

# Estradiol

## struktura, właściwości chemiczne, znaczenie fizjologiczne i rola w farmakoterapii

Estradiol – structure, chemical properties, physiological significance  
and role in the pharmacotherapy

Ewa Jurczak<sup>1</sup>, dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk<sup>2</sup>, dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej,  
Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny,

<sup>2</sup> Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup> Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oddano do publikacji: 10.11.2016, Copyright© Medyk Sp. z o.o. [PDF TEXT www.gabinetprywatny.com.pl](http://www.gabinetprywatny.com.pl)

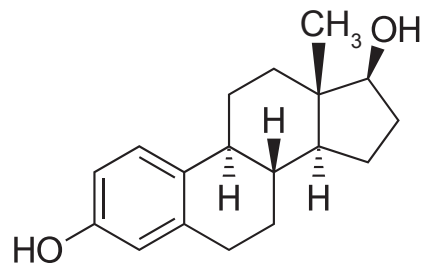
**Streszczenie:** W artykule przedstawiono właściwości chemiczne i strukturalne 17- $\beta$ -estradiolu, jego fizjologiczne znaczenie, wpływ na procesy metaboliczne oraz zastosowania farmakologiczne. Opisano również możliwe zastosowania terapeutyczne 17- $\beta$ -estradiolu, które znajdują się obecnie w fazie testów oraz charakterystykę produktów leczniczych zawierających w swoim składzie estradiol, które są dopuszczone do obrotu i stosowane na terenie Polski.

**Słowa kluczowe:** 17- $\beta$ -estradiol, metabolizm estradiolu, hormonalna terapia zastępcza (HZT).

**Abstract:** The article presents the chemical and structural properties of 17- $\beta$ -estradiol, its physiological importance, impact on the metabolic processes and its place in pharmacotherapy. This work is also devoted to the new therapeutic applications of this hormone that are currently being developed. Additionally, characteristic of drugs from Polish market containing estradiol as an active pharmaceutical ingredient is provided. **Keywords:** 17- $\beta$ -estradiol, estradiol metabolism, Hormone Replacement Therapy (HRT).

### Wprowadzenie

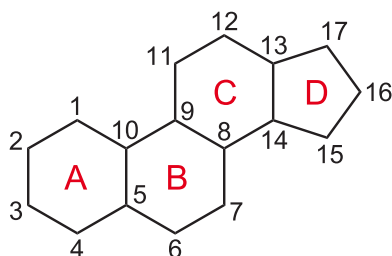
Potocznie estradiol, a precyzyjnie 17- $\beta$ -estradiol (estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol), zaliczany jest do steroidowych hormonów płciowych należących do estrogenów naturalnych (ryc. 1). To najczęściej stosowany w leczeniu związek z tej grupy.



Rycina 1. Wzór strukturalny estradiolu

Powyższa klasyfikacja umożliwia występowanie w jego cząsteczce układu cyklopentanoperhydrofenantrenu, czyli steranu, tworzącego szkielet cząsteczki, składającego się z czterech sprzężonych ze sobą pierścieni węglowych (ryc. 2).

Cechą charakteryzującą 17- $\beta$ -estradiolu, jak i innych estrogenów, jest występujący w cząsteczce pierścień aromatyczny A oraz występowanie w pozycji 3 grupy hydroksylowej, która umożliwia tworzenie soli, co wykorzystywane jest przy rozdziale chromatograficznym, oznaczaniu ilościowym oraz powoduje zwiększenie dostępności biologicznej estradiolu. Ma także udział w wiązaniu tego hormonu z receptorem estrogenowym [1].



**Rycina 2.** Układ steranu wraz z oznaczeniem pierścieni i numeracją atomów węgla

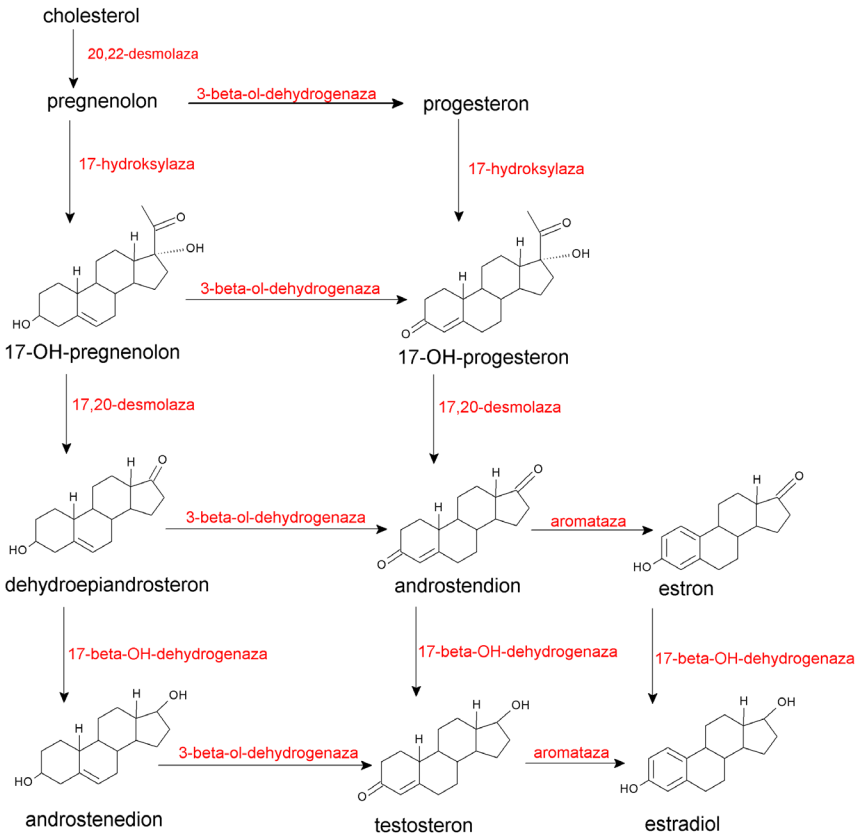
Synteza 17- $\beta$ -estradiolu w organizmie, podobnie jak synteza glikokortykosteroidów i hormonów tarczycy, podlega trójstopniowej regulacji na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Zachodzi ona w nabłonku pęcherzykowym jajników, a dokładniej w komórkach osłonki i komórkach ziarnistych. Prekursorem estradiolu, podobnie jak innych hormonów steroidowych, jest cholesterol, z którego pod wpływem desmolazy mitochondrialnej powstaje pregnenolon, dający z kolei początek dwóm drogom metabolicznym katalizowanym przez enzymy mikrosomalne (ryc. 3) [2].

W wyniku powyższej syntezy otrzymano dotychczas wszystkie naturalne estrogeny, które jednak po podaniu doustnym charakte-

ryzowały się niewielką aktywnością oraz krótkim okresem półtrwania, wynoszącym zaledwie 50 min. W celu zwiększenia dostępności biologicznej estradiolu zsyntetyzowano różne pochodne wspomnianego związku, m.in. etylenową pochodną estradiolu oraz jego estry.

### Mechanizm działania 17- $\beta$ -estradiolu

Rozwój badań nad działaniem hormonów steroidowych rozpoczął się we wczesnych latach XX w., kiedy to po raz pierwszy opisano zależność między nieprawidłowościami rozwoju embrionalnego kijanek i występującymi w ich wyniku chorobami a działaniem steroidów i hormonów tarczycy [3]. Jeszcze w latach 50. XX w. powszechnie sądzono, że działanie 17- $\beta$ -estradiolu w komórkach docelowych wynika z poddania go procesom utleniania i redukcji z udziałem koenzymów. Pracą nad zrozumieniem mechanizmów działania wszystkich hormonów steroidowych jako pierwsi zajęli się Clever i Karlson, a wyniki ich badań zostały opublikowane w 1960 r. Testując działanie ekozydonu (hormon linienia) na larwach owadów dostrzegli oni zmiany występujące w strukturze chromosomów, możliwe do zaobserwowania po 2 godz. od podania hormonu i ustępujące w ciągu kolejnych 24 godz. Na podstawie tych obserwacji Clever i Karlson zauważyli, że działanie ekozydonu ma związek z poziomem aktywności genów. Jakiś czas później opracowano model dwustopniowy, który obrazował wiązanie się wewnątrz komórki hormonu z receptorem o dużej swoistości oraz, następującą w wyniku aktywacji powstałego kompleksu hormon-receptor, indukcję ekspresji genów [4]. Dzięki temu odkryciu i zastosowaniu techniki radioaktywnego znakowania estradiolu doszło do obalenia obowiązujących wówczas teorii, a także zrozumienia fizjologicznej roli tego



Rycina 3. Etapy syntezy 17-β-estradiolu w ustroju [2]

hormonu. Metoda radioaktywnego znakowania 17-β-estradiolu doprowadziła w 1958 r. do odkrycia receptora estrogenowego [5].

Mechanizm działania estradiolu polega na regulacji ekspresji określonych genów przez ich połączenie z jądrowymi receptorami estrogenowymi. W tym przypadku istotny jest charakter chemiczny cząsteczki. Estradiol to hormon cechujący się wysoką lipofilnością, dzięki czemu łatwo przenika przez błony biologiczne do miejsca docelowego. Do połączenia hormonu z receptorem estrogenowym niezbędna jest obecność pierścienia A oraz grupy hydroksylowej przy atomie węgla C3, o której wspo-

mniano wcześniej. Połączenie hormonu z receptorem powoduje jego fosforylację, zmianę konformacji i łączenie się z określonym rejonem DNA (rejonem ERE). Kompleks estrogen-receptor stanowi zatem czynnik transkrypcyjny, wpływający na odpowiedź fizjologiczną organizmu [6-7].

### Fizjologiczne znaczenie estradiolu u kobiet i mężczyzn

17-β-estradiol, jako najbardziej aktywny biologicznie z hormonów estrogenowych, znany jest głównie z funkcji pełnionych w kobiecym organizmie. Nie jest jednak powszechnie zna-

ny fakt, że nieznaczne ilości estradiolu wytwarzane są u mężczyzn przez jądra, wykazując istotny wpływ na męski organizm [8].

Nieznaczne wydzielanie estradiolu u dzieci sugeruje, że nie pełni on w okresie dzieciństwa istotnych funkcji. Poprzez wpływ na receptory cytoplazmatyczne, w czasie pokwitania w wyniku działania hormonów gonadotropowych przysadki (FSH i LH) następuje prawie 20-krotny wzrost wydzielania estradiolu u kobiet, czego wynikiem jest nasilenie ekspresji genów wpływających na drugo- i trzeciorzędowe cechy płciowe u kobiet: pobudzenie rozwoju macicy, jajowodów, pochwy, zewnętrznych narządów płciowych i gruczołów sutkowych, a także zwiększenie ilość receptorów dla progesteronu, umożliwiające działanie gestagenów, wraz z którymi wywołuje cykliczne zmiany błony śluzowej macicy oraz lepkości wydzieliny szyjkowej [2].

Badając wpływ estrogenów na organizm kobiety, dowiedziono, że estradiol zwiększa podskórne magazynowanie w organizmie tkanki tłuszczowej, co skutkuje wytworzeniem typowej żeńskiej budowy ciała. Wraz z gestagenami, którym umożliwia on działanie poprzez wpływ na wzrost liczby receptorów dla progesteronu (główny przedstawiciel gestagenów), estradiol wywołuje cykliczne zmiany błony śluzowej macicy oraz lepkości wydzieliny szyjkowej. Estradiol odpowiada również za hamowanie proliferacji sebcytów, zmniejszając tym samym produkcję łożu, a także wpływa na procesy przemiany materii zachodzące w wątrobie (np. wpływa na syntezę białek osocza), w jelitach powoduje wzrost wchłaniania wapnia, a w tkance kostnej nasila jego wbudowywanie. Istotną, a jednak często pomijaną funkcją estradiolu jest jego wpływ na zwiększenie syntezy NO, co prowadzi do obniżenia oporu naczyń

obwodowych. W dużych dawkach jednak estradiol może nasilać powstawanie obrzęków związanych z zatrzymaniem w organizmie chlorku sodu i wody, co wynika z jego mineralokortykosteroidowego działania. Nie można również pominąć wpływu tego najaktywniejszego estrogenu na pobudzenie układu krzepnięcia dzięki nasileniu syntezy czynników VII, VIII, X, XII i fibrynogenu oraz na syntezę cholesterolu poprzez nasilenie syntezy frakcji HDL i zmniejszenie syntezy frakcji LDL [9].

U mężczyzn 17- $\beta$ -estradiol wytwarzany jest w nieznacznych ilościach w mosznie, mózgu i tkance tłuszczowej. Wpływ kobiecych hormonów płciowych na męski organizm w latach 20. XX w. odkrył Eugen Steinach. W wyniku badań dowiódł, że estradiol u mężczyzn wpływa na ruchliwość plemników, odpowiada za płodność, zapobiega osteoporozie, a także zmniejsza ryzyko zachorowań na choroby układu sercowo-naczyniowego [10]. Należy jednak pamiętać, że w organizmach mężczyzn estrogen produkowany jest głównie w wyniku konwersji testosteronu przez enzym zwany aromatazą. W efekcie tego procesu w wieku dojrzałym, gdy zaczynają spadać ilości wytwarzanego testosteronu, niejako automatycznie spada również poziom estrogeny. Podobnie jak u kobiet, u mężczyzn również nadmiar hormonu wywołuje tzw. feminizujące skutki uboczne, czyli np. powiększanie się piersi i gromadzenie się tłuszczu na biodrach [11].

Fizjologiczne normy poziomu estradiolu w organizmie kobiet ściśle zależą od fazy cyklu miesięczkowego, natomiast u mężczyzn wykazano wprost proporcjonalną zależność do ilości testosteronu w organizmie (tab.1) [12-14].

**Tabela 1.** Prawidłowe zakresy poziomów estradiolu w organizmie ludzkim

KOBIETA	MĘŻCZYŻNA
<b>Faza folikularna</b> 84-970 pg/ml (0,3-3,5 nmol/l)	11,2-50,4 pg/ml (0,04-0,18 nmol/l)
<b>Szczyt owulacyjny</b> 13-330 pg/ml (0,4-1,17 nmol/l)	
<b>Faza lutealna</b> 73-200 pg/ml (0,26-0,73 nmol/l)	
<b>Menopauza</b> 11,2-42 pg/ml (0,04-0,15 nmol/l)	

W przypadku nadmiernego wydzielania estradiolu następuje wzrost ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, ponadto u kobiet może dochodzić do atrofii jajników (skutek hamowania wydzielania gonadotropin), zatrzymania sodu z tworzeniem się obrzęków oraz hiperpigmentacji skóry [15].

### ■ Metabolizm i farmakokinetyka estradiolu

Ogromne znaczenie estradiolu jako hormonu można potwierdzić, analizując jego zastosowanie w leczeniu, tj. w terapii hipoplazji macicy i jej następstw, w leczeniu pierwotnego i wtórnego braku miesiączki, a także w leczeniu niewydolności jajników po ich usunięciu, kastracji radiologicznej, podczas klimakterium oraz w okresie pomenopauzalnym. Dawkowanie hormonu ustala się indywidualnie, w zależności od wskazań, doustnie lub przezskórnie. Podanie przezskórne pozwala na ominięcie efektu pierwszego przejścia, dzięki czemu stosowane dawki (25-100 µg) są znacznie mniejsze w porównaniu do dawek doustnych (1-2 mg). Jest to istotne nie tylko ze względu na dobro pacjenta, lecz także ze względów ekonomicznych, gdyż zastosowanie mniejszych dawek w leczeniu pozwala na generowanie mniejszych kosztów na etapie produkcji, przy tym samym efekcie terapeutycznym [16].

Okres półtrwania estradiolu po podaniu pozajelitowym wynosi zaledwie 50 min, natomiast zastosowany doustnie wykazuje słabe

działanie. Między innymi z tego właśnie powodu w leczeniu zaczęto stosować pochodne estradiolu, które po doustnym zastosowaniu wykazują silniejsze lub dłuższe działanie. Jako leki o działaniu estrogenowym, poza ludzkim estradiolem, zastosowanie znalazły estry estradiolu oraz etynyloestradiol, które różnią się w pewnym stopniu farmakodynamiką, a także właściwościami farmakokinetycznymi. Do stosowanych w leczeniu pochodnych estradiolu zaliczyć możemy m.in. walerianian estradiolu, etynyloestradiol i inne [17].

Metabolizm omawianego hormonu i jego pochodnych zachodzi w wątrobie i prowadzi, po hydroksylacji, dehydrogenacji oraz sprzęganiu z aktywnym kwasem glukuronowym i siarczanami, do otrzymania estradiolu-estrogenu o słabszym działaniu, który znalazł zastosowanie miejscowe w przypadku zmian narządów płciowych.

Niestety, choć estradiol jest hormonem naturalnie występującym w organizmie ludzkim, jego stosowanie, w zależności od dawki, prowadzi często do działań niepożądanych. Istotnym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania estradiolu w okresie pomenopauzalnym jest zwiększenie częstości występowania raka endometrium [18].

### ■ Zastosowanie estradiolu w farmakoterapii

Obecnie najczęstszym wskazaniem dla zastosowania 17-β-estradiolu w farmakoterapii jest HTZ, czyli hormonalna terapia zastępcza

cza w okresie klimakterium. Okres przekwitania następuje przeciętnie w wieku 51 ( $\pm 3$ ) lat, i chociaż utrata funkcji przez żeńskie gruczoły płciowe jest procesem fizjologicznym, u około dwóch trzecich kobiet pojawiają się tzw. klimakteryczne objawy wypadowe, związane głównie ze spadkiem stężenia estrogenów w kobiecym organizmie. Objawy te przyjmują najczęściej postać odwracalnych objawów naczynioruchowych (uderzeń gorąca, tachykardii) i innych objawów wegetatywnych (np. zawrotów głowy, pocenia się) oraz zwykle odwracalnych objawów psychicznych (np. uczucia lęku, nastroju depresyjnego) i zaburzeń metabolicznych, takich jak osteoporoza, hiperlipoproteinemia, czy atrofia skóry i błon śluzowych [19].

Innym, lecz równie istotnym zastosowaniem 17- $\beta$ -estradiolu jest antykoncepcja hormonalna. To alternatywa dla mechanicznych lub plemnikobójczych środków antykoncepcyjnych. Droga podania żeńskich hormonów jest zwykle doustna, czemu towarzyszy niekorzystny efekt pierwszego przejścia, oraz częściowo również droga domaciczna lub domięśniowa. Ta metoda antykoncepcji cechuje się znaczną niezawodnością, w związku z czym stała się ona jedną z najważniejszych metod kontroli zachodzenia w ciążę [20].

Na polskim rynku farmaceutycznym 17- $\beta$ -estradiol stosowany jest głównie w HTZ oraz w profilaktyce osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Nielicznymi wyjątkami od tej reguły jest wykorzystanie estradiolu w leczeniu łysienia (głównie androgenowego) u kobiet i mężczyzn (tab.2).

Jak widać w zestawieniu (tab. 2), tylko w jednej postaci farmaceutycznej – systemie transdermalnym – zastosowano bezwodny estradiol, cechujący się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że zastosowanie systemu

transdermalnego powoduje 20-krotne zwiększenie dostępności ogólnoustrojowej estradiolu, w związku z wyeliminowaniem efektu pierwszego przejścia, co pozwoliło na zmniejszenie zawartości substancji czynnej w plastrze w odniesieniu do estradiolu półwodnego (korzyść ekonomiczna).

W terapii hormonozastępczej wykorzystywane są również produkty lecznicze, w których hormon łączy się z dodatkową substancją czynną. Tworząc takie połączenie, dąży się do wyeliminowania działań niepożądanych terapii. Za przykład może tu posłużyć octan noretysteronu, będący syntetycznym progestagenem, znacznie zmniejszający ryzyko hiperplazji endometrium u kobiet w okresie postmenopauzalnym z zachowaną macicą [22]. W badaniach klinicznych wykazano, iż dodanie octanu noretysteronu nasila działanie 17- $\beta$ -estradiolu, które polega na zmniejszeniu objawów naczynioruchowych [23].

Niedobór estrogenów w okresie menopauzy wiąże się ze zwiększonym obrotem kostnym i utratą masy kostnej. Należy pamiętać, że wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości zależy od wielkości dawki, a zabezpieczenie przed rozwojem osteoporozy jest skuteczne tak długo, jak długo stosuje się leczenie. Po zakończeniu stosowania HTZ, dynamika utraty masy kostnej postępuje w podobnym tempie, jak u kobiet nieleczonych [24]. Dane pochodzące z badania WHI i z innych badań poddanych metaanalizie świadczą o tym, że stosowanie samych estrogenów w HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ u zdrowych kobiet zmniejszało ryzyko złamań w obrębie biodra, kręgow oraz innych złamań osteoporotycznych [25].

Wydanie X Farmakopei Polskiej z 2014 r., wraz z suplementem z 2015 r., zawiera monografię estradiolu półwodnego, benzoesanu

**Tabela 2.** Charakterystyka postaci leków zawierających estradiol, występujących na polskim rynku [21]

Forma chemiczna estradiolu:	Postać leku	Połączenie stosowane w farmakoterapii	Zastosowanie	Dawka estradiolu w postaci farmaceutycznej
Estradiol półwodny (hemihydrat)	tabletki powlekane	noretysteronu octan	HTZ u pacjentek, u których minął ponad rok od ustania miesiączkowania; profilaktyka osteoporozy	1 mg
Estradiol półwodny (hemihydrat)	system transdermalny	noretysteronu octan	HTZ u pacjentek, u których minął ponad rok od ustania miesiączkowania	50 µg/dobę
Estradiolu benzoesan	płyn do stosowania zewnętrznego	kwas salicylowy prednizolon	różne postacię łysienia, zwłaszcza łysienie androgenozależne	2 mg/ml
Estradiol półwodny (hemihydrat)	tabletki powlekane	drospirenon	HTZ u kobiet będących ponad rok po menopauzie; profilaktyka osteoporozy	1 mg
Estradiol półwodny (hemihydrat)	tabletki powlekane	dydrogesteron	HTZ u kobiet będących ponad rok po menopauzie; profilaktyka osteoporozy	1 mg
Estradiol bezwodny	system transdermalny	lewonorgestrel	HTZ u kobiet będących ponad rok po menopauzie	50 µg/dobę
Estradiolu walerianian	tabletki drażowane	lewonorgestrel	HTZ; profilaktyka osteoporozy w następstwie menopauzy u kobiet	2 mg
Estradiolu walerianian	tabletki niepowlekane	medroksyprogesteronu octan	HTZ w leczeniu objawów niedoboru estrogenów związanego z menopauzą naturalną lub wywołaną interwencją chirurgiczną u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym; profilaktyka osteoporozy	1 mg 2 mg
Estradiolu walerianian	tabletki powlekane	norgestrel	HTZ w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych wywołanych niedoborem estrogenów w następstwie naturalnej menopauzy lub hipogonadyzmu, usunięcia narządu rodnego albo pierwotnej niedoczynności jajników u kobiet z zachowaną macicą; kontrola nieregularnych cykli miesiączkowych; leczenie pierwotnego lub wtórnego braku miesiączki	2 mg
Estradiol bezwodny	system transdermalny	–	HTZ u kobiet będących ponad rok po menopauzie; profilaktyka osteoporozy	50 µg/dobę
Estradiol półwodny (hemihydrat)	żel	–	HTZ w leczeniu objawowym u kobiet z menopauzą naturalną lub sztuczną; profilaktyka osteoporozy	0,1%
Estradiol półwodny (hemihydrat)	system transdermalny	–	HTZ u kobiet będących ponad rok po menopauzie; profilaktyka osteoporozy	50 µg/dobę
Estradiol półwodny (hemihydrat)	tabletki powlekane	–	HTZ u kobiet będących ponad rok po menopauzie; profilaktyka osteoporozy	1 mg 2 mg



estradiolu oraz walerianianu estradiolu. Wspomniane substancje występują w produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie Polski [26].

### Nowe kierunki badań nad estradiolem

W ostatnich latach można zauważyć rosnące zainteresowanie badaczy tematyką związaną z hormonami estrogenowymi, a w szczególności 17- $\beta$ -estradiolem. W 2003 r. w *The American Journal of Psychiatry* opublikowany został raport wstępny z badania wpływu krótkoterminowego stosowania estradiolu u kobiet z depresją okołomenopauzalną i postmenopauzalną. Zauważono poprawę u 8 z 20 uczestniczek badania, którym estradiol podawany był przez 4 tygodnie. Poprawa nie była uzależniona od stopnia nasilenia depresji i była niezależna od poprawy stanu fizycznego uczestniczek [27]. Raport ten zapoczątkował ponad sto innych badań nad wpływem 17- $\beta$ -estradiolu na zachowanie ludzi. Pracownicy naukowcy Uniwersytetu w Michigan badają obecnie wpływ aktywności fizycznej na poziom estradiolu u dziewcząt uprawiających sport wyczynowo [28]. Na XXI Światowym Kongresie Neurologii przedstawiono pracę ukazującą neuroprotektoryjny wpływ 17- $\beta$ -estradiolu w przypadku depresji w chorobie Parkinsona [29].

### Podsumowanie

W powyższym artykule przedstawiono charakterystykę estradiolu – głównego estrogenu naturalnego, omawiając jego znaczenie fizjologiczne w organizmach zarówno kobiecych, jak i męskich, prezentując właściwości farmakokinetyczne (metabolizm) wspomnianego hormonu. Szczególną uwagę skupiono na zastosowaniu estradiolu w farmakoterapii oraz na skutkach ubocznych lecze-

nia hormonalnego. Wśród podstawowych zastosowań omówionego hormonu należy wymienić przede wszystkim hormonalną terapię zastępczą, profilaktykę osteoporozy u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, a także antykoncepcję hormonalną. Dodatkowo w artykule przedstawiono szczegółowo wszystkie produkty lecznicze zawierające estradiol lub jego pochodne, dostępne na polskim rynku farmaceutycznym. © ®

### Indeks skrótów:

ERE rejon – (ang. *Estrogen Response Element*) rejon odpowiedzi estrogenów  
 FSH – (ang. *Follicle-Stimulating Hormone*) hormon folikulotropowy, folikulotropina  
 LH – (ang. *Luteinizing Hormone*) hormon lutenujący, lutropina  
 HDL – (ang. *High Density Lipoprotein*) lipoproteina o wysokiej gęstości  
 LDL – (ang. *Low Density Lipoprotein*) lipoproteina o niskiej gęstości  
 HTZ – hormonalna terapia zastępcza  
 WHI – Women's Health Initiative.

### Piśmiennictwo:

1. Janiec W. Kompendium farmakologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2015.
2. Konturek SJ. Fizjologia człowieka. Elsevier Urban & Partner. Wrocław 2007.
3. Falkenstein E, Norman AW, Wehling M. Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 May; 85(5): 2072-5.
4. Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, De Sombre ER. A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci.* 1968 Feb; 59(2): 632-8.
5. Jensen EV, Jacobson HI, Walf AA, Frye CA. Estrogen action: a historic perspective on the implications of considering alternative approaches. *Physiol Behav.* 2010 Feb; 99(2): 151-62.
6. <http://www.phmd.pl/abstracted.php?level=5&ICID=1108390>.
7. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res.* 2001 Jul; 29(14): 2905-19.
8. Hess RA. Estrogen in the adult male reproductive tract: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003 Jul; 9: 1-52.
9. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2010 Jul; 126(1): 5-11.
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4647061/>

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Corresponding author:  
 Ewa Jurczak  
 e-mail: ewa.jurczak.93@gmail.com