

# 1. Streszczenie w języku polskim

## WSTĘP

W poszukiwaniu związków o działaniu przeciwnowotworowym dużą uwagę zwraca się na badania dotyczące genisteiny. Wykazano, że genisteina może wykazywać działanie przeciwnowotworowe m.in. poprzez indukowanie apoptozy, wpływ na cykl komórkowy, hamowanie procesu angiogenezy, aktywność antyproliferacyjną. Z drugiej strony istnieją dane potwierdzające pronowotworowe działanie genisteiny, szczególnie w typach nowotworów hormonozależnych. W związku z powyższym nadal nie wiemy komu, w jakich dawkach należy podawać genisteinę, aby osiągnąć pożądany efekt zdrowotny, do końca nieznany jest mechanizm jej działania na etapie inicjacji i progresji procesu nowotworowego. Istotna jest również odpowiedź na pytanie czy stosowanie suplementów zawierających genisteinę w kontekście ryzyka rozwoju choroby nowotworowej, jest dla kobiet bezpieczne. Kolejnym ważnym aspektem jest odpowiedź na pytanie w jaki sposób będzie działała genisteina w formach mikro i nano? Nanocząstki wykazują inną aktywność fizyczną, chemiczną i biologiczną niż makrozwiązki. Należy zaznaczyć, że w piśmiennictwie wciąż brakuje badań z przedstawionego zakresu.

## CEL PRACY

Celem przeprowadzonych badań była ocena wpływu genisteiny w formach nano, mikro i makro na intensywność przebiegu procesu nowotworowego indukowanego 7,12-dimetylobenzo[a]antracenenem u szczurów oraz poznanie mechanizmów tego działania. Dokonano oceny wpływu genisteiny na kinetykę zmian zawartości 3-metyloadeniny, 7-metyloguaniny, 1-metyloguaniny, 1-metyloadenozyny, 7-metyloguanozyny, O-metyloguanozyny, N6-metylo-2'-deoksyguanozyny w moczu szczurów w warunkach procesu nowotworowego. Oznaczono zawartość kwasów tłuszczowych w surowicy krwi szczurów. Dokonano oceny wpływu genisteiny na aktywność  $\Delta 6$ -desaturazy oraz  $\Delta 5$ -desaturazy oraz stopień aterogenności i trombogenności kwasów tłuszczowych w surowicy krwi szczurów. Zbadano wpływ nano, mikro i makrogenisteiny na zawartość kwasów 5-, 12- i 15-hydroksyeikozatetraenowych, kwasów hydroksyoktadekadienowych oraz kwasu 12-hydroksyeikozapentaenowego, jak również zawartość interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 1 (IL-1) oraz metaloproteiny 9 (MMP-9) w surowicy krwi szczurów.

## MATERIAŁ I METODYKA

Materiałem biologicznym do badań były: mocz, surowica krwi oraz guzy pozyskane od samic szczurów szczepu Sprague-Dawley (n=32). Po 10 dniowym okresie adaptacji do warunków eksperymentu zwierzęta zostały losowo podzielone na 4 grupy: zwierzęta pozbawione suplementacji, zwierzęta suplementowane w dawce 0,2 mg/kg m.c. makro, mikro (587±83 nm), bądź nano (92±41 nm) genisteiną. Genisteina zawieszona w 0,4 ml wody, podawana była zwierzętom za pomocą sondy dożołądkowej od 40 dnia życia do 20 tygodnia życia szczurów. W celu zachowania warunków eksperymentalnych, zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały za pomocą sondy dożołądkowej 0,4 ml wody. W celu wywołania nowotworu sutka (*adenocarcinoma*), szczurom podano sondą dożołądkową (DMBA). Do przeprowadzenia badań zastosowano następujące techniki analityczne: chromatografię cieczową z detekcją spektrometrii mas, chromatografię gazową z z detekcją spektrometrii mas, metody immunoenzymatyczne, chromatografię cieczową z detekcją UV, oraz metodę spektrofotometryczną.

## WYNIKI

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że suplementacja zwierząt genisteiną w formie makro, mikro i nano spowodowała wzrost intensywności przebiegu procesu nowotworowego u szczurów. Nanogenisteina stymulowała inicjację procesu nowotworowego, powodowała stymulację wzrostu guzów. Makro i mikrogenisteina powodowała wzrost intensywności proliferacji komórek nowotworowych. Skutkiem suplementacji zwierząt genisteiną był wzrost zawartości 3-metyloadeniny, 7-metyloguaniny, 1-metyloguaniny, 1-metyloadenozyny, 7-metyloguanozyny, O-metyloguanozyny, N6-metylo-2'-deoksyguanozyny w moczu szczurów w warunkach procesu nowotworowego. Suplementacja zwierząt nano, mikro i makrogenisteiną wpływa zarówno na zawartość poszczególnych kwasów tłuszczowych, jak również profil kwasów tłuszczowych w surowicy krwi szczurów traktowanych DMBA. Zwierzęta suplementowane mikro i nanogenisteiną charakteryzowały się istotnie statystycznie wyższą zawartością kwasów: pentadekanowego, heptadekanowego, palmitooleinowego, heksadecenowego, wakcenowego oraz kwasów linolowego, gamma-linolenowego i arachidonowego, w odniesieniu do zwierząt otrzymujących wyłącznie dietę standardową (pozbawionych suplementacji). Wykazano istotnie statystycznie wyższą

zawartość zarówno jednonienasyconych, jak i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (wartość sumaryczna) w surowicy krwi zwierząt suplementowanych mikro i nanogenisteiną, w odniesieniu do zwierząt otrzymujących wyłącznie dietę standardową (pozbawionych suplementacji). Wykazano istotnie statystycznie niższą zawartość 12-HEPE, HODE oraz 12-HETE w surowicy krwi szczurów suplementowanych genisteiną, w odniesieniu do zawartości w/w markerów w surowicy krwi szczurów otrzymujących wyłącznie dietę standardową, pozbawionych suplementacji.

## WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że suplementacja zwierząt nano, mikro i makrogenisteiną miała wpływ zarówno na rozwój procesu nowotworowego, jak również na stężenia wybranych markerów w płynach biologicznych szczurów traktowanych 7,12-dimetylobenzo[a]antracenenem. Poznanie mechanizmów działania genisteiny w oparciu o analizę wybranych biomarkerów wydaje się mieć ogromne znaczenie w ocenie bezpieczeństwa jej stosowania. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w tym kierunku.