

WPLYW TRENINGU FIZYCZNEGO NA POZIOM HORMONÓW PŁCIOWYCH I ROZWÓJ RAKA GRUCZOŁU LISTWY MLECZNEJ WYWOŁANEGO N-METHYL-N-NITROZOMOCZNIKIEM U SZCZURÓW

SŁOWA KLUCZOWE: rak piersi, trening fizyczny, N-methyl-N-nitrozomocznik, progesteron, estrogen.

STRESZCZENIE

Wstęp: Ryzyko rozwoju raka piersi związane jest z wczesną ekspozycją na hormony płciowe, szczególnie estrogeny. Wykazano, że wysiłek fizyczny odgrywa protekcyjną rolę w rozwoju karcinogenezy. *Cel pracy:* Ocena wpływu treningu fizycznego na poziom hormonów płciowych i rozwój raka listwy mleczonej wywołanego N-methyl-N-nitrozomocznikiem u szczurów.

Hipotezy badawcze: **1)** Trening fizyczny, zwłaszcza o umiarkowanej intensywności wpływa na spadek liczby i objętości guzów nowotworowych u szczurów z wyindukowanym rakiem gruczołu listwy mleczonej. **2)** Trening fizyczny, zwłaszcza o umiarkowanej intensywności, obniża poziom hormonów płciowych u szczurów z wyindukowanym rakiem gruczołu listwy mleczonej. **3)** Trening fizyczny, zwłaszcza o umiarkowanej intensywności wpływa na poziom proliferacji komórkowej i aktywność apoptotyczną komórek nowotworowych. **4)** Istnieje związek pomiędzy poziomem hormonów płciowych, liczbą i wielkością guzów u szczurów poddanych treningowi fizycznemu. **5)** Istnieje związek pomiędzy poziomem hormonów płciowych a aktywnością apoptotyczną i proliferacją komórek nowotworowych u szczurów poddanych treningowi fizycznemu.

Materiał i metody badawcze: Badanie wykonano u 55 samic szczurów rasy Sprague-Dewley, którym podano dootrzewnowo N-methyl-N-nitrozomocznik. Po 12 tygodniach od aplikacji karcinogenu szczury, losowo podzielono na cztery grupy: 1) Grupa 1: 12 (22%) osobników, rozwinięty rak gruczołu listwy mleczonej, trening o niskiej intensywności; 2) Grupa 2: 12 (22%) osobników, rozwinięty rak gruczołu listwy mleczonej, trening o średniej intensywności; 3) Grupa 3: 17 (31%) osobników, rozwinięty rak gruczołu listwy mleczonej, trening o wysokiej intensywności; 4) Grupa kontrolna: 14 (25%) rozwinięty rak gruczołu listwy mleczonej, grupa nietrenująca.

Badane zwierzęta zastały poddane 8 tygodniowemu (5 dni w tygodniu) treningowi adaptacyjnemu na bieżni, o intensywności zależnej od badanej grupy. Do badań

wykorzystano 3-stanowiskową, mechaniczną bieżnię dla zwierząt doświadczalnych Exer 3/6 firmy Columbus. Przez kolejne 4 tygodnie (9-12 tydzień) zwierzęta zostały poddane treningowi o stałej intensywności. Liczbę i wielkość rozwijających się zmian oceniono za pomocą USG. Po 24 tygodniach od podania karcinogenu, zwierzęta zostały uśmiercone. Wycięto i zmierzono wszystkie wykryte nowotwory i przerzuty, oraz pobrano krew. Oceny stopnia złośliwości zabezpieczonych zmian nowotworowych, dokonano na podstawie badania histopatologicznego. Reakcje immunohistochemiczne pozwoliły określić poziom proliferacji komórek nowotworowych za pomocą ekspresji antygenów Ki-67 oraz poziom receptorów estrogenowych i progesteronowych za pomocą ekspresji antygenów ER α i PR α . Aktywność apoptotyczną komórek nowotworowych oznaczono za pomocą metody TUNEL. Poziom hormonów płciowych został określony na podstawie gotowych testów VIDAS, zgodnie z zaleceniami producenta.

Metody statystyczne: Uzyskane wyniki badań poddane zostały analizie statystycznej wykorzystując program R w wersji 3.5. Zastosowano: **1)** Test Manna-Whitneya, w celu oceny istotności statystycznej różnicy liczby, objętości guzów, poziomie hormonów i ich receptorów oraz poziomie proliferacji i apoptozy pomiędzy grupą trenującą a grupą kontrolną. **2)** Test Kruskala-Wallisa, w celu oceny istotności statystycznej różnicy liczby, objętości guzów, poziomie hormonów i ich receptorów oraz poziomie proliferacji i apoptozy pomiędzy grupami o różnej intensywności treningu a grupą kontrolną wykorzystano. **3)** Test post-hoc wg metody Conovera, w przypadku istotnych wyników. **4)** Korelację rang Spearman'a, w celu oceny związku poziomu hormonów płciowych z wielkością guzów, aktywnością apoptotyczną i proliferacją w grupie trenującej i grupie kontrolnej oraz w grupach o różnej intensywności treningu i grupie kontrolnej. Test istotności interpretowano w odniesieniu do zwyczajowo przyjmowanego progu $\alpha=0,05$.

Wyniki: Wykazano: **1)** Istotnie niższy poziom ER α i PR α w grupie poddanej treningowi fizycznemu w porównaniu z grupą kontrolną. **2)** Istotnie niższy poziom ER α w grupach o niskim i średnim poziomie intensywności treningu w stosunku do grupy o wysokim poziomie intensywności oraz grupie kontrolnej. **3)** Istotnie niższy poziom PR α w grupie o średnim poziomie intensywności treningu w stosunku do grup o niskim, wysokim poziomie intensywności oraz grupie kontrolnej. **4)** Istotne korelację pomiędzy poziomem estradiolu a proliferacją komórek nowotworowych i aktywnością apoptotyczną w grupie trenującej, niezależnie od intensywności. **5)** Istotną korelację pomiędzy poziomem progesteronu a proliferacją komórek guza, w grupie o niskiej intensywności treningu.

Analiza statystyczna nie wykazała: **1)** Istotnej różnicy średniej liczby guzów przypadających na jednego szczura oraz średniej ich objętości między grupą poddaną treningowi fizycznemu i grupą kontrolną. **2)** Istotnej różnicy poziomu estradiolu i progesteronu między grupą poddaną treningowi fizycznemu i grupą kontrolną. **3)** Istotnej różnicy poziomu proliferacji komórkowej i aktywności apoptotycznej komórek nowotworowych między grupą poddaną treningowi fizycznemu i grupą kontrolną. **4)** Istotnej różnicy średniej liczby guzów przypadającej na szczura oraz średniej ich objętości między grupami poddanymi treningowi fizycznemu o różnej intensywności i grupą kontrolną. **5)** Istotnej różnicy poziomu estradiolu i progesteronu między grupami poddanymi treningowi fizycznemu o różnej intensywności i grupą kontrolną. **6)** Istotnej różnicy poziomu proliferacji komórkowej i aktywności apoptotycznej komórek nowotworowych między grupami poddanymi treningowi fizycznemu o różnej intensywności i grupą kontrolną. **7)** Istotnej korelacji pomiędzy poziomem progesteronu a badanymi parametrami guza i komórek nowotworowych w grupie poddanej treningowi fizycznemu. **8)** Istotnych korelacji pomiędzy poziomem estradiolu a badanymi parametrami guza i komórek nowotworowych w grupach poddanych treningowi fizycznemu o różnym poziomie intensywności. **9)** Istotnego wpływu treningu fizycznego oraz jego intensywności na spadek liczby i objętości guzów nowotworowych u szczurów z wyindukowanym rakiem gruczołu listwy mleczej.

Wnioski: **1)** Trening fizyczny istotnie obniża poziom receptorów estrogenowych α i progesteronowych α , co osłabiając działanie hormonów płciowych może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju raka listwy mleczej u szczurów. **2)** Znaczenie w zmniejszaniu ryzyka rozwoju raka listwy mleczej u szczurów ma trening o niskiej i średniej intensywności, który istotnie wpływa na niższy poziom receptorów estrogenowych α , a dodatkowo trening o średniej intensywności wpływa na obniżenie poziomu receptorów progesteronowych α . **3)** Wyższe wartości proliferacji komórkowej uzyskano dla wyższego poziomu progesteronu w grupie o niskiej intensywności treningu. Trening fizyczny i jego intensywność nie wpływa istotnie na: **1)** Poziom proliferacji komórkowej i aktywność apoptotyczną komórek nowotworowych. **2)** Obniżenie poziomu hormonów płciowych u szczurów z wyindukowanym rakiem gruczołu listwy mleczej. **3)** Poziom progesteronu nie miał wpływu na liczbę i objętość guzów oraz aktywność apoptotyczną komórek nowotworowych. **4)** Poziom estradiolu nie miał wpływu na liczbę i objętość guzów oraz proliferację i aktywność apoptotyczną komórek nowotworowych.

