Niekorzystne efekty chemicznych filtrów UV

Beata Starek-Świechowicz¹, Żaneta Broniowska¹, Alicja Maciejska¹, Bogusława Budziszewska¹

¹Zakład Biochemii Toksykologicznej, Katedra Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adverse effects of chemical UV filters

Chemical UV filters can cause irritation or allergic contact dermatitis, but also when absorbed into the blood, they can interfere with some body functions. The current data indicate the influence of these compounds on the gonadal function, the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis as well as the viability of nerve cells. Most of the data concern the adverse effects of benzophenone-3 [2-hydroxy-4-methoxybenzophenone; BP-3], benzophenone-2 [2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone; BP-2], a camphor derivative [3-(4-methylbenzylidene) camphor; 4-MBC] and a cinnamate derivative [octyl methoxycinnamate; OMC].

The main and so far the best-known effect of some UV filters, including BP-3, BP-2, 4-MBC and OMC, is to affect sex hormone receptors and disrupt the gonadal function. For this reason, these compounds are included in the group of Endocrine Disrupter Compounds (EDCs). *In vitro* studies have shown their agonist activity at estrogen receptors and antagonist activity at the androgen and progesterone receptors. The estrogenic activity of these compounds and their unfavorable effect on testicular function in male rats and uterine weight and oestrus cycle disturbances in females were also demonstrated *in vivo*. Data on the influence of these compounds on thyroid function are not conclusive, as their effect depends on the model used and the route of administration. The neurotoxic effect of BP-3 was demonstrated in male rats, but no such effect was found for BP-2, while the neurotoxic effects of 4-MBC and OMC have not been studied.

Changes in the reproductive organs after exposure to these filters and the neurotoxic effects of BP-3 were observed in adult animals mainly in developmental studies or in animals exposed to the test compound also in the prenatal period. Differences depending on sex and route of administration of the compound were also observed.

In the light of the research conducted so far, it cannot be ruled out that the increasing use of certain chemical UV filters, especially with simultaneous exposure to other compounds from the EDCs group, may be one of the causes of decreased fertility in humans, more and more frequent disorders of the thyroid gland and disturbances of the central nervous system (CNS).

Keywords: chemical UV filters, sex hormones, gonads, thyroid, neurotoxicity.

Adres do korespondencji

Bogusława Budziszewska, Zakład Biochemii Toksykologicznej, Wydział Farmaceutyczny, UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: boguslawa.budziszewska@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.11.17

Zaakceptowano: 2021.12.17

Opublikowano on-line: 2021.12.17

DOI

10.32383/farmpol/144812

ORCID

Beata Starek-Świechowicz

(ORCID id: 0000-0001-6115-8379)

Żaneta Broniowska (ORCID id: 0000-0002-2069-8712)

Alicja Maciejska (ORCID id: 0000-0002-4273-3363)

Bogusława Budziszewska

(ORCID id: 0000-0001-9685-5158)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Promieniowanie UV, poprzez indukcję uszkodzeń DNA i hamowanie aktywności układu odpornościowego skóry, zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów skóry, w tym czerniaka, w związku z czym zalecane jest stosowanie odpowiedniej ochrony, głównie w postaci preparatów kosmetycznych zawierających filtry UV. Jednak niektóre związki stosowane jako filtry UV mogą być wchłaniane przez skórę i wywierać działania niepożądane. Chemiczne filtry UV często wywołują podrażnienie lub alergiczne kontaktowe zapalenie skóry i długo ich niepożądane działanie wiązano tylko ze zmianami skórnymi, lecz obecnie wiadomo, że oprócz niekorzystnego wpływu na skórę, po wchłonięciu do krwi, związki te mogą zaburzać niektóre funkcje organizmu [1]. Najlepiej poznany niepożądanym działaniem tych związków jest ich wpływ na układ hormonalny, głównie poprzez interakcję z receptorami hormonów płciowych i dlatego wiele z nich zaliczono do grupy substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego (ang. *Endocrine Disrupter Compounds*, EDCs). Obecne dane literaturowe dotyczą głównie wpływu tych związków na funkcję gonad, aktywność osi podwzgórze-przysadka-mózgowa-tarczycy, a nieliczne na razie dane wskazują także na możliwość ich neurodegeneracyjnego działania [2]. Z tego powodu rozważa się udział tych związków w obserwowanym obecnie obniżaniu płodności oraz nasilaniu występowania zaburzeń funkcji tarczycy i ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także w patogenezie hormonozależnych nowotworów piersi i prostaty.

Narażenie na chemiczne filtry UV

Spośród badanych filtrów UV, najwięcej danych dotyczy niekorzystnego działania benzofenonów, pochodnych kamfory oraz cynamonianu. Związki te wchodziły w skład preparatów przeciwsłonecznych, a także występują w innych kosmetykach, np. perfumach, szminkach, balsamach do ciała, szamponach, odżywkach i lakierach do włosów. Niektóre z chemicznych filtrów UV, np. benzofenony, dodawane są do produkcji opakowań do żywności w celu ochrony przed szkodliwym działaniem promieni słonecznych [3]. W związku z wzrastającym w ostatnich latach użyciem filtrów przeciwsłonecznych, obserwuje się również większe skażenie środowiska tymi związkami. Po aplikacji na skórę, jako związki o charakterze lipofilnym, mogą przenikać przez warstwę rogową skóry i docierać do krążenia ogólnoustrojowego. Oprócz wchłaniania przez skórę, w związku ze skażeniem środowiska, związki te mogą dostawać się

do organizmu także drogą pokarmową, na przykład poprzez spożycie skażonych ryb [4]. Spośród chemicznych filtrów UV najczęściej stosowanym związkiem jest benzofenon-3 (2-hydroksy-4-metoksylbenzofenon, Oksybenzon; BP-3), którego wysokie stężenia wykrywane są w wodach jezior i rzek, a także w ściekach i tkankach organizmów wodnych, zwłaszcza w tłuszczu ryb [4]. Wykazano, że po podaniu na skórę preparatu zawierającego 5% BP-3 maksymalne stężenie tego związku w osoczu u ludzi wynosi 200–300 µg/L, a po 24 h około 80–200 µg/L [5]. BP-3 jest wydalany głównie z moczem, a obecność BP-3 lub jego głównego metabolitu benzofenonu-1 (BP-1) jest wykrywalna u około 98% populacji USA, nawet u osób niestosujących filtrów przeciwsłonecznych, co dowodzi, że dostaje się do organizmu również ze skażonej żywności i wody [3, 6]. Ponadto, badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że BP-3 ulega kumulacji w wielu narządach, w tym w wątrobie, nerkach, śledzionie czy jądrach, gdzie osiąga stężenie dziesięciokrotnie wyższe niż w surowicy [7, 8].

Oprócz BP-3, również 3-(4-metylobenzylideno)kamfora (4-MBC) i metoksycynamonian oktylu (OMC) są często stosowane w preparatach przeciwsłonecznych i stanowią znaczne zanieczyszczenie środowiska. W przypadku 4-MBC, komercyjne balsamy przeciwsłoneczne zawierają do 4% tego związku i szacuje się, że około 0,5% jest wchłaniane przez skórę u ludzi [9]. Po podaniu na skórę 4-MBC, stężenie tego związku w ludzkiej krwi wynosi około 200 pmoL/mL u mężczyzn i 100 pmoL/mL u kobiet [10]. Istnieją jednak dane, że za aktywność biologiczną 4-MBC może odpowiadać jego metabolit, 3-(4-karboksybenzylideno)kamfora, który występuje we krwi w znacznie wyższym stężeniu niż związek macierzysty [9].

OMC jest filtrem UVB dopuszczonym do stosowania w wielu produktach higieny osobistej w stężeniach do 10%. Po zastosowaniu kremu przeciwsłonecznego zawierającego 10% OMC, stężenie tego związku w osoczu wynosi 10 ng/mL u kobiet i 20 ng/mL u mężczyzn [11]. Pod wpływem promieniowania UV trans-OMC izomeryzuje do cis-OMC, a produkty degradacji obu izomerów wykazują silniejsze cytotoksyczne działanie niż związek macierzysty. Ponadto, zarówno OMC, jak i 4-MBC mogą ulegać kumulacji po wielokrotnym codziennym stosowaniu [11].

Nie ma dotychczas danych dotyczących stężeń benzofenonu-2 (2,2',4,4'-tetrahydroksybenzofenon; BP-2) we krwi u ludzi, natomiast badania prowadzone u szczurów wykazały, że po podaniu drogą pokarmową, maksymalne stężenie związku ten osiąga po 30 min, natomiast po podaniu na skórę stężenie ok. 0,3 µg/mL utrzymuje się do 24 h [12, 13].

Wpływ chemicznych filtrów UV na receptory hormonów płciowych

Główne i dotychczas najczęściej badane działanie niektórych filtrów UV, w tym BP-3, BP-2, 4-MBC i OMC, polega na oddziaływaniu na receptory hormonów płciowych i zaburzeniu funkcji gonad. Z tego powodu związki te zostały zaliczone do grupy substancji EDCs, które mogą odpowiadać za zmniejszenie płodności i rozwój nowotworów hormonozależnych [12].

Badania *in vitro* wykazały, że BP-3 wywiera działanie agonistyczne na ludzkie receptory estrogenowe (ER α i ER β), antagonistyczne działanie na receptory androgenowy (AR) i receptory progesteronowe (PR) [14]. Efekt estrogeny BP-3 i jego głównego metabolitu BP-1 wykazano również w kilku badaniach *in vivo* [15]. Oprócz agonistycznego lub antagonistycznego działania na receptory hormonów płciowych wykazano, że BP-3 wpływa na syntezę hormonów steroidowych i ekspresję ich receptorów. BP-2, podobnie jak BP-3, działa agonistycznie na receptor ER α oraz antagonistycznie na receptory PR i AR. Jego agonistyczne działanie na ER potwierdzono również w badaniu funkcjonalnym, w którym stwierdzono, że BP-2 zastosowany u niedojrzałych samic szczurów wywołał wzrost masy macicy. Także w przypadku 4-MBC i OMC większość badań *in vitro*, choć nie wszystkie, wykazała ich aktywność estrogeną oraz ich wiązanie z receptorami ER i wpływ na transkrypcję ER α i ER β [1]. Również antagonistyczne działanie tych związków na receptory PR i AR wykazano w kilku modelach *in vitro* [14]. Aktywność estrogeną 4-MBC i OMC potwierdzają wyniki badań *in vivo*, w których wykazano ich działanie uterotroficzne u niedojrzałych samic szczura [12].

Wpływ chemicznych filtrów UV na morfologię i funkcję gonad

Istniejące dane dotyczące wpływu benzofenonów na funkcję gonad są na razie fragmentaryczne i oparte głównie na badaniach prowadzonych u zwierząt, natomiast badań epidemiologicznych jest bardzo mało. W przypadku BP-2 wykazano, że stężenie tego związku w moczu mężczyzn koreluje ze zmniejszoną liczbą i ruchliwością plemników oraz zwiększoną liczbą niedojrzałych plemników w nasieniu [16]. Ponadto, podawanie tego związku ciężarnym myszom indukuje spodziewane u potomstwa płci męskiej, a efekt ten jest związany z aktywacją ER [17]. Nasze wstępne, nieopublikowane badania dotyczące działania BP-2 na funkcję jąder także wykazały, że 4-tygodniowe, naskórne podawanie tego związku samcom szczura wywołuje silne obniżenie poziomu testosteronu

całkowitego i wolnej frakcji tego steroidu oraz zwiększenie poziomu 17 β -estradiolu we krwi, obniżenie poziomu testosteronu w jądrach oraz obniżenie liczby plemników i wzrost liczby nieprawidłowych plemników w najądrzu. Schlecht i wsp. wykazali estrogenne działanie BP-2 także u samic szczurów z usuniętymi jajnikami, obserwując prawie dwukrotne zwiększenie masy macicy i grubości nabłonka pochwy oraz zmniejszenie syntezy hormonu luteinizującego w przysadce mózgowej [18].

Niewiele jest badań dotyczących wpływu BP-3 na funkcję gonad, a także ich wyniki nie są jednoznaczne. French [19] wykazał, że 13-tygodniowe podawanie na skórę lub drogą pokarmową BP-3 powoduje zmniejszenie gęstości plemników w najądrzach u samców szczurów i myszy oraz zwiększa liczbę nieprawidłowych plemników u myszy, a także wydłuża cykl rujowy u samic myszy, natomiast wyniki innego badania wykazały, że naskórne podawanie BP-3 nie wywiera działania toksycznego na narządy rozrodcze u samców myszy B6C3F1 [20]. W naszych badaniach wykazaliśmy, że ekspozycja samców szczurów na BP-3 w okresie prenatalnym i przez dwa tygodnie w wieku dorosłym znacząco i silnie obniżyła stężenie testosteronu we krwi [21]. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano, że BP-3 wywołuje zmiany w morfologii komórek Sertolego i osłabia ich żywotność oraz niszczy połączenia między komórkami Sertolego, co może prowadzić do dysfunkcji bariery krwi-jądro [22].

Oprócz BP-2 i BP-3 oraz metabolitu BP-3 – związku BP-1, również szereg innych chemicznych filtrów UV może wywierać niekorzystne działanie na funkcje narządów rozrodczych i najwięcej danych dotyczy takiego działania 4-MBC i OMC [1, 23]. W przypadku tych związków najbardziej widoczne zmiany w gonadach obserwowano w badaniach rozwojowych, w których zwierzęta były eksponowane na 4-MBC lub OMC przed kryciem, podczas ciąży, laktacji, a następnie potomstwo otrzymywało te związki aż do okresu dojrzałości płciowej [24–26]. Badania rozwojowe wykazały, że 4-MBC opóźnia dojrzewanie płciowe u samców, zmniejsza masę prostaty oraz zaburza ekspresję receptora AR, insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), ER α i ER β w prostatie, natomiast u samic zwiększa masę macicy oraz zaburza ekspresję genów docelowych dla estrogenów i ich koaktywatorów w macicy [24, 25]. Ponadto, 4-MBC wpływa nie tylko na ekspresję genów wrażliwych na estrogeny w narządach rozrodczych, ale takie działanie wykazuje również w wybranych obszarach podwzgórza.

W przypadku dożołądkowego podawania OMC samicom szczura, od 7 dnia ciąży do 17 dnia po urodzeniu, u dorosłego potomstwa płci męskiej

wykazano zmniejszoną względną masę prostaty i jąder, zależny od dawki spadek poziomu testosteronu oraz obniżoną liczbę plemników [27]. W przeciwieństwie do samców, u samic OMC wywiera bardzo słabe działanie estrogenne w obrębie macicy i pochwy [23].

Wpływ chemicznych filtrów UV na aktywność osi podwzgórze-przysadka mózgowa-tarczycza

Chemiczne filtry UV zaburzające gospodarkę hormonalną, oprócz wpływu na działanie hormonów płciowych, często zaburzają również funkcje tarczycy. W badaniach *in vitro* wykazano, że BP-2 i BP-3 obniżają transkrypcję genów podjednostki β tyreotropiny (TSH β), receptora dla tyreoliberyny (TRH-R) i receptora β dla hormonów tarczycy (TR β) w hodowli komórek przysadki mózgowej szczura (GH3) oraz gen kodujący peroksydazę tarczycową (TPO) w linii komórkowej pęcherzyków tarczycy (FRTL-5) [28]. Z kolei badania prowadzone u Danio pręgowanego wykazały, że benzofenony obniżają poziom hormonów tarczycy: tyroksyny (T4) i trójiodotyroniny (T3), a zwiększają ekspresję enzymów zaangażowanych w metabolizm hormonów tarczycy, co sugeruje, że związki te skracają okres półtrwania hormonów tarczycy [28]. W badaniach *in vitro* wykazano również, że BP-2 silnie hamuje aktywność peroksydazy tarczycowej (TPO), kluczowego enzymu w syntezie hormonów tarczycy, natomiast 2,4-dihydroksy BP i 2,2'-dihydroksy-4-metoksy BP zwiększają aktywność tego enzymu [29]. W badaniu *in vivo* u samic szczura po owariotomii (usunięcie jajników) doustne podawanie BP-2 wywołało obniżenie poziomu T4, natomiast nie obserwowano zmian w aktywności peroksydazy tarczycowej. W naszych badaniach, prowadzonych na samcach szczura eksponowanych na BP-2, stwierdziliśmy zwiększoną aktywność osi HPT, o czym świadczyło obniżenie poziomu hormonu tyreotropowego oraz wzrost wolnej frakcji trójiodotyroniny (fT3) i tyroksyny (fT4) we krwi [30]. Podobne zmiany, świadczące o nasileniu aktywności osi HPT, obserwowaliśmy także u samic szczura po prenatalnym i postnatalnym narażeniu na BP-3 [31]. Wydaje się, że w przypadku benzofenonów różnice w ich działaniu na poziom hormonów tarczycy wynikają z dwóch powodów. Wcześniejsze badanie przeprowadzone u samic po usunięciu jajników, a więc po eliminacji wpływu hormonów płciowych oraz po podaniu doustnym, czyli w warunkach szybkiej eliminacji z krwi benzofenonu, wskazuje głównie na indukcję niedoczynności tarczycy. W naszych badaniach BP-2 i BP-3 podawane były naskórnymi, a więc stężenia badanych związków były

we krwi na wyższym poziomie przez dłuższy czas, a doświadczenia prowadzone były na zwierzętach z zachowanymi gonadami. Podobnie w przypadku innej pochodnej benzofenonu – 4-hydroksybenzofenonu (4-HBP), wykazano zależność między stężeniem 4-HBP w surowicy u matek w drugim tryestrze ciąży a wzrostem stężenia T3 i T4 w surowicy u matek noszących męskie płody, a także zmniejszeniem masy urodzeniowej i urodzeniowego obwodu głowy u niemowląt płci męskiej [32].

Badania dotyczące wpływu 4-MBC i OMC na funkcję tarczycy są także niejednoznaczne. W warunkach *in vitro* wykazano, że związki te obniżają wychwyt jodu, co sugeruje osłabienie syntezy hormonów tarczycy i faktycznie w przypadku OMC wykazano, że prenatalna i postnatalna ekspozycja szczurów na ten związek obniża poziom T4 u matek i słabiej u męskiego potomstwa, natomiast nie wpływa na poziom tego hormonu u żeńskiego potomstwa [27]. Jednak w przypadku 4-MBC dotychczasowe dane wskazują, że związek ten zwiększa poziom T3, hormonu o znacznie silniejszej aktywności biologicznej niż T4. Zmiany takie wykazano zarówno w badaniach rozwojowych u potomstwa żeńskiego, jak i podając ten związek samicom po owariotomii.

Potencjalne, neurotoksyczne efekty chemicznych filtrów UV

Przez długi czas nie zwracano uwagi na potencjalny, niekorzystny wpływ związków aplikowanych na skórę na funkcję komórek OUN. Dopiero badania prowadzone w ostatnich latach wykazały, że związki lipofilowe podawane na skórę, które pokonują barierę naskórkową i są wchłaniane do krążenia ogólnoustrojowego, mogą także przekraczać barierę krew-mózg i wpływać na funkcję komórek nerwowych. Dowody świadczące o niekorzystnym działaniu chemicznych filtrów UV na OUN są na razie nieliczne i dotyczą głównie BP-3. Szkodliwe działanie tego związku na struktury mózgu zaobserwowano zarówno w modelach *in vitro*, jak i *in vivo*, w których wykazano indukcję mitochondrialnego szlaku apoptozy oraz wpływ na ekspresję receptorów hormonów steroidowych [21, 33, 34]. W naszych badaniach, po naskórnym podawaniu BP-3 ciężarnym samicom i następnie przez 2 tygodnie dorosłemu potomstwu, dochodziło do indukcji apoptozy w korze czołowej tylko u samców, chociaż wzrost poziomu pozakomórkowego glutaminianu obserwowano u obu płci [21, 31]. Przypuszczalnie wynika to z faktu, że u samców szczura stężenie BP-3 w korze czołowej było wyższe niż u samic (50 ng/g vs. 26 ng/g).

Indukcję apoptozy pod wpływem BP-2 obserwowano w badaniach *in vitro*, natomiast naskórne,

4-tygodniowe podawanie tego związku samcom szczura nie wywołało apoptozy ani w korze czołowej, ani w hipokampie, a przeciwnie w korze czołowej obniżało markery stresu oksydacyjnego [13]. BP-2 jest związkiem mniej lipofilnym niż BP-3 i słabiej przechodzi przez barierę krew-mózg, osiągając w mózgu około 5x niższe stężenia niż BP-3. Niespodziewane, antyoksydacyjne efekty BP-2 w korze czołowej mogą wynikać albo z aktywacji endogennych, antyoksydacyjnych mechanizmów pod wpływem niskiego stężenia neurotoksycznego związku (preconditioning) albo ze zmiany w strukturze chemicznej w porównaniu do BP-3. Faktycznie, badając wpływ różnych fluorowanych pochodnych benzofenonu w modelach *in vitro* stwierdzono, że w zależności od budowy chemicznej niektóre z nich wykazują właściwości przeciwutleniające [35].

Większość danych dotyczących centralnych efektów 4-MBC i OMC stanowią badania określające wpływ tych związków na ekspresję receptorów ER i PR w podwzgórzu. Wykazano także, że zarówno 4-MBC, jak i OMC zmieniają zachowanie zwierząt, ale efekt ten stwierdzono tylko u zwierząt narażonych na te związki w okresie prenatalnym [27, 36–38]. Nie ma dotychczas danych dotyczących stężenia w mózgu żadnego z tych dwóch filtrów ani nie określano w modelach *in vivo* ich wpływu na funkcję czy żywotność komórek nerwowych.

Wpływ chemicznych filtrów UV na układ immunologiczny

Dane pochodzące z eksperymentów *in vitro* wskazują na immunosupresyjne działanie BP-2 i BP-4, a ponadto wykazano, że BP-2 i OMC przesuwają równowagę między limfocytami Th1 i Th2 w kierunku odpowiedzi Th2, co sugeruje, że związki te mogą nasilać reakcje alergiczne [39]. Co więcej, nasilenie produkcji cytokin prozapalnych w hodowli ludzkich makrofagów przez BP-3, 4-MBC, OMC i butylo-metoksydibenzoilometan również sugeruje, że narażenie na te związki może zwiększać ryzyko rozwoju chorób alergicznych. W naszych badaniach *in vivo* stwierdziliśmy, że 4-tygodniowe, naskórne podawanie BP-2 samcom szczura nie wywiera toksycznego działania na grasicę i śledzionę, to znaczy pierwotny i wtórny narząd limfatyczny, natomiast zwiększa aktywność metaboliczną i stymulowaną mitogenami (konkanawaliną A i lipopolisacharydem) aktywność proliferacyjną splenocytów [30]. Wyniki te wskazują, że BP-2 może stymulować proliferację zarówno limfocytów T, jak i limfocytów B, a zatem zwiększać odporność komórkową i humoralną. Ponadto, BP-2 zwiększał żywotność tymocytów oraz nasilał uwalnianie tlenu azotu zarówno

z komórek grasicy, jak i śledziony. Nie można jednak wykluczyć, że obserwowany w niniejszym badaniu wpływ BP-2 na aktywność układu immunologicznego był związany z nadczynnością tarczycy, która wystąpiła u zwierząt eksponowanych na ten związek.

Podsumowanie

W pracy opisaliśmy potencjalne niekorzystne efekty czterech chemicznych filtrów UV, które zostały dotychczas najlepiej zbadane. W tabeli 1 zebrane zostały najważniejsze wyniki przedstawiające ich wpływ na receptory hormonów płciowych, morfologię i funkcję gonad, funkcję tarczycy i układu immunologicznego oraz na OUN. Jednak oprócz BP-3, BP-2, 4-MBC i OMC także w przypadku innych filtrów UV, takich jak 3-benzylidenokamfora, homosalat, benzofenon-4 czy kwas 4-aminobenzoowy, dane literaturowe wskazują na ich wpływ na receptory hormonów płciowych, a w przypadku 3-benzylidenokamfory także na narządy rozrodcze i OUN [1, 2].

Należy podkreślić, że w większości badań zmiany w mózgu i narządach rozrodczych obserwowane były u dorosłych zwierząt głównie w badaniach rozwojowych lub u zwierząt narażonych na badany związek także w okresie prenatalnym. W przypadku określania toksycznego wpływu na czynność gonad, ważne jest ekspozowanie na badany związek również pokolenia rodziców przed kryciem, natomiast przy określaniu skutków neurotoksycznych decydujące znaczenie mają okresy prenatalne i wczesne pourodzeniowe, ponieważ procesy proliferacji komórek progenitorowych, różnicowania i migracji neuronów oraz synaptogeneza i mielinizacja są w tym czasie najintensywniejsze. Tak więc, w niektórych przypadkach niejednoznaczne wyniki otrzymane w różnych badaniach mogą wynikać z różnic w okresach życia, w których podawany był związek, a także mogą zależeć od czasu trwania narażenia i drogi podania.

Różne drogi podawania chemicznych filtrów UV są także problemem w ekstrapolacji wyników badań prowadzonych na zwierzętach na ocenę stopnia ryzyka narażenia na daną substancję u ludzi. W badaniach rozwojowych, w których samce i samice z pokolenia rodzicielskiego są ekspozowane na badany związek przez około 10 tygodni przed kryciem, a następnie przez całą ciążę i laktację, a potomstwo do dorosłości – związki podaje się doustnie, najczęściej z paszą. Natomiast główną drogą narażenia człowieka na chemiczne filtry UV jest wchłanianie przez skórę, a jak wykazały badania kinetyczne, metabolizm tych związków zależy od drogi podania [40]. W przypadku podawania

Tabela 1. Efekty działania chemicznych filtrów UV.

Table 1. Effects of chemical UV filters.

	BP-3	BP-2	4-MBC	OMC
Receptory hormonów płciowych	in vitro ↑ proliferacji komórek MCF-7 [12] działanie agonistyczne na ERα i ERβ oraz antagonistyczne na AR i PR [14] in vivo działanie uterotroficzne u niedojrzałych samic [12]	in vitro działanie agonistyczne na ERα i ERβ oraz antagonistyczne na AR i PR in vivo działanie uterotroficzne u niedojrzałych samic	in vitro ↑ proliferacji komórek MCF-7 [12] działanie agonistyczne na ERα i ERβ [1] działanie antagonistyczne na AR i PR [14] in vivo działanie uterotroficzne u niedojrzałych samic [12]	in vitro ↑ proliferacji komórek MCF-7 [12] działanie agonistyczne na ERα i ERβ [1] działanie antagonistyczne na AR i PR [14] in vivo działanie uterotroficzne u niedojrzałych samic [12]
Morfologia i funkcje gonad	in vitro zmiany morfologiczne komórek Sertolego i ↓ ich żywotności, uszkodzenie połączeń między komórkami Sertolego [22] in vivo ↓ gęstości plemników w najądrzach, ↑ liczby nieprawidłowych plemników, wydłużenie cyklu rujowego [19]; ↓ testosteronu we krwi [21]	in vivo ↓ liczby i ruchliwości plemników ↑ niedojrzałych plemników w nasieniu [16] spodziectwo [17] ↑ masy macicy i grubości nabłonka pochwy, ↓ syntezy LH w przysadce [18]	in vitro opóźnienie dojrzewania płciowego u samic, zaburzenie ekspresji genów dla estrogenów i ich koaktywatorów w macicy [25] ↓ masy prostaty, zaburzenie ekspresji AR, IGF-1, ERα i ERβ w prostatce [24]	in vitro ↑ grubości nabłonka macicy [23] ↓ masy prostaty i jąder, ↓ testosteronu, ↓ liczby plemników [27]
Funkcjonowanie tarczycy	in vitro ↓ transkrypcji genów dla TSHβ, TRH-R, TRβ i TPO [28] in vivo ↓ T4 i T3 [28] ↑ aktywności osi HPT [31]	in vitro ↓ transkrypcji genów dla TSHβ, TRH-R, TRβ i TPO [28] hamowanie aktywności TPO [29] in vivo ↓ T4 i T3 [28] ↑ aktywności osi HPT [30]	in vitro ↓ wychwyty jodu in vivo ↑ T3 i TSH [37]	in vitro ↓ wychwyty jodu in vivo ↓ T4 [27]
Układ immunologiczny	in vitro ↑ produkcji cytokin prozapalnych	in vitro ↑ limfocytów Th2/Th1 [39] in vivo ↑ aktywności metabolicznej i proliferacyjnej splenocytów [30]	in vitro ↑ produkcji cytokin prozapalnych	in vitro ↑ limfocytów Th2/Th1 [39] ↑ produkcji cytokin prozapalnych
Układ nerwowy	in vitro indukcja apoptozy, zmiany w ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych [21, 33, 34] in vivo zmiany w ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych [21, 33, 34]; zaburzenie autofagii w neuronach kory [34] ↑ zewnątrzkomórkowego glutaminianu; indukcja apoptozy w korze czołowej samców [21, 31]	in vitro indukcja apoptozy [13] in vivo ↓ stresu oksydacyjnego [13]	in vitro ↓ zachowania seksualnego u samic [36]; zmiany w regulacji docelowych genów estrogenu w mózgu [37, 38]	in vitro ↓ aktywności ruchowej u samic, ↑ zdolności nauki przestrzennej [27]

na skórę związek absorbowany jest do krwi bez efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i ścianę jelit i, jak wykazano, np. BP-3 występuje we krwi przez dłuższy czas w wyższym stężeniu w porównaniu z podaniem drogą pokarmową. Warte uwagi są także zależne od płci różnice w stężeniu chemicznych filtrów UV we krwi po podawaniu tych związków na skórę. Wyższe stężenia wykazywano we krwi mężczyzn niż kobiet i podobnie u zwierząt doświadczalnych wyższe poziomy obserwowano u samców szczura niż u samic. Tak więc, zależne od płci różnice w metabolizmie tych związków mogą być przyczyną ich silniejszego działania toksycznego na gonady i OUN u samców.

Należy także podkreślić, że dotychczas badane są głównie efekty działania pojedynczych substancji z grupy EDCs, podczas gdy człowiek narażony jest na wiele takich związków równocześnie i często przez długi czas, a więc istnieje możliwość ich działania synergistycznego. Na przykład,

wykazano, że izoeugenol znacząco obniża metabolizm BP-2 i wzmacnia jego toksyczność *in vitro*.

W świetle dotychczasowych badań nie można wykluczyć, że zwiększające się stosowanie niektórych chemicznych filtrów UV, zwłaszcza z równoczesną ekspozycją na inne związki z grupy EDCs, może być jedną z przyczyn obniżania płodności u ludzi oraz coraz częściej występujących zaburzeń funkcji tarczycy i OUN. Badania wskazują także, że szczególnie niebezpiecznym czasem narażenia na filtry UV jest okres prenatalny i dzieciństwo oraz, ze względu na wolniejszy metabolizm tych związków i fizjologicznie niskie poziomy 17β-estradiolu, bardziej narażona jest płeć męska.

Piśmiennictwo

- Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søborg T, Frederiksen H, Schlumpf M, Lichtensteiger W, Skakkebaek NE, Drzewiecki KT. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl.* 2012; 35(3): 424–136. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x.

2. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, Peres TV, Tsatsakis A, Aschner M. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicol Rep.* 2017; 4: 245–259. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.05.006. eCollection 2017.
3. Calafat AM, Wong LY, Ye X, Reidy JA, Needham LL. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(7): 893–897. doi: 10.1289/ehp.11269.
4. Fent K, Zenker A, Rapp M. Widespread occurrence of estrogenic UV-filters in aquatic ecosystems in Switzerland. *Environ Pollut.* 2010; 158(5): 1817–1824. doi: 10.1016/j.envpol.2009.11.005.
5. Tarazona I, Chisvert A, Salvador A. Determination of benzophenone-3 and its main metabolites in human serum by dispersive liquid-liquid micro-extraction followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2013; 116: 388–395. doi: 10.1016/j.talanta.2013.05.075.
6. Kim S, Choi K. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: a mini-review. *Environ Int.* 2014; 70:143–157. doi: 10.1016/j.envint.2014.05.015.
7. Okereke CS, Barat SA, Abdel-Rahman MS. Safety evaluation of benzophenone-3 after dermal administration in rats. *Toxicol Lett.* 1995; 80(1–3): 61–67. doi: 10.1016/0378-4274(95)03334-H.
8. Okereke CS, Abdel-Rahman MS, Friedman MA. Disposition of benzophenone-3 after dermal administration in male rats. *Toxicol Lett.* 1994; 73(2): 113–122. doi: 10.1016/0378-4274(94)90101-5.
9. Völkel W, Colnot T, Schauer UM, Broschard TH, Dekant W. Toxicokinetics and biotransformation of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in rats after oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 216(2): 331–338. doi: 10.1016/j.taap.2006.05.012.
10. Schauer UM, Völkel W, Heusener A, Colnot T, Broschard TH, von Landenberg F, Dekant W. Kinetics of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in rats and humans after dermal application. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 216(2): 339–346. doi: 10.1016/j.taap.2006.05.011.
11. Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, Wolf HC. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methylbenzylidene)camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol.* 2004; 123(1): 57–61. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22725.x.
12. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(3): 239–244. doi: 10.1289/ehp.01109239.
13. Broniowska Ż, Bystrowska B, Starek-Świechowicz B, Pomierny B, Krzyżanowska W, Walczak M, Budziszewska B. Benzophenone-2 Concentration and Its Effect on Oxidative Stress and Apoptosis Markers in Rat Brain. *Neurotox Res.* 2019; 36(1): 39–48. doi: 10.1007/s12640-019-0011-y.
14. Kunz PY, Fent K. Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol.* 2006; 79(4):305–324. doi:10.1016/j.aquatox.2006.06.016.
15. Schlecht C, Klammer H, Jarry H, Wuttke W. Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. *Toxicology.* 2004; 205(1–2): 123–130. doi: 10.1016/j.tox.2004.06.044.
16. Buck Louis GM, Chen Z, Kim S, Sapra KJ, Bae J, Kannan K. Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet light filters and semen quality. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 989–996. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1129.
17. Hsieh MH, Grantham EC, Liu B, Macapagal R, Willingham E, Baskin LS. In Utero Exposure to Benzophenone-2 Causes Hypospadias Through an Estrogen Receptor Dependent Mechanism. *J. Urol.* 2007; 178 (4 Pt 2): 1637–1642. doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.190.
18. Schlecht C, Klammer H, Wuttke W, Jarry H. A dose-response study on the estrogenic activity of benzophenone-2 on various endpoints in the serum, pituitary and uterus of female rats. *Arch Toxicol.* 2006; 80(10): 656–661. doi.org/10.1007/s00204-006-0085-1.
19. French JE. NTP technical report on the toxicity studies of 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (CAS No. 131–57–7) Administered Topically and in Dosed Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxic Rep Ser.* 1992; 21:1–E14. PMID: 12209185.
20. Daston GP, Gettings SD, Carlton BD, Chudkowski M, Davis RA, Kraus AL, Luke CF, Oellette RE, Re TA, Hoberman AM, et al. Assessment of the reproductive toxic potential of dermally applied 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone to male B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1993; 20(1): 120–124. doi: 10.1006/faat.1993.1014.
21. Krzyżanowska W, Pomierny B, Starek-Świechowicz B, Broniowska Ż, Strach B, Budziszewska B. The effects of benzophenone-3 on apoptosis and the expression of sex hormone receptors in the frontal cortex and hippocampus of rats. *Toxicol Lett.* 2018; Oct 15; 296: 63–72. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.08.006.
22. Zhang XY, Jiao XF, Wu D, Chen F, Ding ZM, Wang YS, Meng F, Duan ZQ, Xiong JJ, Yang CX, Huo LJ. Benzophenone-3 breaches mouse Sertoli cell barrier and alters F-actin organization without evoking apoptosis. *Environ Toxicol.* 2021; Sep 24. doi: 10.1002/tox.23375.
23. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W. Comparison of effects of estradiol (E2) with those of octylmethoxycinnamate (OMC) and 4-methylbenzylidene camphor (4MBC) -- 2 filters of UV light -- on several uterine, vaginal and bone parameters. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 210(3): 246–254. doi: 10.1016/j.taap.2005.05.006.
24. Durrer S, Ehnes C, Fuetsch M, Maerkl K, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Estrogen sensitivity of target genes and expression of nuclear receptor co-regulators in rat prostate after pre- and postnatal exposure to the ultraviolet filter 4-methylbenzylidene camphor. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 (Suppl 1): 42–50. doi: 10.1289/ehp.9134.
25. Durrer S, Maerkl K, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Estrogen target gene regulation and coactivator expression in rat uterus after developmental exposure to the ultraviolet filter 4-methylbenzylidene camphor. *Endocrinology* 2005; 146(5): 2130–2139. doi: 10.1210/en.2004-1272.
26. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkl K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters—an update. *Toxicology* 2004; 205(1–2): 113–122. doi: 10.1016/j.tox.2004.06.043.
27. Axelstad M, Boberg J, Hougaard KS, Christiansen S, Jacobsen PR, Mandrup KR, Nellemann C, Lund SP, Hass U. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 250(3): 278–290. doi: 10.1016/j.taap.2010.10.031.
28. Lee J, Kim S, Park YJ, Moon HB, Choi K. Thyroid Hormone-Disrupting Potentials of Major Benzophenones in Two Cell Lines (GH3 and FRTL-5) and Embryo-Larval Zebrafish. *Environ Sci Technol.* 2018; 52(15): 8858–8865. doi: 10.1021/acs.est.8b01796.
29. Song M, Kim YI, Park YK, Ryu JC. Changes in thyroid peroxidase activity in response to various chemicals. *J Environ Monit.* 2012; 14(8): 2121–2126. doi: 10.1039/c2em30106g.
30. Broniowska Ż, Ślusarczyk J, Starek-Świechowicz B, Trojan E, Pomierny B, Krzyżanowska W, Basta-Kaim A, Budziszewska B. The effect of dermal benzophenone-2 administration on immune system activity, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and hematological parameters in male Wistar rats. *Toxicology.* 2018; 1–8: 402–403. doi: 10.1016/j.tox.2018.04.002.
31. Skórkowska A, Maciejewska A, Pomierny B, Krzyżanowska W, Starek-Świechowicz B, Bystrowska B, Broniowska Ż, Kazeł G, Budziszewska B. Effect of Combined Prenatal and Adult Benzophenone-3 Dermal Exposure on Factors Regulating Neurodegenerative Processes, Blood Hormone Levels, and Hematological Parameters in Female Rats. *Neurotox Res.* 2020; 37(3): 683–701. doi: 10.1007/s12640-020-00163-7.
32. Krause M, Frederiksen H, Sundberg K, Jørgensen FS, Jensen LN, Nørgaard P, Jørgensen C, Ertberg P, Petersen JH, Feldt-Rasmussen U, Juul A, Drzewiecki KT, Skakkebaek NE, Andersson AM. Maternal exposure to UV filters: associations with maternal thyroid hormones, IGF-I/IGFBP3 and birth outcomes. *Endocr Connect.* 2018; 7(2): 334–346. doi: 10.1530/EC-17-0375.
33. Wnuk A, Rzemienieć J, Lasoń W, Krzeptowski W, Kajta M. Apoptosis Induced by the UV Filter Benzophenone-3 in Mouse Neuronal Cells Is Mediated via Attenuation of Era/Pparγ and Stimulation of Erβ/Gpr30 Signaling. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(3): 2362–2383. doi: 10.1007/s12035-017-0480-z.
34. Wnuk A, Rzemienieć J, Litwa E, Lasoń W, Kajta M. Prenatal exposure to benzophenone-3 (BP-3) induces apoptosis, disrupts estrogen receptor expression and alters the epigenetic status of mouse neurons. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 182: 106–118. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.016.
35. Belluti F, De Simone A, Tarozzi A, Bartolini M, Djemil A, Bisi A, Gobbi S, Montanari S, Cavalli A, Andrisano V, Bottegioni G, Rampa A. Fluorinated benzophenone derivatives: balanced multipotent agents for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* 2014; 78: 157–166. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.042.
36. Faass O, Schlumpf M, Reolon S, Henseler M, Maerkl K, Durrer S, Lichtensteiger W. Female sexual behavior, estrous cycle and gene expression in sexually dimorphic brain regions after pre- and postnatal exposure to endocrine active UV filters. *Neurotoxicology* 2009; 30(2): 249–260. doi: 10.1016/j.neuro.2008.12.008.
37. Maerkl K, Durrer S, Henseler M, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Sexually dimorphic gene regulation in brain as a target for endocrine disrupters: developmental exposure of rats to 4-methylbenzylidene camphor. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 218(2): 152–165. doi: 10.1016/j.taap.2006.10.026.
38. Maerkl K, Lichtensteiger W, Durrer S, Conscience M, Schlumpf M. Sex- and region-specific alterations of progesterone receptor mRNA levels and estrogen sensitivity in rat brain following developmental exposure to the estrogenic UV filter 4-methylbenzylidene camphor. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005; 19(3): 761–765. doi: 10.1016/j.etap.2004.12.055.
39. Rachoń D, Rimoldi G, Wuttke W. In vitro effects of benzophenone-2 and octyl-methoxycinnamate on the production of interferon-gamma and interleukin-10 by murine splenocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2006; 28(3): 501–510. doi: 10.1080/08923970600927751.
40. Fennell TR, Mathews JM, Snyder RW, Hong Y, Watson SL, Black SR, McIntyre BS, Waidyanatha S. Metabolism and disposition of 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate following oral gavage and dermal exposure in Harlan Sprague Dawley rats and B6C3F1/N mice and in hepatocytes in vitro. *Xenobiotica* 2018; 48(11): 1142–1156. doi: 10.1080/00498254.2017.1400129.