

*Anna Ziółkowska\**

## Ocena aktywności esterazy lizosomalnej po obciążeniu 5-fluorouracylem i wcześniejszym podaniu witaminy E

### Streszczenie

Badano aktywność esterazy lizosomalnej w niektórych narządach samców myszy białej po podaniu jednorazowych i chronicznych dawek 5-fluorouracylu oraz witaminy E i 5-fluorouracylu. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono zróżnicowane zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w badanych narządach. Największy statystycznie istotny wzrost aktywności esterazy lizosomalnej stwierdzono w mózgu po chronicznych dawkach witaminy E i 5-fluorouracylu, natomiast największy statystycznie istotny spadek aktywności enzymu zanotowano w nerkach po chronicznym podaniu 5-fluorouracylu. Najmniejsze zmiany w aktywności badanego enzymu wystąpiły w wątrobie. W pracy dyskutowana jest między innymi ochronna rola witaminy E w warunkach obciążenia organizmu 5-fluorouracylem.

### Wstęp

Układ lizosomalny jako pierwszy reaguje w stanach zaburzenia homeostazy ustroju, głównie w przypadku nieprawidłowego metabolizmu (Ericson 1969). Przestrzeń lizosomalną wypełniają enzymy hydrolityczne o optimum działania w kwaśnym pH, które uczestniczą w procesach degradacyjnych. Jednym z nich jest esteraza lizosomalna, która rozkłada substrat - palmitynian paranitrofenolu uwalniając przy tym nitrofenol. W warunkach fizjolo-

---

\* Zakład Fizjologii Zwierząt Instytutu Biologii, WSP Kraków.

gicznych aparat lizosomalny jest stabilny, ale wiele substancji farmakologicznych może zmieniać stan błon lizosomalnych (Pitt 1975). Ilość lizosomów w komórkach zwiększa się w stanach wzmożonego katabolizmu, obniża zaś w stanach nasilonego anabolizmu. Wiadomo, że w chorobach nowotworowych aktywność enzymów lizosomalnych może być szczególnie wysoka w okresie tworzenia przerzutów i jest odpowiedzialna za inwazyjność nowotworu. Uwalniane enzymy hydrolityczne mogą także niszczyć normalne tkanki otaczające i „zaspokajać” w ten sposób potrzeby metaboliczne nowotworu (Schmidt 1969).

Jednym z powszechnie stosowanych leków przeciwnowotworowych jest 5-fluorouracyl, który jako antagonistą pirymidyny hamuje syntezę DNA i RNA. Fluorouracyl w postaci macierzystej jest nietoksyczny dla komórek nowotworowych i komórek gospodarza. Działanie cytotoksyczne jest wynikiem biotransformacji 5-fluorouracylu do odpowiednich nukleotydów: fluorourydynotrifosforanu (FUTP) i 5'-fluoro-2'-deзокsy-urydynomonofosforanu (FdUMP), które mogą wywoływać zmiany w metabolizmie komórkowym (Drzewoski, Robak 1991). Fluorouracyl zaburza strukturę i funkcję błon komórkowych, zmieniając potencjał błonowy oraz upośledzając syntezę glikoprotein (Diasio, Harris 1986), jednak zależność tych zmian z efektem cytotoksycznym fluorouracylu nie została dotąd w pełni udokumentowana (Drzewoski, Kasznicki 1990). Leki stosowane w chemioterapii nowotworów nie działają wybiórczo, a mechanizm ich działania zarówno na komórki nowotworowe, jak i prawidłowe jest podobny. Korzystny efekt terapeutyczny uzyskuje się dopiero po zastosowaniu dużych dawek, które wywierają jednocześnie niekorzystny wpływ na organizm. Stąd też jednym z problemów współczesnej onkologii jest nie tylko zwiększenie skuteczności stosowanych leków, ale także zminimalizowanie ich toksycznego działania.

Substancją wykazującą ochronne działanie w stosunku do wielu toksycznych metabolitów jest witamina E, która ma działanie stabilizujące w odniesieniu do błon lizosomalnych. Wyłapuje ona wolne rodniki, które powstają w wyniku utleniania, zatrzymując w ten sposób reakcje łańcuchowe niszczące błony komórkowe (Tappel 1965). Diplock i Lucy (1973) wykazali, że witamina E jest czynnikiem antyoksydacyjnym. Zapobiega ona utlenianiu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych, zapewniając ich integralność strukturalną. W ten sposób witamina E hamuje tworzenie nadtlenków lipidów i zapobiega akumulacji lipofuscyn. Tym samym uniemożliwia powstawanie toksycznych metabolitów.

Wychodząc z tych przesłanek postanowiono prześledzić aktywność esterazy lizosomalnej w mózgu, śledzionie, nerkach i wątrobie myszy w warunkach działania jednorazowych i chronicznych dawek 5-fluorouracylu oraz wykazać czy zastosowanie osłony witaminowej w postaci witaminy E będzie spełniało rolę ochronną po obciążeniu organizmu tym cytostatykiem.

## **Material i metody**

Do badań użyto 25 samców myszy białej (*Mus musculus* L.) o średniej masie ciała 26 g. Zwierzęta podzielono na jedną grupę kontrolną i cztery doświadczalne, po 5 osobników w każdej. Myszy pierwszej grupy eksperymentalnej otrzymywały 5-fluorouracyl w jednorazowej dawce 10 mg/kg masy ciała. Osobniki drugiej grupy doświadczalnej otrzymywały dodatkowo dwie godziny przed iniekcją 5-fluorouracylu witaminę E (octan  $\alpha$ -tokoferolu) w dawce 4000 mg/kg masy ciała, a dwie godziny później 5-fluorouracyl w dawce 10 mg/kg. Myszy pierwszej i drugiej grupy eksperymentalnej zabijano przez dekapitację po 24 godzinach od zakończenia iniekcji. Zwierzętom trzeciej grupy doświadczalnej podawano przez okres czterech dni 5-fluorouracyl w dawkach 10 mg/kg masy ciała. Mysiom czwartej grupy doświadczalnej podawano chronicznie witaminę E w dawkach 4000 mg/kg masy ciała. Osobniki trzeciej i czwartej grupy doświadczalnej zabijano w piątym dniu od zakończenia pierwszej iniekcji. Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta nie poddawane działaniu witaminy E i 5-fluorouracylu. Aktywność esterazy lizosomalnej oznaczano w mózgu, śledzionie, nerkach i wątrobie metodą mikrospektrofotometryczną (Barret 1972) i wyrażano  $\mu\text{M}/\text{mg}$  białka/h. Jako substratu do oznaczania esterazy użyto roztworu palmitynianu paranitrofenolu w acetonie, natomiast białko oznaczano zmodyfikowaną metodą Lowry'ego (Kirschke, Wiederanders 1984). Wyniki opracowano statystycznie stosując test „t” Studenta-Gosseta.

## **Wyniki**

Otrzymane wyniki zestawiono w tabeli 1 i zilustrowano graficznie (ryc. 1–5.)

## **Mózg**

Stwierdzono statystycznie istotny wzrost aktywności esterazy lizosomalnej w stosunku do kontroli po jednorazowym i chronicznym podaniu 5-fluorouracylu (I i III grupa dośw.). Zaobserwowano, że po iniekcjach chronicznych 5-fluorouracylu (III grupa dośw.) zmiany aktywności enzymu były mniejsze niż po iniekcji jednorazowej (I grupa dośw.). Podanie witaminy E przed iniekcją 5-fluorouracylu w dawkach jednorazowych (II grupa dośw.) nie spowodowało istotnych zmian aktywności esterazy lizosomalnej. W przypadku dawek chronicznych witaminy E i 5-fluorouracylu (IV grupa dośw.) odnotowano wzrost aktywności badanego enzymu o 39.67% w stosunku do kontroli. Należy podkreślić, że była to największa różnica w aktywności tego enzymu nie tylko w mózgu, ale i w stosunku do zmian aktywności esterazy lizosomalnej w pozostałych narządach (tab. 1, ryc. 1).

## **Śledziona**

Po jednorazowej iniekcji 5-fluorouracylu (I grupa dośw.) oraz po jednorazowym i chronicznym podaniu witaminy E i 5-fluorouracylu (II i IV grupa dośw.) zanotowano statystycznie istotny wzrost aktywności esterazy lizosomalnej. Największą różnicę w stosunku do kontroli wykazano po jednorazowej dawce witaminy E i 5-fluorouracylu (II grupa dośw.) – aktywność enzymu wzrosła o 25.77%. Chroniczne dawki 5-fluorouracylu (III grupa dośw.) nie spowodowały istotnych zmian aktywności esterazy lizosomalnej (tab. 1, ryc. 2.).

## **Nerki**

We wszystkich grupach doświadczalnych zaobserwowano statystycznie istotny spadek aktywności esterazy lizosomalnej, przy czym największa różnica wystąpiła po chronicznym podaniu 5-fluorouracylu (III grupa dośw.). Aktywność esterazy obniżyła się o 37.07% w stosunku do kontroli. Stosunkowo niewielką różnicę zanotowano po jednorazowej iniekcji witaminy E i 5-fluorouracylu (II grupa dośw.) – aktywność enzymu obniżyła się o 8.95% w stosunku do kontroli. Pomimo zmian aktywności esterazy lizosomalnej w tym narządzie zmiany aktywności nie były tak głębokie, jak w przypadku braku witaminy E. (tab. 1, ryc. 3.).

## **Wątroba**

Badając aktywność esterazy lizosomalnej w tym narządzie wykazano, że we wszystkich grupach eksperymentalnych nastąpił spadek aktywności badanego enzymu, przy czym tylko po podaniu w dawkach chronicznych witaminy E i 5-fluorouracylu (IV grupa dośw.) różnica okazała się statystycznie istotna. Aktywność esterazy obniżyła się o 18.07% w stosunku do kontroli i o 6.54% w stosunku do zwierząt III grupy doświadczalnej (tab. 1, ryc. 4.).

Analiza wyników wykazała, że jednorazowe podanie 5-fluorouracylu zwierzętom pierwszej grupy doświadczalnej spowodowało statystycznie istotny wzrost aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu i śledzionie. W nerkach natomiast zaobserwowano statystycznie istotny spadek aktywności enzymu w stosunku do kontroli. W wątrobie zaznaczył się spadek, jednak różnica była statystycznie nieistotna. W przypadku podania witaminy E przed iniekcją 5-fluorouracylu (II grupa dośw.) nie zaobserwowano istotnych zmian aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu i wątrobie w stosunku do kontroli. W śledzionie aktywność esterazy wzrosła o 3.56% w stosunku do aktywności tego enzymu u zwierząt pierwszej grupy doświadczalnej, natomiast w nerkach aktywność enzymu wzrosła o 11,52% w stosunku do aktywności tego enzymu u zwierząt pierwszej grupy doświadczalnej (ryc. 5).

Chroniczne iniekcje 5-fluorouracylu (III grupa dośw.) spowodowały zmiany aktywności badanego enzymu w mózgu i w nerkach. W śledzionie i wątrobie nie zanotowano statystycznie istotnych zmian aktywności esterazy lizosomalnej.

Podanie witaminy E przed iniekcją 5-fluorouracylu w dawkach chronicznych (IV grupa dośw.) spowodowało wzrost aktywności esterazy w mózgu o 32.04% w stosunku do zwierząt trzeciej grupy doświadczalnej i o 39.67% w stosunku do kontroli. Aktywność enzymu wzrosła też w śledzionie – zanotowano wzrost o 19.47% w stosunku do kontroli i 18.73% w stosunku do zwierząt trzeciej grupy doświadczalnej. W nerkach stwierdzono, że aktywność enzymu obniżyła się o 15.75% w stosunku do kontroli. Różnica ta była jednak mniejsza niż po podaniu samego 5-fluorouracylu. Spadek aktywności enzymu odnotowano też w wątrobie – obniżyła się ona o 18.07% w stosunku do kontroli i o 6.54% w stosunku do zwierząt trzeciej grupy eksperymentalnej.



**Tab. 1.** Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej (w  $\mu\text{M}/\text{mg}$  białka/ h) po podaniu 5-fluorouracylu oraz 5-fluorouracylu i witaminy E w dawkach jednorazowych i chronicznych

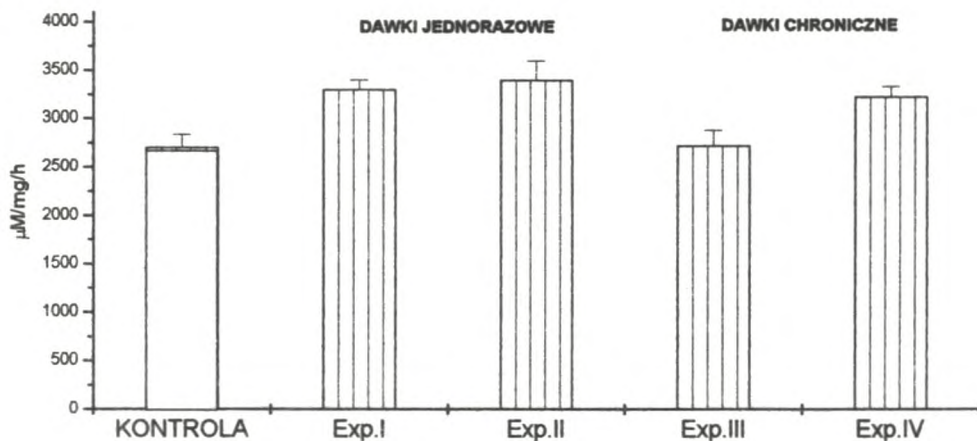
Grupy badawcze	Badane narządy			
	Mózg	Śledziona	Nerki	Wątroba
Grupa kontrolna	2606±104 100%	2696±141 100%	3410±150 100%	3383±195 100%
Doświadczalna I	111,51%	122,21%	79,53%	92,58%
	2906±160	3295±107	2712±240	3132±313
Test „t”	3,51*	7,57*	5,50*	1,51
Doświadczalna II	2434±332 93,39%	3391±207 125,77%	3105±128 91,05%	3316±261 98,01%
Test „t”	1,10	6,19*	3,44*	0,46
Doświadczalna III	2805±129 107,63%	2716±166 100,74%	2146±223 62,93%	2993±493 88,47%
Test „t”	2,68*	0,20	10,50*	1,64
Doświadczalna IV	3640±172 139,67%	3221±109 119,47%	2873±444 84,25%	2772±237 81,93%
Test „t”	11,53*	6,60*	2,55*	4,44*

\* Istotne statystycznie przy  $p < 0,05$



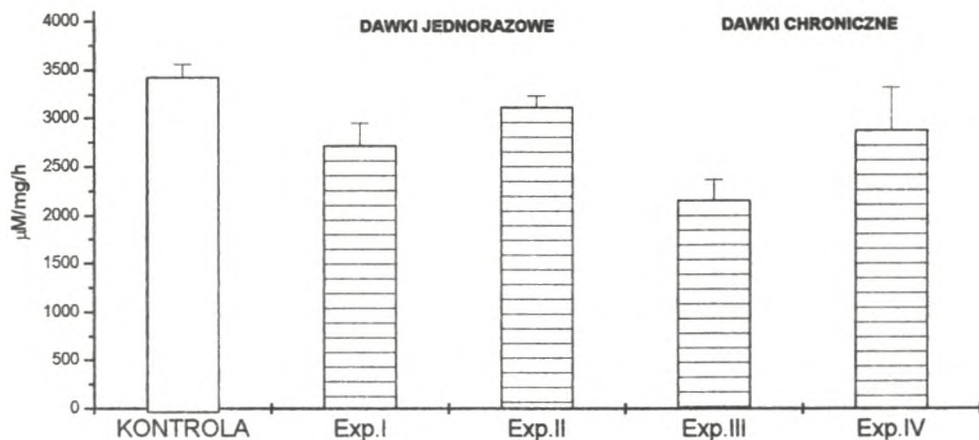
**Ryc. 1.** Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu samców myszy po podaniu 5-fluorouracylu oraz witaminy E

# ŚLEDZIONA



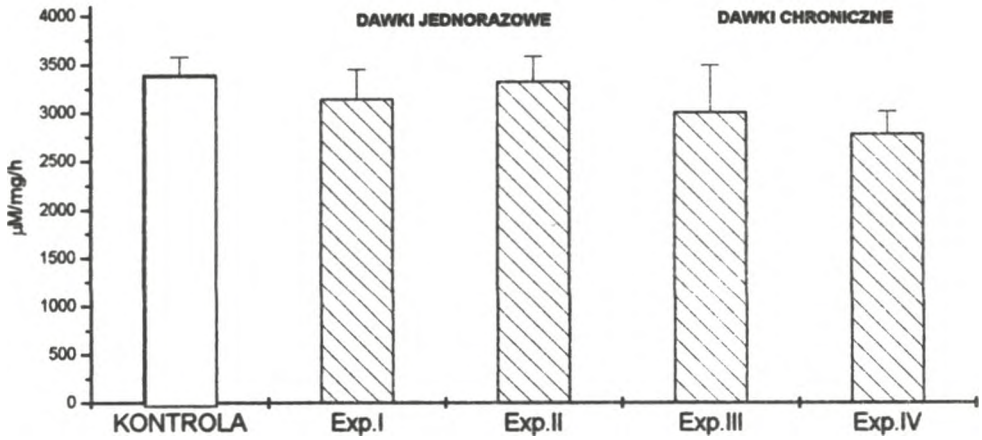
Ryc. 2. Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w śledzionie samców myszy po podaniu 5-fluorouracylu oraz witaminy E

# NERKI

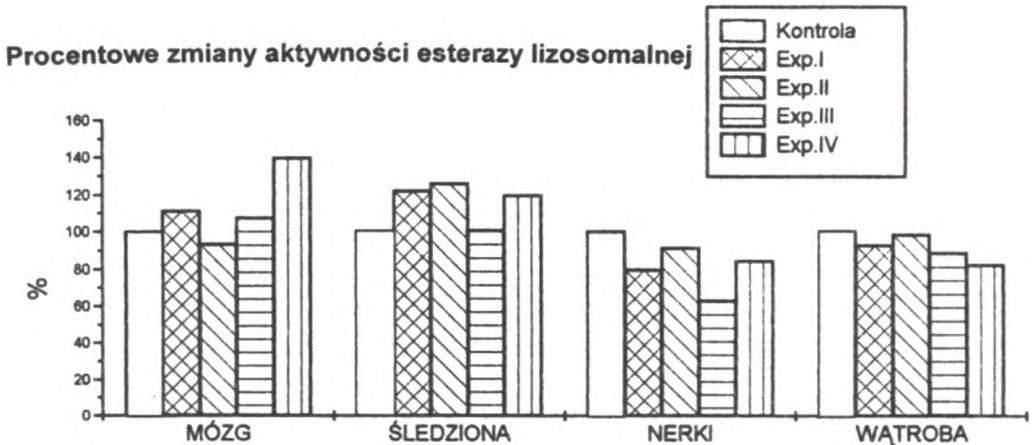


Ryc. 3. Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w nerkach samców myszy po podaniu 5-fluorouracylu oraz witaminy E

# WĄTROBA



Ryc. 4. Zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w wątrobie samców myszy po podaniu 5-fluorouracylu oraz witaminy E



Ryc. 5. Procentowe zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu, śledzionie, nerkach i wątrobie samców myszy po podaniu 5-fluorouracylu oraz witaminy E.



## Dyskusja

Przeprowadzona analiza uzyskanych wyników wykazała, że 5-fluorouracyl oraz witamina E i 5-fluorouracyl spowodowały zróżnicowane zmiany aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu, wątrobie, nerkach i śledzionie. Odnotowane zmiany w aktywności badanego enzymu można interpretować jako efekt toksyczności 5-fluorouracylu. Wiadomo, że w warunkach fizjologicznych układ lizosomalny wykazuje dużą stabilność, natomiast wiele substancji farmakologicznych może zmieniać stan błon lizosomalnych (Pitt 1975). Fluorouracyl zaburza strukturę i funkcję błon komórkowych, zmieniając potencjał błonowy, jednak zależność tych zmian z efektem cytotoksycznym 5-fluorouracylu nie została w pełni potwierdzona (Drzewoski, Kasznicki 1990). 5-fluorouracyl ulega w organizmie biotransformacji, w wyniku której powstają produkty toksyczne, które wywołują zmiany w metabolizmie komórkowym. W skład 5-fluorouracylu wchodzi atom fluoru. Stwierdzono, że fluor po wniknięciu tworzy fluorki, np. wapniowy, które są inhibitorami wielu enzymów. Dotyczy to przede wszystkim enzymów z grupy esteraz (Bogdanik 1988). Fluorki mogą wywoływać w organizmie zmiany nieuchwytnie w początkowym okresie obserwacji klinicznej, po którym pojawiają się objawy charakterystyczne również dla zatrucia 5-fluorouracylem np. nudności, wymioty, biegunka. Już od dawna układ lizosomalny uważano za główne miejsce wewnątrzkomórkowych procesów katabolicznych (Ericson 1969). Całkowita degradacja wymaga współdziałania odpowiednich enzymów proteolitycznych, glikolidaz i dodatkowo esteraz lizosomalnych (Bieńkowski 1983).

Wzmoczone uwalnianie enzymów hydrolitycznych może być wynikiem zaburzonej stabilności błony lizosomalnej, wywołanej czynnikami, które naruszają jej strukturę. Dochodzi wtedy do uwolnienia enzymów hydrolitycznych, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia komórki, a nawet do jej śmierci. Z drugiej jednak strony wzmoczona aktywność enzymów lizosomalnych poprzez eliminację struktur cytoplazmatycznych, mających wysokie zapotrzebowanie energetyczne, umożliwia przetrwanie metabolicznie niekorzystnego okresu. Dodatkowo jest to ułatwione przez zużytkowanie własnych elementów budulcowych komórki jako materiału odżywczego. Enzymy lizosomalne są najbardziej aktywne w kwaśnym pH, a więc praktycznie nie funkcjonują w pH cytoplazmy podstawowej i płynów międzykomórkowych. Stąd też jak podaje Kawiak i wsp. (1992), jeżeli przypadkowo dostaną się do cytoplazmy, to nie uszkadzają komórki, ponieważ tylko

w nieznacznym stopniu hydrolizują jej składniki. Jest to również spowodowane obecnością w cytoplazmie inhibitorów proteinaz, a być może inhibitorów innych hydrolaz lizosomalnych.

Wiadomo, że większość białek przedziału lizosomalnego to gliko- i lipoproteiny natomiast 5-fluorouracyl upośledza syntezę glikoprotein (Diasio, Harris 1986). 5-fluorouracyl jako lek silnie toksyczny uszkadza również zdrowe komórki. Horst (1978) twierdzi, że uszkodzenie komórek pociąga za sobą zawsze uwolnienie enzymów lizosomalnych, które dostawszy się do krwiobiegu mogą być wykrywane w różnych stanach chorobowych przebiegających z uszkodzeniem tkanek. Niedobór aktywności specyficznych enzymów lizosomalnych lub ich brak doprowadza do gromadzenia nie rozłożonych produktów, które nie są metabolizowane ze względu na brak odpowiednich enzymów lizosomalnych (Schmidt i wsp. 1969). Stwierdzono, że podwyższona aktywność większości enzymów lizosomalnych towarzyszy dystrofii mięśniowej wrodzonej i wywołanej niedoborem witaminy E (Weinstock, Winkler 1969). Poszczególne tkanki i narządy w organizmie różnią się znacznie ilością lizosomów w komórkach, nawet w obrębie jednej tkanki stwierdza się różnice w aktywności enzymów lizosomalnych między różnymi typami komórek, np. w wątrobie najwyższą aktywność wykazują komórki Kupfera-Browicza, najniższą zaś komórki mięszkowe (Czartoryska 1977).

W niniejszej pracy stwierdzono wzrost aktywności esterazy lizosomalnej w mózgu i śledzionie, natomiast w nerkach i wątrobie zanotowano tendencję spadkową aktywności tego enzymu. Wiadomo, że mózg jako narząd koordynujący większość procesów życiowych został zabezpieczony poprzez istnienie bariery „krew-mózg”. Wykazano jednak, że leki przeciwnowotworowe mogą uszkadzać centralny i obwodowy układ nerwowy. Po podaniu wysokich dawek cytostatyku mogą występować objawy neurologiczne, takie jak uszkodzenie mózgu i mózdzku (Drzewoski, Robak 1991). Ich przejawami mogą być: ataksja, dysmetria, chwiejny chód, otępienie, zaburzenia orientacji, splątanie, upośledzenie pamięci świeżej i funkcji intelektualnych (Drzewoski, Kasznicki 1990). Przeprowadzone badania potwierdzają, że 5-fluorouracyl przechodzi barierę „krew-mózg”.

Śledziona jako narząd należący do układu krwiotwórczego i limfatycznego odpowiedzialna jest za niszczenie i rozpad krwinek. Z uwagi na duży przepływ krwi przez śledzionę, zmiany aktywności esterazy lizosomalnej można traktować jako odzwierciedlenie zmian aktywności tego enzymu we krwi.

Nerki pełniąc rolę narządu wydalniczego, są obok wątroby ważnym narządem utrzymującym homeostazę, a szczególnie stałość ciśnienia osmotycznego, równowagi kwasowo-zasadowej oraz wodno-mineralnej (Chodera 1982). Homeostaza środowiska wewnątrzorgano jest niezbędnym warunkiem prawidłowego przebiegu procesów metabolicznych w tkankach, dlatego też nerka jest jednym z istotnych narządów decydujących o zdrowiu lub chorobie osobnika (Horst 1978). W przypadku martwicy nerek stwierdza się podwyższone wydalanie enzymów lizosomalnych w moczu. Enzymy wydalone z moczem pochodzą częściowo ze złuszczonej komórek kanalików nerkowych, częściowo z krwi (Czartoryska 1977)

Wiele procesów biochemicznych przebiega w wątrobie analogicznie jak w nerce, stąd iniekcja 5-fluorouracylu pociąga za sobą podobne skutki tj. spadek aktywności esterazy lizosomalnej. Wątroba spełnia podstawowe funkcje odtruwające w organizmie poprzez hydroksylację, metylację, acetylację i sprzęganie toksycznych związków z kwasem glukuronowym (Chodera 1982). Jest to jeden z organów homeostatycznych. W przeprowadzonych badaniach wątroba okazała się najbardziej stabilnym narządem pod względem aktywności esterazy lizosomalnej, mimo że 5-fluorouracyl jest metabolizowany głównie w wątrobie. Tylko w jednym przypadku po podaniu w chronicznych dawkach witaminy E i 5-fluorouracylu zmiana aktywności enzymu była statystycznie istotna. Fakt, że 5-fluorouracyl nie wykazuje działania hepatotoksycznego Perry (1984) tłumaczy wolną proliferacją komórek wątroby. 5-fluorouracyl uszkadza natomiast głównie komórki szybko proliferujące. Drzewoski i Robak (1991) tłumaczą tę paradoksalną sytuację dużą wydolnością odtruwającą wątroby. Czynność odtruwająca wątroby ulega dość dużym wahaniom związanym z jej stanem. Należy jednak pamiętać, że w wątrobie zachodzą nie tylko procesy odtruwania, ale również mogą umiejscowić się w niej wchłonięte związki trujące np. leki, co w efekcie doprowadza do toksycznego uszkodzenia komórek wątrobowych (Bogdanik 1988).

Analizując wyniki przeprowadzonych badań można stwierdzić, że witamina E spełniła rolę leku osłonowego w dawkach jednorazowych po podaniu 5-fluorouracylu w mózgu i wątrobie. W przypadku dawek chronicznych spełniła taką funkcję tylko w nerkach, gdzie mimo iż odnotowano zmiany w aktywności enzymu to nie były one tak drastyczne, jak w przypadku braku witaminy E. Jak wspomniano wcześniej, jedną z funkcji witaminy E jest zapobieganie utlenianiu kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych i przez to zapewnienie im stabilności strukturalnej i czynnościowej, jednak swoista rola witaminy E w przemianie materii nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniona.

## Literatura

- Barrett A., 1972, *Lysosomal enzymes*. In: *Lysosomes. A Laboratory Handbook*. Dingle J., 46–135.
- Bieńkowski R., 1983, *Intracellular degradation of newly synthesized secretory proteins*. *Biochem. J.* 214, 1–10.
- Bogdanik T., 1988, *Toksykologia kliniczna*. PZWL Warszawa, 181.
- Chodera A., Mrozikiewicz A., 1982, *Uboczne działanie leków*. PZWL Warszawa, 38–45.
- Czartoryska B., 1977, *Glikozydazy lizosomalne w katabolizmie heteropolisacharydów*. *Postępy Biochemii* 23, 229–266.
- Diasio R., Harris B., 1989, *Clinical pharmacology of 5-Fluorouracil*. *Clin. Pharmacokin.* 16, 215.
- Diplock A.T., Lucy J.A., 1973, *The biochemical modes of action of vitamin E and selenium : a hypothesis*. *FEBS lett.* 29, 205–210.
- Drzewoski J., Kasznicki J., 1990, *Farmakologia kliniczna fluorouracylu*. *Problemy Terapii Monitorowanej* 1, 4, 30–34.
- Drzewoski J., Robak T., 1991, *Farmakologia kliniczna leków przeciwnowotworowych*. Wyd. Nauka. 5–9, 71–77, 14.
- Ericson J., 1969, *Mechanism of cellular autophagy*. In: *Lysosomes in Biology and Pathology*. Dingle J., Fell H. Amsterdam v. 1, 345–395.
- Horst A., 1978, *Fizjologia patologiczna*. PZWL. Warszawa.
- Kawiak J., Mirecka J., Olszewska M., Warchoń J., 1992, *Podstawy cytofizjologii*. PWN Warszawa, 259–266.
- Kirschke H., Wiederanders B., 1984, *Methoden zur Aktivitätsbestimmung von Proteinases*. Martin Luther Universität Halle-Wittenberg Wissenschaftliche Beiträge, Halle/Salle 11.
- Perry M.C., 1984, *Toxicity of Chemotherapy* (ed. Perry M.C., Jarbro J.W.). Grune Stratton Inc. New York.
- Pitt D., 1975, *Lysosomes and cell functions*. Longman Inc. New York.
- Schmidt M., Dmochowski A., Laskowski S., Czarnecka M., 1969, *Badania biochemiczne nad fizjologiczną rolę lizosomów*. *Polski Tygodnik Lekarski* 24, 22, 224–226.
- Tappel A.L., 1965, *Free-radical lipid peroxidation damage and its inhibition by vitamin E and selenium*. *Fed. Proc.* 24, 1137–1139.

Weinstock J.M., Wincler A.A., 1969, *Acid hydrolase activity in muscular dystrophy and denervation atrophy*. In: J.T. Dingle, H.B. Fell. *Lysosomes in Biology and Pathology*. North-Holland Publ. Amsterdam 450–460.

*Anna Ziótkowska*

## **Activity of Lizosomal Esterase under 5-fluorouracil Treatment and Ear Lier Vitamin E Administration**

### **S u m m a r y**

Activity of lizosomal esterase in selected organs of mouse males after injection of single chronic doses of 5-fluorouracil or 5-fluorouracil and vitamin E was examined. The changes in lizosomal esterase activity were found. The largest statistically significant increase of activity was detected in brain after chronic doses of 5-fluorouracil and vitamin E while the largest decrease was found in kidney after chronic doses of 5-fluorouracil. The smallest changes in activity of examined enzyme were found in liver.

In this work the protecting role of vitamin E in terms of 5-fluorouracil treatment is discussed.