



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»

MSc: “Environment and Health. Capacity Building for Decision Making”

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

« Ενδομήτρια περιβαλλοντική έκθεση σε τοξικές ουσίες και επιπτώσεις. »

" Pregnancy environmental exposure to toxic substances and effects. "

Ζαφειροπούλου Χριστίνα

20160824

Νοσηλεύτρια

Επιβλέπων:

**Νικολοπούλου-Σταμάτη Πολυξένη, Καθηγήτρια Περιβαλλοντικής Παθολογικής Ανατομίας,
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ**

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»

MSc: “Environment and Health. Capacity Building for Decision Making”

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

« Ενδομήτρια περιβαλλοντική έκθεση σε τοξικές ουσίες και επιπτώσεις. »

"Pregnancy environmental exposure to toxic substances and effects. "

Ζαφειροπούλου Χριστίνα

20160824

Νοσηλεύτρια

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπουσα: Νικολοπούλου-Σταμάτη Π., Ομότ. Καθηγ. Περιβαλλοντικής Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Πρόεδρος: Κωνσταντινίδου Α., Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Αγγελοπούλου Ρ., Ομότιμη Καθηγήτρια Ιστολογίας.- Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

"Όσο υπάρχουνε στον κόσμο παιδιά, ζώα και λουλούδια

μην φοβάστε. Όλα θα πάνε καλά. "

Νίκος Καζαντζάκης



*Αφιερώνεται στα άτομα που υπάρχουν στην ζωή μου
και με κάνουν καλύτερο άνθρωπο.*

Έχοντας πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικής ιδιοκτησίας, δηλώνω ότι είμαι αποκλειστικός/ή συγγραφέας της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Δηλώνω, επίσης, ότι αναλαμβάνω όλες τις συνέπειες, όπως αυτές νομίμως ορίζονται, στην περίπτωση που διαπιστωθεί διαχρονικά ότι η εργασία μου αυτή ή τμήμα αυτής αποτελεί προϊόν λογοκλοπής.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία με τίτλο « Ενδομήτρια περιβαλλοντική έκθεση σε τοξικές ουσίες και επιπτώσεις » συντελείται στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Περιβάλλον και Υγεία: Διαχείριση περιβαλλοντικών θεμάτων με επιπτώσεις στην υγεία» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, βασισμένη σε ελληνική και ξένη βιβλιογραφία και αρθρογραφία. Η Εργασία επικεντρώνεται στις τοξικές ουσίες που μπορεί να έρθει σε επαφή μια έγκυος γυναίκα και τα αποτελέσματα που προκύπτουν σε σχέση με το έμβρυο και την ζωή του.

Για την ολοκλήρωση της Διπλωματικής εργασίας οφείλω να ευχαριστήσω όλους τους συντελεστές του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών , κυρίως όμως τους καθηγητές μου, οι οποίοι μέσα από την κατάλληλη καθοδήγηση με προέτρεψαν για περαιτέρω μελέτη και έρευνα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους ανθρώπους που με στηρίζουν και μου συμπαραστάθηκαν καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	6
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
1. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΘΗΛΕΩΣ.....	11
1.1 ΩΟΘΗΚΕΣ.....	12
1.2 ΩΑΓΩΓΟΙ/ ΣΑΛΠΙΓΓΕΣ.....	16
1.3 ΜΗΤΡΑ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΣ.....	17
1.3.1 Ενδομήτριο.....	19
1.4 ΚΟΛΠΟΣ.....	21
1.5 ΈΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ΘΗΛΕΟΣ.....	22
2. ΣΤΑΔΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΜΒΡΥΟΥ.....	24
2.1 ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ.....	26
2.2 ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΗ.....	27
2.3 ΟΡΓΑΝΟΓΕΝΕΣΗ.....	29
3. ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ.....	33
3.1 ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ.....	33
3.1.1 Μόλυβδος.....	33
3.1.2 Υδράργυρος.....	33
3.1.3 Αρσενικό.....	34
3.1.4 Χαλκός.....	35
3.2 ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	36
3.3 ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΙΝΣΗ.....	39
4. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ.....	43
4.1 ΦΘΑΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ.....	52
4.2 ΔΙΦΑΙΝΥΛΙΑ.....	53
4.3 ΔΙΣΦΑΙΝΟΛΗ Α.....	54
4.4 ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ.....	55
4.5 ΔΙΟΞΙΝΕΣ.....	56
4.6 ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ / ΠΑΡΑΣΙΤΟΚΤΟΝΑ.....	58
4.7 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ.....	62
4.8 ΦΑΡΜΑΚΑ.....	62
4.9 ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΦΩΣΦΟΡΙΚΑ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΤΙΚΑ ΦΛΟΓΑΣ.....	63
4.10 ΒΡΩΜΙΩΜΕΝΑ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΤΙΚΑ ΦΛΟΓΑΣ.....	63
Συμπεράσματα/ Συζήτηση.....	65
Βιβλιογραφία.....	67

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Οι δομές του αναπαραγωγικού συστήματος των θηλέων σε δυο όψεις.....	11
Εικόνα 2: Η ωογένεση.....	13
Εικόνα 3: Ωοθηλακογένεση.....	15
Εικόνα 4: Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα.....	23
Εικόνα 5: Η δημιουργία της βλαστοκύστης.....	25
Εικόνα 6: Η εμφύτευση.....	26
Εικόνα 7: Τα βλαστικά στρώματα.....	27
Εικόνα 8: Η τύχη των βλαστικών στρωμάτων.....	28
Εικόνα 9: Η νευριδίωση.....	29
Εικόνα 10: Έμβρυο 7 εβδομάδων.....	31
Εικόνα 11. Επισκόπηση του ενδοκρινικού συστήματος.....	42
Εικόνα 12. Ευαίσθητα παράθυρα ανάπτυξης.....	43

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το έμβρυο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνη επηρεάζεται από την περιβαλλοντική έκθεση σε τοξικές ουσίες που δέχεται η μητέρα. Η εμβρυική περίοδος σύμφωνα με επιδημιολογικές και πειραματικές έρευνες είναι μια ευάλωτη περίοδος για την ανάπτυξη. Η έκθεση στις τοξικές ουσίες με κύριο πρωτοστάτη τους ενδοκρινικούς διαταράκτες ενοχοποιούνται για νευροαναπτυξιακές και ενδοκρινικές διαταραχές , ασθένειες που μπορούν να εμφανιστούν στην μετέπειτα ζωή του εμβρύου έως και αποβολή.

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, είναι ουσίες εξωγενώς προσλαμβανόμενες, που συναντώνται στο φυσικό και τεχνητό περιβάλλον και ασκούν επιδράσεις στη λειτουργία των ορμονών, σε επίπεδα μόλυνσης που δεν είναι θανατηφόρα ούτε καρκινογόνα συνιστούν όμως τοξική απειλή για τη χλωρίδα, την πανίδα και τους ανθρώπους. Οι ουσίες αυτές, απαντώνται σε όλες τις πτυχές της ανθρώπινης δραστηριότητας. Έχουν βρεθεί στο φαγητό και στο νερό που καταναλώνουμε. Επίσης, στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται φάρμακα, αντιβιοτικά και εντομοκτόνα. Ο ξεχωριστός ρόλος που παίζουν οι ορμόνες στην ανάπτυξη και τη φυσιολογική λειτουργία κάθε ζωικής και φυτικής τάξης, οικογένειας ή είδους επιβάλλει τη εξακρίβωση του μηχανισμού δράσης των Ενδοκρινικών Διαταρακτών επί των ορμονικών συστημάτων ανάμεσα στα είδη.

Οι διοξίνες ενοχοποιήθηκαν για δύο περιπτώσεις δηλητηρίασης. Η ενδομήτρια έκθεση σε διοξίνες και PCBs αποδείχθηκε πως προκαλεί σημαντικού βαθμού διαταραχή στη θυρεοειδική λειτουργία και την ανάπτυξη των νεογνών.

ABSTRACT

In the pregnancy the baby affected by environmental exposure to toxic substances that the mother accepts. The embryonic period according to epidemiological and experimental research is a vulnerable period for development. Exposure to toxic substances with their leading endocrine disrupters is suspected of neurodevelopmental and endocrine disorders, diseases that can occur in the later life of the fetus up to miscarriage

Endocrine disrupters are substances that are exogenously ingested, occurring in the natural and artificial environment and having effects on the function of hormones, at levels of contamination that are neither lethal nor carcinogenic but pose a toxic threat to flora, fauna and humans. These substances are found in all aspects of human activity. They have been found in the food and the water we consume. Also included in this category are medicines, antibiotics and insecticides. The distinctive role played by hormones in the development and normal functioning of each animal and plant class, family or species requires that the mechanism of action of Endocrine Disruptors on hormonal systems between species be verified.

Dioxins have been implicated in two cases of poisoning. Intrinsic exposure to dioxins and PCBs has been shown to cause a significant degree of disorder in thyroid function and neonatal development.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες μέσα από την αλλαγή του τρόπου ζωής, όσο και μέσα από την πρόοδο της επιστήμης έχει ανακαλυφθεί μια νέα τοξική απειλή που επηρεάζει τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Αναφερόμαστε στους Ενδοκρινικούς Διαταράκτες, ουσίες δηλαδή, εξωγενώς προσλαμβανόμενες, που συναντάμε στο φυσικό και τεχνητό περιβάλλον και ασκούν επιδράσεις στη λειτουργία των ορμονών, δεν έχουν άμεση επίδραση θανατηφόρα ή καρκινογόνα συνιστούν όμως τοξική απειλή για τη χλωρίδα, την πανίδα και τους ανθρώπους.

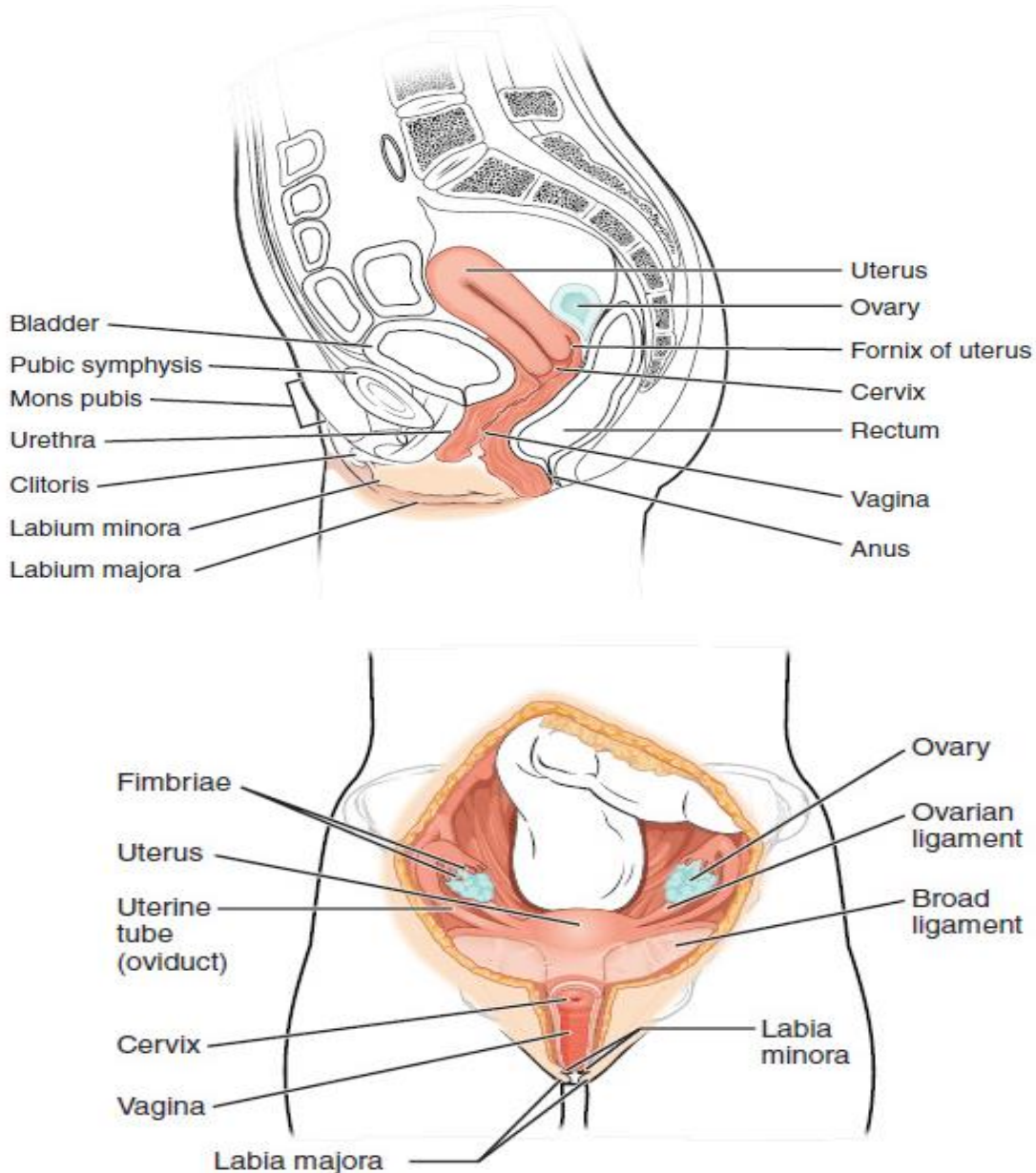
Οι πρώτες αναφορές έχουν σχέση με την απελευθέρωση ενώσεων μέσω των γεωργικών, βιομηχανικών και αστικών ανθρώπινων δραστηριοτήτων. Οι ουσίες αυτές, βρίσκονται μέσα στην καθημερινή μας ζωή. Χρησιμοποιούνται με όλο και αυξανόμενη συχνότητα στην παρασκευή καλλυντικών, ρούχων, αρωμάτων, καθαριστικών προϊόντων για τις δουλειές του σπιτιού, στην κατασκευή τηλεπικοινωνιακών προϊόντων, υπολογιστών, οικιακών συσκευών, οικοδομών, αυτοκινήτων, αεροπλάνων αλλά και αρκετών παιχνιδιών με τα οποία καθημερινά έρχονται σε επαφή με μικρά παιδιά.

Έχουν εντοπιστεί στο φαγητό, το νερό, τα φάρμακα, εντομοκτόνα, καθαριστικά. Έχει βρεθεί ότι μπορούν να εισέλθουν στον ανθρώπινο οργανισμό όχι μόνο από την άμεση επαφή και την κατανάλωση μολυσμένης τροφής ή νερού αλλά και αυτή της μητρικής έκθεσης, μέσω του πλακούντα και του θηλασμού. Έτσι μπορούν, να τροποποιήσουν την σωστή ανάπτυξη και αναπαραγωγή του εμβρύου. Τα κύρια ορμονικά συστήματα που επηρεάζονται είναι αυτά του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και των γονάδων.

Για τους λόγους αυτούς, αντιλαμβανόμαστε ότι η έκθεση αυτή μπορεί να δημιουργήσει ασθένειες τόσο στην εμβρυική ζωή όσο και στην βρεφική, την ενήλικη ακόμα και στις επόμενες γενιές. Οφείλουμε να λαμβάνουμε μέτρα προστασίας ώστε να αποφεύγουμε τις περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες που είναι επιβλαβής για τον ανθρώπινο οργανισμό.

1. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΘΗΛΕΩΣ

Το θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα λειτουργεί για να παράγει γαμέτες και αναπαραγωγικές ορμόνες, όπως και το αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα. Ωστόσο, έχει και το επιπρόσθετο καθήκον να φιλοξενεί το αναπτυσσόμενο έμβρυο και να συμμετέχει στην γέννηση του. Σε αντίθεση με το αντίστοιχο αρσενικό, το θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα εντοπίζεται κυρίως στο εσωτερικό της πυελικής κοιλότητας (Εικόνα 1). Οι γαμέτες που παράγει το αναπαραγωγικό σύστημα των θηλέων ονομάζονται ωοκύτταρα (Betts *et al*, 2013),(Drake *et al.*, 2008).



Εικόνα 1: Οι δομές του αναπαραγωγικού συστήματος των θηλέων σε δυο όψεις (Betts *et al*, 2013).

1.1 ΩΟΘΗΚΕΣ

Οι ωοθήκες είναι αντίστοιχα οι θηλυκές γονάδες. Τα ζευγαρωμένα ωοειδή, έχουν μήκος περίπου 2 έως 3 cm, περίπου το μέγεθος ενός αμυγδάλου. Οι ωοθήκες βρίσκονται εντός της πυελικής κοιλότητας και υποστηρίζονται από το μεσοβάριο, μια προέκταση του περιτοναίου που συνδέει τις ωοθήκες με τον ευρύτερο σύνδεσμο. Η επέκταση από το ίδιο το μεσοβάριο είναι ο ανασταλτικός σύνδεσμος που περιέχει το ωοθηκικό αίμα και τα λεμφικά αγγεία. Τέλος, η ίδια η ωοθήκη συνδέεται με τη μήτρα μέσω του συνδέσμου των ωοθηκών (Betts *et al*, 2013)(Μανώλης, 2011).

Η ωοθήκη περιλαμβάνει ένα εξωτερικό κάλυμμα του κυβοειδούς επιθηλίου που ονομάζεται επιθήλιο της επιφανείας των ωοθηκών το οποίο είναι επιφανειακό σε ένα πυκνό συνδετικό ιστό που καλύπτει, το οποίο ονομάζεται "tunica albuginea". Κάτω από την tunica albuginea είναι ο φλοιός ή το εξωτερικό τμήμα του οργάνου. Ο φλοιός αποτελείται από ένα πλαίσιο ιστού που ονομάζεται στρώμα ωοθηκών που σχηματίζει το μεγαλύτερο μέρος της ωοθήκης ενηλίκου. Τα ωοκύτταρα αναπτύσσονται μέσα στο εξωτερικό στρώμα αυτού του στρώματος, το καθένα περιβάλλεται από τα κύτταρα στήριξης. Αυτή η ομάδα ενός ωοκυττάρου και των υποστηρικτικών κυττάρων του, ονομάζεται θυλάκιο. Κάτω από τον φλοιό βρίσκεται ο εσωτερικός μυελός των ωοθηκών, η θέση των αιμοφόρων αγγείων, τα λεμφικά αγγεία και τα νεύρα των ωοθηκών (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al.*, 2008).

Ο κύκλος των ωοθηκών

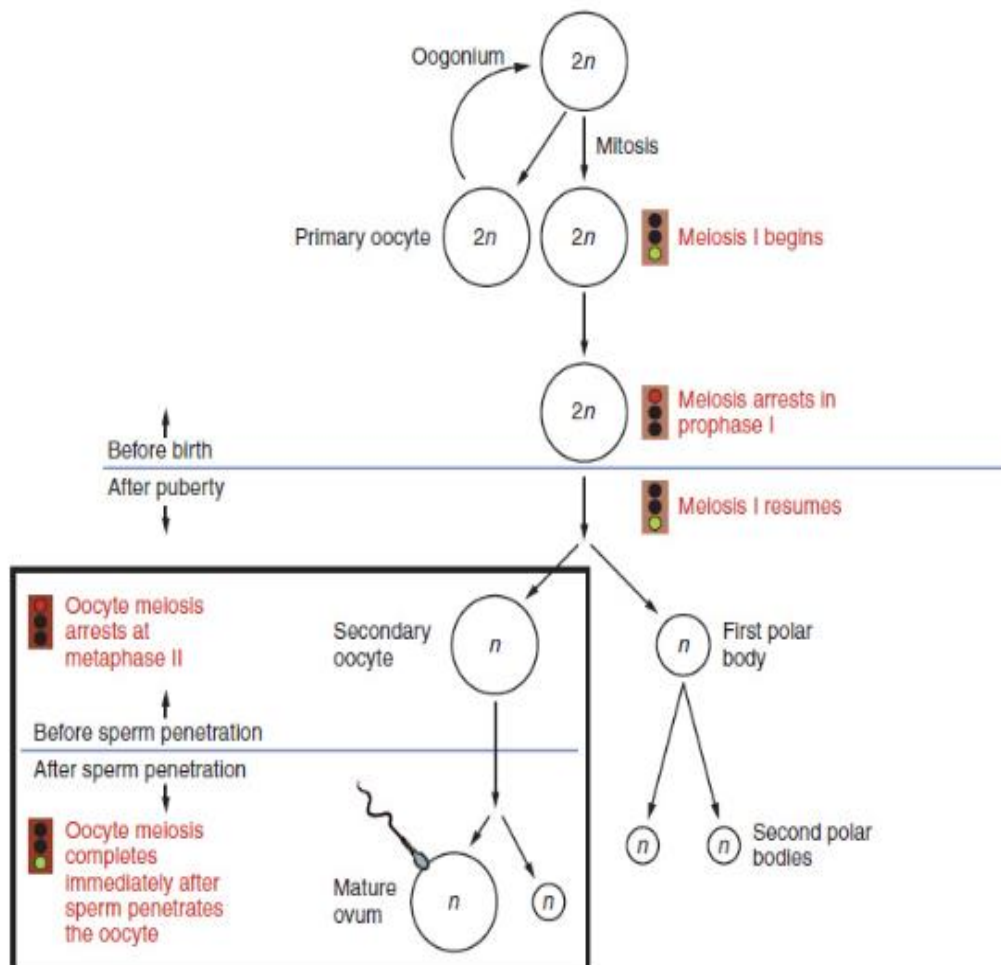
Ο κύκλος των ωοθηκών είναι ένα σύνολο προβλέψιμων μεταβολών στα θηλυκά ωοκύτταρα και ωοθυλάκια. Κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών χρόνων μιας γυναίκας, πρόκειται για έναν κύκλο 28 ημερών που μπορεί να συσχετιστεί, αλλά δεν είναι ο ίδιος, με τον εμμηνορροϊκό κύκλο. Ο κύκλος περιλαμβάνει δύο αλληλένδετες διεργασίες: την ωογένεση (παραγωγή θηλυκών γαμετών) και την ωοθυλακιογένεση (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008), (Vander *et al*, 2011).

- **Ωογένεση**

Η γαμετογένεση στις γυναίκες ονομάζεται ωογένεση. Η διαδικασία ξεκινά με τα βλαστοκύτταρα των ωοθηκών ή την ωογονία (Εικόνα 2). Τα ωογονία σχηματίζονται κατά την ανάπτυξη του εμβρύου και διαιρούνται μέσω μίτωσης, σαν τα σπερματογόνα στους όρχεις. Η ωογονία σχηματίζει πρωτεύοντα ωοκύτταρα στις ωοθήκες του εμβρύου πριν από τη γέννηση. Αυτά τα πρωτογενή ωοκύτταρα στη συνέχεια συγκρατούνται στο στάδιο της μείωσης I, μόνο για να το επαναλάβουν χρόνια αργότερα, ξεκινώντας από την εφηβεία και συνεχίζοντας έως ότου η γυναίκα έρθει κοντά στην εμμηνόπαυση (η διακοπή των γυναικείων αναπαραγωγικών λειτουργιών). Ο αριθμός των πρωτογενών ωοκυττάρων που υπάρχουν στις ωοθήκες μειώνεται από ένα έως δύο εκατομμύρια σε ένα βρέφος, σε περίπου 400.000 στην εφηβεία, στο μηδέν μέχρι το τέλος της εμμηνόπαυσης (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Η έναρξη της ωορρηξίας - η απελευθέρωση ενός ωοκυττάρου από τις ωοθήκες - σηματοδοτεί τη μετάβαση από την εφηβεία σε αναπαραγωγική ωριμότητα για τις γυναίκες. Από τότε, σε όλη την αναπαραγωγική περίοδο μιας γυναίκας, η ωορρηξία συμβαίνει περίπου μία φορά

κάθε 28 ημέρες. Ακριβώς πριν από την ωορρηξία, μια αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης πυροδοτεί την επανάληψη της μείωσης σε ένα κύριο ωοκύτταρο. Αυτό αρχίζει τη μετάβαση από το πρωτεύον σε δευτερογενές ωοκύτταρο. Αυτή η κυτταρική διαίρεση δεν έχει ως αποτέλεσμα δύο ταυτόσημα κύτταρα. Αντ' αυτού, το κυτταρόπλασμα διαιρείται άνισα και ένα θυγατρικό κύτταρο είναι πολύ μεγαλύτερο από το άλλο. Αυτό το μεγαλύτερο κύτταρο, το δευτερογενές ωοκύτταρο, τελικά εγκαταλείπει την ωοθήκη κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας. Το μικρότερο κύτταρο, που ονομάζεται πρώτο πολικό σώμα, μπορεί ή δεν μπορεί να ολοκληρώσει τη μείωση και να παράγει δεύτερα πολικά σώματα. Και στις δύο περιπτώσεις, τελικά αποσυντίθεται. Επομένως, παρόλο που η ωογένεση παράγει έως και τέσσερα κύτταρα, μόνο ένα επιβιώνει (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).



Εικόνα 2: Η ωογένεση (Betts *et al*, 2013).

Η μείωση του δευτερεύοντος ωοκυττάρου ολοκληρώνεται μόνο εάν ένα σπερματοζώριο καταφέρει να διεισδύσει. Στη συνέχεια επαναλαμβάνεται η μείωση II, παράγοντας ένα απλοειδές ώριο που, τη στιγμή της γονιμοποίησης από ένα (απλοειδές) σπέρμα, γίνεται το πρώτο διπλοειδές κύτταρο του νέου απογόνου (ζυγωτού). Έτσι, το ώριο μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σύντομο, μεταβατικό, απλοειδές στάδιο μεταξύ του διπλοειδούς ωοκυττάρου και του διπλοειδούς ζυγώτη (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Η μεγαλύτερη ποσότητα κυτταροπλάσματος που περιέχεται στο θηλυκό γαμέτη χρησιμοποιείται για την παροχή του αναπτυσσόμενου ζυγώτη με θρεπτικά συστατικά κατά την περίοδο μεταξύ της γονιμοποίησης και της εμφύτευσης στη μήτρα. Είναι ενδιαφέρον ότι το σπέρμα συμβάλλει μόνο ως προς το DNA στη γονιμοποίηση - όχι ως προς το κυτταρόπλασμα. Επομένως, το κυτταρόπλασμα και όλα τα κυτταροπλασματικά οργανίδια στο αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι μητρικής προέλευσης. Αυτό περιλαμβάνει τα μιτοχόνδρια, τα οποία περιέχουν το δικό τους DNA. Η επιστημονική έρευνα στη δεκαετία του 1980 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το μιτοχονδριακό DNA κληρονομείται μόνο από τη μητέρα (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

- **Ωοθυλακιογένεση**

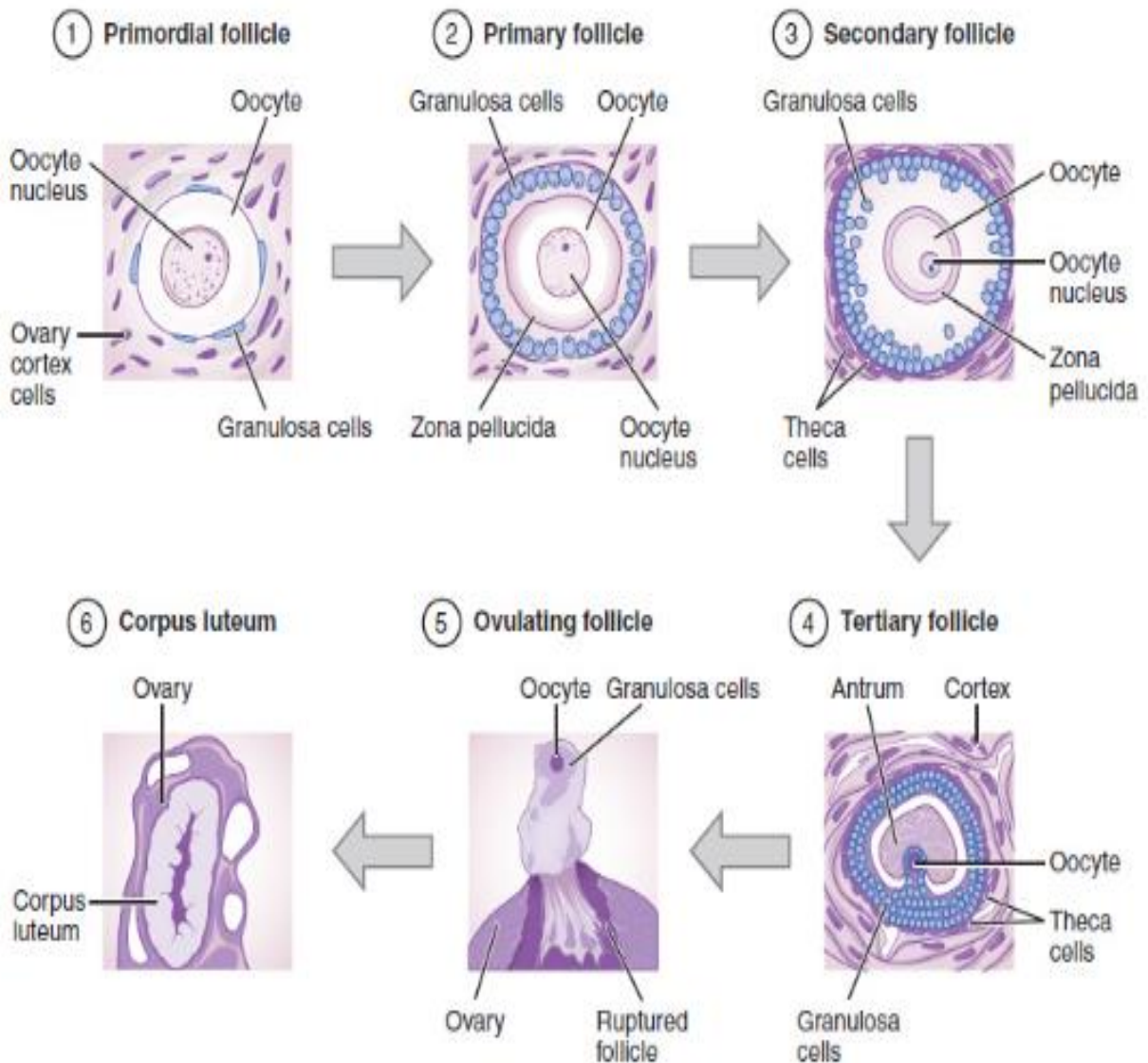
Και πάλι, τα ωοθυλακικά ωοκύτταρα είναι τα ωοκύτταρα και τα υποστηρικτικά τους κύτταρα. Αναπτύσσονται σε μια διαδικασία που ονομάζεται ωοθυλακιογένεση, η οποία συνήθως οδηγεί σε ωορρηξία ενός ωοθυλακίου περίπου κάθε 28 ημέρες, μαζί με τον θάνατο πολλαπλών άλλων θυλακίων. Ο θάνατος ωοθυλακίων ονομάζεται ατρησία και μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Τα ωοθυλάκια προχωρούν από αρχέγονη, πρωτογενή έως δευτεροβάθμια και τριτογενή στάδια πριν από την ωορρηξία - με το ωοκύτταρο μέσα στο θυλάκιο να παραμένει ως πρωτεύον ωοκύτταρο μέχρι πριν από την ωορρηξία (Betts *et al*, 2013), (Vander *et al*, 2011), (Drake *et al*, 2008).

Η ωοθυλακιογένεση αρχίζει με τα ωοθυλάκια σε κατάσταση ηρεμίας. Αυτά τα μικρά αρχέγονα θυλάκια είναι παρόντα στα νεογέννητα θηλυκά και είναι ο επικρατής τύπος θυλακίων στην ωοθήκη ενηλίκου (εικόνα 3). Τα αρχέγονα θυλάκια έχουν μόνο ένα ενιαίο επίπεδο στρώμα κυττάρων υποστήριξης, που ονομάζονται κύτταρα *granulosa*, τα οποία περιβάλλουν το ωοκύτταρο και μπορούν να παραμείνουν σε αυτή την κατάσταση ηρεμίας για χρόνια - μερικά μέχρι πριν την εμμηνόπαυση (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Μετά την εφηβεία, μερικά πρωταρχικά ωοθυλάκια θα ανταποκριθούν σε ένα σήμα πρόσληψης κάθε μέρα και θα ενταχθούν σε μια ομάδα μη ώριμων αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων που ονομάζονται πρωτογενή θυλάκια. Τα πρωτογενή θυλάκια ξεκινούν με ένα μόνο στρώμα κοκκώδους κυττάρου, αλλά τα κοκκιώδη κύτταρα μετά ενεργοποιούνται και μεταβαίνουν σε μονόστιβο επιθήλιο ή σε ένα πλακώδες κυλινδρικό επιθήλιο καθώς αυξάνονται σε μέγεθος και πολλαπλασιάζονται. Καθώς τα κοκκιώδη κύτταρα διαιρούνται, τα θυλάκια - τώρα αποκαλούμενα δευτερογενή ωοθυλάκια (εικόνα 4) - αυξάνουν την διάμετρο τους προσθέτοντας ένα νέο εξωτερικό στρώμα συνδετικού ιστού, αιμοφόρων αγγείων και κυττάρων που λειτουργούν με τα κοκκιώδη κύτταρα για την παραγωγή οιστρογόνων (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Στο εσωτερικό του αναπτυσσόμενου δευτερογενούς ωοθυλακίου, το πρωτογενές ωοκύτταρο εκκρίνει τώρα μια λεπτή μη κυτταρική μεμβράνη που ονομάζεται ζώνη *pellucida* που θα διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στη γονιμοποίηση. Ένα παχύρρευστο υγρό, που ονομάζεται ωοθυλακιοειδές υγρό, το οποίο έχει σχηματιστεί μεταξύ των κυττάρων κοκκώδους, αρχίζει επίσης να συλλέγει σε μία μεγάλη δεξαμενή. Αρκετά ωοθυλάκια φθάνουν ταυτόχρονα στο τριτοβάθμιο στάδιο και τα περισσότερα από αυτά υποβάλλονται σε ατρησία. Αυτό που δεν πεθαίνει θα συνεχίσει

να αναπτύσσεται και να αναπτύσσεται μέχρι την ωορρηξία, όταν θα το εκδιώξει το δευτερογενές ωοκύτταρό του που περιβάλλεται από πολλά στρώματα κοκκιώδους κυττάρου από τις ωοθήκες. Στην πραγματικότητα, περίπου το 99 τοις εκατό των ωοθυλακίων στις ωοθήκες θα υποβληθούν σε ατρησία, που μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ωοθυλακιογένεσης (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).



Εικόνα 3: Ωοθυλακογένεση (Betts *et al*, 2013).

Η διαδικασία ανάπτυξης που μόλις περιγράφηκε, από το αρχέγονο θυλάκιο έως το πρώιμο τριτογενές θυλάκιο, διαρκεί περίπου δύο μήνες στους ανθρώπους. Τα τελικά στάδια ανάπτυξης μιας μικρής κοόρτης τριτογενών ωοθυλακίων, που τελειώνουν με ωορρηξία δευτερογενούς ωοκυττάρου, εμφανίζονται σε μια πορεία περίπου 28 ημερών. Αυτές οι αλλαγές ρυθμίζονται από πολλές από τις ίδιες ορμόνες που ρυθμίζουν το αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των GnRH, LH και FSH (Betts *et al*, 2013), (Vander *et al*, 2011), (Drake *et al*, 2008).

1.2 ΩΑΓΩΓΟΙ ή ΣΑΛΠΙΓΓΕΣ

Οι σωλήνες της μήτρας (που ονομάζονται επίσης σάλπιγγες) χρησιμεύουν ως ο αγωγός του ωοκυττάρου από τις ωοθήκες στη μήτρα. Κάθε μια από τις δύο σάλπιγγες της μήτρας είναι κοντά, αλλά δεν συνδέεται άμεσα με τις ωοθήκες και χωρίζονται σε τμήματα. Ο ισθμός είναι το στενό μεσαίο άκρο κάθε σάλπιγγας που συνδέεται με τη μήτρα. Οι σάλπιγγες έχουν επίσης τρεις στρώσεις: εξωτερικό στρώμα, μεσαίο στρώμα λείων μυών και εσωτερικό στρώμα βλεννογόνου. Εκτός από τα κύτταρα που εκκρίνουν βλέννα, ο εσωτερικός βλεννογόνος περιέχει κυστίδια που κινούνται προς την κατεύθυνση της μήτρας, παράγοντας ένα ρεύμα που θα είναι κρίσιμο για τη μετακίνηση του ωαρίου (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Μετά την ωορρηξία, το δευτερογενές ωοκύτταρο που περιβάλλεται από μερικά κοκκιώδη κύτταρα απελευθερώνεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η κοντινή σάλπιγγα, είτε αριστερά είτε δεξιά, λαμβάνει το ωοκύτταρο. Σε αντίθεση με το σπέρμα, τα ωοκύτταρα στερούνται μαστιγίων, και επομένως δεν μπορούν να κινηθούν μόνα τους. Οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνου που συμβαίνουν γύρω από τον χρόνο της ωορρηξίας προκαλούν συσπάσεις του λείου μυός κατά μήκος της σάλπιγγας. Αυτές οι συσπάσεις συμβαίνουν κάθε 4 έως 8 δευτερόλεπτα και το αποτέλεσμα είναι ένα συντονισμένο κίνημα που σαρώνει την επιφάνεια των ωοθηκών και της πυελικής κοιλότητας. Το ρεύμα που ρέει προς τη μήτρα δημιουργείται από το συντονισμένο χτύπημα των βλεφαρίδων που ευθυγραμμίζουν το εξωτερικό και τον αυλό του μήκους της σάλπιγγας. Αυτές οι βλεφαρίδες (cilia) χτυπούν πιο έντονα ως απόκριση στις υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων που συμβαίνουν γύρω από το χρόνο της ωορρηξίας. Ως αποτέλεσμα αυτών των μηχανισμών, το σύμπλεγμα κυττάρων ωοκυττάρου-κοκκώδους κυττάρου τραβιέται στο εσωτερικό του σωλήνα. Μόλις φτάσουν στο εσωτερικό, οι μυϊκές συσπάσεις και οι βλεφαρίδες μετακινούν το ωοκύτταρο αργά προς τη μήτρα. Όταν συμβεί γονιμοποίηση, το σπέρμα συνήθως συναντά το ωάριο, ενώ εξακολουθεί να κινείται μέσω του ampulla (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Η σάλπιγγα αποτελείται από τέσσερα τμήματα και δύο στόμια. Από έξω προς τα μέσα, τα τμήματα αυτά είναι:

- α) Ο κώδωνας ή χώνη, που σαν χωνί περιβάλλει την ωοθήκη.
- β) Η λήκυθος, που είναι το μακρύτερο και ευρύτερο τμήμα του ωαγωγού.
- γ) Ο ισθμός, που αποτελεί το έσω τριτημόριο του ωαγωγού και είναι το στενότερο τμήμα του.
- δ) Η μητριαία μοίρα, που βρίσκεται μέσα στο παχύ τοίχωμα της μήτρας.

Τα στόμια του ωαγωγού είναι:

- 1) Το έξω ή κοιλιακό στόμιο, που εμφανίζει τους κροσσούς, ο μεγαλύτερος από τους οποίους, ο ωοθηκικός κροσσός περιλαμβάνει το ωάριο και να εναποθέτει στον κώδωνα.
- 2) Το έσω ή μητριαίο στόμιο, που βρίσκεται μέσα στην κοιλότητα της μήτρας, στα πλάγια του πυθμένα της. Η σάλπιγγα μπροστά έρχεται σε σχέση με την ουροδόχο κύστη και πίσω με το ορθό (Παρασκευάς Κ. Γ., 2008).

Οι σάλπιγγες εκτείνονται εκατέρωθεν της μήτρας μέσα στο άνω χείλος του πλατέως συνδέσμου της μήτρας. Κάθε σάλπιγγα έχει μήκος 10-18 εκ. και εκβάλλει στο ελεύθερο άκρο της μέσω του κοιλιακού μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το δίκην κώδωνος άνοιγμα της χοάνης της σάλπιγγας (κωδονικό άκρο) έχει αποφυάδες δίκην λεπτών νημάτων, γνωστούς και σαν κροσσούς της σάλπιγγας, ένας από τους οποίους, ο ωοθηκικός κροσσός είναι ειδικά μακρύς και προσφύεται στην ωοθήκη. Η χοάνη είναι συνεχόμενη με την λήκυθο της σάλπιγγας, η οποία αποτελεί τα έξω δύο τριτημόρια του μήκους της. Η στενή μοίρα πλησίον της μήτρας είναι γνωστή ως ισθμός της σάλπιγγας. Η ενδοτοιχωματική μοίρα της σάλπιγγας διέρχεται μέσα από την άνω γωνία της μήτρας. Οι σάλπιγγες βρίσκονται ενδοπεριτοναϊκώς και συνδέονται με το μεσοσαλπίγγιο με τον πλατύ σύνδεσμο της μήτρας. Η έσω επιφάνεια των σαλπίγγων παρουσιάζει επιμήκεις βλεννογονικές πτυχές (Παρασκευάς Κ. Γ.,2008).

Τα τοιχώματα της σάλπιγγας αποτελούνται από τρεις στιβάδες. Ο βλεννογόνος έχει μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο με κροσσωτά και αδενικά κύτταρα. Το επιθήλιο της σάλπιγγας παράγει υγρό το οποίο αποτελείται από αδενικές κυτταρικές εκκρίσεις και απορροφημένο περιτοναϊκό υγρό. Ο μυϊκός χιτώνας μπορεί να διαιρεθεί σε διάφορα στοιχεία που αποτελούν την υπορογόνια στιβάδα, την περιαγγειακή στιβάδα, και την αυτόχθονη μυϊκή στιβάδα της σάλπιγγας. Ο πολύπλοκος σχηματισμός των μυϊκών στιβάδων επιτρέπει ανεξάρτητη κίνηση της σάλπιγγας, υποβοηθάει τη ροή του σαλπιγγικού υγρού και βοηθάει την κίνηση του ωοκυττάρου προς την μήτρα, ενώ μεταφέρει το σπέρμα προς την αντίθετη κατεύθυνση. Η εξωτερική επιφάνεια της σάλπιγγας καλύπτεται με ορογόνο, ο οποίος επιτρέπει την κίνησή της ενάντια στις παρακείμενες δομές (Παρασκευάς Κ. Γ.,2008).

1.3 ΜΗΤΡΑ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΣ

Η μήτρα είναι το μυϊκό όργανο που τρέφει και στηρίζει το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το μέσο μέγεθος του είναι περίπου 5 εκατοστά πλάτος και μήκους 7 εκατοστών (περίπου 2 σε 3 εκατοστά) όταν μια γυναίκα δεν είναι έγκυος. Έχει τρία τμήματα. Το τμήμα της μήτρας ανώτερο από το άνοιγμα των σαλπίνγων ονομάζεται fundus. Το μεσαίο τμήμα της μήτρας ονομάζεται σώμα της μήτρας. Ο τράχηλος είναι το στενό κατώτερο τμήμα της μήτρας που προεξέχει στον κόλπο. Ο τράχηλος παράγει εκκρίσεις βλέννας που γίνονται λεπτές και συνεχείς υπό την επίδραση υψηλών συστηματικών συγκεντρώσεων οιστρογόνου στο πλάσμα και αυτές οι εκκρίσεις μπορούν να διευκολύνουν τη μετακίνηση του σπέρματος μέσω της αναπαραγωγικής οδού (Betts *et al*, 2013).

Αρκετοί σύνδεσμοι διατηρούν τη θέση της μήτρας μέσα στην κοιλιακή κοιλότητα. Ο ευρύτερος σύνδεσμος είναι μία πτυχή του περιτοναίου που χρησιμεύει ως πρωτεύουσα υποστήριξη για τη μήτρα, που εκτείνεται πλευρικά και από τις δύο πλευρές της μήτρας και συνδέεται με το πυελικό τοίχωμα. Ο στρογγυλός σύνδεσμος συνδέεται με τη μήτρα κοντά στους σωλήνες της μήτρας και εκτείνεται στα μεγάλα χείλη. Τέλος, ο μητριαϊκός σύνδεσμος σταθεροποιεί τη μήτρα πίσω από τη σύνδεσή της από τον τράχηλο στο πυελικό τοίχωμα (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από τρία στρώματα. Το πιο επιφανειακό στρώμα είναι το περιμήτριο, που αποτελείται από επιθηλιακό ιστό που καλύπτει το εξωτερικό τμήμα της μήτρας. Το μεσαίο στρώμα, ή το μυομήτριο, είναι ένα παχύ στρώμα λείου μυός υπεύθυνο για τις συστολές της μήτρας. Το μεγαλύτερο μέρος της μήτρας είναι ο μυοειδής ιστός και οι μυϊκές ίνες λειτουργούν οριζόντια, κατακόρυφα και διαγώνια, επιτρέποντας τις ισχυρές συσπάσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εργασίας και τις λιγότερο ισχυρές συσπάσεις (ή κράμπες) που βοηθούν στην αποβολή του εμμηνορροϊκού αίματος κατά τη διάρκεια της περιόδου της γυναίκας. Προγενέστερες κατευθυνόμενες μυομετρικές συσπάσεις συμβαίνουν επίσης κοντά στον χρόνο της ωορρηξίας και πιστεύεται ότι διευκολύνουν ενδεχομένως τη μεταφορά σπερματοζωαρίων μέσω της θηλυκής αναπαραγωγικής οδού (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Το εσωτερικό στρώμα της μήτρας ονομάζεται ενδομήτριο. Το ενδομήτριο περιέχει μια επένδυση συνδετικού ιστού, το έλασμα propria, το οποίο καλύπτεται από επιθηλιακό ιστό που ευθυγραμμίζει τον αυλό. Δομικά, το ενδομήτριο αποτελείται από δύο στρώματα: το βασικό στρώμα και το λειτουργικό στρώμα. Η στοιβάδα βασικής στοιβάδας είναι δίπλα στο μυομήτριο. αυτό το στρώμα δεν ρίχνεται κατά τη διάρκεια των μηνυμάτων. Αντίθετα, το παχύτερο στρώμα της στιβάδας λειτουργικής στιβάδας περιέχει το αδενικό τμήμα και τον ενδοθηλιακό ιστό που ευθυγραμμίζει τον αυλό της μήτρας. Η λειτουργική στιβάδα αναπτύσσεται και πυκνώνει σε απόκριση αυξημένων επιπέδων οιστρογόνου και προγεστερόνης. Στην ωχρινική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου, ειδικοί κλάδοι της μήτρας που ονομάζονται σπειροειδείς αρτηρίες παρέχουν την πυκνή στιβάδα λειτουργικότητας. Αυτή η εσωτερική λειτουργική στιβάδα παρέχει την κατάλληλη θέση εμφύτευσης για το γονιμοποιημένο ωάριο και αν δεν πρέπει να συμβεί γονιμοποίηση είναι μόνο το στρώμα λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου που ρίχνεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου των ωοθηκών, τα τριτογενή ωοθυλάκια αναπτύσσονται και εκκρίνουν τα οιστρογόνα. Ταυτόχρονα, η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου είναι παχύτερη για να προετοιμαστεί για πιθανή εμφύτευση. Η μετα-ωορρηκτική αύξηση της προγεστερόνης, η οποία χαρακτηρίζει την ωχρινική φάση, είναι το κλειδί για τη διατήρηση μιας παχιάς λειτουργικής στιβάδας. Όσο υπάρχει ένα λειτουργικό ωχρό σωματίο στις ωοθήκες, η ενδομήτρια επένδυση είναι προετοιμασμένη για εμφύτευση. Πράγματι, εάν ένα εμβρύο εμφυτευθεί, αποστέλλονται σήματα στο ωχρό σωματίο για να συνεχίσει να εκκρίνει προγεστερόνη για να διατηρήσει το ενδομήτριο και έτσι να διατηρήσουν την εγκυμοσύνη. Εάν ένα έμβρυο δεν εμφυτευτεί, δεν στέλνεται σήμα στο ωχρό σωματίο και υποβαθμίζεται, παύει η παραγωγή προγεστερόνης και τερματίζεται η ωχρινική φάση. Χωρίς προγεστερόνη, το ενδομήτριο λεπταίνει και, υπό την επίδραση των προσταγλανδινών, οι σπειροειδείς αρτηρίες του ενδομητρίου συστέλλονται και διαρρηγνύονται, εμποδίζοντας το οξυγονωμένο αίμα να φθάσει στον ενδομητρικό ιστό. Ως αποτέλεσμα, ο ιστός του ενδομητρίου πεθαίνει με αποτέλεσμα το αίμα, τα κομμάτια του ενδομητρικού ιστού και τα λευκά αιμοσφαίρια ρίχνονται μέσω του κόλπου κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως. Η πρώτη έμμηνόρροια μετά την εφηβεία μπορεί να συμβεί είτε πριν είτε μετά την πρώτη ωορρηξία (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

1.3.1 Το ενδομήτριο

Ο όρος ενδομήτριο αναφέρεται στο εσωτερικό τμήμα της μήτρας που καλύπτεται από επιθήλιο και χόριο, το οποίο περιέχει σωληνοειδείς αδένες, οι οποίοι διακλαδίζονται ορισμένες φορές σε βαθύτερες μοίρες. Το επιθήλιο που καλύπτει το ενδομήτριο είναι μονόστιβο επιθήλιο και τα κύτταρα του είναι κροσσωτά και εκκριτικά. Το χόριο καλύπτεται από συνδετικό ιστό και είναι πλούσιο σε ινοβλάστες και θεμέλια ουσία. Οι ίνες του συνδετικού ιστού αποτελούνται κυρίως από κολλαγόνο τύπου III. Η στιβάδα του ενδομητρίου είναι δυνατόν να διαιρεθεί σε 2 ζώνες την βασική και την λειτουργική ζώνη.

Το ανθρώπινο ενδομήτριο είναι ένας δυναμικός αναμορφωτικός βλεννογόνος, που υποβάλλεται σε 400 έως 500 μηνιαίους κύκλους αλλαγής μορφολογίας και λειτουργικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής. Οι κυκλικές αλλαγές στις σεροειδείς ορμόνες φύλου ρυθμίζουν αυτές τις διαδικασίες για την παρασκευή ενός δεκτικού ενδομητρίου για εμφύτευση εμβρύου. Σε απουσία εμβρύου, το ενδομήτριο ρίχνει το λειτουργικό του στρώμα κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως, ενώ η βασική στρώση διατηρείται. Ένα νέο λειτουργικό στρώμα αναβιώνει από το βασικό τμήμα του ενδομητρίου, δημιουργώντας 4 έως 10 mm ιστού βλεννογόνου στο πρώτο ήμισυ του επόμενου κύκλου σε ανταπόκριση των αυξανόμενων επιπέδων κυκλοφορούντος οιστρογόνου (Gurung *et al*, 2015).

Το πρώτο βήμα στην αναγέννηση του ενδομητρίου του ανθρώπου είναι η γρήγορη επιδιόρθωση του επιφανειακού επιθηλίου, η οποία συμβαίνει ταυτόχρονα με την διαταραχή του ενδομητρίου. Παρουσιάζεται σε χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων όταν τα ενδοθηλιακά επιθηλιακά κύτταρα στερούνται υποδοχέα οιστρογόνου υποδοχέα-α (ER-α). Υπάρχουν στοιχεία για τρεις

μηχανισμούς που εμπλέκονται στην επιθηλιακή επισκευή: τα επιθηλιακά κύτταρα από το κέλυφος του βασικού αδένου μεταναστεύουν πάνω από την απογυμνωμένη επιφάνεια, μικρά στρωματικά κύτταρα που αλληλοεπιδρούν με μια ινώδη μήτρα υφίστανται μετάβαση από μεσεγγυματική κατάσταση σε επιθηλιακή, και μια μελέτη γενετικής ανάλυσης γονιδίων υποδηλώνει ότι αυτά τα θραύσματα του ενδομητρίου που αποβάλλονται, παγιδεύονται κατά τη διάρκεια της επανεπιθηλίωσης, συμβάλλοντας στη βιοσύνθεση μιας νέας μήτρας μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ $\alpha 5\beta 1$ και $\alpha 3\beta 1$ υποδοχέων ιντεγκρίνης σε μεταναστευτικά κύτταρα επιθηλίου και ινωδοεκτικής μήτρας (Gurung et al, 2015).

Μόλις το φλοιώδες επιθήλιο επανεμφανιστεί και αυξηθούν τα επίπεδα των οιστρογόνων, ακολουθεί ταχεία αναγέννηση των αδένων του ενδομητρίου, το στρώμα και τα αγγεία εμφανίζονται ως πολλαπλασιαστικοί παράγοντες ώστε να προχωρήσει η φάση. Τα βλαστικά / προγονικά κύτταρα του ενδομητρίου υποτίθεται ότι δημιουργούν μια ομάδα ταχείας πολλαπλασιαζόμενης διαμετακόμισης ενισχύοντας επιθηλιακά, στρωματικά και αγγειακά κύτταρα για να αναγεννήσουν νέους αδένες, στρώματα και αγγειακό σύστημα του λειτουργικού ενδομητρίου (Gurung et al, 2015).

Η αναγέννηση του ενδομητρίου παρατηρείται επίσης μετά την γέννα και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με οιστρογόνα. Έχουν αναφερθεί περιστατικά αποκοπής ή εκτομής του ενδομητρίου. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι οι πληθυσμοί προγονικών κυττάρων ευρίσκονται βαθιά στο βασικό στρώμα του ενδομητρίου. Αυτό το επίπεδο απώλειας κυττάρων και αναγέννηση ιστών χωρίς ουλές εμφανίζεται επίσης σε άλλους αναγεννητικούς ιστούς όπου οι πληθυσμοί των στελεχών / προγονικών κυττάρων συνεχώς αναπληρώνουν τα χαμένα κύτταρα για να διατηρήσουν την ομοιότητα του ιστού (Gurung et al, 2015).

Τα βλαστικά κύτταρα ενηλίκων είναι σπάνιοι πληθυσμοί που εντοπίζονται σχεδόν σε όλους τους ενήλικες ιστούς, και είναι κλωνογόνα, αυτοανανεώνονται, έχουν υψηλό πολλαπλασιαστικό και διαφοροποιητικό δυναμικό, ιδιότητες που μπορούν να αξιολογούνται λειτουργικά *in vitro*. Το ανθρώπινο ενδομήτριο περιέχει μικρούς πληθυσμούς επιθηλιακών προγονικών κυττάρων, τα κύτταρα MSC και SP που είναι υπεύθυνα για τη μηνιαία αναγέννηση και τη διατήρηση της ομοιότητας του ιστού (Gurung et al, 2015).

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι επιφανειακοί δείκτες που να επιτρέπουν τον διαχωρισμό των ανθρώπινων ενδοθηλιακών επιθηλιακών προγονικών κυττάρων που επιδεικνύουν κλασικές ιδιότητες των βλαστικών κυττάρων ενηλίκων. Ωστόσο, το SSEA-1 (CD15), ένας επιτόπιος Lewis X των εμβρυονικών βλαστοκυττάρων του ποντικού και τα ανθρώπινα ουδετερόφιλα, διακρίνει τα βασικά από τα λειτουργικά επιθηλιακά κύτταρα. Το SSEA-1 επίσης εκφράζεται σε αδένες μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου (Gurung et al, 2015).

Το προφίλ γονιδίων που συγκρίνουν προ- και μετεμμηνοπαυσιακά EpCAM καθαρισμένα ενδομητρικά επιθηλιακά κύτταρα έδειξαν ότι πριν από την εμμηνόπαυση το βασικό επιθήλιο ήταν παρόμοιο με αυτό από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε καλλιέργειες 3D Matrigel, τα SSEA-

1+ επιθηλιακά κύτταρα σχημάτισαν πολωμένα σφαιροειδή που υποδεικνύουν διαφοροποίηση. Τα επιθηλιακά κύτταρα SSEA-1+ έχουν κάποιες ιδιότητες βλαστικών / προγονικών κυττάρων ενηλίκων, όπως μακρύτερα τελομερή και μεγαλύτερη δραστηριότητα τελομεράσης. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν υπάρχουν κλωνογόνα, αυτοανανεούμενα επιθηλιακά κύτταρα εντός του πληθυσμού SSEA-1+ (Gurung *et al*, 2015).

1.4 ΚΟΛΠΟΣ

Ο κόλπος, είναι ένα κοίλο ινωμώδες όργανο μυϊκό (μήκους περίπου 10 cm) που χρησιμεύει ως είσοδος στην αναπαραγωγική οδό. Χρησιμεύει επίσης ως έξοδος από τη μήτρα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως και του τοκετού. Εκτείνεται από τον τράχηλο της μήτρας μέχρι το στόμιο του που βρίσκεται στον πρόδρομο του κολεού. Ακριβώς, μπροστά από τον κολεό βρίσκονται η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα, πίσω του βρίσκονται το ορθό και ο πρωκτικός σωλήνας. Τα εξωτερικά τοιχώματα του εμπρόσθιου και του οπίσθιου κόλπου σχηματίζουν διαμήκεις στήλες ή κορυφογραμμές και το ανώτερο τμήμα του κόλπου, συναντά τον προεξέχοντα τράχηλο της μήτρας. Τα τοιχώματα του κόλπου είναι επενδυμένα με εξωτερικό ινώδες συρίγγιο, ένα μεσαίο στρώμα λείου μυός και μια εσωτερική βλεννογόνο με εγκάρσιες πτυχές. Μαζί, τα μεσαία και εσωτερικά στρώματα επιτρέπουν την επέκταση του κόλπου για να φιλοξενήσει τη σεξουαλική επαφή και τον τοκετό. Ο λεπτός, διάτρητος υμένας μπορεί να περιβάλλει μερικώς το άνοιγμα στο κολπικό στόμιο. Ο υμένας μπορεί να σπάσει με έντονη σωματική άσκηση, σεξουαλική επαφή και τον τοκετό. Οι αδένες του Bartholin και οι μικρότεροι αιθουσαίες αδένες (που βρίσκονται κοντά στην κλειτορίδα) εκκρίνουν βλέννα, η οποία διατηρεί την περιοχή υγρή (Betts *et al*, 2013), (Drake *et al*, 2008).

Ο κόλπος φιλοξενεί έναν κανονικό πληθυσμό μικροοργανισμών που βοηθούν στην προστασία από τη μόλυνση από παθογόνα βακτήρια, ζύμες ή άλλους οργανισμούς που μπορούν να εισέλθουν στον κόλπο. Σε μια υγιή γυναίκα, ο πιο κυρίαρχος τύπος κολπικών βακτηριδίων είναι το γένος *Lactobacillus*. Αυτή η οικογένεια ευεργετικής βακτηριακής χλωρίδας εκκρίνει γαλακτικό οξύ και προστατεύει έτσι τον κόλπο διατηρώντας ένα όξινο pH (κάτω από 4,5). Τα πιθανά παθογόνα είναι λιγότερο πιθανό να επιβιώσουν σε αυτές τις όξινες συνθήκες. Το γαλακτικό οξύ, σε συνδυασμό με άλλες κολπικές εκκρίσεις, κάνει τον κόλπο αυτοκαθαριζόμενο όργανο. Ωστόσο, το πλύσιμο ή η έκπλυση του κόλπου με υγρό μπορεί να διαταράξει την κανονική ισορροπία υγιών μικροοργανισμών και να αυξήσει στην πραγματικότητα τον κίνδυνο μιας γυναίκας για λοιμώξεις και ερεθισμούς (Betts *et al*, 2013).

1.5 ΕΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ΘΗΛΕΟΣ

Οι εξωτερικές θηλυκές αναπαραγωγικές δομές αναφέρονται συλλογικά ως αιδοίο (εικόνα 4). Το εφήβαιο ή mons pubis είναι ένα μαξιλάρι λίπους που βρίσκεται στο πρόσθιο, πάνω από το ηβικό οστό. Μετά την εφηβεία, καλύπτεται με ηβική τρίχα και αποτελείται από: το εφηβαίο, τα μεγάλα χείλη, τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, τον πρόδρομο του κολεού, τους βολβούς του προδόμου και τους μείζονες αδένες του προδόμου. Τα μεγάλα χείλη είναι πτυχές καλυμμένες με τριχωτή επιδερμίδα και ξεκινούν ακριβώς πίσω από το εφήβαιο. Τα λεπτότερα, μικρά χείλη εκτείνονται μέσα στα μεγάλα χείλη. Αν και φυσικά ποικίλλουν σε σχήμα και μέγεθος από γυναίκα σε γυναίκα, τα μικρά χείλη χρησιμεύουν για την προστασία της γυναικείας ουρήθρας και την είσοδο στην γυναικεία αναπαραγωγική οδό (Betts *et al*, 2013), (Βαβίλης και Μπόντης, 2017).

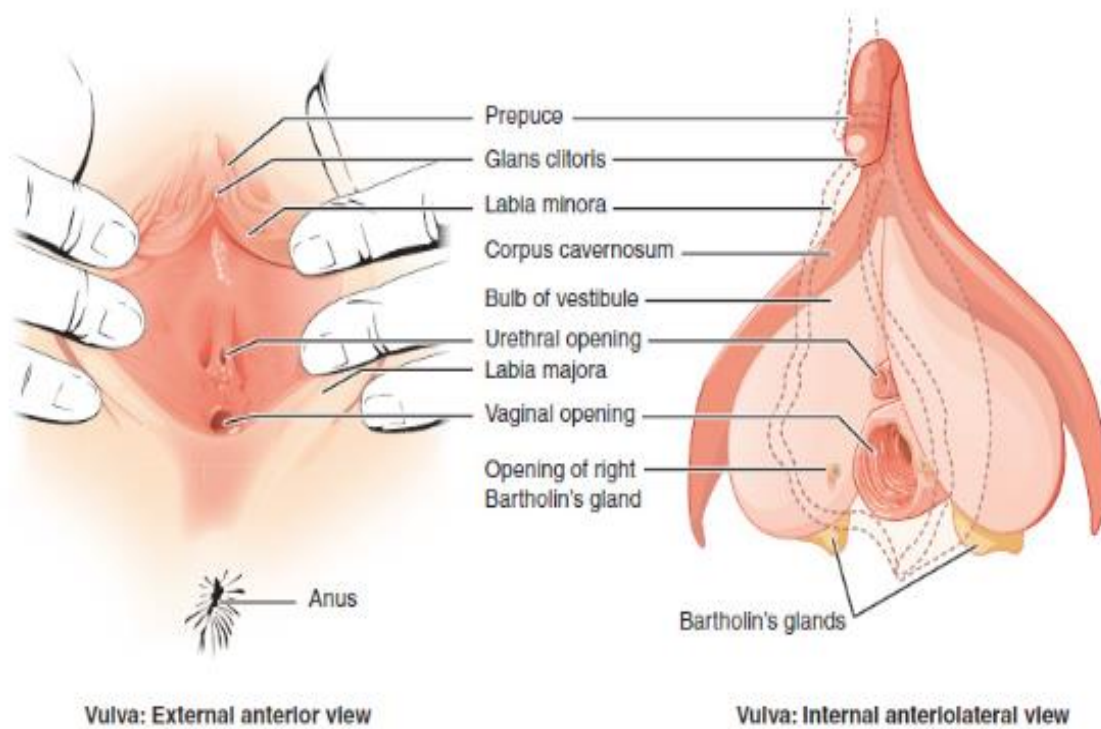
Οι ανώτερες, πρόσθιες μερίδες των μικρών χειλέων έρχονται μαζί για να περικυκλώνουν την κλειτορίδα (clitoris glans), ένα όργανο που προέρχεται από τα ίδια κύτταρα του βλεννογόνου με το πέος και έχει άφθονα νεύρα που την καθιστούν σημαντική στη σεξουαλική αίσθηση και στον οργασμό. Ο υμένας είναι μια λεπτή μεμβράνη που μερικές φορές καλύπτει εν μέρει την είσοδο στον κόλπο. Το κολλικό άνοιγμα βρίσκεται μεταξύ του ανοίγματος της ουρήθρας και του πρωκτού (Betts *et al*, 2013), (Βαβίλης και Μπόντης, 2017)

Ο πρόδρομος του κόλπου εκτείνεται από την κλειτορίδα έως το χαλινό των μικρών χειλέων. Σε αυτόν εκβάλλουν η ουρήθρα, ο κόλπος και τα στόμια των παρακειμένων αδένων. Στο κάτω μέρος υπάρχει ο σκαφοειδής βόθρος. Το κάτω στόμιο του κόλπου, που εκβάλλει στον πρόδρομο, αποφράσσεται από τον παρθενικό υμένα. Ο παρθενικός υμένας παριστά ένα ινώδες πέταλο με ελαστικές ίνες και επαλείφεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Ανάλογα με το σχήμα και την υφή του διακρίνεται σε μηνοειδή, δακτυλοειδή, δίθυρο, ηθμοειδή, κροσσωτό κλπ. Μπορεί να έχει διάφορες μορφές, οπότε και χαρακτηρίζεται ανάλογα. Ο παρθενικός υμένας συνήθως ρύγνεται κατά την πρώτη συνουσία.

Οι βολβοί του προδόμου είναι τα σφραγγώδη σώματα της ουρήθρας που υπάρχουν και στον άνδρα, ευρίσκονται στα πλάγια του κόλπου και περιέχουν πυκνά φλεβικά δίκτυα, προκαλώντας κατά την συνουσία διόγκωση των βολβών.

Οι βαρθολίνεοι αδένες είναι στρογγυλοί αδένες μικρού μεγέθους που βρίσκονται στα πλάγια του στομίου του κόλπου, κάτω από το πίσω μέρος των μικρών χειλέων. Αντιστοιχούν στους αδένες του Cowper του άνδρα και εκκρίνουν βλέννα για την ύγρανση του κόλπου κατά την συνουσία.

Οι παραουρηθρικοί αδένες εκβάλλουν στο στόμιο της ουρήθρας και οι μεγαλύτεροι από αυτούς (αδένες του Skene) στον πρόδρομο του κολεού (Βαβίλης και Μπόντης, 2017).

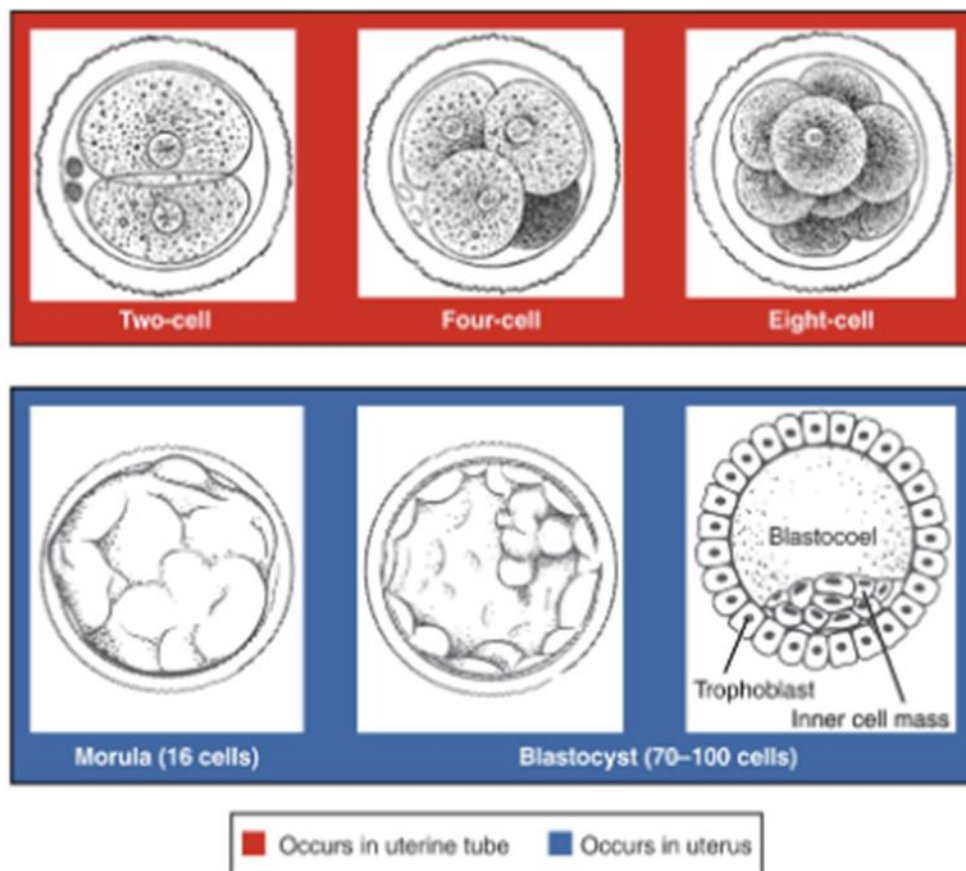


Εικόνα 4: Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα (Betts *et al*, 2013).

2.ΣΤΑΔΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Η χρονική περίοδος που απαιτείται για την πλήρη ανάπτυξη ενός εμβρύου στην μήτρα αναφέρεται ως κύηση (gestare). Μπορεί να υποδιαιρεθεί σε ξεχωριστές περιόδους κύησης. Οι πρώτες 2 εβδομάδες προγεννητικής ανάπτυξης αναφέρονται ως προ-εμβρυονικό στάδιο. Ένας αναπτυσσόμενος άνθρωπος αναφέρεται ως έμβρυο κατά τις εβδομάδες 3-8 και fetus από την ένατη εβδομάδα κύησης μέχρι τη γέννηση. Μέχρι το τέλος της εμβρυϊκής περιόδου, όλα τα συστήματα οργάνων είναι δομημένα σε στοιχειώδη μορφή, αν και τα ίδια τα όργανα είναι είτε μη λειτουργικά είτε μόνο ημι-λειτουργικά (Betts *et al*, 2013).

Μετά τη γονιμοποίηση που γίνεται στη σάλπιγγα, το ζυγωτό και οι σχετιζόμενες με αυτό μεμβράνες συνεχίζουν να προβάλλονται προς τη μήτρα με περισταλτισμό και με κτύπημα των κροσσών. Κατά τη διάρκεια του ταξιδιού του προς τη μήτρα, το ζυγωτό υφίσταται πέντε ή έξι ταχείες μιτωτικές κυτταρικές διαιρέσεις. Αν και κάθε διάσπαση έχει ως αποτέλεσμα περισσότερα κύτταρα, δεν αυξάνει τον συνολικό όγκο του ζυγωτού. Κάθε θυγατρικό κύτταρο που παράγεται από τη διάσπαση ονομάζεται βλαστομερίδιο (Betts *et al*, 2013).



Εικόνα 5: Η δημιουργία της βλαστοκύστης (Betts *et al*, 2013).

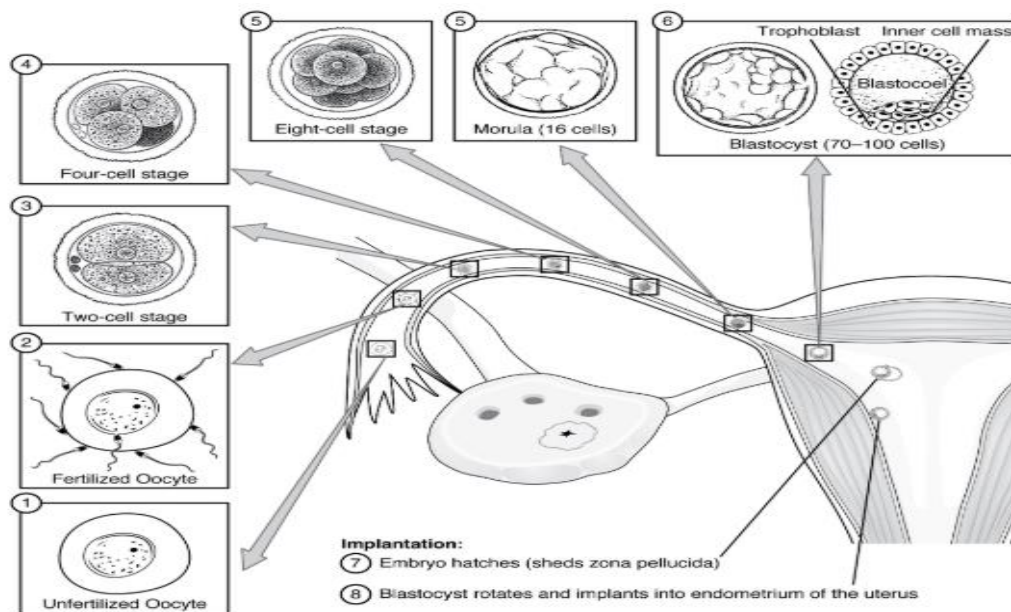
Περίπου 3 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, ένα έμβρυο 16 κυττάρων φτάνει στη μήτρα. Τα κύτταρα που είχαν χαλαρά ομαδοποιηθεί είναι πλέον συμπαγή και μοιάζουν περισσότερο με μια στερεά μάζα. Το όνομα που δίνεται σε αυτή τη δομή είναι το morula. Μόλις εισέλθει στη μήτρα, το

ζυγωτό επιπλέει ελεύθερα για αρκετές ακόμα ημέρες. Συνεχίζει να διαιρείται, δημιουργώντας μια σφαίρα περίπου 100 κυττάρων και καταναλώνοντας θρεπτικές ενδομητρικές εκκρίσεις ενώ η επένδυση της μήτρας πυκνώνει. Η σφαίρα των στενά συνδεδεμένων κυττάρων αρχίζει να εκκρίνει υγρό και να οργανώνεται γύρω από μια κοιλότητα. Σε αυτό το αναπτυξιακό στάδιο, το ζυγωτό αναφέρεται ως βλαστοκύστη. Μέσα σε αυτή τη δομή, μια ομάδα κυττάρων σχηματίζεται σε μια εσωτερική κυτταρική μάζα, η οποία μάλλον θα γίνει το έμβρυο. Τα κύτταρα που σχηματίζουν το εξωτερικό κέλυφος ονομάζονται τροφοβλάστες. Αυτά τα κύτταρα αναπτύσσονται στον χοριακό σάκο και το εμβρυϊκό τμήμα του πλακούντα (το όργανο της θρέψης, των αποβλήτων και της ανταλλαγής αερίων μεταξύ της μητέρας και των αναπτυσσόμενων εμβρύων) (Betts *et al*, 2013).

Η εσωτερική μάζα των εμβρυϊκών κυττάρων είναι παντοδύναμη κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, πράγμα που σημαίνει ότι κάθε κύτταρο έχει τη δυνατότητα να διαφοροποιείται σε οποιοδήποτε τύπο κυττάρου στο ανθρώπινο σώμα. Η παντοδυναμία διαρκεί μόνο λίγες ημέρες πριν οι μοίρες των κυττάρων τεθούν ως πρόδρομοι σε μια συγκεκριμένη σειρά κυττάρων (Betts *et al*, 2013).

2.1 ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

Στο τέλος της πρώτης εβδομάδας, η βλαστοκύστη έρχεται σε επαφή με το τοίχωμα της μήτρας και προσκολλάται σ' αυτήν, ενσωματώνοντάς την στην επένδυση της μήτρας μέσω των τροφοβλαστικών κυττάρων. Έτσι ξεκινά η διαδικασία της εμφύτευσης, η οποία σηματοδοτεί το τέλος του προ-εμβρυονικού σταδίου ανάπτυξης (εικόνα 6). Η εμφύτευση μπορεί να συνοδεύεται από ελάσσονα αιμορραγία. Η βλαστοκύστη συνήθως εμφυτεύεται στον πυρήνα της μήτρας ή στο οπίσθιο τοίχωμα. Ωστόσο, εάν το ενδομήτριο δεν έχει αναπτυχθεί πλήρως και είναι έτοιμο να δεχθεί τη βλαστοκύστη, η βλαστοκύστη θα αποσυνδεθεί και θα βρει ένα καλύτερο σημείο. Ένα σημαντικό ποσοστό (50-75 τοις εκατό) των βλαστοκύστεων αποτυγχάνει να εμφυτευτεί, όταν συμβαίνει αυτό, η βλαστοκύστη αποβάλλεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Το υψηλό ποσοστό αποτυχίας εμφύτευσης είναι ένας λόγος για τον οποίο η εγκυμοσύνη συνήθως απαιτεί αρκετούς κύκλους ωορρηξίας (Betts *et al*, 2013).

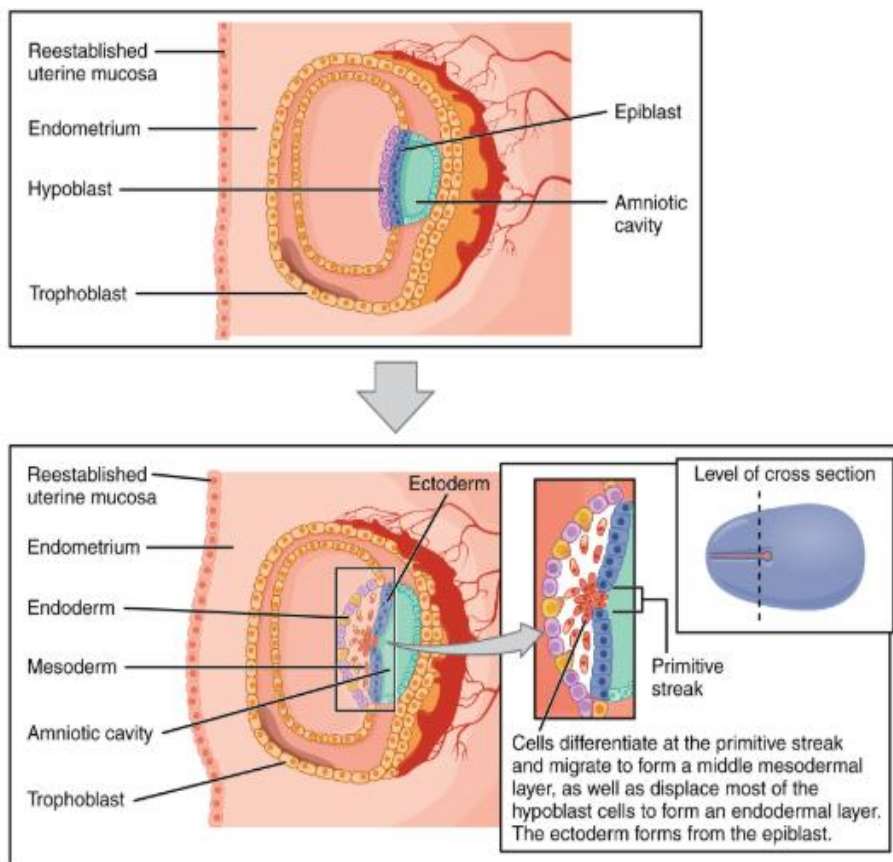


Εικόνα 6: Η εμφύτευση (Betts *et al*, 2013).

Όταν επιτυγχάνεται η εμφύτευση και η βλαστοκύστη προσκολλάται στο ενδομήτριο, τα επιφανειακά κύτταρα της τροφοβλάστης συγχωνεύονται μεταξύ τους σχηματίζοντας το συνκυτιροφοβόβλασμα, ένα πολυπυρηνικό σώμα που χωνεύει τα ενδομήτρια κύτταρα για να εξασφαλίσει σταθερά τη βλαστοκύστη στο τοίχωμα της μήτρας. Σε απάντηση, ο βλεννογόνος της μήτρας ξαναχτίζεται και περιβάλλει τη βλαστοκύστη. Η τροφοβλάστη εκκρίνει ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), μια ορμόνη που κατευθύνει το ωχρό σώμα για να επιβιώσει, να διευρύνει και να συνεχίσει να παράγει προγεστερόνη και οιστρογόνα για να καταστείλει την εμμηνόπαυση. Αυτές οι λειτουργίες της hCG είναι απαραίτητες για τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος κατάλληλου για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ως αποτέλεσμα αυτής της αυξημένης παραγωγής, η hCG συσσωρεύεται στη μητρική κυκλοφορία του αίματος και εκκρίνεται στα ούρα. Η εμφύτευση ολοκληρώνεται μέχρι τα μέσα της δεύτερης εβδομάδας. Μόλις λίγες ημέρες μετά την εμφύτευση, ο τροφοβλάστης έχει εκκρίνει αρκετά hCG ώστε να ανιχνευτεί από ένα τεστ εγκυμοσύνης (Betts *et al*, 2013).

2.2 ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΗ

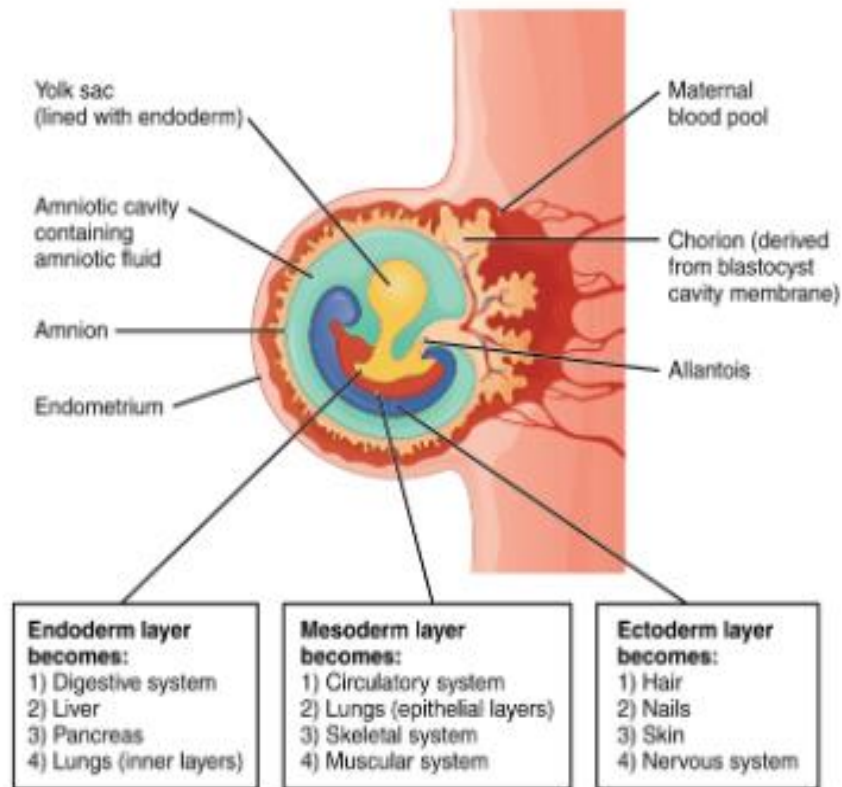
Καθώς ξεκινάει η τρίτη εβδομάδα ανάπτυξης, ο δίσκος των δύο κυττάρων γίνεται ένας δίσκος τριών στρωμάτων μέσω της διαδικασίας γαστριδίωσης, κατά τη διάρκεια της οποίας μεταφέρονται τα κύτταρα από την παντοδυναμία στην πολυδυναμία. Το έμβρυο, το οποίο παίρνει το σχήμα ενός οβάλ δίσκου, σχηματίζει μια εσοχή που ονομάζεται πρωτόγονη ράβδος κατά μήκος της ραχιαίας επιφάνειας του επιβλάστη. Ένας κόμβος στο ουραίο ή "ουρά" τέλος της πρωτόγονης ράβδου εκπέμπει αυξητικούς παράγοντες που κατευθύνουν τα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται και να μεταναστεύουν. Τα κύτταρα μεταναστεύουν προς και διαμέσου της πρωτόγονης ράβδου και μετά κινούνται πλευρικά για να δημιουργήσουν δύο νέα στρώματα κυττάρων. Το πρώτο στρώμα είναι το ενδόδερμα. Το δεύτερο στρώμα των κυττάρων γεμίζει ως το μεσαίο στρώμα ή το μεσόδερμα. Τα κύτταρα του επιβλάστη που παραμένουν (δεν έχουν μεταναστεύσει μέσω της πρωτόγονης ράβδου) γίνονται το εξώδερμα (Εικόνα 7) (Betts *et al*, 2013).



Εικόνα 7: Τα βλαστικά στρώματα (Betts *et al*, 2013).

Κάθε μία από αυτά τα βλαστικά στρώματα θα εξελιχθεί σε συγκεκριμένες δομές στο έμβρυο. Ενώ το εξώδερμα και το ενδόδερμα σχηματίζουν στενά συνδεδεμένα επιθηλιακά στρώματα, τα μεσοδερμικά κύτταρα είναι λιγότερο οργανωμένα και υπάρχουν ως ένας χαλαρά συνδεδεμένος κυτταρικός πληθυσμός. Το εξώδερμα δημιουργεί κυτταρικές σειρές που διαφοροποιούνται ώστε να γίνουν το κεντρικό και περιφερειακό νευρικό σύστημα, τα αισθητήρια όργανα, η επιδερμίδα, τα μαλλιά και τα νύχια. Τα μεσοδερμικά κύτταρα τελικά γίνονται ο σκελετός,

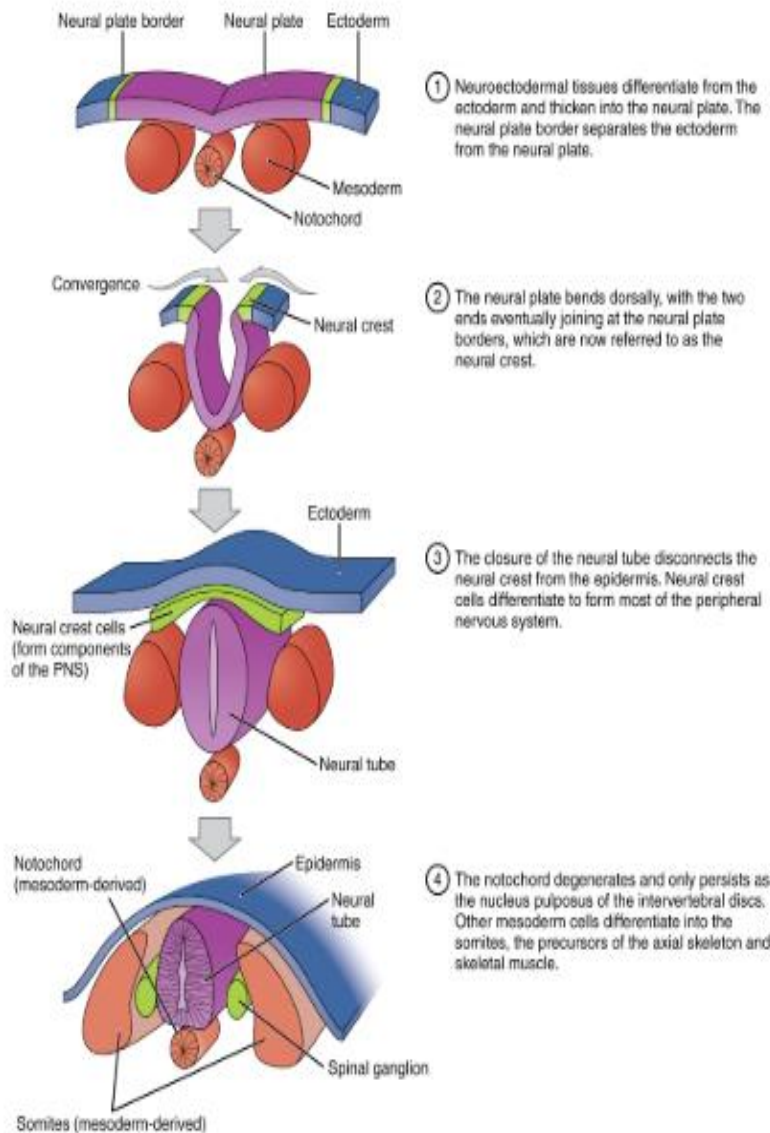
οι μύες, ο συνδετικός ιστός, η καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία και τα νεφρά. Το ενδόδερμα συνεχίζει να σχηματίζει την επιθηλιακή επένδυση του γαστρεντερικού σωλήνα, του ήπατος και του παγκρέατος, καθώς και των πνευμόνων (Εικόνα 8) (Betts *et al*, 2013).



Εικόνα 8: Η τύχη των βλαστικών στρωμάτων (Betts *et al*, 2013).

2.3 ΟΡΓΑΝΟΓΕΝΕΣΗ

Μετά την γαστριδίωση, τα γενετικά συστατικά του κεντρικού νευρικού συστήματος αναπτύσσονται από το εξώδερμα στη διαδικασία της νευριδίωσης (εικόνα 9). Οι εξειδικευμένοι νευροεκδερμικοί ιστοί κατά μήκος του εμβρύου πυκνώνονται στην νευρική πλάκα. Κατά την τέταρτη εβδομάδα, οι ιστοί σε κάθε πλευρά της πλάκας διπλώνονται προς τα πάνω σε μια νευρική πτυχή. Οι δύο πτυχές συγκλίνουν για να σχηματίσουν τον νευρικό σωλήνα. Ο σωλήνας βρίσκεται επάνω σε μια ράβδο-μορφοποιημένη, που προέρχεται από μεσοδερμική νωτοχορδή, η οποία τελικά γίνεται πυρήνας των μεσοσπονδύλιων δίσκων. Δομικές δομές που ονομάζονται σωμίτες σχηματίζονται σε κάθε πλευρά του σωλήνα, τελικά διαφοροποιώντας τον αξονικό σκελετό, τον σκελετικό μυ και το χόριο. Κατά την τέταρτη και την πέμπτη εβδομάδα, ο πρόσθιος νευρικός σωλήνας διαστέλλεται και υποδιαιρείται για να σχηματίσει κυστίδια που θα γίνουν οι δομές του εγκεφάλου (Betts *et al*, 2013) .



Εικόνα 9: Η νευριδίωση (Betts *et al*, 2013).

Το φυλλικό οξύ μία από τις βιταμίνες Β, είναι σημαντικό για την υγιή ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα. Μια ανεπάρκεια μητρικού φυλλικού οξέος στις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε ελαττώματα νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της σπονδυλικής στήλης - ένα ελάττωμα γέννησης στο οποίο ο σπονδυλικός ιστός προεξέχει από την σπονδυλική στήλη του νεογνού, η οποία δεν κατάφερε να κλείσει τελείως. Ένα πιο σοβαρό ελάττωμα του νευρικού σωλήνα είναι η ανεγκεφαλία, η μερική ή πλήρης απουσία εγκεφαλικού ιστού (Betts *et al*, 2013).

Το έμβρυο, το οποίο αρχίζει ως ένα επίπεδο φύλλο κυττάρων, αρχίζει να αποκτά ένα κυλινδρικό σχήμα μέσω της διαδικασίας της εμβρυϊκής δίπλωσης (πτυχής). Το έμβρυο διπλώνεται πλευρικά και πάλι σε κάθε άκρο, σχηματίζοντας ένα σχήμα C με ξεχωριστό άκρο κεφαλιού και ουράς. Το έμβρυο περιβάλλει ένα τμήμα του σάκου, που προεξέχει με τον ομφάλιο λώρο. Η αναδίπλωση ουσιαστικά δημιουργεί ένα σωλήνα, που ονομάζεται πρωτόγονο έντερο, το οποίο είναι επενδυμένο από το ενδόδερμα. Ο αμνιακός σάκος, ο οποίος καθόταν πάνω από το επίπεδο του εμβρύου, περιβάλλει το έμβρυο καθώς διπλώνεται (Betts *et al*, 2013).

Μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες κύησης, ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο καθιερώνει τις στοιχειώδεις δομές όλων των οργάνων και ιστών του από το εξώδερμα, το μεσόδερμα και το ενδόδερμα. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται οργανογένεση (Betts *et al*, 2013).

Όπως και το κεντρικό νευρικό σύστημα, η καρδιά ξεκινά επίσης την ανάπτυξή της στο έμβρυο ως δομή που μοιάζει με σωληνάριο και συνδέεται μέσω τριχοειδών με τα χορικά στρώματα. Τα κύτταρα της πρωτόγονης καρδιακής μορφής καρδιάς είναι ικανά για ηλεκτρική διαστολή και συστολή. Η καρδιά αρχίζει να χτυπά στην αρχή της τέταρτης εβδομάδας, αν και στην πραγματικότητα δεν αντλεί εμβρυϊκό αίμα μέχρι μια εβδομάδα αργότερα, όταν το υπερβολικά μεγάλο ήπαρ έχει αρχίσει να παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτή είναι μια προσωρινή ευθύνη του εμβρυϊκού ήπατος που θα λάβει ο μυελός των οστών κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Κατά 4-5 εβδομάδα, σχηματίζονται οι κοιλότητες των ματιών, οι οφθαλμοί των άκρων γίνονται εμφανείς και σχηματίζονται τα αρχέγονα του αναπνευστικού συστήματος (Betts *et al*, 2013).

Κατά την έκτη εβδομάδα αρχίζουν να εμφανίζονται ανεξέλεγκτες κινήσεις του εμβρυϊκού άκρου. Το γαστρεντερικό σύστημα αναπτύσσεται πολύ γρήγορα για την εμβρυονική κοιλία και τα έντερα δημιουργούν προσωρινά βρόχο στον ομφάλιο λώρο. Τα χέρια και τα πόδια σε σχήμα πελμάτων αναπτύσσουν τα δάχτυλα και τα δάχτυλα των ποδιών με τη διαδικασία της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), ο οποίος προκαλεί την αποσύνθεση των ιστών μεταξύ των δακτύλων. Την 7 εβδομάδα, η δομή του προσώπου είναι πιο περίπλοκη και περιλαμβάνει ρουθούνια, εξωτερικά αυτιά και φακούς (Εικόνα 10). Την όγδοη εβδομάδα, το κεφάλι είναι σχεδόν τόσο μεγάλο όσο το υπόλοιπο σώμα του εμβρύου και όλες οι μεγάλες δομές του εγκεφάλου είναι σε ισχύ. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα είναι προφανή, αλλά σε αυτό το σημείο τα αρσενικά και θηλυκά έμβρυα είναι αδιαμφισβήτητα. Το οστό αρχίζει να αντικαθιστά τον χόνδρο στον εμβρυϊκό σκελετό μέσω της διαδικασίας οστεοποίησης. Μέχρι το τέλος της εμβρυϊκής περιόδου, το έμβρυο είναι περίπου 3 εκατοστά (1.2 ίντσες) και ζυγίζει περίπου 8 γραμμάρια (Betts *et al*, 2013).



Εικόνα 10: Έμβρυο 7 εβδομάδων (Betts *et al*, 2013).

Κατά την 9^η με 12^η εβδομάδα συνεχίζει να αναπτύσσεται ο εγκέφαλος και η οστεοποίηση. Αυτή την περίοδο οι εμβρυϊκές κινήσεις είναι συχνές αλλά ορίζονται ως σπασμωδικές. Ο μυελός των οστών αναλαμβάνει τη διαδικασία της παραγωγής ερυθροκυττάρων ενώ αρχίζει να εκκρίνεται χολή από το ήπαρ. Τα μάτια είναι καλά πλέον ανεπτυγμένα από αυτό το στάδιο, ενώ τα δάχτυλα των άκρων αρχίζουν να αναπτύσσουν τα νύχια. Μέχρι το τέλος της 12^{ης} εβδομάδας, το έμβρυο μετρά περίπου 9 εκατοστά (Betts *et al*, 2013).

Την 13^η εβδομάδα με 16^η έχουμε την ανάπτυξη των αισθητηριακών οργάνων. Τα μάτια παραμένουν κλειστά. Τα χείλη κάνουν κάποιες κινήσεις. Τα αυτιά κινούνται προς τα πάνω και βρίσκονται πιο επίπεδα στο κεφάλι. Αρχίζουν να εμφανίζονται μαλλιά και στο έντερο συσσωρεύονται ουσίες όπως το μηκόνιο, το οποίο είναι αμνιακό υγρό, βλέννα, χολή, κυτταρικά υπολείμματα. Οι νεφροί είναι καλά διαμορφωμένοι και λειτουργικοί (Betts *et al*, 2013).

Κατά τη διάρκεια περίπου των εβδομάδων 16-20, αφού το έμβρυο έχει μεγαλώσει η μητέρα μπορεί να αρχίσει να αισθάνεται εμβρυϊκές κινήσεις. Οι σημηματογόνοι αδένες καλύπτουν το δέρμα με μια κηρώδη, προστατευτική ουσία που ονομάζεται vernix caseosa που προστατεύει και ενυδατώνει το δέρμα και μπορεί να παρέχει λίπανση κατά τη διάρκεια του τοκετού (Betts *et al*, 2013).

Η 21^η με 30^η χαρακτηρίζονται από γρήγορη αύξηση βάρους, η οποία είναι σημαντική για τη διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας σώματος μετά τη γέννηση. Ο μυελός των οστών αναλαμβάνει πλήρως τη σύνθεση των ερυθροκυττάρων. Τα βλέφαρα πλέον μπορούν να ανοίξουν και να κλείσουν. Οι πνεύμονες αρχίζουν να παράγουν τασιενεργό, μια ουσία που μειώνει την επιφανειακή τάση στους πνεύμονες και βοηθά στην σωστή επέκταση των πνευμόνων μετά τη γέννηση. Η ανεπαρκής παραγωγή επιφανειοδραστικών ουσιών σε πρόωρα νεογνά μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσφορίας και ως αποτέλεσμα το νεογέννητο μπορεί να απαιτεί θεραπεία υποκατάστασης επιφανειοδραστικού, συμπληρωματικό οξυγόνο ή συντήρηση σε θάλαμο συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) κατά τις πρώτες ημέρες ή εβδομάδες ζωής. Στα αρσενικά έμβρυα, οι όρχεις κατεβαίνουν στο όσχεο κοντά στο τέλος αυτής της περιόδου. Το έμβρυο στις 30 εβδομάδες είναι περίπου 28 εκατοστά (Betts *et al*, 2013).

Από την 31η εβδομάδα μέχρι τη γέννηση συνεχίζει να παίρνει βάρος το έμβρυο και το δέρμα μεταβαίνει από κόκκινο και ζαρωμένο σε μαλακό και ροζ. Πριν από τη γέννηση, το μέσο μήκος είναι 35,5-40,5 εκ. και το έμβρυο ζυγίζει περίπου 2,5-4 κιλά. Μόλις γεννηθεί, το νεογέννητο δεν περιορίζεται πλέον στη θέση του εμβρύου, έτσι οι επακόλουθες μετρήσεις γίνονται από το κεφάλι προς το δάχτυλο αντί για το στέμμα. Κατά τη γέννηση, το μέσο μήκος είναι περίπου 51 cm (Betts *et al*, 2013).

3. ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Μεταξύ 2% με 5% όλων των ζώντων βρεφών έχουν σημαντικά αναπτυξιακά ελαττώματα. Έως 40% αυτών των ελαττωμάτων έχουν εκτιμηθεί να προκύπτει από την έκθεση της μητέρας σε επιβλαβείς περιβαλλοντικούς παράγοντες που δημιουργούν άμεσα ή έμμεσα δυσμενή ενδομήτριο περιβάλλον. Σε μια προσπάθεια να μετρηθούν από το αίμα του ομφάλιου λώρου διάφορες βιομηχανικές χημικές ουσίες, ρύποι και παρασιτοκτόνα από τα 413 περιβαλλοντικά χημικά που εξετάστηκαν βρέθηκαν 287 (Heindel,2007).

3.1 ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

Οι χρόνιες και σχετικά χαμηλού επιπέδου εκθέσεις σε βαρέα μέταλλα παραμένουν σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, επειδή τα μέταλλα μπορούν να συσσωρεύονται σε όργανα και να προκαλούν τοξικότητα. Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα με ιδιότητες ενδοκρινικής διαταραχής εντός της μήτρας και κατά τη διάρκεια της νεογνικής ανάπτυξης μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της υγείας μέσω του επιγενετικού προγραμματισμού. Πρόσφατες μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η πρόωμη έκθεση σε βαρέα μέταλλα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στον επιγενετικό προγραμματισμό της γονιδιακής έκφρασης (Rahman et.al, 2016).

3.1.1 Μόλυβδος

Πρόκειται για μια τοξίνη, που έχει συνδεθεί με βλάβες στον εγκέφαλο, χαμηλότερο IQ, απώλεια ακοής και προβλήματα στο νευρικό σύστημα. Οι άνθρωποι εκτίθενται με διάφορους τρόπους στην καθημερινή τους ζωή με πρωταρχικό ρόλο να έχουν τα μολυσμένα τρόφιμα και νερό εξαιτίας της ατμοσφαιρικής ρύπανσης (Christensen et.al, 2016). Η έκθεση σε μόλυβδο παραμένει πρόβλημα δημόσιας υγείας, ειδικά για τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική περίοδο και τα αναπτυσσόμενα έμβρυα, καθώς μπορεί να επιφέρει επιπτώσεις στην ανάπτυξη των παιδιών. Η έκθεση στον μόλυβδο γίνεται κατά βάση μέσα από κεραμικά είδη (κεραμοσκεπές), την επαγγελματική έκθεση, την μεταφορά σκόνης μόλυβδου. Σύμφωνα με μία μελέτη που έγινε στο Μεξικό, και έλαβαν 1054 έγκυες γυναίκες, ο μόλυβδος είναι ιδιαίτερα επικίνδυνος για το έμβρυο, επειδή διαπερνά τον πλακούντα και προκαλεί γεννήσεις με χαμηλό βάρος, ύψος, πρόωρους τοκετούς, αποβολές και αναπτυξιακές μεταβολές στην μεταγεννητική ζωή (Renzetti et al, 2017). Ο μόλυβδος συσσωρεύεται στους ιστούς και τα οστά του σώματος και μπορεί να είναι πηγή οξειδωτικού stress, ενός παράγοντα που οδηγεί στην ανάπτυξη της υπέρτασης και προεκλαμψίας (Rahman et.al., 2016),(Disha et al, 2019). Αφού εισέλθει στο ανθρώπινο σώμα ο μόλυβδος συσσωρεύεται στα οστά, όπου ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 7 έτη (Christensen et.al, 2016). Η αύξηση του PB στο αίμα 1mg/dL στις έγκυες γυναίκες συσχετίστηκε με αύξηση κατά 1,6% της πιθανότητας να εμφανίσουν προεκλαμψία (Obadia et.al, 2018).

3.1.2 Υδράργυρος

Ο υδράργυρος (HG), είναι ένα μέταλλο και πλούσιος περιβαλλοντικός μολυσματικός παράγοντας (Vigeh *et al.*, 2018),(Kim *et al.*,2016). Κατατάσσεται στην τρίτη θέση από τα πιο τοξικά στοιχεία για την υγεία του ανθρώπου (Budnik and Casteleyn, 2019). Εμφανίζεται με 3 μορφές: στοιχειακό υδράργυρο, ανόργανο υδράργυρο και οργανικό υδράργυρο (μεθυλυδράργυρος). Η έκθεση σε υδράργυρο εμφανίζεται συχνότερα στις βιομηχανίες και στις επαγγελματικές ρυθμίσεις, και τείνουν να συσσωρεύονται στην τροφική αλυσίδα, ιδιαίτερα στους θαλάσσιους οργανισμούς όπως τα ψάρια και τα οστρακοειδή (Vigeh *et al.*, 2018), (Kobayashi *et.al*, 2019), (Kim *et al.*,2016). Λόγω της λιπαρότητάς του, ο μεθυλυδράργυρος μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα και ενδεχομένως να επηρεάσει την υγεία του εμβρύου (Vigeh *et. al.*, 2018), (Kim *et al.*,2016).

Οι εκθέσεις σε υδράργυρο έχουν συνδεθεί με διάφορες δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία που συνδέονται με τη νευρολογία, την ψυχική ανάπτυξη και συμπεριφορά (Vigeh *et. al.*, 2018), (Kim *et al.*,2016). Είναι πιο επικίνδυνη η έκθεση του εμβρύου μέσω του πλακούντα καθώς ο εγκέφαλος είναι πολύ ευαίσθητος. Μπορούν να δημιουργηθούν αυξημένοι κίνδυνοι νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως διαταραχή tic, διαταραχή έλλειψης προσοχής, υπερδραστηριότητας (ADHD) και καθυστερημένες γλωσσικές, ομιλητικές ικανότητες επηρεάζοντας την σχολική απόδοση, συγγενείς δυσπλασίες, απώλεια ακοής (Kim *et al.*,2016) (Budnik and Casteleyn, 2019). Η διπλάσια εμφάνιση υδραργύρου στο αίμα του ομφάλιου λώρου, συσχετίστηκε με μείωση 0,052cm της περιφέρειας της κεφαλής στα νεογνά, γεγονός που αποτελεί σημαντικό δείκτη ανάπτυξης του εγκεφάλου (Kobayashi *et.al*, 2019). Στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης η έκθεση μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το χαμηλό βάρος γέννησης (Vigeh *et. al.*, 2018) (Kim *et al.*,2016). Σύμφωνα με Kobayashi *et.al* έχει συσχετιστεί με μείωση του σωματικού βάρους κατά 35,8γρ. (Kobayashi *et.al*, 2019) .

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ασθένεια της Minamata, η οποία προκάλεσε θανατηφόρα, σοβαρά εξουθενωτικά ψυχικά και σωματικά αποτελέσματα, η οποία προκλήθηκε το 1956 με την απελευθέρωση μεθυλυδράργυρου σε βιομηχανικά απόβλητα από εργοστάσιο χημικών (Budnik and Casteleyn, 2019).

3.1.3 Αρσενικό

Το αρσενικό είναι ένα τοξικό μέταλλο που βρίσκεται στη φύση και είναι ανθρώπινο καρκινογόνο, διανέμει αραιά στα συστήματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων. Περίπου 200 εκατομμύρια άνθρωποι εκτίθενται σε αρσενικό, από πόσιμο νερό σύμφωνα με το πρότυπο ασφάλειας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) 10 $\mu\text{g} / \text{L}$. Η χρόνια έκθεση σε αρσενικό επηρεάζει πολλαπλούς οργανισμούς και συστήματα, τα οποία οδηγούν σε δερματικές παθήσεις, καρκίνους, διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις, αρνητικά αναπαραγωγικά αποτελέσματα και αναπτυξιακά προβλήματα (Gao *et al*, 2019), (Wang *et al.*, 2018). Επειδή το αρσενικό διασχίζει τον πλακούντα, η έκθεση παρουσιάζει ιδιαίτερους κινδύνους τόσο για τις έγκυες γυναίκες όσο και για τα αναπτυσσόμενα έμβρυα. Οι μελέτες αναφέρουν ότι η έκθεση σε προγεννητικό αρσενικό

συσχετίζεται με συμπτώματα από τη μητέρα, όπως η αναιμία, η ναυτία, ο έμετος και η ανώμαλη δυσκαμψία, αυθόρμητη έκτρωση, θνησιμότητα, νεογνική θνησιμότητα (Gao *et al.*, 2019).

Το αρσενικό εύκολα διαπερνά τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να επηρεάσει δυνητικά τη δευτερογενή ανάπτυξη του νευρικού συστήματος στην παιδική ηλικία. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έδειξαν συσχέτισμο με την έκθεση σε αρσενικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την ανάπτυξη (Wang *et al.*, 2018).

3.1.4 Χαλκός

Η ποσότητα του χαλκού (Cu) στα φυσικά οικοσυστήματα αυξάνεται σταθερά λόγω ανθρόπινων δραστηριοτήτων. Η συγκέντρωση του Cu στα τρόφιμα είναι σημαντικά συσχετισμένη με αυτή στο ανθρώπινο αίμα. Οι συνολικές συγκεντρώσεις Cu αυξήθηκαν 5-27 φορές στο έδαφος των αστικών περιοχών σε σύγκριση με ένα γεωργικό έδαφος αναφοράς. Τα χαμηλά επίπεδα των ιόντων χαλκού στο υγρό της μήτρας δεν επηρεάζουν τη συγκέντρωση ιόντων χαλκού στο αίμα. Ωστόσο, τα υψηλότερα επίπεδα των ιόντων του χαλκού επηρεάζουν σημαντικά αυτά στο αίμα. Η συγκέντρωση του Cu στο αίμα συσχετίζεται θετικά με εκείνη της μήτρας (Li *et al.*, 2016). Σε πολλά μέρη του κόσμου έχουν προταθεί κατευθυντήριες γραμμές για να αποφευχθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις από τις εκθέσεις κατά τη διάρκεια την εγκυμοσύνη λόγω της τοξικότητας και της ενδοκρινικής τους δράσης.

Έχει αποδειχθεί ότι υψηλότερα ποσά από 0,09 mM ιόντων χαλκού διευκολύνουν το σχηματισμό αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) που μπορεί να βλάψει το DNA και τη χρωματίνη. Υπάρχει μια ποικιλία προϊόντων οξείδωσης όπως τα ανιόντα υπεροξειδίου, τα προϊόντα οξείδωσης του Cu σε μια ενδομήτρια συσκευή χαλκού (Cu-IUD) που μπορεί να βλάψει το ενδομήτριο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν γνωστά όρια για τις συγκεντρώσεις Cu που μπορούν επηρεάζουν τα αντιοξειδωτικά συστήματα (Li *et al.*, 2016). Η έκθεση με χαλκό μπορεί επίσης να έχει ως επιρροή είτε όταν οι συγκεντρώσεις πέφτουν σε πολύ χαμηλά επίπεδα είτε όταν οι συγκεντρώσεις τους είναι πολύ υψηλές. Σε πολλές μελέτες έχει συσχετιστεί η έκθεση σε υψηλότερα επίπεδα χαλκού με χαμηλό βάρος γέννησης, αυτόματη αποβολή, προεκλαμψία και διαβήτη κύησης (Rahman *et.al.*, 2016),(Hao *et.al.*, 2019).

Σε πειράματα *in vitro*, ο χαλκός δεσμεύεται στον υποδοχέα της ορμόνης γοναδοτροπίνης (GnRH) και ρυθμίζει την σύνθεση cAMP αυξάνοντας έτσι την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) σε κύτταρα υπόφυσης χοίρου και διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) σε κύτταρα κοκκιώδους ωοθήκης χοίρων. Η υψηλότερη ή μεγαλύτερη διαχείριση του Cu δημιούργησε περισσότερες επιζήμιες επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων των κενοτοπικών περιοχών, παρουσία δευτερογενών λυσοσωμάτων, παρατυπία κυτταρικού σχήματος και κατακερματισμένων πυρήνων με συμπυκνωμένα και περιθωριακή τη χρωματίνη και τα μιτοχόνδρια με μεγαλύτερη μεγέθυνση και φθορά σε μελέτες ποντικού *in vivo* (Li *et al.*, 2016).

Ο χαλκός επηρεάζει τις εμφυτεύσεις ρυθμίζοντας την έκφραση της υπομονάδας ιντεγκρίνης beta3 *in vitro* και μειώνοντας την έκφραση του ενδομητρίου HOXA10 και του παράγοντα ανασταλτικής λευχαιμίας (LIF) *in vivo*. Η εμφύτευση εμβρύων είναι η προσκόλληση ικανών

βλαστοκυττάρων και η εισβολή στο ενδομήτριο. Στη συνέχεια, τα κύτταρα του ενδομητρίου υποβάλλονται σε μετασχηματισμό σε επιθηλιακό φαινότυπο, που ονομάζεται «απελευθέρωση». Ο μετασχηματισμός αυτός είναι απαραίτητος για την εμφύτευση εμβρύων και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης (Li *et al.*, 2016).

3.2 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η χρήση καπνού είναι μια παγκόσμια επιδημία και μια κύρια αιτία πρόληψης της θνησιμότητας και της νοσηρότητας, που πλήττει σχεδόν όλα τα όργανα του σώματος και μειώνει τη γενική υγεία. Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, εκτιμάται ότι οι καπνιστές χάνουν περίπου μια δεκαετία της ζωής τους. Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με πολλές επιπλοκές της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, πνευμονικής νόσου, λοιμώξεων, διαβήτη, κακοηθειών και άλλων. Η νικοτίνη είναι ένα νευροϊνωματικό τερατογόνο που διαταράσσει την ανάπτυξη του εγκεφάλου, καθώς η νικοτίνη προκαλεί ανωμαλίες στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων, προάγει την απόπτωση και προκαλεί απόρριψη στον αριθμό των νευρικών κυττάρων και στη συναπτική λειτουργία (Gutvirtz *et al.*, 2019)

Επιπρόσθετα, το χρόνιο κάπνισμα έχει συσχετιστεί με διάφορες νευρολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της άνοιας και της νόσου αλτσχάιμερ, άγχος, ασθένεια parkinson, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και δυσλειτουργία φραγμού αίματος-εγκεφάλου (Gutvirtz *et al.*, 2019).

Τα αρνητικά αποτελέσματα της εγκυμοσύνης που συνδέονται με το κάπνισμα της μητέρας περιλαμβάνουν την εξασθενημένη εμβρυική οξυγόνωση, την αλλοιωμένη ανάπτυξη του εμβρύου και την έκθεση σε τοξίνες (Leybovitz-Haleluya *et al.* 2018). Η έκθεση στη νικοτίνη μπορεί επίσης να περιορίσει τη ροή αίματος του πλακούντα, θέτοντας το έμβρυο σε κίνδυνο υποσιτισμού και χαμηλό βάρος γέννησης (Talati *et al.*, 2013).

Το κάπνισμα είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές εγκυμοσύνης καθώς τα επιβλαβή στοιχεία του, επηρεάζουν την υγεία του εμβρύου και του νεογνού. Τα κυριότερα περιγεννητικά προβλήματα είναι η αποκοπή του πλακούντα, ο περιορισμός της ενδομήτριας ανάπτυξης, η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών (PPROM) και η εμβρυϊκή δυσπλασία (Gutvirtz *et al.*, 2019), (Kessous *et al.*, 2019), (Chudal *et al.* 2015). Είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη βρεφική θνησιμότητα με 23-34% πιθανότητες συνδρόμου αιφνίδιας θνησιμότητας (SIDS) και το 5-7% των θανάτων που σχετίζονται με πρόωρα νεογνά μπορεί να αποδοθεί σε προγεννητικό μητρικό κάπνισμα (Gutvirtz *et al.*, 2019), καθώς και προβλήματα αργότερα στη ζωή, όπως παχυσαρκία και διαβήτης τύπου 2.

Ο καπνός του τσιγάρου είναι γνωστό τοξικό για την αναπαραγωγή και η έκθεση σε μητρικό τσιγάρο κατά τη διάρκεια της κύησης αποδεικνύεται ότι σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα και υπογονιμότητα. Παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών συγγενών μορφών βρέφη που εκτέθηκαν από το μητρικό κάπνισμα περιλαμβάνοντας πνευμονικές ανωμαλίες βαλβίδων, αρτηριών και ελαττωματικά κολπικά διαφράγματα. Σύμφωνα με έρευνα σε πληθυσμό 2.861 στην ομάδα των

μητέρων που κάπνιζαν, το 1,3% των απογόνων απομονώθηκε λόγω καρδιαγγειακής νοσηρότητας έως 18 ετών, σε σύγκριση με το 0,6% ομάδα ελέγχου των μη μητέρων καπνίσματος (Leybovitz-Haleluya *et al.* 2018).

Οι κίνδυνοι καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτείνονται πέρα από τις επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζονται στη νεογνική συμπεριφορά, όπως ευερεθιστότητα, υπερτονικότητα και διέγερση, ενώ στην παιδική ηλικία έχουμε αυξημένο κίνδυνο άσθματος, παιδικού κολικού και παχυσαρκίας (Gutvirtz *et al.*, 2019), (Kessous *et al.*, 2019). Ορισμένες νευροαναπτυξιακές διανοητικές ανωμαλίες που αναφέρθηκαν σε αυτά τα παιδιά είναι το έλλειμμα προσοχής, η διαταραχή υπερκινητικότητας (ADHD) (Dong *et al.*, 2018) καθώς και διαταραχή φάσματος αυτισμού (ASD) και ψυχιατρική νοσηρότητα (Chudal *et al.* 2015). Οι εκτεθειμένοι απόγονοι έχουν περισσότερα συναισθηματικά και συμπεριφορικά προβλήματα στην παιδική ηλικία, υψηλότερα ποσοστά χρήσης ψυχοτρόπων φαρμάκων και περισσότερες διαταραχές χρήσης φαρμάκων και αλκοόλ (Talati *et al.*, 2013). Σε μια έρευνα που έκαναν στο Soroka University Medical Center (SUMC) σε τριτοβάθμιο ιατρικό κέντρο στο νότιο Ισραήλ προσπάθησαν να εξετάσουν εάν το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει το μακροπρόθεσμο νευρολογικό αποτέλεσμα των απογόνων. Η νοσοκομειακή περίθαλψη για νευρολογικές διαταραχές ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των παιδιών που οι μητέρες τους κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Gutvirtz *et al.*, 2019).

Η διπολική διαταραχή (BPD) επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ωστόσο η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τον κίνδυνο από το μητρικό κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης στην ανάπτυξη διαταραχών της διάθεσης περιορίζεται. Η μελέτη του Chudal *et al.*, (2015) απέτυχε να επαναλάβει τις διαπιστώσεις που παρατηρήθηκαν σε μια άλλη μελέτη του Talati *et al.*, (2013) που δημοσιεύθηκε και δείχνει μια συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της BPD.

Άλλο εύρημα μετά από ανασκόπηση είναι πως σύμφωνα με Zadzinska *et al.*, (2016) συσχετίζεται το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με αναλογίες σώματος σε παιδιά ηλικίας 7 έως 10 ετών. Τα παιδιά που είχαν εκτεθεί σε καπνό κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφάνισαν βραχύτερα πόδια στην παιδική ηλικία σε σχέση με παιδιά από μη καπνίζοντες. Η έρευνα διεξήχθη στην Πολωνία τα έτη 2001-2002 σε 978 παιδιά, 348 αγόρια και 630 κορίτσια, ηλικίας 7-10 ετών.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, λόγω της έκθεσης στα θειοκυανιούχα από το κάπνισμα, εμφανίζονται χαμηλά επίπεδα FT4 και T4 της μητέρας με αποτέλεσμα να υπάρχει χαμηλότερη συγκέντρωση ιωδίου στο μητρικό γάλα και υψηλότερα επίπεδα TSH, εμφανίζεται αύξηση του μεγέθους του θυροειδούς των νεογνών (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εξακολουθεί να είναι συχνό (4-19% των γυναικών) στις δυτικές χώρες. Υπάρχουν μερικά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος κατάγματος μπορεί να επηρεαστεί από το κάπνισμα της μητέρας, τη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας περιόδου. Έχουν πραγματοποιηθεί μερικές

μελέτες για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας και του οστικού θλάσματος, της οστικής πυκνότητας (BMD) και της οστικής μάζας μεταξύ των απογόνων. Όταν η νεογνική περιεκτικότητα σε ανόργανα οστά (BMC) και η BMD μετρήθηκαν σε 145 βρέφη, συμπεραίνεται ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει την ανάπτυξη του σκελετού και την ανοργανοποίηση σε μήτρα (Godfrey *et al.*, 2001) Αυτό συμβαδίζει με μελέτες σχετικά με τους ενήλικες, όπου υπάρχουν ενδείξεις για σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της οστικής απώλειας. Αντίθετα, μια μελέτη 150 παιδιών ηλικίας 4-16 ετών έδειξε ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν προβλέπει αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στους απογόνους (Manias *et al.* 2006). Οι πληροφορίες σχετικά με το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τον κίνδυνο θραύσης των οστών στους απογόνους βασίζονται σε μικρούς πληθυσμούς και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Για αυτό, Parviainen *et al.* (2017) προσπάθησαν με μια μελέτη που συμπεριελάμβανε 6.718 παιδιά να αναλύσουν τη συσχέτιση του μητρικού καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τον κίνδυνο καταγμάτων οστών στα πρώτα επτά χρόνια της ζωής τους. Μέσα από αυτή την μελέτη προκύπτει πως το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να επηρεάζει το αναπτυσσόμενο έμβρυο, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο να υποστεί σοβαρό κάταγμα κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να απαντήσουν το ερώτημα εάν ή όχι αυτή η σχέση ισχύει.

Υπάρχει αντιπαράθεση στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του μελλοντικού κινδύνου κακοήθειας των παιδιών. Ως εκ τούτου, ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του μελλοντικού κινδύνου παιδικών νεοπλασμάτων.

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περίπου 4000 ενώσεις που ανήκουν σε μια ποικιλία χημικών κλάσεων που είναι γνωστό ότι είναι τοξικές, συμπεριλαμβανομένων των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονάνθρακων (PAH) π.χ. βενζο (α) πυρένιο (BaP), ακεναφθελένιο, φαινανθρένιο, πυρένιο και χρυσένιο], νιτροζαμίνες, βαριά μέταλλα [π.χ. κάδμιο (Cd), μόλυβδος και κοβάλτιο], αλκαλοειδή (νικοτίνη), αρωματικές αμίνες κα. Αυτές οι ενώσεις έχουν διαφορετικές ιδιότητες και πιθανώς διαφορετικούς στόχους για το ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα (Dechanet *et al.*, 2011).

3.3 ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι αποτέλεσμα εκπομπής αερίων στην ατμόσφαιρα, σωματιδίων σκόνης, καπνού και είναι επιβλαβής για τους ανθρώπους, τις υποδομές και το περιβάλλον. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) χαρακτηρίζει την ατμοσφαιρική ρύπανση τον σοβαρότερο περιβαλλοντικό κίνδυνο για την υγεία στην Ευρώπη. Στην ΕΕ, η ατμοσφαιρική ρύπανση προκαλεί περισσότερους από 1000 πρόωρους θανάτους κατά μέσο όρο κάθε ημέρα (European Court of Auditors, 2018).

Σύμφωνα με την οδηγία 96/61/ΕΚ για τον έλεγχο της ρύπανσης, ρύπος είναι κάθε ουσία που εισέρχεται στην ατμόσφαιρα, το νερό ή το έδαφος άμεσα ή έμμεσα μετά από ανθρώπινη δραστηριότητα που μπορεί να επηρεάσουν την ανθρώπινη υγεία ή το περιβάλλον.

Οι Αέριοι ρύποι χωρίζονται ως πρωτογενείς και δευτερογενείς:

- Πρωτογενείς είναι αυτοί που προέρχονται άμεσα από τις πηγές ρύπανσης, όπως τα αιωρούμενα σωματίδια (PM), διοξείδιο του θείου (SO₂), οξείδια του άνθρακα (CO, CO₂), μεθάνιο (CH₄), διοξείδιο του αζώτου (NO₂), αμμωνία (NH₃).
- Δευτερογενείς είναι οι ρύποι που προέρχονται από την αλληλεπίδραση που έχουν οι πρωτογενείς με την ατμόσφαιρα, όπως το όζον (O₃), νιτρικά υπεροξυακτύλια (PAN).

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι έχουν πολύπλοκα χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά που εξαρτώνται από τις πηγές ρύπων. Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι είτε προέρχονται από ανθρώπινες δραστηριότητες, όπως οι βιομηχανικές εκπομπές, η οδική κυκλοφορία, η θέρμανση κατοικιών, η ναυτιλία, η εναέρια κυκλοφορία, οι κατασκευές, οι γεωργικές δραστηριότητες, τα ατυχήματα πολέμου και πυρκαγιές ή φυσικοί κίνδυνοι, όπως ο σεισμός, το τσουνάμι, η ηφαιστειακή έκρηξη, πυρκαγιές και η ακραία θερμοκρασία (Kim *et al.*, 2018), (Rejhan *et al.*, 2019).

Στην Ευρώπη, τις τελευταίες δεκαετίες οι εκπομπές πολλών ατμοσφαιρικών ρύπων έχει μειωθεί σημαντικά, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα του αέρα. Όμως οι υπερβάσεις των ατμοσφαιρικών ρύπων συνεχίζουν να υπάρχουν (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Περιβάλλοντος, 2017). Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι γενικά απελευθερώνονται από το κάπνισμα, τα οικοδομικά υλικά, τον κλιματισμό, τον καθαρισμό του σπιτιού ή τα αναζωογονητικά προϊόντα, θέρμανση, φωτισμός και χρήση ξύλου, καυσίμων ή άνθρακα στο μαγείρεμα (Kim *et al.*, 2018). Μια χώρα μπορεί να εκλύει ατμοσφαιρικούς ρύπους, οι οποίοι μπορούν να μεταφερθούν σε μια άλλη χώρα και να επιδεινώσουν την ποιότητα του αέρα της, αντιλαμβανόμεστε επομένως ότι είναι ένα συνολικό πρόβλημα της Ευρώπης (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Περιβάλλοντος, 2017).

Κυριότεροι ατμοσφαιρικοί ρύποι που επηρεάζουν την υγεία είναι οι παρακάτω.

- Τα αιωρούμενα σωματίδια (PM) που απαρτίζονται από στερεά και υγρά σωματίδια στον αέρα. Αυτά περιλαμβάνουν ευρύ φάσμα ουσιών, από θαλάσσιο αλάτι και γύρη έως καρκινογόνες για τον άνθρωπο ουσίες, όπως βενζο(α)πυρένιο και μαύρο άνθρακα. Τα PM διακρίνονται σε PM₁₀(<10 mm σε αεροδυναμική διάμετρο) και PM_{2,5}(<2,5 mm), τα οποία μπορούν να απελευθερωθούν από κινητήρες ντίζελ, ηφαίστεια, αμίαντο, μη ασφαλισμένοι δρόμοι, όργανα, πεδία καύσης, χνούδια, γύρη και σπόρια (Kim *et al.*, 2018). Στις περιοχές της Ευρώπης στις οποίες

για την οικιακή θέρμανση εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ακόμη συχνά στερεά καύσιμα, οι εκπομπές ατμοσφαιρικών ρύπων τείνουν να αυξάνονται τους χειμώνες.

- Το διοξείδιο του αζώτου (NO_2) είναι τοξικό αέριο καφεκόκκινου χρώματος. Είναι ένα από τα οξείδια του αζώτου (NO_x).
- Το διοξείδιο του θείου (SO_2) είναι τοξικό άχρωμο αέριο με έντονη οσμή. Είναι ένα από τα οξείδια του θείου.
- Το τροποσφαιρικό όζον (O_3) είναι άχρωμο αέριο, το οποίο σχηματίζεται σε στιβάδα της ατμόσφαιρας κοντά στο έδαφος από τη χημική αντίδραση ρύπων (όπως πτητικών οργανικών ενώσεων) παρουσία ηλιακού φωτός.

Η μακροχρόνια και οξεία έκθεση σε αυτούς τους ρύπους ενδέχεται να προκαλέσει επιπτώσεις για την υγεία, από προσβολή του αναπνευστικού συστήματος έως πρόωρο θάνατο. Περίπου 90% του ευρωπαϊκού αστικού πληθυσμού εκτίθεται σε συγκεντρώσεις ρύπων που υπερβαίνουν τα όρια ποιότητας του αέρα τα οποία κρίνονται επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Περιβάλλοντος, 2017).

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει πολλούς προστατευτικούς μηχανισμούς στο βρογχοπνευμονικό σύστημα, οι ατμοσφαιρικοί ρύποι ανάλογα το μέγεθος και τη χημική φύση των ρύπων μπορούν να περάσουν και να συσσωρευτούν στον πνεύμονα. Ένας υγιής ενήλικας εισπνέει 10-20m³ αέρα ανά ημέρα, ανάλογα με τη σύνθεση του σώματος και τη σωματική δραστηριότητα ενώ στις έγκυες γυναίκες, η αναπνευστική προσαρμογή στην εγκυμοσύνη οδηγεί σε σημαντικά μεγαλύτερο αναπνεύσιμο όγκο και υψηλότερη κατανάλωση οξυγόνου (Klerac *et al.*, 2018). Τα σωματίδια PM₁₀ είναι σε θέση να φθάσουν στους αεραγωγούς και να εξουδετερωθούν από το βλεννογόνο. Τα PM_{2.5} μπορούν να εισβάλουν πιο βαθιά στους πνεύμονες. Τα πολύ λεπτά σωματίδια είναι ικανά να μετακινηθούν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε περιφερικά όργανα και ιστούς, όπως και στους ιστούς του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι αρνητικές επιπτώσεις των ατμοσφαιρικών ρύπων στην υγεία έχουν αποδειχθεί σε πολλές αναπνευστικές ασθένειες, καρκίνο του πνεύμονα, ακόμη και σε συνδυασμό με το εγκεφαλικό επεισόδιο και τις καρδιακές παθήσεις (Kim *et al.*, 2018), (Klerac *et al.*, 2018).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η έκθεση στη ρύπανση του ατμοσφαιρικού αέρα θεωρείται ότι μπορεί να έχει μακροπρόθεσμη επίπτωση στην ανθρώπινη υγεία. Τα στοιχεία δείχνουν ότι το πρώτο και το τρίτο τρίμηνο είναι οι πιο ευάλωτες περιόδους για χαμηλό βάρος γέννησης και πρόωρες γεννήσεις (Llor *et al.*, 2010), (Kim *et al.*, 2018), (Seeni *et al.*, 2018). Το προγεννητικό στάδιο χαρακτηρίζεται από μια εξαιρετικά φλεγμονώδη ομοίωση στη μητέρα και μυστηριώδη οργανογένεση στην ανάπτυξη του εμβρύου, παρουσιάζοντας έτσι ένα πολύ ευαίσθητο παράθυρο στις ανθρώπινες ζωές για τις δυσμενείς επιπτώσεις. Μπορεί να επηρεαστεί το ανθρώπινο σώμα (π.χ. αλλαγή δομής του σώματος, φυσιολογίας και μεταβολισμού) (Rejhan *et al.*, 2019). Τα έμβρυα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε υπερβολική έκθεση εξαιτίας του υψηλού ποσοστού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των κυττάρων, της μεγάλης απορρόφησης και της χαμηλότερης αποτελεσματικότητας της αποκατάστασης του DNA (Llor *et al.*, 2010). Η έκθεση της μητέρας μπορεί να επηρεάσει άμεσα το έμβρυο μέσω της μεταφοράς ρυπογόνων χημικών ουσιών μέσω

αμνιακού υγρού και πλακούντα (Kim *et al.*,2018). Τα αρνητικά αποτελέσματα της εγκυμοσύνης συνδέονται με αυξημένη νεογνική και παιδική νοσηρότητα, θνησιμότητα καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη, ηπατικών νόσων και ψυχιατρικών παθήσεων αργότερα στη ζωή (Klerac *et al.*,2018).

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχει αναπτυχθεί η θεωρία μέσα από μελέτες για τη συσχέτιση των ατμοσφαιρικών ρύπων με διάφορα επιβλαβή αποτελέσματα γέννησης, συμπεριλαμβανομένης της πρόωρης γέννησης (<37 εβδομάδες ηλικίας κύησης), χαμηλού βάρους γέννησης (<2500 g), και περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη (Kim *et al.*,2018), (Seeni *et al.*,2018).

Το χαμηλό βάρος (LBW) είναι ένας κοινός δείκτης των ανεπιθύμητων γενετικών αποτελεσμάτων στις μελέτες που συνδέονται στενά με την έκθεση σε CO, NO₂, PM₁₀ και PM_{2.5}. Ερευνητές στην Ισπανία διαπίστωσαν ότι η έκθεση στο NO₂ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με μείωση του σωματικού βάρους κατά (40,3 g) και του μήκους γέννησης κατά (0,27 cm) μαζί με μικρότερη περιφέρεια κεφαλής (0,17 cm). Επίσης και άλλες έρευνες υποστήριξαν, ότι έκθεση σε NO₂, SO₂, CO, PM₁₀ και PM_{2.5} στο Λος Άντζελες, Κονέκτικατ, Μασαχουσέτη, σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου για LBW καθώς και την πρόωρη γέννηση. Καθώς και στην Ασία με υψηλή ατμοσφαιρική ρύπανση, οι ερευνητές ανέφεραν τον αυξημένο κίνδυνο LBW που συνδέεται με CO, αιωρούμενα σωματίδια και SO₂ (Kim *et al.*,2018).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου το 10% όλων των γεννήσεων είναι πρόωρα, με περίοδο κύησης μικρότερη των 37 εβδομάδων και σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου το 11% των γεννήσεων. Η πρόωρη γέννηση, συμπεριλαμβανομένου του 3% των πολύ πρόωρων περιπτώσεων με περίοδο κύησης μικρότερη από 27 εβδομάδες, συνδέεται με τη μητρική έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς ρύπους, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος και της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Τόσο οι ατμοί όσο και οι σωματιδιακοί ρύποι, συμπεριλαμβανομένων των CO, NO₂, PM₁₀ και PM_{2.5}, είχαν αρνητική επίδραση στην πρόωρο τοκετό. Έχει αποδειχθεί ότι ο πρόωρος τοκετός έχει μια γενική μακροπρόθεσμη επίδραση στη λειτουργία των πνευμόνων (Kim *et al.*,2018)

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η μεγάλη αιθαλομίχλη του Λονδίνου το 1952 που δημιούργησε μια σχέση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση και την μεταγενέστερη ανάπτυξη αναπνευστικών ασθενειών στη ζωή. Μετά από την έκθεση αυτή αυξήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης άσθματος στην παιδική ηλικία (19,87%) και στην ενηλικίωση (9,53%), υποστηρίζοντας ότι η προγεννητική έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση συνεπάγεται με μακροπρόθεσμη επίδραση στα παιδιά και ενήλικες (Kim *et al.*,2018).

Η μειωμένη πνευμονική λειτουργία σχετίζεται με έκθεση σε υψηλό επίπεδο NO₂ και βενζόλιου κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης. Τα παιδιά με άσθμα μπορεί να έχουν επηρεαστεί από έκθεση σε CO, PM₁₀ και NO₂ κατά το δεύτερο τρίμηνο εγκυμοσύνης. Η έκθεση της μητέρας επηρεάζει περαιτέρω τη λειτουργική και δομική ανάπτυξη του πνεύμονα του εμβρύου, οδηγώντας σε διάφορες αναπνευστικές ασθένειες με καθυστερημένη εμφάνιση (Kim *et al.*,2018),(Seeni *et al.*,2018) .

Σύμφωνα με (Huang *et al.*, 2019) τα παιδιά προσχολικής ηλικίας εμφανίζουν αλλεργική ρινίτιδα όταν έχουν εκτεθεί σε ατμοσφαιρικούς ρύπους κατά τη διάρκεια της κύησης και της πρώιμης ζωής, ενώ οι επιδράσεις της έκθεσης κύησης στην ατμοσφαιρική ρύπανση ήταν ισχυρότερες από την

έκθεση στην πρόωμη ζωή. Βάσει βιολογίας στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αναπτύσσεται ο αναπνευστικός αεραγωγός. Εάν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, εκτεθεί σε τοξικούς ρύπους θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξασθένιση της αντι-μολυσματικής ικανότητας, η οποία θα διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα και έτσι θα ενισχύσει την ενδεχόμενη εκδήλωση αλλεργίας στη μεταγενέστερη ζωή (Huang *et al.*, 2019).

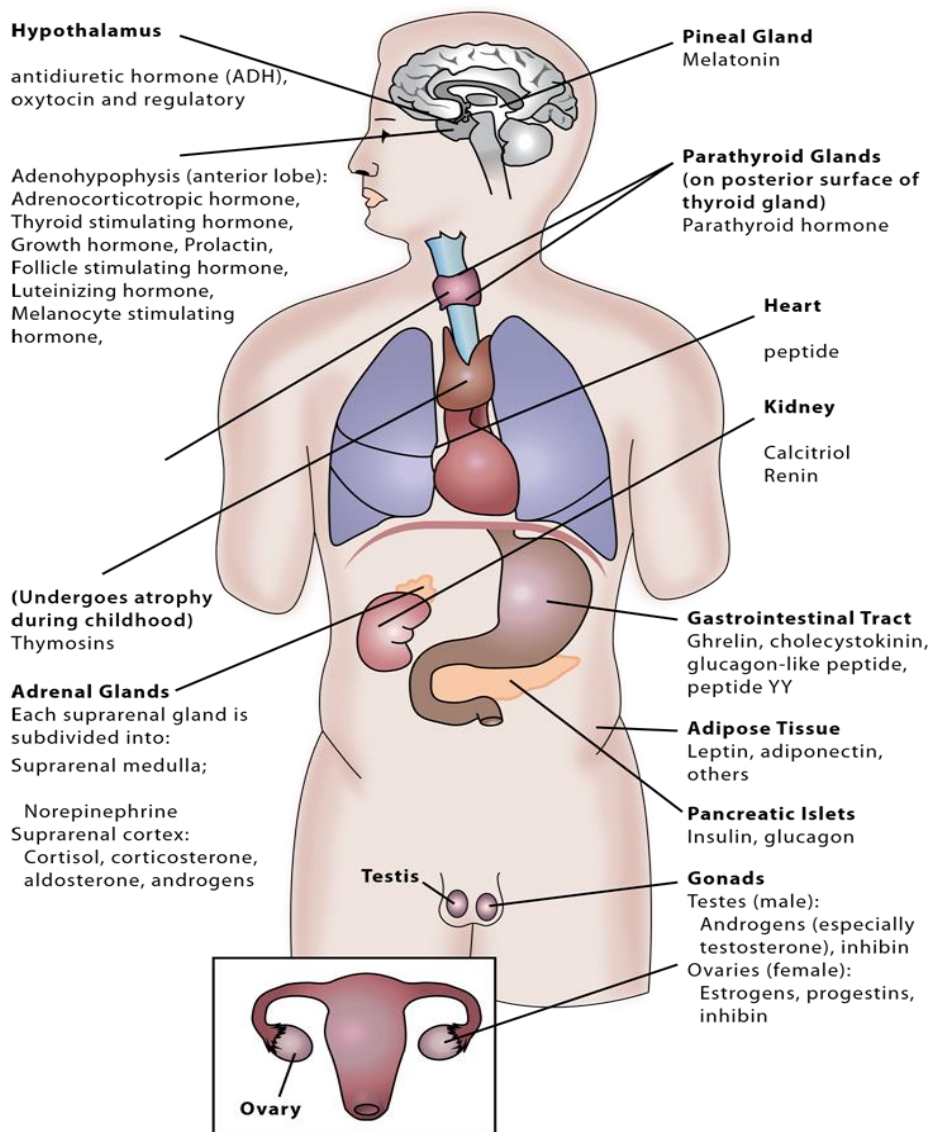
Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία αυτών των ευρημάτων για την υγεία των νεογνών και τις συνέπειες που θα μπορούσε να έχει αυτό στη ζωή των ενηλίκων, πρέπει να υιοθετηθούν οι κατάλληλες πολιτικές σε παγκόσμια κλίμακα για τη μείωση των εκπομπών καθώς και στρατηγικές για την πρόληψη της έκθεσης σε επιβλαβή επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης .

Ωστόσο υπήρχαν και κάποιες μελέτες που δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση μεταξύ ατμοσφαιρικής ρύπανσης και κυοφορίας. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στους μητρικούς παράγοντες, στις καθημερινές δραστηριότητες, στο περιβάλλον, καθώς και σε διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης, οι οποίες οδηγούν σε κάποια απόκλιση μεταξύ των δεδομένων περιβαλλοντικής παρακολούθησης της συγκέντρωσης των ατμοσφαιρικών ρύπων και του επιπέδου ατομικής έκθεσης του υποκειμένου της μελέτης.

4. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ

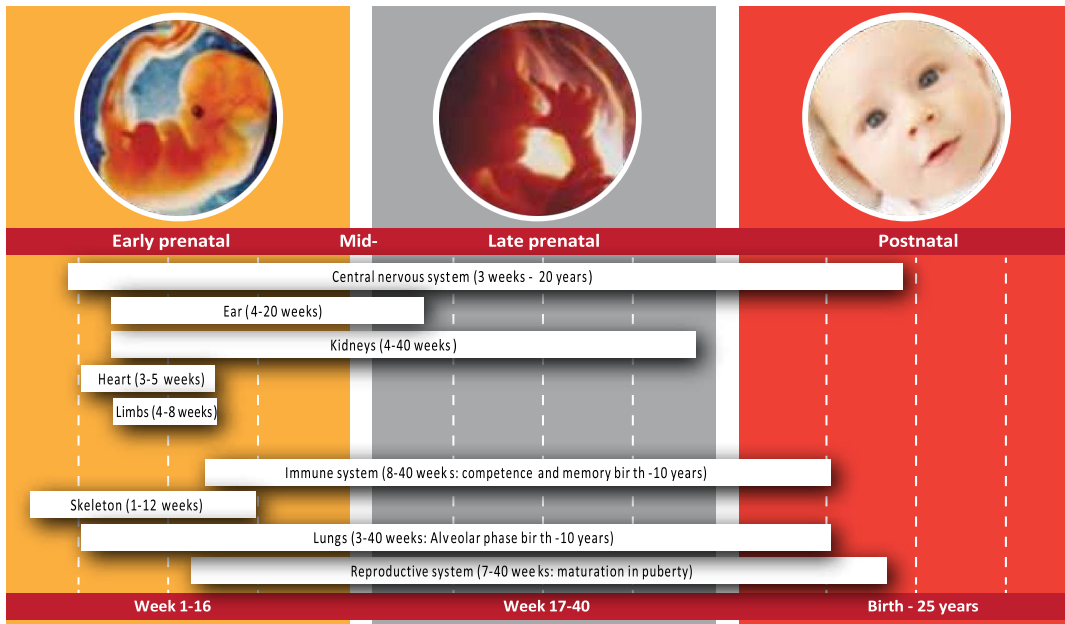
Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι χημικά, ή χημικά μείγματα, που παρεμβαίνουν και παρεμποδίζουν με κάποιο τρόπο την ορμονική δράση και με τον τρόπο αυτό μπορούν να μεταβάλλουν την ενδοκρινική λειτουργία έτσι ώστε να οδηγούν σε αρνητικές επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπου και της άγριας πανίδας (WHO, 2012), (Kim *et al.*, 2019).

Για να κατανοήσουμε την ενδοκρινική διαταραχή, πρέπει να κατανοήσουμε τα βασικά χαρακτηριστικά του ενδοκρινικού συστήματος, το οποίο αποτελείται από πολλούς ιστούς που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Είναι υπεύθυνο για έναν μεγάλο αριθμό διαδικασιών στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων των πρώιμων διεργασιών, όπως η κυτταρική διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και ο σχηματισμός οργάνων, καθώς και οι περισσότερες λειτουργίες ιστών και οργάνων σε όλη την ενηλικίωση (WHO, 2012).



Εικόνα 11. Επισκόπηση του ενδοκρινικού συστήματος. Το σχήμα δείχνει ενδοκρινούς αδένες και μερικά παραδείγματα ορμονών που παράγονται (WHO, 2012).

Μια ορμόνη είναι ένα μόριο που παράγεται από έναν ενδοκρινικό αδένα που ταξιδεύει μέσω του αίματος για να παράγει σε μακρινά κύτταρα και ιστούς μέσω ολοκληρωμένων σύνθετων αλληλοεπιδρώντων οδών σηματοδότησης που συνήθως περιλαμβάνουν υποδοχείς ορμονών. Υπάρχουν πάνω από 50 διαφορετικές ορμόνες και μόρια που σχετίζονται με ορμόνες (κυτοκίνες και νευροδιαβιβαστές) στους ανθρώπους που ενσωματώνουν και ελέγχουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του σώματος μεταξύ των ιστών και των οργάνων καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους (WHO, 2012).



Εικόνα 12. Ευαίσθητα παράθυρα ανάπτυξης. Κάθε ιστός έχει ένα συγκεκριμένο παράθυρο κατά την ανάπτυξη όταν διαμορφώνεται. Αυτό είναι το ευαίσθητο παράθυρο για τις επιδράσεις των EDC (WHO, 2012).

Ένα υγιές ενδομήτριο περιβάλλον είναι θεμελιώδες για τη βέλτιστη εμβρυϊκή ανάπτυξη λόγω της ταχύτητας του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, του επιγενετικού προγραμματισμού και πολλές άλλες αναπτυξιακές διαδικασίες που χαρακτηρίζουν την εγκυμοσύνη. Κατά τη διάρκεια αυτού του ευαίσθητου παραθύρου, οι δυσμενείς εκθέσεις επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου και αναφέρεται να έχει μια βαθιά επίδραση στην υγεία καθ' όλη τη διάρκεια ζωής (Buck Louis *et al.*, 2018)

Τα διάφορα συστήματα που επηρεάζονται από τα EDC πιθανώς περιλαμβάνουν όλα τα ορμονικά συστήματα και κυμαίνονται από αυτά που ελέγχουν την ανάπτυξη και λειτουργία των αναπαραγωγικών οργάνων στους ιστούς και τα όργανα που ρυθμίζουν το μεταβολισμό και την κορεσμό. Οι επιδράσεις στα συστήματα αυτά μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία, υπογονιμότητα ή μειωμένη γονιμότητα, δυσκολίες μάθησης και μνήμης, διαβήτη ενηλίκων ή καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και μια ποικιλία άλλων ασθενειών (WHO, 2012), (Yang *et al.*, 2019).

Τα EDC είναι μόρια, φυσικά ή συνθετικά, που παρεμποδίζουν το ενδοκρινικό δίκτυο των σπονδυλωτών, προκαλώντας δυσμενή ρύθμιση των ορμονικά ελεγχόμενων φυσιολογικών παραμέτρων ή λειτουργιών. Αυτή η παρεμβολή μπορεί να συμβεί μέσω διαφορετικών μηχανισμών

είτε άμεσα με δέσμευση στον υποδοχέα ορμόνης είτε έμμεσα με αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης ενδογενών ορμονών:

- η πιο άμεση είναι η αλληλεπίδραση των EDC με έναν υποδοχέα ορμόνης που οδηγεί είτε σε διέγερση είτε σε αναστολή της κυτταρικής οδού κάτωθεν ρεύματος σε κύτταρα στόχους.
- ή οι ενδογενείς συγκεντρώσεις δραστικής ορμόνης μπορούν να επηρεαστούν από την διέγερση ή την αναστολή είτε της σύνθεσης είτε της αποδόμησης ή της διαθεσιμότητάς τους (WHO, 2012), (Combarbous, 2017).

Δεν είναι δυνατόν να είμαστε απολύτως βέβαιοι ότι μια συγκεκριμένη έκθεση προκαλεί μια συγκεκριμένη νόσο ή δυσλειτουργία λόγω της πολυπλοκότητας τόσο των εκθέσεων όσο και της αιτιολογίας της νόσου καθ' όλη τη διάρκεια ζωής (WHO, 2012).

Αναπαραγωγική / ενδοκρινική : καρκίνος του μαστού/προστάτη (Shekhar *et al.*, 2017), ενδομητρίωση, υπογονιμότητα, διαβήτης / μεταβολικό σύνδρομο, πρόωρη εφηβεία, παχυσαρκία

Ανοσοποιητικό / αυτοάνοσο: ευαισθησία στις λοιμώξεις, αυτοάνοσο νόσημα

Καρδιοπνευμονία : άσθμα, καρδιακές παθήσεις / υπέρταση, εγκεφαλικό

Εγκέφαλος / νευρικό σύστημα: ασθένεια Alzheimer, νόσος του Πάρκινσον, μαθησιακές δυσκολίες (WHO, 2012),(Kim *et al.*, 2019)

Τα δεδομένα για τα ζωικά μοντέλα και τα ανθρώπινα αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν την ιδέα ότι η έκθεση σε EDC κατά την ανάπτυξη του εμβρύου και την εφηβεία παίζει ρόλο στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αναπαραγωγικών νοσημάτων, καρκίνων σχετιζόμενων με ενδοκρινικές διαταραχές, προβλημάτων συμπεριφοράς και μάθησης, συμπεριλαμβανομένης της ADHD, μολύνσεων, άσθματος ίσως η παχυσαρκία και ο διαβήτης στους ανθρώπους (WHO, 2012).

Μια σημαντική αύξηση των προβλημάτων αναπαραγωγής σε ορισμένες περιοχές του κόσμου κατά τις τελευταίες δεκαετίες δείχνει τον ισχυρό ρόλο των άγνωστων περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία της νόσου (WHO, 2012).

Η φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου του εμβρύου συμβάλλει αποφασιστικά στην ομαλή ανάπτυξη και εξέλιξη ορισμένων ζωτικών συστημάτων του οργανισμού. Οι χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDC), οι οποίες μιμούνται ή αποκλείουν τις φυσικές ορμόνες, ενδέχεται να παρεμβαίνουν και να επηρεάζουν την ανάπτυξη. Οι εκθέσεις με EDC έχουν συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά νευροαναπνευστικών διαταραχών, δυσλεξία, νοητική καθυστέρηση, ADHD και αυτισμό. Σε πολλές χώρες, αυτοί οι τύποι διαταραχών τώρα επηρεάζουν το 5-10% των γεννηθέντων μωρών (WHO, 2012). Συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας, της καθυστέρησης ενδομήτριας ανάπτυξης (Yang *et al.*, 2019), σύνδρομο δυσγενεσίας, υποτροπιάζουσες αποβολές και χαμηλό βάρος γέννησης (Shekhar *et al.*, 2017).

Ο επιπολασμός του παιδιατρικού άσθματος έχει υπερδιπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια και αποτελεί πλέον την κύρια αιτία νοσηλείας παιδιών και απουσία από το σχολείο. Ορισμένες γενετικές ανωμαλίες, όπως αυτές των αρσενικών αναπαραγωγικών οργάνων (π.χ. αποτυχία των όρχεων να κατέβουν στο όσχεο), βρίσκονται σε άνοδο. Οι επιπτώσεις της παιδιατρικής λευχαιμίας

και του καρκίνου του εγκεφάλου έχουν αυξηθεί, όπως και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου των όρχεων (WHO, 2012).

Όλες αυτές οι πολύπλοκες μη μεταδοτικές ασθένειες έχουν τόσο γενετική όσο και περιβαλλοντική συνιστώσα και, καθώς οι αυξήσεις της επίπτωσης και του επιπολασμού δεν μπορούν να οφείλονται αποκλειστικά στη γενετική, είναι σημαντικό να επικεντρωθεί η κατανόηση της συμβολής του περιβάλλοντος σε αυτά οι τάσεις χρόνιων ασθενειών στους ανθρώπους (WHO, 2012).

Οι ορμόνες και τα EDC που μεταβάλλουν τις δράσεις των ορμονών μπορούν να δράσουν ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου, της νηπιακής ηλικίας, της πρώιμης παιδικής ηλικίας, της εφηβείας, της ενηλικίωσης και της γήρας. Η χρονική στιγμή της δράσης ορμόνης ή EDC συχνά καθορίζει τη δύναμη του αντίκτυπού τους (WHO, 2012).

Αντίθετα, η έκθεση σε ορμόνες ή EDC κατά την ανάπτυξη (στην μήτρα και την παιδική ηλικία και την πρώιμη παιδική ηλικία στους ανθρώπους) μπορεί να έχει μόνιμες επιδράσεις εάν η έκθεση εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου κατά την οποία αναπτύσσεται ένας συγκεκριμένος ιστός (WHO, 2012). Αυτές οι επιπτώσεις μπορεί να γίνουν ορατές μόνο δεκαετίες αργότερα. Αυτό ονομάζεται προγραμματισμός ανάπτυξης. Ορμόνες ελέγχουν την κανονική ανάπτυξη ιστών από το γονιμοποιημένο σπέρμα και το ωάριο στο πλήρως ανεπτυγμένο έμβρυο. Δεδομένου ότι ορισμένοι ιστοί συνεχίζουν να αναπτύσσονται μετά τον τοκετό - όπως ο εγκέφαλος και το αναπαραγωγικό σύστημα - η ευαίσθητη περίοδος για αυτούς τους ιστούς επεκτείνεται, μερικές φορές για δεκαετίες μετά τη γέννηση (WHO, 2012).

Μερικά EDC παράγουν αποτελέσματα που μπορούν να διασχίσουν γενιές (διαγενεακές επιδράσεις), έτσι ώστε η έκθεση μιας έγκυος μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την ανάπτυξη των απογόνων της αλλά και τους απογόνους τους επί αρκετές γενιές. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση των επιπέδων ασθένειας που βλέπουμε σήμερα θα μπορούσε εν μέρει να οφείλεται σε εκθέσεις των παππούδων μας σε EDC και τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να αυξηθούν σε κάθε γενιά λόγω τόσο της διαγονιδιακής μετάδοσης του τροποποιημένου προγραμματισμού και συνεχιζόμενη έκθεση σε γενιές (Shekhar *et al.*, 2017), (WHO, 2012).

Από το 2002, ένας μεγάλος αριθμός χημικών ουσιών, εκτός των POPs, έχουν αναγνωριστεί ως EDC και περιλαμβάνουν χημικά που έχουν πολύ διαφορετικές ιδιότητες και πηγές στο περιβάλλον σε σύγκριση με τους POPs. Ορισμένα EDC βρίσκονται σε μια μεγάλη ποικιλία υλικών, προϊόντων, αντικειμένων και αγαθών. Αυτοί μπορεί επίσης να είναι υποπροϊόντα που σχηματίζονται κατά την κατασκευή ή την καύση αποβλήτων. Αυτές οι χημικές ουσίες υποβάλλονται επίσης σε βιολογικούς και περιβαλλοντικούς μετασχηματισμούς που μπορεί να σχηματίσουν άλλα EDC (WHO, 2012).

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι χημικές ουσίες (φυσικές ή συνθετικές), οι οποίες παρεμβαίνουν στην ομαλή λειτουργία του ορμονικού συστήματος, επηρεάζοντας τη δράση, τη σύνθεση, το μεταβολισμό και την απέκκριση των ορμονών. Ως ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορεί να δράσουν προϊόντα της χημικής βιομηχανίας (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

- όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (polychlorinated biphenyls, PCBs) (έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μονωτικά υλικά),

- τα πολυβρωμιούχα διφαινύλια (polybrominated biphenyls, PBBs) (έχουν χρησιμοποιηθεί ως επιβραδυντικά ανάφλεξης σε ηλεκτρικές συσκευές και πλαστικά),
- οι διοξίνες,
- τα πλαστικά, όπως η δισφαινόλη-A (BPA) (χρησιμοποιούνται σε πλαστικά μπιμπερό, μπουκάλια νερού, κουτιά αναψυκτικών κ.λπ.),
- οι πλαστικοποιητές, όπως οι φθαλικές ενώσεις(χρησιμοποιούνται σε παιδικά παιχνίδια, προϊόντα περιποίησης, συσκευασίες τροφίμων κ.λπ.),
- τα φυτοφάρμακα (όπως το DDT και ο μεταβολίτης του το DDE),
- ορισμένα φάρμακα όπως η diethylstilbestrol
- τα φυτοοιστρογόνα
- και τα βαρέα μέταλλα (WHO, 2012), (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, είχαν προταθεί 564 χημικές ουσίες ως ύποπτα EDC, τα 147 αξιολογήθηκαν από ειδικούς εμπειρογνώμονες ως πιθανοί διαταράκτες όμως σαφείς ενδείξεις παρατηρήθηκαν μόνο για 66 ουσίες.

R	CASNR	Name	HPV/pers	EC O	HU M	T otal	Conc ern
11	12789-03-6	Chlordane	Highly Pers	2	1	1	High
12	57-74-9	Chlordane (cis- and trans-)	Highly Pers	2	1	1	High
20	143-50-0	Kepon = Chlordecone	Highly Pers	2	1	1	High
21	2385-85-5	Mirex	Highly Pers	2	1	1	High
24	8001-35-2	Toxaphene = Camphechlor	Highly Pers	2	1	1	High
42	50-29-3	DDT (technical) = clofenotane	HPV	1	1	1	High
56	50-29-3	p,p'-DDT = clofenotane	HPV	1	1	1	High
57	3563-45-9	Tetrachloro DDT = 1,1,1,2-Tetrachloro2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane	Highly Pers	1	2	1	High
63	50471-44-8	Vinclozolin	HPV	3	1	1	High
66	12427-	Maneb	HPV	3	1	1	High

9	38-2						
7 0	137-42- 8	Metam Natrium	HPV	3	1	1	High
7 3	137-26- 8	Thiram	HPV	3	1	1	High
7 4	12122- 67-7	Zineb	HPV	3	1	1	High
7 8	58-89-9	Gamma-HCH = Lindane	HPV	2	1	1	High
8 7	330-55- 2	Linuron (Lorox)	HPV	3	1	1	High
1 42	1912- 24-9	Atrazine	HPV	2	1	1	High
1 63	34256- 82-1	Acetochlor	HPV	3	1	1	High
1 64	15972- 60-8	Alachlor	HPV	2	1	1	High
1 91	100-42- 5	Styrene	HPV	3	1	1	High
1 98	118-74- 1	Hexachlorobenzene = HCB	HPV	3	1	1	High
2 70	85-68-7	Butylbenzylphthalate (BBP)	HPV	3	1	1	High
2 79	117-81- 7	Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) = Diocylphthalate (DOP)	HPV	3	1	1	High
2 86	84-74-2	Di-n-butylphthalate (DBP)	HPV	3	1	1	High
3 26	80-05-7	2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propan = 4,4'isopropylidenediphenol = Bisphenol A	HPV	1	1	1	High
3 96	1336- 36-3	PCB	Pers.		1	1	High
4 08	35065- 27-1	PCB153	Pers.		1	1	High
4 10	32774- 16-6	PCB169	Pers.		1	1	High
4 17	2437- 79-8	PCB47	Pers.		1	1	High
4 22	32598- 13-3	PCB77	Pers.		1	1	High

4 27	53469- 21-9	Aroclor 1242	Highly Pers		1	1	High
4 28	12672- 29-6	Aroclor 1248	Pers.		1	1	High
4 29	11097- 69-1	Aroclor 1254	Highly Pers		1	1	High
4 30	11096- 82-5	Aroclor 1260	Pers.		1	1	High
4 38	59536- 65-1	PBBs = Brominated Biphenyls (mixed group of 209 Congeners)	Pers.		1	1	High
4 67	40321- 76-4	1,2,3,7,8 Pentachlorodibenzodioxin	Pers.		1	1	High
4 72	No CAS 140	2,3,7,8 Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)	Pers.		1	1	High
4 87	57117- 31-4	2,3,4,7,8 Pentachlorodibenzofuran	Pers.		1	1	High
5 25	688-73- 3	Tributyltin	Metal	1	2	1	High
5 18	85409- 17-2	Stannane, tributyl-, mono(naphthenoyloxy	Metal	1	2	1	High
5 19	24124- 25-2	Stannane, tributyl[(1-oxo-9,12- octadecad	Metal	1	2	1	High
5 20	3090-35- 5	Stannane, tributyl[(1-oxo-9- octadecenyl)	Metal	1	2	1	High
5 21	26239- 64-5	Stannane, tributyl[[[1,2,3,4,4a,4b,5,6,1	Metal	1	2	1	High
5 22	1983-10- 4	Stannane, tributylfluoro-	Metal	1	2	1	High
5 24	2155-70- 6	Tributyl[(2-methyl-1-oxo- 2propenyl)oxy]stannane	Metal	1	2	1	High
5 28	No CAS 099	Tributyltin carboxylate	Metal	1	2	1	High
5 29	26636- 32-8	Tributyltin naphthalate	Metal	1	2	1	High
5 30	No CAS 101	Tributyltin polyethoxylate	Metal	1	2	1	High
5 31	2279-76- 7	Tri-n-propyltin (TPrT)	Metal	1	3	1	High
5	No CAS	Triphenyltin	Metal	1	3	1	High

32	051						
5 09	900-95-8	Fentin acetate	Metal	1	3	1	High
5 36	95-76-1	3,4-Dichloroaniline	HPV	1	2	1	High
5 60	108-46-3	Resorcinol	HPV	3	1	1	High
1 41	61-82-5	Amitrol = Aminotriazol	HPV	3	1	1	Medium
1 82	1836-75-5	Nitrofen	HPV	3	1	1	Medium
2 16	140-66-9	4-tert-Octylphenol=1,1,3,3-Tetramethyl-4-butylphenol	HPV	1	1	1	Medium
2 54	25154-52-3	Phenol, nonyl-	HPV	1	1	1	Medium
5 23	1461-25-2	Tetrabutyltin (TTBT)	HPV/ Metal	1	2	1	Low
5 38	99-09-04	Nitrotoluene	HPV	3	1	1	Low

Πίνακας 1. Κατάλογος 66 ουσιών με ταξινόμηση υψηλής, μεσαίας ή χαμηλής έκθεσης (Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2019)

Αντιλαμβανόμαστε ότι οι πηγές έκθεσης από ενδοκρινικούς διαταράκτες είναι πολλές με πολύπλοκες επιδράσεις, καθώς υπάρχουν σε ποικιλία στην καθημερινότητα μας.

Το σημαντικότερο όλων είναι ότι η έκθεση στις χημικές αυτές ουσίες κατά την ενδομήτρια ζωή ή και κατά τη γαλουχία συσχετίστηκε με επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας και του δείκτη ευφυΐας στα παιδιά (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

Αφού απελευθερωθούν στο περιβάλλον, οι πιο ανθεκτικές χημικές ουσίες μπορούν να μεταφερθούν με ρεύματα αέρα και νερού σε απομακρυσμένες τοποθεσίες και πολλοί μπορούν να βιομηχανοποιηθούν μέσω ιστών τροφίμων σε υψηλά επίπεδα στον άνθρωπο και σε άλλους κορυφαίους θηρευτές. Άλλες χημικές ουσίες έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής στο περιβάλλον, αλλά απελευθερώνονται τακτικά σε λύματα, σε γεωργικές απορροές ή σε αστικά περιβάλλοντα, με αποτέλεσμα υψηλά περιβαλλοντικά επίπεδα κοντά στις πηγές (WHO, 2012).

Κάποιες φορές, μπορεί να μεσολαβήσει μεγάλο χρονικό διάστημα από την στιγμή έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες μέχρι να εμφανιστούν συμπτώματα μέχρι και αρκετά χρόνια αργότερα (Κούστα και Μαστοράκος, 2012), (Shekhar *et al.*, 2017).

Η έκθεση του ανθρώπου σε EDC συμβαίνει μέσω της κατάποσης τροφής, σκόνης και νερού, μέσω της εισπνοής αερίων και σωματιδίων στον αέρα και μέσω της δερματικής πρόσληψης (Kim *et al.*, 2019). Ενώ στο αναπτυσσόμενο έμβρυο η μεταφορά EDC μέσω του πλακούντα και στους

απογόνους από το μητρικό γάλα (WHO, 2012), (Κούστα και Μαστοράκος, 2012). Το έμβρυο εκτίθεται συνεχώς σε αυτές τις χημικές ουσίες καθώς εκκρίνονται μέσω εμβρυϊκών υγρών στο αμνιακό υγρό που περιβάλλει το έμβρυο. Ενώ η μητέρα μπορεί να έχει εκτεθεί σε αυτές τις ενώσεις σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης κατά τη διάρκεια της ζωής, αυτές οι ενώσεις τείνουν να είναι ιδιαίτερα λιπόφιλες και συσσωρεύονται σε αποθέματα λίπους του σώματος (Shekhar *et al.*, 2017).

4.1 ΦΘΑΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Οι φθαλικές ενώσεις είναι μια μεγάλη ομάδα ενώσεων που χρησιμοποιούνται ως υγροί πλαστικοποιητές που βρίσκονται σε μια ευρεία γκάμα προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων πλαστικών, επικαλύψεων, καλλυντικών και ιατρικών σωληνώσεων και λειτουργούν ως EDC . Αυτές οι ενώσεις εισήχθησαν για πρώτη φορά ως πρόσθετα στην παραγωγή πλαστικών στη δεκαετία του 1920 . Επειδή δεν δεσμεύονται χημικά στο πλαστικό, οι φθαλικές ενώσεις μπορούν να διέλθουν στο περιβάλλον. Επιπλέον, μια ποικιλία καταναλωτικών προϊόντων χρησιμοποιεί διάφορες φθαλικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων προϊόντων προσωπικής φροντίδας, ιατρικών σωληνώσεων, υλικών βινυλίου και παιχνιδιών (Gore *et al*, 2015), (Annamalai et Namasivayam, 2015). Οι δυννητικοί μηχανισμοί με τους οποίους οι φθαλικές ενώσεις μπορεί να επηρεάσουν το έμβρυο είναι άγνωστοι.

Η έκθεση σε αρουραίους από τη 14η ημέρα της κύησης έως την 3η ημέρα της γαλουχίας οδήγησε σε ατροφία των όρχεων, εμβρυϊκό θάνατο, μειωμένο μέγεθος νεογνών. Ενώ η έκθεση σε φθαλικές ίνες συσχετίστηκε με απώλεια εγκυμοσύνης (Annamalai et Namasivayam, 2015).

Αναλύθηκαν τριάντα δύο μεταβολίτες φθαλικού άλατος και από αυτούς οι δέκα μεταβολίτες (MEP, MiBP, MnBP, MHBP, MEHP, MECPP, MCMHP, MiNP, MCiOP και MiDP) που αντιπροσωπεύουν έξι διαφορετικές φθαλικές διεστέρες μετρήθηκαν σε επίπεδα ανίχνευσης σε περισσότερα από τα μισά δείγματα ορού (Assens *et al.*, 2019).

Οι κυριότερες φθαλικές ενώσεις είναι: mono-n-butyl phthalate (MnBP), mono-ethyl phthalate (MBzP) , mono-methyl phthalate MMP, mono-ethyl phthalate (MEP), mono-cyclo-hexyl phthalate (MCHP), mono-isononyl phthalate (MiNP), mono-(3-carboxypropyl) phthalate (MCP), mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), mono-(2-ethyl-5-oxo-hexyl) phthalate (MEOHP) (Kim *et al.*,2019).

Σε μια μελέτη γεννήσεων, τα επίπεδα ούρων στα MBP και MBzP συσχετίστηκαν με πρόωρο τοκετό. Παρομοίως, σε μια μελέτη 311 γυναικών από την Αφρική ή τη Δομινικανή από τη Νέα Υόρκη, τα επίπεδα MEHP στα ούρα συσχετίστηκαν με τη μικρότερη ηλικία κύησης, κατά μέσο όρο 5 ημέρες λιγότερα μεταξύ των γυναικών με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις MEHP (Gore *et al.*, 2015).

Το MEHP, MECPP, MBP, μονο-93-καρβοξυπροπυλ φθαλικό άλας και οι συνολικοί μεταβολίτες DEHP συσχετίστηκαν με αυξημένες πιθανότητες πρόωρου τοκετού. Είναι πιθανόν η έκθεση σε φθαλικές ενώσεις να επηρεάσει τη λειτουργία του πλακούντα και η μεταβληθείσα λειτουργία του πλακούντα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Η δυνατότητα αυτή υποστηρίζεται από μελέτες που δείχνουν ότι οι γονικές φθαλικές εκθέσεις στον άνθρωπο σχετίζονται με μειωμένη έκφραση γονιδίων που απαιτούνται για την τροφοβλάστη, τη διαφοροποίηση και τη στεροειδογένεση του πλακούντα (Gore *et al.*, 2015).

Ο φθαλικός εστέρας (MEHP) προκαλεί μια ανισορροπία του λιπαρού οξέος που παίζει ρόλο για τον φυσιολογικό πλακούντα και την ανάπτυξη του εμβρύου και γενικά τις διαταραχές στην εγκυμοσύνη (Yang *et al.*, 2019).

4.2 ΔΙΦΑΙΝΥΛΙΑ

Τα πολυβρωμιωμένα διφαινύλια (PBB s), είναι μια ομάδα κατασκευασμένων χημικών ουσιών που αποτελούνται από πολυαλογονωμένα παράγωγα ενός πυρήνα διφαινυλίου . Τα ανάλογά τους χλωρίου είναι τα PCB . Η έκθεση σε πολυβρωμιωμένα διφαινύλια PBBs συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως λόγω της ελαττωμένης σύνδεσης της T4 με την τρανσθυρετίνη. Δεν υπάρχουν στον άνθρωπο, πολλές κλινικές παρατηρήσεις. Η έκθεση σε PBBs, από την κατανάλωση ψαριών, συσχετίστηκε με υψηλά επίπεδα T4, χαμηλά επίπεδα T3 και αυξημένο ποσοστό αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, ενώ σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση με την TSH (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) είναι αρωματικά, συνθετικά χημικά που χρησιμοποιούνται εμπορικά από το 1929 ως μονωτικά ρευστά σε μετασχηματιστές, πυκνωτές και ως πλαστικοποιητές σε ανοιχτά συστήματα που περιλαμβάνουν μη ορυκτά οικοδομικά υλικά όπως κόλλες, σφραγίδες, πλακάκια οροφής, χρώματα. Οι χημικές αυτές ουσίες διαπερνούν τον πλακούντα και ανιχνεύονται στον ομφάλιο λώρο (Κούστα και Μαστοράκος, 2012). Η έκθεσή στην πρόωμη εγκυμοσύνη παρουσιάζουν χαμηλότερο βάρος γέννησης, μικρότερη περιφέρεια κεφαλής, μεταβολές στην ομοιόσταση της θυρεοειδικής ορμόνης, μειωμένη ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να καταπολεμήσει τις κοινές λοιμώξεις (όπως η γρίπη, ο ιός Reo και ο ιός του έρπητα), μειώθηκε η παραγωγή τεστοστερόνης σε άνδρες, αυξημένη προγεστερόνη στα θηλυκά (Annamalai et Namasivayam, 2015).

Κατά την ενδομήτρια ζωή ή και κατά τη γαλουχία η έκθεση σε αυτές τις ουσίες έχει συσχετιστεί με την επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας και του δείκτη ευφυΐας στα παιδιά. Το 1970 απαγορεύτηκε η παραγωγή σε κάποιες χώρες, ωστόσο η ρύπανση είναι μεγάλη. Τα PCBs επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία εξαιτίας της ομοιότητας της χημικής της δομής με τις θυρεοειδικές ορμόνες. Σε πειραματόζωα , η έκθεση με PCBs έχει συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα θυροξίνης χωρίς όμως να αυξάνεται η TSH , για τον άνθρωπο όμως δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Σε κάποιες μελέτες η έκθεση συσχετίστηκε με αυξημένο όγκο θυρεοειδούς, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και χαμηλότερα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών και υψηλότερα επίπεδα TSH. Στην εμβρυική ζωή (σε πειραματόζωα) παρατηρείται νευροτοξική δράση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια η απελευθέρωση κορτικοστερόνης μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα θεραπείας με PCB αλλά όχι στην ομάδα PBB (Gore *et al*, 2015).

4.3 ΔΙΣΦΑΙΝΟΛΗ Α (BPA):

Η δισφαινόλη Α (BPA), χρησιμοποιείται ευρέως σε καταναλωτικά προϊόντα. Χρησιμοποιείται στη χημική βιομηχανία για την παραγωγή πολυανθρακικών πλαστικών, εποξειδικών ρητινών (CD, DVD) και άλλων ρητινών τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως για πολυανθρακικά φιαλίδια και δοχεία, κονσέρβες τροφίμων και λευκά οδοντικά γεμίσματα και στεγανωτικά. Η δισφαινόλη Α (BPA) είναι ένας πλαστικοποιητής που δεν απαντά μόνο στον πλακούντα, αλλά επίσης στον μητρικό ορό, στα ούρα, και στο μητρικό γάλα (Yang *et al.*, 2019), (Shekhar *et al.*, 2017). Η έκθεση σε BPA είναι σχεδόν πανταχού παρούσα λόγω της εκτεταμένης παρουσίας στον αέρα, το έδαφος, το νερό και τα τρόφιμα μέσω διαφόρων οδών έκθεσης στην καθημερινή ζωή, συμπεριλαμβανομένης της εισπνοής και της δερματικής επαφής.

Οι τοξικές επιδράσεις της BPA, ειδικά σε ευάλωτες έγκυες γυναίκες και ευάλωτα έμβρυα, έχουν διερευνηθεί και αναγνωριστεί όλο και περισσότερο, καθιστώντας τις απαγορευμένες στις ΗΠΑ, τον Καναδά και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Επί του παρόντος, τα αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την έκθεση σε BPA και την πρόωρη γέννηση (PTB) ή την ηλικία κύησης είναι αμφιλεγόμενες (Huang *et al.*, 2019). Στα κονσερβοποιημένα τρόφιμα όπως οι σούπες, τα ζυμαρικά και τα λαχανικά, η BPA απομακρύνεται από το μεταλλικό δοχείο μέσα στο φαγητό και δημιουργεί ιδιαίτερους κινδύνους για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και τα μικρά παιδιά. Η έκθεση του ανθρώπινου BPA στην κατανάλωση κονσερβών εκτιμάται σε 6,6 μg / άτομο / ημέρα (Jalal *et al.*, 2018)

Σύμφωνα με έρευνα από Kuroda *et al.*, 2003, το BPA που χορηγείται από το στόμα θα μπορεί εύκολα να διασχίσει τον φραγμό του πλακούντα και να εισέλθει στο έμβρυο σε πειράματα με ζώα. Αναφέρθηκε ότι η έκθεση του εμβρύου σε BPA στη μήτρα προκάλεσε υπερτροφία του προστάτη και μείωση της παραγωγής σπέρματος για τα αρσενικά ποντίκια και την πρόωρη εφηβική εφηβεία για τα θηλυκά ποντίκια. Επισημάνθηκαν επίσης οι επιδράσεις της BPA στην ανάπτυξη του εγκεφάλου των αρουραίων στους απογόνους. Το BPA προκαλεί δυσμενείς βιολογικές επιδράσεις ακόμα και σε χαμηλά επίπεδα, ειδικά στο έμβρυο, επειδή οι ορμόνες του φύλου διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξή του.

Το BPA χρησιμοποιείται στην κατασκευή πλαστικών πολυανθρακικών και εποξειδικές ρητίνες, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε CD και DVD, εισπράξεις μετρητών, πλαστικές φιάλες και εσωτερικές επικαλύψεις δοχείων. Προηγούμενες μελέτες αξιολόγησης της έκθεσης σε BPA στις έγκυες γυναίκες έχουν αναφέρει την παρουσία τους στο αίμα της μητέρας και του ομφάλιου λώρου, το αμνιακό υγρό, τους ιστούς του πλακούντα και το μητρικό γάλα.

4.4 ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

Στην πρώιμη ζωή, η έκθεση σε μέταλλα επηρεάζει τα νεφρά, τα οστά, και μπορεί να προκαλέσει καρδιαγγειακές παθήσεις και κάποιους τύπους καρκίνου. Η παρουσία μετάλλων όπως τα Cd, Pb και Hg στον πλακούντα είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες και έχει πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες σχετικά με τα αποτελέσματα του πλακούντα σε σύγκριση με άλλους τύπους EDC. Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες ότι το Cd που εισπνέεται μέσω του καπνού τσιγάρου συνδέεται με διαταραχές εγκυμοσύνης και ο συγκεκριμένος μηχανισμός δράσης του εντοπίστηκε επίσης μέσω μοντέλων τρωκτικών και *in vitro* μελέτες καλλιέργειας. Το Cd επάγει την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών σε πλακούντα ποντικού και ανθρώπινα τροφοβλαστικά κύτταρα. Το Cd αναστέλλει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση ανθρώπινων τροφοβλαστικών κυττάρων και παρεμποδίζει την κανονική δομή του πλακούντα αρουραίου. Οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις, ο πολλαπλασιασμός και η διείσδυση που ρυθμίζονται από το Cd στα τροφοβλαστικά κύτταρα μπορεί να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα και τελικά σε σοβαρές διαταραχές κατά την εγκυμοσύνη. Το Pb προκαλεί επίσης απόπτωση του πλακούντα και η λειτουργία των οργανιδίων συμπεριλαμβανομένων των μιτοχονδρίων και του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) επηρεάζεται επίσης από την Pb. Πρόσφατες μελέτες διερευνούν τους γενετικούς και επιγενετικούς μηχανισμούς με τους οποίους τα μέταλλα μπορούν να μεταβάλουν τις ιδιότητες των τροφοβλαστών. Έχει αναφερθεί ότι η προγεννητική έκθεση σε Cd ή Pb μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, με γενετική και επιγενετική ρύθμιση. Συνεπώς, πρέπει να δοθεί η δέουσα προσοχή στην έκθεση του μετάλλου στην πρώιμη εγκυμοσύνη (Yang *et al.*, 2019).

4.5 ΔΙΟΞΙΝΕΣ

Υπάρχουν περισσότεροι από 400 τύποι ενώσεων που σχετίζονται με τις διοξίνες, περίπου 30 από τα οποία είναι σημαντικά τοξικά για την ανθρώπινη υγεία, με το TCDD να είναι το πιο τοξικό.

Το TCDD είναι ένα οργανοχλωρίδιο που είναι προϊόν βιομηχανικών διεργασιών, όπως η λεύκανση χαρτιού, η τήξη και η παρασκευή ζιζανιοκτόνων και παρασιτοκτόνων. Το TCDD είναι λιπόφιλο και έχει μακρό χρόνο ημιζωής σε ανθρώπους και μεγάλα θηλαστικά (π.χ. φάλαινες, πολικές αρκούδες) των 7-11 ετών, γεγονός που το αναγκάζει να βιοσυσσωρεύεται στα ζώα και στο περιβάλλον (Gore *et al.*, 2015).

Οι διοξίνες και οι ομοιάζουσες με τις διοξίνες ενώσεις (DLCs) είναι από τους πλέον τοξικούς ρύπους που είναι γνωστοί. Αυτή η κατηγορία ενώσεων περιλαμβάνει διοξίνες ή πολυχλωριωμένες διβενζο-*p*-διοξίνες (PCDD), από τις οποίες 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-*p*-διοξίνη (TCDD) είναι η πλέον τοξική, πολυχλωριωμένα διβενζοφουράνια (PCDF) και μερικά πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB). Οι διοξίνες είναι παραπροϊόντα διαφόρων βιομηχανικών διεργασιών, όπως η τήξη και η παραγωγή ζιζανιοκτόνων και παρασιτοκτόνων (Iszatt *et al.*, 2016). Το TCDD ενεργεί ως τερατογόνο, εμβρυοτοξίνη και καρκινογόνο ουσία είναι γνωστός ενδοκρινικός διαταράκτης σε εργαστηριακά είδη (Hutz *et al.* 2006).

Η νομοθεσία έχει περιορίσει την περιβαλλοντική απελευθέρωση αυτών των ρύπων, υπάρχουν όμως στο περιβάλλον και θα παραμείνουν για κάποιο χρονικό διάστημα εξαιτίας της βιομάζας, της βιοσυσσωρεύσεως και του μεγάλου χρόνου ημιζωής (Iszatt *et al.*, 2016).

Παραπάνω από το 90% της ανθρώπινης έκθεσης είναι μέσω τροφής. Τα βρέφη εκτίθενται μέσω συγκεντρώσεων αίματος σε μήτρα και μέσω μητρικού γάλακτος και τροφής κατά τη βρεφική ηλικία. Κατά τη διάρκεια του θηλασμού, εκτίθενται σε συγκεντρώσεις 10-20 φορές υψηλότερες από τις συνιστώμενες συγκεντρώσεις έκθεσης (Iszatt *et al.*, 2016).

Οι διοξίνες αποτελούν πρωτίστως ανησυχία για την υγεία ως ανθρώπινα καρκινογόνα, ωστόσο, αξιοσημείωτες παρουσιάζονται και οι ιδιότητες ενδοκρινικής διαταραχής τους, ιδιαίτερα σε χαμηλές εκθέσεις. Πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι διοξίνες προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές, όπως οι επιδράσεις στην λειτουργία του θυρεοειδούς, την ινσουλίνη και την ανάπτυξη. Η κατεύθυνση της επίπτωσης στην ανάπτυξη, ωστόσο, δεν είναι απολύτως σαφής. Για παράδειγμα, *in vitro*, η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων αναστέλλεται από το TCDD. Η περιγεννητική έκθεση των διοξινών είχε μια σημαντική συνάφεια με μεγαλύτερη ανάπτυξη παιδιών και σημαντικά αυξημένο ΔΜΣ σε κορίτσια ηλικίας 7 ετών, αλλά όχι αγόρια. Ο αυξημένος ΔΜΣ οφειλόταν σε βάρος και όχι σε ύψος και αντιστοιχούσε σε αυξημένο κίνδυνο υπερβολικού βάρους (Iszatt *et al.*, 2016). Η αυξημένη έκθεση σε 2,3,7,8-TetraCDD συσχετίστηκε με μειωμένες κοινωνικο-συναισθηματικά όρια σε παιδιά ηλικίας 1 έτους. Επίσης η αυξημένη έκθεση 2,3,7,8-TetraCDD συσχετίστηκε με αυξημένα αυτιστικά χαρακτηριστικά, αναπτυξιακές διαταραχές, χαμηλότερη γνωστική ικανότητα. Μερικές υψηλές συγκεντρώσεις χλωριωμένης διοξίνης, όπως η Hexa-CDD ή η

Hepta-CDD, είναι πιο τοξικές στον άνθρωπο σε σύγκριση με τα 2,3,7,8-TetraCDD για τον δείκτη πνευματικής ανάπτυξης ή τον ψυχοκινητικό αναπτυξιακό δείκτη. Σε μια μελέτη παρακολούθησης των βρεφών που γεννήθηκαν από γυναίκες που κατανάλωσαν ψάρια μολυσμένα με PCB στη Λίμνη Michigan, τα ευρήματα περιλάμβαναν φτωχότερη μνήμη αναγνώρισης κατά την παιδική ηλικία, μικρότερες βαθμολογίες σε δοκιμασία IQ προσχολικής ηλικίας και φτωχότερες λεκτικές IQs και κατανόηση ανάγνωσης σε ηλικία 11. Ωστόσο στο Χονγκ Κονγκ, η νευρογνωστική λειτουργία σε 11χρονα παιδιά, όπως μετρήθηκαν με ψυχολογικές εξετάσεις, δεν συνδέονταν με προγεννητική έκθεση με διοξίνες (Pham The *et al.*, 2019).

Σε μια περιοχή της Ιταλίας το 1976, στο Σεβέζο έγινε ένα ατύχημα σε ένα εργοστάσιο της περιοχής όπου απελευθερώθηκαν μεγάλες ποσότητες διοξίνης στην ατμόσφαιρα. Σύμφωνα με την μελέτη, από το 1994 έως το 2005 μελετήθηκαν 481 παιδιά, των οποίων οι μητέρες είχαν εκτεθεί. Μετά την γέννα, σε διάστημα 72 ωρών, μετρήθηκε η TSH και βρέθηκε αυξημένη η μέση τιμή στα παιδιά των οποίων είχαν εκτεθεί σε σύγκριση τον πληθυσμό αναφοράς (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

4.6 ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ / ΠΑΡΑΣΙΤΟΚΤΟΝΑ

Τα φυτοφάρμακα είναι συνθετικά μόρια που αποσκοπούν να είναι τοξικά προς τους μύκητες, τα φυτά ή τα ζώα που είναι επιζήμιες για τις καλλιέργειες. Τα μυκητοκτόνα, τα ζιζανιοκτόνα και τα εντομοκτόνα έχουν αναπτυχθεί για να ελέγξουν όσο το δυνατόν πιο συγκεκριμένα αυτά τα παράσιτα για την προστασία των καλλιεργειών. Ωστόσο, αυτά τα φυτοφάρμακα μπορεί να είναι τοξικά για την ανθρώπινη και την άγρια πανίδα. Αυτά τα μόρια προορίζονται να είναι τοξικά, δεδομένου ότι στοχεύουν καταστρέφουν τους ζώντες οργανισμούς, αλλά επιλέγονται για να επηρεάσουν συγκεκριμένα βήματα σε οργανισμούς-στόχους που δεν υπάρχουν σε μη στοχευόμενους οργανισμούς. Σε μακροχρόνια χρήση τα ξενογενή μόρια μπορούν δυνητικά να δράσουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες (Combarous, 2017).

Μετά από αναλύσεις σε δείγματα αίματος της μητέρας και από τον ομφάλιο λώρο έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε οργανοχλωριωμένα παράγωγα συσχετίζεται με προβλήματα υγείας που μπορούν να εκδηλωθούν στην παιδική ηλικία, εφηβεία ή και ενήλικη ζωή (Πατελάρου και Βαρδαβάς, 2008) .

Η έκθεση κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων ανάπτυξης μπορεί να συνδεθεί με τις αναπαραγωγικές διαταραχές αργότερα στη ζωή (πρώιμη εφηβεία, μειωμένη γονιμότητα, ενδομητρίωση, δυσμενή έκβαση εγκυμοσύνης κλπ.), Ασθένειες που σχετίζονται με το θυρεοειδή, νευροαναπτυξιακές διαταραχές , καρκίνο του μαστού, του προστάτη και του ενδομητρίου, παχυσαρκία και διαβήτη (Pirard *et al.*, 2018). Επίσης παρατηρήθηκε μειωμένο μήκος γέννησης και περιφέρεια κεφαλής για συγκεκριμένα οργανοχλωριούχα παρασιτοκτόνα (Buck Louis *et al.*, 2018). Η επαγγελματική έκθεση της μητέρας σε παρασιτοκτόνα φαίνεται πως αυξάνει τον κίνδυνο παιδικής λευχαιμίας.

Σύμφωνα με τον ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ (ΕΕ) 2018/605 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ της 19ης Απριλίου 2018 τα φυτοφάρμακα δεν πρέπει :

1) να προκαλούν δυσμενείς επιδράσεις σε ανέπαφο οργανισμό ή τους απογόνους του οι οποίες συνίστανται σε μεταβολή της μορφολογίας, της φυσιολογίας, της αύξησης, της ανάπτυξης, της αναπαραγωγής ή της διάρκειας ζωής οργανισμού, συστήματος ή (υπο)πληθυσμού, η οποία μεταβολή έχει ως αποτέλεσμα υποβάθμιση της λειτουργικής ικανότητας, μείωση της ικανότητας αντιστάθμισης τυχόν πρόσθετης καταπόνησης ή αύξηση της ευαισθησίας σε άλλους επιδρώντες παράγοντες·

2) έχει ενδοκρινικό τρόπο δράσης, δηλαδή μεταβάλλει τη λειτουργία ή τις λειτουργίες του ενδοκρινικού συστήματος·

3) οι δυσμενείς επιδράσεις να είναι συνέπεια του ενδοκρινικού τρόπου δράσης (Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, 2018).

Οι χημικές ουσίες αυτές απαγορεύονταν ή περιορίζονταν από τα μέσα της δεκαετίας του '70, ωστόσο εξακολουθούν να εντοπίζονται στο έδαφος, στο νερό και στον αέρα ακόμα και σε απομακρυσμένες περιοχές ως αποτέλεσμα της χρήσης (Pirard *et al.*, 2018).

Η έκθεση σε DDT σε έγκυες γυναίκες μπορεί να έχει πιο σοβαρές επιδράσεις στο έμβryo μέσω του πλακούντα. Το μεθυλικό παραθείον (MP), ένα είδος OPP, μεταλλαγμένες χολινεργικές

λειτουργίες του πλακούντα όταν εκτίθενται στο πλακούντα των εγκύων αρουραίων. Το ακετοφαινικό είναι ένα είδος OPC και χρησιμοποιείται ευρέως για τον έλεγχο των κουνουπιών και στις μύγες. Ωστόσο, οι φυσιολογικοί μηχανισμοί αυτών των ενώσεων στον ανθρώπινο πλακούντα είναι ακόμη άγνωστοι. Καθώς η κυτταροτοξικότητα των φυτοφαρμάκων επιβεβαιώθηκε πρόσφατα στα ανθρώπινα κύτταρα τροφοβλάστης, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα παρασιτοκτόνα που μπορούν να περάσουν από τον φραγμό του πλακούντα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η DDT και οι μεταβολίτες της μπορούν να προκαλέσουν απώλεια εγκυμοσύνης, επιβράδυνση της ανάπτυξης του εμβρύου και ουρογεννητικές νόσους (Yang *et al.*, 2019).

Στην Αργεντινή, που είναι κύρια περιοχή παραγωγής φρούτων, οι έγκυες γυναίκες που ζουν κοντά σε καλλιέργειες όπου τα οργανικά φωσφορικά πεπτίδια (OPs) και τα καρβαμικά είναι τα κύρια εντομοκτόνα που εφαρμόζονται εκτίθενται και η έκθεση αυτή προκαλεί αλλοιώσεις στις μητέρες, τον πλακούντα και το έμβρυο (Silvia, *et al.*, 2019).

Ορισμένα φυτοφάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν την κανονική ορμονική λειτουργία και να προκαλέσουν αρνητικές επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα. Οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στην παρεμβολή που δέχονται οι υποδοχείς των οιστρογόνων και ανδρογόνων. Τα οργανικά φωσφορικά πεπτίδια είναι ισχυροί μη αναστρέψιμοι αναστολείς του ανθρώπινου μικροσωματικού μεταβολισμού τόσο της τεστοστερόνης όσο και της οιστραδιόλης. Η ορμονική λειτουργία μπορεί επίσης να διαταραχθεί με άλλους τρόπους μέσω της έκθεσης σε φυτοφάρμακα (Silvia, *et al.*, 2019).

Ο Chlorpyrifos, ένα ευρέως OP, βρέθηκε να καταστρέφει την ομοίωση θυρεοειδούς και επινεφριδίων τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε ζωικά μοντέλα (Yang, *et al.* 2019b), έχει καταστροφικές επιδράσεις στα υποθαλαμικά πεπτίδια των ανθρώπων που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως οι ορμόνες και οι νευροδιαβιβαστές όπως η οξυτοκίνη και η αγγειοπρεσίνη της αργινίνης, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με την νευροψυχολογική ωρίμανση των παιδιών. Η ταυτόχρονη έκθεση σε OP και παρασιτοκτόνα οργανοχλωρίου (OC), τα οποία είναι γνωστό ότι είναι αγωνιστές υποδοχέων οιστρογόνων, μπορεί να προκαλέσει αθροιστική τοξικότητα λόγω της προσθήκης δόσης (Silvia, *et al.*, 2019).

Ένα από τα καλύτερα παραδείγματα θετικής δράσης είναι η απαγόρευση οικιακής χρήσης του οργανοφωσφορικού εντομοκτόνου chlorpyrifos στις ΗΠΑ το 2000. Το Chlorpyrifos έχει αποδειχθεί ότι είναι ισχυρό νευροτοξικό, προκαλώντας αναπτυξιακές καθυστερήσεις, προβλήματα προσοχής σε παιδιά. Σήμερα, ο εν λόγω κατασκευαστής έχει καταργήσει σταδιακά προϊόντα για οικιακές χρήσεις σε όλο τον κόσμο. Η χημική ουσία εξακολουθεί να χρησιμοποιείται επαγγελματικά παγκοσμίως ως εντομοκτόνο για τα φρούτα και τα λαχανικά στην εμπορική γεωργία (WHO, 2012).

Οι χαμηλές συγκεντρώσεις OPs έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν τα ένζυμα που είναι σημαντικά στην φυσιολογική σεξουαλική ανάπτυξη. Οι καρβαμδικές ενώσεις έχουν επίσης αποδειχθεί ότι έχουν ενδοκρινική διαταραχή. Από την άποψη αυτή, το καρβαρύλ έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιοσύνθεση προγεστερόνης σε πρωτεύοντα κύτταρα ανθρώπινης κοκκιώδους-λουτεΐνης, ενώ ο καρβάρυλος ο μεταβολίτης του 1-ναφθόλη παρουσιάζει δραστηριότητα ανταγωνιστή θυρεοειδικών υποδοχέων (Silvia *et al.*, 2019).

Στα θηλαστικά, οι ορμόνες υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ιδιαίτερα η κορτιζόλη, ρυθμίζουν την ανάπτυξη του εμβρύου και την ωρίμανση, καθώς και την έναρξη του τοκετού. Σύμφωνα με Silvia, et al. στην Αργεντινή η συγκέντρωση κορτιζόλης στο πλάσμα έδειξε μείωση κατά 12%.

Το 60% των γεννήσεων που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου ψεκασμού έγινε με καισαρική τομή. Η συχνότερη περίπτωση εισαγωγής στο νοσοκομείο σε νεογνά ήταν η άπνοια, ωστόσο στην συγκεκριμένη μελέτη καταγράφηκε και μια εμβρυική δυσπλασία (ανωμαλία προσώπου) (Silvia et al., 2019).

Οι φυσικές στεροειδείς ορμόνες διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διατήρηση της εγκυμοσύνης και της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Υπάρχουν κρίσιμα παράθυρα στη νεογνική ανάπτυξη του νεογνού, όπου ο οργανισμός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στα επίπεδα των στεροειδών καθώς και στην αναλογία οιστρογόνων / ανδρογόνων. Η κορτιζόλη είναι κεντρική στη ρύθμιση πολυφυσιολογικών διεργασιών και τα γλυκοκορτικοειδή είναι υπεύθυνα για την κορεσμό των ιστών που είναι απαραίτητα για τη νεογνική επιβίωση (Silvia et al., 2019).

Η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών ήταν πενταπλάσια κατά την περίοδο ψεκασμού υψηλότερη από αυτή της περιόδου μη ψεκασμού και αντίστοιχα το ποσοστό της πρόωρης γέννησης ήταν διπλάσιο (Silvia et al., 2019).

Στην Ισπανία, τα ποσοστά πρόκλησης αποβολής και ο κίνδυνος για χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση και οι ανωμαλίες των κονδυλωμάτων είναι σημαντικά μεγαλύτερα σε περιοχές με υψηλότερη χρήση φυτοφαρμάκων από ό,τι σε εκείνες με χαμηλότερη χρήση (Silvia et al., 2019).

Το οργανοφωσφορικό παρασιτοκτόνο (OP), τριαζωφός (TAP) είναι ένα εντομοκτόνο ευρέως φάσματος, νηματοκτόνο και ακαρεοκτόνο που χρησιμοποιείται ευρέως. Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγορεύσει την καλλιέργεια TAP λόγω της υψηλής τοξικότητας και του μακρού χρόνου ημιζωής διάφορες καλλιέργειες, όπως τα φυτά, φρούτα (Yang, et al. 2019).

Το TAP μπορεί δυνητικά να επιδράσει στο ενδοκρινικό σύστημα και να διαταραχθεί το σύστημα αναπαραγωγής. Προκαλείται οξειδωτικό στρες στα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, των νεφρών, του εγκεφάλου και των ωοθηκών, οδηγώντας σε ιστοπαθολογικές βλάβες σε αρουραίους. Επηρεάζεται επίσης η γονιμότητα και η αναπαραγωγική απόδοση των εγκύων θηλυκών αρουραίων και μπορεί να μεταβάλλει την ανάπτυξη των απογόνων, ιδιαίτερα την ανάπτυξη και τις λειτουργίες των όρχεων στους αρσενικούς απογόνους (Yang, et al. 2019).

Τα ζιζανιοκτόνα ελέγχουν την ανάπτυξη ανεπιθύμητων φυτών αναστέλλοντας τη σύνθεση μερικών από τα αμινοξέα τους ή τη φωτοσύνθεση τους ή με ειδικό ανταγωνισμό τη δράση των φυσικών ρυθμιστών της ανάπτυξής τους (Combarous, 2017).

Τα μυκητοκτόνα ελέγχουν τους μύκητες αναστέλλοντας τη σύνθεση ορισμένων από τα αμινοξέα τους ή την κυτταρική τους διαίρεση (Combarous, 2017).

Τα εντομοκτόνα ελέγχουν τα έντομα επηρεάζοντας το νευρικό σύστημα. Για παράδειγμα, αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (οργανοφωσφορικά, καρβαμικά) και αγωνιστές διαύλου νατρίου (πυρεθροειδή) δρουν στο νευρικό σύστημα του εντόμου καθώς και τα νεονικοτινοειδή εντομοκτόνα (ιμιδακλοπρίδη, ακεταμιπρίδη, θειακλοπρίδη, κλοθειανιδίνη, θειομεθοξάμη και

δινωτεφουράνιο) που δρουν μέσω της προτιμησιακής τους συγγένειας για τους υποτύπους νικοτινικού υποδοχέα (nAChR). Ωστόσο, λόγω της υψηλής τοξικότητας στις μέλισσες, τα νιτρο-υποκατεστημένα νεονικοτινοειδή εντομοκτόνα έχουν εξεταστεί εντατικά παγκοσμίως, από τους ρυθμιστικούς οργανισμούς και αναστέλλεται προσωρινά από την Ευρωπαϊκή Ένωση για την επεξεργασία σπόρων προς σπορά, την εφαρμογή του εδάφους, και φυλλώδη επεξεργασία σε καλλιέργειες ελκυστικές για τις μέλισσες. Το εντομοκτόνο Nitrofen όταν ενεθεί σε μητέρα-αρουραίο κατά τη διάρκεια της κύησης, προκαλεί πνευμονική υποπλασία στο έμβρυο. Αυτό προκαλείται εξαιτίας της μείωσης της πρόσδεσης της T3 στους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών.

Μια σειρά από παρασιτοκτόνα όπως είναι τα παράγωγα του DDT, β-hexachlorocyclohexane (β-HCH), ελαττώνουν το χρόνο ημίσειας ζωής της θυροξίνης, έτσι αυξάνεται η δραστηριότητα του ηπατικού ενζύμου διφωσφορική ουριδινό-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση (UDPGT), το οποίο συμβάλλει στη γλυκουρονιδίωση της θυροξίνης. Με αποτέλεσμα την πιθανή πρόκληση βρογχοκήλης ή υποθυρεοειδισμού καθώς αντισταθμιστικά αυξάνεται η παραγωγή θυροξίνης από το θυρεοειδή (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

Η έκθεση πειραματόζων έδειξαν ότι στα ζιζανιοκτόνα acetochlor και amitrol οδηγεί σε υπερπλασία, υπερτροφία των θυλακιδών κυττάρων και πιθανόν και σε εμφάνιση όγκων στο θυρεοειδή. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες οδηγεί σε όγκους θυρεοειδούς στα πειραματόζωα παραμένει άγνωστος. Στον άνθρωπο, δεν είναι γνωστό αν η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες σχετίζεται (Κούστα και Μαστοράκος, 2012).

15 οργανοχλωριούχα παρασιτοκτόνα ή μεταβολίτες, συγκεκριμένα alpha-, beta-and gamma-HCH (α-,β- και γ-HCH), hexachlorobenzene (HCB), aldrin, dieldrin, endrin, trans-chlordane, oxychlordane, trans-heptachlor ep-oxide, cis- and trans-nonachlor, 2,4'- and 4,4'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), beta-endosulfan.

9 φυτοφάρμακα οργανοχλωρίου OCPs είναι: beta-hexachlorocyclohexane (β-HCH), gamma-hexachlorocyclohexane (γ-HCH), hexachlorobenzene (HCB), trans-chlordane, trans-nonachlor, p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE), o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane (o,p'-DDD),

p,p'-dichlorodiphenyldichloroethane (p,p'-DDD), p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane (P,P'-DDT), (Buck Louis *et al.*, 2018)

4.7 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

Το TCS, είναι ένας αντιμικροβιακός παράγοντας ευρέος φάσματος, χρησιμοποιείται ευρέως σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας, όπως οδοντόκρεμα, χεριών / πιάτων ,σαπούνια, αποσμητικά, στόμα, υφάσματα, παιχνίδια, δομικά υλικά καθώς και σε ιατρικές συσκευές (Shekhar *et al.*, 2017).

Σε πειραματόζωα χρησιμοποιήθηκαν οι χημικές ουσίες που περιέχονται στα αντηλιακά (4-methylbenzylidenecamphor και octylmethoxycinnamate) και παρατηρήθηκε ότι μπορεί να ελαττώνουν τη δραστηριότητα της ηπατικής (τύπου I) αποϊωδινάσης. Οι ουσίες αυτές έχουν βρεθεί στα ψάρια και στο μητρικό γάλα (Κούστα και Μαστοράκος, 2012). Σε μερικά προϊόντα περιποίησης μαλλιών που έχουν εφαρμογή ως μαλακτικές και σκληρυντικά νυχιών χρησιμοποιείται η φορμαλδεΰδη. Η έκθεση στην φορμαλδεΰδη στην προγεννητική περίοδο τροποποιεί τους μηχανισμούς προγραμματισμού της φυσικής ανοσίας στους απογόνους που οδηγεί σε μειωμένη άμυνα εναντίον των φλεγμονών (Silva *et al.*, 2015). Σε μελέτη μετά από έκθεση της μητέρας (πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή και τα δύο) εκτεθειμένων εργαζομένων εμφάνισαν αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε μυελοειδή που συνάδει με μυελογενή λευχαιμία και αιματολογικές μεταβολές στο περιφερικό αίμα που είναι ενδεικτικές επιδράσεων στο μυελό των οστών (Baan *et al.*,2019).

4.8 ΦΑΡΜΑΚΑ

Η διαιθυλοστυλβεστρόλη (DES) είναι ένα μη στεροειδές φάρμακο οιστρογόνων , το οποίο δεν χρησιμοποιείται πλέον. Το λάμβαναν οι έγκυες γυναίκες για την αποτροπή αποβολής και άλλων επιπλοκών. Το 1940 και 1971, το χρησιμοποιούσαν για υποστήριξη της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενης αποβολής, ορμονοθεραπεία για εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα και έλλειψη οιστρογόνων στις γυναίκες, θεραπεία καρκίνου του προστάτη στους άνδρες και καρκίνος του μαστού σε γυναίκες. Σήμερα, χρησιμοποιείται μόνο στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του μαστού λιγότερο συχνά. Το 1978 απαγορεύτηκε από την FDA βάσει της αδιαμφισβήτητης σχέσης μεταξύ DES και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Jalal *et al*, 2018), (Gore *et al*, 2015)

Άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η θαλιδομίδη, ένα ανοσορρυθμιστικό φάρμακο που κυκλοφόρησε το 1957 στην Γερμανία. Αρχικά κυκλοφόρησε ως ηρεμιστικό, για το άγχος, την αϋπνία, την υπερένταση, έπειτα όμως χρησιμοποιήθηκε κατά της ναυτίας στις εγκύους. Στην συνέχεια απαγορεύτηκε, καθώς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου γεννήθηκαν περίπου 5.000 - 7.000 νεογνά με δυσπλασία των άκρων. Σχεδόν μόνο τα μισά παιδιά με φωκομέλεια επέζησαν. Άλλες παρενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ανωμαλίες στην καρδιά, τύφλωση, κώφωση και προβλήματα στην πεπτική οδό. Πλέον η θαλιδομίδη χρησιμοποιείται μόνο σε ορισμένους τύπους καρκίνων και κατά μιας επιπλοκής της λέπρας.

4.9 ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΦΩΣΦΟΡΙΚΑ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΤΙΚΑ ΦΛΟΓΑΣ (OPFRs)

Τα OPFRs μπορεί να έχουν την πιθανή ικανότητα να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες και ενδοκρινική διάσπαση παρεμβαίνοντας σε ορισμένα όργανα παρατήρησε ότι το τρις (1,3-διχλωρο-2-προπυλ) φωσφορικό (TDCPP), ένα είδος ευρέως ερευνών χλωριωμένων OPFRs, θα μπορούσε να αυξήσει τις συγκεντρώσεις μαλονιαλδιαλδεΐδης (MDA) σε κύτταρα PO12 (κυτταρική γραμμή φαιοχρωμοκυτώματος αρουραίου). Λίγα είναι γνωστά για τη σχέση μεταξύ επαγόμενου από OPFRs οξειδωτικού παράγοντα και ενδοκρινικής διαταραχής *in vivo* συστήματος. Τα OPFRs ενδέχεται να έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν την παραγωγή ανδρογόνων (Chen *et al.*, 2015).

Τα πιο συχνά OPFRs είναι:

- bis(1-chloro-2-propoyl) phosphate (BCIPP)
- bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCIPP)
- diphenyl phosphate (DHP)
- Isopropylphenyl phenyl phosphate (IP-PPP)
- Tert-butylphenyl phenyl phosphate (TB-PPP)
- Tris(1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP)
- tiriphenyl phosphate (TPP) (Kim *et al.*, 2019).

4.10 ΒΡΩΜΙΩΜΕΝΑ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΤΙΚΑ ΦΛΟΓΑΣ (BFRs)

Οι βρωμιωμένοι επιβραδυντές φλόγας (BFRs) είναι μια ομάδα πολυβρωμιωμένων οργανικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται σε διάφορα καταναλωτικά προϊόντα οικιακής χρήσης (υφάσματα, ηλεκτρικές και ηλεκτρονικές συσκευές, μεταφορικά μέσα, κτηριακές κατασκευές) για τον περιορισμό της ταχύτητας διάδοσης της φλόγας σε εύφλεκτα υλικά. Πολλά επιβραδυντικά μπορούν να περάσουν από τον πλακούντα, να συσσωρεύονται και η υπερβολική έκθεση να οδηγεί σε αναπτυξιακές διαταραχές και νευροτοξικότητα.

Η τετραβρωμοδισφαινόλη Α (TBBPA) είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο βρωμιωμένο επιβραδυντικό φλόγας (BFR) και αντιδρά με τις ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται στη διαδικασία καύσης για να τερματίσει την αντίδραση, χρησιμοποιείται κυρίως στη βιομηχανία ηλεκτρονικών ειδών (Kim *et al.*, 2019), (Yang *et al.*, 2019).

Οι πολυβρωμοδифαινυλαιθέρες (PBDE) χρησιμοποιήθηκαν ως επιβραδυντικά φλόγας σε ταπετσαρισμένα έπιπλα, ηλεκτρονικά και κλωστοϋφαντουργικά προϊόντα έως ότου σταδιακά εξαντλήθηκαν στις ΗΠΑ γύρω στο 2004 (Zota *et al.*, 2018), (Kim *et al.*, 2019) Το OH-PBDE, ένας υδροξυλωμένος μεταβολίτης των PBDE, αναστέλλει τη δράση της αρωματάσης του πλακούντα. Το OH-PBDE συσσωρεύεται στον πλακούντα και η έκθεση σε PBDE μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της μεταφοράς θυροξίνης και ενδοκρινική διαταραχή σε έγκυες γυναίκες. Επιπλέον, το PBDE αυξάνει τις απελευθερώσεις φλεγμονωδών κυτοκινών σε κύτταρα. Οι υπερβολικές

φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον πλακούντα μπορεί να είναι αιτία ασθενειών όπως η πρόωρη γέννηση. Παράλληλα αυξάνεται η έκφραση της ορμόνης που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (CRH) και αναστέλει τη δράση των σουλφοτρανσφερασών για τη ρύθμιση της ομοιόστασης της ορμόνης του θυρεοειδούς. Σε μοντέλο ποντικού η ένεση των PBDE οδήγησε σε μείωση των επιπέδων ορμονών, όπως η τεστοστερόνη και η προγεστερόνη η χρήση των PBDE έχει απαγορευτεί και μειωθεί (Yang *et al.*, 2019). Σύμφωνα με την νομοθεσία της ΕΕ τον Φεβρουάριο του 2003 άρχισε να ισχύει ο περιορισμός της χρήσης επικίνδυνων ουσιών σε ηλεκτρικό και ηλεκτρονικό εξοπλισμό (οδηγία RoHS 2002/95 / ΕΚ). Η νομοθεσία απαιτεί οι πολυβρωμοδιφαινυλαιθέρες (PBDE) να υποκατασταθούν από ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις (Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, 2003)

Το εξαβρωμοκυκλοδωδεκάνιο (HBCD) είναι επιβραδυντικό φλόγας που χρησιμοποιείται στα κλωστοϋφαντουργικά (Kim *et al.*, 2019).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τοξική βλάβη κατά την εμβρυική ανάπτυξη μπορεί να έχει μόνιμες επιδράσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί το αναπτυσσόμενο έμβρυο υποβάλλεται σε εντατικές διαδικασίες κυτταρικής διαίρεσης και διαφοροποίησης, οι οποίες δημιουργούν ένα περιβάλλον πολύ διαφορετικό σε σχέση με πιο στατικές δομές ιστών. Οι τοξικές ουσίες μπορεί να έχουν χρόνους ημιζωής που κυμαίνονται από αρκετές ημέρες έως αρκετά χρόνια και κάποιες μεταφέρονται άμεσα από τη μητέρα στο έμβρυο. Η θεωρία που υποστήριζε ότι ο πλακούντας αποτελεί φραγμό για τις τοξικές ουσίες που κυκλοφορούν στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει επιστημονικά ανατραπεί. Η μητρική έκθεση μπορεί να μεταβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα των εμβρύων απογόνων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ασθενειών στην ενήλικη ζωή όπως οι πνευμονικές δυσλειτουργίες, το άσθμα και οι αλλεργίες. Το έμβρυο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε δυσπλασίες λόγω χημικών ουσιών κατά τις πρώτες 3-8 εβδομάδες της κύησης, περίοδο κατά την οποία σχηματίζονται τα όργανα για την πρόληψη των δυσπλασιών τα μέτρα πρόληψης είναι ζωτικής σημασίας. Η έκθεση αυτή έχει αυξημένες πιθανότητες επιπλοκών στα έμβρυα, όπως το χαμηλό βάρος γέννησής τους, την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, τον πρόωρο τοκετό, τις αποβολές, την αυξημένη προγεννητική θνησιμότητα και την ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών.

Σημαντικό ρόλο έχουν οι ενδοκρινικοί διαταράκτες που σύμφωνα με τον τρόπο ζωής μας υπάρχουν παντού. Περιβαλλοντικές ουσίες ακόμα και φαρμακευτικές, έχουν ενοχοποιηθεί ως Ενδοκρινικοί Διαταράκτες που διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και προκαλούν σημαντικά ιατρικά προβλήματα τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Από την κατανάλωση του φαγητού, νερού μέχρι και στα φάρμακα, αντιβιοτικά, εντομοκτόνα. Έχουν εισβάλει δυναμικά στη ζωή μας, βρίσκονται στην καθημερινότητα τις δραστηριότητές μας και σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες θα προκαλέσουν ακόμα περισσότερα προβλήματα στο μέλλον αν δε ληφθούν όλα τα απαραίτητα μέτρα. Μπορούν να αναστέλλουν τη φυσιολογική δράση της θυρεοειδικής λειτουργίας στην ωρίμαση και ανάπτυξη του εγκεφάλου αλλά και του υπόλοιπου κεντρικού νευρικού συστήματος.

Απαιτείται ένα σχέδιο το οποίο θα πρέπει να προνοεί για την εκτίμηση της ιδιότητας κάθε επιμέρους χημικής ουσίας που μπορεί να προκαλέσει τοξικές δράσεις και, αφετέρου, τη δυνατότητα αξιολόγησης, ανάλογα με την περίπτωση, των αθροιστικών επιπτώσεων που έχουν για το έμβρυο. Η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες έχει συνδεθεί με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία, όπως βλάβη του αναπαραγωγικού συστήματος, καρκίνο και μεταβολικά νοσήματα, παχυσαρκία και διαβήτη. Μέχρι στιγμής, οι περισσότερες μελέτες γίνονται σε ζώα και προκύπτει ότι έχουν συνάφεια με δυσμενείς επιδράσεις. Ανησυχία προκαλούν και οι χαμηλές δόσεις που μπορεί να έχουν διαγενεακές επιδράσεις, οι οποίες πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω. Ωστόσο οι διαπιστώσεις αυτές αμφισβητούνται από κάποιους άλλους ερευνητές.

Η ήδη ευαισθητοποιημένη επιστημονική κοινωνία πρέπει να δράσει σαν αρωγός της υπόλοιπης κοινωνίας. Μέσα από την έκθεση των πιθανών προβλημάτων θα πρέπει να αναζητηθούν νέες λύσεις για όλες τις ουσίες που χρησιμοποιούνται καθημερινά ανεξέλεγκτα και επηρεάζουν τόσο την δική μας υγεία όσο και των επόμενων γενεών. Δύο σημαντικοί στόχοι είναι: α) να περιοριστεί η έκθεση σε τοξικές ουσίες, κατά βάσει οι Ενδοκρινικούς Διαταράκτες και β) να συνεχιστούν οι μελέτες ώστε

να καθοριστούν ουσιαστικά ποια θα πρέπει να είναι τα όρια της εκάστοτε έκθεσης ή εάν θα πρέπει να είναι μηδενική η έκθεση, καθώς υπάρχουν πολλές αντικρουόμενες απόψεις.

Βιβλιογραφία

1. Ατμοσφαιρική ρύπανση και υγεία. European Court of Auditors, 2018, Εύρεση στις 20 Οκτωβρίου 2019, στην ιστοσελίδα : <https://op.europa.eu/webpub/eca/special-reports/air-quality-23-2018/en/>
2. Ατμοσφαιρική ρύπανση, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Περιβάλλοντος, 2017, Εύρεση στις 10 Απριλίου 2018, Στην ιστοσελίδα: <https://www.eea.europa.eu/el/themes/air/intro>
3. Βαβίλης Δ., Μπόντης Ι., 2017, Βασικές γνώσεις μαιευτικής και γυναικολογίας, (Γ' έκδοση), Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις: University Studio Press.
4. Ενδοκρινικοί Διαταράκτες, Εύρεση στις 15 Αυγούστου World Health Organization, State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers. Available at: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
5. Ενδοκρινικοί Διαταράκτες, Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2019, Annex 15 - List of 66 Category 1 substances with categorisation high, medium or low exposure concern. Εύρεση στις 23 Οκτωβρίου 2019, στην ιστοσελίδα: https://ec.europa.eu/environment/archives/docum/pdf/bkh_annex_15.pdf , Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com.gr>
6. Κούστα Ε., Μαστοράκος Γ., «Ενδοκρινικοί διαταράκτες και θυρεοειδική λειτουργία», Αρχεία Ελληνικής ιατρικής, 29,(2012), 7-14.
7. Μανώλης Ε. Βασική κλινική ανατομία, Εκδόσεις : Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2011, σελ105.
8. Παρασκευάς Κ. Γεώργιος, 2008, Ανατομία του ανθρώπου, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις University Studio Press.
9. Φυτοφάρμακα, Εύρεση στις 10 Ιουλίου 2018, Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Στην ιστοσελίδα : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605&from=EN>
10. Annamalai Jayshree, Namasivayam Vasudevan, «Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife », Environment International, 76, (2015), 78–97.
11. Assens Maria, Frederiksen Hanne, Petersen Jørgen Holm, Larsen Torben, Skakkebaek Niels E., Juul Anders, Andersson Anna-Maria, Main Katharina M., «Variations in repeated serum concentrations of UV filters, phthalates,phenols and parabens during pregnancy» Environment International, 123, (2019) ,318–324.
12. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V., «A review of human carcinogens--Part F: chemical agents and related occupations», Lancet Oncology, (2009),10, p:1143–1144.
13. Betts G., Desaix P., Johnson E., Johnson J., Korol O., Kruse D., Poe B., Wise J., Womble M., Young K., 2013, *Anatomy and Physiology*, OpenStax.
14. Buck Louis Germaine M., Zhai Shuyan, Smarr Melissa M., Grewal Jagteshwar, Zhang Cuilin, Grantz Katherine L., Hinkle Stefanie N., Sundaram Rajeshwari, Lee Sunmi,

- Honda Masato, Oh JungKeun, Kannan Kurunthachalam. «Endocrine disruptors and neonatal anthropometry, NICHD Fetal Growth Studies - Singletons », *Environment International*, 119, (2018), 515-526.
15. Budnik L.T., Casteleyn I., « Mercury pollution in modern times and its socio-medical consequences», *Science of the Total Environment*, 654 (2019), 720–734.
 16. Chen Guanliang, Jin Yuanxiang, Wu Yan, Liu Ling, Fu Zhengwei, «Exposure of male mice to two kinds of organophosphate flame retardants (OPFRs) induced oxidative stress and endocrine disruption» *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40, (2015), 310–318.
 17. Christensen P.S, Bonde J.P, Bungum L., Giwercman A., Toft G., Jonsson B.A.G., Specht I.O., «Environmental cadmium and lead exposure and anti-Müllerian hormone in pregnant women », *Reproductive Toxicology*, 61 (2016), 114–119
 18. Chudal Roshan, Brown Alan, Gissler Mika, Suominen Auli, Sourander Andre, «Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar disorder in offspring», *Journal of Affective Disorders*, 171, (2015), 132–136.
 19. Combarous Yves, «Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides», *Comptes Rendus Biologies*, 340, (2017), 406–409.
 20. Dechanet C., Anahory T., Mathieu Daude J.C., Quantin X., Reyftmann L., Hamamah S., Hedon B., Dechaud H., «Effects of cigarette smoking on reproduction», *Human Reproduction Update*, 17, (2011), 76-95.
 21. Disha., Shailja Sharma, Manu Goyal, PVSN Kiran Kumar, Raghumoy Ghosh, Praveen Sharma, «Association of raised blood lead levels in pregnant women with preeclampsia: A study at tertiary centre», *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 58, (2019), 60-63.
 22. Dong T., Hu W., Zhou X., Lin H., Lan L., Hang B., Lv W., Geng Q., Xia Y., «Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis», *Reproductive Toxicology*, 76, (2018), 63–70.
 23. Drake Richard L., Vogl A. Wayne, Mitchell Adam W.M, 2008, *Anatomy Pocket Atlas*, Canada, Churchill Livingstone.
 24. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife
Jayshree Annamalai Vasudevan Namasivayam *Environment International* 76 (2015) 78–97.
 25. Gao S, Mostofa M.G., Quamruzzaman Q., Rahman M., Rahman M., Su L., Hsueh Y.M., Weisskopf M., Coull B., Christiani D.C., «Gene-environment interaction and maternal arsenic methylation efficiency during pregnancy», *Environment International*, 125, (2019), 43-50.
 26. Godfrey K., Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, Cooper C., «Neonatal Bone Mass: Influence of Parental Birth weight, Maternal Smoking, Body Composition, and Activity During Pregnancy», *Journal Of Bone And Mineral Research*, 16, (2001), 1694-1700.

27. Gore A. C., Chappell V. A., Fenton S. E., Flaws J. A., Nadal A., Prins G. S., Toppari J., Zoeller R. T., «EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals», *Endocrine Reviews*, 36, (2015), p:E1–E150.
28. Gurung S., Deane J., Masuda H., Maruyama T., Gargett C., «Stem Cells in Endometrial Physiology», *Seminars in Reproductive Medicine*, 33, 2015 ,326–332.
29. Gutvirtz Gil, Wainstock Tamar, Landau Daniella, Sheiner Eyal, «Maternal smoking during pregnancy and long-term neurological morbidity of the offspring», *Addictive Behaviors* 88 (2019) 86–91.
30. Hao Yongxiu, Pang Yiming, Yan Huina, Zhang Yali, Liu Jufen, Jin Lei, Yan Lailai, Chen Da., Hu Ligang, Liu Qian, Qin Yanan, Wang Bin, Li Zhiwen, Ye Rongwei, Zhang Le, Ren Aiguo, «Association of maternal serum copper during early pregnancy with the risk of spontaneous preterm birth: A nested case-control study in China», *Environment International*, 122, (2019), 237-243.
31. Heindel JJ., «Role of exposure to environmental chemicals in the developmental basis of reproductive disease and dysfunction», *Seminars in Reproductive Medicine*, 23, (2007), 168–177.
32. Huang P, Chandra V, Rastinejad F., «Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics», *Annual Review of Physiology*, 72, (2010), 247–272.
33. Huang Qing, Ren Yunzhao, Liu Yisi, Liu Suyang, Liu Feifei, Li Xiangyu, Li Baojing, Hou Yitan, Lu Yuanan, Li Shiyue Yan Hong Xiang Hao, «Associations of gestational and early life exposure to air pollution with childhood allergic rhinitis», *Atmospheric Environment*, 200, (2019),190-196.
34. Huang S., Li J., Xu S., Zhao H., Li Y., Zhou Y., Fang J., Liao J., Cai Z., Xia W., «Bisphenol A and bisphenol S exposures during pregnancy and gestational age. A longitudinal study in China», *Chemosphere*, 237, (2019),1-6.
35. Hutz R.J., Carvan M.J., Baldrige M.G., Conley L.K., Heiden T.K., «Environmental toxicants and effects on female reproductive function», *Tren Reprod Bio*, 2, (2006), 1-11.
36. Iszatt N., Stigum H., Govarts E., Murinova L.P., Schoeters G., Trnovec T., Legler J., Thomsen C., Koppen G., Eggesbø M., «Perinatal exposure to dioxins and dioxin-like compounds and infant growth and body mass index at seven years: A pooled analysis of three European birth cohorts», *Environment International*, 94, (2016), 399–407.
37. Jalal Nasir, Surendranath Austin R., Pathak Janak L., Yu Shi, Chung Chang Y., «Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic», *Toxicology Reports*, 5, (2018), 76–84.
38. Kessous Roy, Wainstock Tamar, Sheiner Eyal, «Smoking during pregnancy as a possible risk factor for pediatric neoplasms in the offspring: A population-based cohort study», *Addictive Behaviors*, 90, (2019), 349–353

39. Kim Dasom, Chen Zi, Zhou Lin-Fu, Huang Shou-Xiong, «Air pollutants and early origins of respiratory diseases», *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 4, (2018), 75-94.
40. Kim J.H., Lee S.J., Kim S.Y., Choi G., Lee J., Kim H.J., Kim S., Park J., Moon H.B., Choi K., Kim S., Choi S., « Association of food consumption during pregnancy with mercury and lead levels in cord blood », *Science of the Total Environment*, 563–564 (2016), 118–124.
41. Kim Y. R., Pacella R. E., Harden F.A., White N., Toms L.L., «A systematic review: Impact of endocrine disrupting chemicals exposure on fecundity as measured by time to pregnancy», *Environmental Research*, 171, (2019), 119–133
42. Klepac Petra, Locatelli Igor, Korošec Sara, Künzli Nino, Kukec Andreja, «Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges», *Environmental Research*, 167, (2018), 144-159.
43. Kobayashi S., Kishi R., Saijo Y, Ito Y., Oba K., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Minatoya M., Yamazaki K., Ait Bamai Y., Sato T., Yamazaki S., Nakayama S.F., Isobe T., Nitta H., « Association of blood mercury levels during pregnancy with infant birth size by blood selenium levels in the Japan Environment and Children's Study: A prospective birth cohort», *Environment International*, 125, (2019), 418–429.
44. Kuroda N., Kinoshita Y., Sun Y., Wada M., Kishikawa N., Nakashima K., Makino T., Nakazawa H., «Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent», *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30, (2003), 1743/1749.
45. Leybovitz-Haleluya Noa, Wainstock Tamar, Landau Daniella, Sheiner Eyal, «Maternal smoking during pregnancy and the risk of pediatric cardiovascular diseases of the offspring: A population-based cohort study with up to 18-years of follow up», *Department Reproductive Toxicology* 78 (2018) 69–74
46. Li Y., Kang Z.L., Qiao N., Hu L.M., Ma Y.J., Liang X.H., Liu J.L., Yang Z.M., «Effects of Excess Copper Ions on Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells», *Biological Trace Element Research*, 177, (2016), 10-15.
47. Llop Sabrina, Ballester Ferran, Estarlich Marisa, Esplugues A., Rebagliato Marisa, Iniguez Carmen, «Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy», *Environmental Research*, 110, (2010), 778–785.
48. Manias Karen, McCabe Nick, Bishop Debbie, «Fractures and recurrent fractures in children; varying effects of environmental factors as well as bone size and mass», *Bone*, 39, (2006), 652–657.
49. Obadia P.M, Kayembe-Kitenge T., Haufroid V., Nkulu C.B.L., Nemery B., « Preeclampsia and blood lead (and other metals) in Lubumbashi, DR Congo», *Environmental Research*, 167, (2018), 468–471.
50. Parviainen Roope, Auvinen Juha, Pokka Tytti, Serlo Willy Sinikumpu Juha-Jaakko, «Maternal smoking during pregnancy is associated with childhood bone fractures in offspring—A birth-cohort study of 6718 children», *Bone*, 101, (2017), 202–205.

51. Patelarou E, Vardavas C, «Factors related to intrauterine growth restriction», *NOSILEFTIKI*, 47 (2008), 442–449.
52. Pejhan A., Agah J., Adli A., Mehrabadi S., Raoufinia R., Mokamel A., Abroudi M., Ghalenovi M., Sadeghi Z., Bolghanabadi Z., Bazghandi M.S., Hamidnia M., Salimi F., Pajohanfar N.S., Dadvand P., Rad A., Miri M., «Exposure to air pollution during pregnancy and new born liver function » *Chemosphere*, 226, 2019, 447-453.
53. Pham The Tai, Pham Ngoc Thao, Van Tong Hoang, Nishijo Muneko , Ngoc Nghi Tran, Vu Thi Hoa, Van Luong Hoang, Hai Anh Tran, Nishino Yoshikazu, Nishijo Hisao, «Effects of perinatal dioxin exposure on learning abilities of 8-year-old children in Vietnam», *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 223, (2020), 132-141.
54. Pirard C., Compere S., Firquet K., Charlier C., «The current environmental levels of endocrine disruptors (mercury, cadmium, organochlorine pesticides and PCBs) in a Belgian adult population and their predictors of exposure», *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221, (2018), 211–222.
55. Rahman A., Kumarathasan P., Gomes J., «Infant and mother related outcomes from exposure to metals with endocrine disrupting properties during pregnancy», *Science of The Total Environment*, Volumes 569–570, (2016), Pages 1022-1031.
56. Renzetti S, Just A, Burris H, Oken E, Amarasiriwardena C, Svensson K, Mercado-García A, Cantoral A, Schnaas L, Baccarelli A, Wright R, Téllez-Rojo M, «The association of lead exposure during pregnancy and childhood anthropometry in the Mexican PROGRESS cohort», *Environmental Research*, 152, (2017), p:226–232.
57. Seeni Indulaxmi, Ha Sandie, Nobles Carrie, Liu Danping, Sherman Seth, Mendola Pauline, « Air pollution exposure during pregnancy: maternal asthma and neonatal respiratory outcomes», *Annals of Epidemiology*, 28, (2018), 612-618.e4.
58. Shekhar Sudhanshu, Sood Surbhi, Showkat Sadiya, Lite Christy, Chandrasekhar Anjalakshi, Vairamani Mariappanadar Barathi S., Santosh Winkins, «Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population», *General and Comparative Endocrinology*, 241, (2017), 100–107.
59. Silva Ibrahim B, Miranda da Silva C, Barioni ÉD, Correa-Costa M, Drewes CC, Saraiva Câmara NO, Tavares-de-Lima W, Poliselli Farsky SH, Lino-dos-Santos-Franco A., «Formaldehyde inhalation during pregnancy abolishes the development of acute innate inflammation in offspring», *Toxicology Letters*, 235, (2015), p:147-154.
60. Silvia S.C., Magnarelli G., Rovedatti M.G., «Evaluation of endocrine disruption and gestational disorders in women residing in areas with intensive pesticide application: An exploratory study», *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 73, (2019), 1-7.
61. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. «Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring», *American Journal of Psychiatry*, 170, (2013), 178–185.

62. Vige M., Nishioka E., Ohtani K., Omori Y., Matsukawa T., Koda S., Yokoyama K., «Prenatal mercury exposure and birth weight », *Reproductive Toxicology*, 76, (2018), 78-83.
63. Wang B., Liu J., Liu B., Liu X., Yu X., «Prenatal exposure to arsenic and neurobehavioral development of new borns in China», *Environment International*, 121, (2018), 421-427.
64. Yang Changwon, Song Gwonhwa, Lim Whasun, «A mechanism for the effect of endocrine disrupting chemicals on placentation», *Chemosphere*, 231, (2019a), 326-336.
65. Yang Fang-Wei, Fang Bing, Pang Guo-Fang, Ren Fa-Zheng, «Organophosphorus pesticide triazophos: A new endocrine disruptor chemical of hypothalamus-pituitary-adrenal axis», *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 159, (2019b), 91–97.
66. Zadzińska E., Koziel S., Borowska-Strugińska B., Rosset I., Sitek A., Lorkiewicz W., «Parental smoking during pregnancy shortens offspring's legs», *HOMO - Journal of Comparative Human Biology*, 67, (2016), 498–507.
67. Zota Ami R., Geller Ruth J., Romano Laura E., Coleman-Phox Kimberly., Adler Nancy E., Parry Emily, Wang Miaomiao, Park June-Soo, Elmi Angelo F., Laraia Barbara A., Epel Elissa S., «Association between persistent endocrine-disrupting chemicals (PBDEs, OHPBDEs, PCBs, and PFASs) and biomarkers of inflammation and cellular aging during pregnancy and postpartum», *Environment International*, 115, (2018), 9–20.