

УДК 57.021

©Коллектив авторов

## ТКАНЕСПЕЦИФИЧНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ ГОРМОНАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА У КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

*М.Д. Чанышев<sup>1,2</sup>, В.О. Пустыльняк<sup>1,2\*</sup>, Л.Ф. Гуляева<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, 630117, Новосибирск,  
ул. Тимакова, 2; факс: (383)335-98-47

<sup>2</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск,  
ул. Пирогова, 2; эл. почта: [pustylnyak@ngs.ru](mailto:pustylnyak@ngs.ru)

Исследовали эффекты ряда полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) на экспрессию генов метаболизма эстрогенов *CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP19*, а также генов *ERα* и *cyclin D1*, регулирующих клеточное деление в эстроген-зависимых органах. Введение самкам крыс бензо(а)пирена (БП) или 3-метилхолантрена (МХ) сопровождалось многократным усилением экспрессии генов *CYP1A1*, *CYP1B1* как в печени, так в матке и яичниках, тогда как альфа-нафтофлаван (АНФ) не оказывал эффекта. Высокий уровень экспрессии гена ароматазы (*CYP19*) регистрировалась лишь в яичниках, при этом БП и МХ заметно снижали уровень её экспрессии (в 15 и 5,5 раза соответственно), а АНФ не оказывал эффекта. Введение крысам БП, но не МХ или АНФ, вызывало усиление экспрессии *ERα* и *cyclin D1* в этом органе. Уровень мРНК для генов *ERα* и *cyclin D1* был практически одинаков как в матке контрольных крыс, так и при индукции исследуемыми ПАУ. Иная картина экспрессии данных генов наблюдалась в яичниках: введение БП вызывало заметное увеличение содержания мРНК *ERα* и *cyclin D1* (в 3,5 и 2,5 раза соответственно), в то время как МХ и АНФ не оказывали эффекта. Полученные результаты свидетельствуют, с одной стороны, о тканеспецифичном воздействии ПАУ соединений на экспрессию генов, вовлеченных в гормональный канцерогенез. С другой стороны, сам факт, что БП и МХ влияют на экспрессию генов метаболизма эстрогенов и генов, регулирующих клеточное деление, свидетельствует о том, ПАУ соединения могут вызывать эндокринные нарушения, что может быть одной из причин развития гормонального канцерогенеза.

**Ключевые слова:** *CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP19*, *ERα*, *cyclin D1*, гормональный канцерогенез.

**ВВЕДЕНИЕ.** В настоящее время мировая статистика рака указывает на постоянный рост числа онкологических заболеваний человека. В первую очередь это относится к таким гормонозависимым формам рака, как рак тела матки, яичников и молочной железы. Согласно последним статистическим данным ВОЗ,

---

\* - адресат для переписки

в глобальном масштабе рак ежегодно становится причиной 7,6 миллиона смертей. Смертность от раковых заболеваний, согласно прогнозам будет продолжать расти и достигнет в 2030 г. 17 миллионов. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165000 новых случаев рака яичников, от которого умирает более 100000 женщин. Общая тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от рака яичников и других гормонозависимых форм рака прослеживается в большинстве экономически развитых стран мира. В качестве одного из факторов роста числа заболеваний рассматривается ухудшение экологической обстановки. Однако точных научных доказательств этому пока не предоставлено. Стремительное развитие всех видов промышленности и сельского хозяйства привело к загрязнению окружающей среды отходами производства, пестицидами, инсектицидами, полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ). Обширные эпидемиологические исследования выявляют повышение частоты возникновения тех или иных форм рака в экологически неблагоприятных районах [1, 2]. В большинстве случаев, если найден причинный фактор, объяснение, как правило, сводится к мутагенному эффекту химического соединения. Однако существуют и другие механизмы, не связанные с генотоксическими эффектами канцерогенов.

Особое место среди ксенобиотиков – чужеродных соединений, - занимают соединения, обладающие эстрогеноподобным действием, названные ксеноэстрогенами. Известно, что некоторые химические соединения, такие как фитоэстрогены, а также ряд соединений, относящихся к ПАУ, могут обладать эстрогеновой активностью [3, 4]. Такие соединения способны активировать эстрогенный рецептор (ER), изменяя, таким образом экспрессию генов-мишеней этого транскрипционного фактора [5, 6]. В результате изменений в регуляции экспрессии ряда генов, ответственных за ключевые клеточные процессы, пролиферация, клеточная дифференцировка и апоптоз могут быть нарушены. Так, показано, что изменение экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, является следствием высокой концентрации эстрогенов, одной из причин которой может являться избыточная экспрессия гена ароматазы (*CYP19*) и активность фермента [7, 8], что является важным фактором для усиления клеточной пролиферации. Увеличение экспрессии гена *ERα* (эстрогенового рецептора α) в нормальных тканях также увеличивает чувствительность к эстрогенам и, как следствие, увеличивает риск возникновения гормонозависимой опухоли [9].

Классический эффект ПАУ соединений проявляется через активацию рецептора AhR [10]. Генами-мишенями для этого рецептора являются гены, кодирующие цитохромы P450 1-го семейства (*CYP1A1*, *CYP1B1*). Эти данные цитохромы P450 участвуют не только в метаболизме ксенобиотиков, но и эстрогенов [11]. Данный процесс может сказаться как на снижении концентрации эстрогенов в клетке, так и на повышении концентрации гидроксилированных форм эстрогенов, которые легко окисляются до семихинонов и далее до хинонов. Хиноны, благодаря своим электрофильным свойствам, могут ковалентно присоединяться к нуклеофильным группам молекулы ДНК и тем самым вызывать генотоксический тип гормонального канцерогенеза [11]. Кроме того, активация AhR под действием ПАУ в ряде случаев может приводить к его взаимодействию с ER. В результате такого взаимодействия происходит активация генов-мишеней этого ядерного рецептора в отсутствие лигандов – эстрогенов [12].

Таким образом, любое нарушение в одной из этих систем, вызванное действием ПАУ соединений, может быть одной из причин возникновения гормонозависимых опухолей. В настоящей работе мы исследовали, как влияют некоторые ПАУ *in vivo* на экспрессию ключевых генов гормонального канцерогенеза, нарушение регуляции которых является ключевым механизмом трансформации эстрогенозависимых органов и тканей. В печени, матке,

яичниках самок крыс, обработанных бензо(а)пиреном, 3-метилхолантреном и  $\alpha$ -нафтофлавоном была измерена экспрессия генов цитохромов P450: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP19*, участвующих в синтезе и метаболизме эстрогенов, а также *ER $\alpha$*  и *ER $\alpha$* -зависимого гена *cyclin D1*, белковый продукт которого участвует в регуляции клеточного цикла.

#### МЕТОДИКА.

**Животные.** В работе использовали самок крыс линии Wistar (130-150 г.), полученных из питомника ИЦиГа СО РАН (г. Новосибирск). Бензо(а)пирен (БП), 3-метилхолантрен (МХ),  $\alpha$ -нафтофлавоном (АНФ) вводили внутривентрально из расчёта 75 мг/кг в 0,5 мл растительного масла; контрольным крысам было введено по 0,5 мл масла. Животных содержали группами по 3 особи в условиях естественного освещения и при свободном доступе к пище и воде. Крыс забивали через 72 ч после введения соединений.

**Выделение РНК.** Выделение суммарной РНК проводили с использованием набора Rneasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen), согласно рекомендациям производителя. На 100 мкг ткани добавляли 1 мл реагента QIAzol Lysis Reagent (“Qiagen”). Ткани печени гомогенизировали в гомогенизаторе, ткани матки и яичников растирали в жидком азоте, после чего инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. После этого добавляли 200 мкл хлороформа, центрифугировали при 12000 g в течение 15 мин, после чего водная фаза была перенесена на колонку для очистки РНК. Для удаления примеси ДНК использовали набор RNase-Free DNase Set (“Qiagen”). Для оценки качества суммарную РНК анализировали электрофорезом в 1% агарозном геле. Для определения количества выделенной суммарной РНК измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре “Agilent-8453” при длине волны 260 нм.

**Реакция обратной транскрипции.** Обратную транскрипцию проводили для получения кДНК по матрице РНК с использованием набора QuantiTect Reverse Transcription Kit (“Qiagen”), согласно рекомендациям производителя. На одну реакцию брали 1 мкг суммарной РНК.

**ПЦР в реальном времени.** Для определения уровня экспрессии генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *ER $\alpha$* , *CYP19* и *cyclinD1* проводили ПЦР в реальном времени с использованием iTaq SYBR Green Supermix with ROX (“Bio-Rad Laboratories”) на амплификаторе IQ5 (“Bio-Rad Laboratories”). В качестве гена сравнения использовали “ген домашнего хозяйства” *18S RNA*. В работе использовали следующие праймеры:

*CYP1A1*: 5'-CTTCACACTTATCGCTAATGG-3' и 5'-TTGGGTCTGAGGCTATGG-3',  
*CYP1B1*: 5'-GAGTTGGTGGCAGTGTTG-3' и 5'-GCATCGTCGTGGTTGTAC-3',  
*ER $\alpha$* : 5'-CCACCGAGTCCTGGACAAGA-3' и 5'-TGCAGAGTCAGGCCAGCTT-3',  
*CYP19*: 5'-CTGCTGATCATGGGCTCCT-3' и 5'-CTCCACAGGCTCGGGTTGTT-3',  
*Cyclin D1*: 5'-GCCCTCCGTTTCTTACTTC-3' и 5'-AGACCTCCTCTTCGCACTTC-3',  
*18S RNA*: 5'-CCCAGTAAGTGC GG GTCATA-3' и 5'-GCCTCACTAAACCATCCAA-3'.

Оптимальная концентрация всех пар праймеров в реакционной смеси составила 300 нМ. Каждую реакцию ПЦР, содержащую 1 мкл кДНК, проводили в объёме 25 мкл в следующих условиях: предварительный прогрев при 95°C – 3 мин, после этого следовали 40 основных циклов: денатурация при 95°C – 15 сек, отжиг при 58°C – 20 сек, элонгация при 72°C – 20 сек, сбор данных по флуоресценции при 80°C – 10 сек. Для контроля специфичности ПЦР использовали кривые плавления. В каждом эксперименте на один планшет помещали образцы исследуемых кДНК с праймерами на целевые гены и ген сравнения (по 3 повтора). Относительный уровень экспрессии генов оценивали с использованием значений пороговых циклов *Ct* с учетом эффективностей реакций (*E*) исследуемого гена и гена “домашнего хозяйства”.

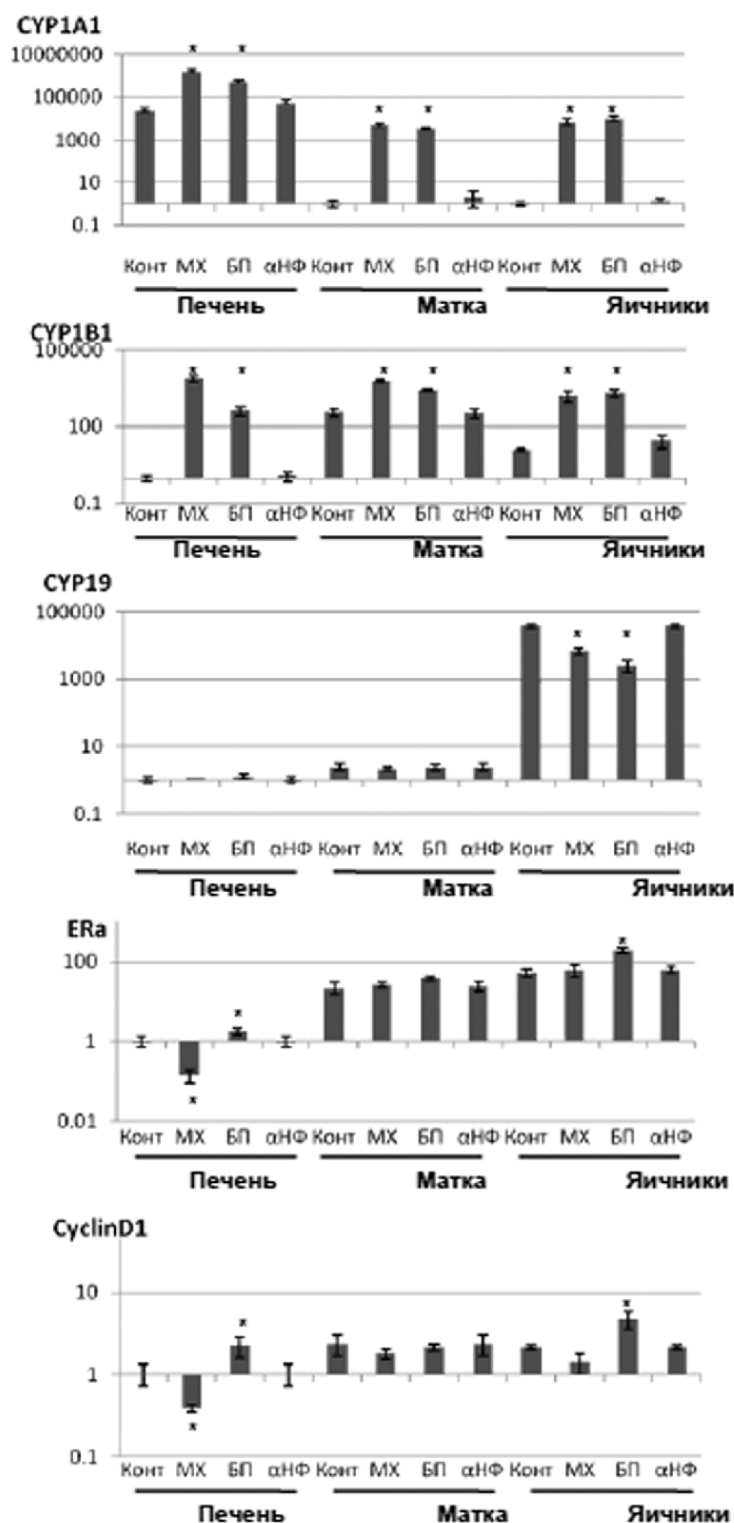


Рисунок.

Изменение относительного уровня экспрессии генов *CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP19*, *ERα*, и *cyclin D1* под действием полициклических ароматических углеводородов в печени, матке и яичниках крыс.

Конт - контрольная группа животных, МХ - группа животных, обработанных 3-метилхолантrenom, БП - группа животных, обработанных бензо(а)пиреном, αНФ - группа животных, обработанных альфа-нафтофлавоном. Данные представлены в виде lg количества раз изменения уровня экспрессии. Приведены средние значения ± SD (n=9).

\* - Достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05).

---

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.**

**Печень.** Выбранные для данного исследования канцерогены БП и МХ являются лигандами для AhR рецептора и, следовательно, вызывают индукцию цитохромов P450 1-го семейства (CYP1A1, CYP1B1) в печени, а также во внепечёночных органах [10]. Как видно из рисунка в печени самок крыс, обработанных МХ и БП, регистрируется многократное усиление экспрессии генов *CYP1A1* и *CYP1B1*, при этом АНФ не оказывает эффекта. Этот факт подтверждает ингибирующую, но не индуцирующую способность данного ПАУ. Известно, что АНФ является субстратным ингибитором CYP 1A и не оказывает индуцирующего эффекта [13]. Экспрессия гена ароматазы (CYP19) в печени самок слабо регистрируется в контроле и при индукции исследуемыми ПАУ (рисунок), что подтверждает строгую тканеспецифичность промотора гена ароматазы [14]. Ген *ERα* и регулируемый им ген *cyclinD1* слабо экспрессируются в печени интактных крыс. Введение МХ приводит к дальнейшему снижению экспрессии данных генов, тогда как БП, напротив, проявляет индуцирующий эффект. Наконец, АНФ, как и в случае с другими генами, не оказывает эффекта на экспрессию генов *ERα* и *cyclinD1* в печени. Эти результаты подтверждают тот факт, что данный ПАУ не является лигандом для AhR рецептора. Таким образом, усиление экспрессии генов *CYP1A1* и *CYP1B1* в печени самок крыс, обработанных БП и МХ, но не генов *CYP19*, *ERα* и *cyclinD1* подтверждает роль печени как органа детоксификации ксенобиотиков. Отсутствие прямого эффекта на гены-мишени гормонального канцерогенеза в печени подтверждают тканеспецифичность действия выбранных ксенобиотиков.

**Матка.** Иная картина профиля экспрессии выбранных генов наблюдалась в матке (рисунок). В этом органе экспрессия гена *CYP1A1* практически отсутствует, тогда как ген *CYP1B1* конститутивно активен. Введение крысам МХ или БП сопровождалось многократным увеличением экспрессии данных генов, тогда как АНФ не оказывал выраженного эффекта. Следует заметить, что все исследуемые ПАУ не оказывали ярко выраженного эффекта на экспрессию генов *CYP19*, *ERα* и *cyclinD1*. Такие результаты могут говорить в большей степени в пользу генотоксичного эффекта ПАУ в матке, так как высокая индукция CYP1A1 и CYP1B1, осуществляющих окисление эстрогенов с выходом хиноновых метаболитов, способных образовывать аддукты с ДНК [11, 15], может усиливать мутагенез и, следовательно, индуцировать канцерогенез в тканях.

**Яичники.** Картина индукции CYP1A1 и CYP1B1 исследуемыми ПАУ в яичниках, в целом, сравнима с таковой для матки (рисунок). Так, введение крысам МХ и БП вызывает многократное усиление экспрессии данных генов, тогда как АНФ также не оказывает выраженного индуцирующего эффекта. Исключение составляет незначительная активация гена *CYP1B1* (рисунок). Что касается ароматазы, ключевого фермента синтеза эстрогенов, то в яичниках регистрируется высокий уровень конститутивной экспрессии её гена. Введение животным МХ или БП вызывало достоверное снижение экспрессии гена ароматазы, тогда как АНФ не оказывал эффекта. Стоит отметить, что наши результаты противоречат результатам, полученным Vaba и соавт. [16]. В данной работе было показано, что активация AhR под действие ПАУ приводит к увеличению экспрессии гена *surp19* в яичниках мышей. Данное увеличение экспрессии гена было обусловлено взаимодействием активированного рецептора AhR с регуляторной последовательностью XRE, найденной в промоторе гена *surp19* мышей.

Несмотря на полученные противоречия, наблюдаемый нами факт ингибирующего влияния БП и МХ на экспрессию ароматазы может свидетельствовать о том, что данные ПАУ влияют на метаболизм эстрогенов, вызывая, таким образом, эндокринные нарушения. Аналогичный эффект был недавно описан Donga и соавт., показавших ингибирующее действие БП на экспрессию ароматазы в ооцитах рыб [17]. Подтверждением этих результатов



## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ ГОРМОНАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

является также исследование Hutz и соавт. [18], показавших ингибирующий эффект диоксина на экспрессию ароматазы как у животных, так и у человека. Точный механизм такого действия ксенобиотиков остается неизвестным, но тот факт, что экспрессию ароматазы ингибируют лишь БП и МХ, являющиеся лигандами для AhR, но не АНФ, может свидетельствовать о вовлечении AhR-зависимого сигнального пути.

Экспрессия гена *ERα* зарегистрирована как в контроле, так и при индукции, причем заметного эффекта МХ и АНФ не выявлено. Введение самкам БП вызывало достоверное увеличение экспрессии *ERβ* в 3,5 раза. Этот факт свидетельствует в пользу негенотоксичного механизма действия бензо(а)пирена, когда он проявляет себя как ксеноэстроген, т.е. может быть агонистом *ERα*. При исследовании экспрессии гена *cyclinD1* выявлено, что обработка животных БП приводит к двукратному усилению его экспрессии (рисунок). Тот факт, что ген *cyclinD1* регулируется эстрогеновым рецептором, а также синхронное усиление экспрессии генов *ERα* и *cyclinD1* подтверждают наше предположение о негенотоксичном механизме действия бензо(а)пирена. В пользу этого предположения также свидетельствуют результаты Liu и соавт., показавших, что агонисты AhR могут напрямую активировать эстрогеновый рецептор в раковых клетках молочной железы MCF-7 [19]. Более того, в этой же лаборатории было показано, что как у AhR<sup>+/+</sup>, так и AhR<sup>-/-</sup> мышей наблюдается увеличение экспрессии *cyclinD1*, гена-мишени эстрогенового рецептора, после воздействия ПАУ соединением [20].

В настоящей работе мы впервые показали тканеспецифичный эффект ПАУ на гены, участвующие в гормональном канцерогенезе *in vivo*. Полученные нами результаты, свидетельствующие о тканеспецифичном действии ПАУ в разных органах крыс, хорошо согласуются с данными, которые ранее были получены на разных клеточных культурах [21]. В данной работе было показано, что ПАУ в разных типах клеток могут оказывать противоположный эффект на *ERα*, причём эстрогеноподобный эффект соединения зависит от активации AhR-зависимых ферментов метаболизма ксенобиотиков (CYP1A1, CYP1B1 и другие) под действием этого соединения. Данные ферменты производят гидроксилирование ПАУ, тем самым повышая его сродство с рецептором. В литературе имеются данные о том, что введение ОН-группы повышает способность соединений активировать эстрогеновый рецептор [22].

Таким образом, проведенные нами эксперименты показали, что исследуемые ПАУ обладают ярко выраженным тканеспецифичным действием на экспрессию генов, участвующих в метаболизме эстрогенов (таких как *CYP1A1* и *CYP1B1*), и на экспрессию генов *ERα* и *cyclinD1*, участие которых в гормональном канцерогенезе считается доказанным. Эти соединения оказывают множественные (плейотропные) эффекты на биохимические процессы в клетке, нарушая, таким образом, клеточный метаболизм, что может быть иницирующим шагом для запуска процессов клеточной трансформации.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 10-04-00930-а.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wogan G.N., Hecht S.S., Felton J.S., Conney A.H., Loeb L.A. (2004) Semin. Cancer Biol., **14**, 473–486.
2. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Бояркина А.П., Чердынцева Н.В., Воевода М.И., Белявская В.А., Рапуста В.Ф., Чойнзонов Е.Л. (2009) Сибирский онкологический журнал, **6**, 28–36.
3. Kummer V., Masková J., Zralý Z., Neca J., Simecková P., Vondráček J., Machala M. (2008) Toxicol. Lett., **180**, 212–221.

4. *Piersen C.E.* (2003) *Integr. Cancer Ther.*, **2**, 120–138.
5. *Miller W.R., Sharpe R.M.* (1998) *Endocrine-Related Cancer*, **5**, 69–96.
6. *Plisková M., Vondráček J., Vojtesek B., Kozubík A., Machala M.* (2005) *Toxicol. Sci.*, **83**, 246–256.
7. *Simpson E.R., Davis S.R.* (2001) *Endocrinology*, **142**, 4589–4594.
8. *Bulun S.E., Lin Z., Imir G., Amin S., Demura M., Yilmaz B., Martin R., Utsunomiya H., Thung S., Gurates B., Tamura M., Langoi D., Deb S.* (2005) *Pharmacol. Rev.*, **57**, 359–383.
9. *Shabani N., Mylonas I., Jeschke U., Thaqi A., Kuhn C., Puchner T., Friese K.* (2007) *Anticancer Res.*, **27**, 2027–2033.
10. *Denison M.S., Nagy S.R.* (2003) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **4**, 309–334.
11. *Cavalieri E., Frenkel K., Liehr J.G., Rogan E., Roy D.* (2000) *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **27**, 75–93.
12. *Ohtake F., Takeyama K., Matsumoto T., Kitagawa H., Yamamoto Y., Nohara K., Tohyama C., Krust A., Mimura J., Chambon P., Yanagisawa J., Fujii-Kuriyama Y., Kato S.* (2003) *Nature*, **423**, 545–550.
13. *Hellmold H., Overvik E., Strömstedt M., Gustafsson J.A.* (1993) *Carcinogenesis*, **4**, 1751–1757.
14. *Stocco C.* (2008) *Steroids*, **73**, 473–487.
15. *Lee A.J., Cai M.X., Thomas P.E., Conney A.H., Zhu B.T.* (2003) *Endocrinology*, **144**, 3382–3398.
16. *Baba T., Mimura J., Nakamura N., Harada N., Yamamoto M., Morohashi K., Fujii-Kuriyama Y.* (2005) *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 10040–10051.
17. *Dong W., Wang Lu., Thornton C., Scheffler B.E., Willett K.L.* (2008) *Aquatic Toxicology*, **88**, 289–300.
18. *Hutz R.J., Carvan M.J., Baldrige M.G., Conley L.K., Heiden T.K.* (2006) *Tren. Reprod. Bio.*, **2**, 1–11.
19. *Liu S., Abdelrahim M., Khan S., Ariazi E., Jordan V.C., Safe S.* (2006) *Biol. Chem.*, **387**, 1209–1213.
20. *Abdelrahim M., Ariazi E., Kim K., Khan S., Barhoumi R., Burghardt R., Liu S., Hill D., Finnell R., Wlodarczyk B., Jordan V.C., Safe S.* (2006) *Cancer Res.*, **66**, 2459–2467.
21. *Swedenborg E., Rüegg J., Hillenweck A., Rehnmark S., Faulds M.H., Zalko D., Pongratz I., Pettersson K.* (2008) *Mol. Pharmacol.*, **73**, 575–586.
22. *Routledge E.J., Sumpter J.P.* (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 3280–3288.

Поступила: 31. 05. 2010.

TISSUE-SPECIFIC EXPRESSION OF HORMONAL CARCINOGENESIS TARGET GENES  
IN RATS TREATED WITH POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS

*M.D. Chanyshv<sup>1,2</sup>, V.O. Pustyl'nyak<sup>1,2</sup>, L.F. Gulyaeva<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Molecular Biology and Biophysics, ul. Timakova, 2, Novosibirsk, 630117 Russia;  
fax: (383)335-98-47

<sup>2</sup>Novosibirsk State University, ul. Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090 Russia; e-mail: pustyl'nyak@ngs.ru

We have investigated the effect of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) on estrogen-metabolizing genes *CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP19* and *ERα* and *cyclin D1* genes, which control of cell division in estrogen-dependent tissues. Treatment of rats with benzo(a)pyren (BP) or 3-methylcholantrene (MC) significantly up-regulated *CYP1A1*, *CYP1B1* gene expression in liver, uterus and ovary, whereas alfa-naphthoflavone ( $\alpha$ -NF) did not have any effect. The high level of aromatase gene (*CYP19*) expression was detected in ovary only. Treatment of rats with BP or MC significantly down-regulated expression of this gene (15- and 5,5-fold, respectively), whereas  $\alpha$ -NF did not have any effect. BP produced an increase in *ERα* and *cyclin D1* gene expression in rat liver. This effect was not seen with MC and  $\alpha$ -NF. *ERα* and *cyclin D1* mRNA levels were unchanged in uterus of rats after PAHs treatment. On the other hand, BP treatment caused an increase of the *ERα* and *cyclin D1* mRNA levels (3,5- and 2,5-fold, respectively) in ovary, whereas MC and  $\alpha$ -NF did not have any effects. Thus, our results give evidence for tissue-specific effects of PAHs on expression of genes, which participate in hormonal carcinogenesis. Moreover, the fact that BP and MC treatment affects the expression of estrogen-metabolizing genes and genes, which control of cell division, supports the view that PAHs may be one of the causes of endocrine disorder and consequent hormonal carcinogenesis.

**Key words:** CYP1A1, CYP1B1, CYP19, ERα, cyclin D1, hormonal carcinogenesis.