., Polydoro, M., Spielberg, D., Tsika, E., Wang, Z., Hazen, S. L., Koval, M., Przedborski, S., & Ischiropoulos, H. (2006). Metabolism of 3-Nitrotyrosine Induces Apoptotic Death in Dopaminergic Cells. *Journal of Neuroscience*, 26(23), 6124-6130 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1038-06.2006>
- Sakano, N., Takahashi, N., Wang, D.-H., Sauriasari, R., Takemoto, K., Kanbara, S., Sato, Y., Takigawa, T., Takaki, J., & Ogino, K. (2009). Plasma 3-nitrotyrosine, urinary 8-isoprostane and 8-OHdG among healthy Japanese people. *Free Radical Research*, 43(2), 183-192. <https://doi.org/10.1080/10715760802663124>
- Valvassori, S. S., Bavaresco, D. V., Feier, G., Cechinel-Recco, K., Steckert, A. V., Varela et al, (2018). Increased oxidative stress in the mitochondria isolated from lymphocytes of bipolar disorder patients during depressive episodes. *Psychiatry Research*, 264, 192-201.
- Zhang, H., & Forman, H. J. (2017). 4-hydroxynonenal-mediated signaling and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 111, 219-225. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.032>
- Couto, N., Wood, J., & Barber, J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radical Biology and Medicine*, 95, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>

30. Wala, K., Zieliński, K., & Zdrojewicz, Z. (2018). The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Family Medicine*, 21(2A). <https://doi.org/10.25121/MR.2018.21.2A.46>
31. Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(7), 1957-1997. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>
32. Silvestrini, A., Meucci, E., Ricerca, B. M., & Mancini, A. (2023). Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10978. <https://doi.org/10.3390/ijms241310978>
33. Mazur-Zielińska, H., Zielinski, M., Pilarz, Ł., Karbowska, D., & Birkner, E. (2015). Total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS) in children with juvenile idiopathic arthritis - preliminary report. *Pediatrica Polska*, 90(6), 459-463. <https://doi.org/10.1016/j.pepo.2015.08.003>
34. Całyniuk, B., Grochowska-Niedworok, E., Walkiewicz, K., Kawecka, S., Popiołek, E., & Fatyga, E. (2016). Malondialdehyde (MDA) - product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 70, 224-228. <https://doi.org/10.18794/aams/65697>
35. Ruizz-Ojeda FJ, Olza J, Gil A, Aguilera C. (2018) Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome. *Obesity. Oxidative Stress and Dietary Antioxidants* 2018, Pages 1-15
36. Gherghina E-M, Peride I, Tiglis M, Neagu T, Niculae A, Checherita I. (2022) Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 Mar; 23(6): 3188.
37. Klisic, A., Kavaric, N., Vujcic, S., Spasojevic-Kalimanovska, V., Kotur-Stevuljevic, J., & Ninic, A. (2020). Total oxidant status and oxidative stress index as indicators of increased Reynolds risk score in postmenopausal women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(19), 10126-10133. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202010\\_23232](https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23232)
38. Piechuta-Królczak, B., Kasperski, J., Trzeciak, H., & Wszyńska, M. (2022). Oxidative stress, saliva, and removable dentures. *Prosthodontics*, 72(4), 350-359. <https://doi.org/10.5114/ps/157365>
39. Perrone, A., Giovino, A., Benny, J., & Martinelli, F. (2020). Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2020/3818196>
40. Ou, H., Huang, Z., Mo, Z., & Xiao, J. (2017). The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. *Cardiovascular Toxicology*, 17(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12012-016-9377-8>
41. Erdogan, H. K., Bulur, I., Kocaturk, E., Saracoglu, Z. N., Alatas, O., & Bilgin, M. (2018). Advanced oxidation protein products and serum total oxidant/antioxidant status levels in rosacea. *Advances in Dermatology and Allergology*, 35(3), 304-308. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.76228>
42. Maina, M. B., Al-Hilaly, Y. K., & Serpell, L. C. (2023). Dityrosine cross-linking and its potential roles in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1132670. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1132670>
43. Al-Hilaly, Y. K., Williams, T. L., Stewart-Parker, M., Ford, L., Skaria, E., Cole, M., Bucher, W. G., Morris, K. L., Sada, A. A., Thorpe, J. R., & Serpell, L. C. (2013). A central role for dityrosine crosslinking of Amyloid-β in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 1(1), 83. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-83>
44. Mor, A., Tankiewicz-Kwedlo, A., Krupa, A., & Pawlak, D. (2021). Role of Kynurenine Pathway in Oxidative Stress during Neurodegenerative Disorders. *Cells*, 10(7), 1603. <https://doi.org/10.3390/cells10071603>
45. Hajsł, M., Hlavackova, A., Broulikova, K., Sramek, M., Maly, M., Dyr, J. E., & Suttner, J. (2020). Tryptophan Metabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients with Neurovascular Disease. *Metabolites*, 10(5), 208. <https://doi.org/10.3390/metabo10050208>
46. Wigner, P., & Sliwinski, T. (2022). The role of oxidative and nitrative stress and the tryptophan catabolite pathway in the pathogenesis of depression. *Advances in Biochemistry*.
47. Ehrenschaft, M., Deterding, L. J., & Mason, R. P. (2015). Tripping up Trp: Modification of protein tryptophan residues by reactive oxygen species, modes of detection, and biological consequences. *Free Radical Biology and Medicine*, 89, 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.003>
48. de Sousa R, Zarate Jr C, Zanetti M, Costa A, Talib L, Gattaz W, Machado-Vieira R. (2014). Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *Journal of Psychiatric Research*, Volume 50, March 2014, Pages 36-41
49. Polat N, Beyaztas H, Aktas S, Maden O, Guler E. (2023). Comparison of oxidative stress parameters, thiol-disulfide homeostasis, and pro-inflammatory cytokine levels in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *J Psychiatr Res* 2023 Jun;162:103-112. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.022>
50. Khairova R, Pawar R, Salvatore G, Juruena M, de Sousa R, Soeiro-de Souza M et al. (2011). Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Molecular Medicine Reports*, 2012 Mar;5(3):680-2. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.732>. Epub 2011 Dec 22.
51. Chebieb I, Medjati N, Harek Y, Guermouche B, Dali-Sahi M, Kachekouche Y & Benosman C. (2023). Imbalance of Plasma Copper and Zinc Levels and the Association Between the Cu/Zn Ratio and Lipid Peroxidation in Algerian Bipolar Patients. *Biological Trace Element Research*, 2024 Jun;202(6):2450-2456. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03858-y>
52. Jimenez-Fernandez S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, Gutierrez-Rojas L, Carretero M, Correll C. (2021). Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disorders*. 2021 Mar;23(2):117-129. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>
53. Madireddy Sahithi, Madireddy Samskruthi. (2022). Therapeutic Interventions to Mitigate Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress-Induced Damage in Patients with Bipolar Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022 Feb 6;23(3):1844. <https://doi.org/10.3390/ijms23031844>
54. Kotzaeroglou A, Tsamesidis I. (2022) The Role of Equilibrium between Free Radicals and Antioxidants in Depression and Bipolar Disorder. *Medicines (Basel)*. 2022 Nov 14;9(11):57. <https://doi.org/10.3390/medicines9110057>
55. Machado-Vieira R, Courtes A, Zarate Jr C, Henter I, Manji H. (2023). Non-canonical pathways in the pathophysiology and therapeutics of bipolar disorder. *Front Neurosci*. 2023 Aug 1;17:1228455. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1228455>
56. Pittas S, Theodoridis X, Haidich A, Bozidakis P, Georgios P. (2021). The effect of N-acetylcysteine on bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jul;238(7):1729-1736. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05789-9>. Epub 2021 Feb 27.
57. Nery F, Li W, Del Bello M, Welge J. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression: A systematic



review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bipolar Disorder*. 2021 Nov;23(7):707-714. [https:// doi: 10.1111/bdi.13039](https://doi.org/10.1111/bdi.13039). epub 2021 Jan 15.

58. Faghfouri A, Zarezadeh M, Tavakoli-Rouzbehani O, Radkhakh M, Faghfuri E, Kord-Varkaneh H et al. The effects of N-acetylcysteine on inflammatory and oxidative stress biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *European Journal of Pharmacology*. Volume 884, 5 October 2020, 173368 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173368>

### **Corresponding author**

Łukasz Łobejko  
e-mail: [lukaszlobejko5@gmail.com](mailto:lukaszlobejko5@gmail.com)  
Mental Health Centre, Independent Public Health  
Care Complex in Leżajsk, Poland

Otrzymano: 01.09.2024

Zrecenzowano: 09.09.2024

Przyjęto do publikacji: 24.09.2024