

Radostaw Głód*

Zawartość glutationu w wybranych narządach myszy po podaniu 5-fluorouracylu i adriblastyny

Streszczenie

Oznaczano zawartość glutationu (GSH) w homogenatach mózgu, wątroby, śledziony i nerek u myszy po podaniu 5-fluorouracylu i adriblastyny. Cytostatyki podawano w iniekcjach domięśniowych, wykazano statystycznie istotne zmiany poziomu GSH we wszystkich badanych narządach. W pracy jest dyskutowany problem wpływu podawanych cytostatyków na zawartość glutationu w badanych tkankach.

Wydaje się bowiem, że poziom GSH może być traktowany jako marker aktywności metabolicznej u myszy.

Wstęp

Glutation (GSH) uczestniczy w katalizie enzymatycznej jako koferment wielu enzymów, takich jak: glioksalaza, izomeraza endotlenków prostaglandynowych, transferaza γ -glutamylowa (Liczmański 1988). Podkreślić należy znaczenie GSH w takich procesach, jak: denaturacja białek i tworzenie fibryny (Kopczyński 1976), regulacja homeostazy Ca^{2+} w hepatocytach (Mikstacka 1988), transport ami-

*Zakład Fizjologii Zwierząt Instytutu Biologii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Krakowie

nokwasów przez błonę komórkową – cykl γ -glutamylowy (Lutz 1975), oraz w funkcjonowaniu niektórych hormonów (Sojar 1989). Dzięki ugrupowaniu –SH, glutation uczestniczy: w reakcjach oksydacyjno-redukcyjnych (Orłowski 1976), w neurotransmisji wzdłuż włókien nerwowych i w wyzwalaniu neurotransmiterów (Perez 1972), w cyklu γ -glutamylowym, oraz, co bardzo ważne, bierze udział także w mitozie i syntezie RNA jądrowego (Olney 1969, Meister A. 1974).

Jak wynika z powyższych danych zawartość GSH może wskazywać na kierunek i tempo przemian metabolicznych w organizmie zwierzęcym. Dlatego też zainteresowano się, jaki wpływ na zawartość GSH w badanych tkankach ma podawanie wybranych leków. Zastosowano 5-fluorouracyl i adriblastynę, jako powszechnie stosowane w chemioterapii ksenobiotyki. 5-fluorouracyl jest analogiem uracylu, z grupy antymetabolitów o działaniu cytostatycznym. Jako antagonistą pirymidyny hamuje syntezę DNA i RNA, powodując zakłócenie prawidłowych przemian biochemicznych komórek nowotworowych. Działa po około czterech godzinach od chwili wstrzyknięcia. W wątrobie w znacznej części ulega zmetabolizowaniu do uracylu, a tylko około 20% wydala się z moczem w stanie niezmienionym. Lek ten jest stosowany jako środek paliatywny w nieoperacyjnym raku sutka, odbytu i okrężnicy; bywa również stosowany w nieoperacyjnym raku żołądka, trzustki, wątroby, macicy, jajników i pęcherza moczowego oraz w przerzutach raka jelita grubego. 5-fluorouracyl cechuje silne działanie uboczne i z tego powodu został on niemal zarzucony (Podlewski, Chwalibogowska 1985).

Adriblastyna (Doxorubicyna) jest natomiast antybiotykiem z grupy antracyklin, wytwarzanym przez szczep *Streptomyces peuceticus var. caesius*. Jest pochodną daunorubicyny, o silniejszym od niej działaniu antymitotycznym i cytostatycznym. Ma też klinicyście większą skuteczność. Hamuje syntezę DNA i RNA. Wstrzyknięta dożylnie szybko przenika do tkanek, ulegając w wątrobie zmetabolizowaniu. Wydala się powoli z moczem i kałem. Jest stosowana w ostrej białaczce limfoblastycznej i mieloblastycznej, w ziarnicy złośliwej, chłoniakach nieziarnicznych, nieoperacyjnych przypadkach mięsaka tkanek miękkich, neuroblastomie, nabłoniaku kosmówkowym macicy, raku przewodu pokarmowego, raku płuc. Ostatnio zanotowano dobre wyniki

w leczeniu raka oskrzeli, raka sutka, nerwiaka niedojrzałego, raka tarczycy i jego przerzutów. Działanie uboczne adriblastyny charakteryzuje się nieco mniejszą toksycznością niż pozostałych cytostatyków, mogą występować zmiany elektrokardiograficzne, obejmujące dodatkowe skurcze komorowe, częstoskurcz, a rzadziej występuje azotemia, kardiotoxyczność, (Podlewski, Chwalibogowska 1985).

Dlatego też w niniejszej pracy podjęto próbę określenia wpływu leków z grupy antymetabolitów, takich jak: 5-fluorouracyl i adriblastyna na zawartość GSH w mózgu, wątrobie, śledzionie i nerkach w aspekcie zawartego w nich glutationu. Porównano również toksyczność obu preparatów.

Materiał i metodyka badań

Badania przeprowadzono na 15 samicach i 15 samcach myszy. Były one selekcionowane pod względem ciężaru ciała. Zwierzęta podzielono na jedną grupę kontrolną i dwie grupy doświadczalne, po dziesięć osobników, tj. 5 samic i 5 samców w każdej.

Zwierzęta pierwszej grupy doświadczalnej otrzymywały w iniekcji domięśniowej 5-fluorouracyl, w dawce 5 mg/kg wagi ciała przez okres 7 dni. Natomiast myszom drugiej grupy doświadczalnej podawano w iniekcji domięśniowej adriblastynę w dawce 1,5 mg/kg wagi ciała przez okres 7 dni.

Grupę kontrolną stanowiły osobniki nie poddawane wpływowi cytostatyków. Po dekapitacji pobierano mózg, wątrobę, śledzionę i nerki, w których oznaczano zawartość GSH. Badane narządy po zważeniu homogenizowano w wychłodzonym 0,1 M buforze fosforanowym o pH 7,4 zawierającym 10 mM EDTA. Następnie homogenaty wirowano w temperaturze 4°C przez 15 min przy 15 000 g. Z kolei próbki supernatantów badanych tkanek odbiałczano w 10% TCA w obecności 10 mM EDTA i po odwirowaniu przez 5 min przy 3 000 g uzyskany supernatant przeznaczano do określenia GSH. Poziom GSH oznaczano metodą Ellmana (Ellman 1959) w supernatantach mózgu, wątroby, śledziony i nerek. W metodzie tej używa się

DTNB, który reaguje z grupami – SH, dając żółte zabarwienie pochodzące od powstającego kwasu tionitrobenzoesowego (TNBA). Jego natężenie mierzono spektrofotometrycznie przy $\lambda = 412$ nm. Z uzyskanych danych wyliczono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe. W celu stwierdzenia statystycznej istotności uzyskanych wyników zastosowano test „t”.

Wyniki

Wszystkie dane liczbowe zestawiono w tabelach 1, 2 oraz zilustrowano na ryc. 1 i 2. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono we wszystkich przypadkach zarówno u samic, jak i samców obniżenie się w badanych narządach poziomu GSH w stosunku do grupy kontrolnej.

Tab. 1. Zmiany zawartości glutationu GSH w wybranych narządach samic mysy po podaniu 5-fluorouracylu i adriblastyny, przez okres 7 dni

Badany narząd	Grupy badawcze	x śr. ilość GSH	%x %śr ilość GSH	s odchylenie standardowe	sx średni błąd	„t”
Mózg	Kontrolna	0,778	100	0,043	0,019	–
	Doświadczalna I	0,542	69,7	0,043	0,019	8,547 *
	Doświadczalna II	0,606	77,9	0,060	0,027	5,114 *
Wątroba	Kontrolna	2,095	100	0,050	0,022	–
	Doświadczalna I	1,269	60,5	0,051	0,022	25,673 *
	Doświadczalna II	1,320	63,0	0,041	0,018	26,453 *
Śledziona	Kontrolna	1,136	100	0,024	0,010	–
	Doświadczalna I	0,753	66,2	0,046	0,020	16,288 *
	Doświadczalna II	0,812	71,5	0,048	0,021	13,242 *
Nerki	Kontrolna	1,691	100	0,033	0,014	–
	Doświadczalna I	1,201	71,0	0,080	0,036	12,555 *
	Doświadczalna II	1,254	74,1	0,059	0,026	14,335 *

W każdej serii analizowano po 5 samic

* – statystycznie istotne przy $P < 0.01$

Stwierdzono również, że samce myszy cechują się nieco wyższą od samic fizjologiczną zawartością GSH w badanych tkankach. Jednakże spadek zawartości GSH, jaki wywołują podawane antymetabolity, jest u samców także większy niż u samic. Okazuje się, że zarówno samice jak i samce są bardziej wrażliwe na 5-fluorouracyl niż na adriblastynę, wywołuje on bowiem większe od adriblastyny spadki średniej zawartości GSH w badanych narządach.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, iż najmniejsze obniżenie się średniej zawartości GSH ma miejsce w mózgu, największe zaś w wątrobie.

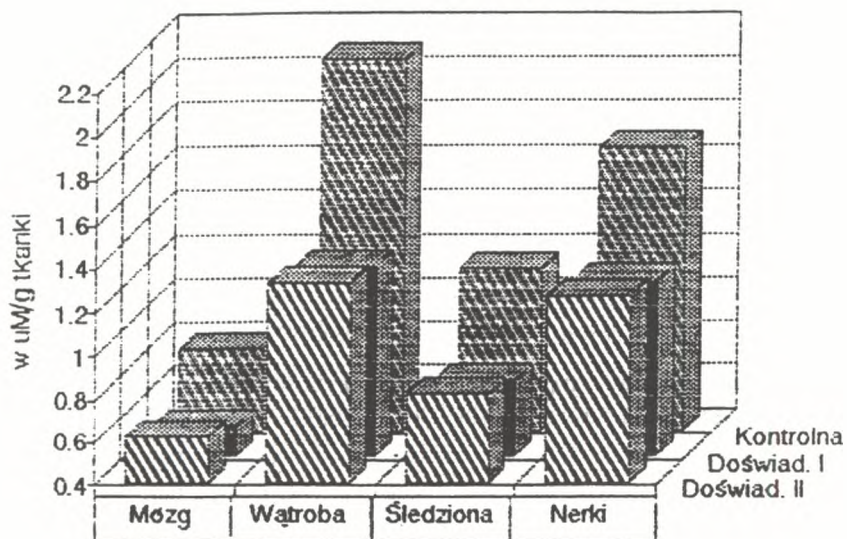
Tab. 2. Zmiany zawartości glutationu GSH w wybranych narządach samców myszy po podaniu 5-fluorouracylu i adriblastyny, przez okres 7 dni

Badany narząd	Grupy badawcze	x śr. ilość GSH	%x %śr ilość GSH	s odchylenie standardowe	sx średni błąd	"t"
Mózg	Kontrolna	0,810	100	0,057	0,025	–
	Doświadczalna I	0,545	67,2	0,073	0,330	6,343 *
	Doświadczalna II	0,628	77,5	0,052	0,233	5,238 *
Wątroba	Kontrolna	2,165	100	0,080	0,035	–
	Doświadczalna I	1,231	56,8	0,067	0,030	19,944 *
	Doświadczalna II	1,318	60,8	0,048	0,021	20,256 *
Śledziona	Kontrolna	1,159	100	0,063	0,028	–
	Doświadczalna I	0,737	63,5	0,085	0,038	8,901 *
	Doświadczalna II	0,808	69,7	0,061	0,027	8,894 *
Nerki	Kontrolna	1,783	100	0,091	0,040	–
	Doświadczalna I	1,230	68,9	0,043	0,019	12,219 *
	Doświadczalna II	1,285	72,0	0,071	0,032	9,580 *

W każdej serii analizowano po 5 samic

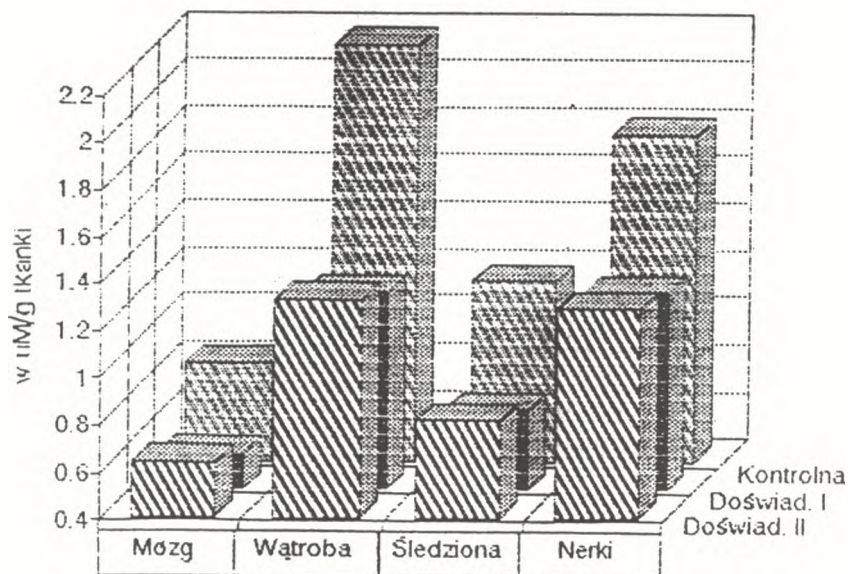
* – statystycznie istotne przy $P < 0.01$

Poziom GSH u samic myszy



Ryc. 1. Średnia ilość GSH w mózgu, wątrobie, śledzionie i nerkach samic myszy po podaniu 5-fluorouracylu i adriblastyny

Poziom GSH u samców myszy



Ryc. 2. Średnia ilość GSH w mózgu, wątrobie, śledzionie i nerkach samców myszy po podaniu 5-fluorouracylu i adriblastyny

Dyskusja

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na statystycznie istotne obniżenie się średniej zawartości glutationu (GSH) pod wpływem podawania 5-fluorouracylu i adriblastyny przez okres 7 dni. Przeprowadzona analiza wyników sugeruje, że spadek zawartości glutationu w warunkach obciążenia organizmu działaniem cytostatyków (Bogdanik 1988) może być spowodowany zwiększeniem aktywności metabolicznej i jednocześnie wzrastającym zapotrzebowaniem na niebiałkowe grupy SH. Stanowi to przypuszczalnie przyczynę obserwowanego stopniowego wyczerpywania się ich zawartości w badanych narządach.

Odnotowany spadek zawartości glutationu, i to we wszystkich badanych narządach samców jak i samic myszy, można analizować jako efekt toksyczności badanych preparatów. Gross i Kiernberger (1954) wysunęli hipotezę, że grupy sulfhydrylowe glutationu mogą być miernikiem żywotności organizmu. Jak wynika z badań Smitha (1991) glutation jest odpowiedzialny w pewien sposób za czynności detoksykacyjne w komórce. Czynności te są z kolei stymulowane przez odpowiednią zawartość wewnątrzkomórkowej cysteiny. Natomiast inne obce komponenty powodują wzrost glutationu komórkowego powyżej normalnego poziomu.

Doroshov, Akman, Chu i Esworthy (1990) dowodzą, iż toksyczność cytostatyków (daunorubicin, doxorubicin, mitomycin C, diaziquone, menadione) może być częściowo modulowana przez system cyklu peroksydazy glutationowej.

Proporcje w wewnątrzkomórkowym poziomie peroksydazy glutationowej i glutationu są odpowiedzialne za detoksykację peroksydazy wodorowej i hydroperoksydazy lipidowej, generowanej w konsekwencji cyklicznej redukcji i oksydacji leków przeciwnowotworowych.

Badania Issacs i Binkley (1977) wykazały, że cykliczny AMP pośrednio wpływa na szybkość utleniania GSH *in vivo*. Gdy wzrasta poziom cyklicznego AMP, obniża się aktywność katalaz. W wyniku zmniejszenia aktywności katalaz, większa ilość H_2O_2 bierze udział w reakcji katalizowanej przez peroksydazę glutationową, co prowadzi do spadku poziomu grup sulfhydrylowych (Jańska 1987)



Niskocząsteczkowe związki tiolowe mają wpływ na aktywność wielu enzymów, między innymi: heksokinazy (Nesbakken 1963), fosfofrukto-kinazy (Gilbert 1984), kinazy pirogronianowej (Mannervik 1980). Wykazano, że aktywność tych enzymów – maksymalna u noworodków szczurów, obniża się do 10 dni i znów wzrasta u 30- i 180-dniowych zwierząt, co świadczy o cykliczności wahań poziomu aktywności tych enzymów (Rinaudo i wsp. 1978). Można przypuszczać, że wahania aktywności tych enzymów, w zależności od wieku, są związane ze zmianami zawartości grup SH.

Każda, nawet nieznaczna zmiana warunków środowiska wewnętrznego powoduje odchylenia w przemianie materii, dostosowując za każdym razem procesy czynnościowe do zmiennej sytuacji (Kozłowski i Nazar 1984).

Uzyskane wyniki świadczą o istotnych statystycznie różnicach w koncentracji grup tiolowych pomiędzy grupami: kontrolną a doświadczalną, tj. tymi, które poddawane były iniekcjom cytostatyków. W porównaniu do grupy kontrolnej w obu grupach doświadczalnych stwierdzono, iż: najmniejszy spadek zawartości glutationu następuje w mózgu, największy w wątrobie, natomiast w śledzionie i nerkach koncentracja glutationu osiąga poziom pośredni. Badania nad zmianami koncentracji GSH wykazują, że wahania poziomu ich zawartości są uzależnione od płci oraz od toksyczności podawanego leku.

Zebrano już dość dużo dowodów na to, że enzymy cyklu γ -glutamylowego występują powszechnie w komórkach zwierzęcych. Dlatego też przypuszcza się, że w komórkach tych może funkcjonować cykl γ -glutamylowy. Stwierdzenie wysokiej aktywności enzymów cyklu γ -glutamylowego w splocie naczyniowym mózgu potwierdza koncepcję, że cykl ten jest również zaangażowany w procesy transportu aminokwasów (hipoteza Meistera 1973, 1974) przez barierę „krew-mózg”. Splot naczyniowy mózgu bierze udział w zjawisku transportu przez barierę krew-mózg. Aktywność enzymów cyklu γ -glutamylowego jest dużo wyższa w splocie naczyniowym, niż w innych częściach mózgu, a badania histochemiczne wykazały, że γ -GTP występuje w szczytowej części komórek nabłonkowych spłotu (Albert i wsp. 1966; Rudel i Warzoch 1984). Obecność γ -glutamyl-

aminokwasów w mózgu, podobnie jak w moczu, potwierdza sugestię odnośnie udziału cyklu γ -glutamylowego w transporcie aminokwasów w mózgu i nerce (Matsuda 1983).

Przypuszcza się także, że cykl ten może odgrywać istotną rolę w transporcie aminokwasów, występującym w przewodnictwie synaptycznym. Dlatego też można uzasadnić stosunkowo najmniejsze spadki średniej zawartości glutationu w mózgu, a co się z tym wiąże, mniejsze uszkodzenie narządu wynikające z toksyczności podawanych cytostatyków. Mózg jako narząd koordynujący większość procesów życiowych został zabezpieczony poprzez istnienie bariery „krew-mózg”. Bariera ta ogranicza przenikanie wszelkich toksyn, w tym także cytostatyków, co wpływa w bezpośredni sposób na zmniejszenie uszkodzeń (których obrazem jest obniżenie zawartości GSH).

Wątroba jest uważana za centralne laboratorium biochemiczne organizmu. W wątrobie zachodzą liczne procesy: przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej.

Pełni ona główne funkcje odtruwające organizmu poprzez hydroksylację, metylację, acetylację i sprzęganie toksycznych związków z kwasem glukuronowym (Chodera 1982).

W licznych procesach metabolicznych zachodzących w wątrobie ważną funkcję pełnią ugrupowania SH, które między innymi aktywują enzymy (Mannervik 1980), biorą udział w metabolizmie glukozy i hormonów (Sojar 1989), utrzymują potencjał oksydoredukcyjny (Stryer 1986). Ogólnie grupy SH pełnią w wątrobie funkcje ochronne. Niskocząsteczkowe związki sulfhydrylowe chronią komórki wątroby przed peroksydacją tłuszczu, co potwierdziły badania Trimenstein (1986). Jest to jeden z głównych układów homeostatycznych. Dlatego właśnie, z uwagi na wyżej wymienione czynności, w wątrobie spadek zawartości glutationu jest tak spektakularny. Glutation może wskazywać na tempo metabolizmu wątroby. Podawane cytostatyki obniżają tempo procesów przebiegających w wątrobie do tego stopnia, że jej funkcja detoksykacyjna zostaje w znacznym stopniu osłabiona. Dlatego też dochodzi do znacznego zmniejszenia ilości GSH.

Natomiast nerki, pełniąc rolę narządu wydalniczego, są drugim po wątrobie ważnym narządem, utrzymującym homeostazę, a szczególnie stałość ciśnienia osmotycznego, równowagi kwasowo-zasadowej

oraz wodno-mineralnej (Chodera 1982). Glutation w tym narządzie bierze udział przede wszystkim w aktywnym transporcie przez błony – w tak zwanym cyklu γ -glutamylowym (Lutz 1976). Glockner i Kretschmar (1991) badali poziom glutationu w mózgu i wątrobie zarodków szczurów. Okazuje się, że w tychże zarodkach poziom GSH wzrasta prenatalnie, jednak jest on znacznie niższy niż w wątrobie. Zostało to potwierdzone badaniami przeprowadzonymi w niniejszej pracy, bowiem w grupie kontrolnej zarówno u samców, jak i samic fizjologiczna zawartość glutationu w wątrobie (średnio około $2.1 \mu\text{M/g}$ tkanki) jest wyższa od analogicznej zawartości glutationu w nerce (gdzie osiąga zarówno u samców, jak i samic średnio około $1,7 \mu\text{M/g}$ tkanki).

Jak podają Glockner i Kretschmar (1991) w pierwszych trzech miesiącach po urodzeniu daje się zauważyć nieznaczny wzrost zawartości glutationu w obu narządach. Natomiast aktywność γ -glutamylotranspeptydazy i glutationu, a także ich poziom jest perinatalnie regulowany niezależnie. Biorąc pod uwagę, że różnorodność procesów biochemicznych przebiegających w wątrobie jest większa niż w nerce, może to stanowić przyczynę obserwowanych większych zmian w koncentracji GSH. Ponieważ jednak wiele z tych procesów przebiega analogicznie jak w wątrobie, iniekcja cytostatyków pociąga za sobą podobne skutki. Polegają one głównie na zahamowaniu procesu translacji, silnym działaniu antymitotycznym, kosztem czego dochodzi do pojawienia się bardzo toksycznych półproduktów rozpadu leków (Fluor). Zaburzają one prawidłowe funkcjonowanie narządu, doprowadzając od jego wyniszczenia.

Śledziona jako gruczoł należący do układów krwiotwórczego i limfatycznego jest odpowiedzialna za niszczenie i rozpad krwinek. Z uwagi na duży przepływ krwi, pełni funkcję niejako kontrolną, zbliżoną do funkcji wątroby. Stąd wynika jej znacząca rola w procesach usuwania patologicznych składników krwi, do których w tym wypadku należą 5-fluorouracyl i adriblastyna (Begemann 1985). Może to sugerować wyraźny spadek zawartości glutationu w stosunku do grupy kontrolnej.

Prawdopodobnym wydaje się też fakt, iż funkcja detoksykacyjna glutationu, w oparciu o enzymy cyklu γ -glutamylowego, przebiega podobnie, jak ma to miejsce w komórkach wątroby.

Proporcjonalnie mniejszy spadek zawartości glutationu we wszystkich analizowanych narządach niż w wątrobie, można wytłumaczyć faktem docierania do tych narządów mniejszych, niż w przypadku wątroby, stężeń cytotatyków. Badania Bogdanika (1988) wykazały bowiem znaczną różnicę w stężeniach cytotatyków w wątrobie i takich narządach jak: mózg, śledziona, nerki. Wyniki eksperymentu, a także literatura dostępna dla ich interpretacji pozwalają wysnuć wniosek o ważnej roli wątroby, a przy tym syntetyzowanego tam glutationu w odtruwaniu organizmu z wszelkich toksyn pojawiających się w ustroju.

Przyjmując za Gross i Kiernbergerem (1954), że grupy sulfhydrylowe glutationu mogą stanowić wskaźnik żywotności organizmu, określenie ich zawartości w różnych narządach może stanowić przesłankę o aktualnym stanie zdrowia organizmu.

Literatura

- Albert Z., Orłowski M., Rzucidło Z., Orłowska J., 1966, *Studies on γ -glutamyl transpeptidase activity and histochemical localization in the central nervous system of man and different animal species*. Acta Histochem. 25, 312–320
- Begemann H., 1985, *Hematologia praktyczna. Rozpoznanie różnicowe. Leczenie. Metodyka*. PZWL, Warszawa, 286–292
- Bogdanik T., 1988, *Toksykologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1, 211–226; 359–368
- Chodera A., Herman Z. S., 1986, *Farmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa, 174–178
- Chodera A., Mrozkiewicz A., 1982. *Uboczne działanie leków*, PZWL, Warszawa, T X, 38–40; 41–45
- Doroshov J. H., Akman S., Chu F. F., Esworthy S., 1990, *Role of the glutathione – glutathione peroxidase cycle in the cytotoxicity of the anticancer quinones*. Pharmacol-Ther. 47/3, 359–370
- Ellman G. L., 1959, *Tissue sulphhydryl groups*. Arch. Biochem. Biophys. 82, 70–77
- Gilbert H. F., 1984, *Methods Enzymology*, 107, 330–351
- Glockner R., Kretzchmar M., 1991, *Perinatal glutathione levels in liver and brain of rats from large and small litters*. Biol.-Neonate. 59/5, 287–293

- Gross H., Kiernberger E. J., 1954, *Blutglutathion – und Grundumsatzbestimmung bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen*, *Deutsche Med. Wochenschrift*. 79, 1627–1629
- Issacs J., Binkley F., 1977, *Glutathione dependent control of protein disulphide – sulphudryl content by subcellular fractions of hepatic tissue*. *Biochim. Biophys. Acta*. 497, 192–204
- Jańska H., 1987, *Regulacja aktywności enzymów poprzez tworzenie mieszanych dwusiarczków białkowych*. *Postępy Biochemii*, 33/2–3, 247–258
- Kopczyński Z., Chmiel J., 1976, *Biochemiczne podstawy radioochronnego oddziaływania związków sulfhydrylowych*. *Diagn. Lab.* XII/3, 43–48
- Kozłowski S., Nazar K., 1984, *Wprowadzenie do fizjologii klinicznej*. PZWL, Warszawa, 255–260
- Liczmański A. E., 1988, *Toksyczność tlenu. Mechanizmy ochronne*. *Postępy Biochemii*. 34/4, 293–310
- Lutz W., 1976, *Przemiana glutaionu i transport aminokwasów*. *Postępy Biochemii* 22/3, 387–400
- Mannervik B., Axelsson K., 1980, *Role of cytoplasmic thiol-transferase in cellular regulation by thiol – disulphide interchange*. *Biochem. J.* 190/1, 125–130
- Matsuda Y., Tsuji A., Kuno T., Katunuma N., 1983, *Biosynthesis and degradation of γ -glutamylotranspeptidase of rat kidney*. *J. Biochem.* 94, 755–765
- Meister A., 1973, *On the enzymology of amino acid transport*. *Science*. 180, 33–39
- Meister A., 1974, *Glutathione, metabolism and function via the γ -glutamyl cycle*. *Live Sci.* 15/2, 177–190
- Meister A., 1974, *The γ -glutamyl cycle. Diseases associated with specific enzyme deficiencies*. *Ann. Int. Med.* 81, 247–253
- Mikstacka R., 1988, *Rola transferaz glutationowych w inaktywacji związków kancerogennych*. *Postępy Biochemii* 34/1–2, 47–57
- Nesbakken R., Eldjarn L., 1963, *The inhibition of hexokinase by disulphides*. *Biochem. J.* 87, 526–532
- Olney J. W., 1969, *Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate*. *Science*. 164, 719–721
- Orłowski M., Szewczuk A., 1961, *Colorimetric determination of γ -glutamyl – transpeptidase activity in human serum and tissues with synthetic substrates*. *Acta Bioch. Pol.* 8, s. 189
- Perez V. J., Olney J. W., 1972, *Accumulation of glutamic acid in the arcuate nucleus of the hypothalamus of the infant mouse following subcutaneous administrations of monosodium glutamate*. *J. Neurochem.* 19, 1777–1783
- Podlewski J., Chwalibogowska A., 1985, *Leki współczesnej terapii*. PZWN, Warszawa 213–214; 267–268
- Rinaudo M. T., Curto M., Bruno R., 1978, *Lipase and alpha-amylase of the pancreas of the chick embryo and of chick several days old*. *Ital. J. Biochem.* 27/1, 65–66

- Smith C. L., 1950, *Seasonal changes in blood sugar, fat body, liver glycogen, and gonads in the common frog, Rana temporaria*. J. exp. Biol. 26, 412–429
- Sojar Hakkimudin T., Bohl Om Po., 1989, *Characterisation of rat ovarian lutropin receptor, Role of thiol groups in receptor association*. J. Biol. Chem. 264/5–6, 2552–2559
- Stryer L., 1986, *Biochemia*. PWN, Warszawa, 74–77
- Trimenstein M. A., Reed D. J., 1986, *d-tocopherol and glutathione dependent inhibition of NADPH-induced peroxidation of isolated rat liver nuclei*. Toxicologist. 6/1, 151
- Von Rudel J., Warzok E., 1984, *Histochemische, biochemische und mikroelektrophoretische Untersuchungen der γ -Glutamyltranspeptidase im Zentralnervensystem der Ratte*. Acta Histochem. Suppl. – Band 30, 327–335

Radostaw Głód

Glutathione Contents in Selected Mice's Organs after Served 5-Fluorouracil and Adriblastine

Summary

Designate glutathione /GSH/ contents in homogenates mice's brain, liver, spleen and kidneys after served 5-fluorouracil and adriblastine.

The citostatics has been served by muscular injection. It has proved statistic and essential changed level GSH into, all of inquire organs.

In this paper is discussed cytostatics influence problems, which has served at contents glutathione in inquire of tissue.