

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ & ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Ο ρόλος της περιβαλλοντικής και επαγγελματικής έκθεσης γυναικών σε
βαρέα μέταλλα στη γονιμότητα και την κύηση**

Συγγραφέας:

Δημήτριος Κρητικός

ΑΜ: mery 20015

Επιβλέπων:

Καθ. Γεώργιος Ντουνιάς

Αθήνα, Μάρτιος 2022



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

DEPARTMENT PUBLIC HEALTH POLICY

POSTGRADUATE PROGRAM (MSc)

OCCUPATIONAL & ENVIRONMENTAL HEALTH

Diploma Thesis

**The role of environmental and professional exposure of women to heavy metal on
infertility and pregnancy.**

Dimitrios Kritikos

Registration Number: mepy 20015

Supervisor: Prof. Georgios Dounias

Athens, March 2022



ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ & ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Τίτλος εργασίας

Ο ρόλος της περιβαλλοντικής και επαγγελματικής έκθεσης γυναικών σε βαρέα μέταλλα στη γονιμότητα και την κύηση

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/a	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΟΥΝΙΑΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
	ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΙΚΕΜΕΝΗ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΕΛΕΝΑ ΡΙΖΑ	ΕΔΙΠ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Δημήτριος Κρητικός του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου mery 20015 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Επαγγελματική και Περιβαλλοντική Υγεία / Επαγγελματική Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: « Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο/Η Δηλών

Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα

Δημήτριος Κρητικός

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα


(Υπογραφή)

** Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):*

https://www.uniwa.gr/wpcontent/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα βαρέα μέταλλα συναντώνται παντού στη φύση και εκτιθόμαστε καθημερινά σε αυτά. Παρότι έχουν ενοχοποιηθεί εδώ και πολλά χρόνια για αρνητικές επιδράσεις στην υγεία, με την πάροδο των χρόνων η έκθεση του ανθρώπου στα βαρέα μέταλλα τείνει να αυξάνεται. Η έκθεση μπορεί να γίνει είτε από το περιβάλλον, ειδικά σε βιομηχανικές περιοχές, περιοχές με υψηλή εκπομπή καυσαερίων ή σε παλαιά κτήρια, ή στα πλαίσια της εργασίας. Δεδομένων των επιδράσεων που έχουν σε πολλαπλά συστήματα του ανθρώπινου σώματος, στην παρούσα εργασία μελετώνται οι επιπτώσεις που έχει η έκθεση σε μόλυβδο, υδράργυρο και κάδμιο είτε από το περιβάλλον είτε στα πλαίσια της εργασίας, σε γυναίκες όσον αφορά τη γονιμότητα ή την εγκυμοσύνη.

Όσον αφορά τη γονιμότητα, μελέτες σε ανθρώπους αλλά και ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι και τα τρία αυτά βαρέα μέταλλα και παράγωγά τους έχουν αρνητικές επιδράσεις στο γενετικό σύστημα των γυναικών. Οι επιπτώσεις αυτές διαμεσολαβούνται από ποικίλους μηχανισμούς, με κύριο να αποτελεί η πρόκληση οξειδωτικού στρες στους ιστούς, αφού τα βαρέα μέταλλα οδηγούν στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιτυγχάνονται οι επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στη γονιμότητα είναι μέσω μίμισης ιόντων και μορίων που είναι χρήσιμα για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων, μέσω δέσμευσης σε ομάδες θειόλης και άλλες ομάδες, προκαλώντας απόπτωση, επηρεάζοντας τη λειτουργία της μεταλλοθειονίνης, προκαλώντας αλλαγές στην προσκόλληση κυττάρου-κυττάρου και στη μεταγωγή σήματος.

Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει φανεί επίσης ότι έχει αρνητικές συνέπειες για τη μητέρα και το νεογνό. Η έκθεση σε μόλυβδο και υδράργυρο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί κυρίως με την εμφάνιση νευρικών και ψυχικών διαταραχών, ενώ η έκθεση σε μόλυβδο με την εμφάνιση δυσμενών επιπτώσεων για την εγκυμοσύνη, όπως αύξηση της πιθανότητας αυτόματης αποβολής, τοξαιμία και αναιμία.

Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι η έκθεση γυναικών σε βαρέα μέταλλα μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα, ενώ ειδικότερα η έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την έκβαση της κύησης και την υγεία του

νεογνού. Θα πρέπει επομένως οι γυναίκες να αποφεύγουν την έκθεση σε περιόδους που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, και ειδικά κατά την περίοδο κύησης.

ABSTRACT

Heavy metals are found everywhere in nature, and we are exposed to them every day. Although they have been blamed for many years for adverse health effects, over time human exposure to heavy metals tends to increase. Exposure can occur either from the environment, especially in industrial areas, areas with high emissions or in old buildings, or in the context of work. Given the effects they have on multiple systems of the human body, this study examines the effects of exposure to lead, mercury and cadmium, either from the environment or in the workplace, on women in terms of fertility or pregnancy.

In terms of fertility, studies in humans and animal models have shown that all three of these heavy metals and their derivatives have adverse effects on the female genetic system. These effects are mediated by a variety of mechanisms, the main one being the induction of oxidative stress in the tissues, since heavy metals lead to the production of active forms of oxygen. Other mechanisms by which the effects of heavy metals on fertility are achieved are by mimicking ions and molecules that are useful for normal cell function, by binding to thiol groups and other groups, causing apoptosis, affecting the function of metallothionein, causing changes in cell-cell adhesion and signal transduction.

Exposure to heavy metals during pregnancy has also been shown to have negative effects on both mother and baby. Exposure to lead and mercury during pregnancy has been associated mainly with the onset of nervous and mental disorders, while exposure to lead has been associated with adverse effects on pregnancy such as increased risk of miscarriage, toxemia, and anemia.

This study shows that women's exposure to heavy metals can affect fertility, especially exposure during pregnancy can jeopardize the outcome of pregnancy and the health of the newborn. Women should therefore avoid exposure at periods when they wish to have children, and especially during pregnancy.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	8
Κατάλογος Πινάκων	11
Κατάλογος Εικόνων.....	11
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγή.....	12
1.1. Γονιμότητα.....	12
1.2. Εγκυμοσύνη	13
1.3. Βαρέα μέταλλα	14
1.3.1. Μόλυβδος (Pb).....	15
1.3.2. Υδράργυρος (Hg).....	17
1.3.3. Κάδμιο (Cd).....	18
1.4. Οξειδωτικό στρες.....	20
1.6. Σκοπός.....	21
1.5. Υλικό και Μεθοδολογία.....	21
Κεφάλαιο 2 ^ο : Επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στη γονιμότητα και την εγκυμοσύνη	22
2.1. Γονιμότητα.....	22
2.2. Αποβολή.....	23
2.3. Προεκλαμψία και περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης	24
2.4. Πρόωρος τοκετός και πρόωρη προγεννητική ρήξη μεμβρανών.....	27
Κεφάλαιο 3 ^ο : Επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στη γυναικεία γονιμότητα	29
3.1. Μόλυβδος.....	34
3.1.1. Μελέτες που δείχνουν τις επιδράσεις του μολύβδου στη γυναικεία υπογονιμότητα	34
3.1.2. Μηχανισμοί δράσης της αναπαραγωγικής υπογονιμότητας που προκαλείται από κάδμιο.....	35

3.2. Υδράργυρος	36
3.2.1. Μελέτες που δείχνουν τις επιδράσεις του υδραργύρου στη γυναικεία υπογονιμότητα	36
3.2.2. Μηχανισμοί δράσης της αναπαραγωγικής υπογονιμότητας που προκαλείται από υδράργυρο	38
3.3. Κάδμιο	39
3.3.1. Μελέτες που δείχνουν τις επιδράσεις του καδμίου στη γυναικεία υπογονιμότητα	39
3.3.2. Μηχανισμοί δράσης της αναπαραγωγικής υπογονιμότητας που προκαλείται από κάδμιο.....	42
Κεφάλαιο 3 ^ο : Επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στην εγκυμοσύνη.....	48
3.1. Μόλυβδος.....	48
3.2. Υδράργυρος	50
3.3. Κάδμιο	52
Κεφάλαιο 4 ^ο : Συζήτηση-Συμπεράσματα	55
Βιβλιογραφία	57

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Σύνοψη της αναπαραγωγικής τοξικότητας που προκαλείται από τα βαρέα μέταλλα μόλυβδος, υδράργυρος, κάδμιο σε διαφορετικούς οργανισμούς μοντέλων..31

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Ο μηχανισμός πρόκλησης οξειδωτικού στρες από βαρέα μέταλλα.20

Εικόνα 2: Επιδράσεις του μολύβδου στην αναπαραγωγική ικανότητα γυναικών. E2, οιστραδιόλη; IGF-1, αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με ινσουλίνη-1. LH, ωχρινοτρόπος ορμόνη; LHRH, ορμόνη απελευθέρωσης ωχρινοτρόπου ορμόνης. PKC, πρωτεϊνική κινάση C; ROS, δραστικά είδη οξυγόνου. SH, ομάδαθειούλης.35

Εικόνα 3: Κυτταρικός μηχανισμός παραγωγής ROS και οξειδωτικού στρες που προκαλείται από το κάδμιο. CAT, καταλάση; Cd, κάδμιο; Cu^{2+} , ιόν χαλκού, Fe^{2+} , ιόν σιδήρου; Fe^{3+} , ιόν σιδήρου; GSH, γλουταθειόνη; GSSG, δισουλφίδιο γλουταθειόνης; H_2O_2 , υπεροξειδίο του υδρογόνου; NADP, οξειδωμένη μορφή φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης. NADPH, ανηγμένη μορφή φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης. OH^- , ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου, O_2^- , ελεύθερη ρίζα ανιόντος υπεροξειδίου. ROS, δραστικές μορφές οξυγόνου. SOD, υπεροξειδική δισμουτάση.43

Εικόνα 4: Μηχανισμός πρόκλησης στειρότητας γυναικών από τοξικότητα που προκαλείται από το κάδμιο. Cu^{2+} , ιόν χαλκού; Fe^{2+} , ιόν σιδήρου; GSH, αναγωγή γλουταθειόνης; JNK, C-jun N-τερματική κινάση; MAPK, ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση; MTP, μιτοχονδριακό διαμεμβρανικό δυναμικό; OH^- , ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου; ROS, δραστικά μορφές οξυγόνου. Zn^{2+} , δισθενές ιόν ψευδάργυρου.44

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή

1.1. Γονιμότητα

«Η ομορφιά δεν γερνάει, αλλά η γονιμότητα γερνάει». Αυτή ήταν μία από τις φράσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην Ιταλία για τον εορτασμό της Ημέρας Γονιμότητας το 2016. Παρά τις αντιπαραθέσεις της, αυτή η εκστρατεία αντικατοπτρίζει τις τρέχουσες ανησυχίες σχετικά με την τάση αναβολής της αναπαραγωγής σε μεγαλύτερες ηλικίες (Sobotka et al, 2015) και την έλλειψη ευαισθητοποίησης για τη γονιμότητα στον πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας.

Γυναικολόγοι, επαγγελματίες δημόσιας υγείας, ψυχολόγοι, δημογράφοι και πολιτικοί έχουν μελετήσει και συζητήσει τα αίτια και τα αποτελέσματα της αναβολής της εγκυμοσύνης (Balbo et al, 2013). Σύμφωνα με μελέτες, η απόφαση για απόκτηση παιδιών είναι πολύπλοκη, επηρεάζεται όχι μόνο από προσωπικές, κοινωνικές και οικονομικές μεταβλητές, αλλά και από κοινωνικές πολιτικές (Waldenström, 2016). Ως αποτέλεσμα, η καθυστέρηση της μητρότητας δεν είναι πάντα μια συνειδητή απόφαση (Cooke et al, 2010), και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της υπογονιμότητας (te Velde & Pearson, 2002). Η υπογονιμότητα είναι ένα παγκόσμιο ζήτημα δημόσιας υγείας (Mascarenhas et al, 2012) που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους. Αν και δεν μπορούν να αποφευχθούν όλα τα θέματα υπογονιμότητας, υπάρχουν αρκετοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που μπορούν να αποφευχθούν (Macaluso et al, 2010). Οι γυναίκες σε προχωρημένη ηλικία είχαν λιγότερα και χαμηλότερης ποιότητας ωοθυλάκια (Broekmans et al, 2007), καθώς και υψηλότερο κίνδυνο αποβολής (Waldenström et al, 2014), μαιευτική νοσηρότητα και περιγεννητικά προβλήματα (Balasch & Gratacós, 2011). Τόσο η γυναικεία όσο και η ανδρική ηλικία συνδέονται με μεγαλύτερη καθυστέρηση στην εγκυμοσύνη (Dunson et al, 2004). Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, εάν ένα ζευγάρι θέλει να κάνει δύο παιδιά χωρίς να χρησιμοποιήσει θεραπείες γονιμότητας, θα πρέπει να αρχίσει να προσπαθεί να συλλάβει όταν η γυναίκα είναι 27 ετών ώστε να έχει 90% πιθανότητα επιτυχίας (Habbema et al, 2015).

Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες, εκτός από την ηλικία, περιλαμβάνουν τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (Ochsendorf, 2008), το κάπνισμα (Lintsen et al, 2005), την κατανάλωση αλκοόλ (Eggert et al, 2004) και την παχυσαρκία ή το χαμηλό βάρος (Ohwaki et al, 2009). Επιπλέον, οι μη ασφαλείς αμβλώσεις, οι ασθένειες που

σχετίζονται με την εγκυμοσύνη και η κακή φροντίδα του τοκετού είναι επίσης βασικοί παράγοντες κινδύνου για δευτερογενή υπογονιμότητα σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες (Ombelet et al, 2008). Ακόμα, εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετοί μύθοι και παρεξηγήσεις σχετικά με τη γονιμότητα, την αναπαραγωγή και τις θεραπείες γονιμότητας, γεγονός που μπορεί να αναβάλει την αναζήτηση βοήθειας και να επηρεάσει αρνητικά τη διαχείριση του αναπαραγωγικού σχεδιασμού (Abolfotouh et al, 2013).

1.2. Εγκυμοσύνη

Κάθε χρόνο, περισσότερες από 200 εκατομμύρια εγκυμοσύνες συμβαίνουν σε όλο τον κόσμο. Κοινωνικοί παράγοντες όπως η εκπαίδευση, τα οικονομικά και η φυλή έχουν όλοι σημαντικό αντίκτυπο στη μητρότητα. Η καθυστέρηση της ηλικίας μητρότητας (Varea et al, 2018), η οποία συνδέεται με συνεχή αύξηση της πρόσβασης των γυναικών στην τριτοβάθμια εκπαίδευση, την απασχόληση και τον έλεγχο των γεννήσεων, είναι ένας σημαντικός κοινωνικός καθοριστικός παράγοντας στους βιομηχανοποιημένους πολιτισμούς. Η χρήση τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επέτρεψε στις γυναίκες να κάνουν παιδιά πέρα από τους βιολογικούς περιορισμούς τους (Nicoloro-SantaBarbara et al, 2017). Η εγκυμοσύνη μετά την ιδανική ηλικία τεκνοποίησης έχει βιολογικές επιπτώσεις, όπως αυξημένο κίνδυνο προβλημάτων εγκυμοσύνης και υπογονιμότητας. Επιπλέον, η χρήση τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αυξάνει την πιθανότητα πολύδυμων κηρίσεων (Ramiro-Cortijo et al, 2016), η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για προβλήματα όπως ο πρόωρος τοκετός (τοκετός πριν από τις 37 εβδομάδες εγκυμοσύνης) και ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Cheong-See et al, 2016).

Σχεδόν το 17% των εγκύων γυναικών παρουσιάζουν προβλήματα κατά την εγκυμοσύνη, το οποίο έχει αντίκτυπο στην υγεία τόσο της μητέρας όσο και του μωρού (Ramiro-Cortijo et al, 2021). Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να δίνουν προτεραιότητα στον εντοπισμό των γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο το συντομότερο δυνατό. Παρά την εκτεταμένη έρευνα, τα αίτια των προβλημάτων εγκυμοσύνης είναι ακόμα άγνωστα. Η πλειοψηφία της έρευνας έχει επικεντρωθεί σε βιολογικά συστατικά, μερικά από τα οποία έχουν ήδη αναγνωριστεί και είναι (Fowler et al, 2021):

- Προηγούμενο ιατρικό ιστορικό
- Χειρουργικό υπόβαθρο (ιδιαίτερα ιστορικό οποιασδήποτε τομής της μήτρας ή της κοιλιάς, σαλπινγεκτομές και καισαρικές τομές)
- Ιστορικό της οικογένειας (ιδιαίτερα ιστορικό διαβήτη, γενετικές διαταραχές και αιμοσφαιρινοπάθειες)
- Μαιευτικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένης της τελευταίας εμμήνου ρύσεως, προηγούμενων προβλημάτων εγκυμοσύνης, πρόωρων τοκετών και απωλειών εγκυμοσύνης
- Γυναικολογικό ιστορικό
- Ιστορικό ψυχικής ασθένειας
- Διαβήτη
- Λοίμωξη
- Γενετικοί παράγοντες
- Περιβαλλοντικοί και επαγγελματικοί κίνδυνοι
- Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες
- Χρήση ουσιών και φαρμάκων
- Κάπνισμα
- Οικονομικοί παράγοντες
- Διατροφή

Ακόμα, η φαρμακευτική αγωγή, οι εκθέσεις και τα γνωστά τερατογόνα είναι παραδείγματα άλλων κινδύνων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εγκυμοσύνη.

1.3. Βαρέα μέταλλα

Τα βαρέα μέταλλα είναι μια κατηγορία στοιχείων με υψηλή ατομική πυκνότητα (πάνω από 5 g/cm³) και υψηλό ατομικό βάρος (μεταξύ 63,5 και 200,6 g/mol). Στα βαρέα μέταλλα κατατάσσονται τόσο απαραίτητα (Cu²⁺, Fe²⁺, Ni²⁺ και Zn²⁺) όσο και μη απαραίτητα (Cd²⁺, Hg²⁺, Pb²⁺, As³⁺ και As⁵⁺) μέταλλα. Η πλειοψηφία αυτών των μετάλλων ανήκουν στα μεταβατικά στοιχεία του περιοδικού πίνακα. Σύμφωνα με το τοξικολογικό προφίλ του Οργανισμού Τοξικών Ενώσεων και Μητρώου Νοσημάτων (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR), τα βαρέα μέταλλα As,

Pb, Hg, Cd και Cr αποτελούν πέντε από τις είκοσι πιο επικίνδυνες τοξικές ουσίες στον πλανήτη (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012). Ακόμη και σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις σε επίπεδα ppm, αυτά τα μη απαραίτητα βαρέα μέταλλα είναι επιβλαβή. Τα βαρέα μέταλλα προκαλούν οξειδωτικό στρες, απόπτωση, νέκρωση, αναπτυξιακή τοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, νευροτοξικότητα, αναπαραγωγική ανεπάρκεια και ανοσοκαταστολή στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης των ζώων (Acosta et al, 2016).

Τα βιομηχανικά λύματα, τα φαρμακευτικά φάρμακα και το μολυσμένο νερό και αέρας μπορούν όλα να προκαλέσουν δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα (Wirth & Mijal, 2010). Το κάπνισμα μπορεί επίσης να αποτελέσει παράγοντα έκθεσης σε μεταλλοτοξίνες όπως το Cd^{2+} και το Pb^{2+} , επειδή τα φυτά καπνού έχουν μεγάλη τάση να απορροφούν μέταλλα από το έδαφος και να τα μεταφέρουν από τις ρίζες στους βλαστούς και τα φύλλα, τα οποία συλλέγονται για την παραγωγή των τσιγάρων. Τοξικά βαρέα μέταλλα όπως Cd^{2+} , Cr^{2+} και Cu^{2+} μπορούν να απελευθερωθούν στο περιβάλλον όταν τα απόβλητα αποδομούνται και ανακυκλώνονται εσφαλμένα (Benoff, 2000). Το είδος του μετάλλου, η κατάσταση οξείδωσης, η δόση έκθεσης, η χρονική διάρκεια έκθεσης, η δυναμική της τοξικότητας, η κινητική της τοξικότητας, η ηλικία, η διατροφή, το φύλο και η υγεία είναι όλοι παράγοντες που επηρεάζουν την τοξικότητα των βαρέων μετάλλων (Chedrese et al, 2006). Τα βαρέα μέταλλα όχι μόνο προκαλούν κυτταρική υπερευαισθησία, αλλά προκαλούν και χημική αντίδραση (Podzimek et al, 2005). Τα βαρέα μέταλλα μπορεί να εναποτεθούν σε διάφορα όργανα μετά από μακροχρόνια έκθεση ή έκθεση σε υψηλή συγκέντρωση, συμπεριλαμβανομένων των μόνιμων αναπαραγωγικών οργάνων όπως ο όρχις και η ωοθήκη, καθώς και προσωρινών αναπαραγωγικών οργάνων όπως ο πλακούντας (Chedrese et al, 2006). Ορισμένα τοξικά βαρέα μέταλλα προκαλούν αναπαραγωγική τοξικότητα διαταράσσοντας την ισορροπία των απαραίτητων στοιχείων. Τα βαρέα μέταλλα προκαλούν σπέρμα χαμηλής ποιότητας, το οποίο είναι προγνωστικός παράγοντας της ανδρικής υπογονιμότητας (Henriques et al, 2019).

1.3.1. Μόλυβδος (Pb)

Ο Pb (ατομικός αριθμός 82, πυκνότητα $11,34 \text{ g/cm}^3$) είναι γαλαζωπό βαρύ μέταλλο που βρίσκεται ως ρύπος στο περιβάλλον και στη ζωή. Αποτελεί έναν μη απαραίτητο,

εξαιρετικά δηλητηριώδη, ενδοκρινικό διαταράκτη (Hari Priya & Reddy, 2012). Το Pb^{2+} είναι μια ισχυρή ανδρική αναπαραγωγική τοξίνη που από καιρό πιστεύεται ότι είναι ένα από τα βασικά μεταλλικά σπερματοκτόνα (Wang et al, 2013). Τα βιομηχανικά απόβλητα, η εξόρυξη ορυκτών, ο γαλβανισμός, η επεξεργασία ορυκτών, τα καυσαέρια αυτοκινήτων και άλλες ανθρώπινες δραστηριότητες είναι οι κύριες αιτίες απελευθέρωσης Pb^{2+} σε εναέρια, χερσαία και υδάτινα περιβάλλοντα. Το Pb^{2+} ($>0,01$ mg/ml) έχει σοβαρές καταστροφικές επιπτώσεις στην υγεία των ανθρώπων και άλλων ζώων ακόμη και σε μικρές ποσότητες (Hari Priya & Reddy, 2012). Η συσσώρευση και η συγκέντρωση Pb^{2+} στο αίμα στο ανθρώπινο σώμα επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, όπως η διάρκεια και η συχνότητα έκθεσης, ο τρόπος ζωής και η ηλικία. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα που κατοικούν κοντά σε επιχειρήσεις που παράγουν Pb^{2+} , καπνίζουν ή κάνουν κατάχρηση αλκοόλ έχουν υψηλότερα επίπεδα Pb^{2+} στον ορό και το ενδομήτριά τους. Η αναπαραγωγική τοξικότητα που προκαλείται από το Pb^{2+} είναι πιο συχνή σε τέτοια άτομα (Rzymiski et al, 2015).

Σύμφωνα με το ATSDR, ο Pb είναι η δεύτερη πιο επικίνδυνη ουσία (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012). Η υψηλότερη επιτρεπόμενη τιμή του Pb^{2+} στο πόσιμο νερό, σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), είναι 0,05 ppm. Η απορρόφηση από το δέρμα, η εισπνοή, η κατάποση και η επαφή με το δέρμα είναι οι πιο συνηθισμένοι τρόποι έκθεσης (Al osman Muwaffak et al, 2019). Το Pb^{2+} έχει ισχυρή συγγένεια για υποκατάσταση δισθενών ιόντων (Fe^{2+} , Ca^{2+} και Mg^{2+}) και μονοσθενών ιόντων (Na^{+}) σε μια ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών. Είναι παρόμοιο με το Ca^{2+} όσον αφορά τις ιοντικές ακτίνες ($Pb^{2+} = 1,19$, $Ca^{2+} = 0,99$), καθώς και το φορτίο (+2). Το Pb^{2+} μπορεί πιο εύκολα να εισέλθει στο κύτταρο μέσω τασεοελεγχόμενων καναλιών Ca^{2+} σε άτομα που έχουν έλλειψη Ca^{2+} και Fe^{2+} , προκαλώντας αναπαραγωγική στειρότητα. Το Pb^{2+} αυξάνει επίσης την πρωτεϊνική κίνηση C, η οποία γενικά προκαλείται από εξωτερικούς παράγοντες όπως οι ορμόνες και οι νευροδιαβιβαστές (Flora et al, 2012).

Η έκθεση στο Pb^{2+} μεταβάλλει διάφορες βασικές βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων της ενδοκυτταρικής μεσοκυτταρικής σηματοδότησης, της κυτταρικής προσκόλλησης, της αναδίπλωσης πρωτεϊνών, της ωρίμανσης πρωτεϊνών, της ιοντικής μεταφοράς, της ρύθμισης ενζύμων, της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών, της απόπτωσης και του οξειδωτικού στρες. Το Pb^{2+} διασχίζει

γρήγορα τη βιομεμβράνη και συσσωρεύεται στις ωοθήκες, τους όρχεις και τον πλακούντα (Flora et al, 2012).

1.3.2. Υδράργυρος (Hg)

Επειδή εκατομμύρια τόνοι χλωριούχου υδραργύρου (HgCl_2) απελευθερώνονται στο περιβάλλον κάθε χρόνο, ο Hg (ατομικός αριθμός = 80 και πυκνότητα = $13,6 \text{ g/cm}^3$) θεωρείται ως η πιο σοβαρή περιβαλλοντική απειλή (Bridges & Zalups, 2017). Στον τομέα της εναπόθεσης HgCl_2 σε λεκάνες απορροής μακριά από σημειακές πηγές όπως η βιομηχανία και άλλες ανθρώπινες δραστηριότητες, η εξαρτώμενη από το Hg_2^+ μόλυνση του νερού είναι μια σημαντική ανησυχία. Ο στοιχειακός υδράργυρος (Hg^0) βρίσκεται τόσο σε υγρή όσο και σε αέρια μορφή και η κύρια πηγή του είναι το οδοντικό αμάλγαμα στα σφραγίσματα των δοντιών. Τα αντισηπτικά φάρμακα, ο μολυσμένος αέρας, το νερό και η διατροφή είναι οι κύριες πηγές ανόργανου υδραργύρου (Hg^{2+}), ενώ τα ψάρια, τα μυκητοκτόνα, τα ζιζανιοκτόνα, τα θαλάσσια μαλάκια και τα συντηρητικά ξύλου είναι οι κύριες πηγές οργανικού υδραργύρου (CH_3Hg^+) (Henriques et al, 2019). Ο Hg είναι μια πολύ επικίνδυνη αναπαραγωγική τοξίνη που προκαλεί οξειδωτικό στρες στα κύτταρα δημιουργώντας ελεύθερες ρίζες, με αποτέλεσμα δομικές βλάβες. Το HgCl_2 έχει τη μεγαλύτερη δυνατότητα να διαταράξει τη δομική ακεραιότητα των πρωτεϊνών από όλες τις ενώσεις Hg. Λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητάς του στη λήψη, την απορρόφηση, το πέρασμα μέσα από το φραγμός αίματος-όρχεως και τη μεταφορά από το ένα τροπικό επίπεδο στο άλλο, το κατιόν του μεθυλικού υδραργύρου (CH_3Hg^+) είναι πιο επικίνδυνο από το ιόν υδραργύρου (Hg^{2+}) στο βιολογικό σύστημα (Crump & Trudeau, 2009).

Ο Hg κατατάσσεται στην τρίτη θέση ως προς την τοξικότητα στη λίστα προτεραιότητας επικίνδυνων ουσιών ATSDR. Η περιεκτικότητα σε Hg^{2+} στο γάλα μιας θηλάζουσας μητέρας θα πρέπει να είναι μικρότερη από $1,7 \text{ g/L}$ σε κανονικές συνθήκες (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012). Ο ΠΟΥ συνιστά το συνιστώμενο επίπεδο Hg στο πόσιμο νερό να είναι μεταξύ $0,002$ και $0,0001 \text{ mg}$. Η πρόσληψη Hg^{2+} θα πρέπει να περιορίζεται στα 2 g/kg σωματικού βάρους την ημέρα, ενώ η πρόσληψη CH_3Hg^+ πρέπει να περιορίζεται στα $1,6 \text{ g/kg}$ σωματικού βάρους την εβδομάδα (Jadoon & Malik, 2017). Η εισπνοή, η απορρόφηση μέσω του δέρματος, η επαφή με τα μάτια, η επαφή με το δέρμα και η κατάποση μολυσμένων τροφών είναι οι κύριες οδοί έκθεσης $\text{Hg}^0/\text{Hg}^{2+}/\text{CH}_3\text{Hg}^+$ (Al osman

Muwaffak et al, 2019). Η τοξικότητα Hg^{2+} προκαλείται λόγω της ισχυρής συγγένειας του Hg^{2+} για βιομόρια όπως η GSH και η σουλφυδρυλική πρωτεΐνη (Henriques et al, 2019). Η έκταση της τοξικότητας που προκαλείται από το Hg^{2+} είναι ανάλογη με την αύξηση της συγκέντρωσης Hg^{2+} στο αίμα. Ως αποτέλεσμα, το αίμα χρησιμεύει ως κρίσιμος δείκτης για τον προσδιορισμό της δόσης και της διάρκειας της έκθεσης στο Hg^{2+} .

Από τις αρχές του 16ου αιώνα, το Hg^{2+} και το CH_3Hg^+ χρησιμοποιήθηκαν για την πρόκληση αυτόματης αποβολής στους ανθρώπους, και έτσι είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια η επίδραση του Hg^{2+} ή του CH_3Hg^+ στη στειρότητα (Jadoon & Malik, 2017).

1.3.3. Κάδμιο (Cd)

Το Cd (ατομικός αριθμός 48, πυκνότητα $8,7 \text{ g/cm}^3$) είναι ένα βαρύ μέταλλο που απαντάται φυσικά στο φλοιό της γης και βρίσκεται συνήθως ως μετάλλευμα με Zn^{2+} , Cu^{2+} και Pb^{2+} . Οι βιομηχανικές εκπομπές, η εξόρυξη ορυκτών, η ηλεκτρολυτική επιμετάλλωση και προϊόντα που περιέχουν Cd^{2+} , όπως χρωστικές ουσίες, κράματα, πλαστικοί σταθεροποιητές, παλιά χρώματα Pb^{2+} , λιπάσματα εδάφους και μπαταρίες Ni–Cd είναι οι κύριες πηγές Cd^{2+} , που αυξάνουν το φορτίο του στον αέρα, σε επίγεια και υδάτινα περιβάλλοντα (Wang et al, 2016). Οι πιο ισχυρές πηγές ανθρώπινης έκθεσης είναι το κάπνισμα, ο εθισμός στο αλκοόλ, η κατανάλωση μολυσμένων θαλασσινών και το ρύζι. Περίπου $0,05\text{--}0,12 \text{ mg Cd}^{2+}/\text{kg}$ εντοπίζονται στα λαχανικά (σπανάκι, μαρούλι και πατάτα), καθώς και σε φιστίκια, σόγια και ηλιόσπορους. Το χλωριούχο κάδμιο (CdCl_2), το οξειδίο του καδμίου και το θειούχο κάδμιο είναι όλες μορφές Cd^{2+} που απελευθερώνονται στο περιβάλλον (Ramos-Treviño et al, 2018). Σε σύγκριση με άλλα βαρέα μέταλλα, το Cd^{2+} είναι πιο διαλυτό στο νερό και επομένως απορροφάται πιο εύκολα από τα φυτά (Jadoon & Malik, 2017).

Το Cd^{2+} μπορεί να συσσωρεύεται σε άτομα για έως και 40 χρόνια, προκαλώντας σοβαρά προβλήματα υγείας όπως η στειρότητα (Wang et al, 2016). Η τάση βιοσυσσώρευσης του Cd^{2+} επηρεάζεται από μια σειρά παραμέτρων, όπως η ηλικία του οργανισμού, ο τύπος του είδους και το επίπεδο τροπισμού (Crump & Trudeau, 2009). Λόγω της εξαιρετικά μεγάλης βιολογικής ημιζωής του, περίπου 15-30 ετών και των πολλών δυσμενών επιπτώσεων, το Cd^{2+} έχει θεωρηθεί ως ένα από τα πιο

αποτελεσματικά περιβαλλοντικά τοξικά μέταλλα. Η υπόφυση, οι ωοθήκες και ο πλακούντας αποτελούν ενδοκρινικά συστήματα που διαταράσσονται από το Cd^{2+} . Η αναπαραγωγική τοξικότητα του Cd οφείλεται κυρίως στην τάση του να αντικαθιστά το Ca^{2+} σε διάφορες βιοχημικές αντιδράσεις, η οποία οφείλεται σε ορισμένες παρόμοιες ιδιότητες μεταξύ των δύο στοιχείων, όπως παρόμοιες ιοντικές ακτίνες Pauling ($\text{Cd}^{2+} = 97 \text{ ppm}$), ατομικό φορτίο, ηλεκτρονική διαμόρφωση, προτίμηση για πρόσληψη άτομο, ειδική γεωμετρία συντονισμού και ηλεκτραρνητικότητα (Garza et al, 2006).

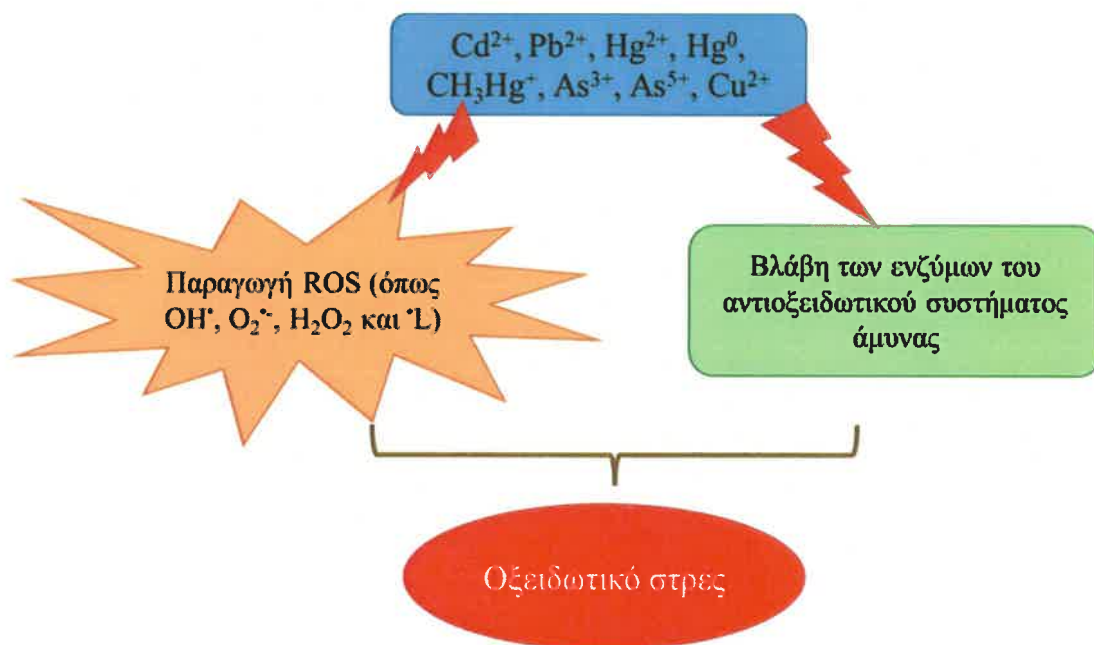
Το Cd κατατάσσεται στην έκτη θέση σε τοξικότητα από τον ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012). Η πρόσληψη Cd^{2+} σε μια ισορροπημένη διατροφή κυμαίνεται από 0,35 έως 9,63 g/kg σωματικού βάρους την ημέρα, σύμφωνα με τα πρότυπα του ΠΟΥ. Οι δύο κύριοι τρόποι έκθεσης είναι η κατανάλωση τροφής και νερού που περιέχει Cd^{2+} , καθώς και η εισπνοή καπνού του τσιγάρου (Al osman Muwaffak et al, 2019).

Το Cd^{2+} είναι ένα οξειδοαναγωγικό ανενεργό επικίνδυνο βαρύ μέταλλο με μία μόνο κατάσταση οξείδωσης, +2, και ως εκ τούτου δημιουργεί γρήγορα έναν μεγάλο αριθμό ROS. Η έκθεση στο Cd^{2+} , οξεία, χρόνια ή υποχρόνια, προκαλεί το σχηματισμό ριζών OH^{\cdot} , $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 και $^{\cdot}\text{L}$ μέσω παρεμβολής στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Το Cd^{2+} διεγείρει επίσης την παραγωγή κυτοκινών όπως NO, ιντερλευκινών (IL1, IL6, IL8), παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor necrosis factor, TNF) και αγγειοδραστικών αμινών από κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως τα μακροφάγα (Amara et al, 2008).

Επειδή οι ιοντικές ακτίνες και οι καταστάσεις οξείδωσής τους είναι συγκρίσιμες, το Cd^{2+} εισέρχεται στο κύτταρο μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} και καναλιών Ca^{2+} που διαμεσολαβούνται από υποδοχείς. Η δραστηριότητα του σαρκοπλασμικού δικτύου Ca^{2+} ATPase αναστέλλεται από το Cd^{2+} . Η ένταση της τοξικότητας του Cd^{2+} εξαρτάται από τη δόση, καθώς η έκθεση σε υψηλή δόση προκαλεί νέκρωση και η έκθεση σε χαμηλή δόση προκαλεί απόπτωση στα κύτταρα (Chedrese & Piasek, 2006).

1.4. Οξειδωτικό στρες

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) όπως τα OH^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2 και λιπιδικές ρίζες (L^\bullet) σχηματίζονται όταν εκτίθενται σε βαρέα μέταλλα (Singh et al, 2017). Η υπερβολική παραγωγή ROS και η βλάβη ενός αντιοξειδωτικού αμυντικού μηχανισμού προκαλούν οξειδωτικό στρες (Agarwal et al, 2003), το οποίο αποτελεί και μία από τις πιο κοινές αιτίες απόπτωσης του αναπαραγωγικού ιστού (Bhardwaj & Saraf, 2015). Η παρουσία πλούσιων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη βιομεμβράνη καθιστά τους όρχεις πιο ευαίσθητους στην υπεροξείδωση των λιπιδίων, καθιστώντας τους τα κύρια όργανα-στόχους του οξειδωτικού στρες (Soleimanzadeh et al, 2018).



Εικόνα 1: Ο μηχανισμός πρόκλησης οξειδωτικού στρες από βαρέα μέταλλα.

Το ROS μπορεί να παραχθεί στο σπέρμα από το σύστημα οξειδάσης φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδικής αδενίνης (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) της πλασματικής μεμβράνης ή το εξαρτώμενο από NADH σύστημα οξειδοαναγωγής των μιτοχονδρίων. Το εξαρτώμενο από NADH σύστημα οξειδοαναγωγής είναι ο κύριος παράγοντας παραγωγής ROS σε άτομα που πάσχουν από τοξικότητα βαρέων μετάλλων (Agarwal et al, 2003). Τα ROS

καταστρέφουν τον πυρήνα, με αποτέλεσμα ανωμαλίες του σπέρματος. Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα διαταράσσει το σύστημα αντιοξειδωτικής άμυνας διαταράσσοντας ένζυμα όπως η γλουταθειόνη (glutathione, GSH), η τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GSHS-transferases, GST), η αναγωγή της γλουταθειόνης (glutathione reductase, GR), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase, GPx), η δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD) και η καταλάση (catalase, CAT), όπως φαίνεται στην Εικόνα 1 (Bhardwaj et al, 2021).

1.6. Σκοπός

Οι επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στην υγεία είναι ποικίλες, ενώ πολλές αναφορές έχουν δείξει τις επιδράσεις που έχουν αυτά στην αναπαραγωγική υγεία του ανθρώπου ή επιδράσεις στην εγκυμοσύνη. Η παρούσα εργασία εστιάζει στην παρουσίαση των επιδράσεων που έχουν ορισμένα βαρέα μέταλλα σε γυναίκες, όσον αφορά τη γονιμότητα γυναικών και την εγκυμοσύνη. Συγκεκριμένα, στόχος της εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τις επιδράσεις που έχει η έκθεση γυναικών στα βαρέα μέταλλα μόλυβδος, υδράργυρος και κάδμιο στη γονιμότητα και την κύηση.

1.5. Υλικό και Μεθοδολογία

Προκειμένου να συλλεχθούν οι μελέτες που σχετίζονται με το προς διερεύνηση θέμα πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μελετών στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Google Scholar και Scopus, καθώς και χειροκίνητη αναζήτηση εκτός των βάσεων δεδομένων. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας συνδυασμούς των λέξεων-κλειδιά: “lead”, “mercury”, “cadmium”, “heavy metals”, “exposure”, “environmental exposure”, “worker exposure”, “women”, “pregnant”, “pregnancy”, “embryo”, “fertility”, “infertility”, “reproduction”. Από τις μελέτες που προέκυψε από την αναζήτηση επιλέχθηκαν οι πιο πρόσφατες και σχετικές σε κάθε περίπτωση.

Κεφάλαιο 2^ο: Επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στη γονιμότητα και την εγκυμοσύνη

Πολλές διαταραχές έχουν συνδεθεί με την παθοφυσιολογία του οξειδωτικού στρες. Τα ROS είναι μόρια που περιλαμβάνουν τουλάχιστον ένα άτομο οξυγόνου και είναι ικανά να παράγουν ελεύθερες ρίζες. Συμμετέχουν σε μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης, τα οποία είναι κρίσιμα για την κυτταρική λειτουργία, σε φυσιολογικό επίπεδο (Pereira et al, 2015). Η περίσσεια ROS, από την άλλη πλευρά, μπορεί να προκαλέσει κυτταρική βλάβη στο DNA, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες (Poston et al, 2011). Τα αντιοξειδωτικά προστατεύουν τα κύτταρα από τις διαδικασίες υπεροξειδωσης, μειώνοντας την κυτταρική βλάβη και βοηθώντας στη διατήρηση της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ως βασικό χαρακτηριστικό οξειών και χρόνιων διαταραχών, όπως καρδιαγγειακά, νευρολογικά και κακοήθη νοσήματα. Πολλές παθολογικές καταστάσεις του αναπαραγωγικού συστήματος και της εγκυμοσύνης έχουν συνδεθεί με το οξειδωτικό στρες, συμπεριλαμβανομένης της στειρότητας, της αποβολής, της αγγειακής νόσου της μητέρας και του πρόωρου τοκετού (Duhig et al, 2016).

2.1. Γονιμότητα

Άνδρες με μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλές ποσότητες ROS στο σπέρμα τους (Agarwal & Saleh, 2002). Τα αντιοξειδωτικά έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την κινητικότητα του σπέρματος σε δοκιμές *in vitro* (Baker et al, 1996). Ωστόσο, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 48 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών βρήκε μόνο τέσσερις μελέτες με χαμηλής ποιότητας στοιχεία που δείχνουν βελτίωση των κλινικών ποσοστών εγκυμοσύνης σε άνδρες με υπογονιμότητα μετά από συμπλήρωση αντιοξειδωτικών (Showell et al, 2011).

Το οξειδωτικό στρες έχει επίδραση και στην ποιότητα των ωαρίων. Υψηλά επίπεδα ROS έχουν αποδειχθεί ότι εμποδίζουν την ωρίμανση των ωαρίων. Τα ROS παίζουν μια κρίσιμη λειτουργία στην κυτταρική σηματοδότηση για την ενεργοποίηση της μείωσης στο ωοκύτταρο (Behrman et al, 2001). Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, μια

αύξηση στα επίπεδα ROS που σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας μπορεί να έχει αντίκτυπο στην ποιότητα των ωαρίων. Η συμπλήρωση με βιταμίνες C και E αύξησε την ποσότητα και την ποιότητα των ωοκυττάρων σε μοντέλα ποντικών, εξουδετερώνοντας τον αντίκτυπο της γήρανσης (Tarin et al, 2002). Σε αναρροφήσεις από ωοθυλακικό υγρό από ηλικιωμένες γυναίκες, η μεταφορά της γλουταθειόνης και η καταλάση, που σχετίζονται και οι δύο με την ικανότητα εξουδετέρωσης των ROS, έδειξαν σημαντική μείωση στη μεταφορά της γλουταθειόνης και την καταλάση (Carbone et al, 2003).

Η υπογονιμότητα έχει συνδεθεί με το κάπνισμα τσιγάρων και τη χρήση αλκοόλ και πιστεύεται ότι μεσολαβείται εν μέρει από την αύξηση των επιπέδων ROS (Ruder et al, 2008). Ένας υψηλότερος μητρικός Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) έχει βρεθεί ότι έχει αντίκτυπο στη γυναικεία γονιμότητα μέσω εκδήλωσης ανωμαλιών στην έμμηνο ρύση και επίσης μέσω αύξησης των ποσοστών αυθόρμητων αποβολών (Pasquali et al, 2007). Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερτριγλυκεριδαίμια και η ανοδική ρύθμιση του φλεγμονώδους καταρράκτη είναι όλα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου στην κανονική εγκυμοσύνη. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν αυξημένη μεταβολική προσαρμογή και μεγαλύτερη πιθανότητα αρνητικής έκβασης εγκυμοσύνης (Jarvie et al, 2010). Αν και τα υπεροξειδία των λιπιδίων είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης (Little & Gladen, 1999), υπάρχουν λίγες μελέτες για το οξειδωτικό στρες σε παχύσαρκες εγκυμοσύνες. Παρά τα *in vitro* στοιχεία για αυξημένο οξειδωτικό στρες σε μειωμένη γονιμότητα και ορισμένα στοιχεία για βελτιωμένα αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα με αντιοξειδωτικά, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που συνέκριναν οποιοδήποτε τύπο ή δόση από του στόματος χρήσης αντιοξειδωτικών για γυναίκες με υπογονιμότητα βρήκε ότι δεν σχετίζεται με αυξημένο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης ή ζώντων γεννήσεων (Showell et al, 2013).

2.2. Αποβολή

Οι αποβολές προκαλούνται συνήθως από γενετικές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η αποβολή επηρεάζει περίπου το ένα τέταρτο όλων των κυήσεων, με την πλειοψηφία να συμβαίνει στο πρώτο τρίμηνο. Η παθοφυσιολογία

της πρώιμης απώλειας εγκυμοσύνης έχει συνδεθεί με την αύξηση των ελεύθερων ριζών και των ROS. Κατά την εποχή της φυσιολογικής διαφοροποίησης του πλακούντα, υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης δραστηριότητας του mRNA και των αντιοξειδωτικών ενζύμων όταν αυξάνονται τα επίπεδα του οξυγόνου εντός του πλακούντα (Jauniaux et al, 2000). Ωστόσο, η πρώιμη απώλεια εγκυμοσύνης συνδέεται με σημαντικές αυξήσεις του οξειδωτικού στρες (Vural et al, 2000) και την απώλεια της αντιοξειδωτικής άμυνας (Simsek et al, 1998). Σε γυναίκες που είχαν πρώιμη απώλεια εγκυμοσύνης, η προλιδάση του ορού, η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα και τα επίπεδα σουλφυδρυλίου (δείκτες οξειδωτικού στρες) έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται σημαντικά (Toy et al, 2010).

Σε σύγκριση με τους ελέγχους, οι γυναίκες που έχουν επαναλαμβανόμενες αποβολές παράγουν περισσότερα ROS στα κοκκιοκύτταρα του αίματός τους (Safronova et al, 2003). Διαγονιδιακά ποντίκια με δυσλειτουργία της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας και συνεπώς μεγαλύτερο οξειδωτικό στρες είχαν χαμηλότερη γονιμότητα και υψηλότερο ποσοστό αποβολής (Ishii et al, 2014). Τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα παράγουν υπεροξειρεδοξίνες, μια οικογένεια αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η μείωση της ρύθμισης αυτών των πρωτεϊνών συνδέεται με αποβολή (Gharesifard, 2015).

2.3. Προεκλαμψία και περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης

Η προεκλαμψία είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανώμαλο πλακούντα και μια φλεγμονώδη αγγειακή απόκριση στη μητέρα. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της προεκλαμψίας είναι άγνωστες, ωστόσο η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Ο σχηματισμός της αγγειακού συστήματος του πλακούντα είναι απαραίτητος για τη σωστή λειτουργία του οργάνου. Οι εμβρυϊκοί κυτταροτροφοβλάστες διεισδύουν στα μητρικά σπειροειδή αρτηρίδια και προάγουν την επέκταση του αγγειακού δικτύου σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Η προεκλαμψία συνδέεται με ανώμαλη τροφοβλαστική εισβολή, η οποία προκαλεί αλλαγή στην αγγειακή αναδιαμόρφωση και ανεπάρκεια του πλακούντα (Lim et al, 1997). Η υποξία θεωρείται απαραίτητη για τον φυσιολογικό πλακούντα, ωστόσο η προεκλαμψία

υποτίθεται ότι προκαλεί υπερβολική υποξία στον πλακούντα λόγω εσφαλμένης τροφοβλαστικής εισβολής και αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών αρτηριών της μήτρας (Redman & Sargent, 2000). Σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, οι εγκυμοσύνες που επηρεάζονται από προεκλαμψία έχουν υψηλότερους δείκτες συστηματικού οξειδωτικού στρες (McKinney et al, 2000).

Υπάρχουν πολλές επιστημονικές αποδείξεις ότι το οξειδωτικό στρες παίζει ρόλο στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων του πλακούντα. Τα μιτοχόνδρια παράγουν ROS και μια μικρή μελέτη βρήκε μια αύξηση 47% στη μιτοχονδριακή πρωτεΐνη στους προεκλαμπτικούς ιστούς του πλακούντα σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες (Wang & Walsh, 1998). Τα υπεροξειδία των λιπιδίων δημιουργούνται στον πλακούντα ως αποτέλεσμα της διαταραχής της μεμβράνης των ROS και οι μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η προεκλαμψία έχει πολύ υψηλότερους δείκτες υπεροξειδωσης λιπιδίων (Patil et al, 2008). Η παραγωγή ROS από την οξειδάση της ξανθίνης έχει συνδεθεί με αδυναμία επαναιμάτωσης μετά από περιόδους ισχαιμίας και οι κυτταροτροφοβλάστες από προεκλαμπτικές εγκυμοσύνες έχουν δείξει αύξηση στη δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης (Many et al, 2000).

Η πρωτεϊνοσύνθεση και η επεξεργασία λαμβάνουν χώρα στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου του πλακούντα. Η αύξηση στις λανθασμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες του αυλού έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο όταν διαταράσσονται οι φυσιολογικές ομοιοστατικές συνθήκες, όπως το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υποξία (Burton et al, 2009). Μέσω του καταρράκτη κυτοκίνης και της σύνθεσης προσταγλανδινών, αυτός ο μηχανισμός απόπτωσης και λανθασμένης αναδίπλωσης πρωτεϊνών στη διεπιφάνεια του πλακούντα θεωρείται ότι συμβάλλει στον περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου και αυξάνει την κατάσταση της μητρικής προεκλαμψίας (Poston et al, 2011).

Σε μια φυσιολογική εγκυμοσύνη, κυκλοφορικές μεταβλητές όπως οι προσταγλανδίνες, ρυθμίζουν την αιμοδυναμική ισορροπία. Ωστόσο, υπάρχει μια σχετική αύξηση των αγγειοσυσταλτικών προσταγλανδινών (θρομβοξάνη A2 και PGF2 άλφα) σε γυναίκες με προεκλαμψία, με αποτέλεσμα η αιμοδυναμική κατάσταση να καταστεί αγγειοσυσπαστική (Friedman, 1998). Οι ισοπροστανες είναι ισομερή προσταγλανδίνης που καταλύονται από ελεύθερες ρίζες και έχει

ανακαλυφθεί ότι παρουσιάζονται αυξημένες στην προεκλαμψία, αντανακλώντας την αγγειοσυσπαστική κατάσταση (Turpin et al, 2015).

Η μειωμένη αιμάτωση στα σπειροειδή αρτηρίδια προκαλεί μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια, η οποία προκαλεί περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου. Σε εγκυμοσύνες που παρουσιάζονται περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης, έχουν παρατηρηθεί στον ορό της μητέρας, στον ομφάλιο λώρο και στον ιστό του πλακούντα δείκτες οξειδωτικού στρες, όπως αυξημένα υπεροξειδία λιπιδίων (Karowicz-Bilinska, 2004) και οξειδάση ξανθίνης (Biri et al, 2007).

Ο αυξανόμενος όγκος στοιχείων που συνδέουν το οξειδωτικό στρες με την ανάπτυξη προεκλαμψίας οδήγησε στην πρόταση ότι η συμπλήρωση αντιοξειδωτικών θα μπορούσε να βοηθήσει στην αποφυγή της ασθένειας. Τα συμπληρώματα βιταμίνης C και E σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας διερευνήθηκαν σε μια μεγάλη, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, ωστόσο δεν υπήρχε καμία ένδειξη ότι αυτά τα αντιοξειδωτικά λειτουργούσαν προστατευτικά στην εμφάνιση της ασθένειας (Poston et al, 2006). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σε περισσότερες από 6500 γυναίκες που έλαβαν οποιοδήποτε από του στόματος αντιοξειδωτικό για οποιοδήποτε χρονικό διάστημα δεν βρήκε στοιχεία ότι ήταν αποτελεσματικά στην πρόληψη της προεκλαμψίας (Rumbold et al, 2008). Τα αντιοξειδωτικά βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής και προγεννητικών νοσηλειών για υπέρταση σε αυτή τη μελέτη, αλλά όχι με μείωση των περιπτώσεων προεκλαμψίας. Σε μια μελέτη με περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων, βρέθηκε επίσης η λήψη βιταμίνης C συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Padayatty & Levine, 2006). Είναι πιθανό ότι η αντιοξειδωτική θεραπεία έχει διάφορα οφέλη σε γυναίκες με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου ή ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί αιτία μόνο ένα μέρος των γυναικών. Είναι πιθανό ότι οι κυρίες είχαν ήδη αποδεκτά επίπεδα βιταμινών C και E πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία ή ότι ο χρόνος παράδοσης των αντιοξειδωτικών είναι ζωτικής σημασίας. Σύμφωνα με τους Burton και Jauniaux, η έναρξη της ενδολαχνικής ροής αίματος στις 8 έως 10 εβδομάδες της εγκυμοσύνης συνδέθηκε με έκρηξη οξειδωτικού στρες. Είναι πιθανό ότι τα αντιοξειδωτικά πρέπει να υπάρχουν τη στιγμή μιας σημαντικής πρόκλησης προοξειδωτικών (Burton & Jauniaux, 2004).

2.4. Πρόωρος τοκετός και πρόωρη προγεννητική ρήξη μεμβρανών

Οι μηχανισμοί που προκαλούν τον αυθόρμητο πρόωρο τοκετό δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Τα στοιχεία για το οξειδωτικό στρες σε γυναίκες με τραχηλική ανεπάρκεια είναι μικτά (Zolotukhin et al, 2014), γεγονός που θα μπορούσε να οφείλεται στην ποικιλομορφία του πληθυσμού. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που γέννησαν πρόωρα είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις σεληνίου στον ορό από τις γυναίκες ελέγχου (Rayman et al, 2011).

Το οξειδωτικό στρες συνδέεται με τη διάσπαση της μεμβράνης του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υποτίθεται ότι παίζει ρόλο στην έναρξη του τοκετού (Agarwal et al, 2005). Ορισμένες περιπτώσεις πρόωρης προγεννητικής ρήξης των μεμβρανών πιστεύεται ότι προκαλούνται εν μέρει από οξειδωτικό στρες, το οποίο θα μπορούσε να προκληθεί από μια μόλυνση. Η αποικοδόμηση του κολλαγόνου στο χοριοαμνιακό μπορεί να προκαλέσει ελάττωμα και ρήξη στις εμβρυϊκές μεμβράνες, με αποτέλεσμα τη διαρροή αμνιακού υγρού. Τα βακτήρια μπορεί να παίζουν ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να παράγουν ROS καθώς καταστρέφουν τα βακτήρια, τα οποία θεωρείται ότι βλάπτουν το άμνιο (Woods, 2001). Η δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεϊνάσης μήτρας, ενός δείκτη οξειδωτικού στρες, έχει βρεθεί ότι ενισχύεται στις ανθρώπινες εμβρυϊκές μεμβράνες που εκτίθενται σε ανιόντα υπεροξειδίου (υποπροϊόν μακροφάγων και ουδετερόφιλων) (Buhimschi et al, 2000). Το μήκος των εμβρυϊκών τελομερών (δείκτης κυτταρικής βιολογικής ηλικίας και υποκατάστατο του οξειδωτικού στρες) στα λευκοκύτταρα του αίματος του ομφάλιου λώρου είναι μικρότερο στην πρόωρη προγεννητική ρήξη των μεμβρανών από ότι στον πρόωρο τοκετό με άθικτες μεμβράνες, γεγονός που υποδηλώνει ότι το οξειδωτικό στρες έχει επιταχύνει την κυτταρική γήρανση στην ομάδα πρόωρης προγεννητικής ρήξης των μεμβρανών (Menon et al, 2012). Ανεξάρτητα από το αν υπήρχε ή όχι μικροβιακή εισβολή ή ξεκάθαρη χοριοαμνιονίτιδα, η ανάλυση δειγμάτων αμνιακού υγρού που ελήφθησαν με διακοιλιακή αμνιοπαρακέντηση σε γυναίκες με πρόωρη προγεννητική ρήξη των μεμβρανών δείχνει χαμηλότερη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα αλλά όχι διαφορά στους δείκτες οξειδωτικού στρες (Kacerovsky et al, 2014). Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι τα αντιοξειδωτικά (βιταμίνες C και E) προστατεύουν τις μεμβράνες του χοριοαμνίου έναντι της βλάβης των ιστών που προκαλείται από τα ROS (Plessinger et al, 2000). Παρά αυτή τη θεωρητική υποστήριξη, περαιτέρω έρευνες έχουν βρει

ελάχιστες ενδείξεις ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης C και E προστατεύουν τις γυναίκες από πρόωρη προγεννητική ρήξη των μεμβρανών (Spinnato et al, 2008).

Το αντιοξειδωτικό δυναμικό των πρόωρων βρεφών είναι πολύ χαμηλότερο από αυτό των ομολόγων τους, σύμφωνα με ανάλυση των ROS και του συνολικού αντιοξειδωτικού δυναμικού στο αίμα του ομφάλιου λώρου (Georgeson et al, 2002). Επειδή τα πρόωρα νεογνά στερούνται αντιοξειδωτικής ικανότητας, είναι ευάλωτα σε κυτταρική βλάβη που προκαλείται από ROS, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε βρογχοπνευμονική δυσπλασία και τύφλωση (Auten & Davis, 2009).

Κεφάλαιο 3^ο: Επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στη γυναικεία γονιμότητα

Ένα από τα πιο συχνά κλινικά ζητήματα είναι η αναπαραγωγική υπογονιμότητα. Η υψηλή έκθεση σε βασικά και μη βασικά βαρέα μέταλλα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αναπαραγωγική απόδοση των περισσότερων ζωικών ειδών. Μια ισορροπημένη και υγιεινή τροφή, καθώς και ρυθμιστικά στοιχεία όπως το φως, η διάρκεια της ημέρας, η θερμοκρασία, η υγρασία και ούτω καθεξής, μπορούν να ενισχύσουν τα ποσοστά γονιμότητας, όπως και την καλύτερη επιλογή φύλου και τον έλεγχο των ορμονών (Bhardwaj et al, 2021). Η αναπαραγωγική υπογονιμότητα είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αδυναμία σύλληψης ακόμη και μετά από ένα έτος ή περισσότερο σεξουαλικής δραστηριότητας χωρίς τη χρήση αντισυλληπτικής συσκευής (Bhardwaj et al, 2018).

Τα μέταλλα είναι μια συλλογή τοξικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ευρέως στο περιβάλλον και αποτελούν σοβαρή απειλή για το οικολογικό σύστημα καθώς και για την υγεία των ανθρώπων και των ζώων (Bhardwaj et al, 2018). Τα βαρέα μέταλλα είναι μέταλλα και μεταλλοειδή με σχετικά υψηλή ατομική πυκνότητα ($>5 \text{ g/cm}^3$) και μεγάλο ατομικό βάρος. Η βιομηχανική απόρριψη, η εξόρυξη, τα καυσαέρια αυτοκινήτων, η καύση, η επεξεργασία, η άμεση εναπόθεση σε επιφανειακά ύδατα και άλλες ανθρωπογενείς και φυσικές διεργασίες απελευθερώνουν βαρέα μέταλλα στο περιβάλλον. Η τοξικότητα που προκαλείται από τα βαρέα μέταλλα έχει γίνει ένα από τα βασικά ζητήματα υγείας στη σύγχρονη εποχή, λόγω της δυνατότητας βιοσυσσώρευσης, των δυσμενών συνεπειών, της διεισδυτικότητας και της ανθεκτικότητάς τους στο περιβάλλον (Ramos-Treviño et al, 2018).

Η κύρια πηγή ανθρώπινης έκθεσης σε βαρέα μέταλλα είναι ο τρόπος ζωής (απασχόληση, άσκηση, κάπνισμα ή κατανάλωση αλκοόλ), οι διατροφικές συνήθειες και η ποιότητα του περιβάλλοντος, τα οποία παίζουν ρόλο στην πρόκληση ανθρώπινης αναπαραγωγικής υπογονιμότητας. Οι άνθρωποι που εργάζονται σε βιομηχανίες όπου η έκθεση σε βαρέα μέταλλα είναι συχνή είναι πιο επιρρεπείς σε δηλητηρίαση. Η έκθεση σε ιόντα καδμίου (Cd^{2+}), ιόντα μολύβδου (Pb^{2+}) και ιόντα υδραργύρου (Hg^{2+}) είναι μία από τις κύριες αιτίες προβλημάτων υγείας, συμπεριλαμβανομένης της ανθρώπινης υπογονιμότητας (Rzymiski et al, 2015). Οι

οξείες και χρόνιες επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στην αναπαραγωγή έχουν μελετηθεί εκτενώς *in vitro* και *in vivo* σε μοντέλα ειδών (Rzymiski et al, 2015).

Η συχνότητα των αρνητικών επιπτώσεων στο ανδρικό και θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα καθορίζεται από μια σειρά παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων των σταδίων γαμετογένεσης, των φάσεων του οίστρου και του εμμηνορροϊκού κύκλου, του σταδίου ανάπτυξης του εμβρύου, του τύπου μετάλλου, της κατάστασης οξειδωσης, της ηλικίας, της διατροφής, της ομοιόστασης μετάλλων και της υγείας (Bhardwaj et al, 2018).

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι μελέτες που διερευνούν τις επιδράσεις που έχει η έκθεση στο μόλυβδο, τον υδράργυρο και το κάδμιο στο αναπαραγωγικό σύστημα και την αναπαραγωγική ικανότητα των γυναικών, καθώς και τους μηχανισμούς μέσω των οποίων επιτελούνται αυτές οι επιδράσεις. Στον Πίνακα 1 γίνεται συνοπτική παρουσίαση των επιδράσεων που έχουν τα υπό μελέτη βαρέα μέταλλα στο αναπαραγωγικό σύστημα των γυναικών και των μηχανισμών που τις διέπουν, όπως αναλύονται στις επόμενες ενότητες.

Πίνακας 1: Σύνοψη της αναπαραγωγικής τοξικότητας που προκαλείται από τα βαρέα μέταλλα μάλωδος, υδράργυρος, κάδμιο σε διαφορετικούς οργανισμούς μοντέλων.

Βαρύ μέταλλο	Μηχανισμός δράσης	Ανεπιθύμητες επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα γυναικών	Οργανισμός που βρέθηκε
Pb ²⁺	<ol style="list-style-type: none"> 1. Παραγωγή ROS και οξειδωτικού στρες 2. Σύνδεση στην ομάδαθειώλης 3. Αντικατάσταση βασικών διασθενών ιόντων 4. Καταστολή των οιστρογόνων (οιστραδιόλη) 	<p>Καθυστέρηση στην εφηβεία. Καθυστέρηση στο άνοιγμα του κόλπου. Πολυμηνόρροια, υπερμηνόρροια. Αποβολή. Πρόωρος τοκετός.</p>	Ανθρωπος (με επαγγελματική έκθεση)
Hg ⁰ /Hg ²⁺ /CH ₃ Hg ⁺	<ol style="list-style-type: none"> 1. Παραγωγή ROS και οξειδωτικό στρες 2. Σύνδεση με την ομάδαθειώλης 	<p>Μείωση του μεγέθους του γόνου, έλλειμμα στο συνολικό αριθμό ωαρίων της μήτρας, διατάραξη της εναπόθεσης του ώριμου αυγού και βλάβη της αναπαραγωγικής δομής.</p>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
		<p>Εκκένωση ωοκυττάρου, νέκρωση στη μεμβράνη του ωαρίου. Ατροφία του ωαρίου. Καθυστέρηση της ωρίμανσης των ωαρίων, αναστολή και της στεροειδογένεσης και της βιταλλογένεσης. Μείωση ωοτοκίας, γονιμότητας.</p>	Ψάρια
		<p>Μείωση της ικανότητας ωοτοκίας και μείωση της αναπαραγωγής της επτυχίας εκκόλαψης και φολιάσματος.</p>	Πουλιά

		<p>Επιπράζει τον οιστρικό κύκλο και οδηγεί σε ανοορρηξία.</p> <p>Βλάβη στη μεμβράνη του ωχρού σωματίου.</p> <p>Μείωση της έκκρισης προγεστερόνης.</p> <p>Μείωση LH, οιστραδιόλης, προγεστερόνης.</p> <p>Διαταραχή εμμήνου ρύσεως.</p> <p>Μείωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, στειρότητα.</p> <p>Αύξηση της πιθανότητας αυτόματης αποβολής.</p> <p>Χαμηλός αριθμός ωοθυλακίων.</p> <p>Μείωση των πιθανοτήτων επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.</p>	<p>Ινδικό χοιρίδιο</p> <p>Αρουραίος, χάμιστερ</p> <p>Αρουραίος</p> <p>Άνθρωπος</p>
Cd ²⁺	<ol style="list-style-type: none"> 1. Παραγωγή ROS και οξειδωτικό στρες 2. Μίμηση ιόντων και μορίων 3. Σύνδεση με θειόλη και άλλες ομάδες 4. Απόπτωση 5. Μεταλλοθειονίνη 6. Αλλαγή της προσκόλλησης κυττάρου-κυττάρου 7. Αλλαγή μεταγωγής σήματος 	<p>Καθυστέρηση στην ωρίμανση των ωαρίων.</p> <p>Μείωση του βάρους των γεννητικών οργάνων.</p> <p>Αναστολή της σύνθεσης βιτελογενίνης.</p> <p>Διαταραχή της ωορρηξίας.</p> <p>Μεταβολή της έκφρασης του γονιδίου p450sc και της σύνθεσης προγεστερόνης.</p> <p>Μείωση του ρυθμού παραγωγής στεροειδών.</p> <p>Φραγή των ακτινωτών κυττάρων της σάλπιγγας.</p> <p>Απότομη μείωση του αριθμού των</p>	<p><i>Rana tigrina</i> <i>Xenopus laevis</i></p> <p>Τρωκτικά (αρουραίος και ποντίκια)</p>

		<p>ακτινωτών κυττάρων της σάλπιγγας. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και έλλειψη σωστής εμφύτευσης. Ενδομητρίωση και αντόματη αποβολή. Πρόωρος τοκετός και χαμηλό βάρος γέννησης. Υπογονιμότητα και προεκλάμψια.</p>	
--	--	--	--

3.1. Μόλυβδος

3.1.1. Μελέτες που δείχνουν τις επιδράσεις του μολύβδου στη γυναικεία υπογονιμότητα

Η χρόνια έκθεση σε Pb^{2+} μειώνει το ποσοστό επιτυχίας της θηλυκής γονιμότητας στα ποντίκια. Λόγω της δηλητηρίασης με Pb, μειώνεται το μέγεθος της γέννας καθώς και ο αριθμός των θέσεων εμφύτευσης (Pinon-Lataillade et al, 1995). Η έκθεση στο Pb^{2+} (12 mg οξικού μολύβδου/ml) αυξάνει τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στην ανάπτυξη της μήτρας καθώς και στο σωματικό βάρος και το μήκος των απογόνων σε αρουραίους. Το Pb^{2+} δεν έχει άμεση επίδραση στη σύνθεση εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH), αλλά έχει αρνητικό αντίκτυπο στην έκφραση του γονιδίου *StAR* και στην πρωτεϊνική σύνθεση. Το ένζυμο p450scc καταλύει τη σύνθεση της πρεγνενολόνης, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε E2. Το StAR απαιτείται για την παράκαμψη της χοληστερόλης κατά μήκος της μιτοχονδριακής μεμβράνης (Srivastava, 2003). Η έκθεση στο Pb^{2+} καταστέλλει την ωχρινοτρόπο ορμόνη, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής 17-οιστραδιόλης και την αύξηση των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως. Η πτώση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη (Insulin-like growth factor 1, IGF1), της ωχρινοτρόπου ορμόνης και των οιστρογόνων στον ορό που προκαλείται από το Pb^{2+} προκαλεί καθυστέρηση της εφηβείας (Srivastava, 2003).

Η δηλητηρίαση από Pb^{2+} επηρεάζει την εφηβεία μειώνοντας την κυκλοφορία του IGF1, γεγονός που καθιστά τον υποθάλαμο μη διαθέσιμο για αναπαραγωγικές λειτουργίες. Τα χαμηλά επίπεδα IGF1 προκαλούν την καταστολή της ωχρινοτρόπου ορμόνης στην κυκλοφορία, την πτώση της οιστραδιόλης του ορού και την καθυστέρηση της εφηβείας (Garza et al, 2006). Η έκθεση στο Pb^{2+} σε δόσεις 25–250 ppm προκαλεί επίσης καθυστέρηση ανοίγματος του κόλπου (Garza et al, 2006). Πρόωρη εμμηνόπαυση, πολυμηνόρροια, ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως (όπως υπερμηνόρροια), αποβολή κατά το πρώτο τρίμηνο, γέννηση άψυχων παιδιών, πρόωρος τοκετός και χαμηλού βάρους απόγονοι είναι όλα συμπτώματα έκθεσης στο Pb^{2+} (Kumar et al, 2018). Η έκθεση στο Pb^{2+} αυξάνει την πιθανότητα αυθόρμητης αποβολής επηρεάζοντας το ανθρώπινο σπέρμα, προκαλώντας ορμονικά προβλήματα και προκαλώντας αγγειακά προβλήματα του πλακούντα λόγω αρτηριακής υπέρτασης (Hertz-Picciotto, 2000).

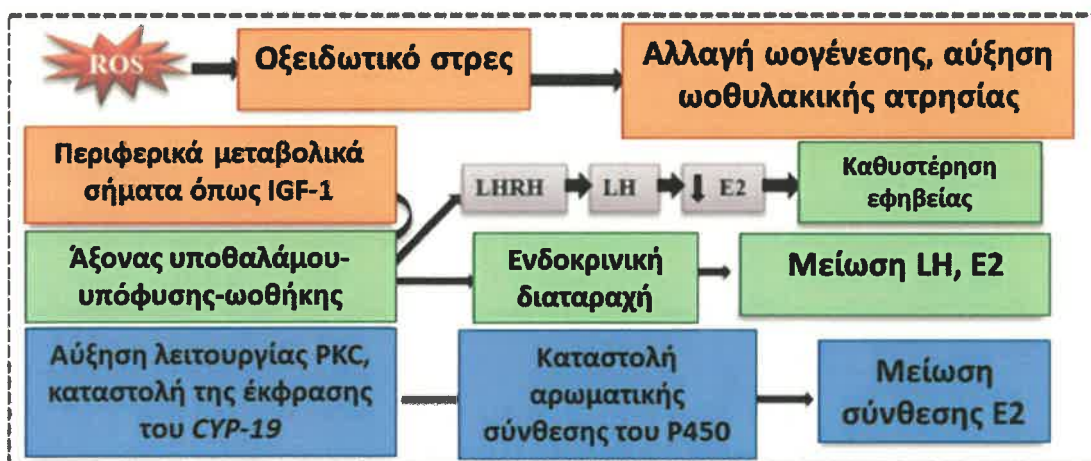
3.1.2. Μηχανισμοί δράσης της αναπαραγωγικής υπογονιμότητας που προκαλείται από κάδμιο

Παραγωγή ROS και οξειδωτικό στρες

Ο Pb είναι ένα σταθερό οξειδοαναγωγικό επικίνδυνο βαρύ μέταλλο με μία μόνο κατάσταση οξείδωσης, +2, και ως εκ τούτου δημιουργεί εύκολα ένα μεγάλο αριθμό ROS. Το Pb^{2+} προκαλεί το σχηματισμό OH^{\cdot} , $O_2^{\cdot-}$ και H_2O_2 . Όπως παρουσιάζεται και στην Εικόνα 2, τα ROS διαταράσσουν τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς, καθιστώντας τους ανθρώπους πιο ευαίσθητους στην αναπαραγωγική στειρότητα που προκαλείται από το Pb^{2+} (Garza et al, 2006).

Δέσμευση στην ομάδα θειόλης

Το Pb^{2+} έχει ισχυρή συγγένεια με πρωτεϊνικές και μη πρωτεϊνικές ενώσεις με την ομάδα $-SH$, όπως η γλουταθειόνη (glutathione, GSH). Η GSH είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο που αναστέλει τα ROS, αλλά το Pb^{2+} παρεμβαίνει στη λειτουργία του (Telišman et al, 2007).



Εικόνα 2: Επιδράσεις του μολύβδου στην αναπαραγωγική ικανότητα γυναικών. E2, οιστραδιόλη; IGF-1, αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με ινσουλίνη-1. LH, ωχρινοτρόπος ορμόνη; LHRH, ορμόνη απελευθέρωσης ωχρινοτρόπου ορμόνης. PKC, πρωτεϊνική κινάση C; ROS, δραστικά είδη οξυγόνου. SH, ομάδα θειόλης.

Αντικατάσταση βασικών δισθενών ιόντων

Η τοξικότητα του Pb^{2+} διαμεσολαβείται μέσω της ισχυρής συγγένειας που έχει στο να υποκαταστήσει τα Ca^{2+} , Zn^{2+} και Mg^{2+} λόγω συγκρίσιμων ιοντικών ακτίνων ή φορτίου (Flora et al, 2012). Το Pb^{2+} μπορεί να μπλοκάρει τα τασοελεγχόμενα κανάλια Ca^{2+} . Άλλα μονοσθενή και δισθενή ιόντα που μπορούν να μεταφερθούν από αυτά τα κανάλια περιλαμβάνουν το νάτριο (Na^+), το κάλιο (K^+), το καίσιο (Cs^+), το βάριο (Ba^+) και το στρόντιο (Sr^{2+}) (Garza et al, 2006). Έχει επίσης αντίκτυπο σε μια σειρά από σημαντικές βιολογικές διεργασίες που συνδέονται με πρωτεΐνες που εξαρτώνται από το ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένης της καλμοδουλίνης. Μπορεί εύκολα να συνδεθεί με το εξαρτώμενο από το ασβέστιο ενεργό κέντρο της καλμοδουλίνης, η οποία είναι ένας σημαντικός βιοδείκτης για τη μέτρηση της συγκέντρωσης ελεύθερου ασβεστίου στις νευρομυϊκές συνδέσεις και επίσης δρα ως επαγωγέας για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις (10 mg/dl) (Flora et al, 2012).

Καταστολή των οιστρογόνων (οιστραδιόλη, E2)

Το Pb^{2+} προάγει την ενεργοποίηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης σε κοκκιώδη κύτταρα αρουραίου, η οποία μειώνει την έκφραση του γονιδίου *CYP19* και αποτρέπει τη μεταγραφική τροποποίησή του. Τα οιστρογόνα παράγονται από το ένζυμο *CYP19*. Η σύνθεση του ενζύμου P450arom, η οποία απαιτείται για τη μετατροπή του ανδρογόνου σε οιστρογόνο, καταστέλλεται όταν αναστέλλεται το ώριμο mRNA του *CYP19* (E2). Το Pb^{2+} εμποδίζει επίσης το σχηματισμό ενός συμπλόκου συντονισμού με το αμινοξύ κυστεΐνης, με αποτέλεσμα την πλήρη απώλεια της δραστηριότητας του P450arom (Εικόνα 2) (Jadoon & Malik, 2017).

3.2. Υδράργυρος

3.2.1. Μελέτες που δείχνουν τις επιδράσεις του υδραργύρου στη γυναικεία υπογονιμότητα

Η τοξικότητα του Hg^{2+} στο *Caenorhabditis elegans* μειώνει το μέγεθος του γόνου, τον συνολικό αριθμό ωαρίων της μήτρας και την εναπόθεση ώριμων ωαρίων, και βλάβες στις αναπαραγωγικές δομές, συμπεριλαμβανομένων των γονάδων και του

αιδοίου, και αλλοιώσεις που προκαλούνται από το στρες στα πρωτογενή αναπαραγωγικά όργανα του αρσενικού και σε ορισμένα βοηθητικά γεννητικά όργανα όπως το αιδοίο. Η έκθεση σε Hg^{2+} διεγείρει την έκφραση των γονιδίων *clk1* και *isp1* ενώ καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων *mev1* και *gas1* στο *C. elegans*, με αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα παραγωγής ROS και οξειδωτικό στρες. Για να προκληθεί γυναικεία αναπαραγωγική υπογονιμότητα, απαιτούνται όλες αυτές οι αλλαγές (Bhardwaj et al, 2021).

Η έκθεση σε Hg^{2+} προκαλεί δημιουργία μεγάλου αριθμού κενοτοπίων του ωοκυττάρου στα θηλυκά ψάρια, νέκρωση της μεμβράνης του ωαρίου, αύξηση του αριθμού των ωοθυλακικών κυττάρων και ατροφία των ωαρίων. Στα ψάρια, η έκθεση στο Hg επηρεάζει τη μορφολογία των ωοθηκών, την ανάπτυξη των ωαρίων, τη στεροειδογένεση και τη βιτελογένεση, την αποβολή αυγών στο νερό, την ωοτοκία, τη γονιμότητα, την επιβίωση αυγών και εμβρύων και τη μορφολογία των ωοθηκών (Crump & Trudeau, 2009). Η απόπτωση των στεροειδογόνων γοναδικών κυττάρων εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε CH_3Hg^+ , με αποτέλεσμα τη μείωση των στεροειδών ορμονών του φύλου. Η έκθεση CH_3Hg^+ (0,3–1,3 g CH_3Hg^+ /g ξηρού βάρους για 7 μήνες) αναστέλλει την παραγωγή 17-οιστραδιόλης και 11-κετοστεροστερόνης και μειώνει τα επίπεδα οιστραδιόλης στην τιλάπια του Νείλου (*O. niloticus*), επηρεάζοντας αρνητικά τη διαδικασία της βιτελογένεσης (Crump & Trudeau, 2009). Η έκθεση στο Hg^{2+} μειώνει τη μεταγραφή των *GnRH*, *LH*, *LHR* και *ER* στα zebrafish, ενώ αυξάνει τη μεταγραφή των *SOD* και *GPx*, αυξάνοντας τη δραστηριότητα των ενζύμων υπεροξειδάση γλουταθειόνης (Glutathione Peroxidase, GPx) και GSH. Όλες αυτές οι αλλαγές προκαλούν οξειδωτικό στρες, ενδοκρινική διαταραχή, απώλεια προσκόλλησης μεταξύ της βιομεμβράνης του ωαρίου και των γειτονικών ωοθυλακικών κυττάρων, ανωμαλίες στην ωρίμανση των ωαρίων και θυλακική ατρησία (Zhang et al, 2016).

Η έκθεση στο CH_3Hg^+ επηρεάζει τη σεξουαλική συμπεριφορά, την ικανότητα ωοτοκίας και την επιτυχία της αναπαραγωγής, της εκκόλαψης και της φωλεοποίησης στα πουλιά (Tan et al, 2009). Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί μείωση της λίμπιντο και της γονιμότητας στα θηλαστικά, καθώς και ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως, μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων, διατάραξη των κυκλοφορούντων επιπέδων σεξουαλικής ορμόνης (οιστρογόνα), βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και μεταγεννητικές αναπτυξιακές δυσκολίες.

Η έκθεση στο HgCl_2 διαταράσσει τον οιστρικό κύκλο στα θηλυκά ινδικά χοιρίδια, με αποτέλεσμα την ανωορρηξία (Gerhard et al, 1998). Η έκθεση στον Hg βλάπτει την ενδοκρινική λειτουργία σε θηλυκά τρωκτικά και ανθρώπους, με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα LH, οιστρογόνων, προγεστερόνης και προλακτίνης, αλλά όχι αλλαγή στην θυλακιοτρόπο ορμόνη (Follicle stimulation hormone, FSH).

Η έκθεση σε Hg^{2+} ή CH_3Hg^+ μειώνει την απελευθέρωση προγεστερόνης βλάπτοντας την κυτταρική μεμβράνη του ωχρού σωματίου, σύμφωνα με μελέτες σε αρουραίους, χάμστερ, φώκιες άρπα και γατόψαρο (Tan et al, 2009). Στους ανθρώπους, η έκθεση στο Hg^{2+} προκαλεί στειρότητα, αυθόρμητη αποβολή, θνησιγένεια, συγγενείς δυσπλασίες, ελλείμματα συμπεριφοράς στους απογόνους, γονιμότητα, ωοθηκική ανεπάρκεια και ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως (Henriques et al, 2019). Η έκθεση στο Hg^{2+} μειώνει την πιθανότητα επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης μειώνοντας την ανταπόκριση των ωοθηκών στην GnRH και τον αριθμό των ωοθυλακίων (Henriques et al, 2019). Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διαπίστωσαν ότι το Hg^0 και το CH_3Hg^+ προκάλεσαν αύξηση στις εμμηνορροϊκές ανωμαλίες, μείωση της επιτυχούς σύλληψης, αύξηση των αυθόρμητων αμβλώσεων και θνησιγένειας (Tan et al, 2009).

3.2.2. Μηχανισμοί δράσης της αναπαραγωγικής υπογονιμότητας που προκαλείται από υδράργυρο

Παραγωγή ROS και οξειδωτικό στρες

Το Hg^{2+} είναι ένα οξειδοαναγωγικό ενεργό μέταλλο με κατάσταση οξείδωσης +2 που μπορεί να παράγει μεγάλο αριθμό ROS. Όταν ο αριθμός των ελεύθερων ριζών σε ένα κύτταρο ή ιστό ξεπερνά τα αντιοξειδωτικά ένζυμα GSH, SOD και CAT, εμφανίζεται το οξειδωτικό στρες. Το ROS προκαλεί διάσπαση της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων, η οποία μειώνει την κινητικότητα, την ικανότητα απόκρισης των ακροσωμάτων και τη βλάβη του DNA του σπέρματος. Το SOD είναι το κύριο αντιοξειδωτικό αμυντικό ένζυμο, που μετατρέπει το $\text{O}_2^{\cdot-}$ σε H_2O_2 και μοριακό οξυγόνο (O_2), ενώ το CAT προκαλεί το H_2O_2 να αποσυντεθεί σε H_2O και O_2 (Boujbiha et al, 2009).

Δέσμευση στην ομάδα θειόλης

Το Hg^{2+} είναι ένα οξειδωτικό και ελλιπές ιοντικό είδος που συνδέεται εύκολα με πυρηνόφιλες ομάδες σουλφυδρυλίου/θειόλης και σχηματίζει ένα σύμπλοκο συντονισμού με μη πρωτεϊνική θειόλη. Το Hg^{2+} εισέρχεται στο κύτταρο στόχο δρώντας ως φυσικό ανάλογο υποστρώματος. Με τη δέσμευση στην ομάδα θειόλης της GSH, της κυστεΐνης και της ομοκυστεΐνης, το Hg^{2+} παράγει ένα σύμπλοκο συντονισμού που μιμείται φυσικούς υποκαταστάτες όπως η δισουλφαϋδρυλ-γλουταθειόνη ή μεθειονίνη, κυστεΐνη και ομοκυστεΐνη, αντίστοιχα (Bridges et al, 2017).

3.3. Κάδμιο

3.3.1. Μελέτες που δείχνουν τις επιδράσεις του καδμίου στη γυναικεία υπογονιμότητα

Η έκθεση στο $CdCl_2$ προκαλεί καθυστέρηση στην ωρίμανση των ωαρίων καθώς και στη διάλυση των βλαστικών κυστιδίων στο *Rana tigrina*, με αποτέλεσμα τη μείωση του βάρους των γεννητικών οργάνων και την εξασθένηση της βιταλλογένεσης. Η έμμεση επίδραση της όψιμης ωρίμανσης των ωαρίων είναι η αναστολή της παραγωγής βιτελογενεΐνης (Thompson & Bannigan, 2008). Στο πείραμα εμβρύου *Bufo arenarum*, η 17-οιστραδιόλη παρατηρήθηκε να αυξάνει τη θανατηφόρα επίδραση του Cd^{2+} με συνεργιστικό τρόπο (Chedrese et al, 2006). Στο *Xenopus laevis*, το Cd^{2+} προκαλεί δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού ενδοκρινικού συστήματος, η οποία επηρεάζει την ωορρηξία και την αναπαραγωγή, μειώνοντας την απελευθέρωση ωαρίων από το ωοθυλάκιο (Thompson & Bannigan, 2008).

Η έκθεση στο Cd^{2+} προκαλεί δύο αντίθετα αποτελέσματα στα κοκκιώδη κύτταρα αρουραίου, με χαμηλές δόσεις (0,6–3 M $CdCl_2$) να προκαλούν αύξηση και υψηλές συγκεντρώσεις (5–20 M $CdCl_2$) να καταστέλλουν το γονίδιο διάσπασης της πλευρικής αλυσίδας της χοληστερόλης P_{450} ($p450sc$). Η θεραπεία με Cd^{2+} ενισχύει την έκκριση προγεστερόνης γενικά, αλλά τα επίπεδα προγεστερόνης στον ορό πέφτουν κατακόρυφα κατά τις περιόδους οίστρου (Chedrese et al, 2006). Αντίστοιχη ενδοκρινική βλάβη έχει παρατηρηθεί ότι προκαλείται από έκθεση σε Cd^{2+} (5–20 M) σε καλλιέργεια ανθρώπινης τροφοβλάστης (Chedrese et al, 2006). Η βλάβη του DNA

που παράγεται από το Cd^{2+} θα μπορούσε να οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής ROS, η οποία προκαλεί θάνατο του ωοκυττάρου κατά τη διάρκεια της μείωσης I και μειώνει την ποσότητα των ωαρίων που φτάνουν στη μεταφάση II (Bhardwaj et al, 2021). Η χρόνια έκθεση σε Cd^{2+} μειώνει τη δραστηριότητα του γονιδίου P450 και τη σύνθεση προγεστερόνης, διευκολύνοντας τον κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), τις μορφολογικές αλλαγές και τη βασική λειτουργία στα ανθρώπινα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθηκών (Chedrese et al, 2006).

Το Cd^{2+} παρεμβαίνει στη δέσμευση FSH και του αντίστοιχου υποδοχέα (FSH receptor, FSHR) στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθηκών, επιβραδύνοντας τη σύνθεση στεροειδών. Η δέσμευση του FSH/FSHR αυξάνει τη σύνθεση cAMP και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (protein kinase A, PKA), τον υποδοχέα τυροσινοκινάση (Receptor tyrosine kinases, RTK), την ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (mitogen-activated protein kinase, MAPK), την εξωκυτταρική ρυθμιστική κινάση (extracellular signal-regulated kinase, ERK) και την C-jun N-τελική κινάση (c-jun N-terminal kinase, JNK), τα οποία απαιτούνται για τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Το Cd^{2+} εισέρχεται στα κύτταρα μέσω τασεοελεγχόμενων καναλιών.

Τα κανάλια Ca^{2+} που προκαλούνται από υποδοχείς μειώνουν τη λειτουργία της αντλίας Ca^{2+} ATPase του σαρκοπλασματικού δικτύου, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση των JNK, ERK και p38. Αυτά τα μονοπάτια σηματοδότησης παίζουν βασικό ρόλο στη στεροειδογένεση και τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων (Chedrese et al, 2006). Στο μοτίβο δακτύλου ψευδαργύρου της ρυθμιστικής περιοχής των υποδοχέων οιστρογόνου, το Cd^{2+} υποκαθιστά το Zn^{2+} . Επειδή κάθε μέταλλο έχει τις δικές του ιοντικές ακτίνες Pauling, επηρεάζει τη δομική ευελιξία της περιοχής σύνδεσης DNA του μοτίβου του δακτύλου ψευδαργύρου. Ως αποτέλεσμα, το Cd^{2+} επηρεάζει τη μεταγραφική έκφραση των στεροειδογόνων γονιδίων. Το Cd^{2+} διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση (protein kinase C, PKC), η οποία προάγει τη μεταγραφή *cjun* και *cfos* στον ιστό των ωοθηκών και του πλακούντα αρουραίου. Στα ενεργοποιημένα με PKC γονίδια, ένα ετεροδιμερές των Cjun και Cfos δεσμεύεται στο AP-1. Η PKC που ενεργοποιείται από το Cd^{2+} ενεργοποιεί το γονίδιο *P450sec*, το οποίο επηρεάζει άμεσα τη στεροειδογόνο οδό, κυρίως τη σύνθεση προγεστερόνης. Η θεραπεία με Cd^{2+} βελτιώνει την ανάπτυξη του μαστού σε αρουραίους. Όταν οι θηλυκοί αρουραίοι εκτίθενται στο Cd^{2+} στη μήτρα, προκαλεί πρόωρη έναρξη της

εφηβείας και αύξηση της επιφάνειας του επιθηλίου καθώς και του αριθμού των τερματικών γαλακτικών κυττάρων στον μαστικό αδένα (Chedrese et al, 2006).

Το Cd^{2+} είναι ένα ισχυρό καρκινογόνο μεταλλοιστρογόνο που συνδέεται με την ορμονοδεσμευτική περιοχή του ER (υπομονάδα υποδοχέα οιστρογόνου) χρησιμοποιώντας πολλαπλά αμινοξέα για την κατασκευή μιας ομοιοπολικής ένωσης. Το Cd^{2+} συνδέεται στενά με το ER και εμποδίζει τη δέσμευση της οιστραδιόλης. Στο ανθρώπινο ενδομήτριο κυτταρόπλασμα, μιμείται τις δράσεις των οιστρογόνων. Με την αλλαγή της διαδικασίας μεταγραφής και μετάφρασης, το Cd^{2+} προκαλεί διακυμάνσεις στο ομοιόμορφο επίπεδο του ER και του υποδοχέα προγεστερόνης (progesterone receptor, PR), και αυτή η επίδραση ανακαλύφθηκε ότι καταστέλλεται από το αντιοιστρογόνο *N*-n-butyl-N-methyl-11undecanamide (Rzymiski et al, 2015). Το Cd^{2+} ρυθμίζει το PR και είναι ένας αιτιολογικός παράγοντας διαταραχών που εξαρτώνται από οιστρογόνα, όπως ο καρκίνος του μαστικού αδένου και του ενδομητρίου, η ενδομητρίωση και η αυτόματη αποβολή (Rzymiski et al, 2015). Το Cd^{2+} μπορεί εύκολα να αντικαταστήσει τα δισθενή ιόντα όπως το Ca^{2+} και το Zn^{2+} , διαταράσσοντας τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς και ενδεχομένως μειώνοντας κρίσιμα μέταλλα όπως το Zn^{2+} και το Cu^{2+} (Chedrese et al, 2006). Το έλλειμμα Zn^{2+} και Cu^{2+} σε έγκυες γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής που προκαλείται από το Cd^{2+} (Bhardwaj et al, 2021). Η έκθεση ή η ένωση του Cd^{2+} επηρεάζει τη φάση ωρίμανσης της ωογένεσης και προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ποντίκια, χάμστερ, πρόβατα και βοοειδή, όπως προκύπτει από *in vitro* και *in vivo* έρευνες (Nandi et al, 2009; Leoni et al, 2002).

Ο ρυθμός εισροής Cd^{2+} αυξάνεται στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού λόγω της μείωσης των κρίσιμων στοιχείων (Zn^{2+} , Fe^{2+} και Cu^{2+}), αυξάνοντας τον κίνδυνο αναπαραγωγικής βλάβης που προκαλείται από το Cd^{2+} . Η έκθεση στο Cd^{2+} κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης (Chedrese et al, 2006). Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλές μεταλλοτοξίνες συμπεριλαμβανομένου του Cd^{2+} , το οποίο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την επιτυχία της θηλυκής αναπαραγωγής στα χάμστερ. Ο αριθμός των ακτινωτών κυττάρων στη σάλπιγγα και ο αριθμός των πτώσεων του ωχρού σωματίου και το μήκος της μήτρας και η αγγείωση μειώνονται μετά την έκθεση σε καπνό που περιέχει Cd^{2+} (Chedrese et al, 2006).

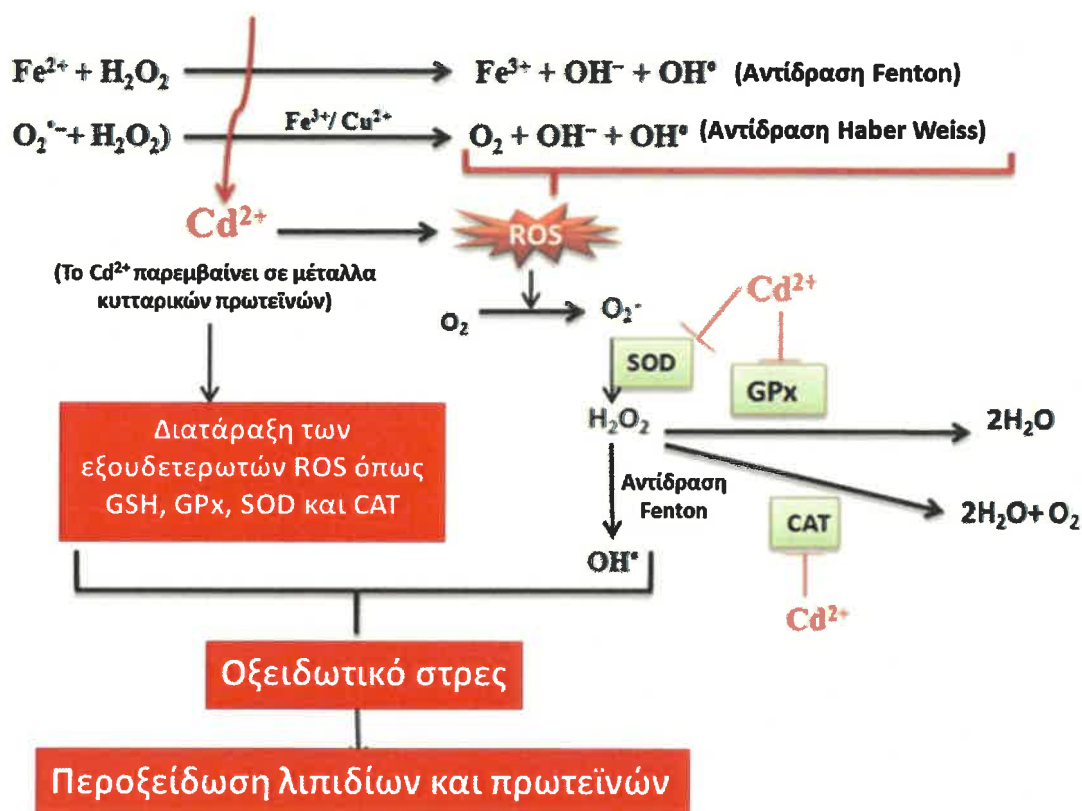
Ο ανθρώπινος πλακούντας μπορεί εύκολα να διασχίσει και να συσσωρεύσει Cd^{2+} (Bhardwaj et al, 2021). Η προγεστερόνη προστατεύει το τοίχωμα του μυομητρίου της μήτρας σε αρουραίους και ανθρώπους, καθιστώντας την απαραίτητη για τη βέλτιστη ανάπτυξη της σύλληψης, την εμφύτευση και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Το Cd^{2+} καταστέλλει την παραγωγή και την απελευθέρωση προγεστερόνης στα κύτταρα τροφοβλαστών. Το Cd^{2+} καταστέλλει τη μεταγραφή του υποδοχέα λιπιδίων χαμηλής πυκνότητας, του P450SCC και του ενζύμου 3HSD στα κύτταρα τροφοβλάστη (Kawai et al, 2001). Η θεραπεία με Cd^{2+} αύξησε τη σύνθεση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα A (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGFA) σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα (*in vitro*) και προκάλεσε αλλαγή στην έκφραση του mRNA του αυξητικού παράγοντα πλακούντα (Placental growth factor, PLGF). Η μεταγραφή των *VEGFA* και του *PLGF* επηρεάζει την αγγειογένεση, η οποία είναι απαραίτητη για την εμβρυογένεση, την εμφύτευση και την ανάπτυξη του πλακούντα (Rzymiski et al, 2015). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η έλλειψη κατάλληλης εμφύτευσης, ο πρόωρος τοκετός, η υπογονιμότητα και η προεκλαμψία προκαλούνται από ανεπάρκεια που προκαλείται από το Cd^{2+} στην έκφραση του *VEGFA* και του *PLGF* (Rzymiski et al, 2015). Η προεκλαμψία προκαλείται από μια μετατόπιση του ρυθμού σύνθεσης γλυκοκορτικοειδών που προκαλείται από την έγχυση Cd^{2+} κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Bhardwaj et al, 2021).

3.3.2. Μηχανισμοί δράσης της αναπαραγωγικής υπογονιμότητας που προκαλείται από κάδμιο

Παραγωγή ROS και οξειδωτικό στρες

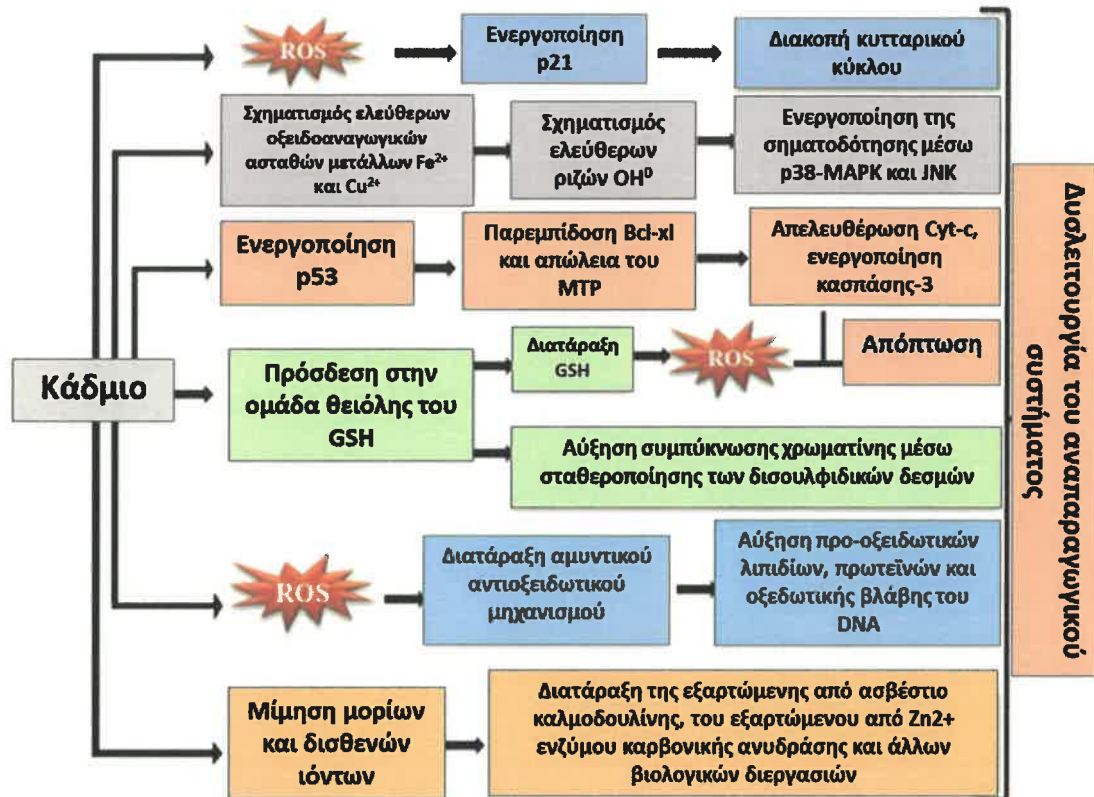
Το Cd είναι ένα επικίνδυνο οξειδοαναγωγικό ανενεργό βαρύ μέταλλο με μία μόνο κατάσταση οξείδωσης, +2. Το Cd^{2+} , όπως το Fe^{2+} και το Cu^{2+} , προτιμά να μην υποστεί την αντίδραση Fenton, η οποία παράγει ελεύθερες ρίζες. Αντικαθιστώντας μέταλλα σε πολυάριθμες κυτταρικές πρωτεΐνες, το Cd^{2+} αυξάνει την ποσότητα των ελεύθερων οξειδοαναγωγικών ασταθών μεταλλικών ιόντων. Το Cd^{2+} διεγείρει την παραγωγή OH^{\cdot} , $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $^{\cdot}L$, καθώς και κυτταροκινών όπως NO, ιντερλευκίνες, TNF και αγγειοδραστικές αμίνες. Αυτές τις ενώσεις, σε συνδυασμό με τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται, βλάπτουν τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς (Liu et al, 2009). Το Cd^{2+} αναστέλλει το σύμπλοκο II με μη ανταγωνιστικό τρόπο, με αποτέλεσμα την παραγωγή semiubiquinone. Τα semiubiquinone είναι ασταθή και

εξαιρετικά αντιδραστικά, προκαλώντας μείωση του μοριακού οξυγόνου και σχηματισμό ριζών ανιόντων υπεροξειδίου (Wang et al, 2004). Το Cd^{2+} μπορεί να δημιουργήσει μια μακροχρόνια παραγωγή ROS, η οποία έχει συνδεθεί με νέκρωση και απόπτωση. Όπως απεικονίζεται και στην Εικόνα 3, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το Cd^{2+} προκαλεί σημαντική αύξηση στην υπεροξείδωση των λιπιδίων ενώ μειώνει τη δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων (Amara et al, 2008). Μία από τις κύριες αιτίες θανάτου του ιστού των όρχεων και των ωοθυλακίων είναι το οξειδωτικό στρες (Bhardwaj et al, 2018). Η ενεργοποίηση του p21 από το Cd^{2+} ενεργοποιεί τις εξαρτώμενες από κυκλίνη κινάσες, με αποτέλεσμα τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου (Chatterjee et al, 2009). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 4, οι ελεύθερες ρίζες και τα ROS διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή διαταράσσοντας την κανονική λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος αντρών και γυναικών.



Εικόνα 3: Κυτταρικός μηχανισμός παραγωγής ROS και οξειδωτικού στρες που προκαλείται από το κάδμιο. CAT, καταλάση; Cd, κάδμιο; Cu^{2+} , ιόν χαλκού, Fe^{2+} , ιόν σιδήρου; Fe^{3+} , ιόν σιδήρου; GSH, γλουταθειόνη; GSSG, δισουλφίδιο γλουταθειόνης; H_2O_2 , υπεροξείδιο του υδρογόνου; NADP, οξειδωμένη μορφή φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης.

NADPH, ανηγμένη μορφή φωσφορικού διנוκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης. OH^- , ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου, O_2^- , ελεύθερη ρίζα ανιόντος υπεροξειδίου. ROS, δραστικές μορφές οξυγόνου. SOD, υπεροξειδική δισμουτάση.



Εικόνα 4: Μηχανισμός πρόκλησης στειρότητας γυναικών από τοξικότητα που προκαλείται από το κάδμιο. Cu^{2+} , ιόν χαλκού; Fe^{2+} , ιόν σιδήρου; GSH, αναγωγή γλουταθειόνης; JNK, C-jun N-τερματική κινάση; MAPK, ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση; MTP, μιτοχονδριακό διαμεμβρανικό δυναμικό; OH^- , ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου; ROS, δραστικές μορφές οξυγόνου. Zn^{2+} , δισθενές ιόν ψευδάργυρου.

Μίμηση ιόντων και μορίων

Το Cd^{2+} αντιγράφει τη δομή και τη λειτουργία των φυσικών προσδετών που συνδέονται με τη θέση δέσμευσης μεταφορέων, πρωτεϊνών φορέων, ρυθμιστικών πρωτεϊνών, παραγόντων μεταγραφής και ενζύμων. Το Cd^{2+} έχει υψηλή συγγένεια για τη δέσμευση θέσεων πλούσιων σε ηλεκτρόνια (e^-) βιομορίων για σχηματισμό συμπλεγμάτων συντονισμού. Το Cd^{2+} έχει μια τάση για υποκατάσταση σημαντικών δισθενών ιόντων όπως Ca^{2+} και Zn^{2+} . Το Cd^{2+} αντικαθιστά το Ca^{2+} από την καλμοδουλίνη και το Zn^{2+} από το μοτίβο ψευδαργύρου του υποδοχέα οιστρογόνου

(Bhardwaj et al, 2021). Λόγω της ικανότητάς του να μιμείται δισθενή ιόντα όπως Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , το Cd^{2+} μπορεί να εισέλθει στο κύτταρο μέσω καναλιών δισθενών ιόντων, συμπεριλαμβανομένων των ταυσελεγχόμενων καναλιών Ca^{2+} ($\text{Ca}^{2+} = 0,97$, $\text{Cd}^{2+} = 0,99$) και μεταφορέων δισθενών ιόντων ($\text{Cd}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$), ή ακόμα και μέσω διάχυσης (Ramos-Treviño et al, 2018).

Δέσμευση σε ομάδα θειόλης και άλλες ομάδες

Το Cd^{2+} έχει ισχυρή συγγένεια για τη σύνδεση της ομάδας $-\text{SH}$ πολλών πρωτεϊνών και ενζύμων, όπως η GSH. Το GSH είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο που προστατεύει το βιολογικό σύστημα από βλάβες σαρώνοντας τις ελεύθερες ρίζες. Όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4, το Cd^{2+} έχει υψηλή ικανότητα δέσμευσης για φωσφορικά άλατα (PO_4), κυστεΐνη και υπολείμματα ιστιδίνης πρωτεϊνών, νουκλεοσιδίων και νουκλεοτιδίων, και ως εκ τούτου μπορεί να συνδεθεί σε μια τεράστια ποικιλία κρίσιμων βιολογικών συστατικών (Chedrese et al, 2006).

Απόπτωση

Η έκφραση της p53 ρυθμίζεται προς τα πάνω μετά από μακροχρόνια έκθεση στο Cd^{2+} . Όπως αποδεικνύεται στην Εικόνα 4, το p53 αλληλεπιδρά με τα Bax, Bcl₂ και Bclxl για να καταστείλει τις πρωτεΐνες, αλλά ενισχύει τη δημιουργία οπών στη μιτοχονδριακή διαμεμβράνη και μεταβάλλει το δυναμικό της μεμβράνης. Προκαλεί την απελευθέρωση κυτταροκυττάρων από τα μιτοχόνδρια, η οποία καταλύει τη μετατροπή της προκάσπασης-3 (ανενεργή μορφή) σε κασπάση-3 (ενεργή μορφή), με αποτέλεσμα την απόπτωση του κυττάρου στόχου (Chatterjee et al, 2009).

Μεταλλοθειονίνη

Η μεταλλοθειονίνη (metallothionein, MT) είναι οικογένεια πρωτεϊνών στρες χαμηλού μοριακού βάρους (6–10 kDa) που είναι πλούσια σε κυστεΐνη (cys) (Sheng et al, 2015). Επειδή η MT είναι απενεργοποιητής ROS, αποτρέπει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Η MT χρησιμοποιείται επίσης ως δείκτης έκθεσης σε Cd^{2+} (Wirth & Mijal, 2010). Μόνο η βιομεμβράνη της σπερματογονίας, των

σπερματοκυττάρων, των σπερματοειδών και των σπερματοζωαρίων των τρωκτικών περιέχει Τύπου I και Τύπου II MT. Οι MT τύπου III, από την άλλη πλευρά, ανιχνεύονται τόσο σε ιστό όρχεων αρουραίου όσο και σε ανθρώπινους όρχεις. Το Cd^{2+} έχει υψηλή συγγένεια με τις MT και έτσι κατά την αλληλεπίδρασή τους σχηματίζουν σύμπλοκο. Αν και τα σύμπλοκα MT-καδμίου είναι ακίνδυνα, όταν τα επίπεδα Cd^{2+} είναι υψηλά, η MT είναι ανεπαρκής για να δεσμεύσει ολόκληρο το Cd^{2+} . Αυτό προκαλεί τη διακοπή της δημιουργίας ROS και της σπερματογένεσης (de Souza Predes et al, 2010). Η έκθεση στο Cd^{2+} διαταράσσει τον ψευδάργυρο-MT σε αρουραίους, καθιστώντας τον οργανισμό πιο ευαίσθητο σε βλάβη που προκαλείται από το Cd^{2+} . Η MT προστατεύει το έμβρυο σε εγκύους αρουραίους εμποδίζοντας το Cd^{2+} να διασχίσει τον φραγμό του πλακούντα (Wirth & Mijal, 2010).

Αλλαγή της προσκόλλησης κυττάρου-κυττάρου

Κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης, της ανάπτυξης των ωαρίων και της ωορρηξίας, η αλληλεπίδραση κυττάρου-κυττάρου είναι κρίσιμη για την κυτταρική διαίρεση, την κυτταρική διαφοροποίηση και τη μετανάστευση των γεννητικών κυττάρων. Ο φραγμός αίματος-όρχεως (blood-testis barrier, BTB) είναι μια δομή που υπάρχει στο σπερματοφόρο σωληνάριο για να διαιρεί τις βασικές και αυλικές περιοχές. Το BTB απαιτείται για να εμποδίσει τα μόρια (νερό, ιόντα και ορμόνες) από τη βασική περιοχή να φτάσουν στην αυλική περιοχή, η οποία είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των σπερματοκυττάρων και των σπερματοειδών. Οι πρωτεΐνες (claudin-11, occludin και zonula occludens-1 [ZO-1]) που εμπλέκονται στο σχηματισμό του BTB είναι ο κύριος στόχος της τοξικότητας που προκαλείται από το Cd^{2+} (Ramos-Treviño et al, 2018). Το Cd^{2+} προάγει τη σύνθεση και την απελευθέρωση κυτοκινών και τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα βήτα 3 (Transforming growth factor beta-3, TGF3) στα κύτταρα sertoli. Το TGF3 ενεργοποιεί το μονοπάτι σηματοδότησης p38 της MAPK, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση mRNA για πρωτεάσες όπως η καθεψίνη L. Η καθεψίνη L προκαλεί διάσπαση και αποσύνθεση της πρωτεΐνης BTB (Ramos-Treviño et al, 2018). Στους όρχεις αρουραίου, η θεραπεία με Cd^{2+} προάγει την αποσυναρμολόγηση του δεσμοσώματος μέσω της αλλαγής της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών κοννεξίνης. Η ένωση δεσμοσώματος

στον όρχι του αρουραίου καταστρέφεται επίσης από την έκθεση στο Cd^{2+} (Thompson & Bannigan, 2018).

Αλλαγή μεταγωγής σήματος

Το Cd^{2+} μπορεί να παίζει ρόλο στην οδό σηματοδότησης που εξαρτάται από δευτερεύοντες αγγελιοφόρους (Chedrese et al, 2006). Το $CdCl_2$ ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C και ενισχύει τη σηματοδότηση IP_3 ενώ αναστέλλει τη δραστηριότητα της Ca^{2+} ATPase και την εισροή Ca^{2+} (PKC). Η ενεργή περιοχή του PKC περιέχει ένα μοτίβο δακτύλου ψευδαργύρου που μπορεί εύκολα να αντικατασταθεί με Cd^{2+} , το οποίο βελτιώνει τη μετατόπιση και τη δραστηριότητα (Bhardwaj et al, 2021). Στα κύτταρα sertoli, η θεραπεία με Cd^{2+} (20 μM $CdCl_2$) διεγείρει τη μεταγραφή του mRNA της δερματοποντίνης, το οποίο ενεργοποιεί τη μεταγωγή σήματος MAPK p38 (Ramos-Treviño et al, 2018).

Κεφάλαιο 3^ο: Επιδράσεις των βαρέων μετάλλων στην εγκυμοσύνη

Η έκθεση των γυναικών σε βαρέα μέταλλα από το περιβάλλον ή το χώρο εργασίας θεωρείται παράγοντας κινδύνου για τη γυναικεία γονιμότητα και την πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης. Οι αποβολές είναι το πιο κοινό δυσμενές αποτέλεσμα εγκυμοσύνης και έχουν σημαντικές συναισθηματικές επιπτώσεις τόσο για τους ανθρώπους όσο και για τις οικογένειες (Kalumbi et al, 2005). Αυτό είναι ένα κρίσιμο σημάδι εμβρυοτοξικότητας, η οποία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε βαρέα μέταλλα. Οι εμβρυοτοξικές επιδράσεις των χημικών ουσιών, όπως οι περιβαλλοντικοί ρύποι και τα φάρμακα, έχουν ερευνηθεί εκτενώς (Kumar, 2011), όπως και οι συνέπειές τους στην ανάπτυξη του παιδιού και στην υγεία της μητέρας. Τα βαρέα μέταλλα απορρίπτονται στο περιβάλλον από διάφορες πηγές (Sherene, 2010) και τα άτομα εκτίθενται σε αυτά μέσω επαγγελματικών, τυχαίων και άλλων εκθέσεων. Οι εγκυμοσύνες με μη φυσιολογικά αποτελέσματα, όπως αποβολές, η διαταραχή της έμμηνου ρήσης ή χαρακτηριστικών σπέρματος, μπορεί να αποτελούν δείκτες αναπαραγωγικής βλάβης που προκαλείται από βαρέα μέταλλα στον άνθρωπο (Kumar, 2011).

Το κεφάλαιο αυτό εστιάζει στο να παρουσιαστούν τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τις επιδράσεις των βαρέων μετάλλων: μόλυβδος, υδράργυρος και κάδμιο στην εγκυμοσύνη, όσον αφορά την έκβαση της εγκυμοσύνης, την υγεία της μητέρας και του παιδιού.

3.1. Μόλυβδος

Μια υψηλή ποσότητα μολύβδου στο ανθρώπινο σώμα μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στον εγκέφαλο, προκαλώντας κώμα, επιληπτικές κρίσεις, ακόμη και θάνατο. Η έκθεση παιδιών σε μόλυβδο συνδέεται με ανωμαλίες συμπεριφοράς και νοητική ανεπάρκεια. Οι ενήλικες με υψηλά επίπεδα μολύβδου στο σώμα τους είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν νεφρική νόσο και να έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο μόλυβδος βλάπτει την ανάπτυξη του εγκεφάλου στα παιδιά, με αποτέλεσμα χαμηλότερο I.Q., αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως μείωση της προσοχής,

αυξημένη αντικοινωνική συμπεριφορά και χειρότερο μορφωτικό επίπεδο. Η πλειοψηφία των επιπτώσεων είναι μη αναστρέψιμες (Gull et al, 2018).

Ο Bellinger και οι συνεργάτες του βρήκαν μια συνεχή αρνητική σχέση μεταξύ του επιπέδου μολύβδου στο αίμα του ομφάλιου λώρου και του Δείκτη Ψυχικής Ανάπτυξης Bayley (Bayley Mental Development Index, MOI) στους 6 και 12 μήνες σε μια μελέτη 185 ατόμων στη Βοστώνη της Μασαχουσέτης. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων με χαμηλά και υψηλά επίπεδα μολύβδου στο ομφαλικό αίμα ήταν περίπου το ένα τρίτο της τυπικής απόκλισης σε κάθε ηλικία. Τα μεταγεννητικά επίπεδα PbB στα βρέφη της Αυστραλίας ήταν μεγαλύτερα κατά μέσο όρο από αυτά που παρατηρήθηκαν σε βρέφη των ΗΠΑ που ζούσαν σε αξιοπρεπή στέγαση. Αυτή η ποσότητα έκθεσης, από την άλλη πλευρά, είναι συχνή μεταξύ των βρεφών της πόλης, του κέντρου της πόλης που ζουν σε παλιά, φθαρμένα σπίτια με μόλυβδο στη σκόνη, χρώματα και πίνακες που ξεφλουδίζουν. Μια έμμεση επιβλαβής επίδραση της προγεννητικής έκθεσης σε μόλυβδο στο Bayley MOI και στον δείκτη ψυχοκινητικής ανάπτυξης (psychomotor Development Index, POI) εντοπίστηκε σε μια ενδιάμεση αξιολόγηση 185 βρεφών στο κέντρο της πόλης. Η έκθεση στον μόλυβδο φαίνεται να οδήγησε σε ανάπτυξη προγεννητικών ανωμαλιών και ανωμαλιών ωρίμανσης (Dietrich et al, 1989).

Το κύριο επίπεδο ψευδαργύρου ήταν επίσης υψηλότερο στο μητρικό αίμα στο 54% των περιπτώσεων επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης και το μέσο επίπεδο μολύβδου στο αίμα του ομφάλιου λώρου ήταν μεγαλύτερο από 10 g/dL, που είναι μεγαλύτερο από το αποδεκτό επίπεδο σύμφωνα με το Κέντρων Ελέγχου Νοσημάτων. Υπάρχει μια ασταθής σχέση μεταξύ των επιπέδων μολύβδου στο αίμα του ομφάλιου λώρου και του νεογνικού βάρους γέννησης (Srivastava et al, 2001). Μελετήθηκαν τα επίπεδα μολύβδου στο αίμα σε μια ομάδα εγκύων γυναικών. Η αλλοιωμένη γνωστική ανάπτυξη αποκαλύφθηκε από τα επίπεδα μολύβδου στο αίμα της μητέρας από την επανακινητοποίηση μολύβδου από ιστορικές έναντι σύγχρονες εκθέσεις (Miranda et al, 2010).

Επειδή η έκθεση σε μόλυβδο έχει συνδεθεί με ψυχικές ασθένειες, αρκετές χώρες έχουν λάβει μέτρα για να μειώσουν την έκθεση σε μόλυβδο προκειμένου να αποφύγουν αρνητικές συνέπειες. Μια άλλη ανησυχία είναι η ευπάθεια του εμβρυϊκού νευρολογικού συστήματος στις νευροτοξίνες (Mendola et al, 2002). Υπάρχει

αρνητική σχέση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης σε μόλυβδο και της νευροανάπτυξης του νεογνού (Shen et al, 1998). Το επίπεδο μολύβδου στο αίμα του ομφάλιου λώρου αξιολογήθηκε ως δείκτης προγεννητικής έκθεσης (Bellinger et al, 1987) και το επίπεδο μολύβδου στο προγεννητικό μητρικό ιστό συσχετίστηκε ως δείκτης κινητοποιήσιμου μητρικού μολύβδου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Gomaa et al, 2002). Τα επίπεδα μολύβδου σε διαφορετικά διαμερίσματα και στάδια της εγκυμοσύνης συνδέονται μόνο κάπως, υπονοώντας ότι κάθε μέτρο αντικατοπτρίζει διαφορετικά στοιχεία της έκθεσης του εμβρύου (Baghurst et al, 1987). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ευπάθεια των αναπτυσσόμενων συστημάτων οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του νεογνού, σε περιβαλλοντικούς ρύπους ποικίλλει σημαντικά (Mendola et al, 2002).

Η συγκέντρωση μολύβδου στο πλήρες αίμα μιας εγκύου γυναίκας μπορεί να μην είναι ο καλύτερος δείκτης της περιεκτικότητας σε μόλυβδο στον αγέννητο εγκέφαλο. Επειδή σχεδόν όλος ο μόλυβδος στο πλήρες αίμα συνδέεται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, δεν μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα (Goyer, 1990). Η τοξικότητα συνδέεται θετικά με την οικονομική κατάσταση, τον τρόπο ζωής, την τοποθεσία κατοικίας, τη χρήση παραδοσιακών καλλυντικών και τις διατροφικές συνήθειες (Neelotpol & Hia, 2006) και πρέπει να εντοπιστούν οι πηγές (Sahu Priyanka & Sharma Sunita, 2016).

3.2. Υδράργυρος

Η επαγγελματική έκθεση στον υδράργυρο έχει τεκμηριωθεί από τότε που οι Ισπανοί που εργαζόνταν σε ορυχεία υδραργύρου πέθαναν από δηλητηρίαση από υδράργυρο πριν από 2000 χρόνια (Gull et al, 2018).

Ο υδράργυρος είναι μια νευροτοξική ουσία που προκαλεί ανωμαλίες κατά τη γέννηση, όπως φαίνεται από την ασθένεια *minimata* της Ιαπωνίας. Ο υδράργυρος μπορεί επίσης να βλάψει τον εγκέφαλο ενός παιδιού εάν η μητέρα εκτεθεί σε αυτόν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σύμφωνα με διάφορες έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε όλο τον κόσμο. Η δηλητηρίαση από υδράργυρο στα παιδιά, ακόμη και σε μέτριες δόσεις, συνδέεται με φτωχό I.Q. (Gull et al, 2018).

Οι ερευνητές εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της μέσης κατανάλωσης ψαριών, καθώς και του τύπου των ψαριών που καταναλώνονται, και των επιπέδων υδραργύρου στο αίμα

των εγκύων γυναικών. Το επίπεδο του υδραργύρου στο μητρικό αίμα στα τέλη της εγκυμοσύνης συνδέθηκε στενά με το επίπεδο του υδραργύρου στο αίμα του ομφάλιου λώρου, το οποίο ήταν σχεδόν διπλάσιο από αυτό του μητρικού αίματος. Οι έγκυες γυναίκες που τρώνε πολλά ψάρια μπορεί να έχουν υψηλές ποσότητες υδραργύρου στο αίμα τους. Επιπλέον, τα επίπεδα υδραργύρου στο αίμα του ομφάλιου λώρου ήταν σημαντικά μεγαλύτερα από ό,τι στο μητρικό αίμα. Επειδή η διατροφή με ψάρια φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα υδραργύρου στο αίμα, μπορεί να απαιτείται προκαταρκτική εκπαίδευση για τη μείωση της κατανάλωσης ψαριών. Τα επίπεδα υδραργύρου και οι νευροσυμπεριφορικές επιδράσεις της έκθεσης σε μεθυλδράργυρο από τη μητρική πρόσληψη σάρκας φαλαινών πλότων μελετήθηκαν σε μια ομάδα παιδιών στις Νήσους Φερόες για έως και 7 χρόνια (Grandjean et al, 1997). Σε επίπεδα έκθεσης κάτω από αυτό που θεωρείται ασφαλές, οι νευροψυχολογικές εξετάσεις αποκάλυψαν σοβαρή βλάβη στους τομείς της γλώσσας, της προσοχής και της μνήμης. Αντίθετα, μια μελέτη ζευγαριών μητέρας-παιδιού από τον ψαροψαγό πληθυσμό των Νήσων Σεϋχελλών δεν αποκάλυψε αρνητικές αναπτυξιακές επιπτώσεις που να συνδέονται με την προγεννητική ή μεταγεννητική έκθεση σε μεθυλδράργυρο (Meyers et al, 2003).

Τα μολυσμένα με υδράργυρο ψάρια που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχουν αρνητικές επιπτώσεις στη συμπεριφορά των απογόνων. Ο υδράργυρος που βρέθηκε σε αιματολογικές εξετάσεις της μητέρας έδειξε ότι η προγεννητική έκθεση σε υδράργυρο είχε επίδραση στη συμπεριφορά των απογόνων σε αυτήν την κοόρτη. Με την αυξανόμενη προγεννητική έκθεση στον υδράργυρο, ένας Ινουίτ στο Αρκτικό Κεμπέκ (όπου η έκθεση είναι μεγαλύτερη από την κατανάλωση θαλάσσιων ζώων παρά ψαριών) έδειξε αύξηση σε ζητήματα προσοχής και διασπαστική συμπεριφορά στην ηλικία των 11 ετών (Boucher et al, 2012). Τα μητρικά επίπεδα υδραργύρου στην εγκυμοσύνη συνδέθηκαν με απρόσεκτη και παρορμητική συμπεριφορά στην ηλικία των 8 ετών (Sagiv et al, 2012). Στο αρχιπέλαγος των Σεϋχελλών, όπου οι άνθρωποι τρώνε ψάρια καθημερινά, τα προγεννητικά επίπεδα υδραργύρου δεν είχαν σχέση με τη συμπεριφορά των απογόνων τους στα 5 χρόνια (Myers et al, 2000), αλλά υπήρχαν ενδείξεις αρνητικής σχέσης μεταξύ των επιπέδων προγεννητικής έκθεσης στον υδράργυρο και της υπερκινητικής συμπεριφοράς στα 9 χρόνια (Meyers et al, 2003).

Ζωικά μοντέλα έκθεσης σε μεθυλδράγγυρο στην προγεννητική περίοδο και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας έδειξαν συμπεριφορικές και χωρικές διαταραχές μάθησης (Onishchenko et al, 2007). Οι χαμηλές ποσότητες έκθεσης σε μεθυλδράγγυρο κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής αύξησης του εγκεφάλου σε ποντίκια προκάλεσαν ήπια και διαρκή ελλείμματα κινητικότητας και μάθησης. Έχει ανακαλυφθεί επίσης μια σχέση μεταξύ της δηλητηρίασης από υδράγγυρο και της σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης του παιδιού που προκαλείται από την προγεννητική έκθεση σε εξαιρετικά υψηλές ποσότητες υδραργύρου (Harada et al, 1968). Παραδόξως, μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι εάν η μητέρα καταναλώνει ψάρια μολυσμένα με υδράγγυρο, βελτιώνεται η νευρογνώσια των απογόνων (Starling et al, 2015).

Ο υδράγγυρος μεταφέρεται ενεργά μέσω του πλακούντα, θέτοντας σε κίνδυνο τις έγκυες γυναίκες και τα έμβρυά τους (Zhang et al, 2010), προκαλώντας κακή νευροανάπτυξη ως αποτέλεσμα της έκθεσης του εμβρύου. Η ανθρώπινη έκθεση στον υδράγγυρο μεθυλίου (MeHg) προκαλείται κυρίως μέσω της κατάποσης ψαριών μολυσμένων με υδράγγυρο σε συγκεκριμένα σημεία. Επειδή ο μεθυλικός υδράγγυρος περνά μέσω του πλακούντα στα παιδιά (Dezi et al, 2009), η έκθεση της μητέρας ενέχει κίνδυνο για τους απογόνους. Διάφορες έρευνες έχουν αναφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία από την προγεννητική έκθεση στον μεθυλδράγγυρο (Bjornberg et al, 2005).

3.3. Κάδμιο

Σύμφωνα με τους Laudanski et al (1991), η συγκέντρωση καδμίου σε μητέρες που γέννησαν πρόωρα μωρά ήταν υψηλότερη από ό,τι στις μητέρες που γέννησαν τελειόμηνα μωρά. Αυτό αποδόθηκε στο έδαφος της περιοχής με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε κάδμιο. Ορισμένες μελέτες έχουν αποδείξει μια σχέση μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης και έκθεσης σε κάδμιο. Η έκθεση σε μόλυβδο και κάδμιο είχε ως αποτέλεσμα προβλήματα όπως αύξηση της πιθανότητας αυτόματης αποβολής, τοξαιμία και αναιμία. Το κάδμιο βρέθηκε να αυξάνει τη συσταλτική δραστηριότητα σε έγκυες γυναίκες σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Το κάδμιο μπορεί να απορροφηθεί στο νεογέννητο μέσω του μητρικού γάλακτος, με αποτέλεσμα μια ποικιλία αναπτυξιακών προβλημάτων (Nishijo et al, 2002).

Σε μια προοπτική κούρτη εγκυμοσύνης, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων καδμίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των αποτελεσμάτων του τοκετού των βρεφών. Το μέσο επίπεδο καδμίου στους συμμετέχοντες στην έρευνα (n=1027) ήταν 0,46 mg/L, με εύρος από 0,08 έως 2,52 mg/L. Τα υψηλά επίπεδα καδμίου στο αίμα της μητέρας (s0,50 mg/L) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βρέθηκαν να σχετίζονται αντιστρόφως με το βάρος γέννησης κατά την ηλικία κύησης και να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο να γεννηθεί ένα βρέφος μικρό για την κύηση. Τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση καπνίσματος που είναι ένας παράγοντας που έχει συσχετιστεί με αντίστοιχες εκβάσεις (Johnston et al, 2014).

Η πλειονότητα των ερευνών έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ χαμηλότερου βάρους γέννησης νεογνών και υψηλότερων επιπέδων καδμίου στο μητρικό αίμα ή στον πλακούντα. Λίγες μελέτες, ωστόσο, έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το κάδμιο δεν έχει καμία επίδραση στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης ή στην ανάπτυξη του νεογνού (Laudanski et al, 1991). Επιπλέον, ανακαλύφθηκε ότι μια χαμηλή ποσότητα καδμίου ενίσχυε τη συσταλτική δραστηριότητα που παράγεται από το Ca^{2+} και την ωκυτοκίνη. Το μητρικό γάλα είναι ένας άλλος διάλυλος μέσω του οποίου η έκθεση της μητέρας στο κάδμιο επηρεάζει τα νεογέννητα παιδιά, αλλά προηγούμενη έρευνα δεν είχε αποκαλύψει καμία σχέση μεταξύ της έκθεσης της μητέρας σε κάδμιο και της περιεκτικότητας σε κάδμιο στο μητρικό γάλα λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης καδμίου στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, επειδή η ποσότητα του καδμίου στην Ιαπωνία είναι γνωστό ότι είναι υψηλότερη από ό,τι στις ευρωπαϊκές χώρες, μια μελέτη μεταφοράς καδμίου στο μητρικό γάλα σε γυναίκες της Ιαπωνίας μπορεί να αποφέρει διαφορετικά αποτελέσματα. Αν και δεν έχει εντοπιστεί σχέση μεταξύ της μητρικής έκθεσης σε κάδμιο και της παρουσίας του στο μητρικό γάλα, και λίγες μελέτες έχουν δείξει αρνητικά αποτελέσματα από αυτή την άποψη, υποτίθεται ότι η έκθεση της μητέρας σε κάδμιο προκαλεί επίσης αύξηση της έκθεσης στα νεογέννητα βρέφη (Gull et al, 2018).

Οι Zhang et al (1997) επιχείρησαν να εξετάσουν τις επιδράσεις διαφόρων γνωστών βαρέων μετάλλων σε έγκυες γυναίκες και βρέφη. Ο στόχος της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί εάν η έκθεση στο κάδμιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο κακών εκβάσεων κατά τη γέννηση με τρόπο εξαρτώμενο από

το φύλο. Τα επίπεδα καδμίου στα μητρικά δείγματα ούρων αξιολογήθηκαν σε 237 γυναίκες και η μελέτη ανακάλυψε αυξημένο κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων. Τα επίπεδα καδμίου και η ανθρωπομετρία νεογνών είχαν μια ουσιαστική αντίστροφη σχέση (βάρος γέννησης, μήκος γέννησης, περιφέρεια κεφαλής και βαθμολογίες Apgar). Η συσσώρευση καδμίου στον πλακούντα εμποδίζει τη μετάδοση στο έμβρυο και υπάρχουν περιορισμένες γνώσεις σχετικά με την πρόσληψη καδμίου και το φορτίο του σώματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Zhang et al, 1997).

Λόγω της προσρόφησης, το κάδμιο έχει μακρά ημιζωή στο σώμα και μπορεί να βλάψει τα νεφρά και τα οστά, καθώς και να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου (Straif et al, 2009) και τη συνολική θνησιμότητα (Jarup & Akesson, 2009). Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (Ali et al, 2010) έχει αποδειχθεί ότι έχουν αντίκτυπο στην αναπαραγωγική υγεία και την παιδική ανάπτυξη (Henson & Chedrese, 2004). Το κάδμιο έχει συνδεθεί με εμβρυοτοξικότητα και τερατογόνες επιδράσεις σε ορισμένα ζωικά είδη (Thompson & Bannigan, 2008). Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών που συνδέει την έκθεση της μητέρας σε κάδμιο με αρνητικά αποτελέσματα εγκυμοσύνης, όπως τα μικρότερα μωρά (Llanos & Ronco, 2009) και τον πρόωρο τοκετό (Nishijo et al, 2002).

Οι ενώσεις του καδμίου έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες σε ζώα ότι παρουσιάζουν σημαντική εμβρυοτοξική δράση και ο πλακούντας φαίνεται να είναι ένα από τα όργανα-στόχους για την τοξικότητα του καδμίου στους ανθρώπους. Πολλοί ερευνητές ανακάλυψαν σχετικά υψηλές ποσότητες στον ανθρώπινο πλακουντικό ιστό, οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μορφολογική και λειτουργική βλάβη των οργάνων (Jendryczko et al, 1985). Σε έναν κινεζικό πληθυσμό πραγματοποιήθηκε μια μελέτη που μελέτησε τη σχέση μεταξύ των επιπέδων καδμίου της μητέρας και του κινδύνου ενός μικρού νεογνού για την ηλικία κύησης και διαπιστώθηκε ότι η έκθεση στο κάδμιο κατά το μέσο στάδιο της κύησης αύξησε τον κίνδυνο γέννησης μικρού νεογνού για την ηλικία κύησης σε σύγκριση με το πρώιμο στάδιο κύησης (Wang et al, 2016).

Κεφάλαιο 4^ο: Συζήτηση-Συμπεράσματα

Τα βαρέα μέταλλα έχουν εισβάλλει στη ζωή μας και εκτιθόμαστε όλο και περισσότερο σε αυτά λόγω της βιομηχανοποίησης και του τρόπου ζωής. Τρία από τα πιο συχνά απαντώμενα βαρέα μέταλλα, τα οποία αποτελούν και μερικούς από τους βασικότερους παράγοντες τοξικότητας σύμφωνα με το ATSDR είναι ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και το κάδμιο. Τα μέταλλα αυτά διαταράσσουν πολλά μοριακά μονοπάτια του οργανισμού, οδηγώντας σε σημαντικές συνέπειες για την υγεία.

Ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και το κάδμιο μπορούν να προσληφθούν στον οργανισμό είτε μέσω του περιβάλλοντος είτε λόγω επαγγελματικής έκθεσης σε αυτά, καθώς συναντώνται σε μεγάλη συχνότητα και στα δύο περιβάλλοντα. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το τι επιδράσεις μπορεί να έχουν αυτά τα βαρέα μέταλλα στις γυναίκες που εκτίθενται, ειδικά όσον αφορά τη γονιμότητα, αλλά και κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Στην εργασία αυτή παρουσιάζονται δεδομένα τόσο από ανθρώπους, αλλά και από ζωικά μοντέλα, μέσω των οποίων γίνεται προσπάθεια κατανόησης των επιπτώσεων της έκθεσης στον άνθρωπο και των μηχανισμών που τις διέπουν, καθότι η βιοηθική δεν επιτρέπει την πραγματοποίηση αντίστοιχων πειραμάτων σε ανθρώπους.

Ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε βαρέα μέταλλα, η οποία αυξάνεται ως αποτέλεσμα της επέκτασης της εκβιομηχάνισης και του τρόπου ζωής, η αναπαραγωγική τοξικότητα στα ζώα αποτελεί σοβαρή ανησυχία, επηρεάζοντας την ανατομία και τη φυσιολογία της αναπαραγωγής. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η παρατεταμένη έκθεση προκαλεί χρόνιες ανωμαλίες υπογονιμότητας, οι οποίες επηρεάζουν το αναπαραγωγικό δυναμικό του οργανισμού και το ποσοστό στειρότητας. Αυτός ο τομέας έρευνας ωστόσο, έχει ανάγκη περαιτέρω μελετών προκειμένου να γίνουν πλήρως κατανοητά η προέλευση ή οι οδοί έκθεσης, ο μηχανισμός δράσης (συμπεριλαμβανομένων των γενετικών, επιγενετικών, κυτταρικών και βιοχημικών μηχανισμών) και οι επιβλαβείς συνέπειες στην ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Τα βαρέα μέταλλα, εάν υπάρχουν σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να έχουν ποικίλες αρνητικές επιπτώσεις στις έγκυες γυναίκες και στα αναπτυσσόμενα έμβρυα. Ελλείμματα IQ, συμπεριφορές που σχετίζονται με την προσοχή, κακή ακαδημαϊκή επίδοση, μήκος γέννησης, περιφέρεια κεφαλιού και στήθους, αναπαραγωγικές επιδράσεις και χαμηλότερο βάρος γέννησης είναι μεταβλητές που

παρουσιάζουν αρνητική σχέση μεταξύ του επιπέδου μολύβδου στο αίμα του ομφάλιου λώρου.

Επομένως, προτείνεται να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή δηλητηρίασης από βαρέα μέταλλα σε έγκυες γυναίκες και εάν υπάρχει υποψία ότι μια περιοχή είναι μολυσμένη με βαρέα μέταλλα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην κατανάλωση τροφής από αυτές τις τοποθεσίες. Φυσικά, γυναίκες που εργάζονται σε θέσεις ή περιβάλλοντα από τα οποία μπορούν να εκτεθούν σε αυτά τα βαρέα μέταλλα θα πρέπει να απομακρύνονται σε περίπτωση εγκυμοσύνης, προκειμένου να αποφευχθούν δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία της μητέρας και του εμβρύου. Ακόμα, γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν και παρουσιάζουν προβλήματα υπογονιμότητας ή σημεία αυτής, όπως διατάραξη του έμμηνου κύκλου, θα πρέπει να απευθύνονται σε επαγγελματίες υγείας προκειμένου να εντοπιστεί τυχόν κίνδυνος έκθεσης και να συμβουλευτεί σχετικά με μεθόδους προφύλαξης.

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από βαρέα μέταλλα όπως το Cd^{2+} και το Pb^{2+} είναι μερικώς αναστρέψιμο, επομένως ακόμα και μετά από έκθεση αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση χηλικών φαρμάκων για την αποκατάσταση των επιπτώσεων της έκθεσης σε βαρέα μέταλλα. Φυσικά αντιοξειδωτικά όπως το πλούσιο σε βιταμίνη C λεμόνι (Hughes et al, 2003), βιταμίνη C και E (Bhardwaj et al, 2019), N-acetyl-L-κυστεΐνη (Bhardwaj & Saraf, 2020) και άλλα πρέπει να διερευνηθούν για τη θεραπευτική τους δυνατότητα έναντι της δηλητηρίασης από βαρέα μέταλλα.

Βιβλιογραφία

- Abolfotouh, M., Alabdrabalnabi, Albacker, Al-Jughaiman, U., & Hassan. (2013). Knowledge, attitude, and practices of infertility among Saudi couples. *International Journal Of General Medicine*, 563.
- Acosta, I. B., Junior, A., E Silva, E. F., Cardoso, T. F., Caldas, J. S., Jardim, R. D., & Corcini, C. D. (2016). Effects of exposure to cadmium in sperm cells of zebrafish, *Danio rerio*. *Toxicology reports*, 3, 696–700.
- Agarwal, A., & Saleh, R. (2002). Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urologic Clinics Of North America*, 29(4), 817-827.
- Agarwal, A., Gupta, S., & Sharma, R. K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 3, 28.
- Agarwal, A., Saleh, R. A., & Bedaiwy, M. A. (2003). Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility*, 79(4), 829–843.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2012). *Toxicological Profile for Cadmium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA.
- Al osman Muwaffak, Yang, F., & Massey, I. Y. (2019). *Exposure routes and health effects of heavy metals on children*. *BioMetals*, 32(4):563-573.
- Ali, I., Penttinen-Damdimopoulou, P. E, Makela, S. I, Berglund, M., Stenius, U., Akesson, A., et al. (2010). Estrogenlike effects of cadmium in vivo do not appear to be mediated via the classical estrogen receptor transcriptional pathway. *Environ Health Perspect.*, 118, 1389–1394.
- Amara, S., Abdelmelek, H., Garrel, C., Guiraud, P., Douki, T., Ravanat, J.-L., ... Ben Rhouma, K. (2008). Preventive Effect of Zinc Against Cadmium-induced Oxidative Stress in the Rat Testis. *Journal of Reproduction and Development*, 54(2), 129–134.
- Auten, R., & Davis, J. (2009). Oxygen Toxicity and Reactive Oxygen Species: The Devil Is in the Details. *Pediatric Research*, 66(2), 121-127.
- Baghurst, P. A, McMichael, A. J, Vimpani, G. V, Robertson, E. F, Clark, P. D, Wigg, N. R. (1987). Determinants of blood lead concentrations of pregnant women living in Port Pirie and surrounding areas. *Med J Aust.*, 146(2), 69–73.
- Balasch, J., & Gratacós, E. (2011). Delayed Childbearing: Effects on Fertility and the Outcome of Pregnancy. *Fetal Diagnosis And Therapy*, 29(4), 263-273.

Balbo, N., Billari, F. C., & Mills, M. (2013). Fertility in Advanced Societies: A Review of Research: La fécondité dans les sociétés avancées: un examen des recherches. *European journal of population = Revue européenne de démographie*, 29(1), 1–38.

Behrman, H. (2001). Oxidative stress and the ovary*1. *Journal Of The Society For Gynecologic Investigation*, 8(1), S40-S42.

Bellinger, D., Leviton, A., Waternaux, C., Needleman, H., Rabinowitz, M. (1987). Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med.*, 316(17), 1037–1043.

Benoff, S. (2000). Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Human Reproduction Update*, 6(2), 107–121.

Bhardwaj, J. K., & Saraf, P. (2015). N-acetyl cysteine-mediated effective attenuation of methoxychlor-induced granulosa cell apoptosis by counteracting reactive oxygen species generation in caprine ovary. *Environmental Toxicology*, 32(1), 156–166.

Bhardwaj, J. K., & Saraf, P. (2020). N-acetyl-l-cysteine mediated regulation of DNA fragmentation, an apoptotic event, against methoxychlor toxicity in the granulosa cells of ovarian antral follicles. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 858-860, 503222.

Bhardwaj, J. K., Mittal, M., & Saraf, P. (2018). Effective Attenuation of Glyphosate Induced Oxidative Stress and Granulosa Cell Apoptosis by Vitamin C and E in Caprines. *Molecular Reproduction and Development*, 86(1):42-52.

Bhardwaj, J. K., Paliwal, A., & Saraf, P. (2021). Effects of heavy metals on reproduction owing to infertility. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(8).

Bhardwaj, J. K., Saraf, P., Kumari, P., Mittal, M., & Kumar, V. (2018). N-Acetyl-cysteine mediated inhibition of spermatogonial cells apoptosis against malathion exposure in testicular tissue. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(4), e22046.

Biri, A., Bozkurt, N., Turp, A., Kavutcu, M., Himmetoglu, Ö., & Durak, İ. (2007). Role of Oxidative Stress in Intrauterine Growth Restriction. *Gynecologic And Obstetric Investigation*, 64(4), 187-192.

Bjornberg, K. A , Vahter, M., Berglund, B. (2005). Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environ Health Perspect.*, 113: 1381–1385.

- Boucher, O., Jacobson, S. W., Plusquellec, P., Dewailly, E., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., et al., (2012). Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Québec. *Environ. Health Perspect.*, 120, 1456–1461.
- Boujbiha, M. A., Hamden, K., Guermazi, F., Bouslama, A., Omezzine, A., Kammoun, A., & Feki, A. E. (2009). Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: Association with oxidative stress. *Reproductive Toxicology*, 28(1), 81–89.
- Bridges, C. C., & Zalups, R. K. (2017). Mechanisms involved in the transport of mercuric ions in target tissues. *Archives of toxicology*, 91(1), 63–81.
- Broekmans, F., Knauff, E., te Velde, E., Macklon, N., & Fauser, B. (2007). Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends In Endocrinology & Metabolism*, 18(2), 58-65.
- Buhimschi, I., Kramer, W., Buhimschi, C., Thompson, L., & Weiner, C. (2000). Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human fetal membranes. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 182(2), 458-464.
- Burton, G. J., Yung, H. W., Cindrova-Davies, T., & Charnock-Jones, D. S. (2009). Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*, 30 Suppl A(Suppl), S43–S48.
- Burton, G., & Jauniaux, E. (2004). Placental Oxidative Stress: From Miscarriage to Preeclampsia. *Journal Of The Society For Gynecologic Investigation*, 11(6), 342-352.
- Carbone, M. (2003). Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes. *Molecular Human Reproduction*, 9(11), 639-643.
- Chatterjee, S., Kundu, S., Sengupta, S., & Bhattacharyya, A. (2009). Divergence to apoptosis from ROS induced cell cycle arrest: Effect of cadmium. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 663(1-2), 22–31.
- Chedrese P. J., Piasek M., Henson M. C. (2006). Immunology Endocrine & Metabolic Agents - Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Immunology Endocrine & Metabolic Agents). *Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem.*, 6, 27.
- Cheong-See, F., Schuit, E., Arroyo-Manzano, D., Khalil, A., Barrett, J., Joseph, K. S., Asztalos, E., Hack, K., Lewi, L., Lim, A., Liem, S., Norman, J. E., Morrison, J., Combs, C. A., Garite, T. J., Maurel, K., Serra, V., Perales, A., Rode, L., Worda, K., ... Global Obstetrics Network (GONet) Collaboration (2016). Prospective risk of

stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i4353.

Cooke, A., Mills, T., & Lavender, T. (2010). 'Informed and uninformed decision making'—Women's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: A meta-synthesis. *International Journal Of Nursing Studies*, 47(10), 1317-1329.

Crump, K. L., & Trudeau, V. L. (2009). Mercury-Induced Reproductive Impairment In Fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(5), 895.

de Souza Predes, F., Diamante, M. A., & Dolder, H. (2010). Testis response to low doses of cadmium in Wistar rats. *International journal of experimental pathology*, 91(2), 125–131.

Dezi, S., Delgado, S., Aguilera, I. (2009). Prenatal and early childhood exposure to mercury and methylmercury in Spain, a high-fish-consumer country. *Arch Environ Contam Toxicol.*, 56(3), 615–22.

Dietrich, W. E., Kirchner, J. W., Ikeda, H. & Iseya, F. (1989). Sediment supply and the development of the coarse surface layer in gravel-bedded rivers. *Nature*, 340: 215–217.

Duhig, K., Chappell, L. C., & Shennan, A. H. (2016). Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstetric medicine*, 9(3), 113–116.

Dunson, D., Baird, D., & Colombo, B. (2004). Increased Infertility With Age in Men and Women. *Obstetrics & Gynecology*, 103(1), 51-56.

Eggert, J., Theobald, H., & Engfeldt, P. (2004). Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertility And Sterility*, 81(2), 379-383.

Flora, G., Gupta, D., & Tiwari, A. (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdisciplinary toxicology*, 5(2), 47–58.

Fowler, J. R., Mahdy, H., Jack, B. W. (2021). *Pregnancy*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448166/> Τελευταία πρόσβαση: 23/01/2022

Friedman, S. A. (1988). Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol.*, 71, 122–137.

Garza, A., Vega, R., Soto, E. (2006). Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit.*, 12(3):RA57-65.

Georgeson, G., Szóny, B., Streitman, K., Varga, I., Kovács, A., Kovács, L., & László, A. (2002). Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in

neonates born via caesarean section. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*, 103(2), 136-139.

Ghahresi-Fard, B., Jafarzadeh, L., shabankareh, F., Zolghadri, J., & Kamali-Sarvestani, E. (2012). Presence of autoantibody against two placental proteins, Peroxiredoxin 3 (Prx3) & Peroxiredoxin 4 (Prx4) in sera of recurrent pregnancy loss (RPL) patients. *Journal Of Reproductive Immunology*, 94(1), 93-94.

Gomaa, A., Hu, H., Bellinger, D., Schwartz, J., Tsaih, S. W, Gonzalez, Cossio, T., et al. (2002). Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatrics*, 110(1 pt 1), 110–118.

Gordon Baker, H., Brindle, J., Irvine, D., & Aitken, R. (1996). Protective effect of antioxidants on the impairment of sperm motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertility And Sterility*, 65(2), 411-419.

Goyer, R. A. (1990). Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect.*, 89, 101–105.

Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure in methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.*, 19, 417–428.

Gull, A., Dar, A. A., Sharma M. (2018). Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A Review. *International Journal of Theoretical & Applied Sciences in Special Issue on Environmental Contaminants and Management*, 10(1), 01-09.

Habbema, J. D., Eijkemans, M. J., Leridon, H., & te Velde, E. R. (2015). Realizing a desired family size: when should couples start?. *Human reproduction (Oxford, England)*, 30(9), 2215–2221.

Harada, Y., (1968). *Congenital (or fetal) minamata disease*. In: *Study Group of Minamata Disease* (Ed.), *Minamata Disease*. Kumamoto University, Japan, pp. 93–117.

Hari Priya, P., & Reddy, P. S. (2012). Effect of Restraint Stress on Lead-Induced Male Reproductive Toxicity in Rats. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 317(7), 455–465.

Henriques, M. C., Loureiro, S., Fardilha, M., & Herdeiro, M. T. (2019). Exposure to mercury and human reproductive health: a systematic review. *Reproductive Toxicology*, 85:93-103.

- Henson, M. C, Chedrese, P. J. (2004). Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. *Exp Biol Med (Maywood)*, 229: 383–392.
- Hertz-Picciotto, I. (2000). The evidence that lead increases the risk for spontaneous abortion. *American Journal of Industrial Medicine*, 38(3), 300–309.
- Hughes, M. F., Kenyon, E. M., Edwards, B. C., Mitchell, C. T., Razo, L. M. D., & Thomas, D. J. (2003). Accumulation and metabolism of arsenic in mice after repeated oral administration of arsenate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 191(3), 202–210.
- Ishii, T., Miyazawa, M., Takanashi, Y., Tanigawa, M., Yasuda, K., Onouchi, H., Kawabe, N., Mitsushita, J., Hartman, P. S., & Ishii, N. (2014). Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion. *Redox biology*, 2, 679–685.
- Jadoon, S., & Malik, A. (2017). DNA Damage by Heavy Metals in Animals and Human Beings: An Overview. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access*, 06(03).
- Jarup, L., Akesson, A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*, 238: 201–208.
- Jarvie, E., Hauguel-de-Mouzon, S., Nelson, S. M., Sattar, N., Catalano, P. M., & Freeman, D. J. (2010). Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clinical science (London, England : 1979)*, 119(3), 123–129.
- Jauniaux, E., Watson, A. L., Hempstock, J., Bao, Y. P., Skepper, J. N., & Burton, G. J. (2000). Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *The American journal of pathology*, 157(6), 2111–2122.
- Jendryczko, A., Drozd, M., Magner, K., Tomala, J., (1985). Zwiększone stężenie kadmu w łozysku i moczu kobiet palących papierosy. *Gin Pol.*, 56: 592.
- Johnston, J. E, Valentiner, E., Maxson, P., Miranda, M. L, Fry, R. C. (2014). Maternal Cadmium Levels during Pregnancy Associated with Lower Birth Weight in Infants in a North Carolina Cohort. *PLoS ONE*, 9(10).
- Kacerovsky, M., Tothova, L., Menon, R., Vlkova, B., Musilova, I., & Hornychova, H. et al. (2014). Amniotic fluid markers of oxidative stress in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(11), 1250-1259.

- Kalumbi C.H, Farquharson R, Quenby S, (2005). Miscarriage, *Curr. Obstet. Gynaecol.* 15: 206–210.
- Karowicz-Bilinska, A. (2004). Lipid peroxides concentration in women with intrauterine growth restriction. *Ginekologia Polska*, 75, 6–9.
- Kawai, M., Swan, K., Green, A., Edwards, D., Anderson, M., & Henson, M. (2002). Placental Endocrine Disruption Induced by Cadmium: Effects on P450 Cholesterol Side-Chain Cleavage and 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Enzymes in Cultured Human Trophoblasts. *Biology Of Reproduction*, 67(1), 178-183.
- Kumar S. (2018). Occupational and Environmental Exposure to Lead and Reproductive Health Impairment: An Overview. *Indian journal of occupational and environmental medicine*, 22(3), 128–137.
- Kumar, S., (2011). Occupational, environmental and lifestyle factors associated with spontaneous abortion, *Reprod. Sci.* 18, 915–930.
- Laudanski ,T., Sipowicz, M., Modzelewski, P., et al. (1991). Influence of high lead and cadmium soil content on human reproductive outcome. *Int J Gynaecol Obstet*, 36, 309–15.
- Leoni, G., Bogliolo, L., Deiana, G., Berlinguer, F., Rosati, I., Pintus, P. P., ... Naitana, S. (2002). Influence of cadmium exposure on in vitro ovine gamete dysfunction. *Reproductive Toxicology*, 16(4), 371–377.
- Lim, K. H., Zhou, Y., Janatpour, M., McMaster, M., Bass, K., Chun, S. H., & Fisher, S. J. (1997). Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *The American journal of pathology*, 151(6), 1809–1818.
- Lintsen, A., Pasker-de Jong, P., de Boer, E., Burger, C., Jansen, C., Braat, D., & van Leeuwen, F. (2005). Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Human Reproduction*, 20(7), 1867-1875.
- Little, R., & Gladen, B. (1999). Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 13(5), 347-352.
- Liu, J., Qu, W., & Kadiiska, M. B. (2009). Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and applied pharmacology*, 238(3), 209–214.
- Llanos, M. N., Ronco, A. M. (2009). Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reprod Toxicol.*, 27, 88–92.
- Macaluso, M., Wright-Schnapp, T., Chandra, A., Johnson, R., Satterwhite, C., & Pulver, A. et al. (2010). A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertility And Sterility*, 93(1), 16.e1-16.e10.

Many, A., Hubel, C. A., Fisher, S. J., Roberts, J. M., & Zhou, Y. (2000). Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *The American journal of pathology*, 156(1), 321–331.

Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356.

McKinney, E., Shouri, R., Hunt, R., Ahokas, R., & Sibai, B. (2000). Plasma, urinary, and salivary 8-epi-prostaglandin F₂α levels in normotensive and preeclamptic pregnancies. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 183(4), 874-877.

Mendola, P., Selevan, S. G., Gutter, S., Rice, D. (2002). Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.*, 8(3), 188–197.

Menon, R., Yu, J., Basanta-Henry, P., Brou, L., Berga, S. L., Fortunato, S. J., & Taylor, R. N. (2012). Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes. *PloS one*, 7(2), e31136.

Meyers, G. J., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Palumbo, D., Cernichiari, E., et al. (2003). Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet.*, 361, 1686– 1692.

Miranda, M. L., Edwards, S., Swamy, G., Paul, C. and Neelon, B. (2010). Blood Lead Levels Among Pregnant Women: Historical Versus Contemporaneous Exposures. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 7, 1508-1519.

Myers, G. J., Davidson, P. W., Palumbo, D., Shamlaye, C., Cox, C., Cernichiari, E., et al., (2000). Secondary analysis from the Seychelles child development study: the child behavior checklist. *Environ. Res.* 84, 12–19.

Nandi, S., Gupta, P. S. P., Selvaraju, S., Roy, S. C., & Ravindra, J. P. (2009). Effects of Exposure to Heavy Metals on Viability, Maturation, Fertilization, and Embryonic Development of Buffalo (*Bubalus bubalis*) Oocytes In Vitro. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58(1), 194–204.

Neelotpol, S., Hia, R. A. (2006). Lead exposure of Bangladeshi women at childbearing age: Does mother's education reduce fetal risk factors. *Journal of Local and Global Health Science*.

Nicoloro-SantaBarbara, J., Lobel, M., Bocca, S., Stelling, J., & Pastore, L. (2017). Psychological and emotional concomitants of infertility diagnosis in women with diminished ovarian reserve or anatomical cause of infertility. *Fertility And Sterility*, 108(1), 161-167.

Nishijo, M., Nakagawa, H., Honda, R., Tanebe, K., Saito, S., Teranishi, H., Tawara, K., (2002). Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. *Occup Environ Med.*, 59: 394–397.

Ochsendorf, F. (2008). Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia*, 40(2), 72-75.

Ohwaki, K., Endo, F., & Yano, E. (2009). Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia*, 41(2), 100-104.

Ombelet, W., Cooke, I., Dyer, S., Serour, G., & Devroey, P. (2008). Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reproduction Update*, 14(6), 605-621.

Onishchenko, N., Tamm, C., Vahter, M., et al. (2007). Developmental exposure to methylmercury alters learning and induces depression-like behavior in male mice. *Toxicological sciences*, 97, 428-437.

Padayatty, S., & Levine, M. (2006). Vitamins C and E and the Prevention of Preeclampsia. *New England Journal Of Medicine*, 355(10), 1065-1066.

Pasquali, R., Patton, L., & Gambineri, A. (2007). Obesity and infertility. *Current Opinion In Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 14(6), 482-487.

Patil, S. B., Kodliwadmath, M. V., Kodliwadmath, S. M. (2008). Lipid peroxidation and antioxidant status in hypertensive pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol.*, 35, 272–274.

Pereira, R. D., De Long, N. E., Wang, R. C., Yazdi, F. T., Holloway, A. C., & Raha, S. (2015). Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *BioMed research international*, 2015, 814543.

Pinon-Lataillade, G., Thoreux-Manlay, A., Coffigny, H., Masse, R., & Soufir, J.-C. (1995). Reproductive toxicity of chronic lead exposure in male and female mice. *Human & Experimental Toxicology*, 14(11), 872–878.

Plessinger, M., Woods, J., & Miller, R. (2000). Pretreatment of human amnion-chorion with vitamins C and E prevents hypochlorous acid-induced damage. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 183(4), 979-985.

Podzimek, S., Prochazkova, J., Bultasova, L., Bartova, J., Ulcova-Gallova, Z., Mrklas, L., Stejskal, V. D. (2005). Sensitization to inorganic mercury could be a risk factor for infertility. *Neuro Endocrinol Lett.*, 26(4), 277-82.

Poston, L., Briley, A., Seed, P., Kelly, F., & Shennan, A. (2006). Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 367(9517), 1145–1154.

Poston, L., Igosheva, N., Mistry, H., Seed, P., Shennan, A., & Rana, S. et al. (2011). Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 94(suppl_6), 1980S-1985S.

Ramiro-Cortijo, D., de la Calle, M., Benitez, V., Gila-Diaz, A., Moreno-Jiménez, B., Arribas, S. M., & Garrosa, E. (2021). Maternal Psychological and Biological Factors Associated to Gestational Complications. *Journal of personalized medicine*, 11(3), 183.

Ramiro-Cortijo, D., Herrera, T., Rodríguez-Rodríguez, P., López De Pablo, Á. L., De La Calle, M., López-Giménez, M. R., ... Arribas, S. M. (2016). Maternal plasma antioxidant status in the first trimester of pregnancy and development of obstetric complications. *Placenta*, 47, 37–45.

Ramos-Treviño, J., Bassol-Mayagoitia, S., Hernández-Ibarra, J. A., Ruiz-Flores, P., & Nava-Hernández, M. P. (2018). Toxic Effect of Cadmium, Lead, and Arsenic on the Sertoli Cell: Mechanisms of Damage Involved. *DNA and Cell Biology*, 37(7), 600–608.

Rayman, M. P., Wijnen, H., Vader, H., Kooistra, L., & Pop, V. (2011). Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 183(5), 549–555.

Redman, C., & Sargent, I. (2000). Placental Debris, Oxidative Stress and Pre-eclampsia. *Placenta*, 21(7), 597-602.

Ruder, E. H., Hartman, T. J., Blumberg, J., & Goldman, M. B. (2008). Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human reproduction update*, 14(4), 345–357.

Rumbold, A., Duley, L., Crowther, C. A., & Haslam, R. R. (2008). Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008(1), CD004227.

Rzymiski, P., Tomczyk, K., Rzymiski, P., Poniedziałek, B., Opala, T., & Wilczak, M. (2015). Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Annals Of Agricultural And Environmental Medicine*, 22(2), 259-264.

Safronova, V., Matveeva, N., Avkhacheva, N., Sidel'nikova, V., Van'ko, L., & Sukhikh, G. (2003). Changes in Regulation of Oxidase Activity of Peripheral Blood

Granulocytes in Women with Habitual Abortions. *Bulletin Of Experimental Biology And Medicine*, 136(3), 257-260.

Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Amarasiriwardena, C., Korrick, S. A., (2012). Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 166, 1123–1131.

Sahu P. and Sharma S. (2016). Mercury and Lead Accumulation by *Eudrilus eugeniae* in Soils Amended with Vermicompost. *Biological Forum – An International Journal*, 8(1), 565-569.

Shen, X. M., Yan, C. H., Guo, D., Wu, S. M., Li, R. Q., Huang, H., et al. (1998). Low-level prenatal lead exposure and neurobehavioral development of children in the first year of life: a prospective study in Shanghai. *Environ. Res.*, 79(1), 1–8.

Sheng, Z., Yang, W.-X., & Zhu, J.-Q. (2015). Metallothionein from *Pseudosciaena crocea*: expression and response to cadmium-induced injury in the testes. *Ecotoxicology*, 24(4), 779–794.

Sherene, T. (2010). Mobility and transport of heavy metals in polluted soil environment. *Biological Forum — An International Journal*, 2(2), 112-121.

Showell, M. G., Brown, J., Clarke, J., & Hart, R. J. (2013). Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Şimşek, M., Naziroğlu, M., Şimşek, H., Çay, M., Aksakal, M., & Kumru, S. (1998). Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion. *Cell Biochemistry And Function*, 16(4), 227-231.

Singh, N., Gupta, V. K., Kumar, A., & Sharma, B. (2017). Synergistic Effects of Heavy Metals and Pesticides in Living Systems. *Frontiers in chemistry*, 5, 70.

Sobotka, T., Zeman, K., Potančoková, M., Eder, J., Brzozowska, Z., Beaujouan, É. & Matysiak, A. (2015) *European Fertility Datasheet 2015*. Vienna Institute of Demography/Wittgenstein Centre for Demography and Global Human Capital (IIASA, VID/ÖAW, WU). Διαθέσιμο στο: www.fertilitydata.org Τελευταία πρόσβαση: 25/01/2022

Soleimanzadeh, A., Kian, M., Moradi, S., & Malekifard, F. (2018). Protective effects of hydro-alcoholic extract of *Quercus brantii* against lead-induced oxidative stress in the reproductive system of male mice. *Avicenna journal of phytomedicine*, 8(5), 448–456.

- Spinnato, J. A., 2nd, Freire, S., Pinto e Silva, J. L., Rudge, M. V., Martins-Costa, S., Koch, M. A., Goco, N., Santos, C., Cecatti, J. G., Costa, R., Ramos, J. G., Moss, N., & Sibai, B. M. (2008). Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(4), 433.e1–433.e4338.
- Srivastava, S., Mehrotra, P. K., Srivastava, S. P., Tandon, I. and Siddiqui, M. K. (2001). Blood Lead and Zinc in Pregnant Women and their Offspring in Intrauterine Growth Retardation Cases. *Journal of Analytical Toxicology*. 25.
- Srivastava, V. (2003). The Effects of Low-level Pb on Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) in the Prepubertal Rat Ovary. *Toxicological Sciences*, 77(1), 35–40.
- Starling, P., Charlton, K., McMahon, A. T., Lucas, C., (2015). Fish intake during pregnancy and fetal neurodevelopment—A systematic review of the evidence. *Nutrients*, 7(3), 2001–2014.
- Straif, K., Benbrahim-Tallaa, L., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., Ghissassi, F., et al. (2009). A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.*, 10, 453–454.
- Tan, S. W., Meiller, J. C., & Mahaffey, K. R. (2009). The endocrine effects of mercury in humans and wildlife. *Critical Reviews in Toxicology*, 39(3), 228–269.
- Tarín, J., Pérez-Albalá, S., & Cano, A. (2002). Oral antioxidants counteract the negative effects of female aging on oocyte quantity and quality in the mouse. *Molecular Reproduction And Development*, 61(3), 385-397.
- te Velde, E. (2002). The variability of female reproductive ageing. *Human Reproduction Update*, 8(2), 141-154.
- Telišman, S., Čolak, B., Pizent, A., Jurasović, J., & Cvitković, P. (2007). Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environmental Research*, 105(2), 256–266.
- Thompson, J., & Bannigan, J. (2008). Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reproductive Toxicology*, 25(3), 304–315.
- Toy, H., Camuzcuoglu, H., Camuzcuoglu, A., Celik, H., & Aksoy, N. (2010). Decreased Serum Prolidase Activity and Increased Oxidative Stress in Early Pregnancy Loss. *Gynecologic And Obstetric Investigation*, 69(2), 122-127.
- Turpin, C. A., Sakyi, S. A., Owiredu, W. K., Ephraim, R. K., & Anto, E. O. (2015). Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic

regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 189.

Varea, C., Terán, J., Bernis, C., & Bogin, B. (2018). The impact of delayed maternity on foetal growth in Spain: An assessment by population attributable fraction. *Women And Birth*, 31(3), e190-e196.

Vural, P., Akgül, C., Yildirim, A., & Canbaz, M. (2000). Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clinica Chimica Acta*, 295(1-2), 169-177.

Waldenström, U. (2016). Postponing parenthood to advanced age. *Upsala journal of medical sciences*, 121(4), 235–243.

Waldenström, U., Aasheim, V., Nilsen, A., Rasmussen, S., Pettersson, H., & Shytt, E. (2014). Adverse Pregnancy Outcomes Related to Advanced Maternal Age Compared With Smoking and Being Overweight. *Obstetrics & Gynecology*, 123(1), 104-112.

Wang, H., Ji, Y.L., Wang, Q., Zhao, X.F., Ning, H., Liu, P., Zhang, C., Yu, T., Zhang, Y., Meng, X.H. and Xu, D.X. (2013). Maternal lead exposure during lactation persistently impairs testicular development and steroidogenesis in male offspring. *J. Appl. Toxicol.*, 33, 1384-1394.

Wang, H., Liu, L., Hu, Y., Hao, J., Chen, Y., Su, P., Fu, L., Yu, Z., Zhang, G., Wang, L., Tao, F. & Xu, D., (2016). Maternal serum cadmium level during pregnancy and its association with small for gestational age infants: a population-based birth cohort study. *Scientific Reports* 6, 22631, 1-7

Wang, M., Zeng, L., Su, P., Ma, L., Zhang, M., & Zhang, Y. (2021). Autophagy: a multifaceted player in the fate of sperm. *Human Reproduction Update*.

Wang, Y., & Walsh, S. (1998). Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia. *Placenta*, 19(8), 581-586.

Wang, Y., Fang, J., Leonard, S. S., & Krishna Rao, K. M. (2004). Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces Reactive Oxygen Species. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(11), 1434–1443.

Wang, Y.-J., Yan, J., Yin, F., Li, L., Qin, Y.-G., Meng, C.-Y., ... Guo, L. (2016). Role of autophagy in cadmium-induced testicular injury. *Human & Experimental Toxicology*, 36(10), 1039–1048.

Widholm, J. J., Villareal, S., Seegal, R. F, Schantz, S. L. (2004). Spatial alternation deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 and/or methylmercury in rats. *Toxicological sciences*, 82, 577-589.

Wirth, J. J., & Mijal, R. S. (2010). Adverse Effects of Low Level Heavy Metal Exposure on Male Reproductive Function. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 56(2), 147–167.

Woods, J. (2001). Reactive Oxygen Species and Preterm Premature Rupture of Membranes—A Review. *Placenta*, 22, S38-S44.

Zhang, H., Feng, X., Larssen, T., et al. (2010). In inland China, rice, rather than fish, is the major pathway for methylmercury exposure. *Environ Health Perspect*, 118, 1183–1188.

Zhang, Q.-F., Li, Y.-W., Liu, Z.-H., & Chen, Q.-L. (2016). Reproductive toxicity of inorganic mercury exposure in adult zebrafish: Histological damage, oxidative stress, and alterations of sex hormone and gene expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Aquatic Toxicology*, 177, 417–424.

Zhang, Y., Xu, X., Chen, A., Davuljigari, C. B., Zheng, X., Kim, S. S., Dietrich, K. N., Ho, S., Reponen, T., Huo, X. (2017). Maternal urinary cadmium levels during pregnancy associated with risk of sex-dependent birth outcomes from an e-waste pollution site in China. *Reproductive Toxicology*, 75, 49–55.

Zolotukhin, P., Aleksandrova, A., Goncharova, A., Shestopalov, A., Rymashevskiy, A., & Shkurat, T. (2013). Oxidative status shifts in uterine cervical incompetence patients. *Systems Biology In Reproductive Medicine*, 60(2), 98-104.

HeavyMetals Fertility

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

3%

★ polynoe.lib.uniwa.gr

Internet Source

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off