

WPLYW KSENOESTROGENÓW NA MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY

THE INFLUENCE OF XENOESTROGENS ON MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Katarzyna CZUPRYŃSKA, Mariola MARCHLEWICZ, Barbara WISZNIEWSKA

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Pomorskiej Akademii Medycznej
w Szczecinie

Streszczenie: W związku z coraz częściej pojawiającymi się doniesieniami dotyczącymi obniżenia męskiej płodności, wysunięto szereg hipotez dotyczących przyczyn opisywanych zmian. Zmiany te zaczęto łączyć z obecnością w naszym otoczeniu substancji o działaniu hormonalnym – ksenoestrogenów. Podzielono je na grupy, które obejmują zarówno związki wytworzone przez człowieka, jak i te naturalnie występujące w przyrodzie – fitoestrogeny. Ze względu na fakt, że hormony steroidowe mają wpływ nie tylko na układ płciowy, lecz także na rozwój i prawidłowe funkcjonowanie innych tkanek człowieka i zwierząt istnieje potrzeba poznania związków hormonalnie czynnych, ich potencjału, dróg ekspozycji, zdefiniowania dozwolonych dawek i poznania skutków ich długofalowego działania.

Słowa kluczowe: ksenoestrogeny, męski układ płciowy.

Summary: There are many hypotheses on the increase of male infertility. The phenomenon is believed to be connected with the presence of substances with hormonal activity – xenoestrogens in human environment. The substances are divided into two groups: man made substances and components occurring naturally – phytoestrogens. Steroids influence not only male and female reproductive systems but also development and function of another tissue. Therefore, this is very important to list of substances with hormonal activity, their potency of acting, the way of expositions. Moreover, there exist the need to define safe doses for human and to recognize effects of chronic exposition.

Key words: xenoestrogens, male reproductive system.

WSTĘP

W ostatnim dziesięcioleciu pojawiło się wiele doniesień dotyczących obniżenia potencjału rozrodczego mężczyzn [66]. Opisywane przez autorów przypadki dotyczyły przede wszystkim obniżonej liczby plemników w ejakulacie, zaburzeń w budowie

morfologicznej i zmniejszonej ich żywotności [32]. Uwagę zwracają także przypadki podobnych zaburzeń opisywane u wielu żyjących dziko gatunków zwierząt (żółwie, ryby, ptaki, mięczaki wodne i inne), wśród których już od ok. 30 lat obserwuje się różne nieprawidłowości związane z rozrodem: zahamowanie rozwoju embrionów, zaburzenia stosunku płci w populacjach, zmiany zachowań godowych, niepłodność lub niedojrzałość płciowa dorosłych osobników [7,25], a także obojnactwo [32]. Opisane zjawiska zachodzą przede wszystkim u osobników męskich i określane są przez wielu autorów jako feminizacja [66]. Występowanie zjawiska feminizacji dziko żyjących gatunków i problemy rozrodcze człowieka zaczęto wiązać z występującymi w środowisku substancjami chemicznymi o działaniu słabych estrogenów.

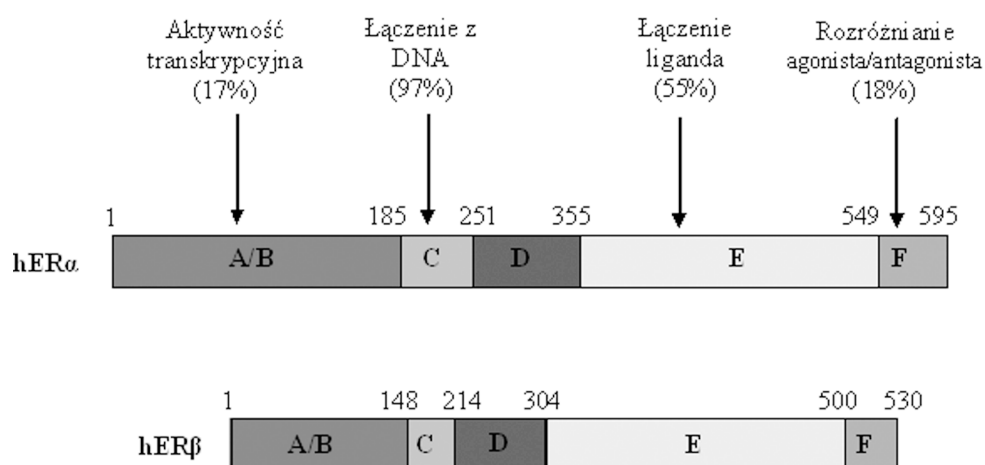
DZIAŁANIE ESTROGENÓW NA ORGANIZM

Estrogeny są steroidowymi hormonami płciowymi występującymi w dużych stężeniach u kobiet w wieku rozrodczym. Również u mężczyzn obserwuje się wysoki poziom tych hormonów, szczególnie w układzie płciowym męskim, relatywnie wyższy niż w surowicy krwi [18]. Prekursorem estrogenów zarówno u kobiet, jak i mężczyzn są androgeny – androstendion i testosteron, które przy udziale aromatazy cytochromu P450 zostają przekształcone do estrogenów. Oba typy hormonów występują w równowadze przesuniętej na korzyść jednego z nich, zależnie od płci osobnika.

Estrogeny, działając na tkanki docelowe poprzez receptory estrogenowe, nie tylko regulują funkcję męskiego układu płciowego, ale mają także wpływ na jego rozwój [74]. Obecnie znane są dwa typy tego receptora, które w zależności od kolejności ich odkrycia nazwano ER α i ER β [33]. Dystrybucja w tkankach i ich powinowactwo do endo- i egzogennych estrogenów są różne [59]. Występują one zarówno w komórkach narządów rozrodczych, jak i w innych m.in. w mózgu czy na osteoklastach.

Receptory estrogenowe są zlokalizowane w jądrze komórek tkanek docelowych. ER składa się z fragmentów zwanych domenami [33,48]. Domena N-końca jest wysoce konserwatywna (90% identycznych sekwencji w ER α i β) (ryc. 1) i odpowiada za przyłączenie się ER do DNA oraz transaktywację genów. Domena C-końca natomiast odpowiada za wiązanie liganda. Pod wpływem liganda (estrogenu) w miejscu wiązania tworzy się dimer receptorowy. Dimeryzacja ER pozwala na zbliżenie się miejsc wiązania liganda, wskutek czego potrzebne jest mniejsze stężenie liganda dla uzyskania efektu. W domenie C-końca znajduje się sekwencja odpowiadająca za tworzenie dimerów receptorowych (dimer ER) [50]. Utworzenie dimeru receptorowego pozwala na wiązanie ER do specyficznej sekwencji DNA zwanej elementem odpowiedzi na estrogen (ERE), która jest zlokalizowana w części promotora genu, co prowadzi do jego aktywacji i ekspresji. W wyniku działania ER dochodzi do aktywacji lub hamowania tych genów, których ekspresja zależna jest od estrogenów [20,27].

Badania wpływu egzogennych hormonów na rozwój oraz funkcję narządów organizmu przeprowadza się na zwierzęcych modelach doświadczalnych. Badania



RYCINA 1. Porównanie homologii domen receptorów ERα i ERβ (wg [33] zmieniony)

prowadzone na samcach transgenicznymy myszy α -ERKO i β -ERKO (z brakiem receptora estrogenowego) wykazują, jak ważny jest odpowiedni poziom estrogenów w czasie rozwoju tych zwierząt [48].

Do 7. tygodnia życia płodowego zawiązek gonad pozostaje niezróżnicowany. Obecność chromosomu Y, a w szczególności zawarty w nim gen SRY (*sex-determining Region Y chromosome*) odpowiada za różnicowanie się zawiązka w jądro. Komórki budujące jądro pochodzą z różnych struktur zarodkowych: komórki Sertoliego wywodzą się z mezodermi listewki płciowej, komórki prapłciowe – prekursorzy spermatogonii z entodermi ściany pęcherzyka żółtkowego, a komórki Leydiga z mezenchymy.

Rozwój gonady indukowany jest hormonami syntetyzowanymi przez gonadę płodową. W rozwoju męskiego układu płciowego biorą udział: hormon antymüllerowski (AMH), testosteron (T) oraz dihydrotestosteron (DHT), powstający z testosteronu w wyniku działania 5α -reduktazy. Początkowo dystrybucja hormonów zachodzi w drodze dyfuzji, rozprzestrzeniają się one lokalnie w miejscu rozwoju układu płciowego.

Hormon antymüllerowski powoduje zanik przewodów Müllera, z których u płodów żeńskich powstają żeńskie drogi płciowe: macica, jajowody i górna część pochwy [53]. AMH syntetyzowany jest przez komórki Sertoliego, a jego produkcja rozpoczyna się już w czasie powstawania listewek płciowych. AMH musi zadziałać, zanim przewody Müllera stracą wrażliwość na jego działanie, co w przypadku płodów ludzkich następuje ok. 8. tygodnia życia płodowego. W tym czasie następuje szereg zmian na poziomie komórkowym i molekularnym. Procesy te obejmują zmiany morfologiczne komórek mezenchymy otaczającej przewody Müllera oraz zmiany destrukcyjne w obrębie błony podstawnej nabłonka przewodów, prowadzące do zmiany położenia niektórych komórek nabłonka i wciskania ich pomiędzy komórki mezenchymy. AMH działa parakrynowo na przewód Müllera, gdyż receptory dla AMH – AMHR II są rozmieszczone na komórkach mezenchymatycznych otaczających przewód. W pierwszym okresie dochodzi do regresji części głowowej i progresji części ogonowej, a następnie do apoptozy komórek całego przewodu [1].

Produkcja AMH jest utrzymana do osiągnięcia dojrzałości płciowej. W momencie urodzenia poziom hormonu jest niski, następnie ulega podwyższeniu w wieku kilku miesięcy i pozostaje na wysokim poziomie aż do uzyskania dojrzałości płciowej [53].

Okolo 8. tygodnia życia płodowego pojawiają się pierwsze komórki Leydiga i szybko proliferują aż do 18. tygodnia. Produkowany przez komórki Leydiga testosteron, w okresie pomiędzy 9.–13. tygodniem życia płodowego, indukuje rozwój przewodów Wolffa i ich różnicowanie się w najądrza, nasieniowody i pęcherzyki nasienne.

Dihydrotestosteron niezbędny jest do różnicowania zewnętrznych narządów płciowych. Jego działanie przypada na 9.–14. tydzień życia płodowego. Działa podobnie jak testosteron poprzez receptory androgenowe (AR), do których ma większe powinowactwo niż testosteron [74].

W gonadzie płodowej mężczyzn i zwierząt estrogeny są syntetyzowane w komórkach Sertoliego [9,66]. Estrogeny działają jako hamujący sygnał zwrotny dla przysadki mózgowej, regulując uwalnianie FSH. FSH z kolei stymuluje uwalnianie estrogenów i AMH, a także stymuluje proliferację komórek Sertoliego [9,60]. Ekspozycja na estrogeny w wysokim stężeniu może prowadzić do hamowania proliferacji komórek Sertoliego, poprzez zmniejszenie uwalniania FSH. Ma to znaczący wpływ na spermatogenezę w gonadzie dojrzałej. Komórki Sertoliego dzielą się bowiem tylko w życiu płodowym, zatem wytworzona ich liczba zapewnia odpowiednie środowisko rozwoju tylko określonej liczbie komórek plemnikotwórczych [64]. Komórki plemnikotwórcze połączone są z komórkami Sertoliego przez cały okres spermatogenezy, dzięki temu możliwe jest przekazywanie hormonów i substancji odżywczych z naczyń krwionośnych przestrzeni interstycjalnych. Komórki Sertoliego synchronizują różnicowanie komórek plemnikotwórczych i spermatogenezę. Zmniejszenie liczby komórek podporowych, indukowane przez estrogeny, musi zatem prowadzić do ograniczenia liczby powstających plemników u dojrzałych osobników.

Jądra powstają na wysokości 10. kręgu piersiowego w bliskim sąsiedztwie śródnercza. Proces ich zstępowania odbywa się między 7. tygodniem życia płodowego a urodzeniem. W 7. tygodniu, z części otrzewnej pokrywającej rozwijające się jądro, różnicuje się jądrawód, a po 8. tygodniu wyrostek pochwoy otrzewnej. W następnym etapie rozwoju powstaje kanał pachwinowy, który kończy się w mosznie. Między 7. a 12. tygodniem odbywa się pierwsza, brzuszna faza zstępowania jąder. Jądrawód skraca się i pociąga jądra w pobliże kanału pachwinowego. Skrócenie jądrawodu zachodzi przez poszerzenie dolnej jego części, co powoduje także powiększenie kanału pachwinowego. Jądra pozostają w pobliżu kanału pachwinowego do 7. miesiąca życia płodowego. W 7. miesiącu zaczyna się pachwinowa faza zstępowania jąder. W wyniku skracania jądrawodu gonady wchodzą do kanału pachwinowego i w końcu do moszny. Skracanie jądrawodu związane jest z jego regresją, spowodowaną utratą części macierzy międzykomórkowej. Dodatkowo przemieszczanie się gonad w kanale pachwinowym jest spowodowane zwiększonym ciśnieniem w jamie brzusznej, co jest związane z rozrostem trzewi [36].

W przypadku podwyższonego stężenia estrogenów dochodzić może do zmniejszenia stężenia AMH, co powodować może niecałkowitą regresję przewodów Müllera i

pozostawienia ich fragmentów w jamie brzusznej [74]. Te stanowią mechaniczną przeszkodę na drodze zstępowania jąder. Statystyki kliniczne wskazują, iż u 97% noworodków płci męskiej oba jądra znajdują się w mosznie.

Estrogeny zmniejszają również proliferację komórek Leydiga [9]. Zredukowana ilość komórek powoduje przede wszystkim mniejsze stężenie testosteronu, co prowadzi do zaburzeń rozwoju przewodów wyprowadzających plemniki i narządów płciowych zewnętrznych (spodzieństwo).

ESTROGENY W ORGANIZMIE MĘŻCZYZNY

Przez wiele lat uważano, iż głównymi hormonami płciowymi u mężczyzn są testosteron i dihydrotestosteron, jednakże od czasu opisanego przypadku mężczyzny z opornością na estrogeny [62] zrozumiano jak ważny jest to hormon w utrzymaniu homeostazy tkanki kostnej, sprawności naczyń wieńcowych i działania osi przysadka - jądro [18]. O rozległości działania estrogenów na organizm mężczyzn może świadczyć dystrybucja receptorów estrogenowych, których obecność potwierdzono w wielu tkankach i narządach.

W układzie nerwowym wykazano obecność tych receptorów w komórkach zarówno nerwowych, jak i glejowych. W życiu płodowym, gdy następuje rozwój tkanki nerwowej, estrogeny odpowiedzialne są za tworzenie neuronów i połączeń między nimi, a także za różnicowanie zależnie od płci tych części mózgu, które są odpowiedzialne za zachowania płciowe [23]. Dlatego znaczną ich ekspresję wykazują komórki hipokampa, gdyż ta właśnie część mózgowia odpowiedzialna jest między innymi za zachowania płciowe i społeczne [16,58]. ER stwierdzono także w komórkach przysadki mózgowej i podwzgórza oraz szyszynki. Obecne są także w korze mózgu, a niektórzy autorzy wskazują na ich rolę w zwiększaniu plastyczności tkanki mózgowej, co ma znaczenie w przypadkach niedotlenienia [43,52]. W wyniku niedotlenienia mózgu dochodzi nie tylko do natychmiastowej degeneracji tkanki mózgowej, ale także do tzw. opóźnionego obumierania neuronów, które odpowiedzialne jest za zwiększenie uszkodzeń mózgu już w czasie ustabilizowanego dopływu tlenu. Związane jest to z podwyższoną produkcją i niekorzystnym działaniem wolnych rodników tlenowych. Rau i wsp. [52] wskazują, że estrogeny jako wymiatacze wolnych rodników hamują degenerację komórek nerwowych po niedotlenieniu, co zapobiega opóźnionemu obumieraniu tych komórek. Obecnie uważa się, iż estrogeny, działając przez ER, są w stanie zapewnić ochronę zarówno przed udarami mózgu, jak i uszkodzeniami wynikającymi z chorób degeneracyjnych, ale tylko w przypadkach wczesnych stadiów choroby. Nie mogą natomiast zregenerować już powstałych uszkodzeń [58,72]. Odkrycie receptorów estrogenowych w korze kojarzeniowej może wskazywać na udział estrogenów w procesach kojarzenia i skupienia. Ich obecność w hipokampie sugeruje natomiast działanie estrogenów na procesy nauki i pamięci długotrwałej. Uważa się, iż estrogeny mają swój udział także w odczuwaniu bólu i innych stanach emocjonalnych [10,23].

Wykazano także immunoekspresję obu typów ER w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym [70], a także w komórkach Purkiniego mózdzku [51].

W układzie immunologicznym ER są również szeroko rozpowszechnione. Udowodniono, iż występują one zarówno w limfocytach, jak i w komórkach dendrytycznych śledziony, a także w komórkach immunokompetentnych innych tkanek: limfocytach Th, limfocytach B, monocytach, makrofagach, komórkach Langerhansa skóry [35,38,39,76]. W komórkach układu immunologicznego estrogeny wpływają na wytwarzanie cytokin prozapalnych, proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek, równowagę między subpopulacjami komórek, wpływają także na ich funkcje [46,65]. Udowodniono hamujący wpływ estrogenów na proliferację limfocytów T w grasicy i B w szpiku kostnym [31].

W wątrobie estrogeny wpływają na proliferację cholangiocyty, co ma zasadnicze znaczenie w procesie regeneracji nabłonka wyścielającego drogi wyprowadzające żółć [3].

Udowodniono korzystny wpływ estrogenów na serce i naczynia wieńcowe. Działają one nie tylko poprzez receptory estrogenowe, ale także wskutek obniżenia poziomu cholesterolu. Wpływają na ścianę naczyń krwionośnych, płytki krwi, koagulację i produkcję czynników zapalnych [23]. Receptory estrogenowe znaleziono zarówno w kardiomiocytach, jak i w fibroblastach, gdzie stymulują wzrost dzielących się komórek. W komórkach mięśnia sercowego szybkie efekty działania estrogenów opierają się na zmianie aktywności kanałów jonowych, natomiast efekty długotrwałe działania fizjologicznych stężeń estrogenów polegają na zwiększeniu ekspresji syntazy tlenu azotu zarówno w kardiomiocytach, jak i w komórkach śródbłonka naczyń. Innym efektem jest działanie prozapalne i zwiększenie zagrożenia arytmią [13].

Kolejnym układem, którego prawidłowa morfologia i funkcja zależne są od estrogenów, jest układ szkieletowy. Wykazano ekspresję mRNA dla obu typów ER zarówno w tkance kostnej, jak i w chrząstce. Poprzez ER w osteoblastach estrogeny wpływają na mineralizację tkanki kostnej, co zostało wykorzystane w zapobieganiu osteoporozie, gdyż odpowiedni poziom estrogenów zapobiega utracie wapnia i w ten sposób powoduje utrzymanie właściwej gęstości kości [5]. Receptory estrogenowe znaleziono także w komórkach chrząstek nasadowych kości długich. W czasie dojrzewania płciowego podwyższony poziom estrogenów powoduje zwiększenie stężenia hormonu wzrostu (GH), co prowadzi do wystąpienia tzw. skoku pokwitaniowego. Ten okres intensywnego wzrostu dziecka jest wcześniejszy u dziewcząt niż u chłopców, co jest związane z szybszym osiągnięciem, przez dziewczęta, odpowiedniego poziomu estrogenów potrzebnego do zainicjowania tego procesu. Wysoki poziom estrogenów stymuluje w tym samym czasie powstanie naczyń krwionośnych, które penetrują chrząstki nasadowe, dostarczając do nich tlen, substancje nieorganiczne oraz przyczyniają się do napływu komórek różnicujących się w osteoblasty. Powoduje to mineralizację macierzy chrzęstnej, a w końcowym efekcie formowanie kości [19,26]. Kostnienie chrząstek nasadowych kości długich kończy się w okresie osiągnięcia dojrzałości płciowej i jest to moment, w którym ustala się wzrost.

Jak wykazały badania doświadczalne przeprowadzone na myszach, estrogeny, działając przez ER, stymulują rozwój pęcherzyków płucnych w czasie embriogenezy.

Wpływają nie tylko na wzrost liczby pęcherzyków, a więc na wytworzenie odpowiedniej powierzchni oddechowej, ale także na regenerację uszkodzonych pęcherzyków [40,47].

Estrogeny uważa się także za hormony odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie męskiego układu płciowego i płodność mężczyzn. Regulują one zarówno rozwój układu płciowego męskiego, jak i funkcję jąder oraz innych narządów płciowych u dojrzałych mężczyzn, a także odpowiadają za wytworzenie męskich zachowań płciowych [18]. Mają wpływ na przebieg spermatogenezy i resorpcję płynu kanalikowego w przewodnikach odprowadzających [11,77]. W sieci jądra szczura poziom estradiolu jest dwu – trzykrotnie wyższy niż w surowicy krwi. Również u innych zwierząt stężenie estrogenów w tej części jądra jest wyższe niż w surowicy krwi i może się różnić u poszczególnych gatunków zwierząt [14,28]. Także synteza niektórych białek w komórkach nabłonka najądrza regulowana jest przez estrogeny. O rozległości ich działania w męskim układzie płciowym świadczy dystrybucja receptorów estrogenowych (tab. 1) [11,14,29,49].

Jak przedstawiono powyżej, estrogeny wykazują szerokie spektrum działania w organizmie mężczyzn, a każda ingerencja substancji obcych o działaniu podobnym do estrogenów może zaburzyć naturalną równowagę hormonalną. Konsekwencją zwiększenia stężenia estrogenów do poziomu ponadfizjologicznego może być zmiana funkcji wielu układów, w tym męskiego układu płciowego.

TABELA 1. Rozmieszczenie ER α i ER β w układzie płciowym męskim na różnych etapach rozwoju

Narząd męskiego układu płciowego	Płodowe		Noworodkowe		Dojrzałe	
	ER α	ER β	ER α	ER β	ER α	ER β
Komórki Leydiga	+	++	++	++	+/-	++
Komórki Sertoliego	--	++	--	++	--	++
Przewodniki odprowadzające	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Komórki plemnikotwórcze	--	+++	--	++	--	+++
Komórki nabłonkowe najądrza	--	++	--	++	--	+++
Nasieniowód	--	++	--	++	--	+++
Pęcherzyk nasienny	?	?	+	++	+	++
Prostata	?	?	+	++	+	+++

+ słaba ekspresja, ++ średnia ekspresja, +++ silna ekspresja, -- brak ekspresji, +/- nie wszystkie komórki tego samego typu są ER pozytywne [11,28]

Już w latach trzydziestych XX wieku znano substancje środowiskowe, które w swoim działaniu przypominały naturalny estrogen – 17β -estradiol. Związki te określa się jako ksenoestrogeny – estrogeny obcego pochodzenia (gr. *xeno* – obcy). Substancje o działaniu słabych estrogenów znaleziono zarówno wśród związków wytworzonych przez człowieka, jak i wśród związków naturalnie występujących w przyrodzie. Obecnie możemy wyróżnić 4 kategorie substancji chemicznych, w których występują związki o działaniu słabych estrogenów [6]:

- ◆ produkty przemysłowe (farby, polichlorowane fenole i inne);
- ◆ substancje stosowane w rolnictwie (środki ochrony roślin, dodatki paszowe);
- ◆ farmaceutyki (środki antykoncepcyjne, inne leki hormonalne);
- ◆ składniki diety (mięso, niektóre rośliny jadalne).

KSENOESTROGENY STOSOWANE W PRZEMYSŁE

Do związków o działaniu słabych estrogenów należą przede wszystkim organochloryny (wśród nich fenole): nonylfenol, bisfenol A, oktylfenol [4,68] oraz ich pochodne. Są one często stosowane w przemyśle, głównie do tworzenia związków bardziej złożonych, które wchodzi w skład farb, lakierów, substancji pokrywających wewnątrz m.in. puszki z żywnością, wielu rodzajów plastików, a także wykorzystywane są w produkcji środków kosmetycznych – perfum, dezodorantów, szamponów [6,61,69]. Opisuje się już setki zastosowań dla tych związków, a rozwój przemysłu wciąż dostarcza nowych sposobów na ich wykorzystanie. Organochloryny długo utrzymują się w środowisku i ulegają kumulacji w tkance tłuszczowej, co zwiększa potencjał i czas działania tych związków na organizm. Wykazano ich obecność w łańcuchach troficznych wielu biocenoz, również w populacjach ludzkich, np. u Eskimosów [4], których podstawą egzystencji jest łowiectwo i rybołówstwo. Organochloryny stwierdzono w mięsie ryb i fok.

KSENOESTROGENY STOSOWANE W ROLNICTWIE

Ksenoestrogeny stosowane w rolnictwie to w większości pestycydy. Szczególnie dobrze udokumentowane jest działanie DDT i jego metabolitu DDE. Środek ten był szeroko stosowany od lat czterdziestych XX wieku w rolnictwie, a także w leśnictwie i do użytku domowego. Mimo iż zakazano jego używania już w latach 70. minionego wieku, w krajach tropikalnych jest on nadal używany, a resztki tego środka nadal krążą w środowisku, stwarzając tym samym realne zagrożenie [54,55]. Udowodniono, iż DDT wykazuje właściwości estrogenowe, natomiast jego metabolit DDE właściwości anti-androgenowe. Ekspozycja na ten związek powodowała m.in. feminizację zwierząt laboratoryjnych [67]. Opisano także wiele przypadków nieprawidłowości u dziko żyjących zwierząt po ekspozycji na DDT, m.in. zaburzenia rozwoju piskląt ptaków oraz feminizację lub obojność ryb żyjących w wodach skażonych resztkami pestycydów. Wskazuje to, że związki te krążą w łańcuchach pokarmowych [4,7]. Drugą kategorię wykorzystywanych w rolnictwie

związków stanowią hormony. Stosowane są przede wszystkim pochodne hormonów steroidowych. Do lat 90. ubiegłego wieku, w Europie często stosowaną praktyką w hodowli zwierząt mięsnych, w szczególności bydła, było podawanie paszy z domieszką estrogenów [6]. Podaje się, iż w Stanach Zjednoczonych farmaceutyki o działaniu estrogenów czy testosteronu nadal są stosowane w hodowli bydła rzeźnego, a odsetek dużych gospodarstw hodowlanych, które stosują hormony do pobudzenia przyrostu masy mięśniowej zwierząt, określa się na 99% [63]. Część hormonów, które nie zostały zmetabolizowane w tkankach, przedostawała się wraz z odchodami do gleby, a następnie także do rzek, powodując zmiany hormonalne wśród żyjących tam organizmów, przede wszystkim ryb [7,12]. Z hodowlą związane są też ksenoestrogeny zawarte w mięsie. Obecnie uważa się, że substancje hormonalnie czynne zawarte w mięsie nie stanowią zagrożenia po spożyciu, gdyż karmienie zwierząt hormonami kończy się na kilka dni przed planowanym uśmierceniem [17]. Mięso jednak zawiera estry estrogenowe kwasów tłuszczowych, które są metabolitami estrogenów i mogą stanowić źródło substancji czynnych hormonalnie, szczególnie aktywnych po doustnym podaniu [63].

LEKI

Dobrze zbadaną grupę ksenoestrogenów stanowią leki. Najbardziej znanym jest diethylstilbestrol (DES). Odkryty w 1938 r. syntetyczny estrogen był tani w produkcji, stabilny i aktywny po doustnym podaniu. W medycynie stosowano go w ramach hormonalnej terapii zastępczej, hamowania laktacji, antykoncepcji, podtrzymaniu ciąży, terapii raka prostaty. W hodowli podawany był do stymulacji wzrostu bydła. Jest odporny na rozkład i ulega akumulacji [22].

Mimo iż badania kliniczne przeprowadzone w latach 50. ubiegłego wieku wykazały, iż DES jest nieskuteczny w podtrzymywaniu ciąży, stosowano go nadal aż do wczesnych lat 70. Podaje się, iż ok. 5–10 milionów mieszkańców Stanów Zjednoczonych Ameryki w różnym okresie życia postnatalnego było ekspozowanych na działanie DES (matki DES) lub było ekspozowanych na ten środek w okresie prenatalnym (dzieci DES) [22]. Bogata dokumentacja badań kobiet i ich nowo narodzonych dzieci ukazuje działanie leku na płód. U synów kobiet stosujących DES w czasie ciąży zaobserwowano wiele nieprawidłowości dotyczących układu płciowego. Najczęstsze z nich to: cysty najądrza, spodziectwo, hiperplazja jąder [8,24]. Doniesienia na temat zmian ilościowych i jakościowych plemników u mężczyzn (synów DES) są sprzeczne, co związane jest przypuszczalnie z niemożliwością ustalenia, czy matki nie zażywały także innych leków. Nieprawidłowości układu płciowego obserwowano także u córek matek stosujących DES w czasie ciąży [22].

Oprócz tego istnieją dane dotyczące zmian w układzie immunologicznym zwierząt laboratoryjnych. Najczęstsze z nich to atrofia śledziony i grasicy oraz spadek populacji limfocytów Th. W badaniach populacji ludzkiej narażonej na DES nie zaobserwowano podobnych zmian, lecz można spodziewać się zwiększonej liczby zachorowań na choroby autoimmunologiczne w wieku późniejszym [22].

Kolejnym źródłem ksenoestrogenów mogą być metabolity leków stosowanych w doustnej terapii antykoncepcyjnej kobiet, które wraz ze ściekami komunalnymi mogą przedostawać się do wód. Obecnie stosowane preparaty antykoncepcyjne zawierają, co prawda niewielkie ilości E2 i progesteronu, lecz preparaty starszych generacji zawierały dość znaczne ilości tych hormonów. To właśnie resztki tych preparatów, krążące jeszcze w środowisku, mogą stanowić zagrożenie jako związki czynne hormonalnie. W piśmiennictwie znaleźć można wiele publikacji dotyczących zawartości związków czynnych hormonalnie w ściekach komunalnych, a także pochodzących z farm hodowlanych oraz ich wpływu na biocenozy wodne [12,63]. W tej sytuacji istnieje realne zagrożenie przedostania się tych substancji do wód gruntowych, a z nimi do wody pitnej.

ESTROGENY ZAWARTE W ŻYWNOŚCI – FITOESTROGENY

Kolejną kategorią ksenoestrogenów są estrogeny pochodzące z żywności. Do tej grupy zaliczamy substancje zawarte w mięsie, o działaniu słabych estrogenów, resztki pestycydów na owocach i warzywach, a także tworzywa używane do pakowania żywności oraz produkty zawierające grzyby (mykoestrogeny) [6,45]. Największą grupę ksenoestrogenów pochodzących z żywności stanowią jednakże związki naturalnie występujące w roślinach – fitoestrogeny, które mogą naśladować działanie 17 β -estradiolu.

Już w latach 20. ubiegłego wieku opisywano pierwsze rośliny, których składniki wykazywały działanie podobne do estrogenów. Pochodne tych estrogenów zidentyfikowano w moczu człowieka w 1982 r. [45].

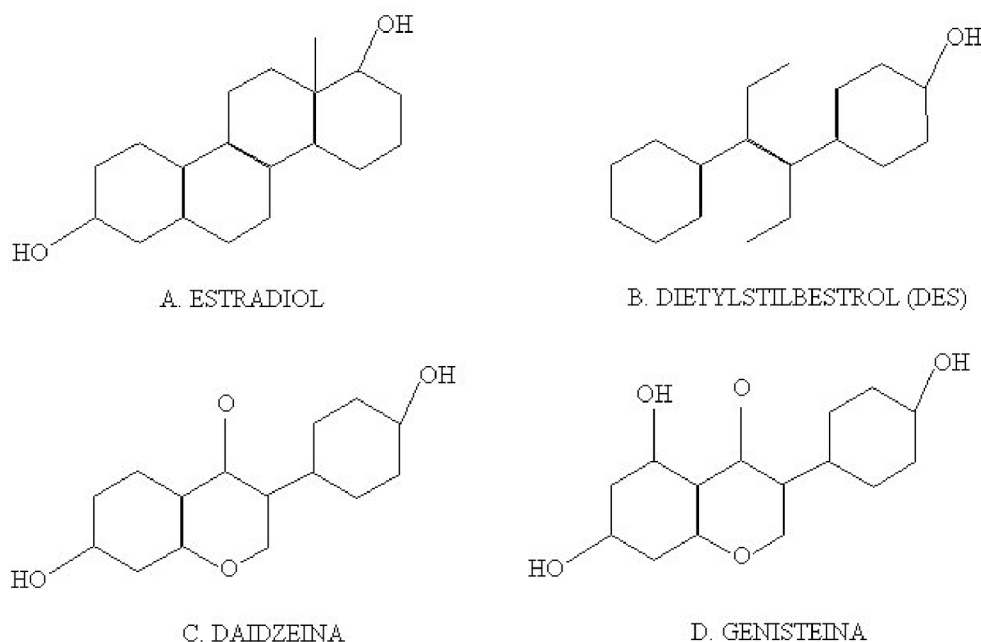
Występują 3 główne grupy fitoestrogenów: izoflawony, kumestany i lignany. Wszystkie te związki występują w roślinach lub nasionach roślin (tab. 2) [34,45,59].

Związki te nie ulegają biokumulacji w tkankach organizmu, a ich potencjał hormonalny jest różny [37,44,75]. Z przeprowadzonych badań wynika, iż jest on o kilka rzędów wielkości niższy niż 17 β -estradiolu, jednakże przy stałej lub długotrwałej ekspozycji wpływ tych związków na zdrowie nie może być lekceważony. U osób ekspozowanych na podwyższone dawki fitoestrogenów, ich stężenie może osiągnąć wartość nawet 20 tysięcy razy wyższą niż endogennych estrogenów [59].

Działanie ksenoestrogenów polega przede wszystkim na interakcji z receptorem estrogenowym. Przyłączenie izoflawonów do ER jest możliwe, gdyż w przewodzie

TABELA 2. Zawartość fitoestrogenów w roślinach i produktach roślinnych

Izoflawony	Lignany	Kumestany
Soja i produkty sojowe (tofu, sos sojowy, mleko, mąka), pszenica i kielki pszenicy, ryż, owies, produkty pełnoziarniste, orzechy	Wiśnie, jabłka, gruszki, ziarno słonecznika, marchew, cebula i czosnek, oleje roślinne, także oliwa z oliwek	Koniczyna alfa-alfa, śruta sojowa



RYCINA 2. Porównanie budowy chemicznej endogennych (A) i egzogennych estrogenów (B, C, D)

pokarmowym, w wyniku działania flory bakteryjnej, dochodzi do zmiany konformacji, stąd związek swoją budową przypomina estrogeny („pasuje” do domeny receptorowej wiążącej ligand) (ryc. 2) [21,25,44,45,75]. Tak zmienione izoflawony przedostają się do naczyń krwionośnych, gdzie mogą osiągnąć stężenie kilkakrotnie wyższe niż endogenne estrogeny.

Część fitohormonów ulega glukuronizacji w wątrobie i jest eliminowana z organizmu m.in. z moczem [57,59].

Almstrup i wsp. [2] wykazali, iż związki te mogą wpływać na komórki drogą inną niż przyłączanie do ER. Opisali oni działanie izoflawonów na aromatazę cytochromu P450, enzymu odpowiedzialnego za konwersję androgenów do estrogenów. Reakcja aromatyzacji testosteronu odpowiada za produkcję estrogenów w tkankach innych niż gruczoły płciowe i jest głównym szlakiem wytwarzania estrogenów u mężczyzn i kobiet po menopauzie. Fitoestrogeny w śladowych ilościach hamowały aktywność enzymu (działały jak anty-estrogeny), natomiast w dużych stężeniach działały jak typowe estrogeny [2].

Inną hipotezą tłumaczącą działanie fitoestrogenów jest zaburzenie aktywności enzymów, biorących udział w syntezie hormonów steroidowych [25,60]. Pojawiły się także doniesienia mówiące, iż część efektów obserwowanych w populacjach nie jest skutkiem „estrogenowego” działania ksenoestrogenów, ale wynika z ich działania jako słabych anty-androgenów, blokujących powstawanie testosteronu [2].

Dostępna wiedza na temat ksenoestrogenów, a w szczególności izoflawonów skłoniła wielu autorów do wysunięcia tezy, iż opisywane nieprawidłowości dotyczące zaburzeń funkcji rozrodczych związane są ze spożyciem izoflawonów [32,37].

Przeprowadzono wiele badań epidemiologicznych i klinicznych, także na modelach zwierzęcych, ukazujących wpływ izoflawonów na liczbę plemników. Uzyskane dane są sprzeczne, albo wskazują na brak powiązań pomiędzy spożyciem izoflawonów a liczbą plemników. Zaobserwowano także spadek poziomu testosteronu i DHT po ekspozycji na izoflawony [55,71]. Oprócz tego, opisano zwiększony odsetek zachorowań na nowotwory jąder, przypuszczalnie jako efekt ekspozycji na ksenoestrogeny [32,67]. Zauważono natomiast hamujący wpływ izoflawonów na proliferację komórek raka prostaty [56].

Znacznie poważniejsze konsekwencje pociąga za sobą ekspozycja na fitoestrogeny płodów płci męskiej w okresie prenatalnym. Obserwacje McLachlana [41] ukazują, iż substancje o słabym działaniu estrogenowym w okresie prenatalnym mogą powodować nieprawidłowości rozwojowe narządów płciowych, takie jak: niezstąpienie jąder, cysty najądrza, pozostałości przewodów Müllera. Dodatkowo mogą wystąpić poważne zmiany w samej gonadzie: przeprogramowanie funkcji komórek Sertoliego i Leydiga, spadek wagi jąder i ilości komórek plemnikotwórczych, zmiany w kanalikach nasiennych, a także podwyższona ilość komórek germinalnych apoptotycznych [41]. Zmiany te występują z różnym nasileniem w zależności od dawki i czasu ekspozycji [8].

Jednakże fitoestrogeny to nie tylko zaburzenia funkcji płciowych. Opublikowano szereg prac ukazujących korzystny wpływ fitoestrogenów na organizm ludzki. Pozytywne działanie tych substancji związane jest przede wszystkim z ich właściwościami antyoksydacyjnymi, obniżaniem poziomu cholesterolu, hamowaniem powstawania zakrzepów i zwiększeniem elastyczności naczyń oraz hamowaniem angiogenezy. To ostatnie zjawisko jest korzystne w przebiegu leczenia nowotworów [25,71].

W piśmiennictwie można znaleźć wiele artykułów opisujących działanie protekcyjne izoflawonów, które zaobserwowano u kobiet: przeciwdziałanie osteoporozie i zmniejszenie ryzyka raka piersi [25,45].

Produkty pochodzenia sojowego znalazły także zastosowanie w hormonalnej terapii zastępczej. Udowodniono, że redukują częstotliwość „uderzeń gorąca” i innych symptomów klimakterium [15,20]. Obecnie w Stanach Zjednoczonych rynek suplementów, zawierających związki estrogenowe pochodzenia roślinnego, szacuje się na 100 milionów dolarów rocznie [34].

Oprócz kobiet, spożywających znaczne ilości soi, niezależnie czy to w postaci gotowych suplementów, czy wskutek zmiany diety na wegetariańską, duże ilości potencjalnie estrogenowych substancji spożywają dzieci w okresach największej wrażliwości. Dotyczy to przede wszystkim odżywek dla niemowląt z nietolerancją białek zwierzęcych, a także dzieci karmionych piersią, których matki spożywają znaczne ilości fitoestrogenów w diecie. Istnieją eksperymenty na modelach zwierzęcych mówiące o niekorzystnym wpływie matczyne poziomu ksenoestrogenów na karmione niemowlę [7,73].

Obecnie dostępnych jest wiele preparatów spożywczych, zawierających domieszki protein i innych substancji pochodzenia sojowego, przeznaczonych dla niemowląt. Szacuje się, iż w Stanach Zjednoczonych ok. 36% dzieci (ok. 1,4 mln) rocznie spożywa odżywkę przez różny okres, do ukończenia pierwszego roku życia [42]. Podaje się, że u dzieci spożywających odżywkę na bazie izoflawonów obserwuje się ok. 1000 razy wyższe stężenie estrogenów niż u ich rówieśników karmionych mlekiem matek stosujących dietę sojową [69]. Oznacza to, że przekazywanie izoflawonów z mlekiem

matki stanowi mniejsze ryzyko niż podawanie ich w odżywkach. Ponadto, stężenie izoflawonów w osoczu niemowląt karmionych odżywkami było 13–22 tysięcy razy wyższe niż estradiolu. Nie opisano jednak żadnych objawów klinicznych tego zjawiska [42], uznano bowiem, że brak objawów wiąże się z nieprzyswajalnością tych związków w układzie pokarmowym niemowlęcia. Irvine i wsp. [30] obalili jednak tę tezę. W przeprowadzonym eksperymencie badali ilość wydalanych z moczem izoflawonów, pochodzących z odżywek. Wyniki ich badań wskazują, że dzieci od 4. miesiąca życia są w stanie trawić i przyswajać izoflawony, na poziomie podobnym jak osoby dorosłe [30]. Mimo że nie ma przekonujących dowodów wpływu tej wczesnej ekspozycji na późniejszy rozwój dzieci, to biorąc pod uwagę, iż okres niemowlęctwa jest okresem podwyższonej wrażliwości na estrogeny, prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w okresie dojrzłym należy uznać za prawdopodobne.

PODSUMOWANIE

W związku z rozwojem cywilizacji, zmianą stylu życia i przyzwyczajęń, zagrożenie ekspozycją na substancje o słabym działaniu hormonalnym znacznie wzrasta. Opisano wiele związków zarówno wytworzonych przez człowieka, jak i występujących naturalnie, które mogą naśladować, antagonizować czy maskować działanie hormonów. Zanotowano także wiele przypadków nieprawidłowości, których etiologii można doszukiwać się w ekspozycji na związki czynne hormonalnie. Badania doświadczalne na zwierzętach wskazują, jak poważne skutki może wywołać zakłócenie równowagi hormonów steroidowych w organizmie. Nie znamy okresów, w których ekspozycja na związki hormonalnie czynne byłaby bezpieczna. Udowodniono, że zarówno ekspozycja w okresie płodowym, dzieciństwa, dojrzewania, jak i życiu dorosłym może doprowadzić do niepożądanych zmian w organizmie. Zmiany te nie obejmują tylko nieprawidłowości w układzie płciowym, prowadzących do zaburzeń płodności czy nowotworów gonad i dróg płciowych, ale działanie ksenoestrogenów znacznie wykracza poza układ płciowy. Ze względu na szerokie rozpowszechnienie receptorów estrogenowych, ksenoestrogeny są w stanie wywoływać działania niepożądane niemal we wszystkich tkankach i narządach. Dlatego niekontrolowana ekspozycja na ksenoestrogeny może być poważnym zagrożeniem dla zdrowia i życia człowieka oraz zwierząt.

Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych szczegółowych badań, nad wpływem tych substancji na środowisko. Badania powinny również dotyczyć poznania potencjału estrogenowego związków chemicznych i określenia bezpiecznych dawek, których pochłonięcie nie spowoduje niekorzystnych zmian w organizmie. Badaniom biologicznym i analizom chemicznym powinny także towarzyszyć prace nad rozwiązaniami prawnymi problemu zawartości ksenoestrogenów i ksenoandrogenów w żywności. Istnieje pilna potrzeba zmiany międzynarodowych regulacji prawnych dotyczących produkcji mięsa z udziałem pasz zawierających dodatki hormonalne, stosowania związków chemicznych o udowodnionym potencjale hormonalnym w przemyśle, a także przepisów prawnych dotyczących obiegu ścieków.

PIŚMIENNICTWO

- [1] ALLARD S, ADIN P, GOUEDARD L, DI CLEMENTE N, JOSSO N, OGREBIN-CRIST MC, PICRD JY, XAVIER F. Molecular mechanisms of hormone-mediated Müllerian duct regression: involvement of beta-catenin. *Development* 2000; **127**: 3349–3360.
- [2] ALMSTRUP K, FERNANDEZ MF, PETERSEN JH, OLEA N, SKAKKEBEAK NE, LEFFERS H. Dual effects of phytoestrogens in U-shaped dose-response curves. *Environ Health Perspec* 2002; **110**: 743–748.
- [3] ALVARO D, MANCINO MG, ONORI P, FRANCHITTO A, ALPINI G, FRANCIS H, GLASER S, GAUDIO E. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 3537–3545.
- [4] ANAS MK, GUILLEMETTE C, AYOTTE P, PEREG D, GIGUERE F, BAILEY JL. In utero and lactational exposure to an environmentally relevant organochlorine mixture disrupts reproductive development and function in male rats. *Biol Reprod* 2005; **73**: 414–426.
- [5] ANDERSON JJB, CHEM X, BOASS A, SYMONS M, KOHLMEIER M, RENNER JB, GARNER SC. Soy isoflavones: no effects on Bone Mineral Content and Bone Mineral Density in healthy, menstruating young adult women after one year. *J Am Coll Nutr* 2002; **21**: 388–393.
- [6] ANDERSSON AM, SKAKKEBAEK NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 1999; **140**: 477–485.
- [7] ARAVINDAKSHAN J, GREGORY M, MARCOGLIESE DJ, FOURNIER M, CYR DG. Consumption of xenoestrogen – contaminated fish during lactation alters adult male reproductive function. *Toxicol Sci* 2004; **81**: 179–189.
- [8] ATANASSOWA N, MCKINNEL C, WALKER M, TURNER KJ, FISHER JS, MORLEY M, MILLAR MR, GROOME NP, SHARPE RM. Permanent effects of neonatal estrogen exposure in rats on reproductive hormone levels, Sertoli cell number, and the efficiency of spermatogenesis in adulthood. *Endocrinology* 1999; **140**: 5364–5373.
- [9] BAKER PJ, O'SHAUGHNESSY PJ. Role of gonadotrophins in regulating numbers of Leydig and Sertoli cells during fetal and postnatal development in mice. *Reproduction* 2001; **122**: 227–234.
- [10] BELCHER SM, ZSARNOVSZKY A. Estrogenic actions in the brain: estrogen, phytoestrogens, and rapid intracellular signaling mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; **299**: 408–414.
- [11] BILIŃSKA B, WISZNIEWSKA B, KOSINIAK-KAMYSZ K, KOTULA-BALAK M, GANCARCZYK M, HEJMEJ A, SADOWSKA J, MARCHLEWICZ M, KOLASA A, WENDA-RÓŻEWICKA L. Hormonal status of male reproductive system: androgens and estrogens in the testis and epididymis. *In vivo and in vitro* approaches. *Reprod Biol* 2006; **4**, suppl 1: 43–58.
- [12] BRIAN JV, HARRIS CA, SCHOLZE M, BACKHAUS T, BOOYP, LAMOREE M, POJANA G, JONKERS N, RUNNALLS T, BONFA A, MARCOMINI A, SUMPTER JP. Accurate prediction of response of freshwater fish to a mixture of estrogenic chemicals. *Environ Health Perspec* 2005; **113**: 721–728.
- [13] BROWN L, HOONG I, DOGGRELL SA. The heart as a target for oestrogens. *Heart Lung Circ* 2000; **9**: 113–125.
- [14] CARREAU S, LAMBARDE S, DELALANDE C, DENIS-GALERAUD I, BILINSKA B, BOURGUIBA S. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; **11**: 1–35.
- [15] CASSIDY A. Potential risks and benefits of phytoestrogen-rich diets. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; **73**: 120–126.
- [16] CUSHING BS, WYNNE-EDWARDS KE. Estrogen receptor-alpha distribution in male rodents is associated with social organization. *J Comp Neurol* 2006; **494**: 595–605.
- [17] DAXENBERGER A, IBARRETA D, MEYER HHD. Possible health impact of animal oestrogen in food. *Hum Reprod Update* 2001; **7**: 340–355.
- [18] DE RONDE W, POLS HAP, VAN LEEUWEN JPTM, DE JONG FH. The importance of oestrogens in males. *Clin Endocrinol (oxf)* 2003; **58**: 529–542.
- [19] FRANK GR. Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med Pediatr Oncol* 2003; **41**: 217–221.
- [20] GARDINER T, RAMBERG J. Plant estrogens: Importance in health and disease. *GlycoScience* 2001; **2**: 1–12.
- [21] GILLESBY BE, ZACHAREWSKI TR. Exoestrogens: mechanisms of action and strategies for identification and assessment. *Environ Toxicol Chem* 1998; **17**: 3–14.

- [22] GIUSTI RM, IWAMOTO K, HATCH EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Inter Med* 1995; **122**: 778–788.
- [23] GOOREN LJJ, TOORIAN AWFT. Significance of oestrogens in male (pato)physiology. *Ann Endocrinol* 2003; **64**: 126–135.
- [24] GOYAL HO, ROBATEAU A, BRADEN TD, WILLIAMS CS, SRIVASTAVA KK, ALI K. Neonatal estrogen exposure of male rats alters reproductive functions at adulthood. *Biol Reprod* 2003; **68**: 2081–2091.
- [25] GREIM HA. The endocrine and reproductive system; adverse effects of hormonally active substances? *Pediatrics* 2004; **113**: 1070–1075.
- [26] GRUMBACH MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**: 1439–1455.
- [27] HARRIS HA, KATZENELLENBOGEN JA, KATZENELLENBOGEN BS. Characterization of the biological roles of the estrogen receptors, ERalpha and ERbeta, in estrogen target tissues *in vivo* through the use of an ERalpha-selective ligand. *Endocrinology* 2002; **143**: 4172–4177.
- [28] HESS RA, CARNES K. The role of estrogen in testis and the male reproductive track: a review and species comparison. *Anim Reprod Sci* 2004; **1**: 5–30.
- [29] IMAMOV O, SHIM GJ, WARNER M, GUSTAFSSON JÅ. Estrogen receptor beta in health and disease. *Biol Reprod* 2005; **73**: 866–871.
- [30] IRVINE CH, SHAND N, FITZPATRICK MG, ALEXANDER SL. Daily intake and urinary excretion of genistein and daidzein by infants fed soy- or dairy-based infant formulas. *Am J Clin Nutr* 1998; **68** (suppl): 1462–1465.
- [31] ISLANDER U, HASSÉUS B, ERLANDSSON MC, JOCHEMS C, MOVÉRARE SKRITIC S, LINDBERG M et al. Estren promotes androgen phenotypes in primary lymphoid organs and submandibular glands. *Immunology* 2005; **6**: 16.
- [32] JOFFE M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occup Environ Med* 2002; **58**: 281–290.
- [33] KUIPER GG, GUSTAFSSON JÅ. The novel estrogen receptor- β subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and antiandrogens. *FEBS Lett* 1997; **410**: 67–90.
- [34] KURZER M. Phytoestrogen supplement use by women. *J Nutr* 2003; **133**: 1983S–1986S.
- [35] LAMBERT KC, CURRAN EM, JUDY BM, MILLIGAN GN, LUBAHN DB, ESTES DM. Estrogen receptor alpha (ERalpha) deficiency in macrophages results in increased stimulation of CD4⁺ T cells while 17beta-estradiol acts through ERalpha to increase IL-4 and GATA-3 expression in CD4⁺ T cells independent of antigen presentation. *J Immunol* 2005; **175**: 5716–5723.
- [36] LARSEN WJ. Development of the urogenital system. In: Human embryology. 3rd ed. Churchill Livingstone. Philadelphia 2001: 265–264.
- [37] LEFFERS H, NEASBY M, VANDELBO B, SKAKKEBEAK NE, JORGENSEN M. Oestrogenic potencies of zeranol, estradiol, diethylstilbestrol, bisfenol A, and genistein: implications for exposure assessment of potential endocrine disruptors. *Hum Reprod* 2001; **16**: 1037–1045.
- [38] LIU HB, LOO KK, PALASZYNSKI K, ASHOURI J, LUBAHN DB, VOSKUHL RR. Estrogen receptor alpha mediates estrogen's immune protection in autoimmune disease. *J Immunol* 2003; **171**: 6936–6940.
- [39] MAO A, PAHARKOVA-VATCHKOVA V, HARDY J, MILLER MM, KOVATS S. Estrogen selectively promotes the differentiation of dendritic cells with characteristics of Langerhans cells. *J Immunol* 2005; **175**: 5146–5151.
- [40] MASSARO D, DECARLO MASSARO G. Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss and regulation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; **287**: 1154–1159.
- [41] MCLACHLAN JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2001; **22**: 319–341.
- [42] MERRITT RJ, JENKS BH. Safety of soy based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *J Nutr* 2004; **134**: 1220–1224.
- [43] MILLER NR, JOVER T, COHEN HW, ZUKIN RS, ETGEN AM. Estrogen can act via estrogen receptor alpha and beta to protect hippocampal neurons against global ischemia-induced cell death. *Endocrinology* 2005; **146**: 3070–3079.
- [44] MORITO K, AOMORI T, HIROSE T, KINJO J, HASEGAWA J, OGAWA S, INOUE S, MURAMATSU M, MASAMUNE Y. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II). *Biol Pharm Bull* 2002; **25**: 48–52.

- [45] MURKIES AL, WILCOX G, DAVIS SR. Clinical review 92. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 297–303.
- [46] NALBANDIAN G, KOVATS S. Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunol Res* 2005; **1**: 91–106.
- [47] PATRONE C, CASSEL TN, PETTERSSON K, PIAO YS, CHENG G, CIANA P, MAGGI A, WARNER M, GUSTAFSSON JÅ, NORD M. Regulation of postnatal lung development and homeostasis by estrogen receptor beta. *Mol Cell Biol* 2003; **23**: 8542–8552.
- [48] PAZIEWSKA A, BILIŃSKA B. Estrogeny i ich rola w regulacji spermatogenezy. *Post Biol Kom* 2003; **30**: 461–481.
- [49] PELLETIER G, EL-ALFY M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4835–4840.
- [50] PIKE AC, BRZOZOWSKI AM, HUBBARD RE. A structural biologist's view of the oestrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; **74**: 261–268.
- [51] PRICE RH JR, HANDA RJ. Expression of estrogen receptor-beta protein and mRNA in the cerebellum of the rat. *Neurosci Lett* 2000; **288**: 115–118.
- [52] RAU SW, DUBAL DB, BOTTNER M, GERHOLD LM, WISE PM. Estradiol attenuates programmed cell death after stroke-like injury. *J Neurosci* 2003; **23**: 11420–11426.
- [53] REY R, JOSSO N. Regulation of testicular anti Müllerian hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 1996; **135**: 144–152.
- [54] RHOUMA KB, TÉBOURBI O, KRICHAH R, SAKLY M. Reproductive toxicity of DDT in adult male rats. *Hum Exp Toxicol* 2001; **20**: 393–397.
- [55] ROBERTSON KM, O'DONNELL L, SIMPSON ER, JONES MEE. The phenotype of the aromatase knockout mouse reveals dietary phytoestrogens impact significantly on testis function. *Endocrinology* 2002; **143**: 2913–2921.
- [56] ROCHIRA V, GRANATA ARM, MADEO B, ZIRILLI L, ROSSI G, CARANI C. Estrogens in males: what have we learned in the last 10 years? *Asian J Androl* 2005; **7**: 3–20.
- [57] ROSSELLI M, REINHART K, IMTHURN B, KELLER PJ, DUBEY RK. Cellular and biochemical mechanisms by which environmental oestrogens influence reproductive function. *Hum Reprod Update* 2000; **6**: 332–350.
- [58] RUDZIŃSKI W, KREJZA J. Oddziaływanie estrogenów na mózg ze szczególnym uwzględnieniem działania neuroprotekcijnego. *Neurol Neurochir Pol* 2002; **36**: 143–156.
- [59] SETCHELL KDR. Soy isoflavons – benefits and risks from nature's Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Am J Clin Nutr* 2001; **20**: 354–362.
- [60] SHARPE RM. Hormones and testis development and possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett* 2001; **120**: 221–232.
- [61] SHARPE RM, IRVINE DS. Clinical review. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *Br Med J* 2001; **328**: 447–451.
- [62] SMITH EP, BOYD J, FRANK CR, TAKAHISHI H, COHEN R, SPECKER B, WILLIAMS TC, LUBAHN DB, KORACH KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; **331**: 327–339.
- [63] SOTO AM, CALABRO JM, PRECHTL NV, YAU AY, ORLANDO EF, DAXENBERGER A, KOLOK AS, GUILLETTE LJ JR, LE BIZEC B, LANGE IG, SONNENSCHN C. Androgenic and estrogenic activity in water bodies receiving cattle feedlot effluent in eastern Nebraska USA. *Environ Health Perspec* 2004; **112**: 346–352.
- [64] SWEENEY T, NICOL L, ROCHE JF, BROOKS AN. Maternal exposure to octyphenol suppresses ovine fetal follicle-stimulating hormone secretion, testis size and Sertoli cell number. *Endocrinology* 2000; **141**: 2667–2673.
- [65] THONGNGARM T, JENKINS JK, NDEBELE K, MCMURRAY RW. Estrogen and progesterone modulate monocyte cell cycle progression and apoptosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; **49**: 129–138.
- [66] TOFT G, GUILLETTE LJ JR. Decrease sperm count and sexual behavior in mosquitofish exposed to water from a pesticide-contaminated lake. *Ecotoxicol Environ Safety* 2005; **60**: 15–20.
- [67] TOPPARI J, HAAVISTO AM, ALANEN M. Changes in male reproductive health and effects of endocrine disruptors in Scandinavian countries. *Cad Saude Publica* 2002; **18**: 413–420.
- [68] TOYAMAY, SUZUKI-TOYOTA F, MAEKAWA M, ITO C, TOSHIMORI K. Adverse effects of bisphenol A to spermiogenesis in mice and rats. *Arch Histol Cytol* 2004; **67**: 373–381.
- [69] TURNER KJ, SHARPE RM. Environmental oestrogens – present understanding. *Rev Reprod* 1997; **2**: 69–73.

- [70] VANDERHORST VG, GUSTAFSSON JÅ, ULFHAKE B. Estrogen receptor-alpha and -beta immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice: relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems. *J Comp Neurol* 2005; **488**: 152–179.
- [71] WEBER KS, SETCHELL KDR, STOCCO DM, LEPHARD ED. Dietary soy – phytoestrogens decrease testosterone levels and prostate weight without altering LH, prostate 5 α -reductase or testicular steroidogenic acute regulatory peptide levels in adult male Sprague – Downey rats. *J Endocrin* 2001; **170**: 591–599.
- [72] WISE PM, DUBAL DB, RAU SW, BROWN CM, SUZUKI S. Are estrogens protective or risk factors in brain injury and neurodegeneration? Reevaluation after the Women’s health initiative. *Endocr Rev* 2005; **26**: 308–312.
- [73] WISNIEWSKI AB, KLEIN SL, LAKSHAMANAN Y, GEARHART JP. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J Urol* 2003; **169**: 1582–1586.
- [74] WISZNIEWSKA B, MARCHLEWICZ M, KOLASA A. Zaburzenia rozwojowe i dysfunkcja gonad spowodowane nieprawidłowym działaniem hormonów warunkujących rozwój męskiego układu płciowego. *Post Biol Kom* 2004; **31**: 127–141.
- [75] WITORCH RJ. Endocrine disruptors: can biological effects and environmental risks be predicted? *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; **36**: 118–130.
- [76] YANG L, HU Y, HOU Y. Effects of 17beta-estradiol on the maturation, nuclear factor kappa B p65 and functions of murine spleen CD11c-positive dendritic cells. *Mol Immunol* 2006; **43**: 357–366.
- [77] ZHOU Q, CLARKE L, NIE R, CARNES K, LAI LW, LIEN YH, VERKMAN A, LUBAHN D, FISHER JS, KATZENELLENBOGEN BS, HESS RA. Estrogen action and male fertility: roles of the sodium/hydrogen exchanger-3 and fluid reabsorption in reproductive tract function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 14132–14137.

Redaktor prowadzący – Janusz Kubrakiewicz

Otrzymano: 05.02. 2007 r.

Przyjęto: 30.04. 2007 r.

Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin

e-mail: barbwisz@sci.pam.szczecin.pl