

Małgorzata KUCIŃSKA  
Marek MURIAS

## Kosmetyki jako źródło narażenia na ksenoestrogeny

### Cosmetics as source of xenoestrogens exposure

Katedra i Zakład Toksykologii  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

ksenoestrogeny  
kosmetyki  
efekty biologiczne ksenoestrogenów  
ftalany  
parabeny

#### Additional key words:

xenoestrogens  
cosmetics  
biological effects of xenoestrogens  
phthalans  
parabens

Niezwykle istotna rola jaką pełnią estrogeny w procesach fizjologicznych, jak i niektórych stanach chorobowych spowodowała wzrost zainteresowania czynnikami pochodzenia zewnętrznego wykazującymi aktywność estrogenową.

Związki te określane, jako ksenoestrogeny obecne są w wodzie, żywności, są uwalniane z wielu tworzyw sztucznych, mogą stanowić zanieczyszczenie w miejscu pracy. Substancje te mogą zaburzać działanie układu endokrynnego, dlatego związków pomiędzy narażeniem na ksenoestrogeny, a takimi problemami zdrowotnymi jak zaburzenia płodności czy rozwój nowotworów hormonozależnych wydaje się być i często jest oczywisty.

Artykuł opisuje główne grupy ksenoestrogenów, które zawarte w kosmetykach, takie jak ftalany, parabeny czy glin oraz stanowi próbę oszacowania zagrożenia związanego z ekspozycją na powyższe związki chemiczne.

#### Wstęp

Estrogeny należą do endogennych żeńskich hormonów płciowych syntetyzowanych głównie w jajnikach, ale także w łożysku, jądrach, czy korze nadnerczy. Hormony te nie tylko kontrolują cykl miesięczkowy, ale także uczestniczą w regulacji procesów związanych z proliferacją, wzrostem, różnicowaniem komórek różnych tkanek: układu rozrodczego, kostnego, krwionośnego, a także wpływają na zachowania seksualne. Oprócz istotnej roli, jaką estrogeny odgrywają w utrzymaniu homeostazy organizmu, przypisuje się im także udział w etiologii niektórych chorób takich jak: nowotwory, endometrioza, otyłość, cukrzyca, osteoporoza, czy choroby neurodegeneracyjne [8,11,16,39].

Fakt, że niektóre związki obecne w środowisku, żywności, wodzie, opakowaniach produktów spożywczych, chemii gospodarczej, czy kosmetykach mogą wykazywać działanie podobne do estrogenów musi wzbudzać zaniepokojenie. Związki te, określane jako ksenoestrogeny (ang. *xenoestrogens*, *estrogenic disruptors* EDs), mogą spełniać rolę mimetyków endogennych estrogenów, a więc mogą ingerować w procesy regulowane przez te czynniki [39].

W związku z tym przypuszcza się, że zwiększająca się liczba kosmetyków zawierających w swoim składzie związki o aktywności estrogenowej może stanowić istotny problem zdrowotny ze względu na fakt, że kosmetyki są aplikowane bez konsultacji lekarskiej, a skala oraz częstotliwość ich stosowania ciągle wzrasta, stymulowana w dużej mierze przez środki masowego przekazu promujące modę na młody i atrakcyjny wygląd.

The estrogens play important role in the health and disease, therefore environmental contaminants interacting with estrogen receptors and exert similar effects may disrupt functions of endocrine system.

Xenoestrogens are present as contaminants virtually everywhere: in water, soil, food and air, exposure to xenoestrogens occurs through household products, however also very often occupational exposures take place. Xenoestrogens exposure may cause problems with fertility; they are also known factors playing a role in estrogen dependent cancer development. Exposure to xenoestrogens is particularly dangerous during 'critical periods' of life, such as intrauterine, or puberty periods. One of the important source of xenoestrogen exposure are cosmetics.

In the paper the main groups of xenoestrogenic compounds present in cosmetics such as phthalates, parabens and aluminium are described.

Szczególne zaniepokojenie wzbudza fakt coraz częstszego stosowania kosmetyków u dzieci, które charakteryzuje zwiększona przepuszczalność skóry oraz mniejsza aktywność enzymów uczestniczących w procesach metabolizmu i eliminacji ksenobiotyków.

Wyjątkowe zaniepokojenie budzi wrażliwość na ksenoestrogeny w okresie prenatalnym, a także noworodkowym i niemowlęcym. Ekspozycja na związki wykazujące aktywność ksenoestrogenową w tym okresie, może skutkować bardzo poważnymi zaburzeniami neurologicznymi, których skutki mogą być odczuwalne przez całe życie, dlatego szczególną uwagę należy zwracać nie tylko na zabawki którymi bawi się dziecko, ale także na kosmetyki które są używane do pielęgnacji dziecka, jak i na kosmetyki, które w ciąży stosuje matka, np. na kremy aplikowane w celu zredukowania rozstępów.

Odległe skutki takiej ekspozycji nie są do końca poznane z uwagi na to, że ich

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. farm Marek Murias  
Katedra i Zakład Toksykologii  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
60-631 Poznań, ul Dojazd 30  
Tel.: 618472081 w. 151, fax: 618470721  
e-mail: marek.murias@ump.edu.pl

badanie jest szczególnie trudne i ciągle brakuje wiarygodnych modeli badawczych. Ocenę skutków narażenia na ksenoestrogeny dodatkowo komplikuje fakt, że z reguły mają one lipofilny charakter, a to zwiększa niebezpieczeństwo ich kumulacji w tkance tłuszczowej i wystąpienia objawów nawet po kilku latach od początku ich stosowania.

Dlatego ważnym wydaje się zrozumienie, w jaki sposób składniki kosmetyków o aktywności estrogenowej oddziałują na organizm, a skutki takiej ekspozycji mogą dostarczyć wiedzy z zakresu patomechanizmu niektórych chorób i możliwości ich prewencji [8,11,30,36].

### Mechanizm działania ksenoestrogenów

Mechanizm działania ksenoestrogenów związany jest z ich zdolnością do łączenia się z receptorami estrogenowymi (ERs) (rycina 1). ERs należą do licznej rodziny receptorów jądrowych klasyfikowanych jako czynniki transkrypcyjne aktywowane ligandem. W komórkach ssaków wykazano obecność dwóch typów receptorów estrogenowych:  $\alpha$  oraz  $\beta$  [5]. ER $\alpha$  i ER $\beta$  wykazują generalnie podobną strukturę, jednakże różnice w budowie w obrębie domeny ligand, gdzie stopień homologii wynosi około 58%, mogą odpowiadać za zmiany powinowactwa do różnych ligandów, a to może się wiązać z różnicami w wywieranych przez nie efektach biologicznych [32]. W klasycznym mechanizmie działania agonisty receptora estrogenowego związanie ligandu aktywuje zmiany konformacyjne receptora, zapoczątkowuje proces dimeryzacji prowadząc do zwiększenia powinowactwa do specyficznego elementu odpowiedzi na DNA, określanego, jako ERE (ang. *estrogen response element*), który zlokalizowany jest w promotorze określonych genów. Przyłączenie liganda skutkuje zmianą konformacji, ułatwiając tym samym wiązanie koaktywatorów. Z uwagi na fakt, że liczne geny pozbawione są sekwencji ERE, regulacja transkrypcji może odbywać się także bez bezpośredniego oddziaływania z DNA, poprzez modulację aktywności innych czynników transkrypcyjnych. Oprócz klasycznego mechanizmu działania istnieje także mechanizm określany, jako niegenomowy, związany z obecnością receptorów estrogenowych w błonie komórkowej [3,15]. Działanie niegenomowe związane jest między innymi z regulacją cykazy adenylowej oraz kinaz tyrozynowych i kinaz białkowych aktywowanych mitogenem MAPK [1,28], jednakże ksenoestrogeny to w większości ligandy dla ER, które poprzez zmiany konformacji aktywują receptory i w ten sposób regulują transkrypcję docelowych genów.

Badania pokazują zdolność ksenoestrogenów do oddziaływania zarówno z ER $\alpha$  oraz ER $\beta$ , przy czym wykazano różnice w powinowactwie do określonych podtypów receptorów. Powinowactwo do receptora zależy od budowy chemicznej związku [21]. Osiągnięcie efektów biologicznych podobnych do działania estradiolu, wymaga użycia stężenia około 100-1 000 razy większego niż endogenego estradiolu [36]. Jednocześnie zaobserwowano, że ksenoestrogeny mogą modulować aktywność receptorów

błonowych, odpowiedzialnych za działanie niegenomowe, a efekt taki osiągany jest nawet przy niskich stężeniach badanych związków [31].

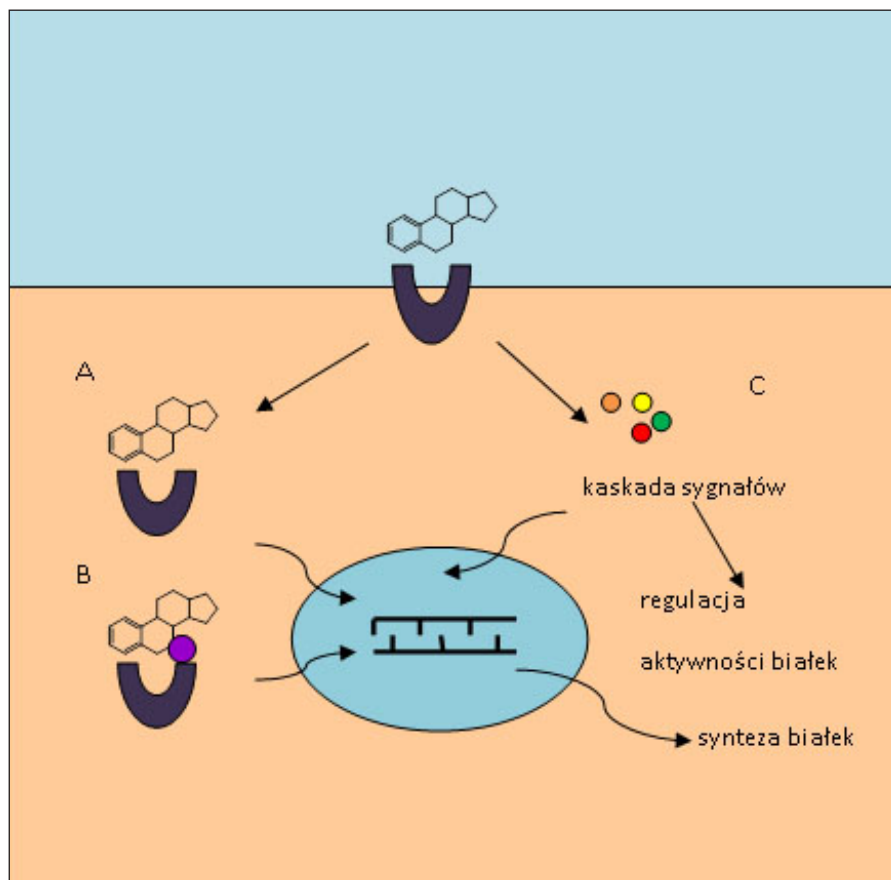
### Kosmetyki, jako źródło ksenoestrogenów

Efekty narażenia na ksenoestrogeny obserwowane są od wielu lat. Już w początkowych latach produkcji tabletek antykoncepcyjnych obserwowano u pracujących przy ich produkcji mężczyźni objawy ginekomastii, natomiast u kobiet zaburzenia menstruacji. Także u ciężarnych kobiet mieszkających blisko zakładów produkujących tworzywa sztuczne obserwowano pozytywną korelację pomiędzy wzrostem stężenia ftalanów w moczu, a takimi zaburzeniami jak: anemia, toksemia, czy stany przedrzucawkowe [10,23]. Pomimo, że związki obecne w kosmetykach działają dużo słabiej od estradiolu i jego pochodnych, zwiększając się ilość ksenoestrogenów stosowanych jako dodatki do żywności czy obecnych w kosmetykach oraz fakt, że działają one synergistycznie [39], wydaje się bardzo niepokojące. Pomimo, że ksenoestrogeny występują w kosmetykach w stężeniach powszechnie uznanych za bezpieczne dla człowieka, to brak jest zaleceń dotyczących ograniczeń w ich aplikacji na powierzchnię skóry. Kosmetyki reklamowane są często, jako preparaty skomponowane z "natural-

nych surowców", a ich spoty reklamowe i opakowania są ilustrowane obrazami przedstawiającymi owoce czy inne "naturalne" źródła, z których je rzekomo pozyskano, dlatego preparaty uważane są przez użytkujące je osoby za preparaty nieszkodliwe czy wręcz lecznicze. Skutkuje to faktem, że są one stosowane często i na dużej powierzchni ciała. Specyfika zastosowania wielu preparatów, takich jak np. balsamy do ciała, sprawia, że pozostają one w długim kontakcie ze skórą, co zwiększa możliwość wchłaniania i kumulacji w organizmie zawartych w nich substancji.

Oczywiście istotnym parametrem, który ma wpływ na zdolność oddziaływania ksenoestrogenów jest poziom wchłaniania tych związków. Wyniki wielu badań mogą brzmieć uspokajająco, ponieważ sugerują one, że po aplikacji kosmetyków absorbowana jest tylko niewielka część zawartych w nich substancji chemicznych. Stopień wchłaniania zależy oczywiście od budowy chemicznej i będzie różny dla poszczególnych substancji.

Glin stosowany w postaci soli nieorganicznych, jako związek hamujący wydzielanie potu, jest zaliczany do tzw. metaloestrogenów, po zastosowaniu dawki 84 mg do krążenia przenika 4  $\mu$ g [7]. Także oktametylocyklotetrasiloksan spotykany często w odżywkach, dezodorantach czy pomadkach do ust ulega adsorpcji zaledwie



Rycina 1

Mechanizm działania estrogenów.

A. Klasyczny (genomowy) mechanizm działania. B. Genomowy mechanizm działania niezależny od ERE: kompleks hormon-receptor działa poprzez modulowanie aktywności czynników transkrypcyjnych, który następnie oddziałuje z docelowym miejscem promotorowym genu. C. Niegenomowy mechanizm działania.

The mechanism of estrogen activity. A. Classical (genomic) mechanism of ERs action. B. ERE-independent genomic action: hormone-receptor complex through modulation of transcription factor that contacts the gene promoter. C. Nongenomic mechanism of action.

w około 1,09% podanej dawki [42].

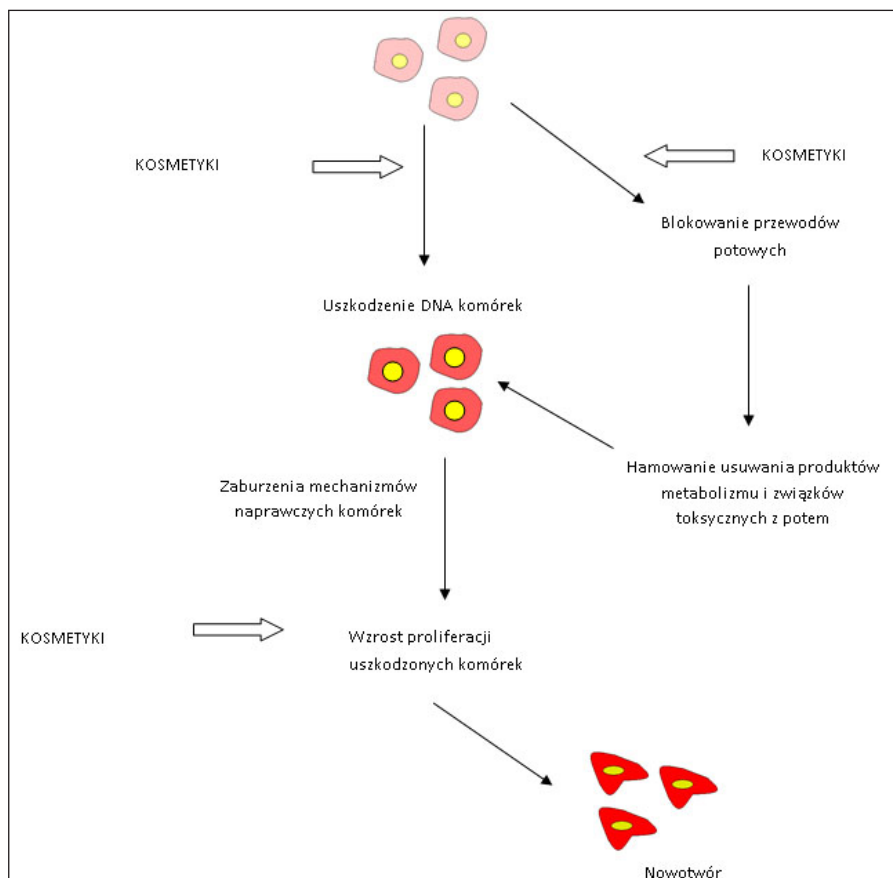
Dużo bardziej niepokojące są natomiast badania absorpcji substancji zawartych w preparatach chroniących przed promieniowaniem UV. Wyniki testów preparatu zawierającego BP-3 (benzophenone-3; 2-hydroksy-4-metoksybenzofenon), 4MBC (4-metylo-benzylidene camphor; 3(4'-metylo)benzylidenobornan-2-on) oraz OMC (octyl-methoxycinnamate; ester 2-etyloheksyloвого kwasu 4 metoksycynamonowego) pokazują, że związki te po aplikacji na powierzchnię skóry nie tylko ulegają wchłanianiu i można je oznaczyć w osoczu krwi, ale także w moczu [19].

Jeśli substancje te, o udowodnionym działaniu u estrogenowym, są wchłaniane przez skórę to należy podkreślić, że nie ulegają one efektowi pierwszego przejścia, a więc krążą w organizmie w formie aktywnej, niesprzęgniętej przez enzymy II fazy. Biorąc pod uwagę szczególnie delikatną budowę skóry u dzieci, stosowanie kosmetyków zawierających ksenoestrogeny wydaje się być obciążone szczególnym ryzykiem.

Substancjami o charakterze ksenoestrogenów występującymi w znacznej liczbie kosmetyków przeznaczonych dla dzieci są ftalany. Ftalany są pochodnymi estrowymi kwasu 1,2-benzenodikarbosylowego, stosowanymi już od 1930 roku do produkcji kosmetyków, farb, plastiku, a także w przemyśle farmaceutycznym i medycznym. Najczęściej używanymi ftalanami są: di-(2-etyloheksyl) ftalan (DEHP), dietyloftalan (DEP), ftalany dibutyli (DBP) [22].

Badania z użyciem DBP i DEP wskazują, że ftalany mogą ulegać absorpcji z powierzchni skóry [18] i podobnie jak składniki wchodzące w skład preparatów chroniących przed promieniowaniem UV po aplikacji preparatów zawierających ftalany obserwowano pojawienie się w moczu ich metabolitów, zwłaszcza MEP (ftalany monoetylu), MMP (ftalany monom etylu) oraz MiBP (ftalany monoizobutyli). Wyjątkowo wrażliwe na działanie tych związków okazały się dzieci poniżej 8 miesiąca życia [35]. Wykazano także, że ftalany przechodzą do mleka matek karmiących [24]. Narażenie na ftalany zostało powiązane także z patogenezą endometriozy, raka endometrium [5], zaburzeniami dotyczącymi męskiego układu rozrodczego takimi jak: wnetrostwo, spadki płodności, czy zaburzenia rozwojowe jąder [14,27]. Podobną korelację zaobserwowano w przypadku parabenów.

Parabeny, czyli estry kwasu p-hydroksybenzoesowego różniące się rodzajem grupy alkiłowej (metylo-, etylo-, propylo-, butylo-, benzylparaben) są szeroko stosowane, jako środki konserwujące w produktach kosmetycznych, farmaceutycznych czy jako dodatki do żywności. Wzrost długości łańcucha w grupie estrowej skutkuje nasileniem aktywności estrogenowej i niesie ze sobą wzrost odporności na reakcję hydrolizy [41]. Pomimo, że w skórze i podskórnej tkance tłuszczowej obecne są karboksylesterazy, hydrolizujące parabeny do kwasu p-hydroksybenzoesowego, to ich aktywność jest dużo mniejsza niż aktywność karboksylesteraz wątrobowych, jednocześnie lipofilny charakter tych cząsteczek sprzyja ich kumulacji w tkance tłuszczowej



Rycina 2  
Proponowany mechanizm indukcji nowotworów w obrębie gruczołu piersiowego przez substancje zawarte w kosmetykach.

The possible mechanism of breast cancer induction by compounds present in cosmetics.

lub wrażliwych na działanie estrogenów tkankach takich jak tkanki tworzące gruczoł piersiowy [9]. Problem, jaki stwarzają parabeny dostrzegły także same firmy produkujące kosmetyki, które do swojej oferty włączają coraz częściej produkty oznaczone na etykiecie informacją "paraben free" a zatem ...

#### Jakie jest ryzyko?

Biorąc pod uwagę powszechność występowania ksenoestrogenów w środowisku [40] prawdopodobne wydaje się, że rosnąca ekspozycja współczesnej populacji na związki o charakterze ksenoestrogenów jest odpowiedzialna przynajmniej częściowo za wzrost zachorowań na nowotwory hormonozależne obserwowany w ostatnich dziesięcioleciach [17]. Do nowotworów tych należą nowotwory wywodzące się z tkanek estrogenozależnych, więc nowotwory piersi, jajnika, szyjki macicy, endometrium, ale także nowotwory prostaty, jąder, tarczycy oraz kostniakomięśniaki [13,17,38]. Wzrost tych nowotworów może być stymulowany zarówno przez hormony endo- jak i egzogenne, a także przez substancje określane, jako EDs [16]. Najczęściej występującym nowotworem u kobiet jest nowotwór piersi [20]. Oprócz obserwowanego w ostatnich trzydziestu latach wzrostu zachorowań na nowotwory piersi wśród kobiet na całym świecie, problem ten zaczyna dotyczyć coraz częściej także i mężczyzn. Badania epidemiologiczne sugerują, że w około 90% za rozwój tego typu nowotworu odpowiadają czynniki środowiskowe. W mniejszym

stopniu czynniki genetyczne (5-10%), w tym mutacje BRCA1 i BRCA2 [20]. Jako czynnik ryzyka wymieniana jest także długa ekspozycja na estrogeny, czyli wczesna pierwsza miesiączka i późna menopauza [6].

W świetle tej zależności dodatkowa stymulacja przez substancje o charakterze ksenoestrogenów może, teoretycznie, zwiększać ryzyko zachorowania, a także przyspieszać rozwój choroby jeśli nastąpi już transformacja nowotworowa. Z oczywistych względów najbardziej „podejrzane” wydają się być kosmetyki używane w okolicach piersi oraz takie jak wszelkiego rodzaju balsamy, a także aplikowane do dołu pachowego, czyli antyperspiranty (rycina 2) [6,10].

Dyskusja o zagrożeniu, jakie może być związane ze stosowaniem antyperspirantów przetacza się co pewien czas przez łamy czasopism naukowych i często znajduje swoje odbicie w serwisach informacyjnych w środkach masowego przekazu. Badania wykazały obecność parabenów w komórkach nowotworów piersi w średnim stężeniu 20 ng/g, co potwierdza także ich zdolność do kumulacji. W badanych próbach największe stężenie stwierdzono dla metylparabenu, natomiast benzylparaben był praktycznie niewykrywalny. Zjawisko to może wynikać z częstszego wykorzystania metylparabenu, jako związku konserwującego w kosmetykach niż benzylparabenu, stosowanego znacznie rzadziej. Ponadto zaobserwowano, że cztery spośród dwudziestu badanych nowotworów wykazały całkowite stężenie parabenów ponad dwukrotnie większe od



wartości średniej uzyskanej w badaniu. Uwzględniając odzysk parabenów w procesie analitycznym w ilości około 50%, średnie stężenie parabenów ulega skorygowaniu do wartości około 100 ng/g [9]. Przypuszcza się, że takie stężenie wystarcza do wywołania efektów biologicznych, biorąc pod uwagę działanie stymulujące *in vitro* proliferacji komórek nowotworu piersi MCF-7 przy stężeniu 150 ng/ml (10<sup>-6</sup> M) w badaniu z użyciem n-propyloparabenu, n-butyloparabenu oraz izobutyloparabenu [4,9].

Podobnie wyniki badań prowadzonych przez Barr i współpracowników wykazały obecność jednego lub więcej parabenów w 99% próbek tkanek pobranych z nowotworów piersi przy średnim stężeniu parabenów wynoszącym 85,5 ng/g tkanki [2].

Innym czynnikiem obecnym w kosmetykach a szczególnie antyperspirantach, którego obecność łączy się z nowotworami piersi są związki glinu. Glin wykazuje zdolność do oddziaływania z niemi DNA, a także poprzez wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych takich jak HIF-1 (ang. *hypoxia inducible factor*) czy NF-κB (jądrowy czynnik transkrypcyjny κB) może uczestniczyć w indukcji stresu oksydacyjnego. Blokowanie przewodów potowych przez glin może także zwiększać ryzyko zaburzeń prawidłowej funkcji komórek [7]. Badania Sappino i wsp. wykazały, że glin w stężeniu 10-300 μM (100 000-krotnie razy mniejsze niż stężenia glinu w antyperspirantach) prowadził do wzrostu syntezy DNA oraz podwójnych pęknięć DNA w ludzkich komórkach nablónka gruczołu piersiowego [34]. Ponadto przewlekła ekspozycja na chlorek glinu skutkowałą wzrostem aktywności szlaku białek p53/p21/WAF1, biorącego udział w regulacji cyklu komórkowego. Pomimo, że pierwsze badania, które w tym zakresie prowadzono, nie wykazały istotnej różnicy pomiędzy stężeniem glinu w tkance nowotworowej, a zdrową tkanką w obrębie piersi, nie można jednoznacznie wykluczyć udziału glinu w zainicjowaniu procesu kancerogenezy poprzez zdolność indukowania uszkodzeń materiału genetycznego i stymulacji już transformowanych komórek nowotworowych [33].

Zwolennicy teorii mówiącej o możliwości indukcji nowotworów piersi przez antyperspiranty wskazują na fakt, że większość nowotworów umiejscawia się w piersi lewej, ponieważ tak antyperspiranty aplikowane są z większą siłą (prawą ręką) i większość z nich umiejscawiana jest w zewnętrznym górnym kwadrancie, czyli w pobliżu miejsca aplikacji, ponadto teorię tę ma uwiarygodniać fakt, że preparaty te nakładane są regularnie przez długi czas na wydepilowaną, czasami uszkodzoną skórę i nie są sputkiwane [6,7].

W pracach opublikowanych w ostatnich latach, wyższy niż u zdrowych kobiet poziom glinu był wykazany w płynie aspirowanym z gruczołu sutkowego kobiet, u których zdiagnozowano nowotwór piersi [25,26], jednakże w piśmiennictwie naukowym nie brak prac kwestionujących teorię obwiniającą antyperspiranty o indukcję nowotworów piersi [12,29,37].

## Podsumowanie

W ciągu swego życia organizm człowieka poddawany jest ekspozycji na miliony związków chemicznych, które znalazły się w jego środowisku, jako zanieczyszczenia napojów, żywności, powietrza lub też zostały naodсорbowane na skutek zastosowania procedur leczniczych czy zabiegów kosmetycznych. Wiele z tych związków posiada zdolność do zaburzenia czynności układu endokrynnego. Obserwowane zmiany stylu życia i kreowanie określonych wzorców piękna powoduje, że zużycie kosmetyków cały czas rośnie, dodatkowo wzrasta także stosowanie coraz większej liczby kosmetyków u dzieci przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, u których efekty zaburzeń gospodarki hormonalnej mogą być jeszcze bardziej poważne niż u dorosłych. Jak pokazują liczne badania, wiele z tych związków jest absorbowanych po zastosowaniu na powierzchnię skóry. Liczne źródła narażenia, długi, często wieloletni czas stosowania oraz możliwość kumulacji ksenoestrogenów mogą wpływać na istotny udział tych związków w inicjacji procesów patologicznych, takich jak zaburzenia płodności czy choroby nowotworowe.

Pomimo, że używanie kosmetyków korzarzone jest najczęściej z bezpieczeństwem i korzystnymi efektami, nie można jednak wykluczyć, że ekspozycja na ksenoestrogeny zawarte w kosmetykach może zwiększać ryzyko ich niekorzystnego oddziaływania na organizm. Sytuację komplikuje także fakt, że badania działania aktywności endokrynną są metodologicznie trudne z uwagi na fakt powszechnego występowania ksenoestrogenów zarówno w środowisku zwierząt laboratoryjnych, jak i w materiałach używanych do hodowli komórkowych, badania epidemiologiczne przynoszą często sprzeczne i/lub niewiarygodne wyniki. Stąd istotne wydaje się prowadzenie dalszych, szczegółowych badań zwłaszcza w modelu *in vivo*, które pozwolą poznać skalę zagrożenia, jakie niosą ze sobą ksenoestrogeny zawarte w kosmetykach.

## Piśmiennictwo

1. Aronica S.M., Kraus W.L., Katzenellenbogen B.S.: Estrogen action via the cAMP signaling pathway: stimulation of adenylate cyclase and cAMP-regulated gene transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 8517.
2. Barr L., Metaxas G., Harbach C.A. et al.: Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *J. Appl. Toxicol.* 2012, 32, 219.
3. Bjornstrom L., Sjoberg M.: Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol. Endocrinol.* 2005, 19, 833.
4. Byford J.R., Shaw L.E., Drew M.G. et al.: Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002, 80, 49.
5. Cobellis L., Latini G., De F.C. et al.: High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2003, 18, 1512.
6. Darbre P.D.: Underarm cosmetics and breast cancer. *J. Appl. Toxicol.* 2003, 23, 89.
7. Darbre P.D.: Aluminium, antyperspirants and breast cancer. *J. Inorg. Biochem.* 2005, 99, 1912.
8. Darbre P.D.: Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 121.
9. Darbre P.D., Aljarrah A., Miller W.R. et al.: Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.* 2004, 24, 5.
10. Degen G.H., Janning P., Wittsiepe J. et al.:

Integration of mechanistic data in the toxicological evaluation of endocrine modulators. *Toxicol. Lett.* 2002, 127, 225.

11. Deroo B.J., Korach K.S.: Estrogen receptors and human disease. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 561.
12. Fakri S., Al-Azzawi A., Al-Tawil N.: Antiperspirant use as a risk factor for breast cancer in Iraq. *East Mediterr. Health J.* 2006, 12, 478.
13. Fernandez M.F., Santa-Marina L., Ibarluzea J.M. et al.: Analysis of population characteristics related to the total effective xenoestrogen burden: a biomarker of xenoestrogen exposure in breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2007, 43, 1290.
14. Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N. et al.: Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum. Reprod.* 2003, 18, 1383.
15. Hall J.M., Korach K.S.: Analysis of the molecular mechanisms of human estrogen receptors alpha and beta reveals differential specificity in target promoter regulation by xenoestrogens. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 44455.
16. Henderson B.E., Feigelson H.S.: Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000, 21, 427.
17. Hess-Wilson J.K., Boldison J., Weaver K.E. et al.: Xenoestrogen action in breast cancer: impact on ER-dependent transcription and mitogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006, 96, 279.
18. Janjua N.R., Frederiksen H., Skakkebaek N.E. et al.: Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. *Int. J. Androl.* 2008, 31, 118.
19. Janjua N.R., Kongshoj B., Andersson A.M. et al.: Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008, 22, 456.
20. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al.: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J. Clin.* 2009, 59, 225.
21. Kuiper G.G., Lemmen J.G., Carlsson B. et al.: Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998, 139, 4252.
22. Latini G.: Monitoring phthalate exposure in humans. *Clin. Chim. Acta* 2005, 361, 20.
23. Lovekamp-Swan T., Davis B.J.: Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ. Health Perspect.* 2003, 111, 139.
24. Main K.M., Mortensen G.K., Kaleva M.M. et al.: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114, 270.
25. Mannello F., Tonti G.A., Darbre P.D.: Concentration of aluminium in breast cyst fluids collected from women affected by gross cystic breast disease. *J. Appl. Toxicol.* 2009, 29, 1.
26. Mannello F., Tonti G.A., Medda V. et al.: Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer-affected patients. *J. Appl. Toxicol.* 2011, 31, 262.
27. McKinnell C., Sharpe R.M., Mahood K. et al.: Expression of insulin-like factor 3 protein in the rat testis during fetal and postnatal development and in relation to cryptorchidism induced by in utero exposure to di-(n-Butyl) phthalate. *Endocrinology* 2005, 146, 4536.
28. Migliaccio A., Di D.M., Castoria G. et al.: Tyrosine kinase/p21ras/MAP-kinase pathway activation by estradiol-receptor complex in MCF-7 cells. *EMBO J* 1996, 15, 1292.
29. Mirick D.K., Davis S., Thomas D.B.: Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002, 94, 1578.
30. Moggs J.G.: Molecular responses to xenoestrogens: mechanistic insights from toxicogenomics. *Toxicology* 2005, 213, 177.
31. Nadal A., Ropero A.B., Laribi O. et al.: Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 11603.
32. Osborne C.K., Zhao H., Fuqua S.A.: Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18, 3172.
33. Rodrigues-Peres R.M., Cadore S., Febraio S. et al.: Aluminium concentrations in central and peripheral areas of malignant breast lesions do not differ from those in normal breast tissues. *BMC Cancer* 2013, 13, 104.

34. **Sappino A.P., Buser R., Lesne L. et al.**: Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells. *J. Appl. Toxicol.* 2012, 32, 233.
35. **Sathyanarayana S., Karr C.J., Lozano P. et al.**: Baby care products: possible sources of infant phthalate exposure. *Pediatrics* 2008, 121, e260.
36. **Singleton D.W., Khan S.A.**: Xenoestrogen exposure and mechanisms of endocrine disruption. *Front. Biosci.* 2003, 8, s110.
37. **Watson L.C., Gies D., Thompson E. et al.**: Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012, 83, e29.
38. **Wetherill Y.B., Fisher N.L., Staubach A. et al.**: Xenoestrogen action in prostate cancer: pleiotropic effects dependent on androgen receptor status. *Cancer Res.* 2005, 65, 54.
39. **Witorsch R.J., Thomas J.A.**: Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. *Crit. Rev. Toxicol.* 2010, 40 Suppl. 3, 1.
40. **Woźniak M., Murias M.**: Ksenoestrogeny: substancje zakłócające funkcjonowanie układu hormonalnego. *Ginekol. Pol.* 2008, 79, 785.
41. **Ye X., Bishop A.M., Reidy J.A. et al.**: Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114, 1843.
42. **Zareba G., Gelein R., Morrow P.E. et al.**: Percutaneous absorption studies of octamethylcyclotetrasiloxane using the human skin/nude mouse model. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2002, 15, 184.