

Waldemar Szaroma\*

## Zmiany zawartości glutationu w krwi i wybranych narządach różnowiekowych myszy wywołane chroniczną iniekcją analogu kwasu glutaminowego — kwasu kainowego

### Streszczenie

Badania przeprowadzono na 28-dniowych i 4-miesięcznych samicach i samcach myszy białej, którym podskórnie podawano kwas kainowy w dawce 12 mg/kg wagi ciała przez 7 dni. W krwi (u 4-miesięcznych zwierząt) oraz w homogenatach mózgu, wątroby i nerek oznaczano koncentrację glutationu zredukowanego (GSH). Analiza statystyczna otrzymanych wyników jednoznacznie dowodzi, iż chroniczna podaż kwasu kainowego wywołuje istotny spadek poziomu GSH w mózgu, wątrobie i nerkach u 28-dniowych myszy, a znaczny jego wzrost we wszystkich badanych narządach u 4-miesięcznych zwierząt. Ponadto stwierdzono znacznie wyższą zawartość GSH we wszystkich badanych tkankach u 28-dniowych myszy kontrolnych w porównaniu z 4-miesięcznymi.

### WSTĘP

Kwas kainowy (2-carboxyl-3-carboxymethyl-4-isopropenyl-pyrrolidine) cykliczny strukturalny analog kwasu glutaminowego został wyizolowany przez Murakami i wsp. w 1953 roku z wodorostów morskich *Diginea simplex* (Olney i inni, 1974). W skład jego cząsteczki heterocyklicznej wchodzi cząsteczka kwasu glutaminowego ze swymi grupami aktywnymi zasadniczo nie naruszonymi. Jak wykazały pierwsze badania eksperymentalne przeprowadzone przez Olney i wsp. w 1974 roku (Olney

\* Zakład Fizjologii Zwierząt Instytutu Biologii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Krakowie, ul. Podbrzezie 3

i inni, 1974), a następnie potwierdzone przez prace innych autorów (Coyle i Schwarcz, 1976; McGeer i McGeer, 1981; Contestabile i inni, 1984), kwas kainowy jest substancją o bardzo silnym działaniu neuropobudzającym i neurotoksycznym na neurony centralnego systemu nerwowego. Istnieją liczne opracowania dotyczące selektywnej degeneracji neuronów i zmian biochemicznych w różnych strukturach mózgu w wyniku działania tego kwasu. W histologicznych badaniach stwierdzono neuronalne uszkodzenia między innymi w hipokampie, siatkówce oka, substancji czarnej, mózdzku, nadwzgorzu i podwzgorzu (Olney i inni, 1974; Olney i inni, 1979; McGeer i McGeer, 1981).

Selektywna degeneracja neuronów w wyniku działania kwasu kainowego polega na specyficznym powinowactwie tego związku do cholinergicznym i gabaergicznym neuronów oraz szczególnie i nie do końca wyjaśnionym oddziaływaniu na określone receptory umiejscowione na presynaptycznych i postsynaptycznych zakończeniach neuronów (Olney i inni, 1974; Coyle i Schwarcz, 1976; Coyle, 1983).

Powyższe fakty są zgodne z wynikami prac innych autorów (Olianas i inni, 1978; Coyle i Schwarcz, 1976), którzy wykazali, że kwas kainowy uszkadza w prądkowiu ciała komórki także aksony cholinergicznym i gabaergicznym neuronów, a konsekwencją tych zmian degeneracyjnych jest wyraźne obniżenie poziomu acetylocholin i kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, jak również wyczerpanie się enzymów syntezy neurotransmiterów, a mianowicie: acetylotransferazy cholinowej i dekarboksylazy kwasu glutaminowego. Z kolei w swoich badaniach Kleinrok i Turski (1981) dowiedli, że jednorazowe dokomorowe podanie tego kwasu wywiera wyraźny wpływ na aktywność układów neurotransmisyjnych mózgu, czego następstwem jest stwierdzony po 3 i 24 godzinach wzrost tempa zużycia noradrenaliny i dopaminy oraz podwyższenie poziomu serotoniny. Ponadto po upływie 24 godzin od iniekcji wykazano znaczne obniżenie aktywności dekarboksylazy kwasu glutaminowego w prądkowiu, hi-

pokampie, podwzgórzcu i mózdzku, natomiast po 120 godz. zauważono największe zmiany poziomu kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego. Wyniki tych badań pozwalają wnioskować, że kwas kainowy wpływa w różny sposób na aktywność monoaminergicznego i gabanergicznego systemu podczas pierwszych 24 godzin po iniekcji.

Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż kwas kainowy wywiera także wpływ na poziom aminokwasów oraz aktywność niektórych enzymów biorących udział w przemianach metabolicznych węglowodanów i aminokwasów.

Nicklas i wsp./1979/ wykazali, iż w homogenatach prądkowia po iniekcji tego związku występuje istotne obniżenie koncentracji kwasu glutaminowego, asparaginowego i  $\gamma$ -aminomasłowego, a także wyraźne zmniejszenie aktywności dehydrogenazy kwasu glutaminowego, aminotransferazy kwasu asparaginowego, transaminazy kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, dehydrogenazy mleczanowej oraz znamienny wzrost aktywności syntetazy glutaminy.

Z najnowszych badań wynika, że kwas kainowy podany do mózgu hamuje również wychwyt kwasu glutaminowego i asparaginowego przez skrawki mózgu i synaptosomy (Johnston i inni, 1979; Pastuszko i inni, 1984; Poli i inni, 1985), a także powoduje inhibicje  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy kluczowego enzymu w cyklu  $\gamma$ -glutamylowym (Lisy i Murphy, 1984).

W świetle przedstawionych danych nasuwa się sugestia, iż kwas kainowy może wywierać również wpływ na poziom glutationu zredukowanego, który jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych w organizmie trójpeptydów odgrywającym doniosłą rolę w wielu procesach fizjologicznych (Jocelyn, 1972; Flohe i inni, 1974; Lutz 1976). Wywołane podaniem kwasu kainowego obniżenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy oraz hamowanie wychwytu kwasu glutaminowego, tak istotnego składnika glutationu, musi mieć tym samym wpływ na zawartość i metabolizm tego trójpeptydu.

W związku z tym celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu chronicznych dawek kwasu kainowego na koncentrację glutationu zredukowanego w krwi, mózgu, wątrobie i nerkach u 28-dniowych i 4-miesięcznych myszy.

## MATERIAŁ I METODY BADAN

Materiał eksperymentalny stanowiło 40 samic i 40 samców myszy białej pochodzących z jednej hodowli i żywionych pokarmem standardowym. Eksperyment wykonano w dwóch grupach wiekowych. Pierwsza grupa liczyła 20 samic i 20 samców 21-dniowych o średniej wadze 8 g, natomiast druga grupa obejmowała 20 samic i 20 samców w wieku 4 miesięcy o średniej wadze 27 g. Zarówno samice, jak i samce obu przedziałów wiekowych podzielono na dwie grupy kontrolne i dwie grupy doświadczalne, po 10 osobników w każdej. Zwierzętom doświadczalnym podawano codziennie przez 7 dni kwas kainowy w iniekcjach podskórnych w dawce 12 mg/kg wagi ciała. Kwas kainowy (Firmy Sigma Company St. Louis) rozpuszczano w aqua pro injectione o  $\text{pH} = 7.2 \pm 0.2$  ustalonym NaOH zgodnie z procedurą podaną przez Olney i wsp. (1979).

Wszystkie iniekcje wykonywano zawsze o tej samej porze, tj. o godz. 9. W następnym dniu po zakończonych iniekcjach myszy grup doświadczalnych i kontrolnych zabijano przez dekapitację, po czym pobierano krew (wyłącznie u 4-miesięcznych myszy), preparowano mózg, wątrobę oraz nerki i określano zawartość niebiałkowych grup sulfhydrylowych. Pobraną krew (w ilości 500  $\mu\text{l}$ ) odbiańczano stosując 10% TCA i 10 mM EDTA w stosunku 1:1:1 i odwirowywano przez 5 min. przy 3 000 obr./min. Z kolei odważone skrawki mózgu, wątroby i nerek poddawano homogenizowaniu w homogenizatorze teflonowym w 0.1 M buforze fosforanowym o  $\text{pH} = 7.4$ , zawierającym 10 mM EDTA, a otrzymane homogenaty wirowano przez 15 min. przy prędkości 15 000 obr./min. Następnie próbki supernatantów badanych tkanek odbiańczano w 10% TCA w obecności 10 mM EDTA i po odwirowaniu supernatant przeznaczano do oznaczania poziomu glutationu zredukowanego (GSH). Oznaczanie przeprowadzano dodając do mieszaniny zawierającej 3.2 mM buforu TRIS - HCL o  $\text{pH} = 8.1$  i 10 mM EDTA kolejne próbki supernatantów, po czym dodawano roztwór DTNB w 0.05 mM buforze octa-

nowym o pH = 5.0. DTNB (5,5 Dithio-bis-/2-Nitrobenzoic Acid) reagując z grupami SH, daje żółte zabarwienie pochodzące od powstającego kwasu nitrobenzoesowego, którego natężenie mierzono spektrofotometrycznie przy długości fali równej 412 nm, według metody Ellmana (1959). Z otrzymanych wyników obliczono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe. Statystyczną ocenę uzyskanych rezultatów opracowano stosując test "t" Studenta - Gosseta.

## WYNIKI

Wszystkie dane liczbowe dotyczące poziomu GSH w krwi, mózgu, wątrobie i nerkach u 28-dniowych i 4-miesięcznych myszy grup kontrolnych, a także myszy grup doświadczalnych po podaniu chronicznych dawek kwasu kainowego zestawiono w tab. 1 oraz zilustrowano na fig. 1,2,3 i 4. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że chroniczna podaż kwasu kainowego wywiera odwrotny wpływ na zawartość GSH w badanych narządach u myszy niedojrzałych płciowo w porównaniu ze zwierzętami dorosłymi. Wykazano bowiem, iż chroniczne iniekcje tego związku wywołują wyraźny spadek ilości GSH w mózgu, wątrobie i nerkach u 28-dniowych myszy. W przypadku 4-miesięcznych zwierząt te same iniekcje spowodowały istotny wzrost koncentracji GSH zarówno w krwi, jak i w pozostałych badanych narządach.

## DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza uzyskanych wyników wykazuje, że kwas kainowy wywiera istotny wpływ na poziom glutationu zredukowanego (GSH) w krwi, mózgu, wątrobie i nerkach zarówno u 28-dniowych, jak i 4-miesięcznych myszy. Wpływ chronicznych iniekcji tego związku jest jednak odmienny, wykazano bowiem

Sredni poziom glutationu zredukowanego (GSH) w krwi (mM/l), mózgu, wątrobie i nerkach ( $\mu\text{M/g}$ ) u samic i samców myszy białej (Mus musculus L.) pod wpływem infekcji kwasu kainowego w dawce 12 mg/kg wagi ciała przez okres 7 dni

| Grupa badawcza           | Płeć | Wiek zwierząt w dniu pobrania tkanek | Dawka kwasu kainowego w mg/kg wagi ciała | Ilość infekcji | Sredni poziom GSH          |                            |                            |       |
|--------------------------|------|--------------------------------------|--|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
|                          |      |                                      |  |                | Krew                       | Mózg                       | Wątroba                    | Nerki |
| Kontrolna<br>Doświad. I  | ♀    | 28 dni                               | -  | -              | 0.904 ± 0.059              | 2.079 ± 0.190              | 2.110 ± 0.155              |       |
|                          |      | 28 dni                               | 12 mg/kg                                 | 7              | 0.475 ± 0.050 <sup>x</sup> | 0.925 ± 0.124 <sup>x</sup> | 1.044 ± 0.175 <sup>x</sup> |       |
| Kontrolna<br>Doświad. I  | ♂    | 28 dni                               | -  | -              | 0.973 ± 0.088              | 2.204 ± 0.186              | 2.059 ± 0.143              |       |
|                          |      | 28 dni                               | 12 mg/kg                                 | 7              | 0.553 ± 0.068 <sup>x</sup> | 0.971 ± 0.116 <sup>x</sup> | 1.186 ± 0.149 <sup>x</sup> |       |
| Kontrolna<br>Doświad. II | ♀    | 120 dni                              | -  | -              | 0.015 ± 0.053              | 1.814 ± 0.177              | 0.948 ± 0.122              |       |
|                          |      | 120 dni                              | 12 mg/kg                                 | 7              | 1.057 ± 0.118 <sup>x</sup> | 2.092 ± 0.118 <sup>x</sup> | 1.796 ± 0.178 <sup>x</sup> |       |
| Kontrolna<br>Doświad. II | ♂    | 120 dni                              | -  | -              | 0.925 ± 0.040              | 1.957 ± 0.183              | 1.070 ± 0.116              |       |
|                          |      | 120 dni                              | 12 mg/kg                                 | 7              | 1.038 ± 0.103 <sup>x</sup> | 2.266 ± 0.148 <sup>x</sup> | 1.853 ± 0.155 <sup>x</sup> |       |

<sup>x</sup> - statystycznie istotne przy  $p \leq 0.001$ .

Każda grupa zawierała po 10 samic i samców myszy.

I grupa doświadczalna - myszy 21-dniowe, którym podawano kwas kainowy przez 7 dni.

II grupa doświadczalna - myszy 113-dniowe, którym podawano kwas kainowy przez 7 dni.

wyraźny spadek zawartości GSH w badanych narządach u 28-dniowych myszy, natomiast znamienne wzrost koncentracji tego trójpeptydu u 4-miesięcznych zwierząt. Z drugiej strony interesującym jest fakt, że poziom GSH we wszystkich badanych narządach u 28-dniowych myszy grup kontrolnych jest znacznie wyższy w porównaniu z 4-miesięcznymi. Wykazane wyraźne zmiany stężenia GSH w badanych narządach myszy w warunkach fizjologicznych, w zależności od wieku, wydają się być uwarunkowane różnicami w zakresie aktywności metabolicznej. Potwierdzeniem tego jest fakt, iż poziom GSH, podobnie jak poziom glukozy, świadczyć może o ogólnym stopniu przemian metabolicznych (Flohe i inni, 1974) oraz, że zawartość tego trójpeptydu w organizmie nie jest stała lecz podlega wahaniom w zależności od wieku, poziomu hormonów i rodzaju spożywanego pokarmu (Knox, 1960). Dlatego też dla utrzymania tej wzmożonej aktywności niezbędny jest wysoki poziom GSH, zawierającego w swoim składzie grupy SH, które są aktywatorami dla wielu enzymów metabolicznych (Kothe i Reich, 1977).

W przypadku kwasu kainowego dotychczasowe badania wskazują, że związek ten charakteryzuje się bardzo silnym działaniem pobudzająco-toksycznym na neurony centralnego systemu nerwowego, jednakże mechanizm jego neurotoksycznego działania nie jest jasny i w pełni znany (Olney i inni, 1979; Coyle, 1983). Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że domózgowe, jak również ogólnoustrojowe podanie kwasu kainowego powoduje obniżenie poziomu kwasu glutaminowego, asparaginowego i  $\gamma$  - aminomasłowego, a także hamowanie wychwytu tych aminokwasów przez skrawki mózgu i synaptozomy (Nicklas i inni, 1979; Johnston i inni, 1979; Pastuszko i inni, 1984; Poli i inni, 1985).

W świetle tych danych można sugerować, że obniżony poziom GSH w mózgu, wątrobie i nerkach po chronicznym podawaniu kwasu kainowego u 28-dniowych myszy wydaje się być związany z obniżeniem się zawartości i zahamowaniem wychwytu kwasu glutaminowego. Uzasadnieniem tego jest fakt, że kwas glu-

# KREW

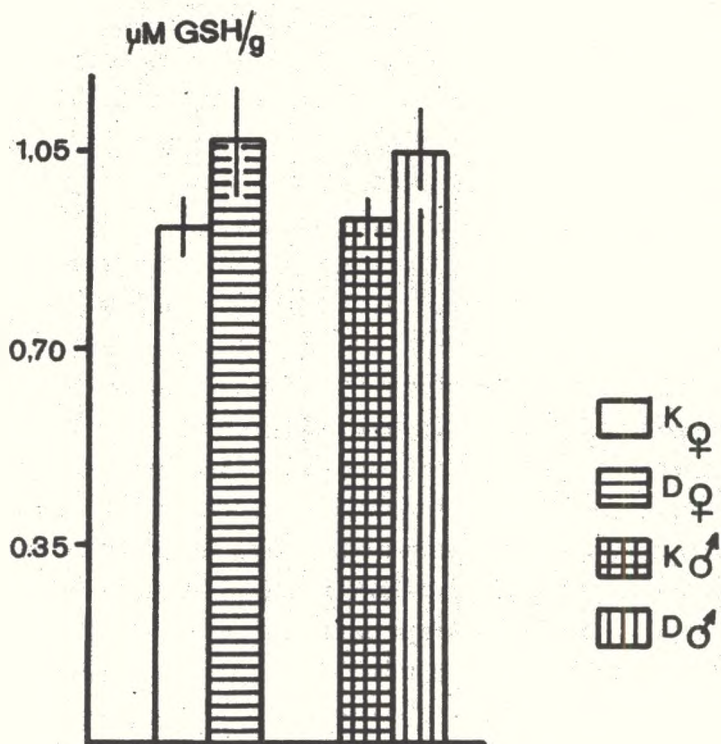


Fig. 1. Poziom GSH w krwi u 4-miesięcznych samic i samców myszy kontrolnych oraz doświadczalnych po chronicznej podaży kwasu kainowego w dawce 12 mg/kg wagi ciała przez okres 7 dni



Fig. 2. Zmiany zawartości GSH w mózgu samic i samców myszy pod wpływem chronicznych dawek kwasu kainowego w ilości 12 mg/kg wagi ciała przez okres 7 dni. Oznaczenia: A - u 28-dniowych zwierząt. B - u 4-miesięcznych zwierząt

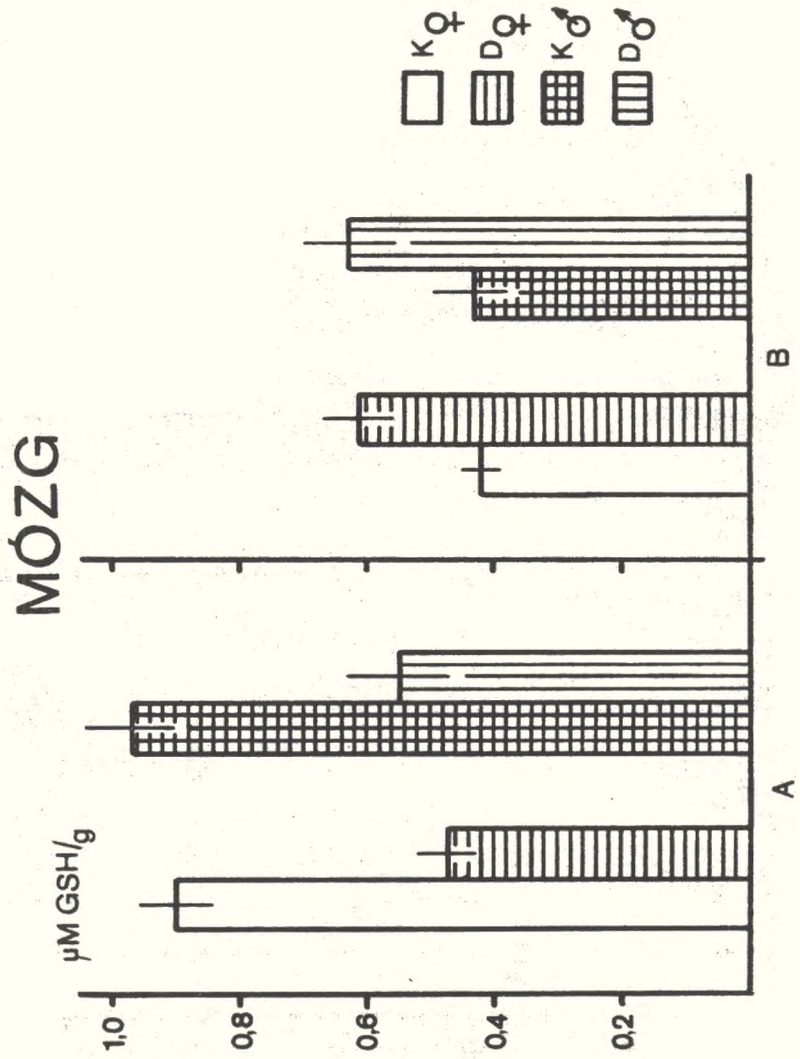


Fig. 3. Koncentracja GSH w wątrobie samic i samców myszy kontrol-  
 nych oraz doświadczalnych po chronicznych dawkach kwasu  
 kainowego w dawce 12 mg/kg wagi ciała przez okres 7 dni.  
 Oznaczenia: A - u 28-dniowych zwierząt. B - u 4-miesięcz-  
 nych zwierząt

## WĄTROBA

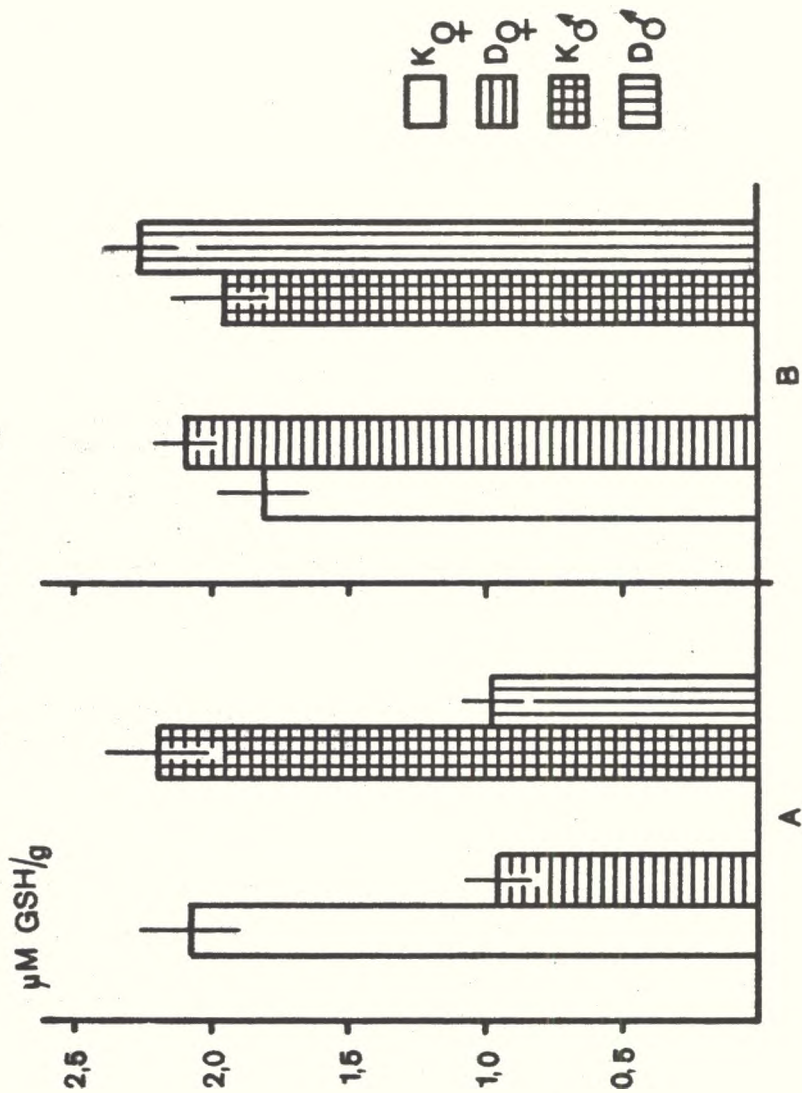
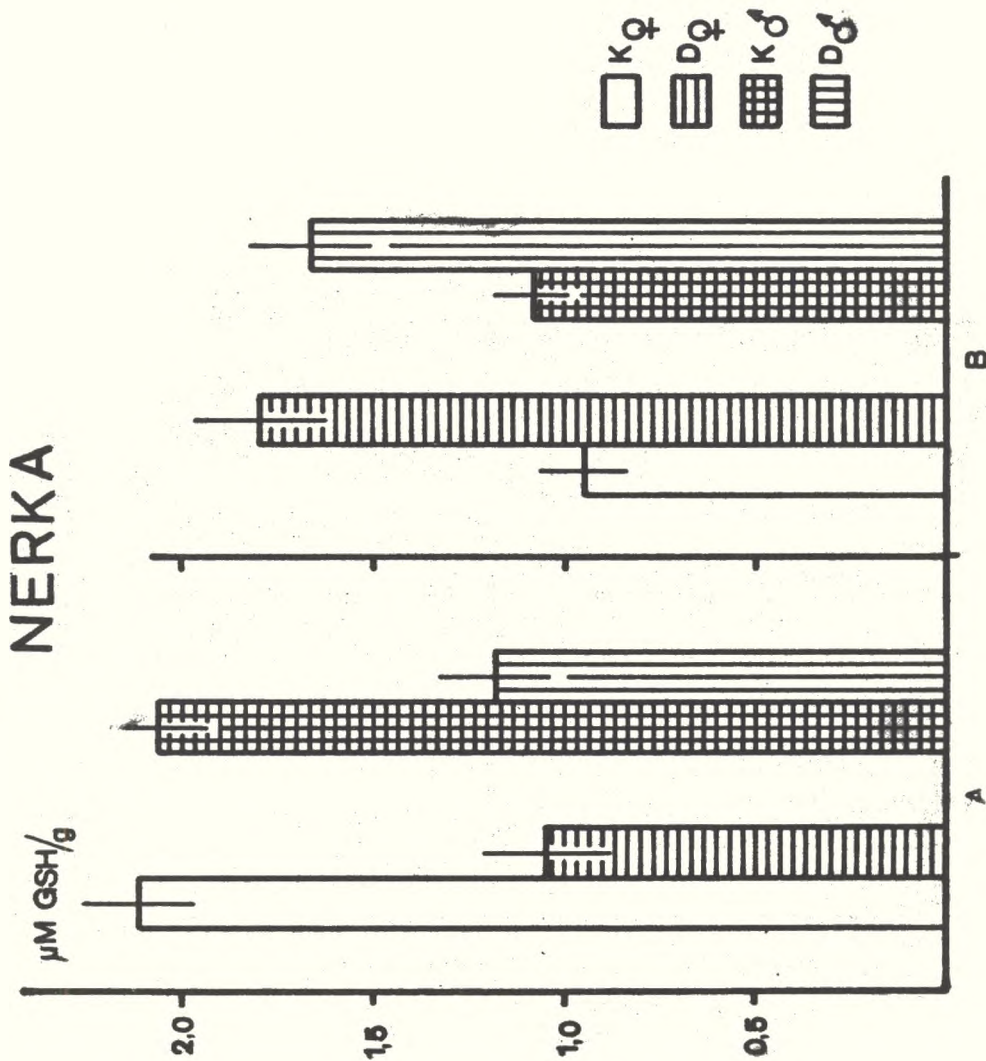


Fig. 4. Zmiany poziomu GSH w nerkach samic i samców myszy kontrol-  
 nych i doświadczalnych po chronicznej podaży kwasu kaino-  
 wego w ilości 12 mg/kg wagi ciała przez okres 7 dni.  
 Oznaczenia jak w przypadku fig. 3



taminowy jest substratem niezbędnym do biosyntezy GSH (Lutz, 1976). Ponadto można przypuszczać, iż stwierdzony spadek stężenia GSH we wszystkich badanych narządach, pod wpływem działania kwasu kainowego, może być związany z zahamowaniem enzymów biorących udział w jego syntezie. Wiadomo bowiem, że zaburzenia związane z syntezą GSH są spowodowane brakiem lub niskim poziomem  $\gamma$ -glutamylcysteinowej syntetazy lub GSH syntetazy (Jocelyn, 1972; Lutz, 1976). Potwierdzeniem dla tej sugestii i dla otrzymanych wyników są badania Lisy i Murphy (1984), którzy wykazali, że kwas kainowy powoduje istotne obniżenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy w mózgu i w nerkach.

Wiadomo, że zjawisko wychwytu i absorpcji aminokwasów związane jest z tzw. cyklem  $\gamma$ -glutamylowym, w którym GSH jest głównym członem, a centralną pozycję w cyklu przemian prowadzących do przeniesienia aminokwasu do komórki zajmuje  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza. Enzym ten katalizuje reakcję, w wyniku której z GSH i danego aminokwasu mającego ulec przemieszczeniu do wnętrza komórki powstaje  $\gamma$ -glutamylaminokwas i odszczepiona zostaje cysteinoglicyna (Meister, 1974). Dlatego też wydaje się, iż zahamowanie  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy i enzymów biorących udział w resyntezie GSH w trakcie przemian cyklu  $\gamma$ -glutamylowego może być powodem obniżonej koncentracji GSH, w wyniku chronicznego podawania kwasu kainowego.

Z drugiej strony, stwierdzony spadek poziomu GSH w wyniku działania kwasu kainowego może być związany z funkcją ochronną tego trójpeptydu. Wiadomo bowiem, iż GSH, dzięki grupom sulfhydrylowym, uczestniczy w procesach detoksykacji, eliminacji nadtlenków i wolnych rodników (Kappas i Alvarez, 1975; Lutz, 1976).

Konsekwencją bezpośredniego oddziaływania kwasu kainowego na tkankę mózgową mogą być również zmiany metabolizmu komórkowego i wzrost szkodliwych metabolitów. Ponieważ GSH zawiera w swej cząsteczce cysteinę, bierze aktywny udział w przemianach tych toksycznych metabolitów dążąc do zachowania stałej równowagi biochemicznej w komórkach mózgu. Z drugiej stro-

ny, zgodnie z hipotezą Z. Srebry (1969), komórki glejowe Gomori-pozytywne, zawierające grupy SH (pochodzenia białkowego), stanowią również naturalną barierę ochronną mózgu o antyoksydacyjnych właściwościach. Jednak, jak wykazali Maksymowicz i Srebro (1972), komórki glejowe Gomori-pozytywne u myszy pojawiają się około 21 dnia życia tych zwierząt. Dlatego można przyjąć, że u 28-dniowych myszy komórki te nie stanowią pełnej bariery ochronnej mózgu o antyoksydacyjnym charakterze. Bariere tę stanowi natomiast GSH. W związku z tym wydaje się, że spadek zawartości GSH w mózgu 28-dniowych myszy po chronicznych dawkach kwasu kainowego może być spowodowany znacznym zapotrzebowaniem na tę substancję ochronną. Interesujący i trudny do wytłumaczenia jest fakt stwierdzenia istotnego wzrostu koncentracji GSH we wszystkich badanych narządach u 4-miesięcznych myszy po chronicznych iniekcjach kwasu kainowego.

Uzyskane wyniki skłaniają do stwierdzenia, że u tych zwierząt kwas kainowy spowodował wzrost syntezy GSH, względnie zahamowanie jego degradacji. Wydaje się, że wzrost stężenia GSH w mózgu należy rozpatrywać w powiązaniu z innym układem ochronnym o antyoksydacyjnym charakterze, jakim są komórki glejowe Gomori-pozytywne. Wykazany natomiast wzrost zawartości GSH w wątrobie wynikać może z zapotrzebowania na tę substancję. Zapotrzebowanie to może być konsekwencją wzmożonych przemian metabolicznych w różnych tkankach i narządach wynikających z pośredniego względnie bezpośredniego toksycznego ogólnoustrojowego oddziaływania kwasu kainowego.

## LITERATURA

1. Contestabile A., Migani P., Poli A., Villani L., 1984, Recent advances in the use of selective neuron-destroying agents for neurobiological research. *Experientia*. 40, 524-534.

2. Coyle J.T., Schwarcz R., 1976, Lesion of striatal neurons with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature*. (Lond). 263, 244-246.
3. Coyle J.T., 1983, Neurotoxic action of kainic acid. *J. Neurochem.* 41, 1-11.
4. Eliman G.L., 1959, Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 82, 70-77.
5. Flohe L., Benohr H.Ch., Sies H., Waller H.D., Wöndel A., 1974, *Glutathione* Acad. Press. New York.
6. Jocelyn P.C., 1972, *Biochemistry of the SH-groups*. Acad. Press. London, New York.
7. Johnston G.A.R., Kennedy S.M.E., Twitchin B., 1979, Action of neurotoxin kainic acid on high affinity uptake of L-glutamic acid in rat brain slices. *J. Neurochem.* 32, 121-127.
8. Kappas A., Alvares A.P., 1975, Glutathione and the mitochondrial handling of some thiol oxidants. *Sci Am.* 232, 22-31.
9. Kleinrok Z., Turski L., 1981, Biochemical consequences of kainic acid injection into the lateral brain ventricle in rat. *Acta Biochemica Polonica* 28(2), 111-122.
10. Knox W.E., 1960, *The enzymes* (Boyer P.D., Lardy H., Myrbäck K. eds.) pp. 28-40, New York.
11. Kothe K., Reich J.G., 1977, Glutathion-bedeutung in Medizin und Biologie. *Dt. Gesungh-Wesen.* 32H. 8, 337-343.
12. Lisý V., Murphy S., 1984,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity can be altered by kainic acid and related compounds. *Physiol. bohemoslav.* 33, 17-22.
13. Lutz W., 1976, Przemiana glutationu i transport aminokwasów. *Post. Biochem.* 22, 387-400.
14. Maksymowicz K., Srebro Z., 1972, Gomori-positive periventricular glia in the mouse: ontogenesis and topographical distribution. *Folia Biol. (Kraków).* 20.
15. McGeer P.L., McGeer E.G., 1981, Kainate as a selective lesioning agent. In *Glutamate: Transmitter in the Cen-*

- tral Nervous System (Roberts P.J., Stern-Mathison J., Johnston G.A.R. eds.) pp. 55-79. John Wiley Sons Ltd.
16. Meister A., 1974, Glutathione metabolism and function via the  $\gamma$ -glutamyl cycle. *Life Sciences*. 15, 177-190.
  17. Nicklas W.J., Munez R., Barl S., Duvsin R., 1979, Neuro-nal-glia contributions to transmitter amino acid metabolism studies with kainic acid-induced lesions of rat striatum. *J. Neurochem*. 33, 839-844.
  18. Olanas M.C., Mentis G.M., Concu A., Tegliamenti S., Dichiaro G., 1978, Intranigral kainic acid: evidence for nigral non-dopaminergic neurons controlling posture and behaviour is a manner opposite to the dopaminergic ones. *Europ. J. Pharmacol*. 49, 223-232.
  19. Olney J.W., Rhee V., Ho O.L., 1974, Kainic acid: A powerful neurotoxic analogue of glutamate. *Brain Res*. 77, 507-512.
  20. Olney J.W., Fuller T.A., DeGubareff T., 1979, Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainate treated rats. *Brain Res*. 179, 91-100.
  21. Pastuszko A., Wilson D.F., Erecińska F., 1984, Effects of kainic acid in rat brain synaptosomes: the involvement of calcium. *J. Neurochem*. 43, 747-754.
  22. Poli A., Constestabile A., Migani P., Rossi L., Rondelli C., Virgili M., Bissoli R., Barnabei O., 1985, Kainic acid differentially affects the synaptosomal release of endogenous and exogenous amino acidic neurotransmitters. *J. Neurochem*. 45, 1677-1686.
  23. Srebro Z., 1969, A comparative and experimental study of the Gomori-positive glia. *Folia Biol. (Kraków)*. 17, 177-192.

Waldemar Szaroma

THE CHANGES IN GLUTATHIONE CONTENT IN BLOOD OF SELECTED  
ORGANS OF MICE OF VARIOUS AGES CAUSED BY CHRONIC DOSAGE  
OF THE ANALOGUE OF GLUTAMIC ACID - THE KAINIC ACID

Summary

The research was carried out on 28 day and 4 month old females and males of the white mouse which were injected subcutaneous with kainic acid at the dose of 12 mg/kg of body weight during the period of 7 days. In blood (in 4 month old animals) as well as in the brain, liver and kidney homogenates the concentration of reduced glutathione (GSH) had been determined. The statistic analysis of the obtained results explicitly proves that the chronic dosage of kainic acid causes a significant decrease of GSH content in the brain, liver and kidneys of 28 day old mice whereas a considerable increase of glutathione content is found in all organs under study in 4 month old animals. Besides, it has been proved that the level of GSH in all the tissues under study is higher in 28 day old control mice than in 4 month old ones.

Вахьдемар Шарома

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮТАТИОНА В КРОВИ И ИЗБРАННЫХ ОРГАНАХ  
МЫШЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ВЫЗВАННЫЕ АНАЛОГОМ ГЛЮТАМИНОВОЙ КИС-  
ЛОТЫ - КАИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Резюме

Исследования были проведены на 28-дневных и 4-месячных самках и самцах белой мыши, которым вводили кайнову кислоту в дозах 12 мг на кг веса тела в течение 7 дней. В крови /4-месячных животных/ и в гомогенатах мозга, печени и почек была определена концентрация глутатиона /восстановленная форма/. Статистический анализ полученных результатов ясно доказывает, что кайновая кислота вызывает существенное падение уровня глутатиона в мозгу, печени и почках у 28-дневных мышей, зато его значительный рост во всех остальных осматриваемых органах 4-месячных животных. Кроме того, был установлен значительно высший уровень содержания глутатиона во всех осматриваемых тканях 28-дневных мышей по сравнению с 4-месячными.