



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

Τίτλος ΜΔΕ : *Οξειδωτικό Στρες προερχόμενο από το περιβάλλον με επιπτώσεις στην*
Υγεία: Υπογονιμότητα
Oxidative Stress caused by the environment with health ramifications: Infertility

Αικατερίνη Παπανικολάου
Αρ. μητρώου 20160600
Κοινωνική Λειτουργός

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ Ευαγγελία Πρωτόπαπα

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

Τίτλος ΜΔΕ : *Οξειδωτικό Στρες προερχόμενο από το περιβάλλον με επιπτώσεις στην
Υγεία: Υπογονιμότητα*

Oxidative Stress caused by the environment with health ramifications: Infertility

Αικατερίνη Παπανικολάου
Αρ. μητρώου 20160600
Κοινωνική Λειτουργός

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ Ευαγγελία Πρωτόπαπα
Πρόεδρος καθηγήτρια ΜΔΕ Αναστασία Κωνσταντινίδου
Μέλος καθηγητής ΜΔΕ Ανδρέας Χ. Λαζαρης

ΑΘΗΝΑ 2019

Ευχαριστίες

Ως την ελάχιστη δυνατή μνεία, με την παρούσα παράγραφο οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της Διπλωματικής μου εργασίας και ιδιαίτερα: Την επιβλέποντα καθηγήτρια μου, κα Πρωτόπαπα Ευαγγελία, για την πολύτιμη υποστήριξή της, τις παραγωγικές υποδείξεις της και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε συμβάλλοντας τα μέγιστα για την κατάρτιση της διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Το παρόν πόνημα πραγματεύεται την ανασκόπηση των μηχανισμών δια των οποίων δημιουργείται το οξειδωτικό stress σε συνδυασμό με την επίδραση που ασκεί στον τομέα της υπογονιμότητας των ζευγαριών.

Το σώμα της εργασίας αποτελείται από τρία κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο ερευνάται ο ορισμός του οξειδωτικού stress, σε συνδυασμό με τους παράγοντες που το συνιστούν αλλά και τους τρόπους δημιουργίας και συντήρησης τους και παρατίθενται οι διάφοροι τρόποι μέτρησης του οξειδωτικού stress. Επίσης, γίνεται και μία αναφορά στην μελέτη της κλινικής επίδρασης του οξειδωτικού stress.

Εν συνεχεία, στο δεύτερο κεφάλαιο, γίνεται αναφορά στη σύνδεση του οξειδωτικού stress με το περιβάλλον αφού ο αριθμός των χημικών ενώσεων που ευθύνονται για τοξικότητα αυξάνεται συνεχώς, καταλήγοντας στις βλαπτικές συνέπειες του οξειδωτικού stress, με κυρίαρχη την δυσκολία στη γοναδική λειτουργία ανδρών και γυναικών.

Πιο συγκεκριμένα, οι περιβαλλοντικοί ρύποι μολυσματικού χαρακτήρα οι οποίοι εμφανίζονται στην αναπαραγωγική φάση επηρεάζοντας ιδιαίτερα την υγεία και την σύλληψη συνδυαστικά με την γονιμότητα ανέρχονται σε περίπου 90.000 καθώς είναι αποτέλεσμα της ανθρώπινης έκθεσης στον αέρα, του νερού αλλά και των τροφίμων.

Τέλος, στο τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο μελετάται αναλυτικά η έννοια της υπογονιμότητας ως προϊόν αποτελέσματος οξειδωτικού stress. Αναλυτικότερα, το 15-20% των ζευγαριών αντιμετωπίζουν προβλήματα τεκνοποίησης, με βασικότερη την αδυναμία σύλληψης κυρίως μετά από δώδεκα μήνες συνεχούς σεξουαλικής επαφής απαλλαγμένη από τη χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων ή ευρύτερα γνωστή ως υπογονιμότητα.

Μάλιστα, ως προς το περιβάλλον, διαπιστώνεται από ειδικούς οι οποίοι μελέτησαν τη σχέση του οξειδωτικού stress το οποίο συμβαίνει στους όρχεις με την αναπαραγωγική ανικανότητα, ότι αποτελεί ιδιαίτερα μεγάλη ευθύνη για την αύξηση των πρωτεϊνικών μορίων, καθώς έχει αποδειχθεί πως αν κάποιο σπερματοζώαριο τοποθετηθεί σε περιβάλλον οξειδωτικού stress, μπορεί να μην είναι ικανό να

ολοκληρώσει – ως οφείλει- τη γονιμοποίηση στους όρχεις.

Μετά την θεωρητική ανασκόπηση που προηγήθηκε για την συγγραφή της παρούσας μέσα από τα τρία κεφάλαια, ακολουθούν τα συμπεράσματα στον επίλογο και οι ανάγκες για συνέχιση μελλοντικών ερευνών, καθώς ο τομέας της ανδρικής αλλά και γυναικείας υπογονιμότητας παραμένει ακόμη και σήμερα ένας τομέας ανεξερεύνητος σε ένα ζήτημα που αναπτύσσεται ραγδαία λαμβάνοντας διαστάσεις επιδημίας.

Ακόμη, αξίζει να αναφερθεί πως η διερεύνηση παρόμοιων θεμάτων ίσως κάποτε αποτελέσουν τον θεμέλιο λίθο για την ανάπτυξη νέων, αποτελεσματικότερων μεθόδων αντισύλληψης χαρακτηριζόμενες από ασφάλεια. Τέλος, παρέχεται η βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε για την συγγραφή της παρούσης εργασίας σε συνδυασμό με τις πηγές δικτυογραφίας που τέθηκαν προς εκμετάλλευση.

Λέξεις κλειδιά : Οξειδωτικό stress, υπογονιμότητα, τοξικότητα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, ανάπτυξη αναπαραγωγικού συστήματος.

Abstract

This paper deals with a review of the mechanisms by which oxidative stress is created in conjunction with its effect on the infertility of couples.

The body of the work consists of three chapters. In the first chapter we investigate the definition of oxidative stress, together with the factors that constitute it, but also the ways of their creation and maintenance and the various ways of measuring the oxidative stress. Also, a reference is made to the study of the clinical effect of oxidative stress.

Subsequently, in the second chapter, reference is made to the connection of oxidative stress with the environment, since the number of chemical compounds responsible for toxicity is constantly increasing, resulting in the damaging effects of oxidative stress, with the prevalence of difficulty in gonadal functioning of men and women.

More specifically, environmental pollutants of infectious nature occurring in the reproductive phase, particularly affecting health and conception combined with fertility, amount to about 90,000 as a result of human exposure to air, water and food.

Finally, the third and final chapter analyzes the concept of infertility as a result of oxidative stress. In more detail, 15-20% of couples face childbearing problems, most notably after 12 months of continuous sexual contact, free of contraceptive methods or more commonly known as infertility.

Indeed, in terms of the environment, it is seen by experts who have been studying the relationship of oxidative stress that occurs in testicles with reproductive incapacity, that it is particularly responsible for the growth of the protein molecules as it has been shown that if a sperm is placed in an environment oxidative stress, may not be able to complete - as it should - fertilization in the testis.

After the theoretical review that preceded this writing through the three chapters, we follow the conclusions on the outlook and the need to continue future research, as the

male and female infertility sector still remains an area unexplored in an issue develops rapidly taking epidemic proportions.

It is also worth mentioning that investigating such issues may once be the foundation stone for the development of new, more effective methods of contraception characterized by safety. Finally, the bibliography used for the writing of this paper is provided in conjunction with the sources of networking put into exploitation.

Key words: Oxidative stress, infertility, toxicity, environmental factors,

development of reproductive system.

Περιεχόμενα

| | |
|--|----|
| Ευχαριστίες | 2 |
| Περίληψη..... | 3 |
| Abstract..... | 5 |
| Εισαγωγή..... | 9 |
| Κεφάλαιο Πρώτο: Γενικά στοιχεία οξειδωτικού stress | |
| 1.1 Ο ορισμός της έννοιας του οξειδωτικού stress..... | 10 |
| 1.2 Παράγοντες δημιουργίας..... | 13 |
| 1.3 Μηχανισμοί..... | 18 |
| 1.4 Τρόποι μέτρησης του οξειδωτικού stress | 21 |
| 1.5 Διάγνωση οξειδωτικού στρες | 23 |
| 1.6 Κλινική σημασία του οξειδωτικού στρες..... | 24 |
| Κεφάλαιο Δεύτερο: Οξειδωτικό stress και περιβάλλον | |
| 2.1 Οξειδωτικό στρες και ελεύθερες ρίζες | 29 |
| 2.2 Εννοιολογική διασαφήνιση συναφών εννοιών..... | 30 |
| 2.3 Επίδραση του περιβάλλοντος στη δημιουργία οξειδωτικού στρες..... | 31 |
| 2.4 Οι βασικοί ρύποι της ατμόσφαιρας..... | 33 |
| 2.5 Τρίπτυχο περιβάλλον- οξειδωτικό στρες – γονιμότητα..... | 39 |
| 2.6 Τρόποι αντιμετώπισης και πρόληψης..... | 46 |
| Κεφάλαιο Τρίτο: Υπογονιμότητα και οξειδωτικό stress | |
| 3.1 Ορισμός της (υπο)γονιμότητας | 48 |
| 3.2 Ανδρική Υπογονιμότητα | 50 |
| 3.3 Γυναικεία γονιμότητα..... | 51 |
| 3.4 Οξειδωτικό στρες ζητήματα αναπαραγωγής..... | 53 |
| 3.5 Μηχανισμοί βλάβης και οξειδωτικό στρες..... | 56 |

| | |
|--------------------------|-----------|
| Επίλογος..... | 64 |
| Βιβλιογραφία..... | 65 |

Εισαγωγή

Με την διεξαγωγή της διάσκεψης κορυφής που διοργανώθηκε το 2007, μελετήθηκε ιδιαίτερα το ζήτημα των περιβαλλοντικών προκλήσεων σχετιζόμενων με την αναπαραγωγική υγεία και κατ' επέκταση τη γονιμότητα. Καθίσταται σαφές ότι αποτελεί ζήτημα υψηλού ενδιαφέροντος πολλών τομέων μαζί και συγκεκριμένα επιστημονικού αλλά και πολιτικού προβάλλοντας την αδήριτη ανάγκη του παράγοντα της αντιμετώπισης του φαινομένου.

Αναλυτικότερα, η περιβαλλοντική αναπαραγωγική υγεία συνδέεται ιδιαίτερα με το φαινόμενο του οξειδωτικού stress το οποίο προκύπτει από την έκθεση σε περιβαλλοντικές μολυσματικές ουσίες σημαντικού αριθμού ανερχόμενου με βάση την καταγραφή τους στις 90.000 περίπου, οι οποίες ανιχνεύονται στον αέρα, το νερό και κυρίως τα τρόφιμα επηρεάζοντας κάθε τομέα της υγείας οδηγώντας σε πλήρη και τις περισσότερες φορές μόνιμη μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης.

Για να γίνουν όμως κατανοητά τα παραπάνω, είναι απαραίτητη η ερμηνεία ορισμών όπως το οξειδωτικό stress καθώς και οι μηχανισμοί δημιουργίας του σε παραλληλία με την υπογονιμότητα, ο συνδυασμός των οποίων αποτελεί το αντικείμενο μελέτης της παρούσας.

Κεφάλαιο Πρώτο: Το οξειδωτικό stress

1.1 Ορισμός της έννοιας του οξειδωτικού stress

«Ό, τι με τρέφει με καταστρέφει» ..Το συγκεκριμένο ρητό χρησιμοποιούνταν από τους Ρωμαίους με στόχο την περιγραφή του τρόπου δια του οποίου το οξυγόνο αποτελεί πηγή ζωής για κάθε ζώντα οργανισμό, φέρον όμως αντίθετο ρόλο στην εξέλιξη του κύκλου της ζωής. Αναλυτικότερα, το οξυγόνο ενώ από τη μία προσφέρει απλόχερα την ίδια τη ζωή, από την άλλη έχει αποδειχθεί επιστημονικά πως προκαλεί αμέτρητες και εξίσου σημαντικές κυτταρικές καταστροφές οδηγώντας τον οργανισμό στην φθορά και παρακμή του.

Αναλυτικότερα, μέσω της παραγωγής δραστικών μορίων οι οποίες ονομάζονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλείται η δημιουργία τοξικών μορίων μέσα από τις διαδικασίες του οργανισμού τα οποία εν συνεχεία απελευθερώνονται στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης κυττάρων, ιστών και οργάνων μέσω της διαδικασίας της οξείδωσης.

Και ίσως αναρωτηθεί κάποιος ποιος ο λόγος ύπαρξης των παραπάνω μορίων στον οργανισμό. Φυσικά ο λόγος δεν είναι άλλος από την θωράκιση του οργανισμού από μολύνσεις και λοιμώξεις καθώς οι ελεύθερες ρίζες βάλλουν τα κύτταρα των βακτηρίων που εισέρχονται στην κυκλοφορία και με αυτό τον τρόπο η νόσος απομακρύνεται από το άτομο. Βέβαια καθίσταται σαφές πως η βλαπτική επίθεση στους μικροοργανισμούς και τα βακτήρια εξομοιώνεται με την βλαπτική επίδραση που ασκούν στα οργανικά κύτταρα γεγονός, προκαλώντας το οξειδωτικό στρες, γεγονός που απαιτεί τη διατήρησή τους σε χαμηλά επίπεδα.

Στην παγκόσμια βιβλιογραφία ως οξειδωτικό stress αναφέρεται η κατάσταση της διαταραχής της ισορροπίας που εμφανίζεται μεταξύ των σταδίων της παραγωγής των δραστικών μορφών οξυγόνου, αυτών που διεθνώς καλούνται Reactive Oxygen Species, γνωστές ως ROS σε παγκόσμια κλίμακα, και της δυνατότητας ενός βιολογικού συστήματος το οποίο θα φέρει την ικανότητα αδρανισμού των τοξικών μορίων από υπάρχοντες αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς καθώς οι δραστικές

μορφές του οξυγόνου κρίνονται ως άκρως βλαβερές για όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA.

Ο όρος οξειδωτικό stress έκανε την εμφάνιση του πρώτη φορά το 1985, και χαρακτηρίστηκε ως «η διαταραχή της ισορροπίας των προ-οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μηχανισμών υπέρ των πρώτων»¹. Από τις αντιδράσεις που θα προκληθούν, οι πιο δραστικές ρίζες έχουν την ικανότητα προσβολής μεγάλης ποικιλίας μορίων με σημαντικότερα τα σάκχαρα, τα λιπίδια και τέλος τα οργανικά οξέα.

Ως οξειδωτικό stress, στην παγκόσμια βιβλιογραφία, έχει καταγραφεί η οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προ-οξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου η οποία οφείλεται όπως αναφέρθηκε κυρίως σε δύο παράγοντες με πρώτο την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών και δευτερεύοντα την ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών².

Από τα παραπάνω καθίσταται σαφής η σημαντικότητα του ρόλου του οξειδωτικού stress για μεγάλο αριθμό προβλημάτων στον ανθρώπινο οργανισμό παθολογικού κυρίως χαρακτήρα καθώς ενοχοποιείται στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων³ με σημαντικότερα την ανάπτυξη σημαντικών καρδιαγγειακών παθήσεων με βασικότερες την αθηροσκλήρυνση, την καρδιακή ανεπάρκεια καθώς η οξείδωση της LDL που συμβαίνει στο αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί σημαντική αιτία για δημιουργία αθηρωματικής πλάκας και τέλος την υπέρταση, αλλά και άλλων διάφορων προβληματικών καταστάσεων.

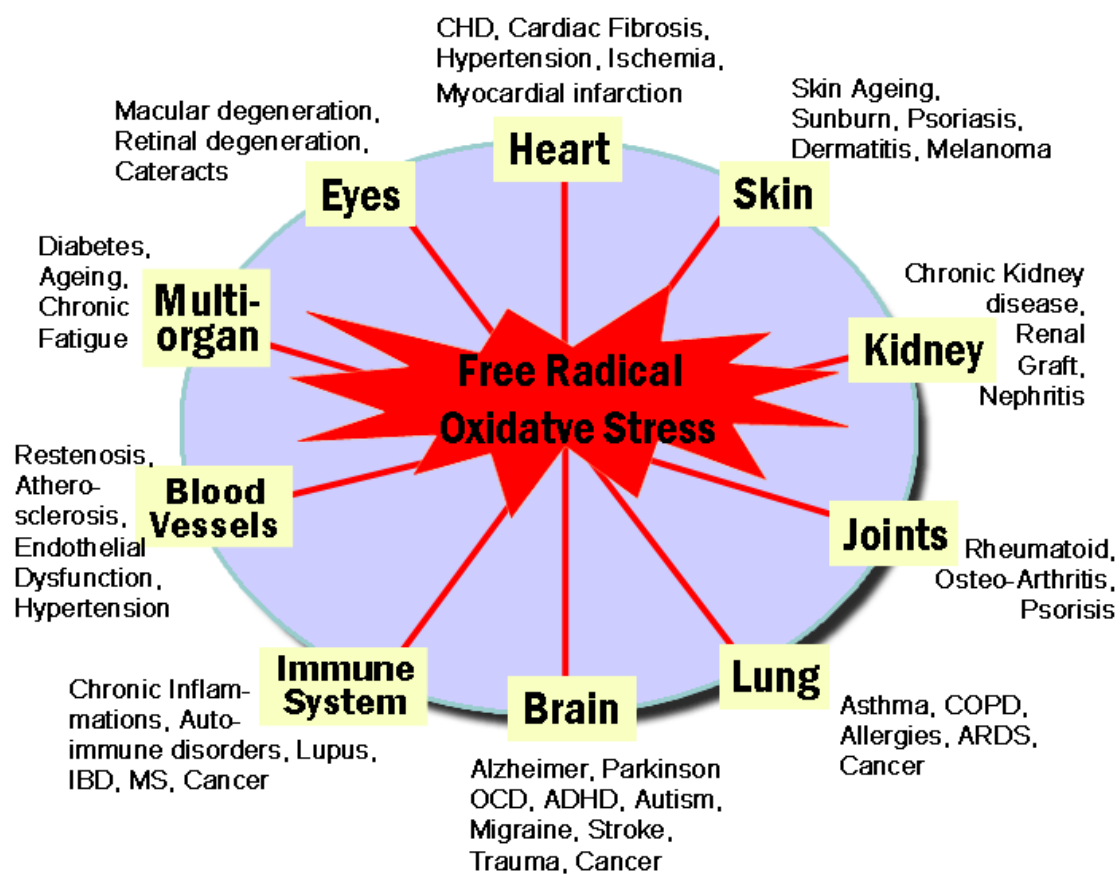
Αναλυτικότερα, διαπιστώνεται ότι συμβάλλει στην ιστική βλάβη που εμφανίζεται ως επακόλουθο της ακτινοβολίας και η ύπαρξη του επιστημονικά έχει συνδεθεί με νευροεκφυλιστικές ασθένειες και συγκεκριμένα την νόσο Parkinson, Alzheimer, την νόσο Lou Gehrig και το χρόνια καταθλιπτικό σύνδρομο. Σημαντικός καθίσταται ο

¹ Sies, H., et al., 1985

² Sies et al., 1991

³ Klatt & Lamas 2000

ρόλος του και στο στάδιο μετά την υποξία στο χώρο των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.



Εικόνα Ασθένειες – θύματα οξειδωτικού stress.

Στον αντίποδα βέβαια, το οξειδωτικό stress παρουσιάζει θετικές επιδράσεις στην άμυνα του οργανισμού με την μέθοδο της ενίσχυσης του ανοσοποιητικού συστήματος και της απομάκρυνσης αντιγόνων με τη διαδικασία της φαγοκύτωσης. Πιο συγκεκριμένα, οι οξειδωτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ως βασικό στέλεχος του μηχανισμού καταστροφής παθογόνων, καθώς τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα δύνανται να παράγουν ROS στην απαιτούμενη ποσότητα των ενεργών αζωτούχων παραγόντων και συγκεκριμένα υπεροξειδίου ($\bullet\text{O}_2^-$), νιτρικού οξειδίου ($\bullet\text{NO}$) και περοξυνιτρικού (ONOO^-)⁴.

⁴ COMMONER B, TOWNSEND J, PAKE GE, 1954,

Επιπροσθέτως, οι ROS έχουν την ιδιότητα ρύθμισης των μηχανισμών που συνδέονται με την ανοσία, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και το μεταβολισμό σε συνδυασμό με την απόπτωση και τη μυϊκή συστολή⁵. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως η αναστολή της παραγωγής ROS οδηγεί σε απώλεια της μυϊκής συστολής ενώ η αυξημένη παραγωγή ROS συντελεί στη δημιουργία μυϊκής κόπωσης. Τέλος, στις μέρες μας η χρήση των ROS ως υποστρώματα ενζύμων αποτελεί πλέον επιστημονικό δεδομένο.

1.2 Παράγοντες δημιουργίας οξειδωτικού stress

Είναι γνωστό ότι το άτομο κάθε στοιχείου αποτελείται από τον πυρήνα και τα αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια που περιστρέφονται σε τροχιές γύρω από αυτό. Αναλύοντας περισσότερο τον όρο των δραστικών μορφών οξυγόνου, διαπιστώνεται ότι αφορά στην κάλυψη των οξειδωτικών πράξεων, προερχόμενα από ελεύθερες και μη ρίζες.

Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για πολύ μικρά μόρια που φέρουν ως βάση το οξυγόνο και είναι ιδιαίτερος ενεργά λόγω των μη συζευγμένων ηλεκτρονίων που διαθέτουν, με κυριότερα το υπεροξειδικό ανιόν ($\bullet\text{O}_2^-$), το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και το υδροξυλικό ιόν ($\bullet\text{OH}$). Επομένως φαίνεται πως το οξυγόνο που αναπνέουμε αποτελεί μία ελεύθερη ρίζα, λόγω του γεγονότος ότι περιλαμβάνει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια σε διαφορετική τροχιά τα οποία γίνονται άκρως επιβλαβή για τον ανθρώπινο οργανισμό όταν βρεθούν στην ίδια τροχιά προκαλώντας το λεγόμενο οξυγόνο μονής κατάστασης (singlet state) το οποίο συμβολίζεται με $^*\text{O}_2$.

Καταρχήν με τον όρο ελεύθερες ρίζες εννοούνται οι ουσίες που έχουν ένα αζευγάρωτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα⁶, το οποίο είναι πολύ ασταθές και άκρως επικίνδυνο για ουσίες του σώματος όπως τα λιπίδια, το DNA και οι πρωτεΐνες. Μελετώντας τον ορισμό της ελεύθερης ρίζας, διαπιστώνεται πως έχει την αφετηρία του στην περίοδο του 19ου αιώνα, αναφερόμενη στο τμήμα του μορίου το οποίο φέρει ανεξάρτητη ύπαρξη. Βέβαια στη συνέχεια ως έννοια μεταβλήθηκε,

⁵ Kirlin et al. 1999

⁶ Halliwell & Gutteridge, 1990

ορίζοντας τα μόρια, με ανεξάρτητη ύπαρξη υπό το πρίσμα ορισμένων συνθηκών και χημικών αντιδράσεων μεταξύ αυτών γνωστές ως οξειδοαναγωγικές (redox)⁷. Η καταστροφική επίδραση που επιφέρουν οι ελεύθερες ρίζες οφείλεται στον πολλαπλασιασμό των μεταβολών που προκαλούνται από αλυσιδωτές αντιδράσεις⁸.



Εικόνα 1. Ενδογενείς και εξωγενείς πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών.

Τα πολύ ασταθή λοιπόν αυτά μόρια, τα οποία μάλιστα έχουν σύντομη διάρκεια ζωής, αντιδρούν με διπλανά μόρια, παίρνοντας από αυτά ένα ηλεκτρόνιο για να ζευγαρώσουν το δικό τους επιτρέποντας έτσι την μετατροπή των μορίων σε ελεύθερες ρίζες διαταράσσοντας την μοριακή τάξη με άμεσο αποτέλεσμα την πρόκληση κυτταρικής βλάβης⁹ είτε με τη μορφή των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων, είτε με ομοιοπολική διάσπαση¹⁰.

Στην κατηγορία των πηγών οξυγόνου ελευθέρων ριζών εντάσσονται τα στοιχεία εκείνα στα οποία περιλαμβάνεται μεγάλος αριθμός ηλεκτρονίων στις εξωτερικές τροχιές τους, με σημαντικότερα εξ αυτών το υπεροξείδιο και το οξείδιο του υδροξυλίου και του νιτρικού.

Σε αντίθεση με τις ελεύθερες ρίζες, στο πλαίσιο των μη ελευθέρων οξειδωτικών ουσιών εντάσσονται το υπεροξείδιο του υδρογόνου, το υποχλωρικό οξύ και τέλος το

⁷Gilbert, 2000

⁸ Halliwell 1987

⁹J. G. Salway, 2006

¹⁰ Poljsak, B., et al., 2011

ελεύθερο οξυγόνο, τα οποία διατηρούνται μεγαλύτερο χρόνο από τις πηγές οξυγόνου ελεύθερων ριζών, προκαλώντας σημαντική οξειδωτική καταστροφή σε βιομόρια.

Επίσης, καθίσταται σημαντική η διασαφήνιση του γεγονότος της ύπαρξης θετικών συνεπειών της παραγωγής ROS, καθώς το 10% περίπου αυτών, χρησιμοποιείται σε άκρως σημαντικές λειτουργίες με βασικότερες τις κυτταρικές μετατροπές και την ρύθμιση της αιματικής ροής. Όσον αφορά στο υπόλοιπο 90% των ROS, διαπιστώνεται ότι αυτό αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν φυσιολογικών μεταβολικών διαδικασιών.

Επανερχόμενοι στη μελέτη του οξειδωτικού stress, διαπιστώνεται ότι αυτό προκύπτει από την αδυναμία των ενζυμικών αλλά και των μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών πλήρους ουδετεροποίησης των παραγόμενων ROS, καθιστώντας τα τελευταία ικανά παραμονής ευρέος χρονικού διαστήματος προκαλώντας σημαντικές αντιδράσεις.

Τα παραπάνω σχόλια οδηγούν στο συμπέρασμα πως κατά την ύπαρξη ενός οξειδωτικού γεγονότος, η σημαντικότητα του προβλήματος κρίνεται από την τάση προσκόλλησης των βιομορίων με τα ROS. Βέβαια, σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί πως οι υψηλές τιμές των ROS δεν οδηγούν σε οξειδωτικό stress λόγω της συμβολής αμυντικών μηχανισμών.

Το DNA διαπιστώνεται πως είναι άκρως προσιτό στην δημιουργία του οξειδωτικού stress καθώς εμφανίζει ιδιαίτερη τάση πλησιάζματος της παραγωγής ROS και μάλιστα τα χρωμοσώματα, αποτελώντας σημαντικά στοιχεία του γονιδιακού κύκλου, εμφανίζονται ιδιαίτερα επιρρεπή στην επίθεση των ROS επισπεύδοντας με αυτό τον τρόπο την γήρανση¹¹. Έτσι, οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβες όχι μόνο στις βάσεις του μορίου όπως οι πουρίνες και οι πυριμιδίνες, αλλά και στο σύστημα επιδιόρθωσης του μορίου¹².

Όσον αφορά στον τομέα των πρωτεϊνών, διαπιστώνεται πως η οξείδωση τους, προκαλεί αντιστρεπτές δισουλφιδικές γέφυρες, επηρεάζοντας απόλυτα τη λειτουργία

¹¹ GERSCHMAN R, GILBERT DL, NYE SW, DWYER P, FENN WO, 1954

¹² Beckman & Koppenol 1996

τους ειδικότερα αν ληφθεί υπόψη το μέρος της πρωτεΐνης και ο τόπος παραγωγής ROS καθιστώντας κάποια αμινοξέα όπως η κυστίνη πιο επιρρεπή από άλλα.

Τέλος, άλλη μια σημαντική κατηγορία αποτελούν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) τα οποία εμφανίζονται λιγότερο ανθεκτικά στην οξειδωση συγκριτικά με τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Ακόμη, η οξειδωση των λιπών ενδέχεται να αποτελέσει την πρώτη αιτία για τις μεταβολικές διαταραχές βλάπτοντας με αυτό τον τρόπο το DNA.



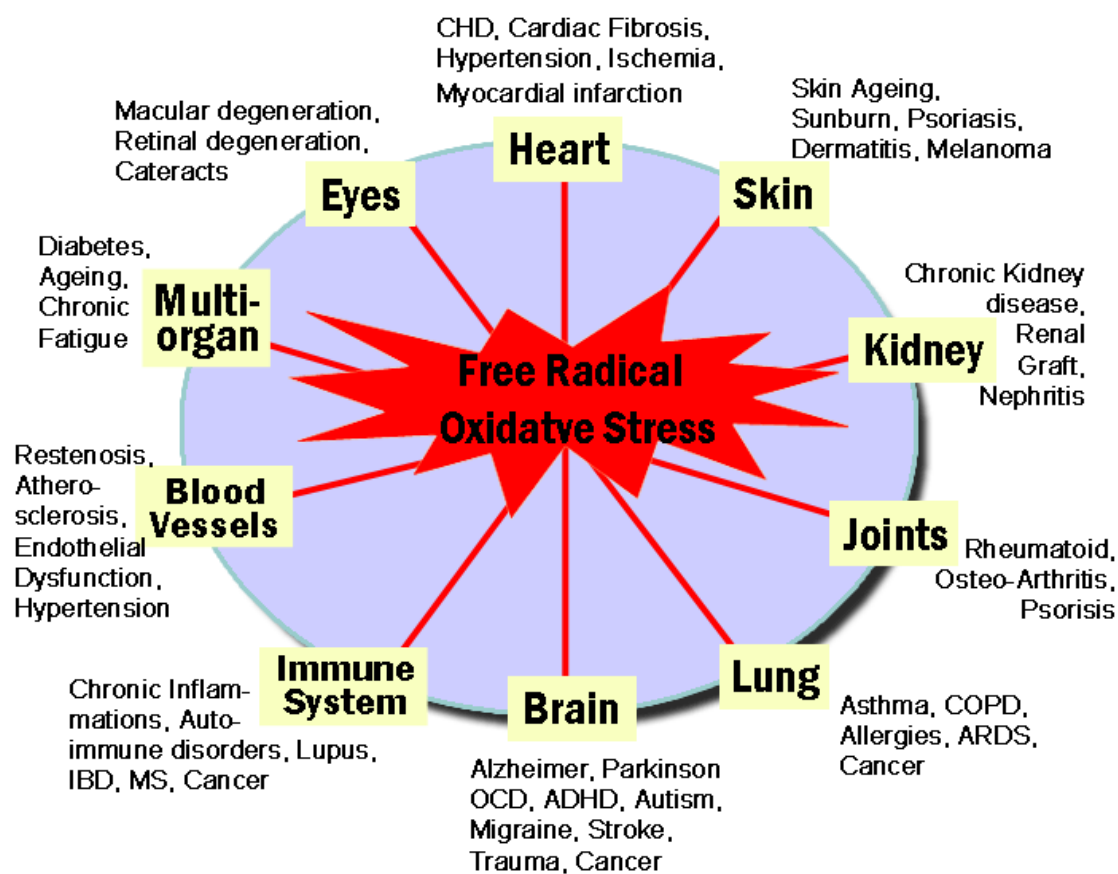
Εικόνα 3. Οξειδωτικό στρες και τρόποι επηρεασμού

Η μεγαλύτερη ποσότητα των ελευθέρων ριζών προέρχεται από τον μεταβολισμό και συγκεκριμένα από τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Επίσης, η παραγωγή ελευθέρων ριζών αυξάνεται ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της άσκησης, και ειδικότερα της έντονης καθώς οι απαιτήσεις για οξυγόνο αυξάνονται και ο μεταφορέας του οξυγόνου στα κύτταρα, της γνωστής αιμοσφαιρίνης, οδηγεί στην παραγωγή O_2^{13} αλλά και λόγω φλεγμονωδών καταστάσεων. Τέλος οι ελεύθερες ρίζες οφείλονται και σε εξωγενείς παράγοντες με σημαντικότερους την UV και ιονίζουσα ακτινοβολία και γενικότερα την ατμοσφαιρική ρύπανση.

Συμπερασματικά λοιπόν, υπάρχουν αρκετές κατηγορίες μορίων τα οποία υπόκεινται σε οξειδωτική βλάβη με κυρίαρχα τα λιπίδια, τα νουκλεϊκά οξέα και τους

¹³ Cooper et al., 2002

υδατάνθρακες αποτελώντας το σύνολο αυτών υποψήφια “θύματα” του οξειδωτικού stress¹⁴.



Ασθένειες- θύματα του οξειδωτικού stress

Όπως έγινε μέχρι τώρα εμφανές, το οξειδωτικό στρες προέρχεται ως προϊόν φυσιολογικής διαδικασίας της οξείδωσης, που οδηγεί στην καταστροφή των κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώνεται πως στην περίπτωση που τα αντιοξειδωτικά συστατικά του οργανισμού βρίσκονται σε έλλειψη, αδύναμα να προβούν σε δέσμευση των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου, τότε υπάρχει δημιουργία οξειδωτικού στρες σε άκρως αυξημένο και επικίνδυνο βαθμό για τον οργανισμό.

¹⁴BECKMAN KB, AMES BN,1998

Οι παράγοντες που το προκαλούν και επιδρούν σημαντικά στην δημιουργία και αύξηση του οξειδωτικού στρες δεν είναι λίγοι με σημαντικότερους το **άγχος, την ποιότητα διατροφής, την έλλειψη άσκησης, και κυρίως την ατμοσφαιρική ρύπανση** προκαλώντας όπως ήδη ειπώθηκε διάφορες ασθένειες με σημαντικότερες την **αθηρωμάτωση** αλλά και **καρδιαγγειακά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα**¹⁵.

Όλα τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα πως η ανάγκη για παρακολούθηση και μέτρηση του οξειδωτικού στρες κρίνεται επιβεβλημένη, σε κάθε είδος και επίπεδο ασθενών υγιών και μη, με σύνοδα προβλήματα που ενδεχομένως επηρεάζουν την δημιουργία και επέκταση του στον ανθρώπινο οργανισμό.

1.3 Μελέτη μηχανισμών αντιοξειδωτικής άμυνας

Στην παρούσα υποενότητα θα γίνει η μελέτη του αντιοξειδωτικού συστήματος και συγκεκριμένα της κατηγοριοποίησης αυτού. Πιο συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε οι ελεύθερες ρίζες φέρουν υπαιτιότητα πολλών ασθενειών καθώς στη σημερινή εποχή, διάφοροι παράγοντες, όπως η μόλυνση του περιβάλλοντος, το κάπνισμα και το σωματικό αλλά και ψυχολογικό stress, ευνοούν τη δημιουργία μεγάλου αριθμού ελεύθερων ριζών.

Τα κύτταρα λοιπόν έρχονται στη δυσχερή θέση να αντιμετωπίσουν το «παράδοξο του οξυγόνου», καθώς αν και αποτελεί το πλέον απαραίτητο συστατικό για την υποστήριξη της ζωής, εντούτοις οι μεταβολίτες του και συγκεκριμένα οι ελεύθερες ρίζες του έχουν την ικανότητα τροποποίησης των κυτταρικών λειτουργιών ,θέτοντας σε μεγάλο κίνδυνο την επιβίωση του κυττάρου γεγονός που καθιστά επιβλητική την απενεργοποίησή τους στο μεγαλύτερο μέρος του συνόλου τους, διατηρώντας μόνο εκείνο το ποσοστό που απαιτείται για την ορθή και απαλλαγμένη από κινδύνους φυσιολογική κυτταρική λειτουργία. Το σώμα λοιπόν δεν είναι απροστάτευτο καθώς υπάρχουν μηχανισμοί αντιμετώπισης του προβλήματος παρέχοντας την ικανότητα επίτευξης σε σημαντικό βαθμό της εξουδετέρωσης των ελεύθερων ριζών.

¹⁵ STORZ G, TARTAGLIA LA, AMES BN, 1990

Αναλυτικότερα, ο πρώτος και σημαντικότερος τρόπος άμυνας είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μείωση της παραγωγής ROS από το κύτταρο, καθώς η σύνθεση των μεμβρανών των μιτοχονδρίων διαφέρει από ιστό σε ιστό με βασικό κριτήριο κυρίως την ηλικία επηρεάζουν την παραγωγή ROS. Επιπροσθέτως, σημαντικό παράγοντα της ελάττωσης των προϊόντων ROS ,αποτελεί η παραγωγή θερμότητας η οποία προκαλείται από την αυξημένη αποσύζευξη της κατανάλωσης του οξυγόνου.

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί και η συμβολή των τριών βασικών ομάδων αντιοξειδωτικών ενζύμων υπαρχουσών στα κύτταρα τα οποία επηρεάζουν με την σειρά τους την παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου. Σε πρώτο στάδιο αναφέρεται η δεσμουτάση του υπεροξειδίου η οποία δρα στο ανιόν του υπεροξειδίου παράγοντας υπεροξείδιο του υδρογόνου και μονοοξυγόνο, χαρακτηριστικά άκρως καταστροφικά των ROS.

Παρόλα τα παραπάνω, υπάρχουν πρωτεΐνες δεσμευτικές των μετάλλων οι οποίες παρακωλύουν τη μεταφορά μετάλλου, με βασικότερα τον σίδηρο και τον χαλκό, διευκολύνοντας την παραγωγή αντιδραστικής ρίζας υδροξυλίου από το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Ακόμη , επισημαίνεται πως δύο ιδιαίτερα αποδοτικά ένζυμα, και συγκεκριμένα η καταλάση (CAT), η οποία υφίσταται σε μία μόνο μορφή και η οξειδάση της γλουταθειόνης, προκαλούν την μεταβολή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό.

Μάλιστα η γλουταθειόνη απαιτεί και μια σειρά άλλων ενζύμων όπως η αναγωγή της γλουταθειόνης, η γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση, η γ- γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση και η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD). Τέλος, πριν λίγα χρόνια οι επιστήμονες προέβησαν σε ανακάλυψη των ενζύμων της υπεροξυρεδοξίνης αλλά και της της οδού της φωσφορικής πεντόζης, υπεροξειδάση της θειορεδοξίνης και αναγωγή της θειορεδοξίνης, τα οποία κατέχουν σημαντική θέση στο σύστημα αντιμετώπισης των ενεργών πηγών οξυγόνου. Διαπιστώνεται πως η δράση όλων των παραπάνω είναι η κατάλυση της διάσπασης των ROS.

Συνεχίζοντας, διαπιστώνεται πως επόμενη πηγή άμυνας αποτελούν οι αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες, επιτυγχάνουν την ουδετεροποίηση των ROS μέσω της διάσπασης των αλυσίδων. Ως προς την προέλευση των ουσιών διαπιστώνεται πως διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, σε αυτές που προέρχονται από παραγόμενες

ουσίες αντιοξειδωτικού χαρακτήρα στο ενδογενές σύστημα και σε αυτές που είναι προσληφθείσες ουσίες μέσα από το διατροφολόγιο.

Μελετώντας αναλυτικότερα τις ουσίες της πρώτης κατηγορίας αναφέρεται πως πρόκειται για ενδογενείς ουσίες οι οποίες περιλαμβάνουν συστήματα της θειορεδοξίνης, τις ουμπικινόνες και τη γλουταθειόνη που βρίσκονται μέσα στα κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, είναι έντονο το ενδεχόμενο η τελευταία εξ αυτών να αποτελεί ένα δραστικό αντιοξειδωτικό αρκετά σημαντικό στα βιολογικά συστήματα έχοντας μάλιστα την ιδιαίτερη ικανότητα ουδετεροποίησης των καταστρεπτικών ελεύθερων ριζών υδροξυλίων, τα οποία εμφανίζονται κενά ενζυμικής ουδετεροποίησης.

Επιπροσθέτως, σημαντικές ενδογενώς παραγόμενες αντιοξειδωτικές ουσίες μη-ενζυματικές εμφανίζονται η υδατοδιαλυτή βιταμίνη C με βασικό ρόλο την συμμετοχή της στη σύνθεση του κολλαγόνου αλλά και το ουρικό οξύ – παρά το γεγονός ότι η παραγωγή του ουρικού αντιμετωπίζει το ενδεχόμενο πρόκλησης περαιτέρω ελεύθερων ριζών. Η δράση τους θεωρείται άκρως αντιοξειδωτική με άμεση εξουδετέρωση όλων των ενεργών μορφών οξυγόνου¹⁶.

Όσον αφορά στη δεύτερη κατηγορία, αναφέρεται πως μεγάλος αριθμός αντιοξειδωτικών προσλαμβάνονται από τη διαίτα, με χαρακτηριστικά τα καροτενοειδή μα κυρίως την βιταμίνη E η οποία αποτελεί το βασικό αντιοξειδωτικό που υπάρχει στις μεμβράνες, απομακρύνοντας το ελεύθερο οξυγόνο και διασπώντας την αλυσιδωτή αντίδραση της υπεροξειδάσης των λιπών. Αναλυτικότερα, η προαναφερθείσα βιταμίνη είναι λιποδιαλυτή, απαντημένη σε οκτώ διαφορετικές μορφές με δραστικότερη εξ αυτών την α-τοκοφερόλη αποτελώντας ισχυρή αντιοξειδωτική ουσία με στόχο την προστασία των λιπιδίων¹⁷.

Ακόμη και η ρεσβερατρόλη (ένα βοτανικό αντιοξειδωτικό), η μελατονίνη αποδείχθηκαν σημαντικές πηγές μείωσης του οξειδωτικού stress υπό διαφορετικές συνθήκες αλλά και οι λιποκαλίνες, με χαρακτηριστική την συνθάση της

¹⁶ Griffiths & Lunec 2001

¹⁷Buettner , 1993

προσταγλαδίνης D2, φέρουν επίσης προστατευτικό ρόλο στην ελάττωση του οξειδωτικού stress λόγω απομάκρυνσης των προϊόντων υπεροξειδωσης λιπιδίων.

Τέλος, η σημαντικότερη γραμμή άμυνας ικανή να αντιμετωπίσει την ενδεχόμενη καταστροφή από ROS είναι η δομική, και όχι άδικα καθώς οι πιο αξιόλογες δομές του οργανισμού είναι οι πιο ανθεκτικές σε κάθε είδους επίθεση των ROS.

Όλοι οι παραπάνω αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί στη λειτουργία τους προσφέρουν τρεις γραμμές άμυνας και συγκεκριμένα την πρόληψη, την αποφυγή και τέλος την επιδιόρθωση. Συμπερασματικά, έπειτα από όλα τα παραπάνω, διαπιστώνεται πως οι οξειδωτικές καταστροφές λαμβάνουν χώρα στον οργανισμό παρά τις άμυνες που αναπτύσσει αντιοξειδωτικού χαρακτήρα συνάγοντας το συμπέρασμα ότι η καλύτερη γραμμή άμυνας ενάντια στα καταστροφικά αποτελέσματα των οξειδωτικών αποτελεί το ενδεχόμενο της απομάκρυνσης ή ακόμη και της επιδιόρθωσης των κατεστραμμένων μορίων του DNA.

1.4 Τρόποι μέτρησης του οξειδωτικού STRESS

Στο παρόν σημείο ο ερευνητικός φακός θα στραφεί στην μέτρηση του οξειδωτικού stress και συγκεκριμένα στην προσπάθεια μέτρησης των στοιχείων τα οποία απαρτίζουν την έννοια του οξειδωτικού stress. Πρόκειται για τα στοιχεία της παραγωγής των ελευθέρων ριζών, τις αντιοξειδωτικές άμυνες, την οξειδωτική καταστροφή και τέλος των μηχανισμών επιδιόρθωσης, τα οποία είναι δυνατά καταμέτρησης με ιδιαίτερη όμως δυσκολία.

Ως προς τη μέθοδο της μέτρησης των στοιχείων του οξειδωτικού stress διαπιστώνεται, ως αποτέλεσμα της πηγών της εγχώριας αλλά και παγκόσμιας βιβλιογραφίας, μεγάλος αριθμός μεθόδων με καλύτερα ανταποκρίσιμες αυτές που χρησιμοποιούν πλάσμα ή υγρά του οργανισμού.

Αναλυτικότερα, μελετώντας το πρώτο στοιχείο του οξειδωτικού stress και συγκεκριμένα το σύστημα των ελεύθερων ριζών διαπιστώνεται πως η μόνη τεχνική

δια μέσου της οποίας επιτυγχάνεται η άμεση και κατευθείαν παρατήρηση των ελευθέρων ριζών είναι η τεχνική του electron spin resonance (ESR).

Πρόκειται για μία μέθοδο η οποία παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στο δημόσιο πανεπιστήμιο του Καζάν από τον φυσικό Yevgeny Zavoisky το 1944 και αναπτύχθηκε στο πανεπιστήμιο της Οξφόρδης από τον Brebis Bleaney και χρησιμοποιείται συνδυαστικά με την τεχνική του spin trapping κατά την οποία ένα μόριο-παγίδα έχει τη δυνατότητα αντίδρασης με μια ρίζα με σκοπό την παραγωγή ενός προϊόντος το οποίο θα διακρίνεται από σταθερότητα και θα φέρει παράλληλα το χαρακτηριστικό της μετρησιμότητας. Παρά το γεγονός ότι η χρήση αυτών των μεθόδων φέρει χαρακτήρα περιοριστικό στην οικολογία, ενδέχεται τα artifacts να ασκήσουν επίδραση πάνω τους.

Η επόμενη μέθοδος χρησιμοποιείται για την μελέτη των αντιοξειδωτικών αμυνών και συγκεκριμένα της παρατήρησης με ποσοστά των ενζυμικών και μη ενζυμικών ουσιών που λαμβάνουν χώρα σε ιστούς και υγρά. Παρατηρείται τεράστια ποικιλία στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για ποσοτική εκτίμηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (total antioxidant capacity, TAC) όχι μόνο στο πλάσμα αλλά και στα βιολογικά υγρά.

Ως προς το τρίτο στοιχείο, αυτό της οξειδωτικής καταστροφής διαπιστώνεται και όπως μάλιστα έχει ήδη αναφερθεί πως τα λιπίδια αποτελούν σημαντικό στόχο του οξειδωτικού stress, των οποίων η υπεροξειδάση προκαλεί δημιουργία καταστροφικών προϊόντων, με σημαντικότερο δείκτη την malondialdehyde (MDA), αποτελώντας δημιούργημα αποσύνθεσης των PUFA, των οποίων η ανάγκη μέτρησης προκάλεσε αναρίθμητες φασματομετρικές και χρωματογραφικές μεθόδους.

Στον τομέα των πρωτεϊνών, διαπιστώθηκε βάσει της βιβλιογραφίας ότι η οξείδωση τους επιτυγχάνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος είναι με απ' ευθείας επίθεση ROS και η δεύτερη εναλλακτική είναι με έμμεση δράση της υπεροξειδάσης των λιπών. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η είσοδος των ριζών του καρβονυλίου στις πρωτεΐνες είτε με άμεση οξείδωση των αμινοξέων ή με έμμεση προσκόλληση μέρους καρβονυλίου επιτυγχάνοντας την μεταβολή της δομής στον πρωτεϊνικό χώρο. Τις γνωστότερες μεθόδους που οδηγούν στην ανίχνευση των καρβονυλομάδων του

πρωτεϊνικού τομέα αποτελούν η φασματοφωτομετρία, η ηλεκτροφόρηση με Western blot και τέλος η ELISA.

Επιπροσθέτως, η οξειδωτική καταστροφή που λαμβάνει χώρα στο DNA είναι αποτέλεσμα τροποποιήσεων σακχάρων και βάσεων αλλά και διασυνδέσεων των πρωτεϊνών, και συγκεκριμένα οι συγκεντρώσεις των νουκλεοτιδίων (8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OhdG) και 8 hydroxyguanine (8-OH-G), οξειδωμένα προϊόντα παραγωγής γουανίνης.

Κλείνοντας την παρούσα ενότητα διαπιστώνεται πως υπάρχουν σημαντικού αριθμού μέθοδοι εκτίμησης της επανορθωτικής ικανότητας αλλά και δραστηριότητας των ενζύμων με σημαντικότερες εξ αυτών τη φασματοφωτομετρία αλλά και την Comet assay.

1.5 Διάγνωση του οξειδωτικού στρες

Η διάγνωση του φαινομένου του οξειδωτικού στρες αλλά και των επιπέδων αντιοξειδωτικής ικανότητας λαμβάνουν χώρα με την διαδικασία της αιμοληψίας και της εξειδικευμένης ανάλυσης που θα ακολουθήσει που θα ακολουθήσει. Στην ουσία η μέτρηση του μέσω της λήψης αίματος, είτε φλεβικό είτε τριχοειδικό από το δάχτυλο, αποτελεί ένα διαγνωστικό τεστ που είναι απόλυτα εξατομικευμένο σε κάθε περιστατικό και ανιχνεύει με απόλυτη ακρίβεια όχι μόνο την ύπαρξη του οξειδωτικού στρες εφόσον έχει συμβεί στον οργανισμό αλλά εντοπίζει ακόμη και την προδιάθεση του οργανισμού για ανάπτυξη οξειδωτικού στρες συνδυαστικά με την κακή χοληστερόλη.

Βέβαια για να πραγματοποιηθεί η παραπάνω μέτρηση και να κριθούν τα αποτελέσματα της αξιόπιστα, απαιτείται μία στοιχειώδης προετοιμασία από τον εξεταζόμενο ακολουθώντας τις εξής ιατρικές οδηγίες. Αρχικά ο ασθενής που θα μετρηθεί, θα πρέπει να απέχει από το κάπνισμα και την λήψη τροφών και ποτών τουλάχιστον για 4 ώρες πριν τη μέτρηση, ενώ τις τελευταίες δύο ώρες δεν θα πρέπει

να πιεί ούτε νερό. Τέλος, δεν θα πρέπει να έχει καταβάλλει ιδιαίτερη σωματική δραστηριότητα το τελευταίο 24ωρο πριν την μέτρηση.

Ως προς τα αποτελέσματα, ανάλογα με τις τιμές του οξειδωτικού στρες που θα εντοπιστούν μέσω του τεστ, το οποίο φέρει ετήσιο και κατά βάσει προληπτικό χαρακτήρα, συστήνεται μια εξατομικευμένη αντιοξειδωτική διατροφή η οποία σε περιπτώσεις παχύσαρκων ασθενών λαμβάνει και χαρακτήρα υποθερμικό έχοντας την βάση της στη μεσογειακή διατροφή, εμπλουτισμένη με αντιοξειδωτικά τρόφιμα και γνωστότερα την κανέλα τα φρούτα και διάφορα λαχανικά. Επίσης το αποτέλεσμα της θετικής επίδρασης της διατροφής στοχεύοντας στη μείωση του οξειδωτικού στρες επέρχεται ευκολότερα και δυνατότερα αν συνδυαστεί με τον παράγοντα της λήψης αντιοξειδωτικών σκευασμάτων.

Έτσι λοιπόν, αν ένα άτομο έχει αυξημένο στρες αλλά ικανοποιητική αντιοξειδωτική ικανότητα θα λάβει διαφορετικές οδηγίες σε σχέση με ένα άτομο στον οργανισμό του οποίου υπάρχει φυσιολογικό οξειδωτικό στρες συνδυαστικά με μειωμένη οξειδωτική ικανότητα.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως το συγκεκριμένο είδος εξέτασης χρησιμοποιείται επιπροσθέτως και στο πλαίσιο μιας προσπάθειας σχετικά με τη δημιουργία νανοσωματιδίων με αντιοξειδωτικά, ώστε να αντιμετωπιστεί πιο εύκολα και αποτελεσματικότερα η περίπτωση της τόσο ευάλωτης αθηρωματικής.

1.6 Η κλινική σημασία του οξειδωτικού stress

Στην παρούσα ενότητα θα μελετηθεί ένα σημαντικό κομμάτι του οξειδωτικού stress, το οποίο αφορά στην κλινική σημασία αυτού. Πιο συγκεκριμένα, είναι πλέον αποδεκτό, πως οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, με σημαντικότερους το κάπνισμα, την υπερχοληστερολαιμία και την υπεργλυκαιμία, είναι άρρηκτα συνδεδεμένοι με το οξειδωτικό stress.

Μάλιστα η γήρανση και συγκεκριμένα η πρόωγη γήρανση, ορισμένα φάρμακα καθώς και οι παρενέργειες που τα συνοδεύουν αλλά και συγκεκριμένες μορφές καρκίνου

οφείλονται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, των γνωστών ROS. Η συσχέτιση των νοσημάτων που προαναφέρθηκαν με το οξειδωτικό stress είναι αποτέλεσμα διαπίστωσης αυξημένης ποσότητας προϊόντων αντίδρασης ελευθέρων ριζών, με κυριότητα στους δείκτες υπεροξειδωσης λιπιδίων, που εμφανίζονται στα βιολογικά υγρά. Βέβαια, δεν είναι λίγες οι φορές που η υπεροξειδωση αποτελεί δευτερογενές φαινόμενο δυσχεραίνοντας την επίδειξη του οξειδωτικού stress ως βασικό χαρακτηριστικό της νόσου.

Ας μην παραληφθεί όμως το γεγονός ότι για να μπορέσει το οξειδωτικό stress να δικαιολογήσει τον πρωτογενή ρόλο του στην ύπαρξη μιας νόσου, καθορίζοντας το ως τον βασικό υπαίτιο, απαιτείται στοιχειώδης τεκμηρίωση και συγκεκριμένα τεκμηρίωση παρατήρησης αυξημένης παραγωγή ελευθέρων ριζών. Σημαντικός καθίσταται και ο χρόνος της νόσου, καθώς η αντίχνευση του οξειδωτικού stress πρέπει να επιτυγχάνεται πριν την έναρξη της ιστικής βλάβης. Επομένως, από τα παραπάνω προκύπτει πως ο ρόλος του οξειδωτικού stress είναι ξεκάθαρος μόνο στη διαδικασία της καρκινογένεσης, αποτελώντας παράλληλα αντικείμενο έρευνας για τα υπόλοιπα νοσήματα.

Έπειτα από την αναφορά του βεβαιωμένου ρόλου του οξειδωτικού stress στην καρκινογένεση σε συνδυασμό με την έκρηξη του φαινομένου του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, αναφέρεται πως ο ακριβής μηχανισμός συμμετοχής του στα νοσήματα του καρκίνου είναι άγνωστος ή μάλλον δυσχερής ως προς την έρευνα.

Ο λόγος της παραπάνω δυσχέρειας έγκειται στην εμπλοκή στην οξειδωτική βλάβη δύο διαφορετικών μηχανισμών οι οποίοι συνδέονται με τα νεοπλασματικά νοσήματα και την γενικότερη ανάπτυξη της καρκινογένεσης. Ο πρώτος εκ των δύο μηχανισμούς αναφέρεται στη γονιδιακή έκφραση και συγκεκριμένα σε δράσεις των γονιδίων επιγενετικού χαρακτήρα οι οποίες προκαλούν έντονο πολλαπλασιασμό. Όσον αφορά στο δεύτερο μηχανισμό διαπιστώνεται πως οι δραστικές ρίζες επάγουν γενετικές αλλαγές όπως μεταλλάξεις και χρωμοσωμικούς ανασυνδυασμούς που συμβάλλουν στην καρκινογένεση.

Σημαντικός καθίσταται ο ρόλος του οξειδωτικού STRESS και στην αρτηριοσκλήρυνση καθώς οι δραστικές ρίζες του οξυγόνου δρουν βλαπτικά στη μεμβράνη των κυττάρων και προκαλούν οξείδωση των λιπιδίων, γεγονός που ενισχύει την αθηρωμάτωση. Τέλος, σημαντική είναι η επίδραση του και στην υπέρταση καθώς τα υπερτασικά άτομα εμφανίζουν μείωση αντιοξειδωτικών εφεδρειών.

Συμπέρασμα της παρούσας ενότητας αποτελεί η διαπίστωση ότι οι αντιοξειδωτικές ουσίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με εγκράτεια και σκεπτικισμό σε ζητήματα σχετικά με τον καρκίνο, καθώς μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του ορίου ζωής των καρκινικών κυττάρων. Βάσει επιδημιολογικών μελετών έχει παρατηρηθεί πως την προσφορότερη προσέγγιση με στόχο την πρόληψη του καρκίνου αποτελεί η μείωση των ενδογενών και εξωγενών πηγών οξειδωτικού stress αντιθετικά με την αύξηση των αντιοξειδωτικών ουσιών.

Οι επιστήμονες που μελετούν την ανδρική υπογονιμότητα έχουν βρει ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως είναι το κάπνισμα και η πλούσια σε λιπαρά διατροφή, μπορεί να ευθύνονται για την έλλειψη ενός σημαντικού πρωτεϊνικού μορίου στους υπογόνιμους άνδρες.

Η ανδρική υπογονιμότητα εξελίσσεται σε μείζον ζήτημα υγείας στην Αυστραλία, από τη στιγμή που ένας στους 20 άνδρες χαρακτηρίζεται ως υπογόνιμος. Παράλληλα, πολύ λίγα είναι γνωστά σχετικά με το τι προκαλεί το υψηλό αυτό ποσοστό υπογονιμότητας.

Μια από τις πιο πρόσφατες μελέτες έδειξε ότι, εάν το σπερματοζώαριο τοποθετηθεί σε περιβάλλον οξειδωτικού στρες, μπορεί να μην είναι ικανό να φέρει εις πέρας τη γονιμοποίηση.

Αν και έχουν υπάρξει και προηγούμενες μελέτες που εξέταζαν το οξειδωτικό στρες ως παράγοντα της ανδρικής υπογονιμότητας, αυτή είναι η πρώτη που εξετάζει την επίδρασή του στην ικανότητα του σπερματοζωαρίου να διεισδύσει στο ωάριο. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές εξέτασαν δείγματα σπέρματος από γόνιμους και υπογόνιμους άνδρες, με σκοπό να διερευνήσουν τον τρόπο με το οποίο τα

σπερματοζωάρια αναγνωρίζουν τα ωάρια και αρχίζουν τη διαδικασία της γονιμοποίησης. Βρήκαν ότι ένα πρωτεϊνικό μόριο έχει την ικανότητα να ρυθμίζει την παρουσία των υποδοχέων του ωαρίου πάνω στην επιφάνεια του σπερματοζωαρίου και κατευθύνει με τον τρόπο αυτόν την αλληλεπίδραση των δύο κυττάρων.

Σε μια υποομάδα υπογόνιμων ανδρών βρέθηκε ότι η εν λόγω πρωτεΐνη είτε υποεκφραζόταν είτε απουσίαζε εντελώς, γεγονός που, ως φαίνεται, επηρέαζε την ικανότητα των σπερματοζωαρίων να γονιμοποιήσουν.

Η παρούσα μελέτη εστιάζεται στο εάν η έλλειψη της εν λόγω πρωτεΐνης είναι αποτέλεσμα βλάβης που προκλήθηκε από οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες, συμφωνά με τους ερευνητές, λαμβάνει χώρα στους όρχεις, καταστρέφει τα σπερματοζωάρια και θέτει σε κίνδυνο την αναπαραγωγική ικανότητα.

Το οξειδωτικό στρες συμβαίνει όταν ο οργανισμός παράγει περισσότερες δραστικές μορφές οξυγόνου και ελεύθερες ρίζες από όσες μπορεί να διαχειριστεί και είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων που σχετίζονται τόσο με το περιβάλλον όσο και με τον τρόπο ζωής, ανάμεσα στους οποίους είναι η μεγάλη ηλικία και το κάπνισμα πολλών τσιγάρων. Τα σπερματοζωάρια είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στο οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη μεμβράνη και το DNA του κυττάρου.

Η πρόσφατη αυτή μελέτη διεξήχθη με ανθρωπινά σπερματοζωάρια, ενώ οι προηγούμενες χρησιμοποίησαν κύτταρα ποντικών.

Οι επιστήμονες τονίζουν ότι η ανδρική υπογονιμότητα είναι ένα πεδίο σχετικά ανεξερεύνητο και για αυτόν τον λόγο είναι απαραίτητη η συνέχιση της έρευνας για την καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση ενός ζητήματος που λαμβάνει ολοένα και μεγαλύτερες διαστάσεις. Παράλληλα, η διερεύνηση των σπερματοζωαρίων και η καλύτερη κατανόηση της ανδρικής γονιμότητας μπορεί να θέσουν τις βάσεις για την ανάπτυξη μιας αποτελεσματικής και ασφαλούς ανδρικής αντισυλληπτικής μεθόδου.

Επιλογικά λοιπόν διαπιστώνεται πως στη σημερινή εποχή που το οξειδωτικό στρες είναι ιδιαίτερα αυξημένο, γεγονός που επιδεινώνεται σε περιπτώσεις που υφίσταται

και μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα, επιβάλλεται η αντιμετώπιση του με τον κατάλληλο συνδυασμό αλλαγών στον τρόπο ζωής όπως η βελτιστοποίηση της καθημερινότητας του τρόπου ζωής μέσα από ορθή διαιτητική αγωγή, έναρξη σωματικής δραστηριότητας και χρήσης αντιοξειδωτικών σκευασμάτων.

Βέβαια, για να αποβεί κάθε προσπάθεια αντικειμενική απαιτείται η σωστή αξιολόγηση τόσο των επιπέδων οξειδωτικού στρες όσο και των επιπέδων της αντιοξειδωτικής ικανότητας, καθώς η χρήση των αντιοξειδωτικών ή καλύτερα η κατάχρηση αυτών ενδεχομένως να οδηγήσει σε χειρότερες και δραματικότερες συνέπειες σε ένα ήδη κλονισμένο οξειδωτικό περιβάλλον.

Κεφάλαιο Δεύτερο: Ο ρόλος και η επίδραση του περιβάλλοντος στο οξειδωτικό στρες

2.1 Οξειδωτικό στρες και ελεύθερες ρίζες

Στο παρόν κεφάλαιο, το οποίο αποτελεί το δεύτερο κεφάλαιο της παρούσης μελέτης η οποία πραγματεύεται τον ρόλο του οξειδωτικού στρες και το βαθμό σύνδεσής του με την γονιμότητα – ως παράγοντας υπογονιμότητας- θα μελετηθεί η επίδραση του περιβάλλοντος στη δημιουργία του οξειδωτικού στρες.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, το οξειδωτικό στρες συνδέεται απόλυτα με την παραγωγή ελεύθερων ριζών, δηλαδή των ενώσεων οι οποίες αποτελούν φυσικό προϊόν του μεταβολισμού των κυττάρων, παράγονται δηλαδή από τον ίδιο τον οργανισμό και προκαλούν αλλοιώσεις επιτιθέμενα στα κύτταρα .

Καθίσταται σαφές πως όταν βρίσκονται σε χαμηλά και αποδεκτά επίπεδα τιμών σαφώς και δεν προκαλείται πρόβλημα καθώς αποτελούν μέρος του οργανισμού για αυτό και υπό φυσιολογικές συνθήκες μπορεί να αντιμετωπιστεί μέσω των αντίστοιχων αντιοξειδωτικών μηχανισμών που αναπτύσσει ο οργανισμός.

Μεταξύ των πολλών προβλημάτων που απασχολούν τον άνθρωπο της σημερινής κοινωνίας ένα ιδιαίτερα σημαντικό και ‘άξιο μελέτης είναι και εκείνο που αναφέρεται στο περιβάλλον , καθώς ο άνθρωπος ζει μέσα σε αυτό.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη αναφορά στο φαινόμενο της ρύπανσης και νοσήματος σε κάποιες εκ των περιπτώσεων του ανθρώπου από το περιβάλλον καθώς και στον ρόλο του οξειδωτικού στρες σε αυτό. Η επίδραση που ασκεί το περιβάλλον στην υγεία είναι γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων, καθώς επιβεβαιώνεται και από τον πατέρα της Ιατρικής Επιστήμης Ιπποκράτη στο έργο του «περί αέρων υδάτων τόπων», λέγοντας ότι το περιβάλλον ρυθμίζει την υγεία του ανθρώπου. Μάλιστα, νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αρνητικές επιδράσεις της ρύπανσης προερχόμενης από το περιβάλλον προκύπτουν ακόμη από την εμβρυϊκή ηλικία.

Το οξυγόνο το οποίο βρίσκεται σε ελευθερία στο περιβάλλον αποτελεί το πιο σημαντικό μόριο για τη δημιουργία και διατήρηση της ζωής. Βέβαια αν μην παραληφθεί το γεγονός πως αποτελεί και έναν ισχυρό οξειδωτικό παράγοντα ο οποίος δύναται να επιδεινώσει κάποια ενδεχόμενη βλάβη μέσα στο κύτταρο από μία σειρά οξειδωτικών γεγονότων με βασικότερη τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οι οποίες εξουδετερώνονται με αντιοξειδωτικοί παράγοντες και παράγονται στο ανθρώπινο σώμα, εσωτερικά και εξωτερικά μέσω της ατμοσφαιρικής ρύπανσης αλλά των διάφορων χημικών ουσιών που βρίσκονται στο περιβάλλον.

2.2 Εννοιολογική διασαφήνιση όρων «οξειδωτικό στρες» και «περιβάλλον»

Βέβαια για να γίνει σαφές το παραπάνω ερευνητικό ερώτημα απαιτείται η εννοιολογική διασαφήνιση των όρων που το αποτελούν. Όπως έχει ήδη ειπωθεί στο πρώτο κεφάλαιο, ως οξειδωτικό στρες νοείται βάσει της παγκόσμιας βιβλιογραφίας η κατάσταση της διαταραχής της ισορροπίας που εμφανίζεται μεταξύ των σταδίων της παραγωγής των δραστικών μορφών οξυγόνου, αυτών που διεθνώς καλούνται Reactive Oxygen Species, γνωστές ως ROS.

Το οξειδωτικό-βιοχημικό στρες λοιπόν αποτελεί ένα από τα πιο καταστροφικά για τους ιστούς και κατ' επέκταση για την υγεία του οργανισμού σε κυτταρικό επίπεδο ζητήματα, φέρον παράλληλα ευθύνη και για μεγάλο αριθμό εκφυλιστικών παθήσεων.

Υπό κανονικές συνθήκες, οι ελεύθερες ρίζες οδηγούνται σε καταστροφή από τα αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού. Λόγω όμως της επιβάρυνσης εκ των ρύπων του περιβάλλοντος συμβαίνει υπερδιέγερση αυτών με αποτέλεσμα την υπερβολική παραγωγή σε μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που ο οργανισμός είναι σε θέση να εξουδετερώσει. Έτσι, οι **ελεύθερες ρίζες έχουν ως αποτέλεσμα την προσκόλληση τους στην επιφάνεια των κυττάρων και κατ' επέκταση την απορρύθμιση της λειτουργία τους.**

Η δεύτερη έννοια ιδιαίτερα πολυσήμαντη που αποτελεί μέρος της παρούσης, είναι η έννοια του περιβάλλοντος, το οποίο δεν αποτελεί απλά ένα χαοτικό σύνολο από

διάφορα μέρη αλλά το σύνολο των συνθηκών, στις οποίες ζει και αναπτύσσεται κάθε οργανισμός ανθρώπινος και μη.

Πρόκειται για ένα ιδιαίτερα λεπτό σύστημα ισορροπιών στο οποίο περιλαμβάνεται το σύνολο των φυσικών και ανθρωπογενών παραγόντων τα οποία υπό συνθήκες αλληλεπίδρασης επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής και την υγεία του ανθρώπου στην καθημερινότητα του με πρωτεύων παράγοντα κινδύνου την ατμοσφαιρική ρύπανση.

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολλών αιτιών συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης οινοπνεύματος, φαρμάκων, τραύματος, ακτινοβολίας και ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Το πεδίο αυτής της ανασκόπησης περιορίζεται στο ρόλο που παίζει το οξειδωτικό στρες στις επιδράσεις στην υγεία ως αποτελέσματα επίδρασης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης.

2.3 Επίδραση του περιβάλλοντος στη δημιουργία οξειδωτικού στρες

Αναλυτικότερα, έχει αποδειχθεί ερευνητικά ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση συνδέεται με αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων προκαλώντας σε μεγάλο ποσοστό ακόμη θνησιμότητα. Αιτία για τα παραπάνω αποτελούν οι μηχανισμοί που προκαλούνται στον ανθρώπινο οργανισμό εξαιτίας της ρύπανσης από το περιβάλλον με βασικότερο την δημιουργία οξειδωτικού στρες καθώς πολλά και ειδικά λεπτά σωματίδια σε συνδυασμό με το όζον, τα οξείδια του αζώτου αλλά και τα αιωρούμενα σωματίδια προκαλούν, όπως αναφέρθηκε παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS).

Σε ένα περιβάλλον βιολογικού χαρακτήρα, οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν δυνητικά πολύ σοβαρό κίνδυνο καθώς αντιδρούν με διάφορα γειτονικά μόρια προβαίνοντας στην ουσία σε μία κλοπή ηλεκτρονίων και προκαλώντας κατ' επέκταση αυξημένες κυτταρικές βλάβες, ο αριθμός και η σοβαρότητα των οποίων συνδέεται με την ύπαρξη των εξουδετερωτικών αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών που είναι αναπτυγμένοι στον ανθρώπινο οργανισμό. Μέσα από την παραπάνω διαδικασία, δημιουργείται το οξειδωτικό στρες ως επιβλαβής διαδικασία λόγω της περίσσειας των

ελεύθερων ριζών συνδυαστικά με την όπως ήδη αναφέρθηκε μείωση των αντιοξειδωτικών αμυνών.

Μάλιστα επισημαίνεται πως κάθε ατμοσφαιρικός ρύπος φέρει δυνατότητα άσκησης σημαντικού βαθμού τοξικότητας στα αναπνευστικά και καρδιαγγειακά συστήματα. Επιπροσθέτως, υπάρχουν αξιόλογες ενδείξεις ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το ROS είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη διαδικασία γήρανσης.

Πιο συγκεκριμένα, επιδημιολογικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει ιδιαίτερες επιπτώσεις στην υγεία καθώς αποδείχθηκε δια αυτών η ύπαρξη σαφούς συσχέτισης μεταξύ της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της μειωμένης λειτουργίας των πνευμόνων με τη συγκέντρωση φωτοχημικών και σωματιδιακών ρύπων σε αέρα αποτελώντας αρκετές φορές παράγοντα επίδρασης του δείκτη θνησιμότητας. Μάλιστα, αποδείχθηκε πως η βραχυχρόνια έκθεση στα παραπάνω σωματίδια, οδηγεί σε οξεία φλεγμονώδη επίδραση στην υγεία του ανθρώπου.

Όσον αφορά στην μακροχρόνια έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση οι συνέπειες είναι σαφώς δυσμενέστερες καθώς μακροπρόθεσμα η επίδραση του διοξειδίου του θείου συνδέεται απόλυτα με συμπτώματα βρογχίτιδας κυρίως σε παιδιά, μεταβάλλοντας μάλιστα τις τιμές στον οργανισμό αν μετά την διάγνωση της νόσου προκληθεί μετεγκατάσταση σε περιοχές με χαμηλότερες συγκεντρώσεις των παραπάνω σωματιδίων απαιτώντας με αυτό τον τρόπο την μείωση σε αποδεκτό επίπεδο των πηγών του προβλήματος με την λήψη των απαραίτητων μέτρων.

Η απόρροια των παραπάνω ερευνών κατέστησε το οξειδωτικό στρες ως το ύψιστο ενοποιητικό χαρακτηριστικό στο οποίο στηρίζονται κατά βάση οι τοξικές δράσεις των ατμοσφαιρικών ρύπων που αποδεικνύονται άκρως ανησυχητικοί για την υγεία.

Το οξειδωτικό στρες, ως προϊόν της αυξημένης έκθεσης σε οξειδωτικά σε συνδυασμό με την παρουσία μειωμένων αντιοξειδωτικών αμυντικών, αποτελεί σημαντική αιτία πολλών νοσημάτων του ανθρώπου καθιστώντας την ευαισθησία που επιδεικνύει κάποιος στην ρύπανση συνδεδεμένη με την πνευμονική αντιοξειδωτική άμυνα.

Ο αέρας της ατμόσφαιρας περιέχει μια σειρά από ρύπους αλλά και ελεύθερες ρίζες με χαρακτηριστικότερο το διοξείδιο του αζώτου οδηγώντας σε αντιδράσεις ελεύθερων ριζών επιφέροντας ως συνέπεια την οξειδωτικού στρες στον ανθρώπινο οργανισμό πνεύμονα προκαλώντας ιδιαίτερα επικίνδυνες αντιδράσεις στα ευαίσθητα μέλη του πληθυσμού.

2.4 Οι βασικότεροι ρύποι της ατμόσφαιρας

Μελετώντας του βασικότερους ρύπους της ατμόσφαιρας, διαπιστώνεται πως το όζον αποτελεί άκρως δραστικό αέριο και ένα από τα κύρια συστατικά του φωτοχημικού καπνού. Μάλιστα η σημαντικότητα του εντοπίζεται και στον βαθμό των ερευνών που έχουν διεξαχθεί και οι οποίες δείχνουν ότι η απλή αναπνοή ελάχιστης ποσότητας όζοντος (60-120 ppb) προκαλεί ιδιαίτερα αναπνευστικά προβλήματα σε υγιείς ανθρώπους με βασικότερα συμπτώματα την μειωμένη πνευμονική λειτουργία και κατ' επέκταση πνευμονική φλεγμονή. Σε πιο ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού τα άτομα με ιστορικό με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφανίζεται μεγαλύτερη επιδείνωση των συμπτωμάτων τους καθώς πρόκειται για ιδιαίτερα δραστική ουσία.

Συνεχίζοντας με την μελέτη του διοξειδίου του αζώτου, αναφέρεται πως πρόκειται για μια ελεύθερη ρίζα περιέχουσα κεντρικό άζωτο και κατέχουσα περιορισμένη διαλυτότητα σε υδατικά διαλύματα. Όπως και το προαναφερθέν στοιχείο, δρα αρνητικά στη λειτουργία των πνευμόνων και παρουσιάζει άμεση αλληλεπίδραση με το πνευμονικό επιθήλιο. Παρατηρείται αυξανόμενη επιδημιολογία στις αστικές περιοχές λόγω της αυξημένης κίνησης των οχημάτων αλλά και του καπνού των τσιγάρων, ο οποίος επίσης αποτελεί πηγή μόλυνσης.

Έγινε εμφανής μέχρι τώρα η βλαπτική συμβολή που επιφέρει η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού στους περιβαλλοντικούς ρύπους στα ζητήματα της υγείας. Οι χημικές ουσίες που φέρουν ως πηγή προέλευσης τον άνθρωπο με σημαντικότερα τα φυτοφάρμακα και τα βαρέα μέταλλα σε συνδυασμό με τις ανθυγιεινές συμπεριφορές της καθημερινότητας και του τρόπου ζωής με βασικότερες εκφάνσεις το κάπνισμα, την κατανάλωση οινοπνεύματος και την κατάχρηση ναρκωτικών,

αποτελούν άκρως σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά αρχικά την προγεννητική ανάπτυξη και εν συνεχεία την πρόκληση της ευαισθησίας των απογόνων σε ασθένειες.

Μάλιστα, διαπιστώνεται σημαντικός αριθμός στοιχείων τα οποία υποδηλώνουν τη σχέση μεταξύ των προαναφερθέντων παραγόντων του τρόπου ζωής και της δημιουργίας αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) προκαλώντας στη συνέχεια οξειδωτική βλάβη στα κύτταρα. Η υπερπαραγωγή των ριζών του οξυγόνου οδηγεί στη δημιουργία του οξειδωτικού στρες, υπερπληρώνοντας την αντιοξειδωτική προστασία και οδηγώντας σε οξειδωτική βλάβη των κυτταρικών μακρομορίων.

Η συλλογή των δεδομένων στο ζήτημα της συνάρτησης και της σύνδεσης του οξειδωτικού στρες με την επίδραση του περιβάλλοντος και συγκεκριμένα της μελέτης της επίδρασης των περιβαλλοντικών ρύπων ρύπους οδήγησαν και οδηγούν στην δημιουργία και παροχή επικαιροποιημένης βάσης μελλοντικών μελετών στοχεύοντας στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους οι περιβαλλοντικοί ρύποι επηρεάζουν δυσμενώς την ανάπτυξη και εξέλιξη των ζώντων οργανισμών ανθρώπων και ζώων.

Συγκεκριμένα, οι ζώντες οργανισμοί, άνθρωποι και ζώα, εκτίθενται καθημερινά σε σύνθετα μείγματα διαφόρων οργανικών και ανόργανων περιβαλλοντικών ρύπων ασκώντας επίδραση σε ένα ή περισσότερα όργανα μέσω διαφορετικών ή / και παρόμοιων μηχανισμών δράσης.

Οι βιομηχανικές και γεωργικές δραστηριότητες, η γεωργική απορροή και τα αστικά και οικιακά απόβλητα προκαλούν ιδιαίτερες ρυπάνσεις σε ποτάμια και θάλασσες σε παγκόσμιο επίπεδο ¹⁸.

Έχει διαπιστωθεί ότι εκκρίνονται πολλές χημικές ουσίες με υψηλό βαθμό επικινδυνότητας οι οποίες ελευθερώνονται ακούσια στο περιβάλλον προκαλώντας την αυτόματη έκθεση των ανθρώπων στο κίνδυνο καθώς είναι δύσκολο να αποφευχθούν λόγω της παρουσίας τους στον αέρα, το νερό, τα λαχανικά, τα τρόφιμα, τα βιομηχανικά και οικιακά προϊόντα, τα πλαστικά προϊόντα, τα καλλυντικά και τα

¹⁸ Burkholder et al., 2007, Valavanidis et al., 2006

φάρμακα. Η έκθεση των οργανισμών σε περιβαλλοντικούς ρύπους προκύπτει από διάφορες διόδους με χαρακτηριστικότερες τις στοματικές, εισπνευστικές και δερματικές οδούς.

Ως προς τα εντομοκτόνα αναφέρεται πως χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες στις καλλιέργειες αλλά και με δια αέρος ψεκασμού με αεροπλάνα στοχεύοντας και σε περιορισμό των κουνουπιών.

Επιστάμενες έρευνες αποδεικνύουν πως η έκθεση σε προγεννητική ζωή σε διάφορους περιβαλλοντικούς ρύπους επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη και την υγεία των νεογνών¹⁹. Αναλυτικότερα, η έκθεση της μητέρας σε πολλαπλούς περιβαλλοντικούς ρύπους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζουν δυσμενώς την ζωή του εμβρύου μετά τη γέννα αλλά και στην περίοδο της κύησης²⁰ προκαλώντας σημαντικές επιπλοκές και διαταραχές με σημαντικότερες την εμβρυϊκή θνησιμότητα ή σε περίπτωση που το έμβρυο καταστεί ζωντανό σε πρόωρο τοκετό και γενετικές ανωμαλίες αλλά και παιδικές ασθένειες πολλές εκ των οποίων οδηγούν σε περιπτώσεις καρκινογένεσης αποτελώντας ως συνθήκη μείζων θέμα για την υγεία και αντικείμενο έρευνας ειδικών επιστημόνων.

Πιο συγκεκριμένα, η μερίδα των γυναικών που εκτίθενται σε ατμοσφαιρική ρύπανση μικρό διάστημα πριν τον τοκετό και ειδικότερα ένα μήνα πριν από τον τοκετό ή κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της εγκυμοσύνης αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν παιδιά με γενετικές καρδιακές ανωμαλίες καθώς επίσης και σκισμένο χείλος (λαγωχειλία) ή σκισμένο ουρανίσκο (λυκόστομα) κρίνοντας άκρως απαραίτητη την ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε επιβλαβή σωματίδια του αέρα.

Σε έρευνα που διεξήχθη από την DeFranco και εν συνεχεία τους συνεργάτες της, οι οποίοι προέβησαν σε εξέταση των σωματιδίων που ονομάστηκαν «particulate matter», διαπιστώθηκε ότι αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία. Πρόκειται για λεπτόκοκκα σωματίδια, PM_{2,5}, όπου το 2,5 εκφράζει την αεροδυναμική διάμετρο τα οποία αποτελούν ίσως τον πιο σημαντικό κίνδυνο για την υγεία, καθώς έχουν την

¹⁹ Wigle et al., 2008

²⁰ Rider et al., 2010

δυνατότητα της άμεσης εναπόθεσης στους αεραγωγούς σε βάθος αλλά και στην περιοχή των πνευμόνων, εισερχόμενα στην κυκλοφορία του αίματος.

Τα σωματίδια αυτά, λόγω του ιδιαίτερα μικρού μεγέθους τους και της υγρής μορφής τους εισέρχονται δια του αέρος στο σώμα, φέροντας την ικανότητα αρνητικής επίδρασης σε πολλά τμήματα της ανθρώπινης υγείας.

Μάλιστα έχει αποδειχθεί σε σωρεία προηγούμενων ερευνών ότι η μακροχρόνια υψηλή έκθεση σε PM_{2,5} αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης οξειδωτικού στρες, φλεγμονής και μιτοχονδριακών αλλοιώσεων. Επίσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, η έκθεση σε αυξημένες ποσότητες ατμοσφαιρικών ρύπων προκαλεί γενετικές ανωμαλίες κατά το χρονικό διάστημα πριν από την εγκυμοσύνη.

Ακόμη, έχουν καταγραφεί και περιστατικά τερατογένεσης τα οποία επιστημονικά συνδυάστηκαν με την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους και την ύπαρξη αυξημένου οξειδωτικού στρες στον οργανισμό.

Επιπροσθέτως αναφέρεται σύμφωνα με αποτελέσματα αμερικανικών ερευνών ότι οι έγκυες γυναίκες που βρίσκονται εκτεθειμένες στη ρύπανση της ατμόσφαιρας έχουν αυξημένη πιθανότητα να γεννήσουν παιδιά, τα οποία έως την ηλικία των εννέα ετών θα εμφανίσουν Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ).

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με έρευνα που βρίσκεται δημοσιευμένη στο περιοδικό PLoS One, μελετήθηκαν 233 μη καπνίστριες έγκυες και τα παιδιά αυτών, διαπιστώνοντας πως τα παιδιά των εγκύων που ήταν περισσότερο εκτεθειμένες στην ατμοσφαιρική ρύπανση, είχαν πενταπλάσια πιθανότητα εμφάνισης προβλημάτων σχετικών με ΔΕΠΥ συγκριτικά με αυτές που δεν είχαν εκτεθεί σε ατμοσφαιρική ρύπανση.

Ρυπογόνες ουσίες όπως οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες χαρακτηρίζονται από τοξικότητα και παράγονται από διάφορες πηγές, με κυριότερες τις εξατμίσεις των αυτοκινήτων και τους καυστήρες πετρελαίου των κατοικιών επιδρώντας αρνητικά στον ανθρώπινο οργανισμό, συνδεδεμένα ακόμη και με

προβλήματα νοητικής καθυστέρησης λόγω της αύξησης του οξειδωτικού στρες στον οργανισμό.

Τέλος, εκτός από τους αρωματικούς υδρογονάνθρακες και άλλα είδη ουσιών με κυριότερα τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα και τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB) αλλά και τις φθαλικές ενώσεις είναι υπεύθυνα για μεγάλα και σοβαρά προβλήματα του ανθρώπινου οργανισμού.

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως μεγάλος αριθμός ορμονικών διαταραχών έχει την αιτιολογία του στη πληθώρα των συστατικών από τις οποίες αποτελούνται οι χημικές ουσίες δρώντας ως ανταγωνιστές και οδηγώντας σε διαταραχή οιστρογόνων, ανδρογόνων και άλλων ορμονικών οδών²¹. Για τα παραπάνω λοιπόν δεδομένα και τις προαναφερθείσες διαταραχές ως υπεύθυνη καλείται η έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή ROS και τις οδούς αποτοξίνωσης με αντιοξειδωτική ROS .

Επιπροσθέτως, η έκταση των προβλημάτων των διαταραχών από την επίδραση των περιβαλλοντικών ρύπων είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων με σημαντικότερη την ευαισθησία του οργανισμού κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε αυτούς , εγείροντας ζητήματα ζωτικής σημασίας για την ευαισθησία του εμβρύου αλλά και της μητέρας, καθώς ένα ασθενές αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα προκαλεί θύμα της οξειδωτικής βλάβης ευκολότερα και γρηγορότερα.

Βέβαια , επειδή τα αντιοξειδωτικά ένζυμα δεν αναπτύσσονται πλήρως στην αρχή της εγκυμοσύνης²², η συσχέτιση της έννοιας και δράσης των περιβαλλοντικών ρύπων με το οξειδωτικό στρες αποτελεί ένα από τα πιο ενδιαφέροντα θέματα μελέτης του τομέα της αναπαραγωγικής ιατρικής και της γονιμότητας.

Για να σχηματιστούν και να διαδοθούν οι ROS εντός του ανθρώπινου οργανισμού και συγκεκριμένα στους ιστούς και στα κύτταρα απαιτείται η δημιουργία μιτοχονδριακής ρίζας του υπεροξειδίου. Εν συνεχεία, η παραγωγή του O₂ λαμβάνει χώρα κατά τη διέλευση των ηλεκτρονίων μέσω του συστήματος μεταφοράς μιτοχονδρίων

²¹ Kortenkamp, 2007

²²Davis and Auten, 2010

ηλεκτρονίων κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής διαδικασίας. Τέλος, η ελεύθερη ρίζα O_2^- καταλύεται στο υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) το οποίο με τη σειρά του μπορεί να καταλυθεί περαιτέρω σε H_2O και O_2 ²³. Το κυτταρικό $ONOO^-$ που παράγεται σε απόκριση φυσιολογικού στρες και περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών προκαλεί οξειδωτική βλάβη του DNA και απόπτωση (Ahmad et al., 2009).

Μια άλλη αιτία δημιουργίας των ROS σε σχέση με το περιβάλλον αποτελούν οι διάφορες ενζυμικές συνθέσεις με χαρακτηριστικότερη την οξειδάση NADPH που δεσμεύεται με μεμβράνη, την οξειδάση ξανθίνης, και τέλος το μιτοχονδριακό κυτόχρωμα P450²⁴. Σημαντική καθίσταται και η παραγωγή των ROS δημιουργούμενη ως αποτέλεσμα των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών²⁵ αλλά και ως αποτέλεσμα φλεγμονής²⁶.

Η υπερπαραγωγή των ROS ως βασική αιτία του οξειδωτικού στρες οδηγεί σε ιδιαίτερες οξειδωτικές βλάβες των κυτταρικών μακρομορίων, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και των νουκλεϊνικών οξέων όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσης επιφέροντας ως άκρως σημαντικές συνέπειες την απώλεια ενζυμικής δραστηριότητας, την βλάβη υπεροξειδωτικής κυτταρικής μεμβράνης και τέλος αλλοιώσεις που προκαλούνται στο DNA.

Διαπιστώνεται λοιπόν, η παραγωγής ROS των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου θεωρείται από μεγάλη μερίδα επιστημόνων δίκαιο μαχαίρι, καθώς από τη μια η ύπαρξη φυσιολογικών συγκεντρώσεων των ROS στον οργανισμό διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις φυσιολογικές αναπτυξιακές διεργασίες που επηρεάζουν θετικά τη νεογέννητη ανάπτυξη μέσω της γονιδιακής ρύθμισης αλλά και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων στοχεύοντας στην ανάπτυξη των ιστών, από την άλλη όμως η υψηλή ποσότητα συγκέντρωσης ROS βλάπτει τα κυτταρικά μακρομόρια και επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη του νεογέννητου και κατ' επέκταση την υγεία του.

²³ McCord and Fridovich, 1969

²⁴ Bedard and Krause, 2007, Zangar et al., 2004

²⁵ Lehnert and Iyer, 2002

²⁶ Jezek και Hlavatá, 2005

Τα ROS παράγονται με μεγάλη ανάπτυξη στα μιτοχόνδρια, τα οποία περιλαμβάνουν ένζυμα και ηλεκτρόνια παίζοντας σημαντικό ρόλο στην παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και συμβάλλοντας στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας φροντίζοντας παράλληλα εκ μέρους των μιτοχονδρίων τη φυσιολογική ποσόστωση των ROS.

Η ύπαρξη των ROS με συνεχείς διακυμάνσεις και κατά συνέπεια το οξειδωτικό στρες αποτελούν ένα κοινό στόχο των περιβαλλοντικών ρύπων, συμπεριλαμβανομένων των φυτοφαρμάκων αλλά και των βαρέων μετάλλων συνδυαστικά με τον τρόπο ζωής, αποτελούμενο από καπνό, αλκοόλ και ιατρικά φάρμακα τα οποία εμφανίζονται ως οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν σε δυσμενείς προγεννητικές εξελίξεις, προσφέροντας ιδιαίτερα ευεργετικό τόπο ανάπτυξης δυσμενών επιπτώσεων στην προγεννητική ανάπτυξη αλλά και στο σύνολο του βίου²⁷.

Αναλυτικότερα, το τσιγάρο, η κατανάλωση οινοπνεύματος και η χρήση ναρκωτικών ουσιών αποτελούν σημαντικές συμπεριφορές ανθυγιεινού τρόπου ζωής στην καθημερινότητα των ανθρώπων επηρεάζοντας ιδιαίτερα έναν σημαντικό παράγοντα της φύσης, την γυναικεία και ανδρική γονιμότητα²⁸.

Ως προς το κάπνισμα, διαπιστώνεται ότι όχι μόνο οδηγεί σε παρεμπόδιση της παροχής οξυγόνου αλλά και στην έκθεση των καπνιστών καπνιστές σε σημαντικές βλαβερές ουσίες όπως τα αλκαλοειδή και η νικοτίνη, οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό ROS και αντιδραστικών αζωτούχων ειδών, γεγονός που οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και κατ' επέκταση σε στειρότητα²⁹.

2.5 Τρίπτυχο Περιβάλλον- Οξειδωτικό στρες- Γονιμότητα

Στους τομείς λοιπόν της γονιμότητας και της σύλληψης, η χρήση των παραπάνω κατηγοριών προϊόντων/ροφημάτων μπορεί να οδηγήσει όπως έχει επιστημονικά αποδειχθεί από επιδημιολογικές, κλινικές και πειραματικές έρευνες στη

²⁷ Kovacic και Somanathan, 2006

²⁸ Anderson et al., 2010, Sharma et al., 2013

²⁹ Saleh RA 2002

στεροειδογένεση και ως αποτέλεσμα τη μεταφορά του εμβρύου προκαλώντας με αυτό τον τρόπο δυσκολία εμφύτευσης και αναμενόμενη απώλεια της εγκυμοσύνης.

Παρατηρήθηκε και καταγράφηκε ακόμη στα δεδομένα της παγκόσμιας ιατρικής ιστορίας ότι συστατικά του καπνού λόγω της διαφορετικότητας του οδήγησαν σε αύξηση του οξειδωτικού στρες επηρεάζοντας αρνητικά τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων.

Επίσης καταγράφηκαν και αλλοιώσεις στο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα με σημαντικότερη την μείωση της ρύθμισης των γονιδίων που αναφέρονται στις τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GSTM1, GSTA1) συμβάλλοντας στη σύζευξη της GSH. Τέλος παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές μικρής ηλικίας καθώς και τα άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου αντιμετωπίζουν σοβαρό κίνδυνο διαταραχών και επιπλοκών στη διάρκεια της κύησης λόγω της χαμηλής πρόσληψης αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια αυτής ³⁰.

Βέβαια με τις μέχρι τώρα έρευνες και τα επιστημονικά δεδομένα παραμένει αρκετά ασαφής ο τρόπος σύνδεσης των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου οι οποίες προκαλούν βλάβες οξειδωτικού χαρακτήρα με την επίδραση των περιβαλλοντικών ρύπων.

Κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη ενός βασικού ερευνητικού προγράμματος το οποίο θα επιφέρει σημαντική ωφέλεια στις μελέτες του τομέα της αναπαραγωγικής ιατρικής συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και την πρόοδο του σχεδιασμού αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών παρέμβασης και στην μείωση της επίδρασης του οξειδωτικού στρες στην υπογονιμότητα.

Η εντατική χρήση μεγάλου αριθμού φυτοφαρμάκων όπως τα ζιζανιοκτόνα, μυκητοκτόνα, εντομοκτόνα, τρωκτικοκτόνα, στον κλάδο της γεωργίας έχει προκαλέσει αναρίθμητα σοβαρά περιβαλλοντικά και υγειονομικά προβλήματα τόσο στον ανθρώπινο πληθυσμό όσο και στο ζωικό καθώς μέσω αυτών μεταφέρονται στη διατροφή μεγάλες ποσότητες χημικών και ρυπογόνων ουσιών οι οποίες κατακλύζουν την καθημερινότητα του ανθρώπινου και ζωικού βασιλείου.

³⁰Uusitalo et al., 2008

Επιπροσθέτως, τα προϊόντα φυτικής προέλευσης, με σημαντικότερα τα φρούτα και τα λαχανικά, αποτελούν επίσης αναρίθμητα θύματα μόλυνσης λόγω των υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων στα πλαίσια της επεξεργασίας των καλλιεργειών με στόχο την μεγαλύτερη παραγωγή³¹.

Τα λιπάσματα σε συνδυασμό με τα φυτοφάρμακα αν και έχουν προκαλέσει σημαντικά οφέλη στην αύξηση της παραγωγής του αριθμού των τροφίμων, παράλληλα όμως αυτή η αύξηση οδήγησε στην είσοδο νέων χημικών ουσιών μέσω των φυτοφαρμάκων στη γεωργία.

Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι το οξείδιο του αζώτου συμβάλλει αρνητικά στη κινητικότητα του σπέρματος, βλάπτοντας τη διαδικασία των σπερματοζωαρίων ως προς τη διείσδυση στο ωοκύτταρο³². Επίσης και τα παρασιτοκτόνα, τα λεγόμενα DDT, επηρεάζουν ιδιαίτερα τόσο την κίνηση όσο και τον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Η χρήση του DDT φέρει ορόσημο έναρξης την δεκαετία του 40, ακολουθώντας αυξανόμενη χρήση σε κάθε τομέα όπως τον γεωργικό σε μεγάλο σύνολο χωρών, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας μέσω των αεροψεκασμών αλλά και των συναφών προϊόντων για οικιακή χρήση.

Η χρήση τους αν και αρχικά επέφερε πολλά οφέλη με σημαντικότερο την πρόληψη των ασθενειών τα οποία μεταδίδονταν από τα έντομα με βασικότερο την ελονοσία, στην πορεία όμως αποδείχθηκε η καρκινογόνος δράση του μέσα από την ανίχνευση του στους ιστούς των ζώων και του ανθρώπου, και συγκεκριμένα στο αίμα των εγκύων γυναικών και στο αμνιακό υγρό των εμβρύων. Μάλιστα αποδείχθηκε πως ένα σταθερό παράγωγο του DDT, το p - DDE, παρεμποδίζει τη δράση των ανδρογόνων, που ως ορμόνες είναι υπεύθυνες για την έκφραση των χαρακτηριστικών του ανδρικού φύλου.

³¹ Keikotlhaile et al., 2010

³² Wu TP, 2004

Επίσης τα συντηρητικά τροφίμων αποτελούν ένα ακόμη σημαντικό εχθρό της γονιμότητας³³, ο οποίος είναι εξαιρετικά δύσκολο να αντιμετωπιστεί λόγω της αυξημένης ανάγκης της παραγωγής.

Η χρήση των φυτοφαρμάκων ως πρόβλημα έχει πάρει ευρωπαϊκές αλλά και παγκόσμιες διαστάσεις καθώς όλες οι χώρες και μάλιστα οι μεγαλύτερες και αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Κίνα, οι ΗΠΑ, η Γαλλία, και η Ιαπωνία αποτελούν τους μεγαλύτερους παραγωγούς και καταναλωτές φυτοφαρμάκων³⁴ καθιστώντας τα φυτοφάρμακα και την χρήση αυτών ως ένα από τα σημαντικότερα περιβαλλοντικά μα κυρίως ανθρώπινα προβλήματα.

Πολλές λοιπόν χημικές ενώσεις, παίζουν ενεργό ρόλο στη λειτουργία διαφόρων οργάνων του σώματος αποτελώντας «παρεμποδιστές των ενδοκρινών ορμονών» ή «περιβαλλοντικά οιστρογόνα» .

Τέλος, έχει επιστημονικά αποδειχθεί πως η παρουσία των οργανοχλωριούχων παρασιτοκτόνων στον ανθρώπινο πλακούντα³⁵ είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το οξειδωτικό στρες, καθώς οι γυναίκες που διαπιστώθηκε πως είχαν επηρεαστεί οδηγήθηκαν σε γέννηση παιδιών με μικρότερο βάρος. Ακόμη αποδείχθηκε πως η έκθεση στα φυτοφάρμακα ευνοεί ιδιαίτερα την υπεροξειδωση των λιπιδίων , η οποία αποτελεί επίσης προϊόν του οξειδωτικού στρες και συνακόλουθης βλάβης του DNA στο είδος των ψαριών αλλά και των τρωκτικών μα κυρίως των ανθρώπων και δη των εγκύων γυναικών³⁶.

Στο παρόν σημείο ο ερευνητικός φακός θα στραφεί στην μελέτη των βαρέων μετάλλων τα οποία αποτελούν συνήθεις περιβαλλοντικοί ρύπους αλλά και στις επιπτώσεις που αυτά έχουν στον άνθρωπο, καθώς η έκθεση των ανθρώπων σε βαρέα μέταλλα προκύπτει αρχικά μέσα από την κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων και δευτερευόντως με την εισπνοή μολυσμένου αέρα. Μάλιστα αποδείχθηκε πως η

³³ Selmanoglu G, 2001

³⁴ Zhang et al, 2011

³⁵ Lopez-Espinosa et al., 2007

³⁶ Pathak et al., 2008,2011

έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού στο κάδμιο (Cd) σχετίζεται εξ ιατρικής απόψεως με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων³⁷

Επίσης, ο υδράργυρος (Hg) που υπάρχει στο περιβάλλον φέρει δυνατότητα μετατροπής σε μεθυλικό υδράργυρο (MeHg) μέσα σε μικροοργανισμούς που βρίσκονται σε υδρόβια ιζήματα, επιτρέποντάς του την είσοδό του στην τροφική αλυσίδα. Ένα συγκεκριμένο παράδειγμα για τα παραπάνω αποτελεί η κατανάλωση μολυσμένων θαλασσιών η οποία μπορεί να επιφέρει έντονα προβλήματα σε περιόδους κήσης αλλά και αυξημένη δυσλιπιδαιμία. δυσμενώς τα προγεννητικά αναπτυξιακά αποτελέσματα³⁸ Από τα παραπάνω λοιπόν διαπιστώθηκε πως η έκθεση σε βαρέα μέταλλα συμβάλλει στο σχηματισμό ROS και συνέπεια αυτών στην οξειδωτική βλάβη.

Εν κατακλείδι λοιπόν διαπιστώνεται πως από την πληθώρα των περιβαλλοντικών ρύπων που οδηγούν στην ανάπτυξη του οξειδωτικού στρες κάποιοι από αυτούς, με ηγέτες το αλκοόλ και το τσιγάρο αντιμετωπίζουν το ενδεχόμενο μείωσης ή ακόμη και αποφυγής σε αντίθεση με την έκθεση σε άλλες μολύνσεις, όπως τα παρασιτοκτόνα και τα βαρέα μέταλλα, λόγω της απόλυτης παρουσίας τους στο περιβάλλον καθώς υπάρχουν σε κάθε μολυσμένο τρόφιμο αλλά και στο νερό επηρεάζοντας ιδιαίτερα τα αναπτυξιακά και υγειονομικά αποτελέσματα μέσω του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από το ROS .

Επιπροσθέτως, η υπερβολική παραγωγή ROS λόγω της έκθεσης των ανθρώπων σε διάφορες περιβαλλοντικές χημικές και ρυπογόνες ουσίες μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ελλειμματικών αμυντικών μηχανισμών αντιοξειδωτικών έχοντας ως συνέπεια την αρνητική εξέλιξη της υγείας των ανθρώπων.

Συμπερασματικά λοιπόν διαπιστώνεται ότι πολλές επιδημιολογικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς καθοριστικούς παράγοντες πρόκλησης του οξειδωτικού στρες το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην πρόκληση πολλών μα

³⁷ Kippler et al., 2012

³⁸ Davidson et al., 2008

κυρίως σοβαρών προβλημάτων υγείας όπως πνευμονικά προβλήματα και καρδιαγγειακά επεισόδια.

Αν και κάθε ξεχωριστός ρύπος του περιβάλλοντος φέρει το δικό του μηχανισμό τοξικότητας, οι περισσότεροι ρύποι, όπως το όζον, τα οξειδία του αζώτου και τα διάφορα μέταλλα, είναι ισχυρά οξειδωτικά και ικανά για παραγωγή ROS, περισσότερων των απαιτούμενων.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναγνώριση του οξειδωτικού στρες σαν έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς που ευθύνονται για τις τοξικές επιπτώσεις στον ατμοσφαιρικό αέρα, καθώς προκαλεί διαφόρων ειδών οξειδοαναγωγικά προβλήματα οδηγώντας σε διάφορων ειδών φλεγμονές και εν τέλει κυτταρικό θάνατο.

Όλα τα παραπάνω για να αντιμετωπιστούν ορθά προστάζουν την σωστή ανάπτυξη των διεθνών εφαρμοσμένων ερευνητικών προγραμμάτων και προληπτικών στρατηγικών παρέχοντας λογικά μέσα βελτίωσης της ζωής και των συνεπειών της ύπαρξης του οξειδωτικού στρες προερχόμενου από περιβαλλοντικούς ρύπους. Ακόμη, απαιτούνται ειδικές εκστρατείες επικοινωνίας και ενημέρωσης παρέχοντας την απαραίτητη εκπαίδευση και παροχή βασικών ιατρικών πληροφοριών, καθώς η μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης αποτελεί ολοένα και πιο επιβεβλημένη οικονομική ανάγκη.

Συνεχίζοντας την μελέτη μας, διαπιστώνεται πως υπάρχει μεγάλος αριθμός ερευνών εκ μέρους των επιστημόνων οι οποίες αποτυπώνουν τις αρνητικές επιπτώσεις της αυξανόμενης ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην ανθρώπινη υγεία, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πως είναι καθοριστική η συμβολή της ρύπανσης στην εκδήλωση του άγχους ευθυνόμενη για την πρόκληση εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας συνδυαστικά με το κάπνισμα αποτελώντας τις σημαντικότερες σε παγκόσμιο επίπεδο αιτίες 7 εκατ. θανάτων το χρόνο.

Μάλιστα, ο σημαντικότερος κίνδυνος φαίνεται να είναι το διοξείδιο του θείου, το μονοξείδιο του άνθρακα και το διοξείδιο του αζώτου με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Θα ήταν παράλειψη αν δεν αναφερθεί και το γεγονός πως υπήρχαν και έρευνες , οι οποίες έδειξαν ότι το οξειδωτικό στρες, το οποίο συνδέεται άρρηκτα με την ρύπανση του αέρα με σωματίδια αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης άγχους, πλήττοντας περίπου το 16% των ανθρώπων σε παγκόσμιο επίπεδο.

Στη φάση αυτή αναφέρεται πως υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών και ερευνών στις οποίες αναφέρεται πως οι τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος προκαλούν οξειδωτικό στρες και στους άντρες και συγκεκριμένα στον όρχι με αποτέλεσμα την ύπαρξη δυσλειτουργίας για τη σπερματογένεση. Ως παραδείγματα αναφέρονται η μεθοξυαιθανόλη, δηλαδή η γλυκόλη που υπάρχει στα χρώματα, το υγρό φρένων του αυτοκινήτου αλλά και το θειϊκό διοξείδιο, προϊόν προερχόμενο από την καύση διάφορων προϊόντων του πετρελαίου.

Από όλα τα παραπάνω έγινε εμφανής πως η ατμοσφαιρική ρύπανση συνδέεται με κακή ποιότητα σπέρματος αυξάνοντας την πιθανότητα υπογονιμότητας στον άνδρα, γεγονός επίφοβο για το μέλλον καθώς η εξάπλωση του προβλήματος της ρύπανσης θα οδηγήσει αξιόλογο αριθμό ζευγαριών στην αδυναμία τεκνοποίησης συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην ενίσχυση της υπογονιμότητας λόγω των βλαβών που προκαλούνται στο σπέρμα.

Τέλος σημαντική και ιδιαίτερα άξια λόγου είναι η χρήση ενός εκ των πιο σύγχρονων υλικών της εποχής μας , των πλαστικών , τα οποία εγχύουν στο περιβάλλον μεγάλες ποσότητες χημικών ουσιών με σκοπό την παροχή στα προϊόντα σημαντικών ιδιοτήτων³⁹.

Σημαντική καθίσταται και η επίδραση της χημικής ουσίας δισφαινόλη Α (BPA), η χρήση της οποίας στοχεύει στην βελτίωση των πολυανθρακικών πλαστικών, ευρισκόμενη σε διάφορα πλαστικά αντικείμενα μίας χρήσης και περνώντας ιδιαίτερα εύκολα στον ανθρώπινο οργανισμό μειώνοντας επίσης τον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Είναι άκρως συνδετική η ύπαρξη των BPA με την παραγωγή ελεύθερων ριζών καθώς αυξάνονται τα επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου στον ιστό των όρχεων εξαντλώντας τον αντιοξειδωτικό μηχανισμό.

³⁹Le HH, 2008.

Από όλα τα παραπάνω φάνηκε πως οι άνθρωποι εκτίθενται συνεχώς σε μια σειρά από χημικές ουσίες και τοξίνες προερχόμενες από το φυσικό και τεχνητό περιβάλλον τους, ικανές να επηρεάσουν απόλυτα την υγεία τους.

Η αύξηση του οξειδωτικού στρες στον ανθρώπινο οργανισμό αποτελεί σημαντική αιτία ή μάλλον κίνητρο μελέτης των μεταβαλλόμενων συνθηκών του περιβάλλοντος και του τρόπου ζωής, επηρεάζοντας κάθε στάδιο και φάση της ηλικίας και ζωής των ανθρώπων και κυρίως στο φαινόμενο της υπογονιμότητας, το οποίο θα μελετηθεί αναλυτικότερα στο επόμενο κεφάλαιο⁴⁰.

Η ανδρική υπογονιμότητα, προκύπτει ως αποτέλεσμα της έκθεσης των ανθρώπων – ανδρών σε οποιονδήποτε συνδυασμό παραγόντων όπως οι χημικές τοξίνες, το κάπνισμα, οι διατροφικές συνήθειες και τέλος ο βαθμός της ιοντίζουσας ακτινοβολίας.

Έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση της μητέρας σε επιβλαβείς περιβαλλοντικούς παράγοντες αποτυπώνεται απόλυτα στις μελλοντικές γενιές δημιουργώντας ένα σπέρμα που χαρακτηρίζεται από κακή ποιότητα και προκαλώντας επιπτώσεις και βλάβες άκρως δυσμενείς και πολλές φορές μη αναστρέψιμες⁴¹ όχι μόνο για τις ανεπτυγμένες αλλά και τις αναπτυσσόμενες χώρες⁴².

2.6 Τρόποι αντιμετώπισης και πρόληψης

Από τα παραπάνω φάνηκε μία άρρηκτη σχέση ανάμεσα στην ατμοσφαιρική ρύπανση και την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου με την υπογονιμότητα. Βέβαια, οι έρευνες ίσως από κάποιους ερευνητές να χαρακτηριστούν ελλιπείς και αδύναμες προς εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων με τάση επικύρωσης για μεγάλο αριθμό πληθυσμών.

Η ατμοσφαιρική ρύπανση, επηρεάζει την ανθρώπινη καρδιοπνευμονική υγεία η οποία επιβαρύνεται ακόμη περισσότερο με την κίνηση των ελεύθερων ριζών. Επιστήμονες της Ιατρικής Σχολής του πανεπιστημίου Boston , οδηγήθηκαν σε προσδιορισμό και

⁴⁰ KOVACIC P, JACINTHO JD, 2001

⁴¹ Mocarelli P, 2008

⁴² Irvine DS, 1997

αξιολόγηση της συμμετοχής της ατμοσφαιρικής ρύπανσης σε παθήσεις των γυναικών και συγκεκριμένα της στειρότητας και της δυσμηνόρροιας⁴³.

Με τα σημερινά δεδομένα και συνδυαστικά με τις υψηλές απαιτήσεις της καθημερινότητας διαπιστώνεται πως το στρες, το άγχος, οξειδωτικό και μη, έχει εκτοξευθεί στα ύψη. Η προαναφερθείσα εξέλιξη του άγχους σε συνδυασμό με το μολυσμένο περιβάλλον του ανθρώπου εργασιακό αλλά και οικογενειακό, καθιστά ακόμη πιο απόλυτη την ανάγκη για λήψη μέτρων σχετικά με την θωράκιση του οργανισμού από τις δραματικές επιδράσεις του σύγχρονου φαινομένου που καλείται «οξειδωτικό στρες».

Βέβαια για την αντιμετώπιση των παραπάνω ζητημάτων απαιτούνται στοχευμένες δράσεις με σημαντικότερο την ανάπτυξη του βέλτιστου διαιτολογίου, εμπλουτισμένο με απαραίτητα στοιχεία όπως βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, φυτικές ίνες για την εύρυθμη λειτουργία του εντέρου σε συνδυασμό με την έναρξη της φυσικής δραστηριότητας, καθώς η συχνή άσκηση ενεργοποιεί τις ορμόνες που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, οδηγώντας με αργά αλλά σταθερά βήματα στην μείωση του στρες και αύξηση της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τέλος, σημαντικός καθίσταται πρωτίστως και ο παράγοντας της επαρκούς ενυδάτωσης διευκολύνοντας τη μεταφορά σημάτων μεταξύ των κυττάρων και προκαλώντας μέσω της διούρησης απομάκρυνση κάθε τοξικής ουσίας ενώ δευτερευόντως ο επαρκής και ποιοτικός ύπνος κρίνεται άκρως ωφέλιμος.

Παρά το γεγονός της βελτίωσης σε πολλούς τομείς σχετικά με την σχέση του οξειδωτικού στρες με το περιβάλλον, δεν είναι λίγα τα αναπάντητα ερωτήματα στα οποία καλούνται μελλοντικά να απαντήσουν επιστήμες όπως η μοριακή βιολογία, η ιατρική και άλλες προκαλώντας την πλήρη αποσαφήνιση των βιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται σε οργανικές βλάβες αποτέλεσμα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης⁴⁴.

⁴³ VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN M, MAZUR M, TELSER J.,2007

⁴⁴ YIANNAKOPOULOU EC, TILIGADA E

Κεφάλαιο Τρίτο: Υπογονιμότητα και οξειδωτικό stress

3.1 Ορισμός (υπο)γονιμότητας

Στο παρόν κεφάλαιο , τρίτο κατά σειρά στα περιεχόμενα της παρούσας εργασίας, θα μελετηθεί η έννοια της γονιμότητας, η οποία λόγω της αρνητικής επίδρασης του οξειδωτικού στρες μετατρέπεται σε υπογονιμότητα. Καταρχήν αναφέρεται ότι ως υπογονιμότητα νοείται η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης σε διάστημα δώδεκα μηνών ως αποτέλεσμα μη προστατευμένης συνουσίας⁴⁵.

Σύμφωνα με το Αγγλικό Λεξικό της Οξφόρδης ως «άγονη» ορίζεται η γυναίκα που «δεν μπορεί να έχει μωρά ή να παράγει νεανίες», γεγονός που οδηγεί σε μια κατάσταση στειρότητας, ανικανότητας δηλαδή της σύλληψης και όχι απλώς σε δυσκολία σύλληψης⁴⁶.

⁴⁵Boivin et al., 2007

⁴⁶ <http://www.oxfordadvancedlearnersdictionary.com/λεξικό/στειρότητα#στείρο>.

Ο παράγοντας της επιδημιολογίας κρίνεται άκρως σημαντικός καθώς οδηγεί στην κατανόηση της εμφάνισης της νόσου σε έναν πληθυσμό οδηγώντας στην ποσοτικοποίηση της νόσου αλλά και την εκτίμηση της βαρύτητας αυτής και συμβάλλοντας στην πρόοδο των ασθενών και στη καλύτερη εύρεση λύσης θεραπείας⁴⁷.

Στον τομέα της ανδρικής υπογονιμότητας, το ποσοστό και το ακριβές αντικείμενο αιτιολογίας είναι ιδιαίτερα δύσκολο στη μελέτη του , καθώς τις περισσότερες φορές δεν υπάρχει υποβολή δήλωσης ασθένειας.

Το μοναδικό ασφαλές σενάριο αποτελεί η εκτίμηση ότι η υπογονιμότητα, είτε στον άνδρα είτε στη γυναίκα, επηρεάζεται από πολλούς και σημαντικούς παράγοντες όπως η φυλή, η χώρα, η ηλικία.

Στην Αγγλία, 2 στα 8 ζευγάρια, αντιμετωπίζουν δυσκολία στη σύλληψη ανεβάζοντας το ποσοστό των υπογόνιμων ζευγαριών στο 20% ⁴⁸.

Τέλος, όσον αφορά στην Ελλάδα , αποδεικνύεται πως το 35% των ζευγαριών, δηλαδή ένα στα τρία είναι σήμερα αντιμετώπιζα με σημαντικά προβλήματα τεκνοποίησης ακόμη και στειρότητας.

Διασαφηνίζεται ότι η διαδικασία της διάγνωσης και εν συνεχεία της θεραπείας της υπογονιμότητας αφορά πάντα και τα δύο μέλη του ζευγαριού, καθώς ο συνδυασμός των δύο σε μια οντότητα αποτελεί την καλύτερη μέθοδο αντιμετώπισης αυτού⁴⁹.

Στατιστικά έχει διαπιστωθεί πως σε ένα ποσοστό 20% των περιπτώσεων υπογονιμότητας, η αιτία βρίσκεται στον άνδρα , στο 1/3 των περιπτώσεων στη γυναίκα ενώ σε ένα ποσοστό περίπου 30% - 40% αποτελεί ευθύνη και των δύο συντρόφων.

⁴⁷ HALLIWELL B, GUTTERIDGE J.,2007

⁴⁸Case AM, 2003

⁴⁹ Sharpe RM,1998

Ως προς την αιτιολογία της υπογονιμότητας και συγκεκριμένα της ανδρικής υπογονιμότητας αναφέρεται σημαντικός αριθμός αιτιών στην παγκόσμια ιατρική ιστορία.

Καταρχήν σε μεγάλο ποσοστό η ανδρική υπογονιμότητα προέρχεται από διάφορες ενδεχόμενες διαταραχές της υποθαλαμικής και υποφυσιακής λειτουργίας συνδυαστικά με διαταραχές που προκαλούνται στην κινητικότητα αλλά και την ποσότητα των σπερματοζωαρίων⁵⁰.

Σημαντική διαταραχή αποτελεί το *σύνδρομο Kallmann*, αναφερόμενο στην μεμονωμένη ανεπάρκεια που παρουσιάζουν οι γοναδοτροπίνες με κυριότερο δείγμα την καθυστερημένη εμφάνιση της ήβης και αζωοσπερμία.

Συνεχίζοντας, αξιόλογη δυσλειτουργία αποτελεί και το *Σύνδρομο γόνιμου ευνούχου* το οποίο αναφέρεται στην έκκριση της ορμόνης LH οδηγώντας πολλούς ασθενείς στη γυναιοκομαστία. Επίσης ενδέχεται η ύπαρξη όγκων να οδηγήσει σε μείωση των γοναδοτροπινών ως αποτέλεσμα υποφυσιακής ανεπάρκειας⁵¹.

Τέλος ο παράγοντας των χρωμοσωμικών ανωμαλιών κρίνεται άκρως σημαντικός καθώς η συχνότητα ανεύρεσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε υπογόνιμους άνδρες κυμαίνεται από 5,2% - 15%, τονίζοντας την έμφαση του προβλήματος.

3.2 Ανδρική Υπογονιμότητα

Στο σημείο αυτό θα μελετηθεί ένα από τα συχνότερα προβλήματα του άντρα, αυτό της ικανότητας αναπαραγωγής και τεκνοποίησης. Αρχικά επισημαίνεται πως ανάμεσα στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα σημαντική θέση φέρουν οι όρχεις ως σημαντικοί γεννητικοί αδένες, καθώς οδηγούν στην παραγωγή των γεννητικών κυττάρων, των σπερματοζωαρίων μέσα από μια ιδιαίτερη διαδικασία.

⁵⁰ Griffiths, H.R. & Lunec, J., 2001

⁵¹ Kirilin, W.G. et al., 1999

Αποτελούνται κυρίως από τα σπερματικά σωληνάρια, με μορφή σπειροειδή, τα οποία οδηγούν και προκαλούν την παραγωγή των σπερματοζωαρίων, την λεγόμενη σπερματογένεση μέσω διάφορων ορμονών και κυρίως της τεστοστερόνης.

Η σύγχρονη εποχή με τις διατροφικές της επιλογές, οι οποίες τις περισσότερες φορές κρίνονται άκρως ακατάλληλες, σε συνδυασμό με το στρες κάθε μορφής επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την γονιμότητα φθάνοντας μάλιστα στο σημείο το οξειδωτικό στρες να αποτελεί τον μεγαλύτερο και σημαντικότερο παράγοντα αύξησης του ποσοστού των υπογόνιμων ζευγαριών, ανδρών και γυναικών.

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με αξιόλογο αριθμό ερευνητών έχει επιστημονικά αποδειχθεί πως η ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής ελεύθερων ριζών δηλαδή Reactive Oxygen Species (ROS), γνωστό ως οξειδωτικό στρες και από την άλλη της επαρκούς εξουδετέρωσής τους από αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς αποτελούν σημαντικό παράγοντα υπογονιμότητας, υπεύθυνο για την πλειοψηφία του φαινομένου των υπογόνιμων ζευγαριών.

Πιο συγκεκριμένα, το φυσικό περιβάλλον θεωρείται σημαντικός εχθρός της ανάπτυξης της γονιμότητας του ανθρώπου αποτυπωμένο με την μορφή διαφόρων συμπεριφορικών και κοινωνικοοικονομικών παραγόντων συνδυαστικά με τους περιβαλλοντικούς μολυντές, οι οποίοι μελετήθηκαν ενδελεχώς σε προηγούμενο κεφάλαιο.

Μάλιστα σε μέρη εργασιακής απασχόλησης, διαπιστώθηκε ότι το εργασιακό άγχος αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα ειδικότερα για τις γυναίκες⁵² και ειδικότερα την περίοδο πριν την σύλληψη αλλά και στη διάρκεια της κύησης για την επίτευξη της γονιμότητας, η οποία φαίνεται να επηρεάζεται επίσης από τον περιβαλλοντικό καπνό ο οποίος μπορεί εκτός από τον τομέα της σύλληψης να επηρεάσει ακόμη και τα αποτελέσματα διαδικασιών εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Συνεχίζοντας, εξαιρουμένων των φυσικών και ψυχικών παραγόντων οι οποίοι αποδεδειγμένα επηρεάζουν την ανθρώπινη αναπαραγωγική λειτουργία και κατ'

⁵² McElgunn 1998

επέκταση τη γονιμότητα, διαπιστώνεται ότι η ανθρώπινη γονιμότητα επηρεάζεται ιδιαίτερα και από την έκθεση οποιασδήποτε μορφής σε χημικούς ρύπους.

Επίσης όπως φάνηκε και στο δεύτερο κεφάλαιο της παρούσης, η έκθεση του ανθρώπου σε χημικούς και περιβαλλοντικούς ρύπους αποτελεί αποτέλεσμα απελευθέρωσης μεγάλου αριθμού χημικών ουσιών στο περιβάλλον μέσω παραγωγικής διαδικασίας και της γεωργίας⁵³.

Τέλος, αξιόλογη είναι και η δράση των χημικών ουσιών που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές γνωστότερες και ως EDC , μιμούμενες τις επιδράσεις των ενδογενών ορμονών.

3.3 Γυναικεία Γονιμότητα

Αφού μελετήθηκε το αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα, στη συνέχεια ο ερευνητικός φακός θα στραφεί στην μελέτη του ίδιου συστήματος, αυτού της αναπαραγωγής στη γυναίκα. Καταρχήν επισημαίνεται πως τα σπουδαιότερα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας είναι η μήτρα, οι σάλπιγγες και τέλος οι ωοθήκες, οι οποίες παράγουν τα κατ' εξοχήν γεννητικά κύτταρα, τα ωάρια.

Στην νεανική ηλικία οι ωοθήκες αποτελούν τις αποθήκες των ωαρίων καθώς έχουν μέσα περίπου 500.000, από τα οποία περίπου το 1/1000 μετεξελίσσεται σε ώριμα ωάρια ικανά να οδηγηθούν σε αναπαραγωγή δημιουργώντας κύηση διεγείροντας τις ωοθήκες.

Επιλογικά λοιπόν και στη γυναίκα όπως και στον άντρα, ο ορμονικός έλεγχος της ωρίμανσης των ωαρίων γίνεται με μηχανισμούς διέγερσης και αναστολής της έκκρισης των απαραίτητων ενδοκρινών ορμονών, διαδικασία η οποία όταν διαταράσσεται προκαλούνται προβλήματα γονιμότητας.

⁵³ Zellweger, R. et al., 1997

Σημαντικές αιτίες και παράγοντες υπογονιμότητας στη γυναίκα συνδέονται με διάφορα προβλήματα ωορρηξίας, όπως η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια γνωστότερη ως πρόωμη εμμηνόπαυση, οι ανωμαλίες του θυρεοειδούς αλλά και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών με την απόφραξη των σαλπίγγων.

Στην εποχή μας, το περιβάλλον σταδιακά απομακρύνεται από τη φυσική του κατάσταση μετατρέπόμενο τις περισσότερες φορές σε τεχνητό με πληθώρα χημικών ενώσεων οι οποίες επιφέρουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία και στη συνέχεια στη γονιμότητα του ανθρώπου.⁵⁴

Οι προαναφερθείσες χημικές ουσίες αν και εντοπίζονται ελεύθερες στο περιβάλλον σε πολύ μικρές ποσότητες, διαπιστώνεται πως η ποσότητα τους αυξάνεται αν συνυπολογιστούν τα ζώα που συμμετέχουν στην διατροφική αλυσίδα και τα οποία έχουν δεχτεί άμεση επίδραση από αυτά.

Το παραπάνω γεγονός συνεπάγεται επίσης και σημαντικές επιπτώσεις στη γονιμότητα καθώς μέσω των ελεύθερων χημικών ουσιών του περιβάλλοντος παρατηρείται ή μάλλον προκαλείται σημαντική πτώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και ελάττωση της FSH.

Ακόμη αξίζει να αναφερθεί πως η επίδραση του περιβάλλοντος συμβάλλει στον αριθμό των αιφνίδιων αποβολών των εγκύων, οδηγώντας σε αύξηση αυτού και προκαλώντας εκθηλυσμό.

Όσον αφορά στο γυναικείο σώμα, επισημαίνεται πως έχει καταγραφεί ότι η ύπαρξη των χημικών ενώσεων στις έγκυες γυναίκες μέσω του πλακούντα, δύναται να μεταφερθεί ακόμη και στο αίμα των εμβρύων, τα οποία επηρεάζονται ακόμη και από συγκεκριμένες κατηγορίες καλλυντικών λόγω της παραγωγής φθαλικού οξέος προκαλώντας βλάβες στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα.

3.4 Το οξειδωτικό στρες στα ζητήματα αναπαραγωγής

⁵⁴ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε., 2007

Σημαντικές έννοιες του κλάδου της Βιολογίας, με βασικότερη το DNA, την έννοια των πρωτεϊνών και των λιπιδίων, όπως ήδη αναφέρθηκε δέχονται ισχυρή επίδραση αρνητικού χαρακτήρα από ROS. Επιπροσθέτως, η παραπάνω αντίδραση οδηγεί στην περαιτέρω παραγωγή ROS, οδηγώντας σε μεγάλη καταστροφή αν παραμείνει ανεξέλεγκτη.

Στατιστικά διαπιστώνεται πως τα ROS είναι υπεύθυνα για 10.000 μετατροπές βάσεων DNA ανά κύτταρο την κάθε ημέρα. Πιο συγκεκριμένα, το DNA σε επίπεδο μιτοχονδρίων φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα επιρρεπές, καθώς βρίσκεται πολύ κοντά με τις ROS και τις διαδικασίες παραγωγής τους και από την άλλη είναι ιδιαίτερα δύσκολη η επισκευή του.

Τέλος, οι άκρες των χρωμοσωμάτων αποτελούν άκρως σημαντικά στοιχεία για τη σταθερότητα του γονιδιακού υλικού, καθώς εμφανίζονται ιδιαίτερα επιρρεπή στην επίθεση των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου.

Διαπιστώνεται πως το οξειδωτικό stress όσον αφορά στον ανδρικό σύστημα αναπαραγωγής όπως φαίνεται και από σημαντικές ερευνητικές πηγές ότι προκαλεί σε σημαντικό βαθμό υπογονιμότητα αποτυπωμένη με τη μορφή δύο μηχανισμών απόλυτα βασικών.

Αρχικά το οξειδωτικό στρες προκαλεί βλάβη στα σπερματοζωάρια, αρχικά με την βλαπτική επίδραση στο DNA των σπερματοζωαρίων και δευτερευόντως με την επίδραση βλάβης στη μεμβράνη αυτών που ανιχνεύονται και διαπιστώνονται βάσει των εξετάσεων με τη λήψη αίματος.

Η δημιουργία του οξειδωτικού stress λαμβάνει χώρα όταν τα ενζυμικά αλλά και τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά αδυνατούν να οδηγήσουν σε πλήρη ουδετεροποίηση των παραγόμενων ριζών επιτρέποντας τα με αυτό τον τρόπο να παραμένουν για αρκετό χρόνο στον οργανισμό προκαλώντας σημαντικές αντιδράσεις με την έκταση της καταστροφής τις περισσότερες φορές να είναι πολύ μεγάλη.

Η αντιμετώπιση τους προκύπτει από τη χρήση των *in vivo* αντιοξειδωτικών παραγόντων με βασικότερους την Βιταμίνη Ε και εν συνεχεία τη C. Η λήψη των παραπάνω αποδείχθηκε επιστημονικά πως μειώνει την κακή κατάσταση του σπέρματος, προωθώντας την εύρυθμη λειτουργία του συμβάλλοντας σε σημαντική αύξηση του ποσοστού των κυήσεων.

Οι πηγές του οξειδωτικού στρες στο σπερματοζώαριο μπορεί να προκύψουν από σημαντική αιτιολογία. Αρχικά είναι αποτέλεσμα παθολογικών καταστάσεων με σημαντικότερες τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συνδυαστικά με την κίρσοκλήλη ενώ δευτερευόντως στο πλαίσιο της αιτιολογίας εισχωρεί και το νόσημα του σακχαρώδους διαβήτη, καθώς πρόσφατα, διαπιστώθηκε σε μελέτη των σακχαροδιαβητικών ασθενών ότι υπάρχουν αυξημένα επίπεδα κατατετηγμένου DNA σε αυτούς συγκριτικά με τους υγιείς άρρενες της ίδιας ηλικίας αποτυπώνοντας και πάλι το οξειδωτικό στρες ως την βασική αιτία⁵⁵.

Η οξειδωτική υπογονιμότητα λοιπόν στο φύλο των ανδρών δύναται να είναι ιδιοπαθής, συνδεόμενη όπως έδειξε μεγάλος αριθμός ερευνών με το οξειδωτικό στρες, προκύπτουν ως αποτέλεσμα της παρατήρησης ότι τα μορφολογικά ανώμαλα σπερματοζώαρια διακρίνονται από την αυξημένη ικανότητα παραγωγής ROS συνδυαστικά με την μειωμένη αντιοξειδωτική δυνατότητα.

Επιπροσθέτως αναφέρεται πως η χρήση των Τεχνικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Τ.Υ.Α.) προκαλεί σε σημαντικό βαθμό τη δημιουργία του οξειδωτικού στρες στην περιοχή του σπερματοζωαρίου αυξάνοντας την παραγωγή των ROS κατά τη φυγοκέντρωση του σπέρματος αλλά και μέσω της κρυοσυντήρησης των σπερματοζωαρίων, που λαμβάνει συχνά χώρα στις Τ.Υ.Α⁵⁶.

Επιπροσθέτως ο ρόλος της κυκλοφωσφαμίδη στην παραγωγή του οξειδωτικού στρες είναι ένας ακόμη ενοχοποιητικός παράγοντας σε επίπεδο φαρμακευτικό καθώς η χορήγησή της αυξάνει τα επίπεδα της μαλονδυαλδεϋδης (MDA) ελαττώνοντας παράλληλα την ορχική καταλάση.

⁵⁵Chitra KC, Sujatha R, Latchoumycandane C, Mathur PP.,2007

⁵⁶ Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE.,2007

Από το σύνολο των περιβαλλοντικών παραγόντων διαπιστώνεται ότι σημαντική πηγή οξειδωτικού στρες και κατ' επέκταση υπογονιμότητας αποτελεί το κάπνισμα καθώς έχει αποδειχθεί πως προκαλεί 48% αύξηση της συγκέντρωσης των λευκοκυττάρων στο σπέρμα και 107% στα επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου.

Η παραπάνω θεωρία αποδεικνύει πως οι καπνιστές έχουν μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών μέσων, και συγκεκριμένα Βιταμίνης C και E αυξάνοντας το κίνδυνο οξειδωτικού στρες σε σχέση με τα σπερματοζωάρια τους τα οποία επιδεινώνονται αν πρόκειται για καπνιστή που συνδυάζει και το αλκοόλ αλλά και διάφορες ποσότητες ψυχολογικού στρες.

Οι διατροφικές ελλείψεις της καθημερινής διατροφικής αγωγής αποτελούν επίσης μια ακόμη πηγή οξειδωτικού στρες. Σε έρευνα που διεξήχθη από την AGES διαπιστώθηκε πως η διατροφική πρόσληψη τροφών που αποτελούν πηγές αντιοξειδωτικών μέσων όπως η Βιταμίνη C και E, φολικό και η β-καρωτίνη εμποδίζει τη δημιουργία οξειδωτικού στρες βοηθώντας την καλύτερη κίνηση και βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων.

Συνεχίζοντας, διαπιστώνεται πως και το αυξημένο της ηλικίας για τους υποψήφιους πατέρες παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο, καθώς συνδέεται με την παραγωγή περισσότερων ελεύθερων ριζών μειώνοντας παράλληλα την αντιοξειδωτική δράση.

Τέλος, σημαντικές λοιμώξεις του ουροποιητικού όπως η προστατίτιδα αλλά και λοιμώξεις βαθύτερου χρόνου όπως το AIDS και η ηπατίτιδα B και C ασκούν τις περισσότερες φορές μόνιμη επίδραση στη γονιμότητα του άνδρα . Επιπροσθέτως, το οξειδωτικό στρες αποτελεί την βασικότερη αιτία της κισσοκήλης και εν συνεχεία της ανδρικής υπογονιμότητας⁵⁷.

3.5 Μηχανισμοί βλάβης οξειδωτικού στρες

⁵⁷ Latchoumycandane C, Mathur PP,2002

Στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών διαπιστώνεται ισορροπία μεταξύ της παραγωγής των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου σε ικανοποιητικό βαθμό προσδίδοντας υπό φυσιολογικές συνθήκες ικανοποιητική λειτουργία στα σπερματοζωάρια. Αναλυτικότερα, μειωμένα επίπεδα ROS είναι απαραίτητα στα σπερματοζωάρια ενεργοποιώντας τα στον απαιτούμενο βαθμό ώστε να επιτευχθεί η διάδραση με το ωοκύτταρο.

Βέβαια καθίσταται σαφές πως η υπερβολική, παραγωγή ROS καταστέλλει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των σπερματοζωαρίων και γεννά σε μεγάλες ποσότητες οξειδωτικό στρες με τα σπερματοζωάρια απόλυτα ευαίσθητα στη βλάβη που δημιουργείται από το οξειδωτικό στρες.

Η βλάβη λοιπόν που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες εξαρτάται από την ποσότητα των ελεύθερων ριζών που προκύπτουν αλλά και τον χρόνο που δημιουργούνται επηρεαζόμενα από παράγοντες όπως η θερμοκρασία, αλλά και η συγκέντρωση οξυγόνου.

Μελετώντας αναλυτικότερα την επίδραση του οξειδωτικού στρες στην γονιμότητα , διαπιστώνεται πως τα λιπίδια είναι ενεργά στο σπερματοζωάριο με την μορφή των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα οποία επιτίθενται οι ελεύθερες ρίζες προκαλώντας με αυτό τον τρόπο λιπιδική υπεροξείδωση και στην ουσία την αντίδραση των ελεύθερων ριζών με τις αλυσίδες των λιπαρών οξέων παράγοντας μαλονδυαλδεΐδη μέσω της οποίας υπολογίζεται το οξειδωτικό στρες του σπερματοζωαρίου⁵⁸.

Τέλος, τους παράγοντες που ασκούν προστατευτική δράση στο DNA των σπερματοζωαρίων αποτελούν το δέσιμο των κρίκων αυτού και εν συνεχεία η παρουσία αντιοξειδωτικών παραγόντων στο σπέρμα.

Όλα τα ανωτέρω στοιχεία αποτελούν σημαντικό σταθμό στην μελέτη της επίδρασης του οξειδωτικού στρες στην ικανότητα αναπαραγωγής ιδιαίτερα κατά τη χρήση των Τεχνικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Τ.Υ.Α.) καθώς υπάρχει το ενδεχόμενο

⁵⁸Τζώρτζης Β, Παπαχαρίτου Σ, Αποστολίδης Α, Χατζηχρήστου Δ. Ανδρική Υπογονιμότητα, 2006

τα σπερματοζωάρια που τυγχάνουν ως προϊόν επιλογής για τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής να επιλέγονται από περιβάλλον οξειδωτικού στρες ή ακόμη και βλάβης του DNA.

Εν κατακλείδι, η αυξημένη παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου συνδέεται σημαντικά με την μείωση της κινητικότητας του σπερματοζωαρίου. Ενδεχόμενες αιτίες για αυτό ίσως να αποτελούν αφενός η μείωση της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών του σπερματοζωαρίου και αφετέρου η ακινητοποίησή του.

Από όλες τις μελέτες και κυρίως από τις πιο πρόσφατες σε συνδυασμό με τα παραπάνω ερευνητικά δεδομένα, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση του οξειδωτικού στρες με την γυναικεία αλλά και ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία, η οποία σχέση επιδεινώνεται αν ληφθούν υπόψη και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οδηγώντας ακόμη και σε καταστροφή του DNA.

Το οξειδωτικό stress αποδεικνύεται άκρως αρνητικό και επιβλαβές για την γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία λόγω της συσχέτισης των επιπέδων ROS με τα συστήματα της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Αλλά και στο ανδρικό σπέρμα, όπως ήδη επισημάνθηκε διαφαίνονται σημαντικά δεδομένα σύνδεσης της ανδρικής αναπαραγωγικής ικανότητας με το οξειδωτικό στρες, αυξάνοντας τα κατεστραμμένα σπερματοζωάρια στη μερίδα των υπογόνιμων ανδρών.

Το κατεστραμμένο DNA στα σπερματοζωάρια του ανθρώπινου είδους αποτελεί προϊόν μηχανισμών διάφορων με σημαντικότερους το ανώμαλο “Packaging” της χρωματίνης, το οξειδωτικό stress και εν συνεχεία την απόπτωση⁵⁹.

Τα αυξημένα επίπεδα ROS συνδέονται με την καταστροφή του DNA των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων, κυρίως ως συνέπεια των κατακρατούμενων σταγονιδίων του ενδοπλασματικού δικτύου του μέσου τμήματος των σπερματοζωαρίων.

⁵⁹ Nikolaropoulos S. et al.,1999

Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας της καταστροφής του DNA, ικανή να οδηγήσει σε πτώχευση της ποιότητας του σπέρματος και εν συνεχεία σε ελαττωμένη γονιμότητα όχι μόνο *in vitro* αλλά και *in vivo*.

Η διαδικασία της οξειδωσης των ακόρεστων λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των σπερματοζωαρίων συνδυαστικά με την κατάτμηση του DNA αποτελούν τους βασικούς ενοχοποιητικούς παράγοντες με τους οποίους οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν καταστροφή του DNA διαταράσσοντας τη σπερματική λειτουργία.

Επιπροσθέτως, η βασική πηγή της παραγωγής των ελεύθερων ριζών μιτοχόνδρια, τα γνωστά μιτοχόνδρια, παίζουν ενεργό ρόλο στην ενεργοποίηση των προαποπτωτικών μορίων, καθιστώντας την θεραπεία με αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς απαραίτητη.

Ακόμη αξίζει να αναφερθεί πως οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος σε συνδυασμό με την αυξημένη πατερική ηλικία μπορούν να οδηγήσουν στην καταστροφή του DNA, λόγω των υψηλών επιπέδων ROS.

Όπως ήδη φάνηκε το οξειδωτικό στρες είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής ROS και Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας, δυνάμεων που αντιμάχονται η μία της άλλης.

Για να εντοπιστεί λοιπόν το ποσοστό της υπεροξειδωσης που λαμβάνει χώρα στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα απαιτείται η μέτρηση του μέσω της μέτρησης των επιπέδων της Μαλονδυαλδεύδης (MDA) στο σπέρμα αλλά και εν συνεχεία στον ορό του σπέρματος.

Όσον αφορά στο σπέρμα τα επίπεδα της Μαλονδυαλδεύδης είναι σχετικά χαμηλά απαιτώντας για τον εντοπισμό τους τη χρήση ευαίσθητων μεθόδων όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC).

Σε αντίθεση με το σπέρμα, στον ορό αυτού τα επίπεδα της Μαλονδυαλδεύδης είναι 5-10 φορές πιο υψηλά, γεγονός που συνεπάγεται την επιτυχή μέτρηση μέσω της φασματοφωτομετρίας.

Εκτός από την Μαλονδυαλδεΐδη, σημαντικό τρόπο και αποτελεσματικό για τον έλεγχο της μεμβρανικής υπεροξειδωσής αποτελεί η μέτρηση της 8-Ισοπροστάνης με άκρως καλά και αποτελεσματικά δεδομένα ως σταθερός δείκτης, χωρίς βέβαια να χρησιμοποιείται ευρέως.

Η εγχώρια και παγκόσμια βιβλιογραφία κατέδειξε την ύπαρξη του οξειδωτικού στρες ως μια από τις σημαντικότερες αιτίες και πηγές βλάβης στο χώρο του DNA του σπερματοζωαρίου. Βέβαια, αναφέρεται πως η μέτρηση της βλάβης στο DNA δεν αποτυπώνει με ακρίβεια το οξειδωτικό στρες.

Για να διερευνηθεί με καλύτερο τρόπο ο προσδιορισμός της οξειδωτικής ζημιάς στο DNA του σπερματοζωαρίου επιφέροντας τα δέοντα αποτελέσματα απαιτείται η μέτρηση του οξειδωμένου δεοξυνουκλεοτιδίου 8-OHdG στο σπέρμα μέσω της χρήσης της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης.

Επιπροσθέτως, άλλες μέθοδοι χημειοφωταύγειας για τον εντοπισμό των ποσοτήτων της παραγωγής των ROS στο σπέρμα αποτελούν οι ιχνηθέτες, όπως η λουμινόλη και το lucigen, ελέγχοντας το ποσοτικό προσδιορισμό της οξειδοαναγωγικής δραστηριότητας των σπερματοζωαρίων.

Αναφέρεται για την λουμινόλη ότι αποτελεί ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο υπόστρωμα, φέρον την ικανότητα αντίδρασης με πολλά και διαφορετικά ROS σε περιβάλλον ουδέτερου pH, ικανό να μετρήσει ενδοκυττάρια αλλά και εξωκυττάρια ROS προσδιορίζοντας με ακρίβεια την ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια γένεση των ROS.

Η μέτρηση της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας στο περιεχόμενο του σπέρματος λαμβάνει χώρα μέσα από πολλές τεχνικές, καθώς παράγεται στο εργαστήριο ένα είδος ρίζας και εν συνεχεία μετράται η αντιοξειδωτική δραστηριότητα του δείγματος ενάντια σε αυτή τη ρίζα.

Ακόμη αναφέρεται πως το αυξημένο ιξώδες στον ορό του σπέρματος συνδέεται με αυξημένα επίπεδα MDA και χαμηλό αντιοξειδωτικό δυναμικό, καθιστώντας με αυτό

τον τρόπο το ιξώδες ένα αξιόλογο δείκτη για την ανάδειξη της ύπαρξης οξειδωτικών στρες.

Εν κατακλείδι λοιπόν διαπιστώθηκε πως οι άνθρωποι οδηγούνται σε έκθεση μιας σειράς χημικών ουσιών και τοξινών στο περιβάλλον τους, ικανές να επηρεάσουν την υγεία τους σε κάθε επίπεδο, ξεκινώντας από κάθε παθολογικό ζήτημα υγείας και φθάνοντας μέχρι και το ζήτημα της αναπαραγωγικής τους υγείας.

Πιο συγκεκριμένα, για τους άνδρες, ένα φάσμα περιβαλλοντικών εκθέσεων σχετίζεται με μειωμένη συγκέντρωση και ποιότητα σπέρματος το οποίο συνδυαστικά με την παράγωγή των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου στον οργανισμό επιδεινώνουν τις ήδη υπάρχουσες προβληματικές καταστάσεις⁶⁰.

Έρευνες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, εντόπισαν ότι σημαντικό ποσοστό των σύγχρονων ζευγαριών, περίπου το 14 %, αντιμετωπίζει προβλήματα γονιμότητας ενώ στην Ελλάδα το ποσοστό αυτό είναι ακόμη πιο αυξημένο οδηγώντας τους επιστήμονες, Έλληνες και μη, στην ανάγκη εύρεσης λύσεων προς αντιμετώπιση των προβλημάτων της υπογονιμότητας με μεθόδους όχι μόνο ασφαλείς μα κυρίως επιτυχείς ξεκινώντας φυσικά από την αναλυτική εξέταση του ζευγαριού, η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει σε μια ακριβή διάγνωση των αιτιών που προκαλούν την υπογονιμότητα προσφεύγοντας εν συνεχεία στην κατάλληλη θεραπεία.

Ως βασικότεροι τρόποι αντιμετώπισης της υπογονιμότητας ανιχνεύονται αρχικά η ενδομητριάκη σπερματέγχυση (IUI), η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) αλλά και βιοψία όρχεως με στόχο την ανεύρεση σπερματοζωαρίων, των οποίων όμως η περαιτέρω ανάλυση δεν ανταποκρίνεται στην δεδομένη έκταση της παρούσης εργασίας.

Εν κατακλείδι, η ρύθμιση των ορμονών που σχετίζονται με τη σπερματογένεση, διενεργείται μέσω μηχανισμών διέγερσης και αναστολής της έκκρισης των απαραίτητων ενδοκρινών ορμονών στον άξονα του υποθαλάμου - υπόφυσης – και των όρχεων. Τα παραπάνω συνήθως βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία, ενώ η αυτής

⁶⁰Oliva, A, 2001

προκαλεί προβλήματα γονιμότητας στον άνδρα προκαλώντας άμεσα την θεραπεία της.

Η θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας κρίνεται ως άκρως απαραίτητη και λαμβάνει χώρα μέσω δύο τρόπων, είτε χειρουργικά είτε συντηρητικά μέσω της χορήγησης αντιοιστρογόνων και γοναδοτροπινών ενώ σε χειρουργικό επίπεδο, η θεραπεία επέρχεται σε περιπτώσεις κισσοκίλης αλλά και κρυπορχίας.

Σε κάθε περίπτωση πάντως η θεραπεία και διόρθωση του προβλήματος της υπογονιμότητας οφείλει να επέλθει σε κάθε άνδρα ασθενή, για λόγους υγείας αλλά και ψυχολογίας.

Ο παράγοντας της γονιμότητας έχει μια σημαντική σχέση με την υπάρχουσα σε κάθε άνθρωπο επιθυμία για επιβίωση και συνέχιση της ύπαρξης του μέσω της αναπαραγωγής⁶¹. Από το παρελθόν ακόμη και συγκεκριμένα τον αρχαίο πολιτισμό, οι περισσότερες θρησκευτικές μορφές συνδέονται με τη γονιμότητα.

Άλλωστε ας μην παραλείπεται το γεγονός ότι στην αρχαιότητα, η γυναίκα ήταν η προέλευση της γονιμότητας και της ζωής. Βέβαια, παρά την σημαντικότητα της γονιμότητας διαπιστώνεται πως δέχεται ισχυρή επίδραση από σημαντικούς παράγοντες που την οδηγούν στην υπογονιμότητα.

Συμπερασματικά λοιπόν διαπιστώνεται πως οι διάφορες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι ικανές να οδηγήσουν στην επίλυση σημαντικών προβλημάτων και ζητημάτων υπογονιμότητας μέσα από τη συνεχόμενη έρευνα και τα νέα επιστημονικά επιτεύγματα, αντιμετωπίζοντας επιτυχώς μέχρι και το 80% των προβλημάτων.

Αποτυπώνοντας το παραπάνω ποσοστό σε ανθρώπινα δεδομένα, διαπιστώνεται πως 4 στα 5 υπογόνιμα ζευγάρια μπορούν μέσω της εξέλιξης της επιστήμης να οδηγηθούν σε απόκτηση παιδιών, γεγονός άκρως σημαντικό για τα ελληνικά δεδομένα, καθώς η χώρα μας παρουσιάζει έντονο δημογραφικό πρόβλημα, λόγω του μεγάλου αριθμού των θανάτων συγκριτικά με τον αριθμό των γεννήσεων χαρίζοντας απλόχερα συναισθήματα αισιοδοξίας στα υπογόνιμα ζευγάρια.

⁶¹ Armstrong K, 2006

Βέβαια σημαντικά είναι τα ερωτηματικά που προκύπτουν σε σχέση με το περιβάλλον στο οποίο επιβιώνουμε καθώς με το πέρασμα των ετών χάνει το φυσικό του χαρακτήρα και μετατρέπεται σε τεχνητό. Ο λόγος για την παραπάνω συνθήκη είναι ότι τα βασικά στοιχεία του περιβάλλοντος όπως το νερό και ο αέρας έχουν μολυνθεί από μεγάλο αριθμό χημικών ενώσεων άκρως βλαβερό για τους οργανισμούς, επιδρώντας αρνητική όχι μόνο στην υγεία αλλά και στη γονιμότητα των ανθρώπων προκαλώντας αυξημένο οξειδωτικό στρες, μία σύγχρονη μάστιγα της εποχής.

Η υπογονιμότητα όπως φάνηκε αποτελεί σημαντικό πρόβλημα το οποίο οφείλει άμεσα και έμμεσα να αντιμετωπιστεί. Εκτός όμως από τους επιστημονικούς τρόπους αντιμετώπισης της, οι οποίοι ήδη αναφέρθηκαν, επιβάλλεται και η προσωπική καταβολή του κάθε ασθενή ώστε να την αντιμετωπίσει με φυσικό τρόπο.

Πιο συγκεκριμένα, για να αντιμετωπιστεί το ζήτημα της γονιμότητας που προκαλείται λόγω του οξειδωτικού στρες πρέπει να προβλεφθεί αρχικά η μείωση της έκθεσης στους βλαπτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν στο σύνολο της παρούσης εργασίας αποτελώντας την κύρια και βασικότερη προτεραιότητα για τον καθένα, είτε άνδρα είτε γυναίκα καθώς επηρεάζονται από το οξειδωτικό στρες και τα δύο φύλα εξίσου.

Επιπροσθέτως πρέπει να ενισχυθεί και ο ρόλος της διατροφής με την απαραίτητη προσθήκη και συμπλήρωση των αντιοξειδωτικών ουσιών που περιέχονται στα τρόφιμα ή και σε συγκεκριμένα συμπληρώματα διατροφής συμβάλλοντας στην υγεία και ευημερία του ανθρώπινου πληθυσμού.

Η Φαρέτρα λοιπόν της Υγείας διαθέτει μεγάλο οπλοστάσιό αντιμετώπισης των εχθρών όπως το οξειδωτικό στρες και κατ' επέκταση η γονιμότητα. Αρχικά στην πρώτη γραμμή μάχης βρίσκονται τα καροτενοειδή, τα οποία είναι πλούσια σε λυκοπένιο, β-καροτένιο, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη και βρίσκονται κυρίως σε τροφές όπως τα καρότα, οι γλυκοπατάτες. Επίσης η παρουσία της Βιταμίνης Ε αλλά και της C καθίσταται άκρως σημαντική, με το ψευδάργυρο και το σελήνιο να έπονται.

Η διατροφή βέβαια, όσο πλούσια και ισορροπημένη και αν είναι, από μόνη της δεν μπορεί να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα ώστε να αμυνθεί έναντι του

οξειδωτικού στρες σε ικανοποιητικό βαθμό καθιστώντας έτσι τα συμπληρώματα διατροφής άκρως αναγκαία στοιχεία της καθημερινότητας.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο σύγχρονος κόσμος, ο οποίος αποτελείται από περίπου επτά δισεκατομμύρια πληθυσμού, φαίνεται να μην απασχολείται ιδιαίτερα από το κρίσιμο πρόβλημα της μείωσης της ανθρώπινης γονιμότητας καθώς ο υπερπληθυσμός αποτελεί παγκόσμια ανησυχία εδώ και τα τελευταία πενήντα περίπου χρόνια.

Σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO) το 2001 αναφερόμενη στις ισχύουσες πρακτικές και τις διαφωνίες στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, εκτιμάται ότι σχεδόν 90 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως είναι θύματα της στειρότητας. Βέβαια η υπογονιμότητα αποτελούσε και θα αποτελεί και στο μέλλον σημαντικό πρόβλημα καθώς βάσει μελετών το πρόβλημα παρουσιάζει σημαντική εξέλιξη λόγω των σημαντικών αιτιών των οποίων είναι αποτέλεσμα.

Αρχικά η έκθεση σε σημαντικούς περιβαλλοντικούς ρύπους, όπως οι φθαικές ενώσεις και τα παρασιτοκτόνα αλλά και σε χημικές ουσίες ενισχύουν την στειρότητα, την ασθένεια δηλαδή που αναφέρεται στο κώλυμα των ζευγαριών να αποκτήσουν παιδιά με αιτιολογία ποικίλη, μια εκ των σημαντικότερων να αποτελεί το οξειδωτικό στρες. Όσον αφορά στους άνδρες, ένα φάσμα περιβαλλοντικών εκθέσεων συνδέεται με τη μειωμένη συγκέντρωση και ποιότητα σπέρματος με σημαντικότερη την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου δημιουργώντας οξειδωτικό στρες.

Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε μεγάλη ανησυχία σχετικά με την εξέλιξη του ανθρώπου και τη σχέση του με το περιβάλλον και κατ' επέκταση τον τρόπο ζωής, επιδεινώνοντας ιδιαίτερα το πρόγραμμα από την μια γενιά στην άλλη, όχι μόνο για τις αναπτυγμένες χώρες αλλά και για τις πλέον αναπτυσσόμενες χώρες προκαλώντας σημαντικά προβλήματα γονιμότητας μέσω του οξειδωτικού στρες και καθιστώντας το σαν ένα θέμα σημαντικής ερευνητικής μελέτης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

GERSCHMAN R, GILBERT DL, NYE SW, DWYER P, FENN WO. Oxygen poisoning and x-irradiation – A mechanism in common. *Science* 1954, 119:623–626

COMMONER B, TOWNSEND J, PAKE GE. Free radicals in biological materials. *Nature* 1954, 174:689–691

BECKMAN KB, AMES BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998, 78:547–581

McCORD JM, FRIDOVICH I. Superoxide dismutase: An enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969, 244:6049–6055

ROTH S, DROGE W. Regulation of T cell activation and T cell growth factor (TCGF) production by hydrogen peroxide. *Cell Immunol* 1987, 108:417–424

STORZ G, TARTAGLIA LA, AMES BN. Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible genes: Direct activation by oxidation. *Science* 1990, 248:189–194

SCHRECK R, BAEUERLE PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of NF- κ B transcription factor and HIV-1. *Trends Cell Biol* 1991, 1:39–42

Campbell DE. *Choosing Democracy: A practical guide to multicultural education*. 4th ed New York: Pearson; 2000. 480 p.

Taylor EB. *Anthropology: An Introduction to the Study of Man and Civilization*. 1st ed London: Facsimile Publisher; 2015. 512 p.

Armstrong K. *A Short History of Myth*. 1st ed Edinburgh: Canongate; 2006. 176 p.

Bahar M. [From Mythology to History]. 8th ed Tehran: Cheshmeh Publications; 2013. 675 p. Persian.

Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. May 27;365(1546):1697-712.

YIANNAKOPOULOU EC, TILIGADA E. Pharmacological preconditioning in the oxidative stress response of eukaryotic cells: In process method validation. Greek edition. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet* 2007, 25:30–32

KOVACIC P, JACINTHO JD. Reproductive toxins: Pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001,7:863–892

VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN M, MAZUR M, TELSER J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39:44–84

HALLIWELL B, GUTTERIDGE J. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, Oxford, UK, 2007

Apostolou A, Stagos D, Galitsiou E, Spyrou A, Haroutounian S, Portesis N, Trizoglou I, Wallace Hayes A, Tsatsakis A.M, Kouretas D (2013). Assessment of polyphenolic content, antioxidant activity, protection against ROS-induced DNA damage and anticancer activity of *Vitis vinifera* stem extracts. *Food and Chemical Toxicology*. 61: 60–68

Beckman, J.S. & Koppenol, W.H., 1996. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *The American journal of physiology*, 271(73), pp.C1424–C1437.

Griffiths, H.R. & Lunec, J., 2001. Ascorbic acid in the 21st century - More than a simple antioxidant. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10(4), pp.173–182.

Kirlin, W.G. et al., 1999. Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(11–12), pp.1208–1218.

Zellweger, R. et al., 1997. Females in proestrus state maintain splenic immune functions and tolerate sepsis better than males. *Critical care medicine*, 25(1), pp.106–110.

Yue D, Yan L, Luo H, Xu X, Jin X. Effect of Vitamin E supplementation on semen quality and the testicular cell membranal and mitochondrial antioxidant abilities in Aohan fine-wool sheep. *Anim Reprod Sci*. 2009 Aug 21. [Epub ahead of print].

YIANNAKOPOULOU EC, TILIGADA E. Acetaminophen modulates the oxidative stress response in eucaryotic cells. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet* 2006, 20:125–127

YIANNAKOPOULOU EC, DELITHEOS A, TILIGADA E. Dose-dependent effect of non-steroidal anti-inflammatory agents on the cellular stress response. Greek edition. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet* 2005, 23:39–41

YIANNAKOPOULOU EC, TILIGADA E. Preconditioning effect of salicylates in an alternative experimental model of oxidative stress. Possible implications for laparoscopic surgery. 15th International Congress of the European Association for Endoscopic surgery, Athens, 2007:11 (Abstract Book)

ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε. Μηχανισμοί προσαρμογής στο οξειδωτικό και θερμικό stress στον *S. cerevisiae*: Επίδραση αντιοξειδωτικών ουσιών. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Βιολογίας και Ιατρική Σχολή, Αθήνα, 2005

ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΤΥΛΙΓΑΔΑ Α. Προστατευτική δράση των Οξειδωτικό stress – αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί 35 σαλικυλικών κατά το οξειδωτικό stress. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα, 2007:225 (Βιβλίο Περιλήψεων)

ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε. Διερεύνηση του ρόλου των σαλικυλικών στο preconditioning κατά το οξειδωτικό stress. Τελική έκθεση πεπραγμένων Μεταδιδακτορικής Έρευνας (Υποτροφία ΙΚΥ 15109/07.10.2005), Αθήνα, 2007

RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993, 328:450–456

STAMPFER MJ, HENNEKENS CH, MANSON JE. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993, 328:1444–1449

Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Jr, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environmental Health Perspectives* 2008;116(1):70-7.

Irvine DS. Declining sperm quality: a review of facts and hypotheses. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1997;11(4):655-71.

Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz- Jorgensen E, Kjaerstad MB, et al. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2008;116(4):566-72.

Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE. Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2007;22(6):1497-502.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2001;16(5):972-8.

Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, Spano M, Andersen CY, Frydenberg M, et al. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2003;14(3):278-86.

Wu TP, Huang BM, Tsai HC, Lui MC, Liu MY. Effects of nitric oxide on human spermatozoa activity, fertilization and mouse embryonic development. *Archives of Andrology* 2004;50(3):173-9.

Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, Bonde JP. Environmental factors and semen quality. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2009;22(4):305-29.

Chitra KC, Sujatha R, Latchoumycandane C, Mathur PP. Effect of lindane on antioxidant enzymes in epididymis and epididymal sperm of adult rats. *Asian Journal*

of Andrology 2001;3(3):205-8.

Latchoumycandane C, Mathur PP. Induction of oxidative stress in the rat testis after short-term exposure to the organochlorine pesticide methoxychlor. Archives of Toxicology 2002;76(12):692-8.

Selmanoglu G, Barlas N, Songur S, Kockaya EA. Carbendaziminduced haematological, biochemical and histopathological changes to the liver and kidney of male rats. Human and experimental Toxicology 2001;20(12):625-30.

Carter SD, Hess RA, Laskey JW. The fungicide methyl 2-benzimidazole carbamate causes infertility in male Sprague-Dawley rats. Biology of Reproduction 1987;37(3):709-17.

Korasli D, Ziraman F, Ozyurt P, Cehreli SB. Microleakage of selfetch primer/adhesives in endodontically treated teeth. Journal of the American Dental Association (1939). 2007;138(5):634-40.

Acharya UR, Acharya S, Mishra M. Lead acetate induced cytotoxicity in male germinal cells of Swiss mice. Industrial health 2003;41(3):291-4.

Hsu PC, Guo YL. Antioxidant nutrients and lead toxicity. Toxicology 2002;180(1):33-44.

Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. Journal of Andrology 2002;23(6):737-52.

Mostafa T, Anis TH, El-Nashar A, Imam H, Othman IA. Varicocelelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele. International Journal of Andrology 2001;24(5):261-5.

Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low

antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutation Research* 1996;351(2):199-203.

Turek P. Male infertility. In: Tanagho P, McAninch J, eds. *Smith's General Urology*. McGraw-Hill Companies Inc: New York, 2008, pp. 684.

Τζώρτζης Β, Παπαχαρίτου Σ, Αποστολίδης Α, Χατζηχρήστου Δ. Ανδρική Υπογονιμότητα. In: Μελέκος Μ, *Σύγχρονη ΟΥΡΟΛΟΓΙΑ*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη: Αθήνα, 2006, σελ. 603-612.

Dada R, Kumar R, M.B. Shamsi et al. Azoospermia factor deletions in varicocele cases with severe oligozoospermia. *Indian J Med Sci.* 2007; 61: 505–510.

Hurtado de Catalfo G.E, Ranieri-Casilla A, Marra F.A. et al. Oxidative stress biomarkers and hormonal profile in human patients undergoing varicocelectomy. *Int J Androl* 2007; 30: 519–530.

Marmar J.L. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update.* 2001; 7: 461-472.

Sigman M, Jarow J. Male infertility. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, eds. *Campbell-Walsh UROLOGY*. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2007, pp. 619-634.

Dubin L, Amelar R. Varicocelectomy: 986 cases in twelve-year study. *Urology.* 1997; 10: 446–449.

Lipshultz L, Thomas A, Khera M. Surgical management of male infertility. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, eds. *Campbell-Walsh UROLOGY*. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2007, pp. 658-665.

Naughton C, Nangia A. and Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update.* 2001; 7: 473–481.

Coolsaet BL. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol.* 1999; 124: 833-9.

Schenk F, Bellinger M. Abnormalities of the Testes and Scrotum and their Surgical Management. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, eds. *Campbell-Walsh UROLOGY*. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2007, pp. 3794.

Adami H., Berstrom R., Mohner M., Zatonski W., Storm H., Ekstrom A., Treli S., Teppo L., Ziegler H., Rahu M., Gurevicious R. and Stengrevics, A., "Testicular cancer in nine northern European countries", *Int. J. Cancer* 59 (1994), 33-38.

Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E., "Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years", *Br. Med. J.* 305, (1992) 609-613.

Carlson B.M., *Human Embryology and Developmental Biology*, 2nd ed., St. Louis, Miss., Mosby Inc. 1999.

Colborn T. and Clement C. (eds.), *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection* [Advances in Modern Environmental Toxicology, vol. XXI], Princeton, Princeton Scientific Publishing Co. Inc., New Jersey, 1992.

Edwards R.G. and Brody S.A., *Principles and Practice of Assisted Human Reproduction*, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1995.

Insler V. and Lunenfeld B. (eds.), *Infertility Male and Female*, 2nd ed., Edinburgh, Churchill Livingstone 1993.

Kelce W.R., Stone CS., Laws S.C., Gray L.E., Kemppainen J.A. and Alison E.M., "Persistent DDT metabolite, ρ , ρ' -DDE is a potent androgen receptor antagonist", *Nature* 375 6532, (1995) 581-585.

Langman's Medical Embryology (T.W. Sadler), 6th ed., Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, 1990.

Nikolaropoulos S. et al., "The impact of endocrine disrupting substances on human reproduction", *In Proceedings of the Seminar "Environmental Health Aspects of Endocrine Disrupters"*, Kos, Greece, 2-4 September 1999, 39.

MOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) DHHS Publication No. 99-104 and DHHS Publication No. 96-132, U.S. Department of Health and Human Services.

Paulozzi L.J., Erickson J.D. and Jackson R.J. "Hypospadias trends in two US surveillance systems", *Pediatrics* 100, (1997) 831-834.

Reijnders P.J.H., "Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters", *Nature* 324, (1986) 456-457.

Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E. and Main K.M., "Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects", *Human Reproduction* 16, (2001) 972-978.

Tielemans E., Van Kooij R., Te Verde E.R., Burdof A. and Heederik D., "Pesticide exposure and decreased fertilization rates in vitro", *Lancet* 354 [9177] (1999), 484-485.

Toppari, J., Larsen, J. C. et al., (1996): Male reproductive health and environmental xenoestrogens, *Environ. Health Perspect.* 104 (4), (1996) 741-803.

Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz- Jorgensen E, Kjaerstad MB, et al. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2008;116(4):566-72.

Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE. Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Human Reproduction* (Oxford, England) 2007;22(6):1497-502.

Τζώρτζης Β, Παπαχαρίτου Σ, Αποστολίδης Α, Χατζηχρήστου Δ., Ανδρική Υπογονιμότητα. In: Μελέκος Μ, *Σύγχρονη ΟΥΡΟΛΟΓΙΑ*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη: Αθήνα, 2006, σελ. 603-612.

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*. 2002a; 78: 491–499.

Lopes S, Jurisicova A, Sun J, Casper RF. Reactive oxygen species: a potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998; 13: 896 - 900.

Medical Biochemistry at a Glance by J. G. Salway (2006-05-29)

Cooper MD. 1993. Goal-setting for safety. *Safety Health Pract*, 11:32–7

Cooper MD. 2000. Towards a model of safety culture. *Safety Sci*, 32: 111–36.

Cooper MD. 2003. Behavior-based safety still a viable strategy. *Safety & Health*, National Safety Council, pp 46–8.

Sies, H. (1985) Introductory Remarks. In Sies, H., Ed., *Oxidative Stress*

Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl* 2006; 8: 562–568.

Klatt P, Lamas S (2000). Regulation of protein function by Sglutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur. J. Biochem.*, 267, 4928-4944.

Yeh CT, Shih PH, Yen GC (2004). Synergistic effect of antioxidant phenolic acids on human phenolsulfotransferase activity. *J. Agric. Food Chem*. 52(13): 4139-4143.

