

Wpływ ksenobiotyków na aktywność estrogenów

Xenobiotics influence on estrogen activity

Długosz Anna, Stokłosa Anna, Kłodnicka Agnieszka

Katedra i Zakład Toksykologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

W środowisku obecnych jest wiele związków naśladujących działanie estrogenów. Są to zarówno substancje naturalne (fitoestrogeny), jak i syntetyczne (ksenoestrogeny, metaloestrogeny). Liczne ksenobiotyki to induktory, bądź inhibitory różnych enzymów, także tych biorących udział w przemianach estrogenów. Chociaż problem oddziaływania ksenobiotyków na aktywność estrogenów jest mało poznany, szereg przesłanek wskazuje na wagę problemu. Jedną z nich jest osłabienie bądź brak efektów doustnej HTZ u kobiet palących lub dane na temat wpływu estrogenów na toksyczność dioksyn. Na szczególną uwagę zasługuje problem obecności związków estrogennych w kosmetykach. Należy pamiętać, że estrogeny to związki o wysokiej aktywności biologicznej, więc zaburzenia równowagi hormonalnej mogą mieć poważne skutki zdrowotne, z nowotworami włącznie.

W pracy dokonano przeglądu badań dotyczących wpływu czynników egzogennych na aktywność estrogenów i podsumowano aktualny stan wiedzy na ten temat.

Słowa kluczowe: **terapia hormonalna zastępcza – wpływ środków chemicznych / estrogeny – wpływ środków chemicznych / estrogeny – antagoniści i inhibitory / ksenobiotyki – toksykologia / ksenobiotyki, nikotyna – działanie szkodliwe / nowotwory – etiologia chemiczna /**

Summary

Many chemical compounds which imitate estrogens effect are present in the environment. There are natural substances (fitoestrogens), as well as synthetic (xenoestrogens, metaloestrogens) ones. A lot of xenobiotics are induc-tors or inhibitors of enzymes, also those enzymes which take part in estrogens metabolism. However, little is still known about the influence of xenobiotics on estrogens activity, there can be no question of the importance of the problem. One of them are the diminished effects of endogenous estrogens in women smokers, also weakness or lack of oral hormonal replacement therapy (HRT) effect among women smokers, as well as the influence of estrogens on dioxins toxicity. The issue of estrogen compounds presence in cosmetics deserves special attention. It is essential for us to remember, that estrogens are compounds with high biological activity. Thus, hormonal balance disturbance can have serious health consequences, including tumors.

In this research we have attempted to present a review of studies which concern exogenous factors influence on estrogens activity and have summarized current state of knowledge.

Key words: **hormone replacement therapy – methods / estradiol – analogs and derivatives / nictotine – adverse effects / xenoestrogens**

Adres do korespondencji:

Anna Długosz
Katedra i Zakład Toksykologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
50-417 Wrocław, ul. Traugutta 57/59
e-mail: adltox@ak.am.wroc.pl

Otrzymano: 05.04.2007

Zaakceptowano do druku: 12.07.2007

W środowisku człowieka obecnych jest wiele związków zdolnych do wpływania na aktywność estrogenów. Mechanizm tych interakcji jest zróżnicowany. Szereg ekotoksyn wykazuje powinowactwo do receptorów estrogenowych i w ten sposób naśladuje działanie estrogenów. Związki takie nazwano ksenoestrogenami [1, 2]. Wiele ekotoksyn to inhibitory bądź induktory enzymów. W przemiany steroidów zaangażowane są liczne enzymy (hydroksylazy, dehydrogenazy, aromatazy) wrażliwe na związki chemiczne. Inhibitory aromatazy znalazły zastosowanie w leczeniu estrogenozależnego raka sutka [3]. Jeden z podstawowych mechanizmów interakcji ekotoksyn z lekami oparty jest na konkurencyjnym wykorzystaniu enzymów zespołu cytochromu P-450 (CYP). Enzymy CYP biorą udział zarówno w biosyntezie jak i w katabolizmie hormonów steroidowych [4]. Tak więc czynniki środowiskowe mające zdolność do indukowania bądź hamowania aktywności enzymów zaangażowanych w przemiany estrogenów mogą zaburzać równowagę hormonalną. Ponieważ estrogeny to związki o wysokiej aktywności biologicznej, działające już w bardzo niskich stężeniach, zaburzenia na szlakach ich przemian mogą wywoływać poważne konsekwencje, takie jak nowotwory czy choroby endokrynne. Szeroko udokumentowana jest zdolność estrogenów do wywoływania raka sutka [5, 6, 7]. Znany jest także udział wolnych rodników w chemicznej karcynogenezie, własności antyoksydacyjne estrogenów oraz ich zdolność do eliminacji wolnych rodników [8, 9, 10, 11]. Mało poznany jest mechanizm interakcji estrogenów z czynnikami środowiskowymi oparty na naruszeniu równowagi oksydacyjnej, chociaż także wpływ na procesy wolnorodnikowe wydaje się być ważną przyczyną interakcji.

Ksenoestrogeny

Wciąż obserwuje się stały wzrost zapadalności na nowotwory piersi np. w Anglii z 74 przypadków na 100 tys. w roku 1979 do 113 na 100 tys. w roku 2000 [12]. W roku 2000 zarejestrowano w świecie ponad 1 milion nowych zachorowań, najwięcej w Ameryce Płn. [13]. Znaczący wzrost zachorowań na raka sutka u kobiet spowodował szczególne zainteresowanie ksenoestrogenami tj. związkami egzogennymi zdolnymi do oddziaływania na receptor estrogenowy. O tym, że substancje nie mające budowy steroidowej mogą wiązać się z receptorem estrogenowym E α lub E β i imitować działanie pochodnych cykloperhydrofenantrenu, wiedziano od dawna, a koronnym dowodem i jednym z najlepiej poznanych ksenoestrogenów był dietylostilbestrol (DES), składnik m.in. pigułek antykoncepcyjnych, wycofany z powodu działania rakotwórczego. Powszechna obecność w środowisku człowieka ksenoestrogenów i wciąż wzrastająca liczba zachorowań na estrogenozależny nowotwór, jakim jest rak sutka powoduje, że intensywnie badane są zależności między czynnikami ryzyka a zapadalnością na raka piersi. Udowodniono, że palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, niewłaściwe odżywianie i predyspozycje genetyczne to istotne czynniki ryzyka, jednak wciąż najważniejszą przyczyną wydaje się nadmierna ekspozycja na estrogeny [14]. Badania epidemiologiczne obejmujące milion kobiet wykazały zwiększoną zapadalność na nowotwory u stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) [5]. Od lat duże zainteresowanie budzi problem, czy ekotoksyny, które mogą kumulować się w tkance tłuszczowej, również zwierząt, a także w gruczo-

piersiowym, i posiadają własności estrogenowe mogą być przyczyną zwiększonej zapadalności na raka sutka. Badania epidemiologiczne wskazują na czynniki środowiskowe jako ważną przyczynę zachorowań [15]. Ksenoestrogeny mogą dostać się do organizmu człowieka z wodą, pożywieniem, powietrzem (dioksyny). Działanie estrogenne wykazują niektóre chlorowane pestycydy (DDT, dieldrin, lindan), polichlorowane bifenylole, dioksyny, bifenylole i ftalany zawarte w plastikach, detergenty z grupy alkilofenoli (np. nonylofenol), środki przeciwpalne (polibromowe związki organiczne), środki konserwujące o budowie parabenów, związki pochłaniające promienie UV (np. benzofenon) [12].

Ostatnio coraz częściej pojawia się pytanie czy kosmetyki nie stanowią także ważnego czynnika ryzyka, ponieważ w nich również obecne są związki o aktywności estrogenowej. Obserwowany wpływ ekspozycji dermalnej na zaburzenia reprodukcji u organizmów morskich, przez obecne w wodach ksenoestrogeny, potwierdza wagę problemu [16]. Także częstsza lokalizacja nowotworu oraz zmian w gruczole piersiowym (cysty) w obszarze bardziej narażonym na wpływ dezodorantów i środków przeciwpotnych (tzw. obszar UOQ) wskazywałaby na występowanie zależności, jednak obserwacja populacji ludzkiej w tym aspekcie daje rozbieżne wyniki [17, 18]. Powinowactwo do receptora estrogenowego mają także niektóre metale, wyodrębniono więc grupę metaloestrogenów.

Metaloestrogeny

Metale ciężkie takie jak nikiel, kadm, miedź, arsen, selen wypierają cynk z tzw. palców cynkowych receptora estrogenowego wpływając na zdolność wiązania ligandów przez ten receptor i sterowaną estrogenowo ekspresję genów [19, 20]. Do metaloestrogenów zalicza się również związki glinu, obecne m.in. w środkach przeciwpotnych [12].

Substancje estrogenne w kosmetykach

Estrogenową aktywność wykazują parabeny, alkilowe estry kwasu p-hydroksybenzoesowego, stosowane jako środki konserwujące. Aktywny estrogenowo jest także metabolit parabenów, sam kwas p-hydroksybenzoesowy [21]. W komórkach raka piersi stwierdzano obecność parabenów w ilości 20ng/g tkanki [22]. Szereg związków występujących w kosmetykach ma własności genotoksyczne. Należą do nich sole glinu, cyklosiloksany (np. D4), triklosan – środek konserwujący i przeciwbakteryjny, filtry UV i ftalany, także związki naturalne tj. antrachinony zawarte w *Aloe vera* czy prenylnaringenina oraz miroestrol. Własności estrogenowe w testach *in vitro* i *in vivo* wykazują związki pochłaniające promienie UV np. stosowany w kosmetykach benzofenon (Bp-3), oktylo-metoksycynamonian (OMC) i inne (np. 4-MBC, HMS) [12]. Nitrowe pochodne węglowodorów jedno i wielopierścieniowych, składniki perfum, są także aktywne estrogenowo [23].

Fitoestrogeny

Są to związki naturalne wytwarzane przez rośliny, zdolne do oddziaływania na receptor estrogenowy. Fitoestrogeny są zarówno czynnikiem korzyści jak i ryzyka [24]. Ostatnie badania wykazały, że neonatalna ekspozycja na genisteinę indukuje zmiany w macicy i jajnikach podobne do tych po zastosowaniu etinyloestradiolu [25].

Wpływ ksenobiotyków na aktywność estrogenów

Sprzeczne dane na temat fitoestrogenu sojowego genisteiny na rozwój lub prewencję raka sutka skłaniają do wniosku, że własności prewencyjne fitoestrogenów w procesie karcinogenezy są bardziej wynikiem ich zdolności antyoksydacyjnych niż receptorowych, natomiast agonistyczne oddziaływanie na receptor może stymulować proces nowotworowy [12]. Ostatnie badania w Wielkiej Brytanii wskazują, że zwiększona konsumpcja izoflawonów zwiększa ryzyko raka piersi [26].

Ksenoestrogeny i nowotwory

Badania na zwierzętach wskazują, że ksenoestrogeny zwiększają zapadalność na nowotwory piersi u gryzoni [27, 28, 29, 30]. Nie tak jednoznaczne są wyniki badań populacji ludzkiej. Stwierdzano obecność ksenoestrogenów w gruczole piersiowym kobiet, lecz nie wykazywano istotnych różnic u kobiet chorujących na nowotwory i zdrowych [31, 32, 33, 34].

Należy jednak pamiętać, że karcinogeneza jest skutkiem odległym, a sam proces przebiega wielofazowo i wymaga nie tylko udziału inicjatorów karcinogenezy, ale także promotorów. Wciąż niewyjaśnionym problemem są skutki łącznego działania mieszanin a wiadomo, że narażenie populacji ludzkiej to narażenie wieloskładnikowe. Interakcje toksykologiczne mogą mieć charakter potencjacji, czyli potęgowania działania toksycznego przez związek nieaktywny. Niska aktywność estrogenowa większości ksenoestrogenów jest częstym powodem bagatelizowania problemu, jednak nie znamy aktywności mieszanin, a niektóre ksenoestrogeny w odpowiednich dawkach wykazują działanie farmakologiczne 17- β -estradiolu (E2) (pełni agonisci) [12]. Mało poznany jest wpływ ksenoestrogenów na procesy wolnorodnikowe, a to może być ważnym ogniwem w karcinogenezie. Mogą one sprzyjać przemianom do chinonów i zwiększać produkcję wolnych rodników. Tym bardziej, że wolny biodostępny hormon E2 może być źródłem wolnych rodników [35]. W warunkach fizjologicznych receptor estrogenowy (ER) jest wolny lub związany z głównym ligandem 17- β -estradiolem. Po przyłączeniu E2 do receptorów następuje jego aktywacja i powstały kompleks tworzy połączenie w jądrze, co prowadzi do transkrypcji i translacji genów [36, 37].

Nie ulega wątpliwości, że predyspozycje genetyczne związane z genami BRCA1 i BRCA2 są ważnymi czynnikami ryzyka raka piersi. Geny te należą do grupy supersorowych. Ich rola polega na zapobieganiu lub przerywaniu karcinogenezy na poziomie komórkowym. Brak tych genów, mutacja, a więc zanik np. funkcji naprawienia DNA, zwiększa bardzo istotnie ryzyko zachorowania na raka piersi m.in. z powodu braku obrony przed genotoksycznymi zanieczyszczeniami środowiska [38].

Interakcje w fazie biotransformacji

Estradiol w organizmie ulega utlenianiu do estronu, który podlega hydroksylacji w pozycji 16- α (16- α -hydroksyestron) lub pozycji 2 czy 4 (2- lub 4-hydroksyestron).

Wykazano wpływ czynników środowiskowych na biotransformację estradiolu poprzez zwiększenie wytwarzania toksycznego 16- α -hydroksyestronu, kosztem osłabienia przemian do 2-hydroksyestronu. Hydroksylacja w pozycji 2 osłabia działanie estrogenowe, a w pozycji 16 zwiększa [35].

U myszy z nowotworami sutka stwierdzono podwyższony

poziom 16- α -hydroksyestronu w stosunku do myszy opornych na raka. Również w tkance kobiet chorych na raka sutka stwierdzono 5 razy wyższe stężenie 16- α -hydroksyestronu. Czynniki środowiskowe mogą więc wpływać na metabolizm endogennych estrogenów, zmieniając biotransformację czy aktywność enzymów (oksydazy, sulfotransferazy). Mogą one także oddziaływać bezpośrednio na narządy produkujące hormony (gonady, korę nadnerczy) zaburzając syntezę hormonów steroidowych. Niektóre z nich blokują aktywne centra enzymu sulfotransferazy [2]. Wpływ na biotransformację estrogenów mają związki oddziaływujące na enzym aromatazę. Inhibitory aromatazy hamują syntezę estrogenów w organizmie. Znalazły one zastosowanie w terapii raka sutka. Antyestrogenowo działa tamoksyfen, który poza działaniem antagonistycznym jest jednak częściowym agonistą receptora estrogenowego [39]. Pełnym antagonistą jest Fulvestrant. Również inne inhibitory aromatazy (Anastrozole, Letrozole) znalazły zastosowanie w leczeniu raka [3]. Wydaje się, że środowiskowe inhibitory aromatazy mogą być przyczyną interakcji i często obserwowanej lekooporności na stosowaną terapię. Znajomość mechanizmów interakcji wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo oddziaływania ekotoksyn na przemiany hormonów. Pojawiają się także doniesienia o wpływie toksyn środowiskowych na wrażliwość hormonalną komórki. Jansen i wsp. wykazali, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe zwiększają znacząco wrażliwość komórki na estrogeny i progestyny. Mechanizm nie jest związany z działaniem na receptor estrogenowy lecz z 8-krotnym zwiększeniem aktywności transkrypcyjnej receptora jądrowego przez kinazę proteinową i zahamowanie deacetylacji histonu. Podobne działanie wywiera kwas metoksyoctowy (MAA), kwas walproinowy (VPA), czy eter metylowy glikolu (EGME). Badania wskazują, że osoby narażone na te ksenobiotyki np. w przemyśle farb i lakierów i stosujące HTZ mogą paść ofiarą trudnych do przewidzenia interakcji [40].

Dioksyny

Spśród toksyn środowiskowych szczególnie groźne są dioksyny z uwagi na ich wysoką toksyczność [41]. Badania z początku lat 90-tych nie stwierdzały własności estrogenowych 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzodioksyn (TCDD), lecz przeciwnie własności antyestrogenowe.

Kolejne badania wykazały zdolność TCDD do wiązania z receptorem węglowodorów aromatycznych [42]. Udowodniono także wpływ TCDD na reprodukcję m.in. przez obniżenie spermatogenezy, zmianę zachowań seksualnych, spadek płodności, wywoływanie endometrioz, poronień i działanie teratogenne [43]. Podawanie dorosłym żeńskim szczurom TCDD hamowało owulację [44].

Wykazano, że wszystkie te szkodliwe efekty TCDD ulegały wzmagananiu po podaniu egzogennej estrogeny (estradiol cypionate). Nasilał on puchlinę brzuszczą (wodobrzusze) i aktywność wątrobowej węglowodorowej hydrolazy u myszy eksponowanych na TCDD. Również tamoksifen zwiększał toksyczność dioksyn TCDD u myszy. Nasilały się zmiany nowotworowe wątroby, ale nie u osobników po usunięciu jajników, co wskazuje na interakcję TCDD z estrogenami. Dane sugerują, że osobniki żeńskie (szczury) mogą być bardziej wrażliwe na toksyczne skutki dioksyn.

Dalsze badania na szczurach potwierdziły, że egzogenne estrogeny (HECP) zwiększają toksyczność narządową TCDD u szczurów, ale antagonizują ich bezpośredni wpływ na owulację. Mechanizm hamowania przez TCDD owulacji nie jest znany, chociaż uważa się, że może wynikać z bezpośredniego wpływu TCDD na jajniki i hormon luteinizujący LH. Natomiast mechanizm nasilania toksyczności dioksyn przez HTZ związany jest z wpływem hormonów na cytochrom P-450, co powoduje wydłużenie biologicznego okresu półtrwania TCDD [56].

Leki przeciwbólowe

Łoniewski i wsp. badali wpływ hormonalnej terapii zastępczej na parametry farmakokinetyczne paracetamolu u kobiet po całkowitym usunięciu jajników. Wykazano, że krótkoterminowe stosowanie HTZ, z przezskórnie podawanym estradiolem i doustnie stosowanym noretisteronem nie wpływa na farmakokinetykę paracetamolu. Metabolizm paracetamolu jest bowiem niezależny od cytochromu P-450 i to może być powodem braku interakcji z estradiolem. Podobne wyniki uzyskano dla fenazonu i metamizolu [45].

Ginekomastia

Interakcje estrogenów z innymi lekami mogą wywoływać ginekomastię objawiającą się wzrostem gruczołu piersiowego u mężczyzn. Są to te leki, które wpływając na cytochrom P-450 hamują metabolizm estrogenów zwiększając stężenie np. 17- β -estradiolu lub estronu [46]. Hormon E2 traci całkowicie lub częściowo swoją aktywność zależnie od hydroksylacji w pozycji 2, 4, 6a, 15a lub 16a, które to reakcje katalizowane są przez wątrobowe enzymy P-450s. Główny szlak metaboliczny estradiolu to reakcja I fazy polegająca na hydroksylacji pierścienia aromatycznego, gdzie powstaje 2-hydroksyestradiol (2-OHE2), któremu towarzyszy w mniejszych ilościach pochodna 4-hydroksylowa (4-OHE2). Leki wykorzystujące konkurencyjnie enzymy CYP zaangażowane w 2-hydroksylację mogą być potencjalnymi czynnikami wywołującymi ginekomastię [47, 48].

Leki przeciwdepresyjne

Estrogeny mogą także wzmacniać korzystny efekt farmakoterapii przeciwdepresyjnej. Badania na zwierzęcych modelach depresji (test pływania) wskazują na korzystną korelację z typowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Estradiol, etinyloestradiol lecz nie dietylostilbestrol, wzmagają przeciwdepresyjne działanie fluoksetyny i desipraminy. Mechanizm związany jest z wpływem na takie neurotransmitery jak: noradrenalina czy serotonina [49, 50].

Wpływ palenia papierosów

Palenie tytoniu wpływa znacząco na poziom estrogenów. Nałóg ten prowadzi do zmniejszenia stężenia i biodostępności tych hormonów u kobiet, co określono terminem „wypalenie estrogenów” [51].

Zaobserwowano, że palenie tytoniu prowadzi do zaburzeń funkcji gonady żeńskiej poprzez indukowanie niekorzystnych zmian mikrośrodowiska wewnątrzpęcherzykowego. Zjawisko to odpowiedzialne jest prawdopodobnie za częstsze występowanie niepłodności pochodzenia jajnikowego u palaczek,

a także gorsze wyniki leczenia technikami wspomaganego rozrodu u tych kobiet [52]. Substancje zawarte w dymie tytoniowym poza bezpośrednim toksycznym oddziaływaniem na komórki ziarniste jajników powodują inaktywację enzymów steroidogenezy jajnikowej oraz wywołują skurcz drobnych naczyń krwionośnych zaopatrujących pęcherzyki jajnikowe, co upośledza stymulację efektorów przez gonadotropiny [51].

Najbardziej prawdopodobny mechanizm wydaje się być związany z inaktywacją aromatazy komórek ziarnistych przez alkaloidy nikotynowe [52]. Narażenie na dym tytoniowy powoduje stres oksydacyjny w środowisku pęcherzyka jajnikowego. Palenie papierosów przebiega z wytworzeniem i wdechaniem ogromnych ilości wolnych rodników. W rezultacie wzrasta intensywność wolnorodnikowej degradacji białek i lipidów we krwi, czemu towarzyszy spadek antyoksydantów niskocząsteczkowych. U kobiet palących, dużo szybciej dochodzi do menopauzy i szeregu zmian charakterystycznych dla okresu klimakterium. Stan ten spowodowany jest zmniejszeniem stężenia estrogenów w ich organizmie, a także stymulującym wpływem dymu tytoniowego na stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG). Palenie papierosów wywiera efekt antyestrogenowy poprzez indukcję syntezy mało aktywnych katecholowych pochodnych estrogenów przez aktywację toru 2-hydroksylacji estradiolu. Również bezpośredni wpływ degeneracyjny jaki wywierają na oocyty węglowodory aromatyczne zawarte w dymie tytoniowym przyspiesza menopauzę. Wpływ dymu tytoniowego na efekty działania HTZ zależy od drogi podania leku. Udowodniono, że doustna droga podawania HTZ jest najgorszą z możliwych. W zależności od rodzaju wypalanych papierosów, ich liczby a także czasu trwania nałogu, palenie może znacznie zredukować lub nawet całkowicie znieść terapeutyczny efekt doustnie podawanych estrogenów [53]. W przypadku przezskórnej drogi podawania leku nie zaobserwowano tak ogromnego wpływu, ponieważ pozwala ona uniknąć tzw. efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i nie wiąże się z preferencyjną indukcją metabolizmu estradiolu w kierunku nieaktywnych produktów jego 2-hydroksylacji [52].

Mimo intensywnej kampanii antynikotynowej szacuje się, że 30% populacji (USA, Niemcy) to osoby palące [53]. Wcale nie mała jest liczba kobiet palących po menopauzie. Badania na niewielkiej grupie kobiet palących (n=17) po menopauzie i stosujących HTZ nie wykazały korzystnych krótkoterminowych skutków transdermalnej hormonalnej terapii zastępczej w stosunku do niepalących (n=13) [54].

Antyestrogenowy wpływ palenia tytoniu uwidacznia się obniżeniem stężenia estradiolu u palących, jednak nie zawsze na tyle istotnym, aby nie wskazywać również na inne mechanizmy wpływu dymu tytoniowego. Wykazano np., że u palących kobiet przyjmujących doustnie 2 mg/dzień estradiolu wytwarza się 4-hydroksyestradiol, który przekształcający do chiononu może uszkadzać DNA. Wiele danych wskazuje na to, że doustna HTZ u palaczek nie daje oczekiwanych efektów, bo korzystny wpływ hormonów na układ krążenia, objawy menopauzy, czy osteoporozę jest znoszony przez dym tytoniowy [53]. Niektóre badania wskazują na obniżoną przemianę androgenów do estrogenów u palących tytoń. Prawdopodobnie enzymy zespołu aromatazy odpowiedzialne za przemiany są hamowane przez nikotynę [55].

Wpływ ksenobiotyków na aktywność estrogenów

Podsumowując, chociaż wpływ czynników środowiskowych na aktywność estrogenów jest bardzo mało poznany, szereg danych wskazuje na możliwość interakcji i potrzebę badań. W środowisku obecnych jest wiele związków o aktywności estrogenowej. Są to zarówno związki naturalne (fitoestrogeny), jak i syntetyczne (ksenoestrogeny). Pomimo, że ich aktywność biologiczna nie jest tak wysoka jak aktywność estrogenów, nieznanne są skutki ekspozycji łącznej na mieszaniny. Aktywność estrogenową wykazano dla niektórych związków metali i substancji zawartych w kosmetykach. Niekorzystny wpływ dymu tytoniowego na estrogeny (zespół wypalenia estrogenowego) wskazuje, że wpływ czynników środowiskowych na aktywność hormonów nie powinien być bagatelizowany.

Piśmiennictwo

1. Bulayeva N, Watson C. Xenoestrogen-induced ERK-1 and ERK-2 activation via multiple membrane-initiated signaling pathways. *Environ Health Perspect*. 2004, 112, 1481-1487.
2. Długosz A. Estrogenne działanie ksenobiotyków. *Farm Pol*. 1998, 54, 1068-1072.
3. Lønning P. Endocrinology and treatment of breast cancer. *Clin Endocrinol and Metab*. 2004, 18, 1-130.
4. Farmakologia kliniczna: znaczenie w praktyce medycznej. Pod red. Orzechowska-Juzwenko K. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2006.
5. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003, 362, 419-427.
6. Rattenborg T, Gjermansen I, Bonfeld-Jorgensen E. Inhibition of E2-induced expression of BRCA1 by persistent organochlorines. *Breast Cancer Res*. 2002, 4, R12.
7. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, [et al.]. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002, 288, 321-333.
8. Bednarek-Tupikowska G. Antyoksydacyjne właściwości estrogenów. *Ginekol Pol*. 2002, 73, 61-67.
9. Oliński R, Jurgowiak M. Rola reaktywnych form tlenu w procesach mutagenyzy i karcynogenezy. *Post Biochem*. 1999, 45, 50-57.
10. Roszkowski K, Piekutowski K. Wolne rodniki tlenowe. Ochronne działanie witamin antyoksydacyjnych w prewencji i leczeniu nowotworów. *Współcz Onkol*. 1999, 4, 143-144.
11. Subbiah M, Kessel B, Agrawal M, [et al.]. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993, 77, 1095-1097.
12. Darbre P. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006, 20, 121-143.
13. Boyle P, Leon M, Maisonneuve P, [et al.]. Cancer control in women. Up-date 2003. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003, 83, suppl 1, 179-202.
14. Key T, Verkasalo P, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001, 2, 133-140.
15. Lipworth L. Epidemiology of breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1995, 4, 7-30.
16. Matthiessen P. Historical perspective on endocrine disruption in wildlife. *Pure Appl Chem*. 2003, 71, 2197-2206.
17. McGrath K. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev*. 2003, 12, 479-485.
18. Mirick D, Davis S, Thomas D. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002, 94, 1578-1580.
19. Fridman O, Corro L, Herkowitz J. Estradiol uptake, toxicity, metabolism, and adverse effects on cadmium-treated amphibian embryos. *Environ Health Perspect*. 2004, 112, 862-866.
20. Nesatyy V, Ammann A, Rutishauser B, [et al.]. Effect of cadmium on the interaction of 17beta-estradiol with the rainbow trout estrogen receptor. *Environ Sci Technol*. 2006, 40, 1358-1363.
21. Lemini C, Silva G, Timossi C, [et al.]. Estrogenic effects of p-hydroxybenzoic acid in CD1 mice. *Environ Res*. 1997, 75, 130-134.
22. Darbre P, Aljarrah A, Miller W, [et al.]. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004, 24, 5-13.
23. Gomez E, Pillon A, Fenet H, [et al.]. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. *J Toxicol Environ Health A*. 2005, 68, 239-251.
24. Branham W, Dial S, Moland C, [et al.]. Phytoestrogens and mycoestrogens bind to the rat uterine estrogen receptor. *J Nutr*. 2002, 132, 658-664.
25. Nagao T, Yoshimura S, Saito Y, [et al.]. Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein. *Reprod Toxicol*. 2001, 15, 399-411.
26. Grace P, Taylor J, Low Y, [et al.]. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004, 13, 698-708.

27. Acevedo R, Parnell P, Villanueva H, [et al.]. The contribution of hepatic steroid metabolism to serum estradiol and estrone concentrations in non-phenol treated MMTVneu mice and its potential effects on breast cancer incidence and latency. *J Appl Toxicol*. 2005, 25, 339-353.
28. Birnbaum L, Fenton E. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect*. 2003, 111, 389-394.
29. Desaulniers D, Leingartner K, Russo J, [et al.]. Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBs, p,p'-DDT, and p,p'-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environ Health Perspect*. 2001, 109, 739-747.
30. Nesaretnam K, Hales E, Sohail M, [et al.]. 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (TCB) can enhance DMBA-induced mammary carcinogenesis in the rat. *Eur J Cancer*. 1998, 34, 389-393.
31. Gammon M, Wolff M, Neugut A, [et al.]. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002, 11, 686-697.
32. Guttes S, Failing K, Neumann K, [et al.]. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1998, 35, 140-147.
33. Helzlsouer K, Alberg J, Huang H, [et al.]. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999, 8, 525-532.
34. Ibarluzea J, Fernandez M, Santa-Marina L, [et al.]. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control*. 2004, 15, 591-600.
35. Davis D, Telang N, Osborne M, [et al.]. Medical hypothesis: bifunctional genetic-hormonal pathways to breast cancer. *Environ Health Perspect*. 1997, 105, suppl 3, 571-576.
36. Beekman J, Allan G, Tsai S, [et al.]. Transcriptional activation by the estrogen receptor requires a conformational change in the ligand binding domain. *Mol Endocrinol*. 1993, 7, 1266-1274.
37. Parker M, Arbuckle N, Dauvois S, [et al.]. Structure and function of the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci*. 1993, 684, 119-126.
38. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004, 95, 866-871.
39. Jordan V, Gapstur S, Morrow M. Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis, and coronary heart disease. *J Natl Cancer Inst*. 2001, 93, 1449-1457.
40. Jansen M, Nagel S, Miranda P, [et al.]. Short-chain fatty acids enhance nuclear receptor activity through mitogen-activated protein kinase activation and histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004, 101, 7199-7204.
41. Safe S. Modulation of gene expression and endocrine response pathways by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds. *Pharma-col Ther*. 1995, 67, 247-281.
42. Wilson C, Safe S. Mechanisms of ligand-induced aryl hydrocarbon receptor-mediated biochemical and toxic responses. *Toxicol Pathol*. 1998, 26, 657-671.
43. Sharara F, Seifer D, Flaws J. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril*. 1998, 70, 613-622.
44. Li X, Johnson D, Rozman K. Reproductive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female rats: ovulation, hormonal regulation, and possible mechanism(s). *Toxicol Appl Pharmacol*. 1995, 133, 321-327.
45. Łoniewski I, Drożdżik M, Wójcicki M, [i wsp.]. Wpływ hormonalnej sub-sytytuacji na farmakokinetykę paracetamolu u kobiet po obustronnej ovariectomii. *Pol J Endocrinol*. 1997, 48, 123-128.
46. Thompson D, Carter J. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*. 1993, 13, 37-45.
47. Satoh T, Fujita K, Munakata H, [et al.]. Studies on the interactions between drugs and estrogen: analytical method for prediction system of gynecomastia induced by drugs on the inhibitory metabolism of estradiol using *Escherichia coli* coexpressing human CYP3A4 with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Anal Biochem*. 2000, 286, 179-186.
48. Zhu B, Conney A. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis*. 1998, 19, 1-27.
49. Estrada-Camarena E, Fernandez-Guasti A, [et al.]. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*. 2004, 173, 139-145.
50. Rocha B, Fleischer R, Schaeffer J, [et al.]. 17 beta-estradiol-induced anti-depressant-like effect in the forced swim test is absent in estrogen receptor-beta knockout (BERKO) mice. *Psychopharmacology*. 2005, 179, 637-643.
51. Paszkowski T, Wrona W. Hormonalna terapia zastępcza u kobiet uzależnionych od dymu tytoniowego. *Prz Menopauz*. 2005, 4, 68-72.
52. Paszkowski T. Wpływ palenia tytoniu na zawartość estradiolu w przedowulacyjnym płynie pęcherzykowym. *Ginekol Pol*. 2001, 72, 989-992.
53. Mueck A, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2005, 3, 45-54.
54. Allen S, Hatsukami D, Christianson D. Nicotine withdrawal and depressive symptomatology during short-term smoking abstinence: a comparison of postmenopausal women using and not using hormone replacement therapy. *Nicotine Tob Res*. 2003, 5, 49-59.
55. Law M, Cheng R, Hackshaw A, [et al.]. Cigarette smoking, sex hormones and bone density in women. *Eur J Epidemiol*. 1997, 13, 553-558.
56. Petroff B, Gao X, Rozman K, [et al.]. Interaction of estradiol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in an ovulation model: evidence for systemic potentiation and local ovarian effects. *Reprod Toxicol*. 2000, 14, 247-255.