



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ
ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»
MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η επίδραση περιβαλλοντικών και άλλων εξωγενών παραγόντων κατά την προεμβρυϊκή, εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο και η μελέτη των μηχανισμών συσχέτισης τους με την ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων

The impact of environmental and other exogenous factors during pre-embryonic, embryonic and newborn period and the corresponding mechanisms leading to pathological conditions

Ονοματεπώνυμο: **Αριστοτέλης Πιτένης**

Αρ. μητρώου: 7450262100013

Επάγγελμα: Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Επιβλέπουσα: *Ιωάννα Γιαννοπούλου, Δρ., Βιολόγος, ΕΔΙΠ, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ*

ΑΘΗΝΑ 2024



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ
ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»
MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η επίδραση περιβαλλοντικών και άλλων εξωγενών παραγόντων κατά την προεμβρυϊκή, εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο και η μελέτη των μηχανισμών συσχέτισης τους με την ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων

The impact of environmental and other exogenous factors during pre-embryonic, embryonic and newborn period and the corresponding mechanisms leading to pathological conditions

Ονοματεπώνυμο: **Αριστοτέλης Πιτένης**

Αρ. μητρώου: 7450262100013

Επάγγελμα: Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπουσα: Ιωάννα Γιαννοπούλου, Δρ., Βιολόγος, ΕΔΙΠ, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Ανδρέας Χ. Λάζαρης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Σωτήριος Μάιπας, Δρ., Φυσικός, Εντεταλμένος Διδάσκων, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2024

❖ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Επεξήγηση συντομογραφιών	4
Περίληψη	6
Abstract	8
Εισαγωγή	9
1 Περιβαλλοντικοί και εξωγενείς παράγοντες	10
1.1 Ατμοσφαιρική ρύπανση	10
1.1.1 Βιομηχανία	11
1.1.2 Μεταφορές	12
1.1.3 Εσωτερικοί χώροι	12
1.1.4 Αιωρούμενα σωματίδια	13
1.2 Χημικές ουσίες, βαρέα μέταλλα	14
1.2.1 Φυτοφάρμακα, λιπάσματα	16
1.2.2 Απόβλητα, λύματα	18
1.2.3 Καταναλωτικά προϊόντα	18
1.3 Τρόπος ζωής, στρες, έντονα βιώματα	19
1.3.1 Διατροφή, ασιτία, παχυσαρκία	21
1.3.2 Αλκοόλ, κάπνισμα	21
1.3.3 Άγχος, θερμοκρασία	22
2 Έκθεση, εκτίμηση και φάσεις τοξικής δράσης	23
2.1 Προσδιορισμός της έκθεσης	23
2.2 Εκτίμηση και φάσεις της τοξικής δράσης	25
2.3 Βιομετασχηματισμός και απέκκριση	28
3 Κρίσιμα αναπτυξιακά στάδια και εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων στον ανδρώπινο οργανισμό	30
3.1 Προεμβρυϊκή περίοδος	30
3.1.1 Γαμετογένεση	32
3.1.2 Γονιμοποίηση	35
3.2 Εμβρυϊκή περίοδος	37
3.3 Νεογνική περίοδος	39
4 Μηχανισμοί επίδρασης	42
4.1 Γενετική	42
4.2 Επιγενετική	50
4.2.1 Μεθυλίωση	51
4.2.2 Τροποποιήσεις ιστονών	53
4.2.3 Ρυθμιστικά RNA	54
4.3 Fetal Programming – Εμβρυϊκός προγραμματισμός	55
5 Ενδοκρινικοί διαταράκτες, βαρέα μέταλλα	59
5.1 Επίδραση ενδοκρινικών διαταρακτών	59
5.2 Επίδραση βαρέων μετάλλων	63
6 Συμπεράσματα	66
Βιβλιογραφία	70

ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

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

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Π.Ο.Υ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

AZF: Azoospermia Factor

BER: Base excision repair

BPA: Bisphenol A

CCRs: Complex chromosome rearrangements

CNVs: Copy number variations

DDR: DNA damage response and repair

DEHP: Di(2-ethylhexyl) phthalate

DMRs: Differentially methylated regions

DNMs: De novo Mutations

DNMTs: DNA Methyltransferases

DSB: Double-strand break

EDCs: Endocrine-Disrupting Chemicals

FAS: Fetal Alcohol Syndrome

HR: Homologous Recombination

ICF: Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome

LINEs: Long interspersed nuclear elements

lncRNA: Long non-coding RNA

LTR: Long terminal repeat

miRNA: MicroRNA

MMR: DNA mismatch repair

NER: Nucleotide excision repair

NHEJ: Non-homologous end joining

NPs: Alkylphenols

PBDEs: Polybrominated Diphenyl Ethers

PCBs: Polychlorinated biphenyls

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

PGC: Primordial Germ Cell

piRNA: Piwi-interacting RNA

PM: Particulate Matter

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

PRM: Protamines

ROS: Reactive oxygen species

rRNA: Ribosomal RNA

SINEs: Short interspersed nuclear elements

siRNA: Small interfering RNA

snoRNA: Small nucleolar RNAs

SNV: Single nucleotide variant

SSB: Single-Strand Break

tRNA: Transfer RNA

ZP: Zona Pellucida

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι πλέον γνωστό ότι η επίδραση της περιβαλλοντικής ρύπανσης, η έκθεση σε χημικές ουσίες με επιβλαβή δράση και οι συνθήκες διαβίωσης, οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων στον ανθρώπινο οργανισμό. Το περιβάλλον είναι επιβαρυνόμενο από χημικές ουσίες και βαρέα μέταλλα, η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι σε υψηλά επίπεδα και η κλιματική αλλαγή είναι πιο εμφανής από ποτέ. Η χρήση χημικών ουσιών για τη βελτίωση σε τομείς της ζωής του ανθρώπου που αφορούν τη διατροφή, τη φαρμακευτική αγωγή και άλλα καταναλωτικά προϊόντα, συχνά αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα για την ανθρώπινη υγεία. Οι συνθήκες διαβίωσης, ο τρόπος ζωής, το στρες, και τα έντονα βιώματα, μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην ανθρώπινη υγεία. Ο ανθρώπινος οργανισμός επηρεάζεται από χρόνια ή οξεία έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες που έχουν επιβλαβή δράση. Η διαφοροποίηση των επιπτώσεων εξαρτάται από τα επίπεδα, τη διάρκεια αλλά και το χρονικό σημείο έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς άλλες επιπτώσεις προκύπτουν σε έναν άνθρωπο κατά την ενήλικη περίοδο της ζωής του και άλλες σε ένα έμβρυο κατά την ενδομήτρια ανάπτυξη του. Η έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της νεογνικής ζωής αποτελούν κρίσιμα «παράθυρα» με διαρκείς επιδράσεις στη μελλοντική υγεία και στην προδιάθεση για ασθένειες. Τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνεισφέρουν σε πολυπαραγοντικές νόσους, ενώ οι ακριβείς περιβαλλοντικές αιτίες και υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν υπό διερεύνηση. Οι παθολογικές καταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της ανθρώπινης ζωής. Ωστόσο, τα διακριτά χρονικά παράθυρα, όπως εγκυμοσύνη, παιδική ηλικία, εφηβεία, ενήλικη ζωή και τρίτη ηλικία χαρακτηρίζονται από διαφορετικές πιθανότητες/προδιαθέσεις. Κατά την τελευταία δεκαετία, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει εστιάσει στην περίοδο της εγκυμοσύνης, όπου η έκθεση σε επιβλαβείς παράγοντες πρέπει να αποφεύγεται, ώστε να δημιουργούνται όσο το δυνατόν καλύτερες συνθήκες για την έναρξη της ζωής των νεογνών. Εκθέσεις σε βλαπτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, αποτελούν σημαντικούς καθοριστές του επαναπρογραμματισμού της γονιδιακής έκφρασης, που οφείλεται κυρίως σε τροποποίηση της DNA μεθυλίωσης, κατά τη διάρκεια της πρώιμης ζωής. Οι επιγενετικές αλλαγές μπορεί να παραμένουν σε όλη τη ζωή, οδηγώντας σε παθολογίες της ενήλικης ζωής. Οι επιγενετικοί δείκτες θεωρούνται ως ο σύνδεσμος μεταξύ των πρώιμων εκθέσεων και της μακροχρόνιας πορείας της υγείας. Με την επιγενετική μπορούμε να ερευνήσουμε τις διεργασίες που επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων, χωρίς αλλαγή της αλληλουχίας του DNA. Αυτοί οι μηχανισμοί αναφέρονται στη μεθυλίωση του DNA, στην τροποποίηση ιστονών, την αλλαγή της δομής της χρωματίνης και τα μη κωδικά microRNAs. Το αποτέλεσμα αυτών των πολυσύνθετων μηχανισμών που ενεργοποιούνται από εξωγενείς (διατροφικούς, περιβαλλοντικούς) και ενδογενείς (μεταβολικούς) παράγοντες επηρεάζει το γονότυπο και το φαινότυπο ενός έμβριου οργανισμού.

Σκοπός της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι ο προσδιορισμός της επίδρασης εξωγενών παραγόντων στην ανθρώπινη υγεία, όπως είναι η περιβαλλοντική ρύπανση, τα βαρέα μέταλλα, οι χημικές ουσίες, το στρες και οι συνθήκες διαβίωσης, καθώς και να μελετηθούν οι μηχανισμοί που προκύπτουν κατά τις ευάλωτες φάσεις της προεμβρυϊκής, εμβρυϊκής και νεογνικής ζωής, που μπορούν να οδηγήσουν σε αναπαραγωγικά, μεταβολικά, νευρολογικά και ανοσολογικά προβλήματα, ακόμα και καρκίνο.

Λέξεις – κλειδιά: περιβαλλοντικοί παράγοντες, ρύπανση, έκθεση, εγκυμοσύνη, εμβρυϊκή περίοδος, νεογνική περίοδος, γενετική, επιγενετική, επίδραση, παθολογικές καταστάσεις.

ABSTRACT

It is now known that the effect of environmental pollution, exposure to chemicals with harmful effects and living conditions, lead to an increased risk of pathological conditions in the human body. The environment is burdened by chemicals and heavy metals, air pollution is high and climate change is more evident than ever. The use of chemicals to improve areas of human life such as nutrition, medication and other consumer products is often an aggravating factor for human health. Living conditions, lifestyle, stress, and intense experiences can cause undesirable effects on human health. The human body is affected by chronic or acute exposure to exogenous factors that have a harmful effect. The diversity of effects depends on the levels, duration and time point of exposure of the human body, as other effects arise in a person during the adult period of his life and others in an embryo during its intrauterine development. Exposures during pregnancy and neonatal life are critical windows with lasting effects on future health and susceptibility to disease. Both genetic and environmental factors contribute to multifactorial diseases, while the exact environmental causes and underlying pathophysiological mechanisms remain under investigation. Pathological conditions can occur at any stage of human life. However, discrete time windows, such as pregnancy, childhood, adolescence, adulthood and elderly are characterized by different probabilities/predispositions. Over the past decade, attention has focused on the period of pregnancy, during exposure to harmful factors should be avoided to ensure the better conditions in the beginning of newborns. Exposures to harmful environmental factors are important determinants of reprogramming gene expression due to DNA methylation modification during early life. These epigenetic changes may persist throughout life, leading to pathologies of adulthood. Epigenetic markers are thought to be the link between early exposures and long-term health. With epigenetics we can investigate the processes that affect gene expression without changing the DNA sequence. These mechanisms refer to DNA methylation, histone modification, chromatin structure change, and non-coding microRNAs. The result of these complex mechanisms activated by exogenous (nutritional, environmental) and endogenous (metabolic) factors affects the genotype and phenotype of a living organism.

The purpose of this postgraduate essay is to determine the influence of exogenous factors on human health, such as environmental pollution, heavy metals, chemicals, stress and living conditions, as well as to study the mechanisms that arise during the vulnerable phases of preembryonic, fetal and neonatal life, which can lead in reproductive, metabolic, neurological and immunological problems, even cancer.

Keywords: environmental factors, pollution, exposure, pregnancy, fetal period, postnatal period, genetic, epigenetic, effect, pathological conditions.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

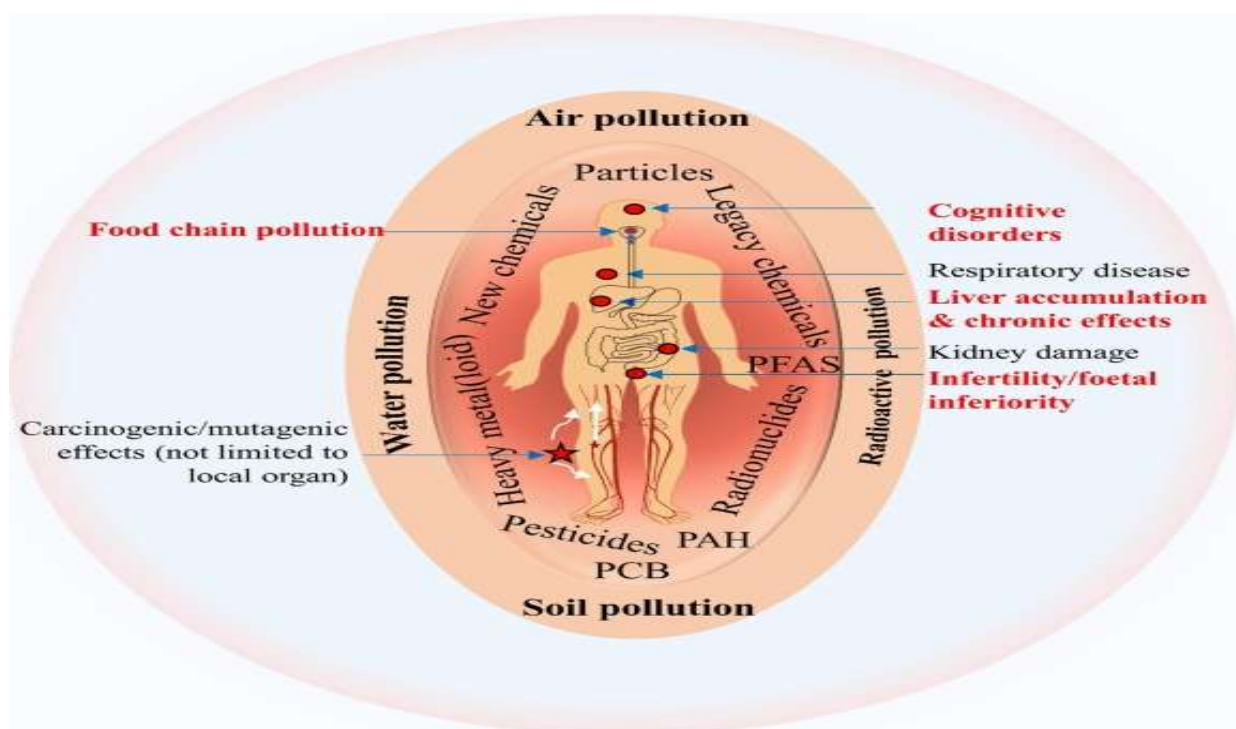
Η ανθρώπινη υγεία εξαρτάται άμεσα από το περιβάλλον. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του, οι συνεχείς μεταβολές που συμβαίνουν σε αυτό και η επιβάρυνση του από την ανθρώπινη δραστηριότητα αποτελούν πεδίο προς διερεύνηση. Στο έδαφος, το νερό και τον αέρα υπάρχουν χημικές ενώσεις με τις οποίες όταν έρδει σε επαφή ο άνθρωπος αυξάνεται ο κίνδυνος διαταραχής της ισορροπίας του οργανισμού. Σε συνδυασμό με την διατροφή, το τρόπο ζωής και τα επίπεδα έκθεσης σε διάφορους τοξικούς παράγοντες, ο κίνδυνος ενεργοποίησης παθολογικών μηχανισμών αυξάνεται ακόμα περισσότερο. Σημαντική είναι η περίοδος έκθεσης σε ανεπιθύμητους παράγοντες, καθώς διαφέρουν τα επίπεδα της επίδρασης στη προεμβρυϊκή, την εμβρυϊκή, τη νεογνική, τη παιδική περίοδο και την ενήλικη ζωή. Οι μεταβολές που προκύπτουν στον οργανισμό μπορεί έχουν γενετικό υπόβαθρο, επιγενετικό υπόβαθρο ή συνδυασμό και των δύο. Οι μηχανισμοί και οι διεργασίες που συμβαίνουν είναι σύνθετοι και πολύπλοκοι. Πολλοί από αυτούς έχουν καταγραφεί και επιβεβαιωθεί, αρκετοί όμως ακόμα είναι προς διερεύνηση και αξιολόγηση. Για πολλές παθολογικές καταστάσεις και διαφοροποιημένους φαινοτύπους έχουν προσδιοριστεί τα αίτια και υπάρχει πλέον μια «βάση δεδομένων» για τις χημικές ουσίες και τους μηχανισμούς που προκάλεσαν το τελικό, συνήθως αρνητικό αποτέλεσμα. Σε αυτή την εργασία θα αναφέρουμε και αναλύσουμε τους κυριότερους παράγοντες έκθεσης της ανθρώπινης υγείας, θα διευκρινίσουμε και αξιολογήσουμε το φαινόμενο της έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες, θα παρουσιάσουμε τα κρίσιμα «παράθυρα έκθεσης» και την ιδιαίτερη σημασία που έχουν και τέλος θα αναπτύξουμε τις μοριακές διεργασίες που συμβαίνουν γενετικά και επιγενετικά και καθορίζουν μέσα από πολύπλοκες διαδικασίες και μηχανισμούς τις μεταβολές για την εξέλιξη της υγείας του ανθρώπινου οργανισμού.

1. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.1. ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Η ατμόσφαιρα επιβαρύνεται από επικίνδυνα χημικά στοιχεία που οφείλονται σε φυσικές αλλά και ανθρώπινες δραστηριότητες, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν επιβλαβή αποτελέσματα στο περιβάλλον και στον ανθρώπινο οργανισμό. Τον τελευταίο αιώνα η αυξημένη χρήση ορυκτών καυσίμων είναι υπεύδυνη για την προοδευτική αλλαγή της ατμοσφαιρικής σύστασης. Τα ηφαίστεια, οι ωκεανοί, οι φωτιές στα δάση και η μεταφορά των ρυπαντών τους που προκύπτει από τον άνεμο, συμμετέχουν στην επιβάρυνση της ατμόσφαιρας (Kampa *et al.*, 2008).

Υπάρχουν διάφοροι ρυπαντές του αέρα, όπως είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το διοξείδιο του θείου (SO₂), τα νιτρικά οξείδια (NO_x), οι αέριες οργανικές ενώσεις (VOCs), το όζον (O₃), οι υδρογονάνθρακες (HC), τα βαρέα μέταλλα και τα αιωρούμενα σωματίδια (PM_{2,5} και PM₁₀), οι οποίοι έχουν διαφορετική χημική σύσταση, ιδιότητες, χρόνο αποδόμησης ενώ διασκορπίζονται σε διαφορετικές αποστάσεις (Kampa *et al.*, 2008).



Εικόνα 1. Οι άνθρωποι εκτίθενται σε χημικούς ρύπους καθ 'όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι τρόποι έκθεσης προκύπτουν από χημικές ουσίες στον χώρο εργασίας, πρόσδετα τροφίμων και συντηρητικά, διαβίωση σε μολυσμένο περιβάλλον (μεγάλες πόλεις και κοντά σε βιομηχανικές εγκαταστάσεις) και κατανάλωση τροφίμων που συλλέγονται από μολυσμένα περιβάλλοντα (Naidu *et al.*, 2021) [CC BY 4.0](#)

Οι επιπτώσεις της ρύπανσης του αέρα μπορεί να έχουν οξεία ή μακροχρόνια επίδραση σε διάφορα συστήματα και όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. Μπορούν να οδηγήσουν σε παθολογικές καταστάσεις στο αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, νευρικό, ουροποιητικό και γαστρεντερικό σύστημα. Μπορούν επίσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης να επηρεάσουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου (Εικόνα 1) (Schell *et al.*, 2006; Kampa *et al.*, 2008; Manisalidis *et al.*, 2020).

1.1.1. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Η βιομηχανική επανάσταση εκτίναξε τους αρνητικούς δείκτες των ρυπαντών της ατμόσφαιρας. Ατυχήματα που έχουν καταγραφεί, όπως διαρροή πετρελαίου (Δεξαμενόπλοιο Prestige - Ισπανία) και ραδιενεργών υλικών στη θάλασσα (Fukushima), οδήγησαν στην επιβάρυνση του περιβάλλοντος με χημικά στοιχεία, έχοντας ως αποτέλεσμα τη πρόκληση μη αναστρέψιμων επιπτώσεων σε αυτό και στην ανθρώπινη υγεία (Kampa *et al.*, 2008).

Η παραγωγή ενέργειας, η καύση ορυκτών καυσίμων και τα απόβλητα που προκύπτουν από τη βιομηχανία, οδήγησαν στην αύξηση της συγκέντρωσης του μονοξειδίου του άνθρακα (CO). Οι εκπομπές οξειδίου του αζώτου (NO), αντιδρούν γρήγορα με το όζον (O₃) και τις ελεύθερες ρίζες της ατμόσφαιρας δημιουργώντας διοξείδιο του αζώτου (NO₂), που έχει τοξική δράση στην ανθρώπινη υγεία (Katsouyanni, 2003). Οι πτητικές οργανικές ενώσεις που παράγονται (VOCs) δεν επεξεργάζονται αποτελεσματικά ώστε να μειώνεται η αρνητική δράση τους, με αποτέλεσμα έπειτα από τη φωτοχημική δραστηριότητα στην ατμόσφαιρα να μετατρέπονται σε ακόμη πιο επιβλαβείς χημικές ενώσεις (Geng, 2008). Οι υδρογονάνθρακες (HC), έπειτα από έρευνες που έχουν γίνει, παρατηρήθηκε ότι η δράση τους στον ανθρώπινο οργανισμό είναι καρκινογόνος (Τσιριγώτη, 2012). Τα βαρέα μέταλλα, μόλυβδος (Pb), υδράργυρος (Hg), κάδμιο (Cd), αρσενικό (As), χρώμιο (Cr) και άλλα, έχουν τοξική δράση και μπορούν να προκαλέσουν νευρολογικά προβλήματα, καρδιολογικά προβλήματα, βλάβες σε όργανα, ακόμη και καρκίνο (He, 2013). Τέλος, τα αιωρούμενα σωματίδια (PM) τα οποία χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα την αεροδυναμική διάμετρο τους (PM₁, PM_{2,5} και PM₁₀) εισέρχονται στον οργανισμό κυρίως από το αναπνευστικό σύστημα. Μελέτες έχουν δείξει ότι προκαλούν αλλεργίες, καρδιαγγειακά νοσήματα, παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, προφλεγμονώδεις καταστάσεις, νευρολογικές παθήσεις και άλλες παθολογικές καταστάσεις (Lara, 2021).

Οι τοξικοί ρύποι που προκύπτουν από τη βιομηχανία και έχουν μεγάλο χρόνο αποδόμησης, μένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα ενεργοί, με αποτέλεσμα η επίδραση τους στο περιβάλλον και η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού να έχουν μεγάλη διάρκεια, με δυσμενή για την υγεία αποτελέσματα (Schecter, 2006; Manisalidis *et al.*, 2020).

1.1.2. ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ

Τα μέσα μεταφοράς έχουν μεγάλο μερίδιο ευθύνης στην αύξηση των ρύπων στο περιβάλλον. Οι κυριότεροι εκπεμπόμενοι ρύποι είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), τα οξείδια του αζώτου (NOx), τα οξείδια του θείου (SOx), οι υδρογονάνθρακες (HC), ο μόλυβδος (Pb) και τα αιωρούμενα σωματίδια (PM). Το φωτοχημικό νέφος είναι η πιο χαρακτηριστική μορφή ρύπανσης της ατμόσφαιρας που οφείλεται στα μέσα μεταφοράς (Bhandarkar, 2013). Οι μηχανές εσωτερικής καύσης των μέσων μεταφοράς έχουν το μεγαλύτερο μερίδιο ευθύνης εκπομπής διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) παγκοσμίως φτάνοντας περίπου στο 22% (International Energy Agency, 2012).

Η βιομηχανία κατασκευής μηχανών που χρησιμοποιούνται στις μεταφορές, έχει προσπαθήσει να μειώσει τους ρύπους τα τελευταία χρόνια, εξελίσσοντας τις διαδικασίες της καύσης και προωθώντας νέες τεχνολογίες, όπως η ηλεκτροκίνηση (Bhandarkar, 2013; Manisalidis *et al.*, 2020).

Έπειτα από μετρήσεις και έρευνες που έγιναν, παρατηρήθηκε ότι σε περιοχές με αυξημένες εκπομπές ρύπων παρουσιάστηκε αύξηση της θερμοκρασίας (Climate Council, 2016). Οι μεγάλες ποσότητες ρύπων που απελευθερώνονται στην ατμόσφαιρα συμβάλουν στην κλιματική αλλαγή, επηρεάζοντας τις βροχοπτώσεις, οδηγώντας σε ερημοποίηση περιοχών και δημιουργώντας ακραία καιρικά φαινόμενα όπως τυφώνες, πλημμύρες και άλλες φυσικές καταστροφές (Grainger, 2013; Manisalidis *et al.*, 2020).

Τα κυριότερα προβλήματα υγείας που σχετίζονται με τους εκπεμπόμενους ρύπους των μέσων μεταφοράς είναι καρδιολογικές παθήσεις, αλλεργίες και παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος με αυξημένη επίπτωση στα παιδιά. Τα αιωρούμενα σωματίδια (PM) μετά από έρευνες έχουν συσχετιστεί με αποβολές και παθολογικές καταστάσεις για τα νεογνά αλλά και τους ενήλικες (Haque, 2017).

1.1.3. ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ ΧΩΡΟΙ

Οι χώροι εργασίας, οι κλειστοί χώροι συνάθροισης ακόμα και οι κατοικίες μπορούν να λειτουργήσουν ως πηγές και εστίες ρύπανσης της ατμόσφαιρας και του περιβάλλοντος με επίδραση στην ανθρώπινη υγεία. Η φορμαλδεΐδη (HCHO) είναι ρύπος που ανιχνεύεται σε καλλυντικά, βερνίκια και σύνθετα προϊόντα ξύλου. Οι προσωπικές συνήθειες και οι δραστηριότητες των ανθρώπων που βρίσκονται εντός των κτηρίων μπορούν να καθορίσουν τα επίπεδα των ρύπων. Το κάπνισμα, ο καπνός από το τζάκι, η χρήση αρωμάτων, τα χημικά καθαριστικά, ο ατμός μαγειρέματος, και άλλες καθημερινές συνήθειες, οδηγούν σε υψηλές συγκεντρώσεις τοξικών ρύπων, που σε συνδυασμό με τον κακό αερισμό του χώρου, μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα για την ανθρώπινη υγεία. Μεγάλη ευθύνη για παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος και αλλεργίες ιδιαίτερα στα παιδιά, έχουν τα αιωρούμενα σωματίδια (PM), τα οποία ως σκόνη εγκλωβίζονται στους

εσωτερικούς χώρους και εισέρχονται στον οργανισμό μέσω της αναπνευστικής οδού (Bardana, 2001; Manisalidis *et al.*, 2020).

1.1.4. ΑΙΩΡΟΥΜΕΝΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

Τα σωματίδια στην ατμόσφαιρα έχουν φυσική και ανθρωπογενή προέλευση. Φυσικές πηγές μπορεί να είναι η αιολική σκόνη, η ηφαιστειογενής δραστηριότητα και τα θαλάσσια αιωρήματα. Η κύρια πηγή αιωρούμενων σωματιδίων (PM) ανθρωπογενούς προέλευσης είναι η καύση των καυσίμων. Τα σωματίδια χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες σύμφωνα με το μέγεθος τους.

- PM₁₀: Περιλαμβάνει σωματίδια με διάμετρο έως 10 μm .
- PM_{2,5}: Περιλαμβάνει σωματίδια με διάμετρο έως 2,5 μm .
- PM₁: Περιλαμβάνει σωματίδια με διάμετρο έως 1 μm .

Τα αιωρούμενα σωματίδια χωρίζονται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Τα πρωτογενή εκπέμπονται από την πηγή απευθείας στην ατμόσφαιρα. Παραδείγματα πρωτογενών σωματιδίων φυσικής προελεύσεως είναι η σκόνη των ορυχείων, η ηφαιστειακή τέφρα, η μεταφορά τους από τη θάλασσα και τα βιολογικά υπολείμματα. Ενώ ανθρωπογενούς προελεύσεως είναι ο μαύρος άνθρακας, διάφορες βιομηχανικές εκπομπές και οι πτητικές οργανικές ενώσεις (VOCs). Το μέγεθος των πρωτογενών σωματιδίων ξεκινάει από 0,1 μm και φτάνει έως 10 μm (Σκορδίλη, 2022).

Η δημιουργία των δευτερογενών σωματιδίων προκύπτει από διάφορους μηχανισμούς που συμβαίνουν στην ατμόσφαιρα. Οι χημικές αντιδράσεις, η εξάτμιση υγρών και η εξάχνωση στερεών που προκαλούνται από τις θερμοκρασιακές διαφοροποιήσεις, συμβάλλουν στην δημιουργία δευτερογενών σωματιδίων. Η αμμωνία (NH_3), το διοξείδιο του θείου (SO_2) και τα διάφορα οξείδια του αζώτου (NO_x) είναι οι χημικές ουσίες που έχουν το μεγαλύτερο μερίδιο ευθύνης για τη δημιουργία δευτερογενών σωματιδίων. Το μέγεθος των δευτερογενών σωματιδίων ξεκινάει από 0,1 μm και φτάνει έως 1 μm (Σκορδίλη, 2022).

Τα αιωρούμενα σωματίδια κατηγοριοποιούνται και βάσει της διεισδυτικότητας στον οργανισμό. Το αναπνευστικό σύστημα είναι η κυρία πηγή εισόδου στον οργανισμό και ανάλογα με το μέγεθος τους καταλήγουν σε διαφορετικό σημείο με αποτέλεσμα να έχουμε διαφοροποίηση στις επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία. Οι κατηγορίες είναι οι εξής:

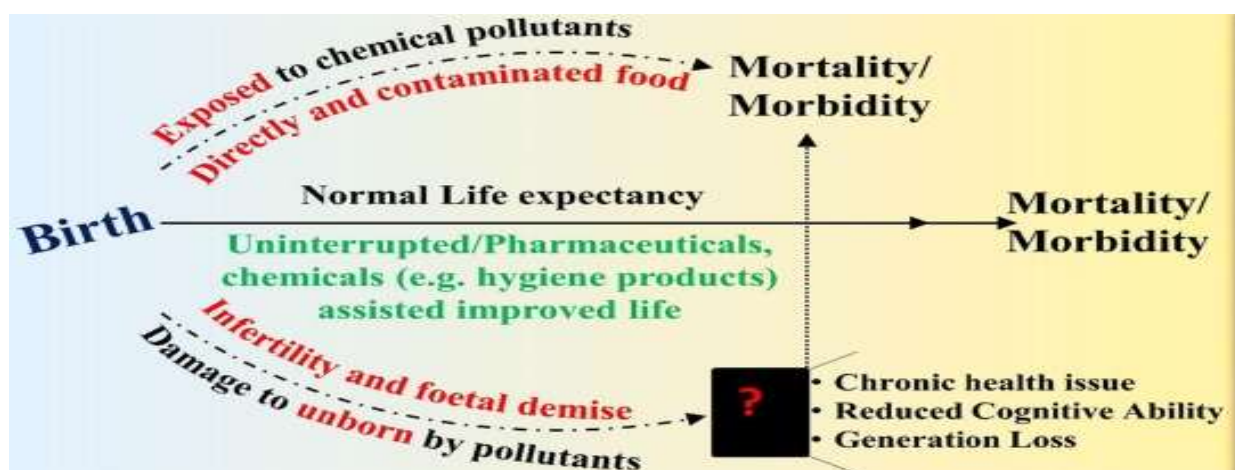
- Εισπνέσιμα: φτάνουν στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (ρινοφάρυγγα) και έχουν διάμετρο έως 10 μm .
- Θωρακικά: διαπερνούν το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και έχουν διάμετρο έως 7 μm .
- Αναπνέσιμα: διεισδύουν μέχρι τους πνεύμονες και έχουν διάμετρο έως 2,5 μm .

Τα σωματίδια που έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 10 μm κατακρατούνται στη ρινική και στοματική κοιλότητα (Σκορδίλη, 2022).

Το μέγεθος των σωματιδίων είναι η παράμετρος που επηρεάζει τη πιθανότητα εισπνοής και εναπόθεσης τους στο αναπνευστικό σύστημα. Τα σωματίδια με μέγεθος μικρότερο από 2,5 μm (PM_{2,5}) έχουν μεγαλύτερη συμμετοχή στην πρόκληση παθολογικών καταστάσεων (Hinds, 1999; Σκορδίλη, 2022).

1.2. ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ - ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

Τα πλεονεκτήματα των συνθετικών χημικών στη καθημερινότητα είναι αδιαμφισβήτητα. Η οικονομική ανάπτυξη και η παράλληλη υπερπαραγωγή τους, έχουν οδηγήσει στην ανεξέλεγκτη απελευθέρωση τους στο περιβάλλον. Οι υπέρογκες εκπομπές τοξικών χημικών ουσιών από τη βιομηχανία, τις μεταφορές, τη παραγωγή ενέργειας, τις εξορύξεις και τις αγροτικές δραστηριότητες είναι κάποια από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα ρύπανσης του περιβάλλοντος (Εικόνα 2) (Cribb, 2021).



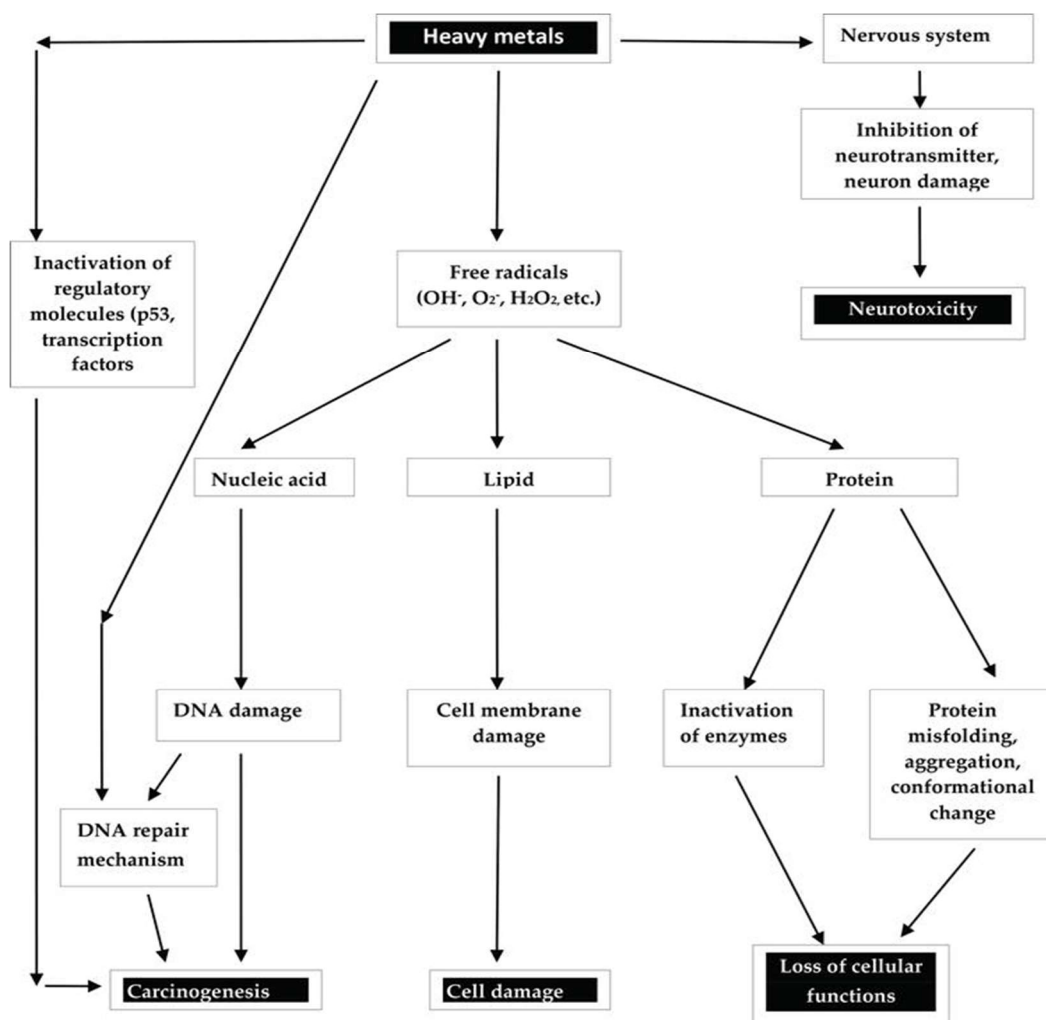
Εικόνα 2. Η ανθρώπινη θνησιμότητα ή νοσηρότητα, που αποδίδεται στην οξεία και χρόνια τοξικότητα των χημικών ρύπων, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση του φυσιολογικού προσδόκιμου ζωής. Τα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες χημικές ουσίες αποφέρουν οφέλη στη ποιότητα της ανθρώπινης ζωής. Το μήκος της ευθείας γραμμής αντιπροσωπεύει τη διάρκεια ζωής. Το μήκος της άνω καμπύλης διακεκομμένης γραμμής αντιπροσωπεύει τη μικρότερη διάρκεια ζωής από το κανονικό. Το μήκος της κάτω καμπύλης διακεκομμένης γραμμής συμβολίζει τα προβλήματα υγείας που σχετίζονται με εξωγενείς παράγοντες και δυνητικά οδηγούν σε μικρότερη διάρκεια ζωής (Naidu *et al.*, 2021) [CC BY 4.0](#)

Από την αρχαιότητα, υπάρχουν καταγεγραμμένες περιπτώσεις σε πόλεις, όπως η αρχαία Ρώμη και η αρχαία Αθήνα, όπου οι άνθρωποι ήταν εκτεθειμένοι σε μολυσμένα ύδατα, τοξικό αέρα, ατμούς μαγειρέματος, σκεύη μαγειρέματος και μολυσμένα τρόφιμα,

τα οποία ήταν επιβαρυνμένα με αρσενικό (As), μόλυβδο (Pb), κάδμιο (Cd) και υδράργυρο (Hg) (Patterson *et al.*, 1987; Briffa *et al.*, 2020).

Το εθνικό ινστιτούτο υγείας της Αμερικής έχει εκτιμήσει ότι οι θάνατοι πρόωρων βρεφών παγκοσμίως μπορούν να φτάσουν τα 13 εκατομμύρια ανά έτος, εξαιτίας της έκθεσης των ανδρώπων σε ρυπαντές προερχόμενους από το έδαφος, το νερό και τον αέρα (Hou, 2012; Briffa *et al.*, 2020).

Έχουν γίνει πολλές έρευνες για τις επιπτώσεις των χημικών ουσιών και των βαρέων μετάλλων στην ανθρωπίνη υγεία και υπάρχουν καταγραφές για βλάβες που περιλαμβάνουν οξείες ή χρόνιες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, του καρδιαγγειακού συστήματος, του ουροποιητικού συστήματος, του δέρματος, του αναπαραγωγικού συστήματος αλλά και συσχέτιση με διάφορους τύπους καρκίνου (Εικόνα 3) (Kataria, 2015; Messerlian, 2017; Virtanen, 2017; Wu, 2018).



Εικόνα 3. Βαρέα μέταλλα, έκθεση, μηχανισμοί και διεργασίες με αρνητική επίδραση στην ανθρωπίνη υγεία (Azeh Engwa *et al.*, 2019) [CC BY 3.0](#)

Η εναπόθεση τοξικών χημικών ουσιών στους νεφρούς, στο ήπαρ και στο σωματικό λίπος μπορούν να προκαλέσουν χρόνιες παθήσεις (Kataria, 2015). Οι περισσότερες χημικές ουσίες που έχουν υδρόφοβη συμπεριφορά συσσωρεύονται στο σωματικό λίπος και μπορεί να ενεργοποιηθεί η δράση τους μετά από χρόνια ή μετά από ξαφνικές μεταβολές του οργανισμού όπως π.χ ξαφνική απώλεια σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα να πυροδοτηθούν μηχανισμοί βλάβης σε ζωτικά όργανα (Jandacek and Genuis, 2013; Briffa *et al.*, 2020).

Οι χημικές ουσίες που λειτουργούν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDCs) επηρεάζουν το ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα, καθώς επεμβαίνουν στους ενδοκρινικούς μηχανισμούς προκαλώντας μεταλλάξεις, μεθυλίωση του DNA και μιτοχονδριακές βλάβες (Messerlian, 2017). Ακόμα και σε χαμηλές δόσεις, προκαλούν διαταραχές στις διαδικασίες παραγωγής και έκκρισης των ορμονών. Κάποιες από αυτές είναι το διχλωρο-διφαινυλοτριχλωροαιθάνιο (DDT), οι πολυβρωμιωμένοι διφαινυλαιθέρες (PBDEs), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB) και το γ-εξαχλωροκυκλοεξάνιο (γ-HCH) (Rusiecki, 2008; Briffa *et al.*, 2020).

1.2.1. ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ - ΛΙΠΑΣΜΑΤΑ

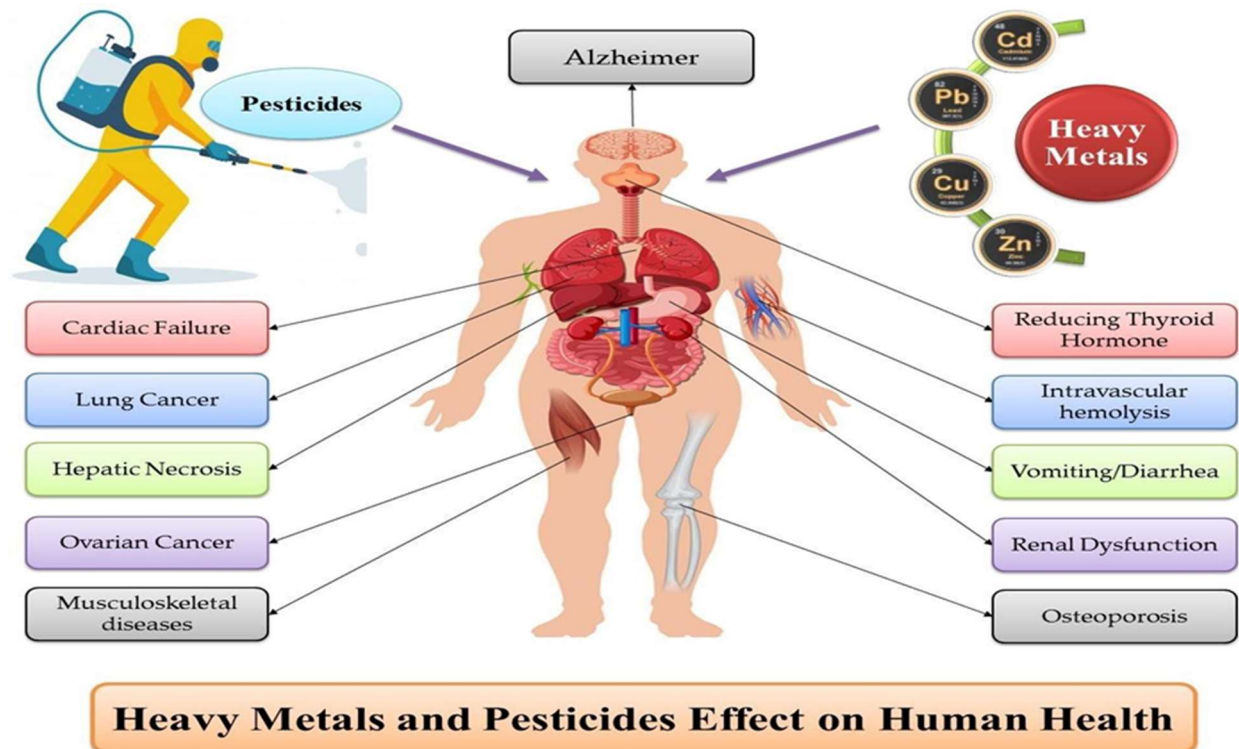
Η οικονομική ανάπτυξη και η ανάγκη για αυξημένη παραγωγή τροφίμων, οδήγησαν σε καλλιέργειες, στις οποίες γίνεται χρήση φυτοφαρμάκων και λιπασμάτων ώστε να διασφαλιστεί μεγάλη παραγωγή προϊόντων. Με αυτά, βελτιώνεται η παραγωγή τροφίμων και διασφαλίζεται η βιωσιμότητα των καλλιεργειών. Αυτό όμως, έχει ως αποτέλεσμα να επιβαρύνεται το περιβάλλον ακόμα περισσότερο (Ali *et al.*, 2019).

Τα λιπάσματα ως πηγή βαρέων μετάλλων, βοηθούν στην ανάπτυξη των καλλιεργήσιμων προϊόντων και στη δημιουργία γόνιμων εδαφών πλούσιων σε συστατικά. Υπάρχουν οργανικά λιπάσματα (φυσικής προέλευσης) και ανόργανα (συνθετικά) τα οποία έχουν και πρόσδετα χημικά συστατικά (Cai *et al.*, 2019).

Η γεωργία και η βιομηχανία γεωργικών χημικών είναι μια από τις βασικές πηγές ρύπανσης του περιβάλλοντος. Οι υψηλές συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων στη καλλιεργήσιμη γη και στα παραγόμενα προϊόντα, ειδικά όταν βρίσκονται κοντά σε εργοστάσια παραγωγής τσιμέντου και μετάλλων, οδηγούν στην επιβάρυνση του ανθρώπινου οργανισμού μέσω της τροφικής αλυσίδας (Xiao *et al.*, 2017).

Τα φυτοφάρμακα και τα λιπάσματα μένουν και απορροφούνται από τα φυτά στα οποία χρησιμοποιούνται. Μεγάλες ποσότητες τους όμως διαφεύγουν προς τον αέρα, το έδαφος και μέσω του νερού διαχέονται στον υδροφόρο ορίζοντα (Lefrancq *et al.*, 2013). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα των ημερών μας, καθώς οι χημικές ουσίες μπορούν να παραμείνουν για πολύ καιρό στο περιβάλλον και να οδηγήσουν μέσω της άμεσης έκθεσης και της βιοσυσσώρευσης σε

μακροχρόνιες και οξείες βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό (Εικόνα 4) (Özkara *et al.*, 2016).



Εικόνα 4. Αρνητικές επιπτώσεις της τοξικότητας των βαρέων μετάλλων και των φυτοφαρμάκων στην ανθρώπινη υγεία (Alengebawy *et al.*, 2021) [CC BY 4.0](#)

Τα φυτοφάρμακα προστατεύουν το ένα τρίτο της παγκόσμιας γεωργικής παραγωγής από φυτικές ασθένειες, έντομα, και άλλες βλάβες των καλλιεργήσιμων προϊόντων. Υπάρχει κατηγοριοποίηση σε ομάδες για τα φυτοφάρμακα (Drum, 1980; Zhang *et al.*, 2011; Yadav *et al.*, 2017).

- Σύμφωνα με τη χημική δομή τους.
- Σύμφωνα με το παράσιτο που σκοτώνουν.
- Σύμφωνα με το τρόπο εισόδου στο παράσιτο.
- Σύμφωνα με το τρόπο δράσης στο παράσιτο.
- Σύμφωνα με τις πηγές προέλευσης του φυτοφαρμάκου.
- Σύμφωνα με της έκταση δράσης του φυτοφαρμάκου.
- Σύμφωνα με τη σύσταση του φυτοφαρμάκου.
- Σύμφωνα με τη τοξικότητα του φυτοφαρμάκου.

1.2.2. ΑΠΟΒΛΗΤΑ - ΛΥΜΑΤΑ

Η διαχείριση των αποβλήτων και των λυμάτων αφορά την παραγωγή, τη συλλογή, την επεξεργασία, τη μεταφορά και την απόρριψη τους. Αυτές οι διαδικασίες είναι σημαντικές για την προστασία του περιβάλλοντος και της ανθρώπινης υγείας (Porta *et al.*, 2009; Tait *et al.*, 2020).

Οι δέκα κυριότεροι ρυπαντές που έχουν αρνητική επίδραση στο περιβάλλον και στην ανθρώπινη υγεία εξαιτίας της συγκέντρωσής τους στο περιβάλλον, της βιοσυσσωρεύσεως, του ποσοστού εκπομπής και της τοξικότητάς τους, οι οποίοι προκύπτουν από τα απόβλητα και τα λύματα είναι το κάδμιο (Cd), ο υδράργυρος (Hg), το αρσενικό (As), το χρώμιο (Cr), το νικέλιο (Ni), οι διοξίνες (DLCs), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs), τα αιωρούμενα σωματίδια PM10 και το διοξείδιο του θείου (SO₂) (Institute for Environment and Health, 1997; Briffa *et al.*, 2020).

Οι βασικότερες μέθοδοι για να μειωθούν οι κίνδυνοι είναι οι εξής (Lesley Rushton, 2003).

- Ανακύκλωση.
- Κομποστοποίηση.
- Διαχείριση υγρών αποβλήτων.
- Αποτέφρωση.
- Ταφή απορριμμάτων.

1.2.3. ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Περισσότερες από 140 εκατομμύρια χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανική παραγωγή είναι καταγεγραμμένες (CAS, 2015). Υπάρχουν τέσσερις κύριες οδοί έκθεσης:

- Δερματική απορρόφηση.
- Κατανάλωση τροφής.
- Εισπνοή.
- Ακούσια κατάποση.

Μπορούν να προκληθούν διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όταν η τοξικότητα των χημικών ουσιών φτάσει στα τελικά σημεία δράσης (NIH, 2018), όπως:

- Καρδιαγγειακές βλάβες.
- Αναπτυξιακές δυσλειτουργίες.
- Ενδοκρινικές διαταραχές.

- Δερματικές βλάβες.
- Νευρολογικές διαταραχές.
- Παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος.
- Αναπαραγωγικά προβλήματα.
- Καρκινογένεση (IARC, 2018).

Υπάρχουν καταναλωτικά προϊόντα που περιέχουν βλαπτικές χημικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να δρουν σε μεγάλο πληθυσμό ατόμων σε σύντομο χρονικό διάστημα (Lung Injury Investigation Committee, 2014). Η ποικιλότητα χημικών συστατικών έπειτα από συνδυασμούς που μπορεί να προκύψουν από τη κατανάλωση διαφορετικών προϊόντων, μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές επιπτώσεις για τον οργανισμό, ακόμα κι αν το κάθε χημικό συστατικό είναι στα επιτρεπόμενα όρια (Kortenkamp and Faust *et al.*, 2018). Μεγάλο πρόβλημα αποτελεί η δυσκολία να ενημερωθούν και να αποσύρουν από χρήση οι καταναλωτές κάποια προϊόντα που έχουν αποκτηθεί και περιέχουν βλαπτικές χημικές ουσίες (Etchevers *et al.*, 2014). Επίσης πολλά προϊόντα με επιβλαβείς χημικές ουσίες προκαλούν επιδράσεις που μπορεί να μεταβιβάζονται από γενιά σε γενιά (Stapleton, 2011; Stapleton, 2012; Sharmer, 2007; Tait *et al.*, 2020). Το επίπεδο επίδρασης μιας χημικής ουσίας σε έναν οργανισμό, μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το τρόπο και βαθμό έκθεσης (Phillips, 2017; Tao, 2018). Με την ανακύκλωση, μπορούν να δημιουργηθούν νέα υλικά και προϊόντα, τα οποία θα περιέχουν διαφορετικές χημικές ουσίες. Αυτό προκύπτει από την ανάμειξη και την επεξεργασία των χημικών ουσιών των πρωταρχικών υλών, δημιουργώντας καινούρια προϊόντα που θα περιέχουν νέες χημικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να έχουν διαφορετικές αρνητικές επιπτώσεις από αυτές των πρωταρχικών υλών στην ανθρώπινη υγεία (Geueke, 2018).

1.3. ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ – ΣΤΡΕΣ – ENTONA ΒΙΩΜΑΤΑ

Οι διατροφικές συνήθειες είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για την ομαλή ανάπτυξη του οργανισμού. Ιδιαίτερως κρίσιμη είναι η φάση της προγεννητικής περιόδου, αλλά και όλη η διάρκεια της ανθρώπινης ζωής. Η διατροφή, σε συνδιασμό με το μεταβολισμό και τη κατανάλωση ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού, άλλα και το καθημερινό τρόπο ζωής, έχουν ως αποτέλεσμα την αλληλεπίδραση ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, με αποτέλεσμα κάποιες φορές να πυροδοτούνται παθολογικές καταστάσεις. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι σε υποανάπτυκτες χώρες παρουσιάζονται περιστατικά υποσιτισμού λόγω περιβαλλοντικών, πολιτικών, κοινωνικών και οικονομικών συνθηκών (Attig *et al.*, 2010; Koletzko, 2015; Sara *et al.*, 2022).

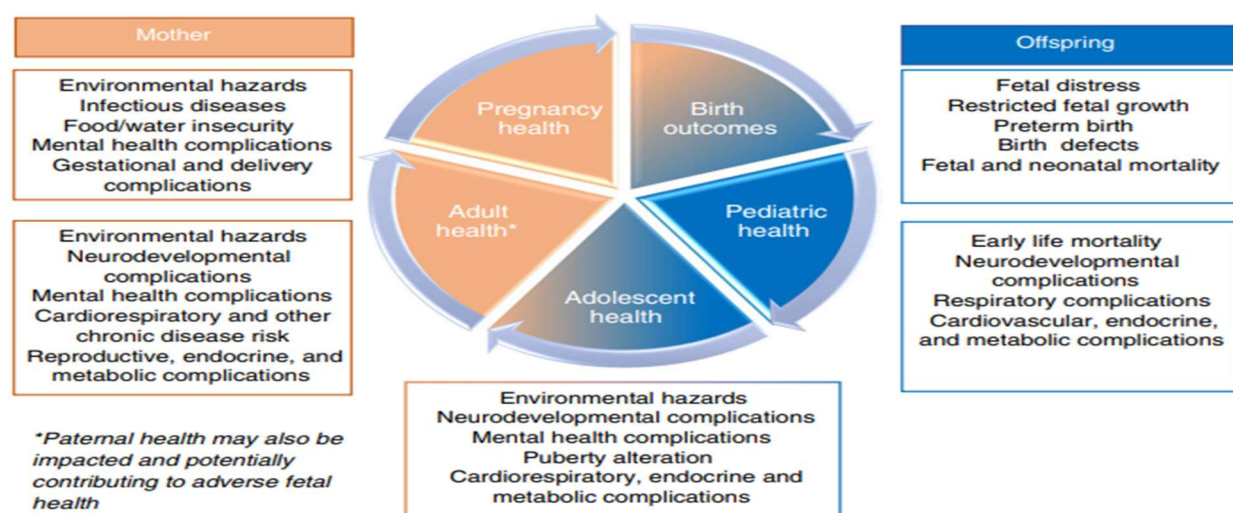
Η παχυσαρκία προκύπτει από τη μεγάλη κατανάλωση θερμίδων για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς να υπάρχει αντίστοιχη κατανάλωση ενέργειας. Η ποιότητα και ποσότητα

του φαγητού που καταναλώνεται, οι κακές συνθήκες διαβίωσης και το γενετικό υπόβαθρο ενός οργανισμού που αλληλεπιδρά με ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρωπίνη υγεία. Υπάρχει αύξηση των παχύσαρκων ατόμων στη σύγχρονη εποχή, γεγονός που παρατηρείται και σε μικρότερες ηλικίες (Yanovski, 2018).

Η κατανάλωση αλκοόλ συνηθίζεται να είναι μεγαλύτερη από τους άνδρες, αλλά στις γυναίκες οι μηχανισμοί απορρόφησης οδηγούν σε υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης στον οργανισμό τους. Επίσης ο μεταβολισμός του αλκοόλ στις γυναίκες είναι πιο αργός, με αποτέλεσμα οι βιοχημικές διεργασίες που προκύπτουν να διαρκούν περισσότερο χρόνο και τελικά να επηρεάζουν περισσότερο την υγεία τους (Ashley *et al.*, 1977; Karpyak *et al.*, 2018).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων στο παιδί ή στο μελλοντικό ενήλικα, όπως υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και καταστάσεις που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη και εγκεφαλικά επεισόδια (Nurliyana *et al.*, 2016).

Το στρες μπορεί να είναι στιγμιαίο, επαναλαμβανόμενο ακόμα και χρόνιο. Το αλλοστατικό φορτίο που προκύπτει έχει ως αποτέλεσμα να εμφανίζονται νευρολογικές και νευροενδοκρινικές αντιδράσεις στον οργανισμό (Schulkin *et al.*, 1998; Sara *et al.*, 2022). Έτσι επηρεάζεται η παραγωγή διάφορων ορμονών, όπως η κορτιζόλη, η επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και η παραγωγή άλλων πρωτεϊνών όπως οι κυτοκίνες, με αποτέλεσμα να διαταράσσονται σημαντικοί ρυθμιστές που επηρεάζουν την ομοιόσταση του οργανισμού (McEwen *et al.*, 2005; Sara *et al.*, 2022).



Εικόνα 5. Ο κύκλος των επιπτώσεων στην υγεία, μετά από έκθεση που σχετίζεται με το κλίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Ha, 2022) [CC BY 4.0](#)

Η θερμοκρασία του περιβάλλοντος αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ομαλή εξέλιξη μιας εγκυμοσύνης. Οι πολύ χαμηλές θερμοκρασίες ή οι πολύ υψηλές θερμοκρασίες καθώς και οι απότομες εναλλαγές θερμοκρασίας στο περιβάλλον μιας εγκυμονούσας μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορα ανεπιθύμητα αποτελέσματα, όπως πρόωρο τοκετό ή θνησιγένεια. Οι κίνδυνοι που εμφανίζονται από την έκθεση σε ακραίες κλιματικές καταστάσεις, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την αρνητική επίδραση προγεννητικά στο έμβρυο, μεταγεννητικά στο νεογνό και την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων κατά την ενήλικη ζωή (Εικόνα 5) (Rammah *et al.*, 2019).

1.3.1. ΔΙΑΤΡΟΦΗ – ΑΣΙΤΙΑ – ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Τα θρεπτικά συστατικά που λαμβάνει κάθε οργανισμός κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του, αποτελούν σημαντικό παράγοντα για τη σωστή ανάπτυξη του μακροπρόθεσμα. Τα πρώτα 3 χρόνια είναι το πιο κρίσιμο στάδιο για την σωστή δομική ανάπτυξη του εγκεφάλου, κατά τα οποία θα εξελιχθούν οι κινητικές, γνωστικές, συναισθηματικές και κοινωνικές δεξιότητες. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η θνησιμότητα των παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών, οφείλεται κυρίως σε υποσιτισμό. Περίπου το ένα τρίτο των παιδιών που γεννιούνται, δεν έχουν τη δυνατότητα να τραφούν σωστά, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν αναπτυξιακές διαταραχές και ασθένειες που μπορούν να οδηγήσουν μέχρι το θάνατο (Black *et al.*, 2013).

Η παχυσαρκία είναι ένα φαινόμενο που παρατηρήθηκε από το 1970 και έπειτα. Ξεκίνησε στις χώρες που είχαν οικονομική ανάπτυξη, στη συνέχεια εμφανίστηκε σε χώρες που δεν ήταν τόσο αναπτυγμένες ή με χαμηλότερο ρυθμό ανάπτυξης και τελικά, το φαινόμενο της παχυσαρκίας είναι ένα υπαρκτό πρόβλημα ακόμα και για υποανάπτυκτες χώρες (Swinburn, 2011). Ο δυτικός τρόπος ζωής και ως επακόλουθο η διατροφή δυτικού τύπου με υψηλά επίπεδα υδατανθράκων και λιπιδίων, έχουν οδηγήσει σε ένα διατροφικό μοντέλο με μεγάλη κατανάλωση θερμίδων (NCD Risk Factor Collaboration, 2017).

1.3.2. ΑΛΚΟΟΛ – ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η επίδραση του αλκοόλ στις γυναίκες είναι εντονότερη από ότι στους άνδρες. Έπειτα από χρόνια χρήση αλκοόλ εμφανίζεται διαταραχή στο κύκλο της εμμήνου ρύσεως και υπογονιμότητα. Επίσης παρουσιάζονται προβλήματα στο ήπαρ, στα αγγεία, απώλεια μνήμης αλλά και διάφοροι τύποι καρκίνου (κεφαλής και τραχήλου, οισοφάγου, μαστού, παχέως εντέρου, ήπατος) (Mann *et al.*, 1992; Varghese *et al.*, 2022). Η χρήση αλκοόλ κατά την προγεννητική περίοδο μπορεί να οδηγήσει το έμβρυο και ως προέκταση το νεογνό σε ανατομικές ανωμαλίες, παθολογικές αναπτυξιακές και νευρολογικές καταστάσεις και συμπεριφορικές διαταραχές. Ένα χαρακτηριστικό σύνδρομο είναι το FAS (εμβρυϊκό σύνδρομο αλκοόλης). Τα έμβρυα με αυτό το σύνδρομο παρουσιάζουν ανωμαλίες του

προσώπου, αναπτυξιακά προβλήματα και ανωμαλίες του νευρικού συστήματος (Jones and Smith, 1973; Varghese *et al.*, 2022).

Το κάπνισμα συνδέεται με δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του αναπτυσσόμενου παιδιού. Ο μεταβολισμός της νικοτίνης αποδείχθηκε υψηλότερος στις έγκυες γυναίκες, απ' ότι στις γυναίκες που δεν είναι σε εγκυμοσύνη. Είναι επίσης πιο πιθανό να εμφανίσουν επιπλοκές εγκυμοσύνης όπως εξωμήτρια κύηση, αγγειακές ανωμαλίες του πλακούντα, περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης, ακόμα και πρόωρο τοκετό. Ωστόσο, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχει συσχετιστεί με χαμηλότερους κινδύνους προεκλαμψίας, πιθανώς μέσω αγγειακών προστατευτικών επιδράσεων του μονοξειδίου του άνθρακα (Nakamura *et al.*, 2021).

Γίνονται μελέτες που αφορούν τους μηχανισμούς δράσης των ουσιών του καπνού, οι οποίες αφορούν επιγενετικές τροποποιήσεις (μεθυλίωση DNA, τροποποίηση ιστονών, έκφραση micro-RNAs) (Green and Marsit, 2015).

1.3.3. ΑΓΧΟΣ – ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ

Το άγχος μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της κύησης. Η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτάται από τη μητέρα, καθώς το άγχος συσχετίζεται με νευρολογικές και ενδοκρινικές διαταραχές καθώς δημιουργείται αλλοστατικό φορτίο, το οποίο μέσω του πλακούντα μπορεί να επηρεάσει το έμβρυο (Wadhwa *et al.*, 2011; Rammah *et al.*, 2019).

Η κλιματική αλλαγή επηρεάζει με πολλούς τρόπους την ανθρώπινη υγεία. Οι πλημμύρες, οι φωτιές και άλλα ακραία καιρικά φαινόμενα, οδηγούν τις εκτιθέμενες ομάδες ανθρώπων σε σημαντικούς κινδύνους για την υγεία τους. Ο κίνδυνος για λοιμώξεις, παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος και για επιβαρυντικές καταστάσεις είναι μεγάλος, ιδιαίτερα για τις ευπαθείς και ευαίσθητες ομάδες (IPCC, 2021). Η έκθεση σε ακραίες θερμοκρασίες, είτε είναι χαμηλές είτε υψηλές, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της κύησης ακόμα και θνησιγένεια (Rammah *et al.*, 2019).

2. ΕΚΘΕΣΗ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

2.1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ

Ως έκθεση ορίζεται η επαφή μιας ουσίας με την εξωτερική επιφάνεια του αντίστοιχου υποδοχέα της για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Η διαδικασία της έκθεσης λοιπόν αφορά την επαφή της ουσίας με την επιφάνεια, το χρονικό διάστημα που συμβαίνει αυτή η διαδικασία, τα επίπεδα έκθεσης στην ουσία, το πόσο συχνά συμβαίνει αλλά και σε ποιά επιφάνεια του υποδοχέα γίνεται η έκθεση. Οι βασικές οδοί έκθεσης είναι το δέρμα, η εισπνοή (στόμα, μύτη) και η κατάποση. Παρατηρείται επίσης και συνδυασμός των οδών έκθεσης (WHO, 2004; Zartarian *et al.*, 2005; Jimenez *et al.*, 2021).

Η δόση μιας χημικής, φυσικής ή βιολογικής ένωσης αποτελεί τη ποσότητα την οποία ο υποδοχέας απορροφά. Η διαδικασία απορρόφησης μιας ουσίας από ένα οργανισμό και η μετέπειτα βιολογική επίδραση της και ο μεταβολισμός της από τον οργανισμό, λέγεται βιοδιαθεσιμότητα. Οι δείκτες μεταβολών και επιδράσεων σε ένα οργανισμό από μια ουσία, που αντανακλούν σε κυτταρικές, μοριακές και βιοχημικές διαφοροποιήσεις ονομάζονται biomarkers (Biological marker). Ως εφαρμοζόμενη δόση ονομάζεται η ποσότητα της ουσίας που εκτίθεται ένας οργανισμός. Βιολογικά δραστική ονομάζεται η δόση της ουσίας που φτάνοντας στο στόχο όργανο ή ιστό εκδηλώνεται η αρνητική επίδραση της. Μεταφερόμενη δόση είναι η ποσότητα της ουσίας που τελικά φτάνει στο σημείο δράσης. Δόση απορρόφησης είναι η ποσότητα της ουσίας που εισχώρησε σε έναν οργανισμό περνώντας το φραγμό της επιφάνειας του και πιθανή δόση είναι η ποσότητα της ουσίας που εισέρχεται σε έναν οργανισμό μέσω της επιφάνειας του η οποία δεν αποτελεί φραγμό (WHO, 2004; Zartarian *et al.*, 2005).

Οι βασικές οδοί έκθεσης είναι μέσω του αναπνευστικού συστήματος, μέσω της κατάποσης και μέσω του δέρματος. Μία χημική ουσία που εισέρχεται στον οργανισμό μέσω του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να επηρεάσει απευθείας το αναπνευστικό σύστημα ή να περάσει μέσω των ιστών και των μηχανισμών του αναπνευστικού συστήματος στη κυκλοφορία του αίματος με αποτέλεσμα να επηρεάσει άλλα συστήματα και όργανα του σώματος (Oberdörster *et al.*, 2007; Jimenez *et al.*, 2021).

Το μέγεθος των αιωρούμενων σωματιδίων που εισέρχονται στο αναπνευστικό σύστημα είναι σημαντικός παράγοντας επικινδυνότητας, καθώς ανάλογα με το μέγεθος τους μπορεί κάποια να τα αποβάλει ο οργανισμός, κάποια να μείνουν στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και τα μικρότερα που είναι τα πιο επικίνδυνα να περάσουν στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και από εκεί να προχωρήσουν στη κυκλοφορία του αίματος (Oberdörster *et al.*, 2007; Jimenez *et al.*, 2021).

Ο δείκτης που αφορά την έκθεση μέσω του αναπνευστικού συστήματος σχετίζεται με το μέσο όρο της συγκέντρωσης του χημικού και το ρυθμό εισπνοής του.

$$E_{inh} = (Ca) (IR)$$

E_{inh} : έκθεση μέσω της εισπνοής (ποσότητα ανά περιστατικό έκθεσης)

Ca : συγκέντρωση χημικού στον αέρα (όγκος χημικού/μονάδα μέτρησης αέρα)

IR : ρυθμός εισπνοής (όγκος εισπνεόμενου αέρα/μονάδα μέτρησης χρόνου)

(U.S. EPA, 2001).

Η απορρόφηση μιας ουσίας από το δέρμα γίνεται κυρίως μέσω ατομικών συνηθειών, όπως η χρήση προϊόντων καθαριότητας και καλλωπισμού, μέσω επαγγελματικής δραστηριότητας όπως είναι η εργασία με χημικά προϊόντα και υλικά (χρώματα, οικοδομικά υλικά, βιομηχανικά υλικά) και μέσω της ενασχόλησης με αγροτικές δραστηριότητες. Η δερματική έκθεση προκύπτει κυρίως από στερεές και υγρές ουσίες και λιγότερο έως καθόλου από αέριες ουσίες (U.S. EPA, 2007).

Ο δείκτης που αφορά την έκθεση μέσω του δέρματος σχετίζεται με τη συγκέντρωση ή τη μάζα του χημικού που κατά μέσο όρο έρχεται σε επαφή με το δέρμα.

$$E_{derm} = (MR_{medium}) (C) (SA)$$

E_{derm} : έκθεση μέσω του δέρματος (ποσότητα ανά περιστατικό έκθεσης)

MR_{medium} : όγκος του μέσου (στερεό, υγρό, αέριο) που έρχεται σε επαφή με το δέρμα ανά περίπτωση

C : μέσος όρος συγκέντρωσης του χημικού (όγκος χημικού/όγκος μέσου)

SA : διαδέσιμη επιφάνεια επαφής δέρματος (U.S. EPA, 2001).

Μία ουσία που εισέρχεται στον οργανισμό μέσω της κατάποσης, οδηγεί στην είσοδο χημικών στοιχείων στο γαστρεντερολογικό σύστημα. Τα τρόφιμα (υγρά και στερεά) συχνά επιμολύνονται από χημικές ουσίες που προέρχονται από το χώμα, τη σκόνη και άλλες χημικές ουσίες που υπάρχουν στο περιβάλλον. Η δράση της ουσίας μπορεί να προκύψει σε οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού συστήματος ή και να περάσει έπειτα από χημικές διεργασίες στη κυκλοφορία του αίματος.

Ο δείκτης που αφορά την έκθεση μέσω της κατάποσης σχετίζεται με τη συγκέντρωση του χημικού στο προϊόν ή υλικό κατάποσης που κατά μέσο όρο εισέρχεται στον οργανισμό.

$$E_{ing} = (C_{ing}) (IR)$$

E_{ing} : έκθεση μέσω κατάποσης (ποσότητα ανά περιστατικό έκθεσης)

C_{ing} : συγκέντρωση χημικού στο προϊόν ή υλικό κατάποσης (όγκος χημικού/όγκος προϊόντος ή υλικού)

IR : ρυθμός κατάποσης (όγκος προϊόντος ή υλικού/μονάδα μέτρησης χρόνου)

(U.S. EPA, 2001).

2.2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η επιστήμη που ασχολείται με την έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού σε ουσίες φυσικής, χημικής προέλευσης και βιολογικούς παράγοντες παρατηρεί και αξιολογεί διάφορους δείκτες, σημαντικούς για την παραμετροποίηση της επίδρασης στον ανθρώπινο οργανισμό. Η εκτίμηση κινδύνου είναι μια διαδικασία που συσχετίζει τα επιστημονικά στοιχεία και τις πληροφορίες με την έκθεση, ώστε να αξιολογήσει την επίδραση στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Τα βασικά στάδια της εκτίμησης κινδύνου είναι τα εξής:

- Αναγνώριση κινδύνου
- Εκτίμηση απόκρισης της δόσης
- Εκτίμηση της έκθεσης
- Χαρακτηρισμός κινδύνου

(Environmental Protection Agency, 2019).

Υπάρχουν «μοντέλα έκθεσης» σύμφωνα με τα οποία συλλέγονται πληροφορίες από μεμονωμένες περιπτώσεις, μικρές ομάδες ανθρώπων, αλλά και μεγάλων πληθυσμιακών ομάδων ώστε να προσδιοριστούν και να αξιολογηθούν περιστατικά έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού (Nethery *et al.*, 2008; Jimenez *et al.*, 2021).

Η πρώτη φάση της τοξικής δράσης, είναι η φάση της έκθεσης που περιλαμβάνει τους παράγοντες οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το καθορισμό των συγκεντρώσεων της τοξικής ουσίας που έρχεται σε επαφή με τον οργανισμό. Η δεύτερη, είναι η τοξικοκινητική φάση που περιλαμβάνει τους μηχανισμούς οι οποίοι επηρεάζουν τη συγκέντρωση της τοξικής ουσίας ή των ενεργών μεταβολιτών της στο σημείο επίδρασης ή στους υποδοχείς του οργανισμού. Η τρίτη φάση, είναι η τοξικοδυναμική φάση που περιλαμβάνει τις αλληλεπιδράσεις της τοξικής ουσίας με τους στόχους δράσης σε μοριακό επίπεδο και τις βιοχημικές και βιολογικές μεταβολές που οδηγούν στην εκδήλωση του τοξικού αποτελέσματος (Hodgson *et al.*, 1999; Spoo, 2004; Jimenez *et al.*, 2021).

Αρχικά, μία τοξική ουσία απορροφάται από το σώμα. Η διαδικασία της απορρόφησης περιλαμβάνει τη διέλευση της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία αποτελείται από μια διπλή στοιβάδα φωσφολιπιδίων που περιέχει πόρους διάφορων μεγεθών και ενσωματωμένες πρωτεΐνες. Η οδός έκδεσης και οι φυσικοχημικές ιδιότητες μίας τοξικής ουσίας, όπως η ομοιότητα της με ενδογενείς ενώσεις του οργανισμού, το μοριακό της βάρος, η διαλυτότητα λιπιδίων και νερού και η ταξινόμηση της ουσίας ως ασθενές οξύ ή ως ασθενής βάση, καθορίζουν το μηχανισμό και τη ποσότητα απορρόφησης από την κυτταρική μεμβράνη (Sproo, 2004; Dai *et al.*, 2020).

Οι στοιβάδες κερατίνης και το ανατομικό σημείο του σώματος επηρεάζουν την απορροφητική ικανότητα του δέρματος. Συχνά η απορρόφηση μέσω του δέρματος εξαρτάται και από το «φορέα» στον οποίο διαλύεται η ουσία. Για παράδειγμα, οι λιποδιαλυτές ουσίες έχουν μεγαλύτερη δερματική απορρόφηση από τις διαλυτές στο νερό ουσίες (Sproo, 2004; Rozman *et al.*, 2003; Riviere, 1999; Dai *et al.*, 2020).

Η απορρόφηση των αέριων χημικών ενώσεων μέσω της αναπνευστικής οδού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της τοξικής ουσίας στον εισπνεόμενο όγκο αέρα και τη διαλυτότητα της ουσίας στο αίμα και στη κυψελιδική περιοχή του αναπνευστικού συστήματος. Το μέγεθος των αιωρούμενων σωματιδίων καθορίζει εάν μία ουσία θα εναποτεθεί στη ρινοφαρυγγική περιοχή (αιωρούμενα σωματίδια $> 5\mu\text{m}$) ή αν θα μετακινηθεί στις πνευμονικές κυψελίδες (αιωρούμενα σωματίδια $< 1\mu\text{m}$) (Hodgson *et al.*, 1999; Sproo, 2004; Σκορδίλη, 2022).

Το όξινο περιβάλλον που έχει το στομάχι επηρεάζει την απορρόφηση των τοξικών ουσιών. Εκεί προκαλείται αποδόμηση της τροφής και στη συνέχεια πραγματοποιείται ενζυμική διάσπαση στη περιοχή του λεπτού εντέρου. Όσο πιο γρήγορα γίνει η διέλευση μιας ουσίας από το γαστρεντερικό σωλήνα, τόσο μειώνεται η πιθανή πρόσβαση της ουσίας σε σημεία του πεπτικού συστήματος που η απορρόφηση της μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Μια τοξική ουσία μπορεί να μεταφερθεί μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ. Εκεί μπορεί να προκύψει ταχεία ηπατική αποδόμηση για την ουσία. Πιθανή επαναπρόσληψη μίας ουσίας μέσω της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας μπορεί να συντηρήσει σε υψηλά επίπεδα τη συγκέντρωση της ουσίας (Sproo, 2004; Rozman *et al.*, 2003; Riviere, 1999; Dai *et al.*, 2020).

Η αποθήκευση των τοξικών ουσιών σε διάφορα όργανα και ιστούς μπορεί να αποτελέσει ένα προστατευτικό μηχανισμό ή ένα μέσο ενίσχυσης τοξικών δράσεων στον οργανισμό. Η ανίχνευση των σημείων αποθήκευσης μιας τοξικής ουσίας μπορεί να οδηγήσει σε πρόβλεψη για μελλοντική εμφάνιση τοξικότητας σε σημεία στόχους. Οι πρωτεΐνες του πλάσματος αποτελούν σημείο αποθήκευσης και ανίχνευσης για πολλές τοξικές ουσίες και οι νεφροί και το ήπαρ είναι όργανα τα οποία είναι ιδανικά για ανίχνευση τοξικών ουσιών σε νεκροτομικές βιοψίες. Τα οστά και το σωματικό λίπος έχουν τη δυνατότητα να αποθηκεύουν τοξικές ουσίες. Το γεγονός αυτό παίζει σημαντικό ρόλο κατά την εμβρυϊκή

περίοδο, καθώς παρατηρείται αυξημένη έκθεση των οργάνων στόχων του εμβρύου από τις εκδόσεις της μητέρας (Rozman *et al.*, 2003; Riviere, 1999; Dai *et al.*, 2020).

Σε αντίθεση με την τοξικοκινητική, η τοξικοδυναμική φάση μιας ουσίας περιγράφει σε μοριακό επίπεδο τι ακριβώς συμβαίνει, ώστε τελικά να προκύπτει το τοξικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, η τοξικοκινητική και η τοξικοδυναμική φάση μπορούν να συμβαίνουν και παράλληλα. Η δράση μίας τοξικής ουσίας φυσιολογικά, βιοχημικά και μοριακά σε έναν ζωντανό οργανισμό μετά την έκθεση δεν εξαρτάται μόνο από τον μηχανισμό δράσης της ουσίας και τη σχέση δόσης-απόκρισης, αλλά και από τη διάθεση της ή την τοξικοκινητική δράση της μέσα σε έναν οργανισμό (Hodgson *et al.*, 1999; Spoo, 2004; Dai *et al.*, 2020).

Το πρώτο στάδιο στην εμφάνιση μιας τοξικής κατάστασης είναι η κατάληξη της τελικής τοξικής ουσίας στο σημείο δράσης ή στο όργανο στόχο. Η τελική τοξική ουσία μπορεί να είναι η πρωταρχική ουσία, ο μεταβολίτης της ή και μία παραγόμενη ουσία που προκαλεί κυτταρική βλάβη. Ο όρος στόχος συνήθως χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια κυτταρική ομάδα, όργανα ή ιστούς που δέχονται αρνητικές επιδράσεις από την τελική τοξική ουσία (Osweiler, 1996; Gregus *et al.*, 2003; Dai *et al.*, 2020).

Η κυτταρική βλάβη που προκύπτει από την δράση μίας τοξικής ουσίας είναι μεγαλύτερη σε κύτταρα με υψηλό μεταβολισμό και ρυθμό πολλαπλασιασμού (Osweiler, 1996; Dai *et al.*, 2020). Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους οι τοξικές ουσίες επηρεάζουν δυσμενώς την κυτταρική δομή και λειτουργία. Μπορεί να προκύψει αλλαγή του περιβάλλοντος των κυττάρων μέσω της μεταβολής του pH και δέσμευση υποδοχέα, με επακόλουθο βιοχημικές και βιολογικές μεταβολές (Gregus *et al.*, 2003; Dai *et al.*, 2020). Κάποιες τοξικές ουσίες έχουν παρόμοια δράση με αυτή των δρεπτικών συστατικών, των ενδογενών ορμονών και των νευροδιαβιβαστών. Συγκεκριμένοι υποδοχείς μπορούν να διεγερθούν ή να απενεργοποιηθούν (Osweiler, 1996; Dai *et al.*, 2020). Μέσω της βιομετατροπής μπορούν να προκύψουν ηλεκτρονιόφιλα και πυρηνόφιλα μόρια, ελεύθερες ρίζες και οξειδοαναγωγικές δραστικές ενώσεις που μπορούν να αντιδράσουν με μακρομόρια-στόχους και να προκύψουν τοξικά αποτελέσματα (Osweiler, 1996; Gregus *et al.*, 2003; Dai *et al.*, 2020). Οι τοξικές ουσίες μπορούν να επηρεάσουν τη κυτταρική ομοιόσταση, τόσο εσωτερικά όσο και εξωτερικά, προκαλώντας βλάβες στη κυτταρική μεμβράνη και την ικανότητα των κυττάρων να ρυθμίζουν τον όγκο τους και τον μεταβολισμό τους (Gregus *et al.*, 2003; Dai *et al.*, 2020). Οι σημαντικότερες κυτταρικές βλάβες προκύπτουν από τη μειωμένη σύνθεση της τριφωσφορικής αδενοσίνης, τη μειωμένη λειτουργία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και την αδυναμία των κυττάρων να ρυθμίσουν τη συγκέντρωση του ασβεστίου τους. Ακόμη, μπορεί να επηρεαστεί η παραγωγή σημαντικών πρωτεϊνών και η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (Osweiler, 1996; Gregus *et al.*, 2003; Dai *et al.*, 2020).

2.3. ΒΙΟΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Ο βιομετασχηματισμός αφορά τη μεταβολική μετατροπή των ενδογενών και των ξενοβιοτικών χημικών ουσιών σε πιο υδατοδιαλυτές μορφές. Οι λιπόφιλες ιδιότητες των χημικών ουσιών που ευνοούν την απορρόφηση τους, βιομετατρέπονται σε φυσικοχημικά χαρακτηριστικά (υδροφιλία ή υδατοδιαλυτότητα) και έτσι δημιουργούνται ενώσεις που απεκκρίνονται στα ούρα ή τα κόπρανα. Αρκετά όργανα του σώματος έχουν τη δυνατότητα του βιομετασχηματισμού, αλλά οι περισσότερες διεργασίες συμβαίνουν στο ήπαρ (Sproo, 2004; Parkinson, 2003; Fenner *et al.*, 2021).

Ο βιομετασχηματισμός γίνεται σε δύο φάσεις, I και II. Σημαντικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες έχουν διάφορα ένζυμα με ειδικά χαρακτηριστικά. Στη φάση I περιλαμβάνεται η οξείδωση, η υδρόλυση, η αναγωγή και η μετατροπή των μη πολικών και λιπόφιλων ουσιών σε μεταβολίτες με μεγαλύτερη πολικότητα και υδροφιλία. Οι αντιδράσεις οξείδωσης που καταλύονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, κατατάσσονται στη φάση I του βιομετασχηματισμού (Sproo, 2004; Osweiler, 1996; Parkinson, 2003; Fenner *et al.*, 2021).

Στη φάση II η τοξική ουσία ή οι μεταβολίτες της είναι συζευγμένοι με μια λειτουργική ομάδα όπως τα γλυκουρονίδιο,θειικό άλας, αμινοξέα, γλουταθειόνη και αλκυλομάδες ή μεθυλομάδες, με αποτέλεσμα να προκύπτει μια ένωση με πολύ υψηλή υδατοδιαλυτότητα. Οι περισσότερες διεργασίες βιομετασχηματισμού μετατρέπουν τις τοξικές ουσίες σε μεταβολίτες με χαμηλότερη τοξικότητα. Ωστόσο, υπάρχουν ουσίες όπως η ακεταμινοφαίνη/παρακεταμόλη και η αφλατοξίνη-B1 των οποίων οι μεταβολίτες που προκύπτουν μέσω της φάσης I και II έχουν μεγαλύτερη τοξικότητα από την αρχική. Για ουσίες με τέτοια χαρακτηριστικά βιομετασχηματισμού, οι μεταβολικές διεργασίες τους μπορούν να αυξήσουν σε επικίνδυνα επίπεδα τη τοξικότητα στον οργανισμό (Sproo, 2004; Osweiler, 1996; Parkinson, 2003; Gregus *et al.*, 2003; Fenner *et al.*, 2021).

Η απέκκριση είναι το τελικό στάδιο διάθεσης μίας τοξικής ουσίας σε έναν οργανισμό. Σε αυτό το στάδιο η ουσία ή και οι μεταβολίτες της απομακρύνονται από τον οργανισμό μέσω διάφορων οδών. Συνήθως η νεφρική απέκκριση είναι το κυριότερο μέσο απομάκρυνσης, αλλά μπορεί να γίνει απέκκριση και από τα κόπρανα, τη σίελο, τον ιδρώτα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ακόμα και από το μητρικό γάλα. Όταν προκύπτει έκθεση σε τοξικούς ατμούς ή πτητικές ουσίες, μπορεί να αποτελέσει σημαντικό μέσο αποβολής και η εκπνοή. Αξίζει να σημειώσουμε λοιπόν ότι η διαδικασία της απέκκρισης και απομάκρυνσης τοξικών ουσιών και των μεταβολιτών τους μπορεί να γίνει συγχρόνως από περισσότερες από μία οδούς και συνολικά η απέκκριση είναι μία διαδικασία που είναι κατανοημένη σε νεφρικές και μη νεφρικές οδούς (Sproo, 2004; Rozman *et al.*, 2003; Osweiler, 1996; Fenner *et al.*, 2021).

Η αποβολή μίας τοξικής ουσίας ή των μεταβολιτών της είναι σημαντική κατά τη κλινική αξιολόγηση για τη διαχείριση και τη διάγνωση του επιπέδου τοξικότητας του οργανισμού. Με αυτό το τρόπο μπορεί να προβλεφθεί η διάρκεια μιας τοξικής κατάστασης

σε έναν οργανισμό και ο χρόνος που χρειάζεται για θεραπευτική παρέμβαση, εάν μπορεί να εφαρμοστεί (Spoo, 2004; Fenner *et al.*, 2021).

3. ΚΡΙΣΙΜΑ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

3.1. ΠΡΟΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Οι περιβαλλοντικές επιδράσεις και ο κίνδυνος για εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων σε ενήλικες που είχαν εκτεθεί κατά τη προεμβρυϊκή, εμβρυϊκή ή νεογνική περίοδο σε περιβαλλοντικούς παράγοντες αυξάνεται. Ο τρόπος ζωής δημιουργεί συνθήκες στον οργανισμό ώστε να διαταραχθεί είτε το γονιδίωμα είτε να προκληθούν επιγενετικές αλλαγές, είτε και τα δύο. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να αντικατοπτρίζονται σε διάφορες περιόδους της ζωής ενός ανθρώπου, ακόμα και να περάσουν στις επόμενες γενιές. (Lobanenkov *et al.*, 2011; Archer *et al.*, 2012; Ladd-Acosta *et al.*, 2016).

Σε περιπτώσεις που μια γυναίκα έχει εκτεθεί σε συνθήκες ασιτίας, πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή έχει βιώσει έντονες καταστάσεις στρες (πόλεμος, μετανάστευση) ή έχει εκτεθεί σε τοξικές περιβαλλοντικές συνθήκες (τόπος κατοικίας, εργασία), αυξάνεται η πιθανότητα να μεταβληθούν τα επιγενετικά ρυθμιστικά χαρακτηριστικά. Έτσι, αυξάνεται ο κίνδυνος να προκύψουν δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία ενός νεογνού, ή μεταγενέστερη εμφάνιση ασθενειών κατά τη παιδική ή ενήλικη ζωή (Negrón - Oyarzo *et al.*, 2016).

Επιγενετικές μεταβολές στην έκφραση βασικών γονιδίων, λόγω μεθυλίωσης DNA ή τροποποίησης miRNA, προκαλούν διαταραχή στην αναπτυξιακή εξέλιξη του εμβρύου και του νεογνού και οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις (αυτοάνοσα νοσήματα, ψυχικές διαταραχές, διαβήτη) και σύνδρομα (Marsit, 2015).

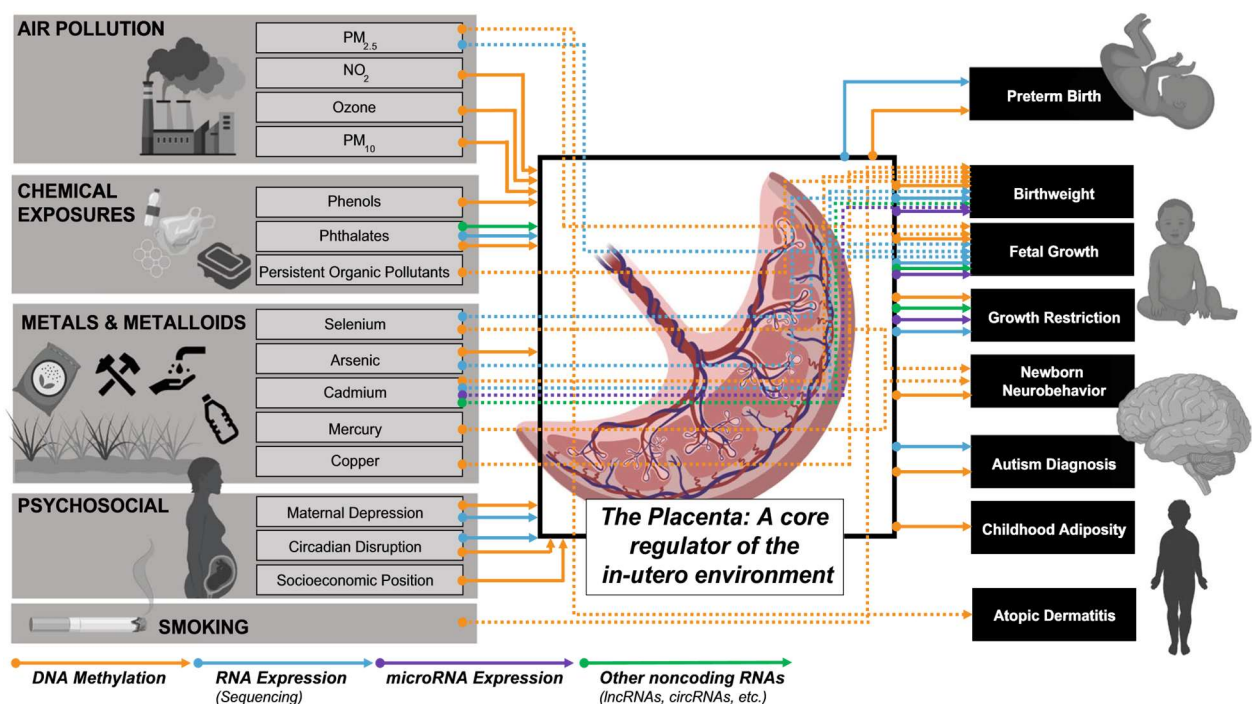
Κατά τη περίοδο της ενηλικίωσης τα επιγενετικά χαρακτηριστικά αποκτούν πιο σταθερό πρότυπο, παρόλα αυτά υπάρχει πιθανότητα να μεταβληθούν από τη περιβαλλοντική επίδραση και τον τρόπο ζωής. Πιθανή έκθεση σε παράγοντες που πυροδοτούν ένα προϋπάρχον παθολογικό υπόβαθρο, μπορεί ενεργοποιήσει βιοχημικούς μηχανισμούς οι οποίοι θα επιδεινώσουν μια παθολογική κατάσταση. Άρα επιγενετικές επιδράσεις δε προκύπτουν μόνο κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά σε όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής (Tompkins *et al.*, 2012; Blake *et al.*, 2020).

Υπάρχουν δεδομένα που τεκμηριώνουν τη σχέση έκθεσης της μητέρας σε εξωγενείς παράγοντες με το κίνδυνο εμφάνισης επιγενετικών αλλαγών στους απογόνους. Δυστυχώς, δε λαμβάνεται υπόψη όσο θα έπρεπε η μητρική έκθεση σε τοξικές ουσίες, η επίδραση της διατροφής και ο τρόπος ζωής κατά τη διάρκεια της κύησης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων στο έμβryo ή στα μελλοντικά αναπτυξιακά στάδια του απογόνου (Soubry *et al.*, 2014; Blake *et al.*, 2020).

Η έκθεση σε δυσμενείς παράγοντες, στα πρώιμα στάδια της ζωής ενός ανθρώπου, μπορεί να οδηγήσει σε βιοχημικές διεργασίες και μηχανισμούς επαναπρογραμματισμού,

ώστε να προσαρμοστεί ο οργανισμός σε περιβαλλοντικές διαταραχές (Vaiserman and Koliada, 2017).

Η συνεχής καταγραφή δεδομένων υποδηλώνει, ότι η πιθανότητα εμφάνισης χρόνιων παθήσεων του ανθρώπου, εξαρτάται από επιγενετικές τροποποιήσεις που προκύπτουν από έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά τα πρώτα στάδια της ζωής. Ακόμα, οι κακές διατροφικές συνήθειες, οι κοινωνικές συνθήκες, οι ψυχολογικές μεταπτώσεις και η έκθεση σε τοξικές ουσίες στην πρώιμη ζωή, είναι σημαντικοί παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν επιγενετικό προγραμματισμό οδηγώντας σε παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο, όπως νευρολογικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, ορμονικές διαταραχές, ακόμη και διάφορους τύπου καρκίνου. Οι επιδημιολογικές μελέτες οδηγούν σε στοιχεία που συσχετίζουν μεταβολές στο μεταγραφωμικό προφίλ του ανθρώπου με την έκθεση κατά τα ευαίσθητα-πρώιμα αναπτυξιακά στάδια σε δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες. Έχουν εντοπιστεί και καταγραφεί υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με αυτού του είδους τις διεργασίες, οι οποίες οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις (Εικόνα 6) (Vaiserman, 2015).



Εικόνα 6. Έκθεση του πλακούντα σε εξωγενείς παράγοντες και τα αποτελέσματα της επίδρασης τους, κατά τη γέννηση και πρώιμη παιδική ηλικία (Lapehn *et al.*, 2022) [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Ακόμα δεν έχουν γίνει αρκετά κατανοητοί οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στον αναπτυξιακό προγραμματισμό. Υπάρχει η εκτίμηση ότι ευθύνη έχουν και οι επιγενετικοί μηχανισμοί. Κατά τη διαδικασία της γαμετογένεσης και της πρώιμης εμβρυογένεσης των θηλαστικών, το επιγονιδίωμα τους υφίσταται επιγενετικές διαφοροποιήσεις (Hochberg *et*

al., 2011; Blake *et al.*, 2020). Οι σωστές συνθήκες κατά τη προεμβρυϊκή και εμβρυϊκή περίοδο έχουν σημαντικό ρόλο στον αναπτυξιακό προγραμματισμό (Hochberg *et al.*, 2011; Blake *et al.*, 2020).

Στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα διαδραματίζονται διαδικασίες απομεθυλίωσης και επαναμεθυλίωσης. Παρόλα αυτά οι διαδικασίες διαφέρουν στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και στα έμβρυα. Η απομεθυλίωση στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα είναι σχεδόν καθολική, εξαιρουμένων μερικών ανθεκτικών ρετροστοιχείων. Η μεθυλίωση των αποτυπωμένων γονιδιακών τμημάτων διατηρείται στα πρώιμα έμβρυα, επιτρέποντας την έκφραση γονιδίων γονικής προέλευσης σε μεταγενέστερους ιστούς (Messerschmidt *et al.*, 2014; Blake *et al.*, 2020).

3.1.1. ΓΑΜΕΤΟΓΕΝΕΣΗ

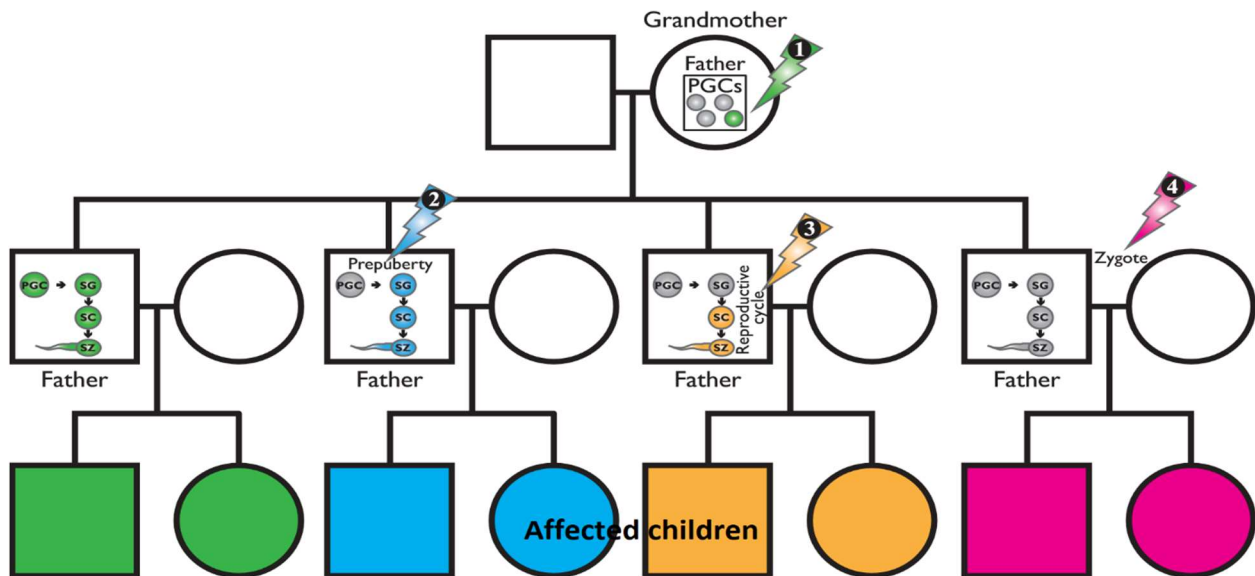
Στη περίοδο που οι γαμέτες αναπτύσσονται, γίνεται απομεθυλίωση του DNA με μοναδικά χαρακτηριστικά. Αρχικά προκύπτει μια σχεδόν πλήρη επιγενετική διαγραφή των αρχέγονων κυττάρων και στη συνέχεια ακολουθεί ένας επαναπρογραμματισμός των προτύπων μεθυλίωσης του DNA με διαφορετικό μηχανισμό για κάθε φύλο. Αυτή η διαδικασία γίνεται στα αποτυπωμένα (imprinted) γονίδια (Cui *et al.*, 2016; Patiño-Parrado *et al.*, 2017). Η έκφραση των αποτυπωμένων γονιδίων εξαρτάται από την πατρική ή μητρική προέλευση τους. Η απλοειδής λειτουργική κατάσταση των αποτυπωμένων γονιδίων ελέγχεται από διαφορικά μεθυλιωμένες περιοχές που ονομάζονται DMR (Differentially Methylated Regions) (Kalish *et al.*, 2014; Perez *et al.*, 2015).

Στη διαδικασία της γαμετογένεσης δημιουργούνται κληρονομούμενα τμήματα μεθυλίωσης στις περιοχές DMR. Η διαδικασία αυτή είναι πολύ σημαντική καθώς σε περίπτωση που δε γίνει ομαλά ο μηχανισμός της μεθυλίωσης παρουσιάζονται χρόνιες παθολογικές καταστάσεις (υπογονιμότητα, σύνδρομα, κακοήθειες), διαταραχές του οργανισμού (ορμονικές, αναπτυξιακές) και στειρότητα (Jenkins and Carrell, 2011-2012; Pacchierotti and Spanò, 2015).

Στη διαδικασία της σπερματογένεσης δημιουργούνται επιγενετικά σήματα, τα οποία έχουν μελλοντική επίδραση στην υγεία των απογόνων και αποτελούν σημαντικά τελικά βιολογικά σημεία δράσης (Soubry *et al.*, 2013; Jenkins *et al.*, 2014; Deneke and Pauli, 2021).

Όλα τα κύτταρα του οργανισμού εκτίθενται σε παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε γενετικές και μοριακές αλλαγές. Έτσι και οι γαμέτες, το ζυγωτό και τα εμβρυϊκά κύτταρα εκτίθενται σε παράγοντες που αναλόγως τις ιδιότητες τους μπορεί να οδηγήσουν σε ειδικές βλάβες του DNA. Ο θηλυκός γαμέτης είναι πιο ανθεκτικός από τον αρσενικό γαμέτη σε τέτοιου είδους βλάβες (Derijck *et al.*, 2008; Menezo *et al.*, 2010; Deneke and Pauli, 2021).

Αναλόγως τα επίπεδα έκδεσης, το χρόνο έκδεσης και το είδος της έκδεσης, όπως για παράδειγμα σε τοξικές περιβαλλοντικές ουσίες, ρύπους, ενδοκρινικούς διαταράκτες, κάπνισμα, διατροφή και άλλα, οι μεταβολές του επιγενετικού προφίλ διαφέρουν και ποικίλλουν (Soubry *et al.*, 2014; Deneke and Pauli, 2021). Στην εικόνα 7 θα δούμε τι περιλαμβάνουν τα "παράθυρα" των κληρονομικών βλαβών.



Εικόνα 7. Τα παράθυρα ευαισθησίας για κληρονομήσιμες επιγενετικές αλλαγές, που προκαλούνται από το περιβάλλον μέσω της πατρικής βλαστικής γραμμής. 1. Η φάση της μετανάστευσης των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων (PGC) στην γεννητική χορδή των γεννητικών οργάνων, πριν από την 6^η εβδομάδα της ανάπτυξης του μελλοντικού πατέρα κατά την περίοδο κύησης του, όπου γίνεται επιγενετική διαγραφή γενωμικού τύπου, 2. Πριν από τη φάση της εφηβείας, από τη περίοδο των αρχέγονων πατρικών γεννητικών κυττάρων (PGC) έως την διαμόρφωση των σπερματογόνιων (SG), κατά τη διάρκεια της οποίας καθιερώνονται τα προφίλ μεθυλίωσης, 3. Στη φάση κάθε αναπαραγωγικού κύκλου, από τη περίοδο του σπερματογόνιου (SG), στο σπερματοκύτταρο (SC) και τέλος στο σπερματοζωάριο (SZ), όταν η μεθυλίωση του DNA πρέπει να καθοριστεί πλήρως, 4. Στο ζυγωτό, όταν τα αποκτηθέντα σήματα μεθυλίωσης πρέπει να αντέχουν στον μετα-ζυγωτικό επιγενετικό επαναπρογραμματισμό σε συγκεκριμένες περιοχές, όπως στα αποτυπωμένα (imprinted) γονίδια (Soubry *et al.*, 2014) [CC BY 3.0](#)

Στα σπερματοζωάρια προκαλούνται βλάβες από τρεις χαρακτηριστικές διαδικασίες (Garcia-Rodriguez *et al.*, 2019). Μια διαδικασία είναι η ελαττωματική συμπύκνωση της χρωματίνης στη φάση της σπερμιογένεσης. Η δεύτερη προκύπτει λόγω αποτυχημένων αποπτωτικών μηχανισμών, ενώ η τρίτη λόγω οξειδωτικού στρες (Sakkas *et al.*, 2002; Agarwal *et al.*, 2003; Marcon and Boissonneault, 2004; Deneke and Pauli, 2021). Στη φάση της σπερμιογένεσης η χρωματίνη ακολουθεί μια διαδικασία που αναδιαμορφώνεται, με σκοπό τη συμπύκνωση του DNA σε όσο το δυνατό μικρότερο μέγεθος, ώστε να σχηματιστεί η κεφαλή του σπερματοζωαρίου. Σε αυτό το στάδιο όμως μπορεί να προκύψει

ελαττωματική συμπύκνωση της χρωματίνης (Miller *et al.*, 2010; Deneke and Pauli, 2021). Οι κασπάσες (ενδονουκλεάσες) αδυνατούν να φτάσουν στο πυρήνα του κυττάρου για να ξεκινήσουν το κατακερματισμό του DNA, εξαιτίας της συμπιεσμένης δομής της χρωματίνης του σπερματοζωαρίου και της διαφορετικής θέσης που βρίσκονται τα μιτοχόνδρια και ο πυρήνας. Υπάρχουν κυτταρικά διαμερίσματα τα οποία διαχωρίζουν τα παραπάνω στοιχεία του κυττάρου (Aitken and Koppers, 2011; Deneke and Pauli, 2021). Η απόπτωση ενεργοποιείται στα σπερματοζωάρια λόγω παρουσίας ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ως υποπροϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού, που επιτελείται κυρίως στα μιτοχόνδρια (ROS – reactive oxygen species) (Iulii *et al.*, 2009; Deneke and Pauli, 2021). Ένα σπερματοζωάριο το οποίο έρχεται σε κατάσταση απόπτωσης έχει μειωμένη κινητικότητα. Επίσης η ικανότητα του να γονιμοποιήσει ένα ωάριο μειώνεται πάρα πολύ (Aitken *et al.*, 1998; Deneke and Pauli, 2021). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κάποιες φορές να επιτυγχάνεται η γονιμοποίηση του ωαρίου από σπερματοζωάριο το οποίο έχει βλάβη στο DNA, με τελική κατάληξη το ελαττωματικό DNA να «περάσει» στο έμβρυο και να οδηγήσει σε ανωμαλία της εμβρυϊκής ανάπτυξης και αποβολή (Aitken *et al.*, 2009; Deneke and Pauli, 2021).

Ο κίνδυνος να εμφανιστεί βλάβη του DNA στα ωάρια είναι πολύ μικρότερος από την εμφάνιση βλάβης του DNA στα σπερματοζωάρια. Αυτό συμβαίνει γιατί η διαδικασία δημιουργίας γαμετών στις γυναίκες έχει πολλές διαφορές από την αντίστοιχη των ανδρών. Αρχικά, στη φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης στο θήλυ έμβρυο, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα ξεκινούν να πολλαπλασιάζονται ώστε να δημιουργηθεί ένας σταθερός πληθυσμός ωοκυττάρων (Spiller *et al.*, 2017; Garcia-Rodriguez *et al.*, 2019). Έπειτα, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα εισέρχονται στη φάση της μείωσης, διαδικασία που διαρκεί μέχρι την έναρξη της εφηβείας. Σε αυτή τη φάση η πιθανότητα να δημιουργηθούν μεταλλάξεις μέσω αντιγραφής είναι πολύ χαμηλή καθώς τα ωοκύτταρα είναι μεταβολικά ανενεργά. Ο κίνδυνος εμφάνισης βλάβης του DNA παρουσιάζεται ξανά κατά τη φάση του προωορρηκτικού σταδίου του εμμηνορροϊκού κύκλου, όπου τα ωοκύτταρα ολοκληρώνουν τη μείωση (Zenzes, 2000; Deneke and Pauli, 2021).

Τα κύτταρα τα οποία δεν αναπαράγονται, είναι μακρόβια ή διαιρούνται αργά, έχουν με το πέρας του χρόνου μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης βλαβών του DNA, οι οποίες συνήθως δε μπορούν να επιδιορθωθούν. Η παρουσία ωοθυλακίων στο γυναικείο σώμα μπορεί να διαρκέσει μέχρι και την ηλικία των 50 ετών συνήθως, ώσπου να εμφανιστεί η εμμηνόπαυση. Τα ωάρια μπορούν να επηρεαστούν γενετικά κατά τη διαδικασία της γήρανσης (Huber and Fieder, 2018). Η διαδικασία της γήρανσης και η ποιότητα των ωαρίων έχουν αντιστρόφως ανάλογο συσχετισμό. Οι κυτταρικές και μορφολογικές αλλοιώσεις που προκύπτουν κατά τη γήρανση οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βλαβών του DNA (Sun *et al.*, 2018; Mihalas *et al.*, 2017).

Ανωμαλίες κατά τη κυτταρική διαίρεση οδηγούν σε κακή χρωμοσωμική ευθυγράμμιση και σε ανευπλοειδία (Liu and Keefe, 2002; Capalbo *et al.*, 2013; Deneke

and Pauli, 2021). Η τρισωμία 21 αποτελεί σφάλμα διαχωρισμού χρωμοσωμάτων και έχει αυξημένο ποσοστό εμφάνισης σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας και σχετίζεται με το σύνδρομο Down (Wang *et al.*, 2011; Deneke and Pauli, 2021). Ωστόσο δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως ο μηχανισμός της ανευπλοειδίας που προκαλεί το σύνδρομο Down στους απογόνους ηλικιωμένων μητέρων. Υπάρχει μια θεωρία που σχετίζει το σύνδρομο Down με το αυξημένο ποσοστό των ωαρίων με τρισωμία 21 σε σχέση με τα δισωμικά ωάρια στις ωοθήκες μίας ηλικιωμένης γυναίκας. Αυτό συμβαίνει γιατί η ανάπτυξη των ωαρίων με τρισωμία 21 δε γίνεται σωστά, με αποτέλεσμα να μη προκληθεί η απόπτωση τους στο σωστό χρονικό διάστημα (Hulten *et al.*, 2010).

Για την επιδιόρθωση λαθών του DNA είναι υπεύθυνοι μηχανισμοί επιδιόρθωσης που αναφέρονται ως DNA Damage Repair (DDR). Οι μηχανισμοί αυτοί λειτουργούν και στα γεννητικά κύτταρα, κυρίως στα ωάρια. Η πολύ πυκνή δομική οργάνωση του DNA του σπέρματοζωαρίου είχε θεωρηθεί παλαιότερα ότι δεν επέτρεπε στα ένζυμα DDR να κάνουν επιδιορθώσεις. Στη συνέχεια, έπειτα από έρευνες που έγιναν, εντοπίστηκαν πολλοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA στην αρσενική βλαστική σειρά. Ωστόσο, τα σπερματοζωάρια έχουν λιγότερους μηχανισμούς DDR από τα ωάρια. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι κάποιοι μηχανισμοί δεν έχουν καμία εφαρμογή επιδιόρθωσης (Ward and Coffey, 1991; Menezo *et al.*, 2010; Gunes *et al.*, 2015).

Τα ωάρια παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε μια κατάσταση που δεν αναπτύσσονται. Σε αυτή τη φάση αυξάνεται ο κίνδυνος βλάβης του DNA, παράλληλα όμως αυξάνονται και οι πιθανότητες επιδιόρθωσης του από διάφορους μηχανισμούς. Έρευνες έδειξαν ότι σε κάθε στάδιο της θηλυκής βλαστικής σειράς υπάρχουν ενεργοί μηχανισμοί DDR, από τα αρχέγονα ωοθυλάκια ως τα ωάρια μετά την ωορρηκτική μετάφαση II. Επιδιόρθωση συμβαίνει επίσης στο ζυγώτη και στο έμβρυο (Kerr *et al.*, 2012; Martin *et al.*, 2019).

3.1.2. ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Ο αριθμός των ωοθυλακίων στις ωοθήκες μειώνεται κατά τη περίοδο της ωορρηξίας με τη διαδικασία της ατρησίας της γυναίκας (Faddy, 2000). Στη φάση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης δημιουργούνται τα ωοκύτταρα. Στη συνέχεια τα ωοκύτταρα αυξάνονται και αποκτούν μεγάλο μέγεθος με διάμετρο περίπου 100μm. Όσο βρίσκονται στη φάση της ανάπτυξης δημιουργείται μια εξωκυτταρική μήτρα που ονομάζεται διαφανής ζώνη (ZP) και έχει την ικανότητα να εκκρίνει τέσσερις γλυκοπρωτεΐνες. Στη τελική φάση της ανάπτυξης των ωαρίων υπάρχει υποστήριξη από πολλά στρώματα κοκκιωδών (cumulus) κυττάρων, που δημιουργούν ένα πυκνό κυτταρικό περιβάλλον γύρω από το ωάριο και βοηθούν στη διαδικασία της γονιμοποίησης. Η διαδικασία της γονιμοποίησης ξεκινά με την προσέγγιση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο, συνεχίζεται με την σύντηξη των κυτταρικών μεμβρανών του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου και τελικά πραγματοποιείται

η συγχώνευση των προπυρήνων ωαρίου και σπερματοζωαρίου (Jin *et al.*, 2011; Tokuhiro *et al.*, 2012; Deneke and Pauli, 2021).

Αφού ολοκληρωθεί η μειωτική ωρίμανση, τα ωάρια εισέρχονται σε φάση ωορρηξίας και ετοιμάζονται για γονιμοποίηση. Στη συνέχεια μεταφέρονται στον αγωγό και τελικά καταλήγουν στη λύκηδο (ampulla) του αγωγού και περιμένουν τα σπερματοζωάρια για γονιμοποίηση. Τότε υπάρχει ένα χρονικό διάστημα λίγων ωρών, όπου μπορεί να επιτευχθεί η γονιμοποίηση (Wilcox *et al.*, 1995; Deneke and Pauli, 2021).

Οι ανδρώπινοι όρχεις παράγουν περίπου 1000 σπερματοζωάρια ανά δευτερόλεπτο (Amann and Howards, 1980). Στη συνέχεια τα σπερματοζωάρια μεταφέρονται στις επιδιδυμίδες και προσλαμβάνουν κάποιες πρωτεΐνες (Busso *et al.*, 2007; Deneke and Pauli, 2021). Σε αυτή τη φάση τα σπερματοζωάρια έχουν ωριμάσει, αλλά δεν έχουν ακόμα την ικανότητα να γονιμοποιήσουν τα ωάρια. Όσο βρίσκονται στο σώμα του αρσενικού δεν είναι ενεργά για γονιμοποίηση και η ενεργοποίηση φαίνεται να γίνεται κατά την εγκατάλειψη του αρσενικού σώματος (Yanagimachi, 1994; Deneke and Pauli, 2021).

Σε αυτό το στάδιο γίνεται η τελική αλλαγή της μορφολογίας σε σπερματοζωάριο. Το σπερματοζωάριο αποτελείται από τη κεφαλή με το ακρόσωμα, τον αυχένα (μέσο τμήμα) και την ουρά (μαστίγιο) (Bailey, 2010; Visconti *et al.*, 2011; Deneke and Pauli, 2021). Στη συνέχεια η υπερενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων προσδίδει αυξημένη κινητικότητα που βοηθάει να διεισδύσουν στη ζώνη Zona Pellucida (διαφανή ζώνη).

Στο τελικό στάδιο πριν την γονιμοποίηση, το ακρόσωμα που βρίσκεται στη κορυφή της κεφαλής του σπερματοζωαρίου, το οποίο έχει διάφορα λυτικά ένζυμα και πρωτεΐνες, αντιδρά με τη ζώνη ZP και διεισδύει σε αυτή (Yanagimachi, 1994; Deneke and Pauli, 2021).

Τα κύρια στάδια αλληλεπίδρασης μεταξύ ωαρίου και σπερματοζωαρίου είναι τρία. Το πρώτο περιλαμβάνει τη προσέγγιση του σπερματοζωαρίου στο ωοθυλάκιο. Το δεύτερο τη διείσδυση του τοιχώματος από το σπερματοζωάριο και τη σύνδεση του με το ωάριο και το τρίτο περιλαμβάνει τη σύντηξη των προπυρήνων του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου (Satouh *et al.*, 2012; Yanagimachi and Noda, 1970; Deneke and Pauli, 2021).

Όταν το σπερματοζωάριο φτάσει στο ωάριο αρχίζει να αλληλεπιδρά με τη ζώνη ZP. Έτσι λοιπόν ενεργοποιείται η ακροσωμική αντίδραση του σπερματοζωαρίου και φαίνεται να εκκρίνεται πρωτεΐνη πλούσια σε λυσίνη, χωρίς να είναι απόλυτα επιβεβαιωμένος αυτός ο μηχανισμός, η οποία στη συνέχεια διαλύει το περίβλημα του ωαρίου και επιτρέπεται μέσω υποδοχών ειδικών πρωτεϊνών, να γίνει η σύντηξη του σπερματοζωαρίου με το ωάριο (Avella *et al.* 2014; Bianchi and Wright 2020).

Είναι βασική προϋπόθεση για την επιτυχή σύντηξη, η καλή προσκόλληση του σπερματοζωαρίου με το περίβλημα του ωαρίου. Οι σημαντικότεροι παράγοντες προσκόλλησης των γαμετών είναι 1) οι πρωτεΐνες IZUMO1, JUNO, IZUMOIR, 2) το

σύμπλεγμα CD9 που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη της ομάδας των τετρασπανινών (TM4SF) (Bianchi *et al.*, 2014; Inoue *et al.*, 2005; Kaji *et al.*, 2000; Le Naour *et al.*, 2000; Miyado *et al.*, 2000; Bianchi and Wright 2020), 3) η πρωτεΐνη 6 (SPACA6) που αφορά τη μεμβράνη του ακροσώματος, 4) η διαμεμβρανική πρωτεΐνη 95 (TMEM95) του σπερματοζωαρίου, 5) η πρωτεΐνη (FIMP) που έχει ρόλο στη διαδικασία της γονιμοποίησης, 6) η πρωτεΐνη (SOF1) που χρειάζεται για τη σύντηξη των γαμετών και 7) οι πρωτεΐνες DC-STAMP (DCST1, DCST2) που επίσης είναι απαραίτητες για τη σύντηξη των γαμετών (Barboux *et al.*, 2020; Fujihara *et al.*, 2020; Inoue *et al.* 2021; Lamas-Toranzo *et al.*, 2020; Noda *et al.*, 2020).

3.2. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Με τη γέννηση, τα περισσότερα οργανικά συστήματα έχουν αναπτυχθεί πλήρως. Υπάρχουν και κάποιες εξαιρέσεις, όπως το αναπνευστικό, το ανοσοποιητικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία σε επικίνδυνη περιβαλλοντική έκθεση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης τους (Louis, 2006; Holt *et al.*, 2005; Macaubas *et al.*, 2003; Soto-Martinez *et al.*, 2010; Gray *et al.*, 2017).

Οι τοξικές χημικές ουσίες έχουν αρνητική επίδραση σε ένα αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα, από ότι στο νευρικό σύστημα ενός ενήλικα. Ο εγκέφαλος αναπτύσσεται για μεγάλο χρονικό διάστημα και έχει αυξημένο αριθμό νευρικών διεργασιών, οι οποίες υπάρχει πιθανότητα να επηρεαστούν αρνητικά σε πιθανή έκθεση σε τοξικούς παράγοντες. Το κεντρικό νευρικό σύστημα απαιτεί απόλυτη ακρίβεια στους μηχανισμούς πολλαπλασιασμού των νευρώνων, της μετανάστευσης, της συναπτογένεσης, της γλοιογένεσης, της μυελίνωσης και της απόπτωσης. Πιθανολογείται ότι η νευρική ανάπτυξη ξεκινάει κατά την εμβρυϊκή περίοδο και ολοκληρώνεται κατά την εφηβεία (Louis, 2006; Gray *et al.*, 2017).

Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου έχει δύο βασικά τμήματα. Το πρώτο είναι το έμφυτο (μη ειδικό) ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο παρέχει μια προδιαμορφωμένη απόκριση σε ευρείες ομάδες συνθηκών και ερεθισμάτων και το δεύτερο είναι το επίκτητο (προσαρμοστικό) ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο παρέχει μια προσαρμοσμένη απόκριση σε κάθε ερέθισμα, έχοντας τη δυνατότητα να μαθαίνει και να αναγνωρίζει τα στοιχεία που έχει συναντήσει στο παρελθόν. Το έμφυτο και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα δεν έχουν ωριμάσει κατά τη γέννηση και είναι ευαίσθητα στη περιβαλλοντική έκθεση πριν και μετά τη γέννηση (Holt *et al.*, 2005; Macaubas *et al.*, 2003; Gray *et al.*, 2017). Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το μητρικό γαστρεντερικό μικροβίωμα στη δημιουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου. Συσχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης μεταγεννητικής παθολογικής κατάστασης, καθώς επηρεάζεται από τοξικές περιβαλλοντικές εκθέσεις (Grandjean *et al.*, 2015; Renz *et al.*, 2017; Gray *et al.*, 2017).

Ο πνεύμονας του ανθρώπου αναπτύσσεται από την εμβρυϊκή περίοδο έως την ηλικία των 20 ετών περίπου. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης δημιουργούνται οι πρωτογενείς πνευμονικές δομές. Το κυριότερο μέρος της ανάπτυξης του πνεύμονα συμβαίνει μετά τη γέννηση με τις διαδικασίες διακλάδωσης και κυψελιδογένεσης. Την 16^η εβδομάδα κύησης ολοκληρώνεται η διακλάδωση των αεραγωγών και η ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων. Το βρογχικό δέντρο φτάνει σε πλήρη ανάπτυξη περίπου την 26^η εβδομάδα κύησης και τέλος η κυψελιδική ανάπτυξη και ωρίμανση γίνεται από τη γέννηση έως τη παιδική ηλικία (Louis, 2006; Holt *et al.*, 2005; Soto-Martinez *et al.*, 2010; Calogero *et al.*, 2010; Gray *et al.*, 2017).

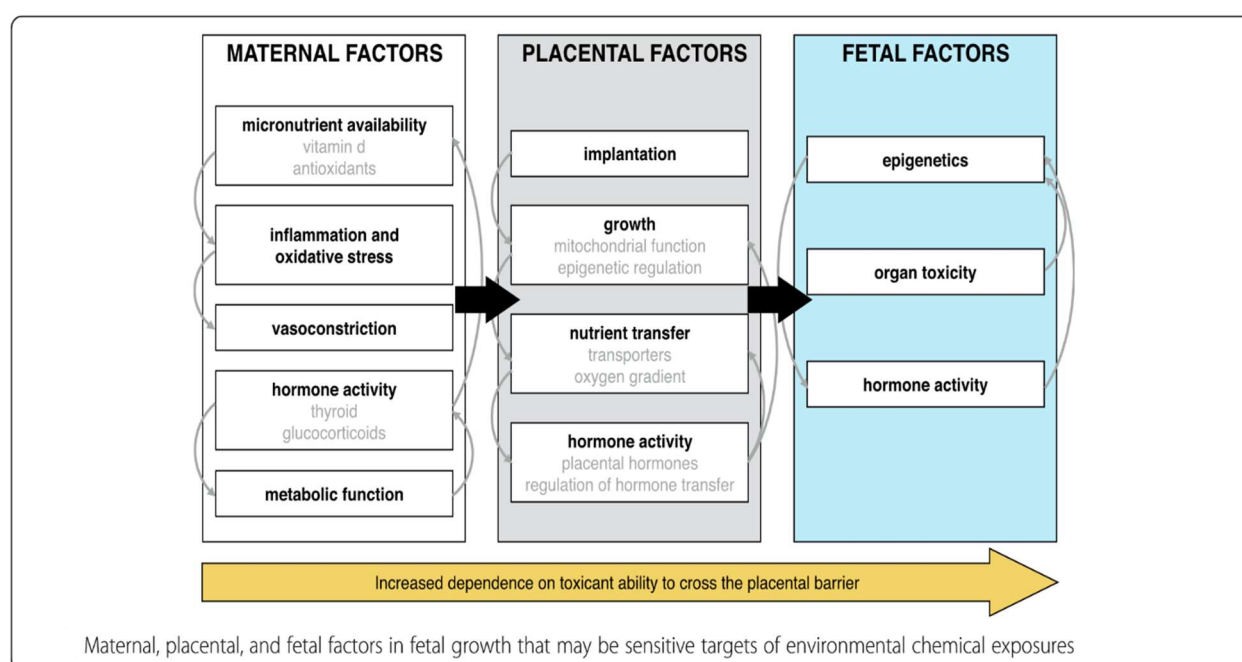
Οι χημικές ουσίες που εισέρχονται στη μητρική κυκλοφορία φθάνουν μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. Επίσης οι χημικές ουσίες που μεταβολίζονται στο ήπαρ της εγκύου, συνήθως μεταβολίζονται σε λιγότερο τοξικές ουσίες, ενώ οι χημικές ουσίες που εισέρχονται στη κυκλοφορία της εγκύου μέσω των πνευμόνων και του στοματικού βλεννογόνου παρακάμπτουν το ήπαρ και διέρχονται απευθείας στο έμβρυο (Louis, 2006; Van den Berg *et al.*, 2013). Η ατμοσφαιρική ρύπανση, ο καπνός από το τσιγάρο, τα φυτοφάρμακα, το μολυσμένο νερό και οι περιβαλλοντικοί ρύποι, σχετίζονται άμεσα με παθολογικές καταστάσεις σε βρέφη και παιδιά που αφορούν παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, γεννήσεις με ανεπιθύμητα αποτελέσματα, ακόμα και καρκίνο (Soto-Martinez *et al.*, 2010; Fucic *et al.*, 2017; Latzin *et al.*, 2009; Perera *et al.*, 2003).

Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που μπορούν να επηρεάσουν το αναπτυσσόμενο έμβρυο, εξαιτίας της περιβαλλοντικής έκθεσης της μητέρας, κατά τη περίοδο της εγκυμοσύνης. Κάποιες από τις χημικές ουσίες μπορεί να προκαλέσουν μεταβολή της έκφρασης των εμβρυϊκών γονιδίων και να εμφανιστεί κίνδυνος δημιουργίας διαγενεακών επιδράσεων. Έτσι, η έκθεση της μητέρας κατά τη περίοδο της εγκυμοσύνης, μπορεί να δημιουργήσει τις προϋποθέσεις, ώστε μελλοντικά να παρουσιάσουν βλάβες τα αναπτυσσόμενα ωάρια της κόρης της και τελικά, να εμφανιστούν παθολογικές καταστάσεις στην εγγονή της. Υπάρχουν περιπτώσεις που η διαγενεακή μετάδοση έχει περάσει μέχρι τη δισέγγονη της εκτιθέμενης μητέρας. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί που δημιουργούν αυτές τις παθολογικές καταστάσεις είναι η μεθυλίωση νησιδίων της κυτοσίνης - φωσφορικής γουανίνης (CpG - islands), η τροποποίηση ιστονών και τέλος η αναστολή με microRNA που προκαλεί σίγαση των γονιδίων (Grandjean *et al.*, 2015; Gray *et al.*, 2017).

Η περιβαλλοντική έκθεση σε μία εγκυμοσύνη, μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες, το οποίο θα έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Επίσης τα βαρέα μέταλλα προκαλούν ανεπιθύμητα προγεννητικά και μεταγεννητικά αποτελέσματα. Τέλος, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDCs), προκαλούν αρνητικές επιδράσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε αναπτυξιακές μεταβολές και διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων (Amiri *et al.*, 2017; Moore *et al.*, 2019; Puttabyatappa *et al.*, 2020; Shastri *et al.*, 2016; Nam *et al.*, 2019; Heindel *et al.*, 2019).

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αρνητικές επιπτώσεις μετά τη γέννηση εξαιτίας της περιβαλλοντικής έκθεσης, μπορεί να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες, επιγενετικές τροποποιήσεις και άμεση βλάβη στο DNA. Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με την ατμοσφαιρική ρύπανση, καθώς κάποιες γενετικές παραλλαγές στα γονίδια της οξειδωτικής άμυνας, τα οδηγεί σε χαμηλή ή και μηδενική λειτουργία, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να αποκτά αυξημένη ευαισθησία στην ατμοσφαιρική ρύπανση (Goldizen *et al.*, 2015).

Η εγκυμοσύνη είναι μια περίοδος φυσιολογικής αλλαγής και συμπεριφοράς του οργανισμού. Τα παράθυρα έκθεσης του εμβρύου και η ευαισθησία στις βιολογικές και βιοχημικές επιπτώσεις της έκθεσης του σε χημικές ουσίες, μπορεί να διαφέρουν από την σύλληψη έως τον τοκετό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των χημικών ουσιών που έχουν εισέλθει στον οργανισμό, συνήθως είναι κάποιες ώρες ή εβδομάδες, προκαλώντας ανεπιθύμητο αποτέλεσμα, ανάλογο των επιπέδων τοξικότητας τους (Εικόνα 8) (Koch *et al.*, 2014; Ye *et al.*, 2011; Gray *et al.*, 2017).



Εικόνα 8. Μητρικοί, πλακουντιακοί και εμβρυϊκοί παράγοντες, που μπορεί να είναι ευαίσθητοι στόχοι περιβαλλοντικής έκθεσης, κατά την ανάπτυξη του εμβρύου (Kamai *et al.*, 2019) [CC BY 4.0](#)

3.3. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Όταν το εμβρυϊκό περιβάλλον υπόκειται σε εκθέσεις με επικίνδυνες επιδράσεις, προκύπτουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα όπως νεογνά με χαμηλό βάρος και ύψος γέννησης, μειωμένη περιφέρεια κεφαλής και μειωμένος χρόνος κύησης. Αυτά τα προβλήματα μπορεί να είναι οι αρχικές ενδείξεις για σημαντικά μελλοντικά προβλήματα

υγείας, κατά την εξέλιξη της παιδικής και ενήλικης ζωής (Bollen *et al.*, 2013; McCormick, 1985; Kenner, 2023). Τα ελλιποβαρή βρέφη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, διαβήτη τύπου 2, νευρολογικών και αναπτυξιακών διαταραχών και καρδιαγγειακών παθήσεων (Boulet *et al.*, 2009; Silverwood *et al.*, 2013; Fabricius Bjerre *et al.*, 2011; Jaquet and Czernichow, 2003; Kenner, 2023). Η μειωμένη σωματική ανάπτυξη και η εμφάνιση γνωστικών διαταραχών κατά τη παιδική ηλικία, έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο ύψος γέννησης και μειωμένη περιφέρεια κεφαλής (Lee *et al.*, 2017; Veena *et al.*, 2010; Jensen *et al.*, 2015; Donkor *et al.*, 2017). Η πρόωρη γέννηση συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νευροσυμπεριφορικών διαταραχών, αναπτυξιακής καθυστέρησης και νεογνικής θνησιμότητας, σε σχέση με παιδιά που έχουν γεννηθεί σε φυσιολογική διάρκεια κύησης (Sansavini *et al.*, 2010; Pérez and Iván, 2015; Katz *et al.*, 2013). Σε έρευνες που έχουν γίνει, καταγράφηκαν διάφορες χημικές ουσίες περιβαλλοντικής και ανθρωπογενούς προέλευσης, οι οποίες ανιχνεύθηκαν στα ούρα ή στο αίμα (νικοτίνη, τολουόλιο, αιθανόλη, μόλυβδος, κάδμιο, υδράργυρος, φθαλικά) των γυναικών που κυοφορούσαν και σχετίζονται με εμφάνιση εμβρυϊκών παθολογικών καταστάσεων (σύνδρομο, αναπτυξιακά προβλήματα, καρδιοαναπνευστικές, εγκεφαλικές και νευρολογικές δυσλειτουργίες) (Woodruff *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2014; Ferguson *et al.*, 2014; Kalloo *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2013; Gomara *et al.*, 2007; Braun *et al.*, 2016).

Η έκθεση κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την νεογνική περίοδο σε περιβαλλοντικούς ρύπους, φαίνεται να αυξάνει το μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων ασθενειών, που σχετίζονται με ενδοκρινικές διαταραχές και διαταραχές της ανοσολογικής άμυνας. Οι κύριες οδοί έκθεσης κατά την εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο είναι η διαπλακουντιακή μεταφορά, το μητρικό γάλα, η δερματική μεταφορά και η κακή ποιοτικά θρεπτική απορρόφηση. Τα νεογνά και τα παιδιά μικρής ηλικίας έχουν ως βασική πηγή έκθεσης το περιβάλλον του σπιτιού, τα εκπαιδευτικά ιδρύματα και τις υπόλοιπες δραστηριότητες εξωτερικού χώρου. Η αναπνοή, η κατανάλωση τροφής και νερού, αλλά και η αλληλεπίδραση μικροοργανισμών μέσω των χεριών και των ποδιών οδηγούν στη πιθανή είσοδο ανεπιθύμητων ουσιών στον οργανισμό των παιδιών, που μελλοντικά μπορεί να επηρεάσουν την υγεία τους (Boekelheide *et al.*, 2012; Chacko *et al.*, 2015; Grandjean *et al.*, 2015; Carrao *et al.*, 2014; Goldizen *et al.*, 2015; Grant *et al.*, 2013; Heindel *et al.*, 2015; Renz *et al.*, 2017; Suk *et al.*, 2016; Suk *et al.*, 2003).

Οι μηχανισμοί και οι διαδικασίες ανάπτυξης ενός οργανισμού, συμβαίνουν από τη στιγμή της σύλληψης έως την εφηβεία. Οι περισσότερες αλλαγές γίνονται πριν τη γέννηση και συνεχίζονται μετά από αυτή. Η διαδικασία είναι ευαίσθητη σε εξωγενείς παράγοντες που εμφανίζονται σε διάφορες χρονικές περιόδους. Άρα είναι σημαντικό το πότε συνέβη η έκθεση, η διάρκεια και τα επίπεδα αυτής. Αυτό σημαίνει ότι ένα περιστατικό έκθεσης που συμβαίνει στην αρχή της κύησης, μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικές αλλοιώσεις, καθώς τότε γίνεται η διαδικασία της δημιουργίας των οργάνων. Επίσης, η έκταση των παθολογικών καταστάσεων σε συνάρτηση με το στάδιο ανάπτυξης του νεογνού, επηρεάζεται από την

απορρόφηση, τη κατανομή, το μεταβολισμό και την αποβολή των ουσιών (Louis, 2006; Kenner, 2023).

Το βάρος της γέννησης είναι σημαντικό και σχετίζεται άμεσα με το ενδομήτριο περιβάλλον. Μετά από έρευνες, είναι καταγεγραμμένο ότι οι καρδιοαναπνευστικές, νευροεκφυλιστικές παθολογικές καταστάσεις και η εμφάνιση διάφορων τύπων καρκίνου, μπορεί να σχετίζονται με τη περίοδο της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της νεογνικής ηλικίας (Mohseni *et al.*, 2020; Mu *et al.*, 2014; Saad *et al.*, 2017; Yu *et al.*, 2011).

Ο θηλασμός αποτελεί σημαντική διαδικασία, καθώς το μητρικό γάλα αποτελεί καταλυτικό παράγοντα για την διατροφή και ανάπτυξη του βρέφους, αλλά είναι και παράγοντας προστασίας από λοιμώξεις και ανοσολογικές διαταραχές. Το μητρικό γάλα έχει υψηλή θρεπτική αξία, αλλά αρκετές λιποδιαλυτές και υδατοδιαλυτές ενώσεις περνούν σε αυτό, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος για τα βρέφη, ειδικά σε περιπτώσεις που η μητέρα εκτίθεται σε υψηλά επίπεδα ανεπιθύμητης περιβαλλοντικής έκθεσης. Μετά από έρευνες που έγιναν σε συγκεκριμένες περιοχές, ανιχνεύθηκαν σε μητρικό γάλα οργανοχλωριούχες ενώσεις φυτοφαρμάκων, διοξίνες, βαρέα μέταλλα, διαλύτες και πολυβρωμοδифαινυλαιθέρες (PBDEs) (Solomon and Weiss, 2002; Louis, 2006; Kenner, 2023).

Τα μικρά παιδιά έχουν μεγαλύτερη αναλογία επιφάνειας προς σωματικό βάρος σε σύγκριση με έναν ενήλικα, άρα έχουν υψηλότερους δείκτες έκθεσης και απορρόφησης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Υπάρχει η εκτίμηση ότι στη βρεφική και νεογνική ηλικία οι δερματικοί φραγμοί δεν έχουν ολοκληρώσει τη λειτουργικότητά τους, με αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας εισόδου μιας ανεπιθύμητης ουσίας στον οργανισμό. Το παιχνίδι στο πάτωμα ή σε εξωτερικούς χώρους αυξάνει τη πιθανότητα επαφής με ανεπιθύμητες ουσίες όπως καθαριστικά, χώμα, σκόνη, φυτοφάρμακα και άλλες τοξικές ουσίες (Paller *et al.*, 2011; Makri *et al.*, 2004; Kenner, 2023).

Ο ρυθμός αναπνοής των βρεφών και των νεογνών είναι μεγαλύτερος από των ενηλίκων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ανάγκες οξυγόνου να είναι μεγαλύτερες και να έχουν αυξημένες απαιτήσεις αέρα. Σε περίπτωση λοιπόν που ένα νεογνό βρεθεί σε μια περιοχή με αυξημένους ατμοσφαιρικούς ρύπους, αντίστοιχα θα εισπνεύσει μεγαλύτερη αναλογικά δόση από έναν ενήλικα, αυξάνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης δυσμενών επιπτώσεων (Goldizen *et al.*, 2015; Louis, 2006; Soto-Martinez *et al.*, 2010; Calogero *et al.*, 2010; Kenner, 2023).

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ

4.1. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Το γονιδίωμα του ανθρώπου διαμορφώνεται από περίπου 3,2 δισεκατομμύρια ζεύγη αζωτούχων βάσεων (A, T, C, G), στο οποίο εμφανίζονται λειτουργικές και μη λειτουργικές αλληλουχίες DNA (Koonin and Wolf, 2010). Το γονιδίωμα δεν έχει ομοιογενή δομή και εμφανίζει ποικιλία, καθώς περιλαμβάνει μη επαναλαμβανόμενες και επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA (López-Flores *et al.*, 2012; Biscotti *et al.*, 2015). Τα δομικά γονίδια αποτελούνται από μη επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA και κωδικοποιούν RNA και πρωτεΐνες. Το υπόλοιπο γονιδίωμα δημιουργείται από αλληλουχίες DNA, που περιέχει δορυφορικό DNA με υψηλή επαναληπτικότητα, μικρά και μεγάλα διάσπαρτα πυρηνικά στοιχεία (SINEs, LINEs), μακρές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες (LTR) ή τρανσποζόνια DNA τα οποία δεν μεταγράφονται ιδιαίτερα. Το γονιδίωμα στο σύνολο του, έχει την ικανότητα να αυτορυθμίζεται έναντι των αρνητικών επιπτώσεων των μεταλλάξεων. Εκτιμάται ότι η ετερογένεια και δομική οργάνωση του γονιδιώματος, έχουν ως αποτέλεσμα τη διαφορετική ευαισθησία σε μεταλλάξεις ανά τμήματα γονιδιώματος, ακόμα κι αν προκαλούνται από τον ίδιο εξωτερικό παράγοντα (Fernández *et al.*, 1995; Huang and Zhou, 2021).

Τα τελομερή (TEL-DNA) αποτελούν τα άκρα κάθε χρωμοσώματος. Το DNA σε αυτές τις περιοχές είναι ευαίσθητο σε μεταλλάξεις, σε κάθε κύκλο αντιγραφής, με αποτέλεσμα να βραχύνεται (Fernández *et al.*, 1995; Huang and Zhou, 2021). Τα αντίγραφα των αλληλουχιών τελομερών μεταξύ αρσενικών και θηλυκών γαμετών δεν έχουν μεγάλες αυξομειώσεις, ώστε να μη προκληθεί αυξημένη ετεροζυγωτία στα ομόλογα χρωμοσώματα. Εκτιμάται ότι η δραστηριότητα της τελομεράσης και το μήκος των τελομερών έχουν αντιστρόφως ανάλογη σχέση στα γεννητικά κύτταρα (Reig-Viader *et al.*, 2016). Κατά τη περίοδο της σπερματογένεσης και ωογένεσης, η δραστηριότητα της τελομεράσης είναι σε υψηλά επίπεδα. Όταν έχουν ωριμάσει τα σπερματοζωάρια και τα ωάρια η δραστηριότητα της τελομεράσης είναι χαμηλή. Μετά τη γονιμοποίηση η παρουσία μικρού μήκους τελομερών, είτε προέρχονται από τα σπερματοζωάρια είτε από τα ωάρια, μπορεί να οδηγήσει σε ανωμαλίες και αναπτυξιακά προβλήματα. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι τα τελομερή επιμηκύνονται κατά τη περίοδο των πρώτων διαιρέσεων του εμβρύου, με ένα μηχανισμό ανασυνδυασμού και δραστηριότητας της τελομεράσης (Liu *et al.*, 2002; Huang and Zhou, 2021). Τα τελομερή των σπερματοζωαρίων δεν έχουν όλα ίδιο μήκος. Έτσι, σε τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), επιλέγονται τα σπερματοζωάρια με τις περισσότερες επαναλήψεις TEL-DNA τα οποία έχουν προϋποθέσεις για ασφαλέστερη και καλύτερη εμβρυϊκή ανάπτυξη (Hall *et al.*, 2012; Zhao *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2015).

Μέσω των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), έχει αντιμετωπιστεί, η σχετιζόμενη με

γενετικές ανωμαλίες, ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα σε ποσοστό περίπου 15%. Υπάρχει όμως και ένα μειονέκτημα καθώς η φυσική επιλογή παρακάμπτεται και εμφανίζεται ο κίνδυνος δημιουργίας ελαττωματικών γονιδιωμάτων. Είναι σημαντικό λοιπόν να γίνεται γενετική ταυτοποίηση των γαμετών που εμφανίζονται σε υπογόνιμα ζευγάρια (Foresta *et al.*, 2002; Georgiou *et al.*, 2006; Huang and Zhou, 2021).

Σε περίπου 5% των υπογόνιμων ανδρών παρατηρούνται μεταλλάξεις του γονιδιώματος που σχετίζονται με αριθμητικές αλλαγές, δομικές αλλαγές (αναστροφές, μετατοπίσεις), διπλασιασμούς χρωμοσωμάτων και συνδυασμό διαφορετικών χρωμοσωμικών μεταλλάξεων. Αυτές οι αναδιατάξεις, οδηγούν στη παραγωγή μη ισορροπημένων απλοειδών γαμετών με την ολοκλήρωση της μείωσης (Tahmasbrou *et al.*, 2014). Η συχνότερη χρωμοσωμική ανωμαλία που εμφανίζεται σε υπογόνιμους άνδρες είναι το σύνδρομο XXY Klinefelter. Εμφανίζεται με δύο καρυότυπους 47XXY και 47XXY/46XY, όπου και συσχετίζεται με διαφορετικούς βαθμούς ολιγοσπερμίας ή ασθενοζωοσπερμίας. Αυτές οι περιπτώσεις σχετίζονται και με τον αυξημένο αριθμό των ανευπλοειδών σπερματοζωαρίων κατά την εκσπερμάτιση, αυξάνοντας τις πιθανότητες απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες 47XXY και 47XXX/46XY. Παρόλα αυτά με την μέθοδο της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) έχουν γεννηθεί υγιή παιδιά των οποίων οι πατέρες έπασχαν από το σύνδρομο Klinefelter (Foresta *et al.*, 2004; Greco *et al.*, 2013; Ferlin *et al.*, 2005). Άλλοι καρυότυποι που εμφανίζονται σε υπογόνιμους άνδρες είναι 47XYY και 46XX. Στον 47XYY έχουμε αζωοσπερμία αλλά και νορμοζωοσπερμία (φυσιολογικό σπέρμα), ενώ στον 46XX έχουμε αζωοσπερμία εξαιτίας της έλλειψης του μακρού βραχίονα του χρωμοσώματος Y (Mau-Holzmann, 2005; Krausz *et al.*, 2018).

Όταν 2 ακροκεντρικά χρωμοσώματα συγχωνεύονται, χάνουν τμήμα των βραχιόνων τους. Αυτές οι αλλαγές ονομάζονται μετατοπίσεις Robertsonian και δεν είναι πολύ συχνές, αλλά εμφανίζονται πιο συχνά σε υπογόνιμους άνδρες (De Braekeleer *et al.*, 1991). Η αμοιβαία ανταλλαγή χρωμοσωμικών τμημάτων μεταξύ μη ομόλογων χρωμοσωμάτων ονομάζεται αμοιβαία μετατόπιση. Συνήθως δεν προκαλεί παθολογικές καταστάσεις στον φορέα, αλλά έχει συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες υπογονιμότητας. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ετερόζυγα άτομα, όπου το πολυδύναμο κύτταρο που δημιουργείται στη φάση της μείωσης I δε παράγει εναλλακτικό χρωμοσωμικό προσανατολισμό στη φάση της μετάφασης II (Hassold *et al.*, 2007; Huang and Zhou, 2021).

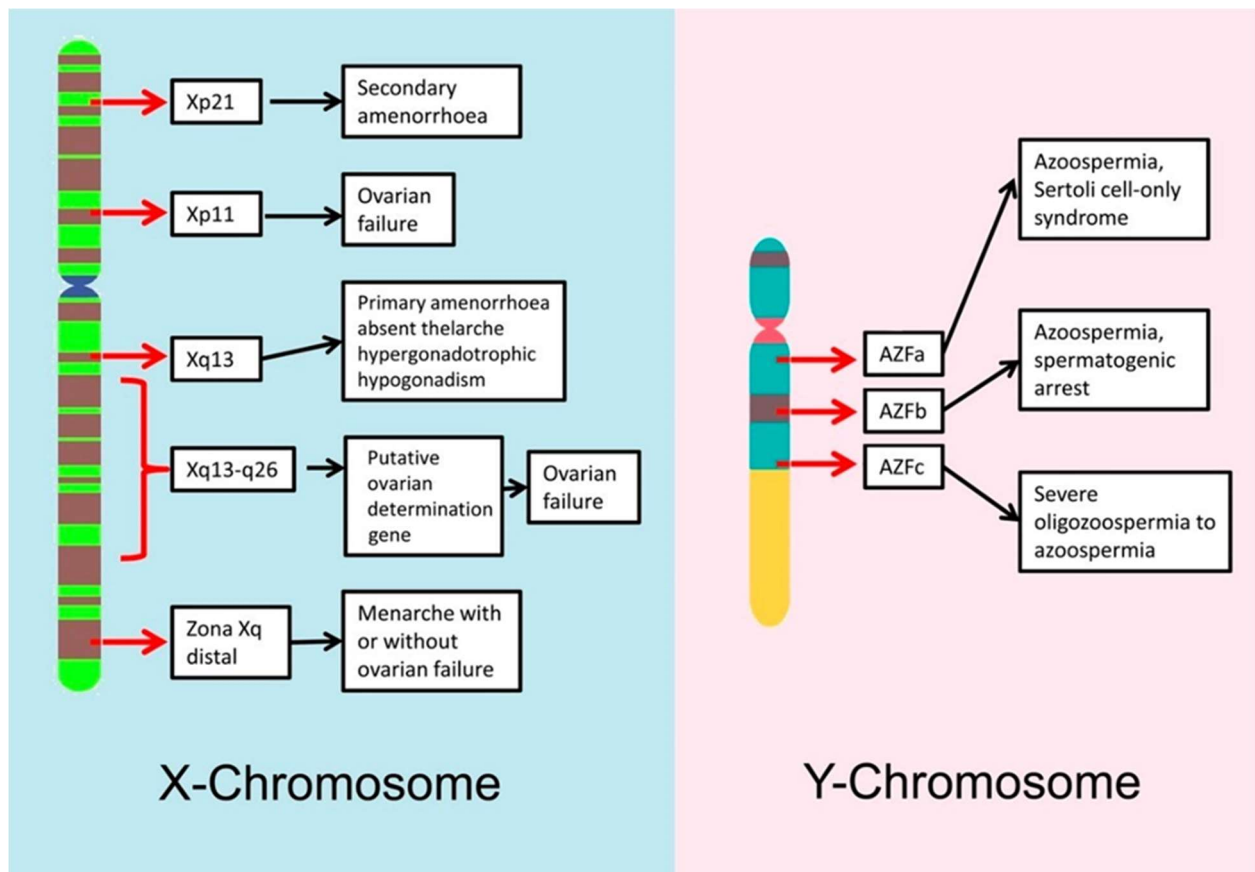
Μια άλλη περίπτωση, όχι και τόσο συχνή, είναι οι σύνθετες χρωμοσωμικές αναδιατάξεις (CCRs), όπου δημιουργούνται δομικές εκτροπές και περιλαμβάνουν τουλάχιστον τρία χρωμοσώματα με τρία ή και περισσότερα χρωμοσωμικά σημεία θραύσης. Σε αυτή τη περίπτωση προκαλούνται ανωμαλίες διαχωρισμού των παραγώγων χρωμοσωμάτων με μειωτικές αποτυχίες κατά την αντίστοιχη φάση (Madan, 2012; Escudero *et al.*, 2008; Madan, 2013). Ο ταυτόχρονος σχηματισμός πολλαπλών χρωμοσωμικών αναδιατάξεων, ονομάζεται χρωμοθρυψία. Εμφανίζεται συνήθως στη πατρική

βλαστική σειρά και συσχετίζεται με αναπτυξιακές διαταραχές (Kloosterman *et al.*, 2011; Fukami *et al.*, 2017).

Στα χρωμοσώματα Y μπορούν να προκύψουν μικρές ελλείψεις και να δημιουργηθούν χρωμοσωμικές διαγραφές, που περιλαμβάνουν γονίδια. Τα μικροελλείματα έχουν πιο συχνή παρουσία σε ολιγοσπερμικούς και αζωοσπερμικούς άνδρες (Fukami *et al.*, 2017; Colaco *et al.*, 2018). Η ανδρική υπογονιμότητα σχετίζεται περισσότερο με τα μικροελλείματα που παρατηρούνται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος Y (Yq). Η περιοχή (AZF) ονομάζεται περιοχή παράγοντα αζωοσπερμίας και περιέχει 14 γονίδια που έχουν σχέση με τη φυσιολογική παραγωγή των σπερματοζωαρίων (Krausz, 2018). Η περιοχή AZF διαχωρίζεται σε τρία μέρη, τη περιοχή AZFa, την AZFb και την AZFc. Μπορούν να συμβούν διαγραφές σε διαφορετικά τμήματα της περιοχής AZF, με αποτέλεσμα να προκύπτει διαφορετικός βαθμός υπογονιμότητας, με εύρος από αζωοσπερμία έως νορμοζωοσπερμία. Οι διαγραφές που γίνονται στη περιοχή AZFa περιλαμβάνουν δύο σημαντικά γονίδια (USP9Y, DBY) και σχετίζονται με το σύνδρομο Sertoli cell only, το οποίο χαρακτηρίζεται από απλασία των γεννητικών κυττάρων στα σπερματικά σωληνάρια. Έτσι προκύπτει πλήρης απουσία σπερματοζωαρίων. Οι διαγραφές στη περιοχή AZFb οδηγούν σε διακοπή της σπερματογένεσης στη φάση των πρωτογενών σπερματοκυττάρων (Εικόνα 9) (Foresta *et al.*, 2001; Vogt, 2005; Huang and Zhou, 2021).

Οι άνδρες που παρουσιάζουν μικροελλείματα Yq, κληρονομούν την ίδια μικροέλλειψη στους αρσενικούς απογόνους, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης διαφορετικών επιπέδων ανευπλοειδιών (Colaco *et al.*, 2018).

Όποια μόνιμη αλλαγή προκύπτει στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων, θεωρείται γονιδιακή μετάλλαξη. Οι σημειακές γονιδιακές μεταλλάξεις περιλαμβάνουν την αντικατάσταση και τη προσθήκη ή διαγραφή μεμονωμένων ή περισσότερων βάσεων. Κάποιες γονιδιακές μεταλλάξεις σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα (Ferlin *et al.*, 2007; O'Flynn *et al.*, 2010; Huang and Zhou, 2021). Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη διαμεμβρανική αγωγιμότητα της κυστικής ίνωσης, προκαλούν κυστική ίνωση και συγγενή αμφοτέρη απουσία σπερματικού πόρου, με αποτέλεσμα να προκύπτει αποφρακτική αζωοσπερμία. Υπάρχουν θεραπείες που μπορούν να υποβληθούν οι άνδρες για να διορθώσουν το πρόβλημα αυτό, αλλά θα πρέπει η γυναίκα να μην είναι φορέας της ίδιας μετάλλαξης (Stuppia *et al.*, 2005; Tamburino *et al.*, 2008; Huang and Zhou, 2021).



Εικόνα 9. Επισκόπηση των κύριων περιοχών στα φυλετικά χρωμοσώματα, όπου τα μικροελλείμματα σχετίζονται άμεσα με την υπογονιμότητα (Garcia-Rodriguez *et al.*, 2019) [CC BY 4.0](#)

Η διαδικασία της σπερματογένεσης εξαρτάται και από το γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων. Τα προβλήματα που δημιουργούνται από τις μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο, έχουν ως αποτέλεσμα το σύνδρομο αντίστασης ανδρογόνων (AIS), που έχει σχέση με διαφορετικό βαθμό υπογονιμότητας, όπως ασθενοζωοσπερμία ή ολιγοζωοσπερμία (Ferlin *et al.*, 2006; Cardona *et al.*, 2020).

Η κατάσταση, όπου οι όρχεις δε κατεβαίνουν σωστά στο όσχεο, ονομάζεται κρυπορχία. Είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστεί εγκαίρως, καθώς μπορεί να προκληθεί στειρότητα λόγω των υψηλών θερμοκρασιών του όσχεου. Η κρυπορχία συνδέεται με τις μεταλλάξεις δύο γονιδίων. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον ινσουλινοειδή παράγοντα 3, ένα μέλος της οικογένειας ορμονών οι οποίες παράγονται από τα κύτταρα Leydig και το γονίδιο του υποδοχέα 8 που περιέχει πρωτεΐνη G πλούσια σε λευκίνη (Bogatcheva *et al.*, 2005; Cardona *et al.*, 2020).

Το σύνδρομο Turner - 45X, είναι το πιο συχνό που παρουσιάζεται στις υπογόνιμες γυναίκες και προκύπτει από αναδιάταξη του γονιδιώματος. Η εγκυμοσύνη φορέων του συνδρόμου Turner είναι σπάνιο να ολοκληρωθεί, καθώς οι γυναίκες δεν έχουν δευτερογενή σεξουαλικά χαρακτηριστικά (σωστή κατανομή σωματικού λίπους, τριχοφυΐα, φωνή,

ανάπτυξη στήθους, ανάπτυξη γεννητικών οργάνων) και έχουν μικρή μήτρα (Tarani *et al.*, 1998; Gardner *et al.*, 2012).

Οι γυναίκες με σύνδρομο 47XXX έχουν φυσιολογικό φαινότυπο και αυτή η χρωμοσωμική ανωμαλία σχετίζεται με τη πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Εδώ υπάρχει η ιδιαιτερότητα ότι παράγουν φυσιολογικά ωάρια με ένα μόνο X χρωμόσωμα, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος παθολογικών απογόνων (Mau-Holzmann, 2005; Gardner *et al.*, 2012).

Οι αυτοσωμικές χρωμοσωμικές μετατοπίσεις που περιλαμβάνουν το X χρωμόσωμα στις γυναίκες, σχετίζονται με μια τυχαία αδρανοποίηση X χρωμοσώματος. Έτσι, το αυτοσωμικό χρωμόσωμα (Xt) παραμένει ενεργό έπειτα από τη σίγαση του X και το φυσιολογικό χρωμόσωμα (Xn) αδρανοποιείται. Αυτή η κατάσταση στην αυτοσωμική περιοχή του Xt να παραμένει ενεργή. Αν δε συνέβαινε αυτό, το αποτέλεσμα θα ήταν θανατηφόρο. Αυτού του είδους η μετατόπιση έχει ως αποτέλεσμα φυσιολογικούς φαινότυπους και χαρακτηρίζεται ως ισορροπημένη. Έχει σχέση όμως, με τη γυναικεία υπογονιμότητα σε ποσοστό περίπου 50% και τη γοναδική δυσγενεσία (Ευρύ φάσμα γενετικών και γοναδικών ανωμαλιών) (Waters *et al.*, 2001).

Η γυναικεία και ανδρική υπογονιμότητα έχουν παρόμοιους γονιδιακούς μηχανισμούς, αλλά η γυναικεία υπογονιμότητα είναι συνήθως χαμηλότερη από την ανδρική. Αυτό συμβαίνει λόγω των μειωτικών διαδικασιών του ωαρίου, όπου παράγεται χαμηλός αριθμός γαμετών. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που οδηγούν σε γυναικεία στειρότητα. Όταν συμβεί μετάλλαξη στο γονίδιο HOXA13 διαταράσσεται η ανάπτυξη της μήτρας και ως αποτέλεσμα έχουμε επαναλαμβανόμενες αποβολές (Mortlock *et al.*, 1997; Cardona *et al.*, 2020). Οι γυναίκες που έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο GALT, παρουσιάζουν σε ποσοστό περίπου 67% πρόωρη ανεπάρκεια των ωοθηκών (Forges *et al.*, 2003; Cardona *et al.*, 2020). Οι γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με την ορμονική ρύθμιση των ανδρών και των γυναικών έχουν ως αποτέλεσμα διαφορετικά επίπεδα υπογονιμότητας (Layman, 2002; Cardona *et al.*, 2020).

Η εμφάνιση βλαβών στο γενετικό υλικό των σπερματοζωαρίων όταν είναι στη φάση της εκσπερμάτισης οφείλεται σε τρεις παράγοντες. Ο πρώτος είναι η ελαττωματική συμπύκνωση χρωματίνης όταν γίνεται η σπερματογένεση, ο δεύτερος είναι η εμφάνιση ανεπιτυχών αποπτωτικών διαδικασιών και ο τρίτος είναι η εμφάνιση οξειδωτικού στρες (Marcon *et al.*, 2004; Sakkas *et al.*, 2002; Agarwal *et al.*, 2003; Cardona *et al.*, 2020). Έχει πλέον επιβεβαιωθεί ότι οι άνδρες με ελαττωματικό DNA σπερματοζωαρίων παρουσιάζουν σε υψηλά επίπεδα στειρότητα. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτή τη παθολογική κατάσταση εξαρτώνται από την ηλικία, την περίοδο αποχής του άνδρα, την έκθεση σε επιβλαβείς περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως χημικές ουσίες, υψηλές θερμοκρασίες και ακτινοβολία, διάφορες λοιμώξεις, καρκίνο ακόμα και κίρρωση (Castilla *et al.*, 2010; Cardona *et al.*, 2020). Σε περίπτωση που ένα ωάριο γονιμοποιηθεί από ένα

σπερματοζώριο με DNA βλάβη, επηρεάζεται η ποιότητα ανάπτυξης του εμβρύου (Simon *et al.*, 2017).

Το ωάριο φαίνεται ότι είναι λιγότερο ευαίσθητο από το σπερματοζώριο σε εξωγενείς παράγοντες. Έρευνες έδειξαν ότι ο υψηλότερος κίνδυνος βλάβης DNA του ωαρίου είναι στη περίοδο της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Δηλαδή κατά τη διάρκεια του εμβρυϊκού σταδίου στη πρόφαση I και κατά την ώριμη ζωή στη φάση της μείωσης II στο προωορρηκτικό στάδιο της εμμήνου ρύσεως (Zenzes, 2000; Cardona *et al.*, 2020).

Η σύνδεση πρωτεϊνών πλούσιων σε αργινίνη (πρωταμίνες - PRM) γίνεται κατά τη τελευταία φάση της σπερματογένεσης. Σε εκείνη τη περίοδο περίπου το 80% των ιστονών αντικαθίστανται από πρωταμίνες, ώστε ο πυρήνας του σπερματοζωαρίου να συμπυκνωθεί. Αυτή η διαδικασία είναι πολύ σημαντική, παρόλα αυτά υπάρχει κίνδυνος να προκληθούν αλλοιώσεις στην ποιότητα του σπέρματος ή και δημιουργία ελαττωματικού DNA. Όταν οι ιστόνες αντικαθίστανται από πρωταμίνες, δημιουργούνται κενά στο DNA λόγω της δραστηριότητας της τοποϊσομεράσης II (TOPO2), η οποία έχει την ικανότητα να χαλαρώνει τη δομή του DNA. Αυτά τα κενά πρέπει να επιδιορθωθούν σωστά πριν την ολοκλήρωση της σπερματογένεσης, αλλιώς θα εμφανιστούν στα ώριμα σπερματοζώρια σαν κατακερματισμένο DNA (Carrell *et al.*, 2007; Aoki *et al.*, 2005; Cardona *et al.*, 2020).

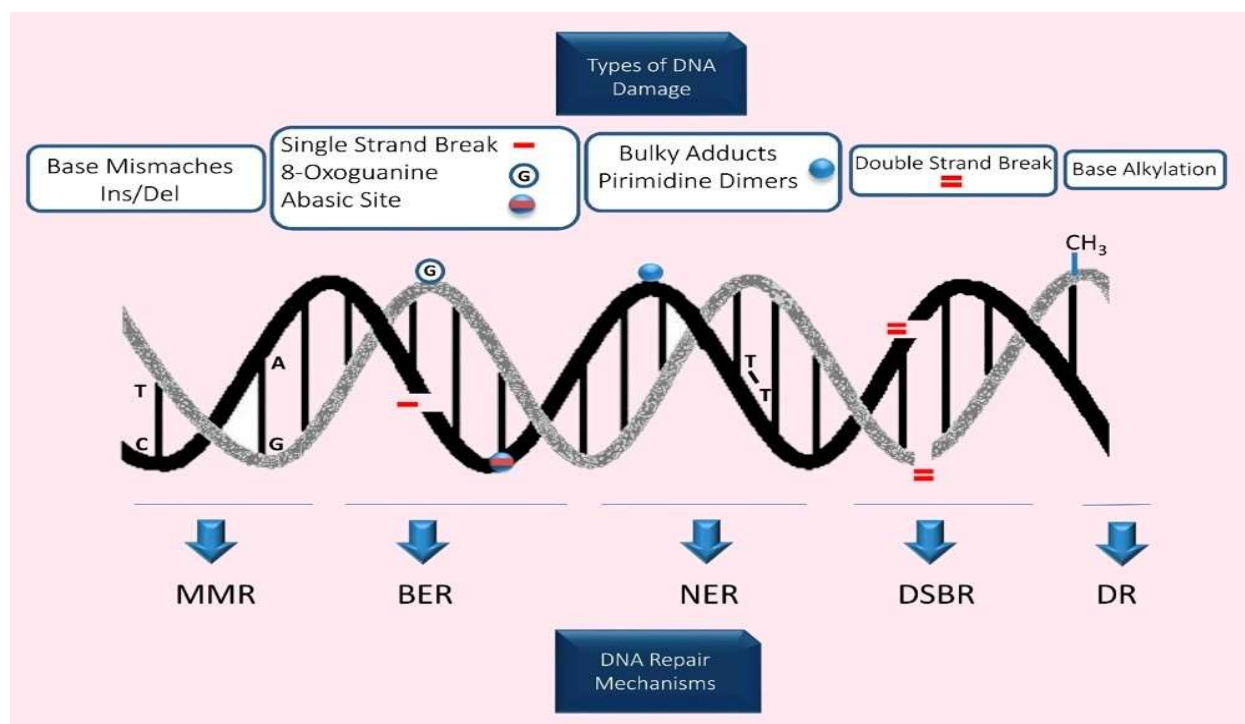
Η αναλογία των πρωταμινών (PRM) που αντικαθιστούν τις ιστόνες πρέπει να είναι σταθερή. Αν η αναλογία στο κλάσμα PRM1/PRM2 δεν είναι κοντά στο 1, συνήθως προκαλούνται βλάβες στο DNA λόγω ανώμαλης γονιδιωματικής αποτύπωσης που σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα. Η PRM2 παράγει λιγότερους δυσουλφιδικούς δεσμούς από την PRM1, λόγω των χαμηλότερων επιπέδων κυστεΐνης που έχει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το DNA να είναι πιο επιρρεπές σε εξωτερικούς παράγοντες (Aoki *et al.*, 2006; De Mateo *et al.*, 2009; Torregrosa *et al.*, 2006; Rajender *et al.*, 2011; Cardona *et al.*, 2020).

Τα κύτταρα Sertoli είναι υπεύθυνα για τη μετάβαση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων από τη μίτωση στη μείωση. Αυτό συμβαίνει την περίοδο της σπερματογένεσης και έτσι φιλτράρονται τα γεννητικά κύτταρα. Περίπου το 60% των γεννητικών κυττάρων απορρίπτονται μέσω της απόπτωσης. Κάποια γεννητικά κύτταρα έχουν μερικώς κατακερματισμένο DNA, αλλά μπορούν να ωριμάσουν και να μετατραπούν σε λειτουργικά σπερματοζώρια. Στη φάση της εκσπερμάτισης υπάρχουν σπερματοζώρια που έχουν υψηλά επίπεδα κατακερματισμένου DNA. Σε αυτά τα σπερματοζώρια δεν έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία της απόπτωσης, καθώς ο πυρήνας βρίσκεται σε διαφορετικό διαμέρισμα από τα μιτοχόνδρια. Παρόλα αυτά η μορφολογία αυτών των σπερματοζωαρίων μπορεί να είναι φυσιολογική (Sakkas *et al.*, 1999; Sakkas *et al.*, 2004; Park and Pang, 2021).

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS - Reactive Oxygen Species) είναι μόρια που δημιουργούνται από ατελή άτομα οξυγόνου και μπορούν να αντιδράσουν με μεγάλη

ποικιλία βιομορίων (Lavranos *et al.*, 2012; Park and Pang, 2021). Είναι υποπροϊόντα μεταβολισμού οξυγόνου κατά το κυτταρικό μεταβολισμό, τα οποία σε σωστή συγκέντρωση, είναι απαραίτητα για κάποιες κυτταρικές διαδικασίες και λειτουργίες. Στη περίπτωση όμως που τα επίπεδα των ROS είναι πάνω από το επιτρεπτό όριο, παρουσιάζεται αδυναμία εξουδετέρωσης του αμυντικού αντιοξειδωτικού συστήματος του κυττάρου. Έτσι μπορεί να προκύψει αναστολή ή ενεργοποίηση ενζύμων, υπεροξειδωση λιπιδίων και βλάβες στο DNA (Ohno *et al.*, 2014; Park and Pang, 2021). Η γουανίνη (G) είναι η πιο ευαίσθητη από τις βάσεις του DNA στην οξείδωση. Όταν οξειδώνεται έχει τη μορφή 8-oxoG και κατά την αντιγραφή του DNA οδηγεί σε μεταλλάξεις μετάπτωσης G σε T (γουανίνη σε θυμίνη) και A σε C (αδενίνη σε κυτοσίνη) (Ohno *et al.*, 2014; Park and Pang, 2021). Η 8-oxoG θεωρείται δείκτης του οξειδωτικού στρες. Υπάρχει ένα ένζυμο, η DNA γλυκοσυλάση (OGG1), που λειτουργεί επιδιορθωτικά απομακρύνοντας την 8-oxoG. Άλλοι μηχανισμοί δημιουργίας της 8-oxoG είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία. Επίσης η λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων φαίνεται να μειώνει ή ακόμα και να καταστέλλει τα επίπεδα οξειδωτικού στρες, βελτιώνοντας ποιοτικά το σπέρμα, τα ωάρια και κατ' επέκταση να αυξάνει τις επιτυχείς εγκυμοσύνες (Agarwal *et al.*, 2014; Park and Pang, 2021).

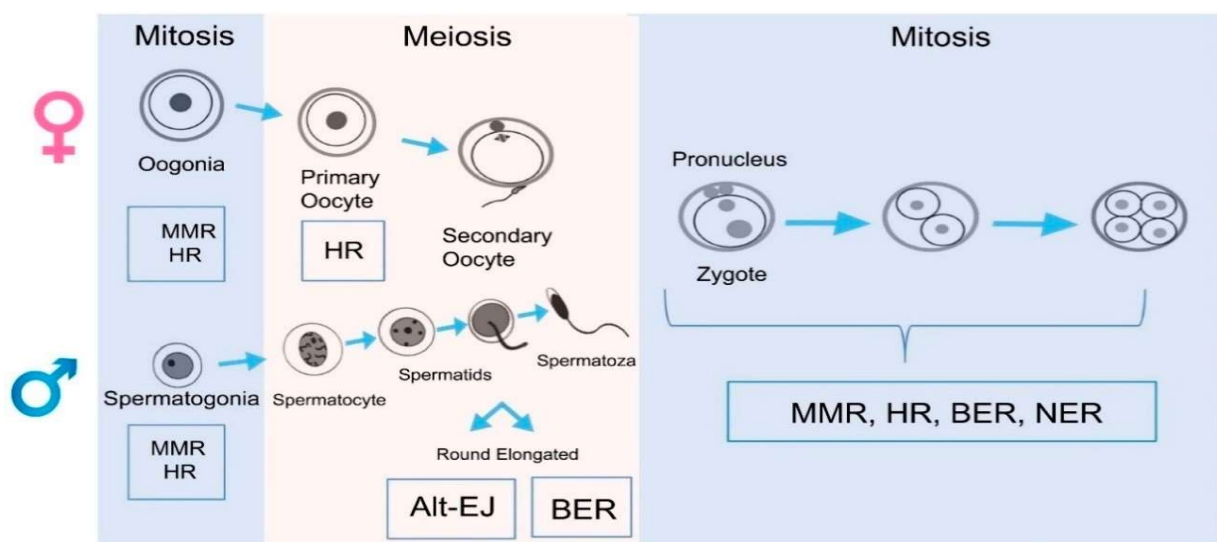
Τα θραύσματα του DNA, που παρατηρούνται στα σπερματοζώαρια διαιρούνται σε δύο κατηγορίες, της μονής αλυσίδας (SSB – Single Strand Break) και της δίκλωνης αλυσίδας (DSB – Double Strand Break) (Mc Kelvey *et al.*, 1993; Fairbairn *et al.*, 1995; Carusillo and Mussolino, 2020).



Εικόνα 10. Τύποι DNA βλάβης και μηχανισμοί επιδιόρθωσης αυτών (Garcia-Rodriguez *et al.*, 2019) [CC BY 4.0](#)

Τα κύτταρα εμφανίζουν μηχανισμούς επιδιόρθωσης των διαφόρων λαθών του DNA, που προκύπτουν κατά την αντιγραφή. Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης λαθών DNA των κυττάρων είναι οι εξής: α) επιδιόρθωση εκτομής νουκλεοτιδίων (NER – Nucleotide Excision Repair), β) επιδιόρθωση αναντιστοιχίας (MMR – MisMatch Repair), γ) επιδιόρθωση εκτομής βάσης (BER – Base Excision Repair), δ) ομόλογος ανασυνδυασμός (HR – Homologous Recombination) και ε) μη ομόλογη τελική ένωση (NHEJ – Non Homologous End Joining) (Εικόνα 10, Εικόνα 11) (Garcia-Rodriguez *et al.*, 2019).

Ο NER είναι ένας μηχανισμός που επιδιορθώνει μεγάλη ποικιλία βλαβών DNA, που στρεβλώνουν την έλικα και τους διασταυρούμενους συνδέσμους, οι οποίες προκύπτουν από έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Nouspikel *et al.*, 2002; Carusillo and Mussolino, 2020). Ο MMR εξαλείφει τις αναντιστοιχίες στο DNA που δημιουργούνται από λάθη στην αντιγραφή του DNA. Βοηθάει επίσης και στην αποκατάσταση οξειδωτικών βλαβών και στη διατήρηση επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών (Skinner *et al.*, 2005; Karran, 1996; Carusillo and Mussolino, 2020). Ο BER επιδιορθώνει μικρές αλλοιώσεις DNA που επηρεάζουν τον ένα κλώνο του DNA και δεν επηρεάζουν τη δομή της διπλής έλικας του DNA. Δεν επιτρέπει την ενσωμάτωση ουρακίλης (U) και οξειδωμένων βάσεων ενώ οι βλάβες αφαιρούνται, με το συμπληρωματικό κλώνο να χρησιμοποιείται σαν οδηγός για την αναπλήρωση του κενού (Wilson *et al.*, 2007; Almeida *et al.*, 2007; Carusillo and Mussolino, 2020). Ο HR είναι μηχανισμός που ενεργοποιείται στη διάρκεια της μείωσης και χρησιμοποιείται και για την επιδιόρθωση DSBs, αλλά και για τους διασταυρούμενους δεσμούς DNA των δύο κλώνων. Ο μηχανισμός NHEJ επιδιορθώνει τις βλάβες DSBs και προκαλεί ενδέσεις και διαγραφές (Εικόνα 11) (Ceccaldi *et al.*, 2016).



Εικόνα 11. Οι πρωτογενείς μηχανισμοί επιδιόρθωσης DNA, που εμφανίζονται στα στάδια της παραγωγής γαμετών (Garcia-Rodriguez *et al.*, 2019) [CC BY 4.0](#)

4.2. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η Επιγενετική είναι ο όρος που δόθηκε στο επιστημονικό πεδίο της βιολογίας, ο οποίος ασχολείται με την αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος και του γονιδιώματος. Η επιγενετική αναφέρεται σε αλλαγές της γονιδιακής έκφρασης που δεν οφείλονται σε αλλαγή της γονιδιακής αλληλουχίας και ορισμένες φορές μπορεί να κληρονομηθούν. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις μεταβάλλουν την προσβασιμότητα του DNA και τη δομή της χρωματίνης με αποτέλεσμα να ρυθμίζεται η γονιδιακή έκφραση. Οι βασικοί μηχανισμοί επιγενετικής είναι η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση ιστονών και τα ρυθμιστικά RNA. Όταν οι μηχανισμοί της επιγενετικής αφορούν γεννητικά κύτταρα ή σωματικά κύτταρα του εμβρύου, τότε συμμετέχουν στη κυτταρική διαφοροποίηση και ανάπτυξη του οργανισμού. Η ενεργοποίηση τους μπορεί να γίνει από εξωγενείς παράγοντες και να προκύψει τροποποίηση φαινότυπου ή εμφάνιση παθολογικού φαινότυπου. Η ρύθμιση των γονιδίων, τα οποία αδρανοποιούνται κατά τη διαφοροποίηση, εξαρτώνται άμεσα από τον επιγενετικό προγραμματισμό. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες, καθώς και με τις περιβαλλοντικές συνθήκες που εκτίθεται ένας οργανισμός (Orstavik, 2009; Butler, 2009; Feinberg, 2007; Wu *et al.*, 2023).

Κυτταρικοί τύποι με διαφορετικά χαρακτηριστικά περιέχουν μοτίβα σιωπηλών και εκφρασμένων γονιδίων. Ο καθορισμός αυτών των διαδικασιών γίνεται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης. Μέσω των κυτταρικών διαιρέσεων κληρονομούνται οι γενετικές πληροφορίες στα νέα κύτταρα. Κάθε κύτταρο περιλαμβάνει περιορισμένο ποσοστό του συνόλου των πληροφοριών ενός οργανισμού. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί ρυθμίζουν τη πρόσβαση στις γενετικές πληροφορίες του γονιδιώματος ενός οργανισμού. Επιγενετικές τροποποιήσεις συμβαίνουν και στα σωματικά κύτταρα ενηλίκων, με συνέπεια την τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης, με ιδιαίτερο ρόλο στους μηχανισμούς καρκινογένεσης. Ο βασικότερος μηχανισμός επιγενετικού προγραμματισμού είναι η μεθυλίωση του DNA (Yoder *et al.*, 1997; Wu *et al.*, 2023).

Η βασική δομική μονάδα της χρωματίνης είναι τα νουκλεοσώματα. Το νουκλεόσωμα δημιουργείται από γονιδιωματικό DNA το οποίο περιελίσσεται γύρω από ικρίωματα οκταμερούς ιστομών. Τα αμινοξέα στις άκρες των ιστονών (NH₂) μπορούν να τροποποιηθούν με πολλούς τρόπους. Κάποιοι από αυτούς περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση λυσίνης και αργινίνης, ακετυλίωση λυσίνης, φωσφορυλίωση τυροσίνης, σερίνης και θρεονίνης, συμπύκνωση και ουβικοϋτινοποίηση της λυσίνης (Jenuwein *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2023). Οι τροποποιήσεις των ιστονών επηρεάζουν το φορτίο και τη δομή της χρωματίνης, σε «κλειστή» και «ανοικτή» δομή. Η κλειστή δομή είναι μεταγραφικά ανενεργή, καθώς οι μεταγραφικοί παράγοντες δεν έχουν πρόσβαση στους υποκινητές των γονιδίων για επαγωγή της μεταγραφής (Handoko *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2023).

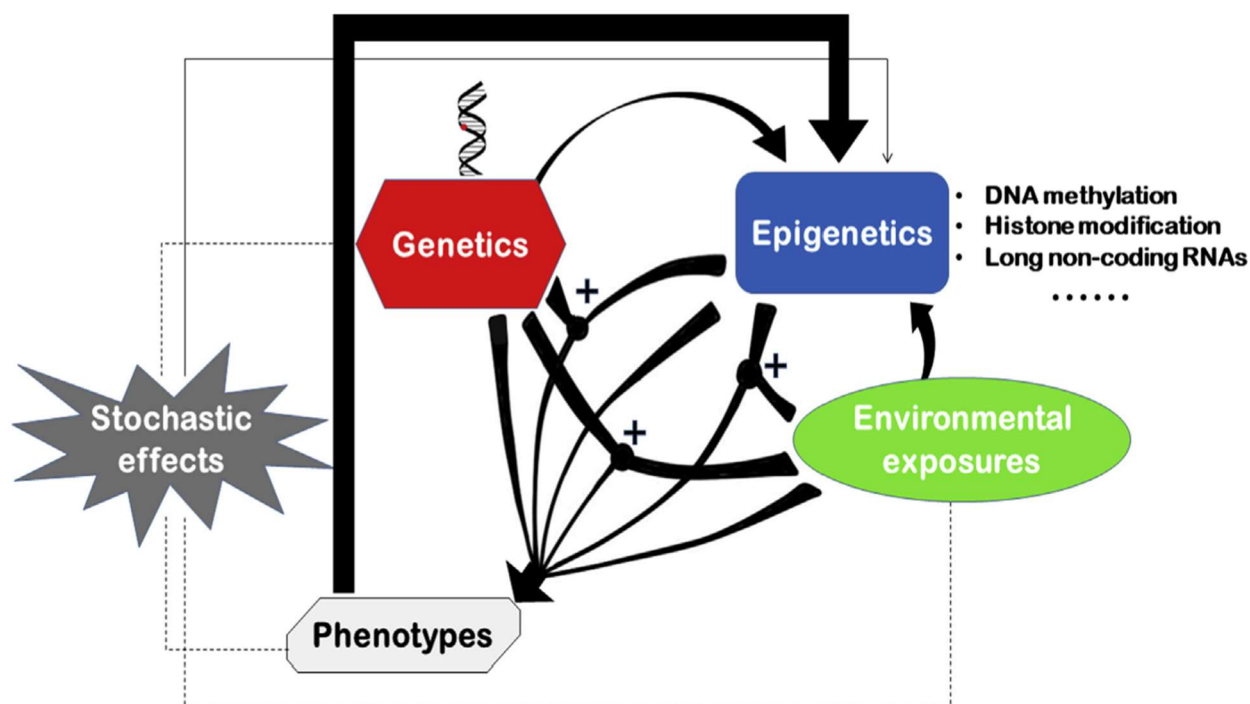
Η τεχνολογική εξέλιξη στην αλληλούχιση γονιδιώματος οδήγησε στην αποκρυπτογράφηση των «σκοτεινών περιοχών» του γονιδιώματος, οι οποίες παλαιότερα

θεωρούνταν άνευ σημασίας. Αυτές οι περιοχές αποτελούνται κυρίως από γονίδια με αντίστοιχα μη κωδικοποιημένα RNA. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα microRNA (miRNA), τα μικρά πυρηνισκικά RNA (snRNA) και τα μακρά μη κωδικοποιημένα RNA (lncRNA). Αυτού του είδους τα RNA έχουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση και καταστολή της μεταγραφής και μετάφρασης σε πρωτεΐνες (Majid *et al.*, 2010; Lafontaine *et al.*, 1998; Jeon *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023).

4.2.1. ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ

Η μεθυλίωση του DNA είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός επιγενετικού προγραμματισμού. Παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του οργανισμού και λαμβάνει μέρος σε πολλές κυτταρικές διεργασίες που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση, τη καταστολή γονιδίων, τη διατήρηση σταθερότητας του γονιδιώματος, την εξισορόπηση του χρωμοσώματος X και τη ρύθμιση των αποτυπωμένων γονιδίων. Πιο συγκεκριμένα, είναι η προσθήκη μεθυλομάδας ($-CH_3$) στο 5' άνδρακα του πυριμιδινικού δακτυλίου της κυτοσίνης. Έτσι σχηματίζεται η λεγόμενη 5^η βάση (5-mC). Η μεθυλίωση του DNA εμφανίζεται σε συμμετρικά δινουκλεοτίδια, όπου έχουμε χαμηλή παρουσία CpG και προκύπτει απαμίνωση των 5-mC σε θυμιδίνες. Το μεθυλιωμένο τμήμα CpG δημιουργείται από νησίδες CpG, που είναι τμήματα DNA αποτελούμενα από επαναλήψεις G και C, τα οποία δεν είναι μεθυλιωμένα (Weber *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2023). Το 70% των γονιδιακών υποκινητών περίπου, αποτελούν στόχους μεθυλίωσης (Illingworth *et al.*, 2010). Επίσης έχει παρατηρηθεί μεθυλίωση του DNA σε τμήματα, στα οποία δεν υπάρχουν CpG νησίδες. Αυτό παρατηρήθηκε σε ωάρια, εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα και σε κάποιους τύπους εγκεφαλικών κυττάρων (Εικόνα 12) (Lister *et al.*, 2009, 2013; Ichiyanagi *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2023).

Οι μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNMTs) είναι ένζυμα που καταλύουν τη μεταφοράς μίας μεθυλομάδας από το δότη μεθυλίου S-αδενοσυλ-μεθειονίνη (SAM) στη πέμπτη θέση των κατάλοιπων δακτυλίου των κυτοσινών. Υπάρχουν διάφορα μοντέλα μεθυλίωσης του DNA που καθορίζονται από τις de novo μεθυλοτρανσφεράσες DNA DNMT3a και DNMT3b. Παρατηρήθηκε ότι η έκφραση τους ή οι απώλειες τους σε διάφορες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσουν μεθυλίωση που οδηγεί σε διαφοροποίηση των γαμετών, σε εμβρυϊκό επαναπρογραμματισμό, ακόμα και θνησιμότητα προγεννητική ή μεταγεννητική (Okano *et al.*, 1999; Kaneda *et al.*, 2004; Bourc'h *et al.*, 2001; Bourc'h and Bestor, 2004; Wu *et al.*, 2023). Υπάρχει και η DNMT3l, η οποία σε συνεργασία με τις DNMT3a και DNMT3b λαμβάνει μέρος σε κάποιες διαδικασίες μεθυλίωσης που σχετίζονται με τη δημιουργία των γεννητικών κυττάρων (Okano *et al.*, 1999; Kaneda *et al.*, 2004; Bourc'h *et al.*, 2001; Bourc'h and Bestor, 2004; Wu *et al.*, 2023).



Εικόνα 12. Οι αλληλεπιδράσεις της γενετικής, επιγενετικής και των περιβαλλοντικών εκθέσεων στην εκδήλωση παθολογικών φαινοτύπων (Jin *et al.*, 2018) [CC BY 4.0](#)

Το μοντέλο μεθυλίωσης του DNA διατηρείται κατά τη διάρκεια αντιγραφής του DNA με τη μεσολάβηση της DNMT1. Η DNMT1 αναγνωρίζει και επαναφέρει το πρότυπο μεθυλίωσης με το πέρας της αντιγραφής και της μίτωσης (Kishikawa *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 2023).

Το μήκος και η πυκνότητα των νησίδων C-G επηρεάζουν το ποσοστό της μεθυλίωσης. Η μεθυλίωση στους υποκινητές των γονιδίων οδηγεί σε καταστολή της μεταγραφής και σίγαση του γονιδίου (Weber *et al.*, 2007; Meissner *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2023).

Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν υπομεθυλίωση σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες κοντά στις κεντρομεριδιακές περιοχές των χρωμοσωμάτων, προκαλώντας αστάθεια. Η υπομεθυλίωση έχει συσχετισθεί με ενεργοποίηση ογκογονιδίων (Qu *et al.*, 1999; Kanai *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2023). Άνδρωποι με υπομεθυλίωση παρουσιάζουν ανοσοανεπάρκεια, κεντροσωματική αστάθεια και δυσμορφισμό προσώπου ICF (Immunodeficiency, Centromeric instability and Facial dysmorphism). Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν γίνεται αρκετή συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων στη φάση της μίτωσης, προκύπτουν θραύσεις των αδελφών χρωματίδων και των χρωμοσωμάτων και διαγραφές ολόκληρου του χρωμοσωμικού βραχίονα (Hansen *et al.*, 1999; Wu *et al.*, 2023).

Κατά τη γονιμοποίηση και τη σύντηξη των γαμετών γίνεται επιγενετικός επαναπρογραμματισμός που είναι σημαντικός για τη πορεία της γονιδιακής έκφρασης. Το ζυγωτό υφίσταται σημαντική απομεθυλίωση μέχρι τη κυτταρική φάση της σύνδεσης (S)

(Okoe *et al.*, 2014; Smith *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2023). Ο επαναπρογραμματισμός στις περιπτώσεις εμβρυϊκής εμφύτευσης διαφέρει από αυτόν που αναφέρθηκε νωρίτερα. Αυτό συμβαίνει γιατί η απομεθυλίωση έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά στα αρσενικά και τα θηλυκά γονιδιώματα. Παρατηρείται διαφορετική σύσταση της χρωματίνης, καθώς το DNA του σπερματοζωαρίου διαμορφώνεται γύρω από πρωταμίνες και όχι ιστόνες και το τελικό αποτέλεσμα της απομεθυλίωσης είναι σε υψηλά ποσοστά. Η μεθυλίωση του DNA σε αποτυπωμένα τμήματα διατηρείται στο έμβρυο, μεταφέροντας τα τμήματα μεθυλίωσης από το γονέα στον απόγονο (Hammoud *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2023).

4.2.2. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΙΣΤΟΝΩΝ

Οι κύριες τροποποιήσεις των ιστονών είναι η μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση και η ουβικουϊτινοποίηση. Οι ιστόνες μεθυλιώνονται στα άκρα τους που υπάρχουν κατάλοιπα αμινοξέων αργινίνης, λυσίνης και ιστιδίνης. Στις ιστόνες H2A, H3 και H4 έχει παρατηρηθεί μεθυλίωση, διμεθυλίωση και τριμεθυλίωση. Τα κατάλοιπα λυσίνης στις άκρες των ιστονών μεθυλιώνονται από τα ένζυμα που έχουν SET αλληλουχίες (MLL1, SET1, SET7/9, G9a), ενώ τα σφαιρικά τμήματα των ιστονών μεθυλιώνονται από ένζυμα που ανήκουν στις ομάδες DOT1. Κάποιες πρωτεϊνικές μεθυλοτρανσφεράσες (PRMT) παρατηρήθηκε ότι μεθυλιώνουν τα κατάλοιπα αργινίνης στις ιστόνες. Οι PRMT14 και PRMT16 έχουν καταλυτικό ρόλο στη μονή και ασύμμετρη διμεθυλίωση. Η PRMT5 καταλύει τη μονομετρική και συμμετρική διμεθυλίωση στα κατάλοιπα αργινίνης των ιστονών (Bedford *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2023).

Αρκετές κυτταρικές λειτουργίες σχετίζονται με τη μεθυλίωση των ιστονών. Παρατηρήθηκε ότι στην αντιγραφή, τη μεταγραφή του DNA, στην επιδιόρθωση του DNA, στο σχηματισμό ετεροχρωματίνης και στον κυτταρικό επαναπρογραμματισμό λαμβάνουν χώρα διεργασίες μεθυλίωσης των ιστονών. Η μεταγραφή διευκολύνεται από τη τριμεθυλίωση της H3K4 (λυσίνη 4 της ιστόνης 3), καθώς βοηθάει στην στρατολόγηση του συμπλόκου RNA πολυμεράσης II (Pekowska *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023). Η τριμεθυλίωση της H3K27 αποτελεί καταστολέα της μεταγραφής, με αποτέλεσμα οι δυο τροποποιήσεις να αλληλοεξουδετερώνονται (Kim *et al.*, 2013). Τα μεγάλα τμήματα μεθυλιωμένης χρωματίνης με H3K27 έχουν συνήθως μικρότερα τμήματα μεθυλιωμένων περιοχών H3K4, με αποτέλεσμα να προκύπτει καταστολή των γονιδίων ανάπτυξης. Το σύμπλοκο PRC2 έχει τη δυνατότητα να καταστέλλει αρκετά γονίδια που σχετίζονται με διάφορες διεργασίες του οργανισμού, λόγω της μεθυλίωσης της H3K27 και της EED-EZH2 (Ezhkova *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023). Επίσης παρατηρήθηκε ότι η μεθυλίωση της H3K36 έχει καταλυτικό ρόλο στην ενεργοποίηση της γονιδιακής έκφρασης, καθώς αποτρέπει την δραστηριότητα της μεθυλιωμένης H3K27. Υπάρχουν και κάποιες άλλες περιπτώσεις μεθυλίωσης ιστονών όπως της H4K20me1 η οποία σχετίζεται με την ενεργοποίηση του μεταγραφικού μηχανισμού, οι H4K20me2 και H4K20me3 οι οποίες σχετίζονται με την

απόκριση σε βλάβες του DNA και τη σταθερότητα του γονιδιώματος (Yuan *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023).

Η μεθυλίωση λυσινών στο σφαιρικό τμήμα ιστονών, σχετίζεται με την αντιγραφή του DNA. Η μεθυλιωμένη H3K56 αποτελεί το κύριο τμήμα σύνδεσης της χρωματίνης για το PCNA πριν τη διαδικασία αντιγραφής. Σε περίπτωση που διαταραχτεί, προκύπτει εξασθένιση της αντιγραφής του DNA (Yu *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2023).

Στις μεθυλάσες λυσίνης ανήκουν τα ένζυμα LSD1 ενώ, στις απομεθυλάσες τα ένζυμα JHDM2a και JHDM2b. Το ένζυμο JMJD6 ανήκει επίσης στις απομεθυλάσες και απομεθυλώνει την ιστόνη αργινίνης (Chang *et al.*, 2007; Kooistra *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2023).

Μια άλλη διαδικασία τροποποίησης της ιστόνης είναι η ακετυλίωση και γίνεται στην Ε-αμινομάδα των κατάλοιπων λυσίνης. Παρατηρήθηκε ότι η ακετυλίωση των ιστονών προκαλεί χαλάρωση στη συμπυκνωμένη δομή της ετεροχρωματίνης. Επίσης έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις άπο-ακετυλίωσης ιστόνης σε σύμπλοκα μεταγραφικής καταστολής. Η ακετυλίωση ιστόνης με τη στρατολόγηση συμπλόκων αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης επηρεάζει τη διαδικασία της μεταγραφής και τη συμπύκνωση της χρωματίνης (Hassan *et al.*, 2002; Panchenko *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2023).

Μια άλλη διαδικασία όπου προκύπτει τροποποίηση ιστονών είναι η φωσφορυλίωση των καταλοίπων σερίνης, θρεονίνης και τυροσίνης. Αυτοί οι μηχανισμοί λαμβάνουν μέρος στην επιδιόρθωση βλαβών του DNA, στη συμπύκνωση της χρωματίνης και στη διαδικασία της μεταγραφής (Jakob *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023).

Υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί τροποποίησης ιστονών που εντοπίζονται στις άκρες των ιστονών και ο ρόλος τους επηρεάζει την επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Κάποιοι από αυτούς είναι η ADP-ριβοζυλίωση, βιοτινυλίωση, O-GlcN-ακυλίωση, προπιονυλίωση, σουμοϋλίωση και ουβικουΐτινοποίηση (Burzio *et al.*, 1979; Wu *et al.*, 2023).

4.2.3. ΠΥΘΜΙΣΤΙΚΑ RNA

Τα μη κωδικοποιητικά RNA δε μπορούν να μεταφραστούν σε πρωτεΐνες. Τα βασικότερα είναι το tRNA (μεταφορικό RNA) και το rRNA (ριβοσωμικό RNA). Επίσης υπάρχουν και τα lncRNA (μακρά μη κωδικοποιητικά RNA), miRNA (μικρά RNA), siRNA (μικρά παρεμβαλλόμενα RNA) και τα piRNA (piwi-αλληλεπιδρώντα RNA). Σε πολλές περιοχές των ευκαρυωτικών γονιδιωμάτων μπορεί να γίνει μεταγραφή lncRNAs. Η αξία τους είναι μεγάλη καθώς σχετίζονται με τη σταθεροποίηση των χρωμοσωμάτων, τη διαφοροποίηση των κυττάρων, την οργανική ανάπτυξη, ενώ επηρεάζουν την εξέλιξη διάφορων νοσημάτων (Nie *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2023).

Έχει παρατηρηθεί ότι τα lncRNAs διατηρούν μεταγραφικά σιωπηλό το ένα από τα δύο χρωμοσώματα X του θηλυκού γονιδιώματος κατά την εμβρυογένεση, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην σωστή γονιδιακή έκφραση (Jeon *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023). Οι μηχανισμοί αδρανοποίησης του χρωμοσώματος X αποτελούνται από πολύ σύνθετες διαδικασίες. Η ανώμαλη αδρανοποίηση του χρωμοσώματος X έχει συσχετισθεί με εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως θυρεοειδοπάθειες και ρευματοειδή αρθρίτιδα σε γυναίκες (Chabchoub *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2023).

Τα miRNAs και τα siRNAs έχουν την ιδιότητα να προκαλούν καταστολή της μετάφρασης mRNA και συνεπώς οδηγούν σε σίγαση των αντίστοιχων γονιδίων. Έχει παρατηρηθεί μεγάλος αριθμός miRNAs στα ανθρώπινα κύτταρα, που στοχεύουν περίπου το 60% των γονιδίων. Έχουν καταγραφεί αρκετά miRNAs τα οποία έχουν ρόλο σε φυσιολογικές διεργασίες, αλλά και σε διεργασίες που οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις, όπως καρκίνο (Castanotto *et al.*, 2009; Weinmann *et al.*, 2009; Nishi *et al.*, 2013; Takamizawa *et al.*, 2004; Wu *et al.*, 2023).

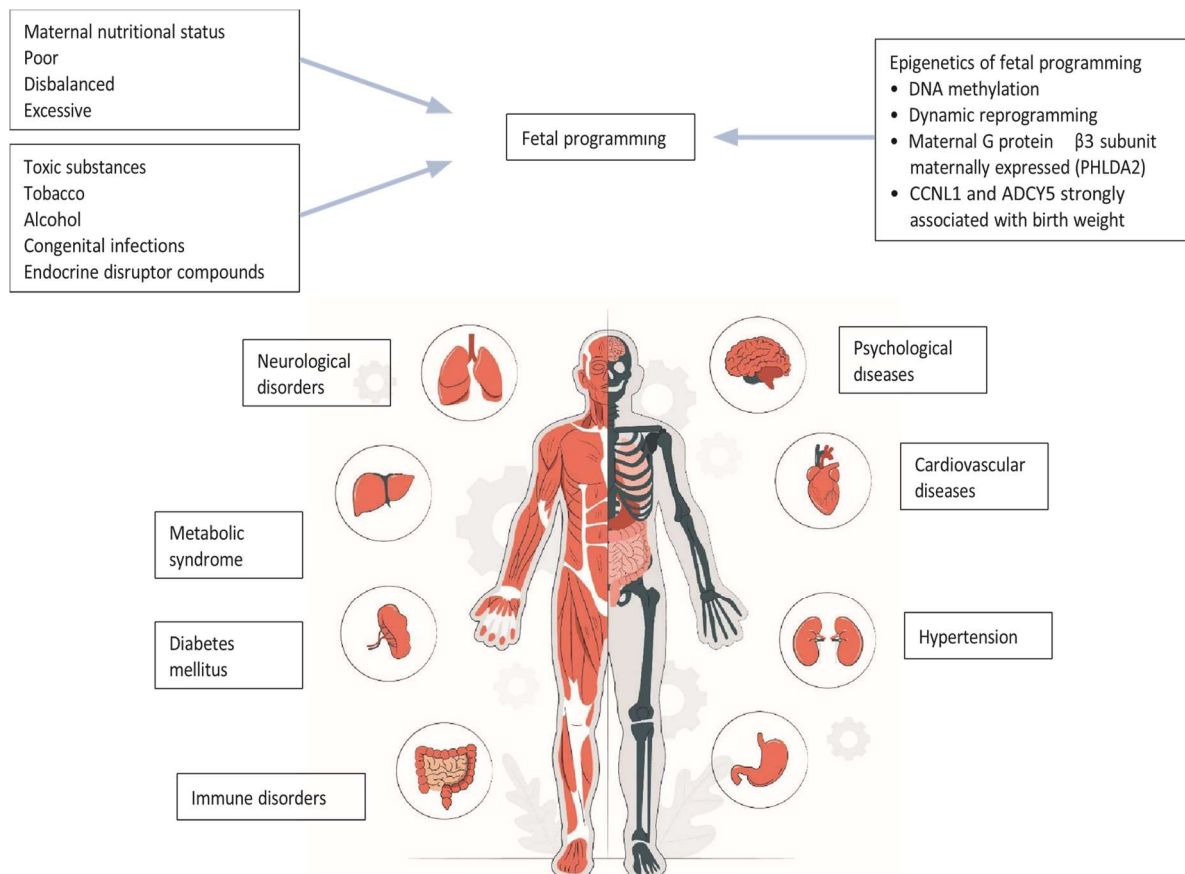
Τα siRNAs εντοπίζονται σε ωάρια και σπερματοζωάρια και έχουν την δυνατότητα να καταστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση. Η δομή τους δημιουργείται από μικρά δίκλιωνα RNAs (Song *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023).

Στα γεννητικά κύτταρα υπάρχουν οι πρωτεΐνες PIWI, οι οποίες σχετίζονται με τα piRNAs που έχουν δομή μονόκλωνων RNAs. Οι μηχανισμοί δημιουργίας τους και οι λειτουργίες τους είναι υπό διερεύνηση, αλλά φαίνεται ότι συμμετέχουν στη μεταγραφική καταστολή κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και στη μεταγραφική σίγαση μεταγεννητικά (Girard *et al.*, 2006; Reuter *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2023).

4.3. FETAL PROGRAMMING – ΕΜΒΡΥΙΚΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ

Η καταγραφή και ερμηνεία των πληροφοριών της εγκυμοσύνης, της γέννησης και της ανάπτυξης του νεογνού, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ποικιλομορφία στο μέγεθος, τη συμπεριφορά και τα χαρακτηριστικά των νεογνών. Επίσης, κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής πορείας, κάποιες ευπάθειες ή και ασθένειες του οργανισμού, έχουν προκαθοριστεί από τη σύλληψη ή την ενδομήτρια ανάπτυξη. Έτσι λοιπόν, έπειτα από επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν, σχετιζόμενες με διάφορες ασθένειες και άλλες αναπτυξιακές μεταβολές, ο ορισμός που δόθηκε σε αυτό τον επιστημονικό τομέα ονομάστηκε εμβρυϊκός προγραμματισμός (fetal programming). Κατά την εμβρυϊκή φάση γίνεται ο βασικός προγραμματισμός της φυσιολογίας του οργανισμού. Όταν διαταράσσεται έντονα η εγκυμοσύνη και η ήπια πορεία ανάπτυξης του εμβρύου, η εξέλιξη της ωρίμανσης μπορεί να οδηγηθεί σε παθολογική κατεύθυνση, με αποτέλεσμα να έχουμε μελλοντικά, εμφάνιση παθολογικού φαινοτύπου, κατά την ενήλικη ζωή (Barker *et al.*, 1995; Öztürk and Türker, 2021).

Ο «προγραμματισμός» που σχετίζεται με τη μεταγεννητική ζωή, συμβαίνει κατά την εμβρυϊκή φάση. Οι καλές συνθήκες διαβίωσης της μητέρας και η περιβαλλοντική επίδραση κατά την εγκυμοσύνη, έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και άλλων οργάνων του εμβρύου. Επίσης η διατροφή της εγκύου παίζει κρίσιμο ρόλο στις μεταβολές της ανάπτυξης του εμβρύου, καθώς πιθανός υποσιτισμός ή υπερσιτισμός της, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση παχυσαρκίας, αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη και διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις (Εικόνα 13) (Murphy *et al.*, 2006; Öztürk and Türker, 2021).



Εικόνα 13. Επίδραση παραγόντων στον εμβρυϊκό προγραμματισμό και συσχέτιση με διαταραχές στον άνθρωπο (Öztürk and Türker, 2021) [CC BY 3.0](#)

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και εξέλιξη διάφορων συστημάτων, όπως του θύμου αδένος, των νευρώνων, των ενδοκρινικών και ανοσολογικών διεργασιών και των διαδικασιών απόπτωσης. Η προσαρμογή και η συνεχή διαφοροποίηση σε τέτοιου είδους μηχανισμούς και διεργασίες, οδηγούν σε διαφοροποιήσεις της ανάπτυξης του βρέφους. Έτσι, καταλαβαίνουμε πόσο σημαντικό ρόλο παίζουν οι εξωγενείς παράγοντες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για το έμβρυο, άλλα και μεταγεννητικά στην ανάπτυξη του βρέφους. Μελέτες έδειξαν, ότι διάφορες αλλεργικές ευαισθησίες

μπορούν να προβλεφθούν από το εμβρυϊκό στάδιο. Πιθανές αλλεργίες σε τρόφιμα, δερματικές διαταραχές και αναπνευστικές υπερευσαιδησίες (άσθμα) φαίνεται να προκύπτουν από πρωτεΐνες και αλλεργιογόνα, που διαπερνούν το πλακούντα κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Επίσης, υπάρχει συσχετισμός με εξωγενείς παράγοντες, που μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε πρόωρο τοκετό (Warner *et al.*, 2000; Öztürk and Türker, 2021).

Η προγεννητική προέλευση ενός αναπτυξιακού προσανατολισμού είναι πολύ σημαντική για τη συλλογή πληροφοριών ώστε να αξιολογηθούν οι διάφορες αναπτυξιακές διαδικασίες. Η έκθεση ενός εμβρύου σε ορμόνες που σχετίζονται με την αναπαραγωγή οδηγεί στη διαφοροποίηση της ανατομίας των γεννητικών οργάνων και του εγκεφαλικού ιστού. Μελλοντικά αυτά τα χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με τη κοινωνική και πολιτιστική επίδραση θα διαμορφώσουν τη συμπεριφορά και τη φυσιολογία του ατόμου (Berenbaum, 2006; Öztürk and Türker, 2021).

Ο κυριότερος παράγοντας που έχει επίδραση στο έμβρυο, είναι η μεταφορά θρεπτικών και μη ουσιών από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Έτσι λοιπόν η διατροφή, η έκθεση σε τοξικές ουσίες και ο τρόπος ζωής της μητέρας, διαμορφώνει το πεδίο που θα δομηθεί η ανάπτυξη του εμβρύου, η μελλοντική ποιότητα υγείας του νεογέννητου, αλλά και η υγεία του κατά την ενήλικη ζωή. Η έλλειψη θρεπτικών συστατικών κατά τη προγεννητική περίοδο επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τις ανοσολογικές λειτουργίες. Ένα παράδειγμα είναι η χορήγηση σιδήρου κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ώστε να ενισχυθεί το έμβρυο με τα απαραίτητα επίπεδα σιδήρου μέσω του πλακούντα, καθώς μεταγεννητικά η απορρόφηση σιδήρου μέσω του θηλασμού δεν είναι αρκετή και υπάρχει ο κίνδυνος να εμφανιστεί σιδηροπενική αναιμία σε ηλικία από 4 έως 8 μηνών (Rao and Georgieff, 2002; Öztürk and Türker, 2021). Επίσης, το άγχος της μητέρας μπορεί να οδηγήσει σε βρεφική αναιμία και κατ' επέκταση να επηρεάσει την φυσιολογική εγκεφαλική ανάπτυξη του εμβρύου καθώς ο σίδηρος συμμετέχει στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και της μυελίνης των νευρών. Σε μεγαλύτερα παιδιά που είχαν ιστορικό αναιμίας παρατηρήθηκε μειωμένη γνωστική ικανότητα και σχολική απόδοση. Παρατηρήθηκε ακόμα, ότι εγκυμονούσες που βίωσαν στρεσογόνες καταστάσεις, γέννησαν βρέφη τα οποία είχαν μειωμένα κινητικά αντανεκλαστικά, οπτικό αποπροσανατολισμό και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Lozoff *et al.*, 2006; Öztürk and Türker, 2021).

Η χορήγηση φαρμάκων στις γυναίκες κατά τη περίοδο της εγκυμοσύνης πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, καθώς φάρμακα όπως η δεξαμεθαζόνη μπορεί να προκαλέσει επαναπρογραμματισμό σε πολλά συστήματα του εμβρύου. Υπάρχει η πιθανότητα να διαφοροποιηθούν τα ρυθμιστικά στοιχεία του άξονα του υποθαλάμου υπόφυσης επινεφριδίων και να προκύψει διαταραχή στην ορμονική παραγωγή και λειτουργία (Matthews, 2000; Seckl, 1997; Öztürk and Türker, 2021).

Τα πρώιμα γεγονότα της ζωής μπορούν να προκαλέσουν νευρολογικές διαφοροποιήσεις. Έντονα περιστατικά και βιώματα μπορούν να είναι αποτέλεσμα νευρικών βλαβών που επηρεάζουν τη παρεγκεφαλίδα και το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου. Η ωρίμανση των οδών των νευροδιαβιβαστών και των νευρώνων νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης και σεροτονίνης που συνδέουν το μεσεγκέφαλο με τον πρόσθιο εγκέφαλο, έχουν σχέση με τη συναισθηματική και νευροκινητική διαμόρφωση στη μελλοντική ζωή. Οι μελλοντικές μητέρες πρέπει να γνωρίζουν και να υιοθετούν ένα υγιή τρόπο ζωής και διατροφής (Van den Hove *et al.*, 2005; Öztürk and Türker, 2021).

5. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ – ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

5.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχουν την αρνητική ιδιότητα να επηρεάζουν τα συστήματα ορμονών, με αποτέλεσμα να προκαλούν αρνητικές επιδράσεις στην ανάπτυξη, την αναπαραγωγή, στο νευρικό σύστημα και να διαταράσσουν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Είναι χημικές ουσίες που βρίσκονται σε καταναλωτικά προϊόντα όπως πλαστικά είδη, δοχεία τροφίμων, απορρυπαντικά, καλλυντικά, τρόφιμα και φυτοφάρμακα. Χημικές ουσίες που αποτελούν ενδοκρινικούς διαταράκτες, συναντάμε και στο περιβάλλον. Οι παθολογικές καταστάσεις που παρουσιάζονται από την επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών, περιλαμβάνουν τη μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης και αναπαραγωγής, την κλιμάκωση της παχυσαρκίας, του διαβήτη, της ενδομητρίωσης και κάποιων μορφών καρκίνου (National Institute of Environmental Health Science, 2010; Ahn and Jeung, 2023).

Οι κυριότεροι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι η δυσφαινόλη – Α (BPA), οι φθαλικές ενώσεις (DEHPs) και οι αλκυλοφαινόλες (NPs). Οι έρευνες που έχουν γίνει για αυτές τις χημικές ουσίες και τα παράγωγά τους έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι προκαλούν διαταραχή του αναπαραγωγικού συστήματος, επηρεάζουν τους μηχανισμούς ανάπτυξης και αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, καθώς και της διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος (Moggs *et al.*, 2005; Ahn and Jeung, 2023).

Μία από τις κύριες οδούς έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες είναι και μέσω της κατανάλωσης τροφής. Σε έρευνα που έγινε στις Η.Π.Α, 32 δείγματα τροφίμων που ελέγχθηκαν από τρεις αλυσίδες σούπερ μάρκετ βρέθηκε ότι περιείχαν πολυβρωμοδιφαινυλεστέρες (PBDEs). Τα προϊόντα που είχαν PBDEs ήταν κυρίως γαλακτοκομικά, κρέας και ψάρια (Schechter *et al.*, 2004; Cichna-Marklet *et al.*, 2012; Ahn and Jeung, 2023).

Επίσης παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός προϊόντων οικιακής χρήσης που περιέχουν ενδοκρινικούς διαταράκτες και σε συνδυασμό με το κακό αερισμό των εσωτερικών χώρων των κτηρίων αποτελούν σημαντικό παράγοντα έκθεσης σε τέτοιου είδους χημικές ουσίες (Charles *et al.*, 2009). Η είσοδος στον οργανισμό και η συσσώρευση των ενδοκρινικών διαταρακτών μπορεί να γίνει από διαφορετικές οδούς. Η έκθεση σε φθαλικές ενώσεις (DEHPs) έχει συσχετισθεί με το άσθμα στα παιδιά. Οι αλκυλοφαινόλες (NPs) μπορούν να παραχθούν φυσικά, βιομηχανικά ή και μέσω της αποικοδόμησης στο περιβάλλον των αιδοξυλιωμένων αλκυλοφαινολών. Υλικά που περιέχουν τέτοιου είδους χημικές ουσίες χρησιμοποιούνται για εφαρμογή σε επιφάνειες (Sharpe *et al.*, 2004; Bertelsen *et al.*, 2013; Soares *et al.*, 2008; Ahn and Jeung, 2023). Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες προκαλούν αρνητικές επιπτώσεις στους ιστούς και πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι οι νεφροί, το

ήπαρ και οι όρχεις έχουν αυξημένη ευαισθησία σε αυτούς (Siu *et al.*, 2009; Ahn and Jeung, 2023).

Έπειτα από την επιβεβαίωση ότι οι ενδοκρινικοί διαταράκτες επηρεάζουν σημαντικά την υγεία, γίνεται συνεχής προσπάθεια να μειωθεί η παραγωγή και η χρήση τους. Σε κάποια προϊόντα αναγράφεται ότι έχουν χρησιμοποιηθεί τέτοιου είδους χημικές ουσίες. Γίνεται προσπάθεια η βιομηχανική παραγωγή να επικεντρωθεί στο περιορισμό της χρήσης των ενδοκρινικών διαταρακτών και τη διαχείριση της περιβαλλοντικής ασφάλειας, από τοξικούς και επικίνδυνους παράγοντες. Ακολουθείται επίσης μια πολιτική μειωμένης χρήσης ή ακόμα και απαγόρευσης τέτοιων χημικών ουσιών, από χώρες που εφαρμόζουν τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, αλλά και από χώρες που δεν υπάγονται στους κανονισμούς του Π.Ο.Υ (Soares *et al.*, 2008; Yeo *et al.*, 2002; David *et al.*, 2009; Ahn and Jeung, 2023).

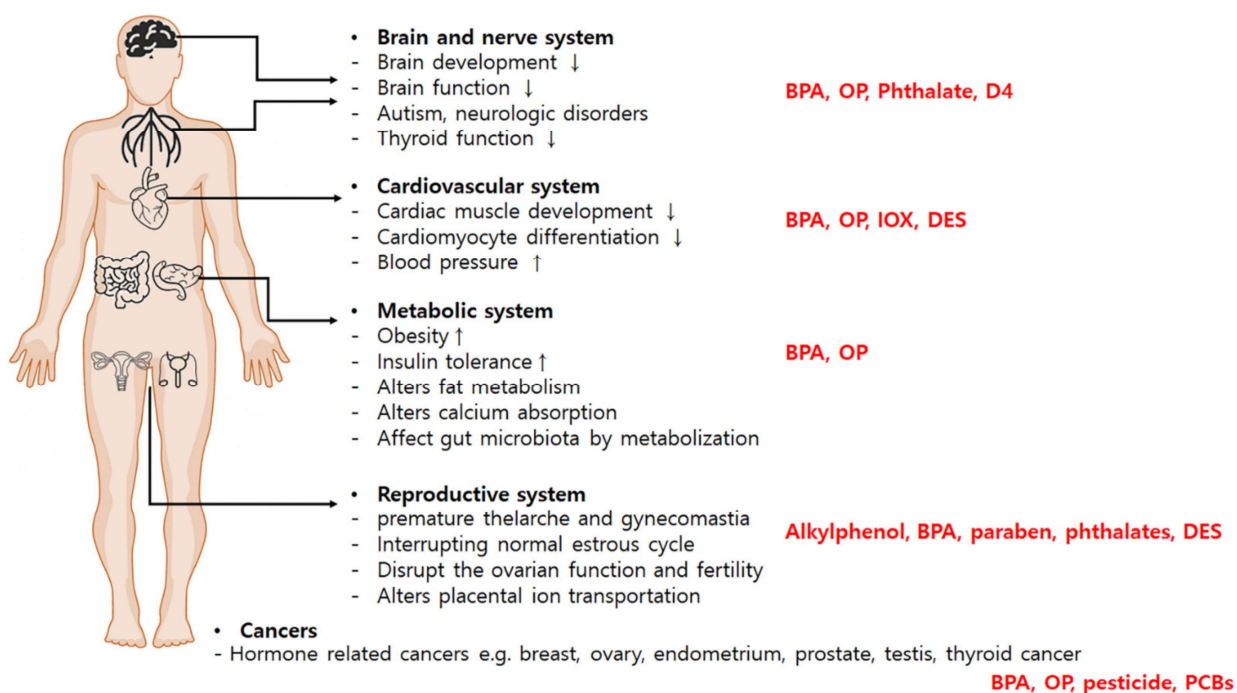
Η διαταραχή του ενδοκρινικού συστήματος μπορεί να προκύψει σε πολλά επίπεδα. Η διαδικασία της στεροειδογένεσης επηρεάζεται, καθώς προκαλείται διαταραχή ή αναστολή της ενζυμικής δράσης. Επίσης, παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού των οιστρογόνων, εξαιτίας της δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών. Η σουλφοτρανσφεράση αναστέλλεται εξαιτίας κάποιων μεταβολιτών των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (PCBs), προκαλώντας αυξημένη κυκλοφορία της οιστραδιόλης στον οργανισμό. Χαρακτηριστικός τρόπος δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών είναι η δέσμευση και ενεργοποίηση των ορμονικών υποδοχέων στον ιστό στόχο. Επίσης, μπορούν να προκληθούν διαφοροποιήσεις στην τριτοταγή δομή των ορμονικών υποδοχέων, με αποτέλεσμα να διαμορφωθεί διαφορετικός τρόπος πρόσληψης των συμπαραγόντων. Η διαδικασία αλληλεπίδρασης μεταξύ των ορμονικών υποδοχέων και των συνενεργοποιητών είναι πολύ σημαντική, καθώς επηρεάζουν τους μηχανισμούς της μεταγραφής και κατ' επέκταση την έκφραση γονιδίων (Celik *et al.*, 2008; Kester *et al.*, 2000; Déchaud *et al.*, 1999; Ahn and Jeung, 2023).

Η δράση των ενδοκρινικών διαταρακτών σε σχέση με την οιστραδιόλη, είναι από 100 έως και 1000 φορές περισσότερη. Σε συνδυασμό με την ενδογενή οιστραδιόλη η επίδραση μπορεί να αθροιστεί ή και να πολλαπλασιαστεί (Kortenkamp *et al.*, 1998; Ahn and Jeung, 2023). Επίσης, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχουν την ιδιότητα να προκαλούν μέσω κάποιων μηχανισμών τη ρύθμιση ή διαταραχή του ενδοπλασματικού δικτύου. Παρατηρήθηκε ότι η δισφαινόλη-α (BPA) και η διαιθυλοστυλβεστρόλη έπειτα από μια σειρά διαδικασιών και ενεργοποίησης μηχανισμών, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων του μαστού (Watson *et al.*, 1991; Li *et al.*, 2006; Jagadeesh *et al.*, 2006; Ahn and Jeung, 2023).

Ο μεταβολικός προγραμματισμός απορυθμίζεται από τους ενδοκρινικούς διαταράκτες. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων και αδιπογένεση, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η παχυσαρκία. Παρατηρείται αλλαγή στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ομοιόσταση των λιπιδίων και τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων.

Οι υποδοχείς των υπεροξεισωμάτων (PPARα, δ και γ) ανιχνεύουν τις λιπόφιλες ορμόνες, τα λιπαρά οξέα και τους μεταβολίτες τους, με αποτέλεσμα να διαμορφώνουν και να ελέγχουν τη μεταγραφή των γονιδίων που σχετίζονται με την παρουσία των λιπιδίων (Grün *et al.*, 2009; Ahn and Jeung, 2023).

Ο καρκίνος του προστάτη και ο καρκίνος του μαστού σχετίζονται με τους ενδοκρινικούς διαταράκτες. Επίσης, φαίνεται ότι οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στην επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών από ότι οι άνδρες και διενεργούνται έρευνες για πιθανό συσχετισμό με το καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών (Εικόνα 14) (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009; Caserta *et al.*, 2008; Ahn and Jeung, 2023).



Εικόνα 14. Οι κυριότεροι ενδοκρινικοί διαταράκτες και η επίδραση τους στην ανθρώπινη υγεία (Ahn *et al.*, 2023) [CC BY 4.0](#)

Η δυσφαινόλη – Α (BPA) έχει χημικό τύπο $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$, αποτελείται από δύο υδροξυφαινυλομάδες και έχει ως βάση τον άνθρακα. Είναι μια χημική ένωση στερεή, χωρίς χρώμα και διαλύεται σε οργανικούς διαλύτες. Η κύρια οδός έκθεσης στη BPA είναι η κατανάλωση τροφής και νερού. Χρησιμοποιείται στο πλαστικό των συσκευασιών τροφίμων ώστε να μην έρχονται σε άμεση επαφή με το δοχείο αποθήκευσης. Η ρύπανση του περιβάλλοντος από BPA γίνεται απευθείας μέσω της απόρριψης χημικών, μέσω υλικών χρήσης σε επιφάνειες (χρώματα, κονιάματα), από τις διαδικασίες ανακύκλωσης χαρτιού και άλλων υλικών, αλλά και από την απόρριψη διάφορων υλικών, που περιέχουν BPA σε υψηλές συγκεντρώσεις (πλαστικά, μεταλλικά απόβλητα, σκουπίδια) (Cichna-Markl *et al.*, 2012; U.S.Food and Drug Administration, 2010; Goodson *et al.*, 2002; Ahn and Jeung,

2023). Η BPA μιμείται τα οιστρογόνα και η επίδραση της στον οργανισμό οδηγεί σε αρνητικά αποτελέσματα κατά το διάστημα των αναπτυξιακών σταδίων του εμβρύου και μεταγεννητικά στην ενηλικίωση. Επίσης, σχετίζεται με τη παχυσαρκία, με νευρολογικές παθήσεις, αναπαραγωγικά και ορμονικά προβλήματα, παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, καρδιακές παθήσεις, ακόμα και καρκίνο (Health Canada, 2009; Rezg *et al.*, 2014; Ahn and Jeung, 2023). Σε εμβρυϊκά νεφρικά κύτταρα που εκτέθηκαν σε BPA, παρατηρήθηκε διαφορετική γονιδιακή έκφραση. Σε εμβρυϊκά κύτταρα ινοβλαστών ακροποσθίας, εντοπίστηκαν γονίδια στα οποία είχε διαφοροποιηθεί η ρύθμιση τους. Το αποτέλεσμα σε αυτά τα νεογνά ήταν να εμφανίσουν υποσπαδία, που ανήκει στις συγγενείς ανωμαλίες (Yin *et al.*, 2014; Qin *et al.*, 2012; Ahn and Jeung, 2023).

Ο DEHP είναι ο διεστέρας του φθαλικού οξέος και της διακλαδισμένης αλυσίδας 2-αιθυλεξανόλης. Ο χημικός τύπος του είναι $C_6H_4(C_8H_{17}COO)_2$. Έχει χαμηλό κόστος και η χρήση του γίνεται για πλαστικοποίηση αντικειμένων πολυβινυλοχλωριδίου (PCV). Απορροφάται από το νερό, τα τρόφιμα και κυρίως από τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Υπολογίζεται ότι παράγονται ετησίως τρία δισεκατομμύρια κιλά DEHP (Peter *et al.*, 2007; Sharman *et al.*, 1994; Ahn and Jeung, 2023). Ο DEHP σχετίζεται με αναπτυξιακά προβλήματα, καρδιολογικές παθήσεις, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά έχουν υψηλή έκθεση σε φθαλικές ενώσεις καθώς η στοματική συμπεριφορά τους αυξάνει τα επίπεδα έκθεσης (Swan *et al.*, 2008; Sathyanarayana *et al.*, 2008; Desvergne *et al.*, 2009; Ahn and Jeung, 2023). Οι φθαλικοί εστέρες αναστέλλουν τη δράση της τεστοστερόνης στους όρχεις. Παρατηρήθηκε αλλαγή στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις των όρχεων, ακόμα και καρκίνο (Helal *et al.*, 2014; Klinefelter *et al.*, 2012). Επίσης οι φθαλικοί εστέρες προκαλούν οξειδωτικό στρες και συσχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις (You *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2013; Ahn and Jeung, 2023).

Τα NPs ονομάζονται αλκυλοφαινόλες και χρησιμοποιούνται στη παρασκευή απορρυπαντικών πλυντηρίων για ρούχα και πιάτα, για παρασκευή γαλακτωματοποιητών και διαλυτών, αλλά και για αντιοξειδωτικά λιπαντικών ελαίων. Επίσης χρησιμοποιούνται στη παρασκευή χρωμάτων, φυτοφαρμάκων και πλαστικών. Έχουν και αυτά παρόμοια δράση με τα οιστρογόνα δρώντας ως ενδοκρινικοί διαταράκτες, καθώς δεσμεύουν τους υποδοχείς των οιστρογόνων και αναστέλλουν τη λειτουργία των φυσικών οιστρογόνων (Soares *et al.*, 2008; Ahn and Jeung, 2023). Έπειτα από έρευνες που έγιναν, παρατηρήθηκε ότι τα NPs σχετίζονται με επίδραση στους όρχεις και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η έκθεση σε NPs προκάλεσε αλλαγή της έκφρασης στο γονίδιο DNMT3, που είναι απαραίτητο για τη δημιουργία προτύπων μεθυλίωσης του DNA κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, προκαλώντας ανοσοεπάρκεια, κεντρομερική αστάθεια και δυσμορφισμό προσώπου (Ajj *et al.*, 2013; Viré *et al.*, 2006; Wijmenga *et al.*, 2000; Ahn and Jeung, 2023). Επίσης παρατηρήθηκε αλλαγή της έκφρασης των miRNAs, με αποτέλεσμα να διαφοροποιηθούν γονίδια που σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο, τη μορφολογία των

κυττάρων, την αλληλεπίδραση και σηματοδότηση μεταξύ των κυττάρων, την κυτταρική οργάνωση και επικοινωνία, αλλά και το κυτταρικό θάνατο (Choi *et al.*, 2011; Yan *et al.*, 1998; Gorla-Bajszczak *et al.*, 1999; Ahn and Jeung, 2023).

5.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

Τα βαρέα μέταλλα που βρίσκονται στο περιβάλλον και αποτελούν τους κυριότερους ρύπους είναι το κάδμιο (Cd), ο υδράργυρος (Hg), ο μόλυβδος (Pb) και το αρσενικό (As). Η έκθεση κατά τη προγεννητική περίοδο μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα, καθώς αυξάνει το κίνδυνο διαφοροποίησης των μηχανισμών που ενεργοποιούν και οργανώνουν τις μοριακές ρυθμίσεις του οργανισμού. Τα βαρέα μέταλλα ευθύνονται για παθολογικές καταστάσεις του νευρικού συστήματος, αναπτυξιακά προβλήματα, οργανικές διαταραχές, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ακόμα και για καρκίνο (Cardenas *et al.*, 2015; Mitra *et al.*, 2022).

Το κάδμιο χρησιμοποιείται σε πολλά βιομηχανικά προϊόντα όπως στη παρασκευή μπαταριών, χρωμάτων και λιπασμάτων. Στο περιβάλλον εντοπίζεται στο νερό και στο έδαφος λόγω της ρίψης τοξικών λυμάτων από τη βιομηχανική επεξεργασία και παραγωγή. Η διατροφή επίσης αποτελεί βασική αιτία έκθεσης, καθώς σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, κάποια θαλασσινά και εντόσθια παρατηρούνται υψηλά επίπεδα καδμίου. Το κάπνισμα είναι μια συνήθεια ακόμα, που αποτελεί έκθεση στο κάδμιο. Οι κυριότερες βλάβες που προκαλούνται στον οργανισμό είναι νεφρικές βλάβες, παθήσεις των οστών, αναπτυξιακά προβλήματα, ακόμα και καρκίνος (Kippler *et al.*, 2012; Mitra *et al.*, 2022). Μια ομάδα γονιδίων που ρυθμίζουν τη μεταγραφή και την απόπτωση διαφοροποιήθηκαν όταν προέκυψε έκθεση σε κάδμιο (Sanders *et al.*, 2014; Mitra *et al.*, 2022). Το γονίδιο DNMT3b είχε μειωμένη έκφραση σε άτομα, τα οποία είχαν αυξημένη συγκέντρωση καδμίου στα ούρα τους (Hossain *et al.*, 2012; Mitra *et al.*, 2022). Η προγεννητική έκθεση σε κάδμιο προκαλεί επιγενετικές μεταβολές, καθώς επηρεάζει τη μεθυλίωση του DNA. Σε αγόρια παρατηρήθηκαν αλλαγές σε γονίδια που σχετίζονται με την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) ενώ σε κορίτσια παρουσιάστηκε υπερμεθυλίωση σε γονίδια που αφορούν τη μορφολογία των οστών και την ανάπτυξη διάφορων οργάνων (Kippler *et al.*, 2013; Mitra *et al.*, 2022). Ακόμα παρατηρήθηκε ότι η έκθεση σε κάδμιο κατά τη προγεννητική περίοδο προκαλεί μεθυλίωση ή υπομεθυλίωση, με αποτέλεσμα να επηρεάζονται πολλά γονίδια (ωρίμανσης λευκοκυττάρων LINE-1) και άλλες φυσιολογικές λειτουργίες (Hossain *et al.*, 2012; Sanders *et al.*, 2014; Mitra *et al.*, 2022).

Το αρσενικό βρίσκεται στο περιβάλλον σε διάφορα πετρώματα, στο χώμα, σε αερομεταφερόμενα σωματίδια και σε μολυσμένα ύδατα. Χρησιμοποιείται στη παρασκευή εντομοκτόνων και για την ενίσχυση κραμάτων βιομηχανικής χρήσης. Έχει όμως εντοπιστεί και σε ψάρια, πουλερικά, γαλακτοκομικά προϊόντα και σε κάποιες επεξεργασμένες τροφές

(δημητριακά, ρύζι και συμπληρώματα διατροφής) (Cardenas *et al.*, 2015; Mitra *et al.*, 2022). Σε περιπτώσεις χρόνιας έκθεσης σε αρσενικό, τα προβλήματα υγείας που προέκυψαν ήταν σημαντικά. Παρατηρήθηκαν παθήσεις του νευρικού συστήματος, καρδιαγγειακές παθήσεις, δερματικές αλλοιώσεις, ψυχικά νοσήματα, ακόμα και καρκίνος (Lu *et al.*, 2014; Wade *et al.*, 2015; Toraño *et al.*, 2016). Το αρσενικό προκαλεί μεταβολές της μεθυλίωσης σε πολλά γονίδια. Σε γυναίκες που εκτέθηκαν κατά την εγκυμοσύνη, παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις στον ομφάλιο λώρο (Pilsner *et al.*, 2012, Broberg *et al.*, 2014, Kile *et al.*, 2014). Όταν η έκθεση γίνεται στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα και ο κίνδυνος εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων είναι αυξημένος. Στα αγόρια η πιθανότητα να διαταραχθούν γονίδια που σχετίζονται με καρκίνο είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα κορίτσια (Vaiserman, 2015). Επίσης διαταράσσονται μηχανισμοί που ελέγχουν την αγγειογένεση του πλακούντα, την ανάπτυξη των κυττάρων του ομφαλικού αίματος, τα λευκοκύτταρα του ομφάλιου λώρου, ενώ μεταγεννητικά εμφανίζονται στα νεογνά παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το στρες και τη φλεγμονή (Remy *et al.*, 2014; Pilsner *et al.*, 2012; Fry *et al.*, 2007; Mitra *et al.*, 2022).

Ο υδράργυρος είναι ένα μέταλλο που χρησιμοποιείται σε μπαταρίες, λάμπες φθορισμού, οδοντιατρικά υλικά, θερμόμετρα και θερμοστάτες. Τα ψάρια και τα οστρακοειδή που καταναλώνονται από τους ανθρώπους έχουν υψηλά επίπεδα υδραργύρου, καθώς μέσω της βιοσυσσωρεύσης η συγκέντρωση του διατηρείται και αυξάνεται στους ιστούς τους και κατ' επέκταση στους καταναλωτές τους. Οι παθήσεις που προκαλούνται από τον υδράργυρο αφορούν νευρολογικές διαταραχές, νεφρικές και καρδιαγγειακές παθήσεις και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (Hong *et al.*, 2012; Karagas *et al.*, 2012; Park & Zheng, 2012; Mitra *et al.*, 2022). Η προγεννητική έκθεση σε υδράργυρο παρατηρήθηκε ότι προκαλεί στο έμβρυο μειωμένο πολλαπλασιασμό των νευρικών κυττάρων, σχετίζεται με διαφοροποιήσεις της μεθυλίωσης του DNA στο πλακούντα και μεταγεννητικά αλλαγές νευροσυμπεριφοράς και ανοσολογικού προφίλ (Bose *et al.*, 2012; Cardenas *et al.*, 2015).

Το μαγγάνιο ανευρίσκεται σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις στο χόμα, το νερό και τον αέρα, αλλά και σε πολλά τρόφιμα. Είναι ένα από τα μέταλλα που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του οργανισμού. Αν όμως η απορρόφηση του είναι αυξημένη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Το μαγγάνιο έχει την ιδιότητα να συσσωρεύεται στο πλακούντα κατά την εγκυμοσύνη, προκαλώντας επιγενετικές μεταβολές, με αποτέλεσμα κατά την ενήλικη ζωή να εμφανίζονται διάφορες παθολογικές καταστάσεις (σχετίζονται με την ανάπτυξη, τη νευρολογική φυσιολογία και την εμφάνιση καρκίνου) (Maccani *et al.*, 2015).

Ο μόλυβδος είναι ένα μέταλλο που έχει ευρεία χρήση σε οικοδομικές κατασκευές καθώς δε διαβρώνεται, σε μπαταρίες, ηλεκτρονικό εξοπλισμό και σε κάποια καταναλωτικά προϊόντα. Είναι δηλητηριώδες μέταλλο και η έκθεση του σε αυτό προκαλεί ανεπιθύμητες

επιδράσεις στην υγεία όπως μειωμένη ανάπτυξη του εγκεφάλου, βλάβες στους νεφρούς και διαταραχές του νευρικού συστήματος. Σε περιπτώσεις προγεννητικής έκθεσης, το νεογνό παρουσίασε μειωμένη νοημοσύνη και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Council On Environmental Health, 2016). Στα εμβρυικά βλαστικά κύτταρα (hESCs) παρατηρούνται αλλαγές στη μεθυλίωση των γονιδίων που σχετίζονται με τα νευρογενετικά μονοπάτια σηματοδότησης (Toraño *et al.*, 2016). Σε έμβρυα που εντοπίστηκε μόλυνση στο αίμα του ομφάλιου λώρου, το γονίδιο LINE-1 και το στοιχείο Alu (μικρά τμήματα επαναλαμβανόμενου DNA) εμφάνισαν υπομεθυλίωση (Wright *et al.*, 2010; Tran & Miyake, 2017). Η έκθεση στους άνδρες προκαλεί υπομεθυλίωση του γονιδίου LINE-1 και στις γυναίκες υπομεθυλίωση του υποκινητή COLIA2 που συμμετέχει στην έναρξη της μεταγραφής (Toraño *et al.*, 2016).

Το νικέλιο χρησιμοποιείται σε μπαταρίες, ιατρικά μηχανήματα, αντικείμενα πολυτελείας (κοσμήματα και νομίσματα), χημικά όργανα και εργαλεία. Έχει καρκινογόνα επίδραση που σχετίζεται με το αναπνευστικό σύστημα. Οι φυσικοχημικές διεργασίες που προκύπτουν από την έκθεση στο νικέλιο δεν είναι απολύτως κατανοητές (Cameron *et al.*, 2011). Κάποιες έρευνες που έγιναν οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η έκθεση στο νικέλιο αυξάνει τα επίπεδα των ιστονών H3k4me3, H3K9me1 και H3K9me2 λόγω αναστολής της έκφρασης απομεθυλασών (Chervona *et al.*, 2012; Yao & Costa, 2014; Ma *et al.*, 2015; Mitra *et al.*, 2022).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξέλιξη της ανθρώπινης υγείας προκαθορίζεται από παράγοντες προγεννητικούς και μεταγεννητικούς. Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι που είναι φυσικής προέλευσης και προέρχονται από ανθρώπινη δραστηριότητα αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και συνήθως μετά από τις φυσικοχημικές διεργασίες που προκύπτουν γίνονται τοξικοί για τον ανθρώπινο οργανισμό. Οι βιομηχανικοί ρύποι και τα απόβλητα τους, οι μηχανές εσωτερικής καύσης και το καυσαέριο, δημιουργούν ένα περιβάλλον τοξικό και ανυπόφορο για τον άνθρωπο. Το σημαντικότερο πρόβλημα όμως είναι ότι δημιουργούν ένα μεγάλο ζήτημα για την υγεία καθώς οι επιπτώσεις είναι πολλές και αρνητικές. Οι χώροι εργασίας και συναδροίσεων δεν αερίζονται σωστά, τα αιωρούμενα σωματίδια ανακυκλώνονται σε χώρους πυκνής δόμησης και οι χημικές ουσίες που ερχόμαστε σε επαφή καθημερινά μέσω καταναλωτικών προϊόντων έχουν ως αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ομοιοστάση του οργανισμού και να δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για ενεργοποίηση παθολογικών μηχανισμών. Η ευρεία χρήση λιπασμάτων στα τρόφιμα, η ανεξέλεγκτη απόρριψη αποβλήτων και λυμάτων σε ύδατα και χώρους ακατάλληλους αποτελούν τεράστιο πρόβλημα διαχείρισης χημικών ουσιών που προκαλούν ορμονικές διαταραχές, υψηλά επίπεδα τοξικότητας, διαταραχές του νευρολογικού συστήματος και καρδιαγγειακά προβλήματα. Ο τρόπος ζωής, το στρες, τα έντονα βιώματα, η κακή διατροφή ή ο υποσιτισμός και το κακό περιβάλλον διαβίωσης προκαλούν αρνητικές επιπτώσεις στον οργανισμό οδηγώντας σε «σύγχρονες» παθήσεις όπως παχυσαρκία, διαβήτης και καρδιαγγειακά νοσήματα, πρόωρο τοκετό αλλά και επαναλαμβανόμενες αποβολές.

Ο προσδιορισμός της έκθεσης στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, αξιολογείται και διαχωρίζεται ανάλογα με το χρονικό διάστημα που υπάρχει επαφή της ουσίας με την εκτιδόμενη επιφάνεια, τα επίπεδα της ουσίας, τη συχνότητα έκθεσης και την οδό έκθεσης (δέρμα, εισπνοή, κατάποση ή συνδυασμός αυτών). Η τοξικοκινητική και τοξικοδυναμική φάση, αποτελούν τη περίοδο και διαδικασία κατά την οποία δρα στον οργανισμό μια ουσία επηρεάζοντας κυτταρικές, βιοχημικές και μοριακές διεργασίες ώστε να προκληθούν βλάβες στο σημείο δράσης ή στο όργανο στόχο. Ο βιομετασχηματισμός των ουσιών μετατρέπει τις ίδιες ή τους μεταβολίτες τους σε νέες ενώσεις με υδρόφιλα ή υδατοδιαλυτά χαρακτηριστικά με αποτέλεσμα οι ιδιότητες τους να γίνουν λιγότερο επιβλαβείς ή περισσότερες. Η απέκκριση των ουσιών που εισέρχονται στον οργανισμό, είναι το τελικό στάδιο διάθεσης και κατανέμεται σε νεφρικές (ούρα) και μη νεφρικές οδούς (κόπρανα, σίελο, ιδρώτας, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, μητρικό γάλα).

Οι πιο σημαντικές περίοδοι έκθεσης σε αρνητικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που θα καθορίσουν την εξέλιξη της υγείας στο μέλλον είναι η προεμβρυϊκή, η εμβρυϊκή και η νεογνική περίοδος. Σε κάθε μια από αυτές η πιθανή έκθεση σε ανεπιθύμητους παράγοντες όπως ασιτία, στρες, τοξικές ουσίες και κακές περιβαλλοντικές συνθήκες διαβίωσης μπορεί να οδηγήσουν σε εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων βραχυπρόθεσμα ή και μακροπρόθεσμα. Ο κίνδυνος να μεταβληθούν τα επιγενετικά ρυθμιστικά χαρακτηριστικά

ενός νεογνού αυξάνεται, καθώς προκύπτουν διεργασίες που αλλοιώνουν τους φυσιολογικούς μηχανισμούς (μεθυλίωση του DNA, έκφραση μη κωδικοποιητικών RNA, τροποποίηση ιστονών). Η γαμετογένεση και η διαδικασία της γονιμοποίησης είναι φάσεις κατά τις οποίες πιθανή έκθεση της μητέρας ή του πατέρα κατά τις περιόδους αυτές, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα για την υγεία του εμβρύου, ακόμα και θνησιγένεια. Η εμβρυϊκή περίοδος είναι η φάση κατά την οποία σχηματίζονται τα περισσότερα όργανα και συστήματα του εμβρύου. Έτσι διαμορφώνεται το νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό, το αναπνευστικό και άλλα. Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι πιθανή έκθεση της μητέρας σε ανεπιθύμητους παράγοντες θα αυξήσει το κίνδυνο της υγείας του εμβρύου καθώς η σύνδεση της μητέρας και του εμβρύου είναι άμεση μέσω του πλακούντα. Κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης τα επίπεδα κινδύνου για το έμβρυο διαφοροποιούνται αφού άλλου είδους κίνδυνοι υπάρχουν κατά τη σύλληψη και άλλοι στην εξέλιξη της κύησης. Με τη γέννηση ενός βρέφους, ξεκινάει η νεογνική περίοδος και η αξιολόγηση της υγείας του νεογνού. Το βάρος, το μήκος, ο χρόνος κύησης και τα ανατομικά χαρακτηριστικά, είναι οι πρώτοι «δείκτες υγείας» του νεογνού. Αναλόγως αυτών των χαρακτηριστικών υπάρχει σύνδεση με νοσήματα που μελλοντικά μπορεί να κάνουν την εμφάνιση τους. Ο θηλασμός είναι μια διαδικασία που καθορίζει διατροφικά την ανάπτυξη του βρέφους. Είναι παράγοντας προστασίας από λοιμώξεις, και δημιουργεί το πρώτο ανοσοποιητικό «τείχος» του βρέφους. Επομένως, η μητέρα θα πρέπει να αποφύγει πιθανή έκθεση σε ανεπιθύμητους παράγοντες καθώς το μητρικό γάλα μπορεί να μεταφέρει τοξικούς παράγοντες στο βρέφος.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επιδρούν άμεσα στο ανθρωπινό γονιδίωμα, με αποτέλεσμα να προκαλείται βλάβη στο DNA ή να επηρεάζουν, έμμεσα, την έκφραση του. Στην ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα συμμετέχουν μεταλλάξεις γονιδίων αλλά και χρωμοσωμικές αλλαγές. Σύνδρομα και παθολογικές καταστάσεις, προκύπτουν από εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες και ενδογενείς διαταραχές. Οι γυναίκες φαίνεται ότι είναι πιο «ανδεκτικές» στις βλάβες του DNA σε σχέση με τους άνδρες. Οι διεργασίες που δίνουν το τελικό φαινότυπο είναι σύνθετες, συνεχόμενες και αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης λαθών του DNA.

Η αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος με το γονιδίωμα ονομάζεται επιγενετική. Αυτός ο τομέας της βιολογίας ασχολείται με τις επιγενετικές τροποποιήσεις που διαμορφώνουν τη προσβασιμότητα του DNA και τη δομή της χρωματίνης έχοντας ως αποτέλεσμα τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Οι βασικότεροι μηχανισμοί είναι η μεθυλίωση του DNA που αφορά τη προσθήκη μιας μεθυλομάδας ($-CH_3$) στο 5' άνδρακα του πυριμιδινικού δακτυλίου της κυτοσίνης, η τροποποίηση ιστονών που γίνεται μέσω της μεθυλίωσης των καταλοίπων αργινίνης, λυσίνης και ιστιδίνης και της ακετυλίωσης στην Ε-αμινομάδα των καταλοίπων λυσίνης και τέλος τα μη κωδικοποιητικά RNA, τα οποία δε μπορούν να μεταφραστούν σε πρωτεΐνες. Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν τη δυνατότητα να

δημιουργήσουν το υπόβαθρο για τη δημιουργία παθολογικών καταστάσεων στον ανθρώπινο οργανισμό και είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχουν πιθανότητες να μεταφερθούν από το γονέα στον απόγονο, ιδιότητες που μπορεί να εκδηλωθούν αρνητικά στην εξέλιξη της υγείας τους.

Ο βασικός προγραμματισμός της φυσιολογίας του οργανισμού γίνεται κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Πιθανή διαταραχή της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση παθολογικού φαινοτύπου στην ενήλικη ζωή. Η ηλικία της εγκυμονούσας, η διατροφή, το στρες και η έκθεση σε τοξικές ουσίες είναι παράγοντες που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, το ανοσοποιητικό σύστημα και γενικότερα την υγεία του νεογνού και μελλοντικού ενήλικα. Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός (fetal programming) αναφέρεται σε όλες αυτές τις διαδικασίες που αφορούν τη διαμόρφωση του υποβάθρου της ανθρώπινης υγείας.

Σημαντική επίπτωση στην ανθρώπινη υγεία έχουν οι ενδοκρινικοί διαταράκτες. Οι ορμονικές διαταραχές που προκαλούν έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αρνητικών επιδράσεων στην ανάπτυξη, στις αναπαραγωγικές διεργασίες, στο νευρικό, ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό σύστημα ακόμα και καρκίνο. Πολλά καταναλωτικά προϊόντα περιέχουν ενδοκρινικούς διαταράκτες σε συγκεντρώσεις που μακροπρόθεσμα μπορεί να δημιουργήσουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Επίσης, στο περιβάλλον υπάρχουν χημικές ουσίες που μέσω της αποικοδόμησης μετατρέπονται σε τοξικούς ενδοκρινικούς διαταράκτες επιβαρύνοντας την ανθρώπινη υγεία. Μέσω της διατροφής, καταναλωτικών προϊόντων καθημερινής χρήσης και άλλων προϊόντων του εργασιακού χώρου, αυξάνονται τα επίπεδα έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες. Οι πιο γνωστοί είναι η δυσφαινόλη-Α (BPA), τα φθαλικά (DEHP) και οι αλκυλοφαινόλες (NPs), για τα οποία γίνεται προσπάθεια από παγκόσμιους φορείς να μειωθεί η χρήση τους ή έστω να αναγράφεται στα προϊόντα που χρησιμοποιούνται.

Τέλος τα βαρέα μέταλλα με κυριότερα το κάδμιο (Cd), υδράργυρο (Hg), μόλυβδο (Pb) και αρσενικό (As), αποτελούν τοξικούς παράγοντες για την ανθρώπινη υγεία. Τα βιομηχανικά προϊόντα που παράγονται, τα λιπάσματα, η ρίψη λυμάτων σε ύδατα που περιέχουν βαρέα μέταλλα και η κατανάλωση προϊόντων που έχουν τέτοιου είδους χημικές ουσίες, όπως φυτικά προϊόντα και θαλασσινά, αυξάνουν το κίνδυνο διαταραχής μηχανισμών που επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία και συσχετίζονται με ασθένειες.

Η προσπάθεια που γίνεται τα τελευταία χρόνια αφ' ενός να περιοριστεί η χρήση χημικών ουσιών και αφ' ετέρου να ενημερωθούν οι άνθρωποι για τη σωστή χρήση των προϊόντων, αυξάνει την ελπίδα για μελλοντική μείωση των γεγονότων έκθεσης σε ανεπιθύμητους παράγοντες. Οι εταιρίες και οι βιομηχανίες δέχονται ελέγχους και εντάσσονται σε προγράμματα για να χρησιμοποιούν υλικά φιλικά για το περιβάλλον και την ανθρώπινη υγεία. Ωστόσο, περιστατικά χρήσης τοξικών χημικών ουσιών, υλικών αμφιβόλου προέλευσης ή ρίψη βιομηχανικών λυμάτων σε σημεία που επιβαρύνουν το περιβάλλον και κατ' επέκταση την ανθρώπινη υγεία, συμβαίνουν κατά καιρούς. Ο στόχος

της αειφόρου ανάπτυξης, βάζει στο επίκεντρο όλα τα προβλήματα που προκύπτουν από την επιβάρυνση του περιβάλλοντος και τους κινδύνους που προκύπτουν για την ανθρώπινη υγεία.

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agarwal, A., Durairajanayagam, D., du Plessis, S.S. (2014). Utility of Antioxidants during Assisted Reproductive Techniques: An Evidence Based Review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12, 112.

Agarwal, A., Saleh, RA., Bedaiwy, MA. (2002). Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility*, 79:829–843.

Ahn, C., Jeung, E.B. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and disease endpoints. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5342.

Aitken, R.J., Gordon, E., Harkiss, D., Twigg, JP., Milne, P., Jennings, Z., Irvine, DS. (1998). Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Biology and Reproduction*, 59:1037–1046.

Aitken, R.J., Koopman, P., Lewis, S.E. (2004). Seeds of concern. *Nature*, 432(7013), 48-52.

Aitken, R.J., De Iuliis, G.N., McLachlan, R.I. (2009). Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *International journal of andrology*, 32(1), 46-56.

Aitken, R.J., Koppers, A.J. (2011). Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian journal of andrology*, 13(1), 36.

Ajj, H., Chesnel, A., Pinel, S., Plenat, F., Flament, S., Dumond, H. (2013). An alkylphenol mix promotes seminoma derived cell proliferation through an ERalpha36-mediated mechanism. *PLoS One*, 8(4), e61758.

Alengebawy, A., Abdelkhalek, S.T., Qureshi, S.R., Wang, M.Q. (2021). Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. *Toxics*, 9(3), 42.

Ali, H., Khan, E., Ilahi, I. (2019). Environmental chemistry and ecotoxicology of hazardous heavy metals: environmental persistence, toxicity, and bioaccumulation. *Journal of chemistry*, (1), 6730305.

Almeida, K.H., Sobol, R.W. (2007). A unified view of base excision repair: lesion-dependent protein complexes regulated by post-translational modification. *DNA repair*, 6(6), 695-711.

Amann, R.P., Howards, S.S. (1980). Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male. *The Journal of urology*, 124(2), 211-215.

Amiri, A., Turner-Henson, A. (2017). The roles of formaldehyde exposure and oxidative stress in fetal growth in the second trimester. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 46(1), 51-62.

Aoki, V.W., Liu, L., Jones, K.P., Hatasaka, H.H., Gibson, M., Peterson, C.M., & Carrell, D.T. (2006). Sperm protamine 1/protamine 2 ratios are related to in vitro fertilization pregnancy rates and predictive of fertilization ability. *Fertility and Sterility*, 86(5), 1408-1415.

Aoki, V.W., Moskovtsev, S.I., Willis, J., Liu, L., Mullen, J.B.M., Carrell, D.T. (2005). DNA integrity is compromised in protamine-deficient human sperm. *Journal of Andrology*, 26(6), 741-748.

Archer, T., Oscar-Berman, M., Blum, K., Gold, M. (2012). Neurogenetics and epigenetics in impulsive behaviour: impact on reward circuitry. *Journal of genetic syndrome & gene therapy*, 3(3), 1000115.

Ashley, M.J., Olin, J.S., le Riche, W.H., Kornaczewski, A., Schmidt, W., Rankin, J.G. (1977). Morbidity in alcoholics: evidence for accelerated development of physical disease in women. *Archives of Internal Medicine*, 137(7), 883-887.

Attig, L., Gabory, A., Junien, C. (2010). Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 13(3), 284-293.

Avella, M.A., Baibakov, B., Dean, J. (2014). A single domain of the ZP2 zona pellucida protein mediates gamete recognition in mice and humans. *Journal of Cell Biology*, 205(6), 801-809.

Azeh Engwa, G., Udoka Ferdinand, P., Nweke Nwalo, F., & N. Unachukwu, M. (2019). Mechanism and Health Effects of Heavy Metal Toxicity in Humans. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.82511

Bailey, J.L. (2010). Factors regulating sperm capacitation. *Systems biology in reproductive medicine*, 56(5), 334-348.

Barboux, S., Ialy-Radio, C., Chalbi, M., Dybal, E., Homps-Legrand, M., Do Cruzeiro, M., Ziyat, A. (2020). Sperm SPACA6 protein is required for mammalian Sperm-Egg Adhesion/Fusion. *Scientific Reports*, 10(1), 5335.

Bardana Jr, E.J. (2001). Indoor pollution and its impact on respiratory health. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 87(6), 33-40.

Barker, D.J. (1995). Intrauterine programming of adult disease. *Molecular medicine today*, 1(9), 418-423.

Bedford, M.T. (2007). Arginine methylation at a glance. *Journal of cell science*, 120(24), 4243-4246.

Berenbaum, S.A. (2005). Prenatal androgens and the ontogeny of. *Perinatal Programming*, 225.

Bertelsen, R.J., Carlsen, K.C.L., Calafat, A.M., Hoppin, J.A., Håland, G., Mowinckel, P., Løvik, M. (2013). Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environmental health perspectives*, 121(2), 251-256.

Bhandarkar, S. (2013). Vehicular pollution, their effect on human health and mitigation measures. *Veh. Eng*, 1(2), 33-40.

Bianchi, E., Doe, B., Goulding, D., Wright, G.J. (2014). Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. *Nature*, 508(7497), 483-487.

Bianchi, E., Wright, G.J. (2020). Find and fuse: Unsolved mysteries in sperm–egg recognition. *PLoS biology*, 18(11), e3000953.

Biscotti, M.A., Olmo, E., Heslop-Harrison, J.S. (2015). Repetitive DNA in eukaryotic genomes. *Chromosome Research*, 23, 415-420.

Black, R.E., Victora, C.G., Walker, S.P., Bhutta, Z.A., Christian, P., De Onis, M., Uauy, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The lancet*, 382(9890), 427-451.

Blake, B.E., Fenton, S.E. (2020). Early life exposure to per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and latent health outcomes: A review including the placenta as a target tissue and possible driver of peri-and postnatal effects. *Toxicology*, 443, 152565.

Boekelheide, K., Blumberg, B., Chapin, R.E., Cote, I., Graziano, J.H., Janesick, A., Rogers, J.M. (2012). Predicting later-life outcomes of early-life exposures. *Environmental health perspectives*, 120(10), 1353-1361.

Bogatcheva, N.V., AgoulNIK, A.I. (2005). INSL3/LGR8 role in testicular descent and cryptorchidism. *Reproductive biomedicine online*, 10(1), 49-54.

Bollen, K.A., Noble, M.D., Adair, L.S. (2013). Are gestational age, birth weight, and birth length indicators of favorable fetal growth conditions? A structural equation analysis of Filipino infants. *Statistics in medicine*, 32(17), 2950-2961.

Bose, R., Onishchenko, N., Edoff, K., Janson Lang, A.M., Ceccatelli, S. (2012). Inherited effects of low-dose exposure to methylmercury in neural stem cells. *Toxicological Sciences*, 130(2), 383-390.

Boulet, S.L., Schieve, L.A., Boyle, C.A. (2011). Birth weight and health and developmental outcomes in US children, 1997–2005. *Maternal and child health journal*, 15, 836-844.

Bourc'his, D., Bestor, T.H. (2004). Meiotic catastrophe and retrotransposon reactivation in male germ cells lacking Dnmt3L. *Nature*, 431(7004), 96-99.

Bourc'his, D., Xu, G.L., Lin, C.S., Bollman, B., Bestor, T.H. (2001). Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints. *Science*, 294(5551), 2536-2539.

Braun, J.M., Gennings, C., Hauser, R., Webster, T.F. (2016). What can epidemiological studies tell us about the impact of chemical mixtures on human health?. *Environmental health perspectives*, 124(1), A6-A9.

Briffa, J., Sinagra, E., Blundell, R. (2020). Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*, 6(9).

Broberg, K., Ahmed, S., Engström, K., Hossain, M.B., Mlakar, S.J., Bottai, M., Vahter, M. (2014). Arsenic exposure in early pregnancy alters genome-wide DNA methylation in cord blood, particularly in boys. *Journal of developmental origins of health and disease*, 5(4), 288-298.

Burzio, L.O., Riquelme, P.T., Koide, S.S. (1979). ADP ribosylation of rat liver nucleosomal core histones. *Journal of Biological Chemistry*, 254(8), 3029-3037.

Busso, D., Cohen, D.J., Maldera, J.A., Dematteis, A., Cuasnicu, P.S. (2007). A novel function for CRISP1 in rodent fertilization: involvement in sperm-zona pellucida interaction. *Biology of reproduction*, 77(5), 848-854.

Butler, M.G. (2009). Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 26, 477-486.

Cai, L.M., Wang, Q.S., Wen, H.H., Luo, J., Wang, S. (2019). Heavy metals in agricultural soils from a typical township in Guangdong Province, China: Occurrences and spatial distribution. *Ecotoxicology and environmental safety*, 168, 184-191.

Calogero, C., & Sly, P.D. (2010). Developmental physiology: lung function during growth and development from birth to old age. Section of Respiratory Medicine, Allergy and Pulmonology Centre, “Anna Meyer” University-Hospital for Children, Dept of Paediatrics, University of Florence, Florence, Italy. World Health Organization. *Paediatric Lung Function: European Respiratory Monograph*, 47, 1.

Cameron, K.S., Buchner, V., Tchounwou, P.B. (2011). Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review.

Capalbo, A., Bono, S., Spizzichino, L., Biricik, A., Baldi, M., Colamaria, S., Fiorentino, F. (2013). Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and trophoblast: insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. *Human Reproduction*, 28(2), 509-518.

Cardenas, A., Koestler, D.C., Houseman, E.A., Jackson, B.P., Kile, M.L., Karagas, M.R., Marsit, C.J. (2015). Differential DNA methylation in umbilical cord blood of infants exposed to mercury and arsenic in utero. *Epigenetics*, 10(6), 508-515.

Cardona Barberán, A., Boel, A., Vanden Meerschaut, F., Stoop, D., Heindryckx, B. (2020). Diagnosis and treatment of male infertility-related fertilization failure. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3899.

Carrell, D.T., Emery, B.R., Hammoud, S. (2007). Altered protamine expression and diminished spermatogenesis: what is the link?. *Human reproduction update*, 13(3), 313-327.

Carraro, S., Scheltema, N., Bont, L., Baraldi, E. (2014). Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1682-1696.

Carusillo, A., Mussolino, C. (2020). DNA damage: from threat to treatment. *Cells*, 9(7), 1665.

CAS, 2015. CAS assigns the 100 millionth CAS Registry number to a substance designed to treat acute myeloid leukemia.

Caserta, D., Maranghi, L., Mantovani, A., Marci, R., Maranghi, F., Moscarini, M. (2008). Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Human reproduction update*, 14(1), 59-72.

Castanotto, D., Lingeman, R., Riggs, A.D., Rossi, J.J. (2009). CRM1 mediates nuclear-cytoplasmic shuttling of mature microRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51), 21655-21659.

Castilla, J.A., Zamora, S., Gonzalvo, M.C., Del Castillo, J.L., Roldan-Nofuentes, J.A., Clavero, A., Martínez, L. (2010). Sperm chromatin structure assay and classical semen parameters: systematic review. *Reproductive biomedicine online*, 20(1), 114-124.

Ceccaldi, R., Rondinelli, B., D'Andrea, A.D. (2016). Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. *Trends in cell biology*, 26(1), 52-64.

Celik, L., Lund, J.D.D., Schiøtt, B. (2008). Exploring interactions of endocrine-disrupting compounds with different conformations of the human estrogen receptor α ligand binding domain: a molecular docking study. *Chemical research in toxicology*, 21(11), 2195-2206.

Chabchoub, G., Uz, E., Maalej, A., Mustafa, C.A., Rebai, A., Mnif, M., Ayadi, H. (2009). Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases. *Arthritis research & therapy*, 11, 1-8.

Chacko, A., Carpenter, D.O., Callaway, L., Sly, P.D. (2015). Early-life risk factors for chronic nonrespiratory diseases. *European Respiratory Journal*, 45(1), 244-259.

Chang, B., Chen, Y., Zhao, Y., Bruick, R.K. (2007). JMJD6 is a histone arginine demethylase. *Science*, 318(5849), 444-447.

Weschler, C.J. (2009). Changes in indoor pollutants since the 1950s. *Atmospheric environment*, 43(1), 153-169.

Chen, A., Yolton, K., Rauch, S.A., Webster, G.M., Hornung, R., Sjödin, A., Lanphear, B.P. (2014). Prenatal polybrominated diphenyl ether exposures and neurodevelopment in US children through 5 years of age: the HOME study. *Environmental health perspectives*, 122(8), 856-862.

Chervona, Y., Arita, A., Costa, M. (2012). Carcinogenic metals and the epigenome: understanding the effect of nickel, arsenic, and chromium. *Metallomics*, 4(7), 619-627.

Choi, J.S., Oh, J.H., Park, H.J., Choi, M.S., Park, S.M., Kang, S.J., Yoon, S. (2011). miRNA regulation of cytotoxic effects in mouse Sertoli cells exposed to nonylphenol. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 1-11.

Cichna-Markl, M. (2012). Sample clean-up by sol-gel immunoaffinity chromatography for the determination of bisphenol A in food and urine. *Methods*, 56(2), 186-191.

Council, C. (2016). Global heat record broken again. *Potts Point, Australia: Climate Council*.

Colaco, S., Modi, D. (2018). Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reproductive biology and endocrinology*, 16, 1-24.

Lanphear, B.P., Lowry, J.A., Ahdoot, S., Baum, C.R., Bernstein, A.S., Bole, A., Trasande, L. (2016). Prevention of childhood lead toxicity. *Pediatrics*, 138(1).

Cribb, J. (2021). *Earth Detox: How and why we must clean up our planet*. Cambridge University Press.

Cui, X., Jing, X., Wu, X., Yan, M., Li, Q., Shen, Y., Wang, Z. (2016). DNA methylation in spermatogenesis and male infertility. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(4), 1973-1979.

Dai, Y., Huo, X., Cheng, Z., Faas, M.M., Xu, X. (2020). Early-life exposure to widespread environmental toxicants and maternal-fetal health risk: A focus on metabolomic biomarkers. *Science of the Total Environment*, 739, 139626.

David, A., Fenet, H., Gomez, E. (2009). Alkylphenols in marine environments: distribution monitoring strategies and detection considerations. *Marine pollution bulletin*, 58(7), 953-960.

De Braekeleer, M., Dao, T.N. (1991). Cytogenetic studies in male infertility. *Human reproduction*, 6(2), 245-250.

De Mateo, S., Gázquez, C., Guimerà, M., Balasch, J., Meistrich, M.L., Ballescà, J. L., Oliva, R. (2009). Protamine 2 precursors (Pre-P2), protamine 1 to protamine 2 ratio (P1/P2), and assisted reproduction outcome. *Fertility and sterility*, 91(3), 715-722.

Déchaud, H., Ravard, C., Claustrat, F., de la Perrière, A.B., Pugeat, M. (1999). Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG) I. *Steroids*, 64(5), 328-334.

Deneke, V.E., Pauli, A. (2021). The fertilization enigma: How sperm and egg fuse. *Annual review of cell and developmental biology*, 37(1), 391-414.

Derijck, A., Van der Heijden, G., Giele, M., Philippens, M., De Boer, P. (2008). DNA double-strand break repair in parental chromatin of mouse zygotes, the first cell cycle as an origin of de novo mutation. *Human molecular genetics*, 17(13), 1922-1937.

Desvergne, B., Feige, J.N., Casals-Casas, C. (2009). PPAR-mediated activity of phthalates: a link to the obesity epidemic?. *Molecular and cellular endocrinology*, 304(1-2), 43-48.

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Gore, A.C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30(4), 293-342.

Donkor, H.M., Grundt, J.H., Júlíusson, P.B., Eide, G.E., Hurum, J., Bjerknes, R., Markestad, T. (2017). Social and somatic determinants of underweight, overweight and obesity at 5 years of age: a Norwegian regional cohort study. *BMJ open*, 7(8), e014548.

Drum, C. (1980). Soil chemistry of pesticides, PPG industries. *Inc. USA*, 1204.

Nethery, E., Leckie, S.E., Teschke, K., Brauer, M. (2008). From measures to models: an evaluation of air pollution exposure assessment for epidemiological studies of pregnant women. *Occupational and environmental medicine*, 65(9), 579-586.

Environmental Protection Agency, 2019.

Escudero, T., Estop, A., Fischer, J., Munne, S. (2008). Preimplantation genetic diagnosis for complex chromosome rearrangements. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146(13), 1662-1669.

Etchevers, A., Bretin, P., Lecoffre, C., Bidondo, M.L., Le Strat, Y., Glorennec, P., Le Tertre, A. (2014). Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008–2009. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(4-5), 528-537.

Ezhkova, E., Lien, W.H., Stokes, N., Pasolli, H.A., Silva, J.M., Fuchs, E. (2011). EZH1 and EZH2 cogovern histone H3K27 trimethylation and are essential for hair follicle homeostasis and wound repair. *Genes & development*, 25(5), 485-498.

Fabricius-Bjerre, S., Jensen, R.B., Færch, K., Larsen, T., Mølgaard, C., Michaelsen, K.F., Greisen, G. (2011). Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS one*, 6(6), e20595.

Faddy, M.J. (2000). Follicle dynamics during ovarian ageing. *Molecular and cellular endocrinology*, 163(1-2), 43-48.

Fairbairn, D.W., Olive, P.L., O'Neill, K.L. (1995). The comet assay: a comprehensive review. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 339(1), 37-59.

Feinberg, A.P. (2007). Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 447(7143), 433-440.

Fenner, K., Elsner, M., Lueders, T., McLachlan, M.S., Wackett, L.P., Zimmermann, M., Drewes, J.E. (2021). Methodological advances to study contaminant biotransformation: new prospects for understanding and reducing environmental persistence?. *ACS Es&t Water*, 1(7), 1541-1554.

Ferguson, K.K., McElrath, T.F., Chen, Y.H., Mukherjee, B., Meeker, J.D. (2015). Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environmental health perspectives*, 123(3), 210-216.

Ferlin, A., Garolla, A., Foresta, C. (2005). Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenetic and genome research*, 111(3-4), 310-316.

Ferlin, A., Vinanzi, C., Garolla, A., Selice, R., Zuccarello, D., Cazzadore, C., Foresta, C. (2006). Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clinical endocrinology*, 65(5), 606-610.

Ferlin, A., Raicu, F., Gatta, V., Zuccarello, D., Palka, G., Foresta, C. (2007). Male infertility: role of genetic background. *Reproductive biomedicine online*, 14(6), 734-745.

Fernández, J.L., Gosálvez, J., Goyanes, V. (1995). High frequency of mutagen-induced chromatid exchanges at interstitial telomere-like DNA sequence blocks of Chinese hamster cells. *Chromosome Research*, 3, 281-284.

Foresta, C., Moro, E., Ferlin, A. (2001). Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocrine reviews*, 22(2), 226-239.

Foresta, C., Ferlin, A., Gianaroli, L., Dallapiccola, B. (2002). Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *European Journal of Human Genetics*, 10(5), 303-312.

Foresta, C., Ferlin, A. (2004). Role of INSL3 and LGR8 in cryptorchidism and testicular functions. *Reproductive biomedicine online*, 9(3), 294-298.

Forges, T., Monnier-Barbarino, P. (2003). Premature ovarian failure in galactosaemia: pathophysiology and clinical management. *Pathologie-biologie*, 51(1), 47-56.

Fry, R.C., Navasumrit, P., Valiathan, C., Svensson, J.P., Hogan, B.J., Luo, M., Samson, L. D. (2007). Activation of inflammation/NF- κ B signaling in infants born to arsenic-exposed mothers. *PLoS genetics*, 3(11), e207.

Fucic, A., Guszak, V., Mantovani, A. (2017). Transplacental exposure to environmental carcinogens: Association with childhood cancer risks and the role of modulating factors. *Reproductive Toxicology*, 72, 182-190.

Fujihara, Y., Lu, Y., Noda, T., Oji, A., Larasati, T., Kojima-Kita, K., Ikawa, M. (2020). Spermatozoa lacking Fertilization Influencing Membrane Protein (FIMP) fail to fuse with oocytes in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(17), 9393-9400.

Fukami, M., Shima, H., Suzuki, E., Ogata, T., Matsubara, K., Kamimaki, T. (2017). Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline. *Clinical genetics*, 91(5), 653-660.

Garcia-Rodriguez, A., Gosálvez, J., Agarwal, A., Roy, R., & Johnston, S. (2018). DNA damage and repair in human reproductive cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 31.

Gardner, R.M., Sutherland, G.R., Shaffer, L.G. (2012). *Chromosome abnormalities and genetic counseling* (No. 61). OUP USA.

Geng, F., Tie, X., Xu, J., Zhou, G., Peng, L., Gao, W., Zhao, C. (2008). Characterizations of ozone, NO_x, and VOCs measured in Shanghai, China. *Atmospheric Environment*, 42(29), 6873-6883.

Georgiou, I., Syrrou, M., Pardalidis, N., Karakitsios, K., Mantzavinos, T., Giotitsas, N., Sofikitis, N. (2006). Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. *Asian journal of andrology*, 8(6), 643-673.

Geschwind, D.H., Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, 349(6255), 1489-1494.

Geueke, B., Groh, K., Muncke, J. (2018). Food packaging in the circular economy: Overview of chemical safety aspects for commonly used materials. *Journal of cleaner production*, 193, 491-505.

Girard, A., Sachidanandam, R., Hannon, G.J., Carmell, M.A. (2006). A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins. *Nature*, 442(7099), 199-202.

Goldizen, F.C., Sly, P.D., Knibbs, L.D. (2016). Respiratory effects of air pollution on children. *Pediatric pulmonology*, 51(1), 94-108.

Gomara, B., Herrero, L., Ramos, J.J., Mateo, J.R., Fernandez, M.A., García, J.F., González, M.J. (2007). Distribution of polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, paternal serum, maternal serum, placentas, and breast milk from Madrid population, Spain. *Environmental science & technology*, 41(20), 6961-6968.

Goodson, A., Summerfield, W., Cooper, I. (2002). Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Additives & Contaminants*, 19(8), 796-802.

Gorla-Bajszczak, A., Juge-Aubry, C., Pernin, A., Burger, A.G., Meier, C.A. (1999). Conserved amino acids in the ligand-binding and τ domains of the peroxisome proliferator-activated receptor α are necessary for heterodimerization with RXR. *Molecular and cellular endocrinology*, 147(1-2), 37-47.

Grainger, A. (2013). *The threatening desert: controlling desertification*. Routledge.

Grandjean, P., Barouki, R., Bellinger, D.C., Casteleyn, L., Chadwick, L.H., Cordier, S., Heindel, J.J. (2015). Life-long implications of developmental exposure to environmental stressors: new perspectives. *Endocrinology*, 156(10), 3408-3415.

Grant, K.L., Carpenter, D.O., Sly, L.J., Sly, P.D. (2013). Environmental contributions to obesity and type 2 diabetes. *Journal of Environmental Immunology and Toxicology*, 1(2), 89-91.

Gray, L.E., O'Hely, M., Ranganathan, S., Sly, P.D., Vuillermin, P. (2017). The maternal diet, gut bacteria, and bacterial metabolites during pregnancy influence offspring asthma. *Frontiers in immunology*, 8, 365.

Greco, E., Scarselli, F., Minasi, M.G., Casciani, V., Zavaglia, D., Dente, D., Franco, G. (2013). Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Human reproduction*, 28(5), 1155-1160.

Klaassen, C.D., Watkins, J.B., Casarett, L.J., Doull, J. (2015). Casarett & Doull's essentials of toxicology.

Green, B.B., Marsit, C.J. (2015). Select prenatal environmental exposures and subsequent alterations of gene-specific and repetitive element DNA methylation in fetal tissues. *Current environmental health reports*, 2, 126-136.

Grün, F., Blumberg, B. (2009). Endocrine disruptors as obesogens. *Molecular and cellular endocrinology*, 304(1-2), 19-29.

Gunes, S., Al-Sadaan, M., Agarwal, A. (2015). Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reproductive biomedicine online*, 31(3), 309-319.

Ha, S. (2022). The changing climate and pregnancy health. *Current environmental health reports*, 9(2), 263-275.

Hall, L.E., Mitchell, S.E., O'Neill, R.J. (2012). Pericentric and centromeric transcription: a perfect balance required. *Chromosome Research*, 20, 535-546.

Hammoud, S.S., Nix, D.A., Zhang, H., Purwar, J., Carrell, D.T., Cairns, B.R. (2009). Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development. *Nature*, 460(7254), 473-478.

Handoko, L., Xu, H., Li, G., Ngan, C.Y., Chew, E., Schnapp, M., Wei, C.L. (2011). CTCF-mediated functional chromatin interactome in pluripotent cells. *Nature genetics*, 43(7), 630-638.

Hansen, R.S., Wijmenga, C., Luo, P., Stanek, A.M., Canfield, T.K., Weemaes, C.M., Gartler, S.M. (1999). The DNMT3B DNA methyltransferase gene is mutated in the ICF immunodeficiency syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(25), 14412-14417.

Haque, M.S., Singh, R.B. (2017). Air pollution and human health in Kolkata, India: A case study. *Climate*, 5(4), 77.

Hassan, A.H., Prochasson, P., Neely, K.E., Galasinski, S.C., Chandy, M., Carrozza, M.J., Workman, J.L. (2002). Function and selectivity of bromodomains in anchoring chromatin-modifying complexes to promoter nucleosomes. *Cell*, 111(3), 369-379.

Hassold, T., Hall, H., Hunt, P. (2007). The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Human molecular genetics*, 16(R2), R203-R208.

He, B., Yun, Z., Shi, J., Jiang, G. (2013). Research progress of heavy metal pollution in China: sources, analytical methods, status, and toxicity. *Chinese Science Bulletin*, 58, 134-140.

Health Canada. (2009). *Survey of Bisphenol A in Canned Drink Products*.

Heindel, J.J., Balbus, J., Birnbaum, L., Brune-Drisse, M.N., Grandjean, P., Gray, K., Hanson, M. (2015). Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinology*, 156(10), 3416-3421.

Heindel, J.J., Blumberg, B. (2019). Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 59(1), 89-106.

Helal, M.A. (2014). Celery oil modulates DEHP-induced reproductive toxicity in male rats. *Reproductive biology*, 14(3), 182-189.

Hinds, W.C., Zhu, Y. (2022). *Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles*. John Wiley & Sons.

Hochberg, Z.E., Feil, R., Constancia, M., Fraga, M., Junien, C., Carel, J.C., Albertsson-Wikland, K. (2011). Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocrine reviews*, 32(2), 159-224.

Northup, S.J. (1999). Dictionary of Toxicology. *International Journal of Toxicology*, 18(3), 217-218.

Holt, P.G., Upham, J.W., Sly, P.D. (2005). Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(1), 16-24.

Homsy, J., Zaidi, S., Shen, Y., Ware, J.S., Samocha, K.E., Karczewski, K.J., Chung, W.K. (2015). De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science*, 350(6265), 1262-1266.

Hong, Y.S., Kim, Y.M., Lee, K.E. (2012). Methylmercury exposure and health effects. *Journal of preventive medicine and public health*, 45(6), 353.

Hossain, M.B., Vahter, M., Concha, G., Broberg, K. (2012). Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in Argentinean women. *Environmental health perspectives*, 120(6), 879-884.

Hou, D., Ok, Y.S. (2019). Soil pollution--speed up global mapping. *Nature*, 566(7745), 455-456.

Hou, L., Zhang, X., Wang, D., Baccarelli, A. (2012). Environmental chemical exposures and human epigenetics. *International journal of epidemiology*, 41(1), 79-105.

Huang, R., Zhou, P.K. (2021). DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 254.

Huber, S., Fieder, M. (2018). Evidence for a maximum “shelf-life” of oocytes in mammals suggests that human menopause may be an implication of meiotic arrest. *Scientific reports*, 8(1), 14099.

Hultén, M.A., Patel, S., Jonasson, J., Iwarsson, E. (2010). On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the Oocyte Mosaicism Selection model. *Reproduction*, 139(1), 1.

IARC. (2018). *IARC monographs – classifications*.

Ichihanagi, T., Ichihanagi, K., Miyake, M., Sasaki, H. (2013). Accumulation and loss of asymmetric non-CpG methylation during male germ-cell development. *Nucleic acids research*, 41(2), 738-745.

IEH. (1997). Health Effects of Waste Combustion Products. *Institute for Environment and Health*.

Illingworth, R.S., Gruenewald-Schneider, U., Webb, S., Kerr, A.R., James, K.D., Turner, D.J., Bird, A.P. (2010). Orphan CpG islands identify numerous conserved promoters in the mammalian genome. *PLoS genetics*, 6(9), e1001134.

International Energy Agency. (2012). *CO2 Emissions from Fuel Combustion 2012*.

Inoue, N., Hagihara, Y., Wada, I. (2021). Evolutionarily conserved sperm factors, DCST1 and DCST2, are required for gamete fusion. *Elife*, 10, e66313.

Inoue, N., Ikawa, M., Isotani, A., Okabe, M. (2005). The immunoglobulin superfamily protein Izumo is required for sperm to fuse with eggs. *Nature*, 434(7030), 234-238.

Iossifov, I., O'roak, B.J., Sanders, S.J., Ronemus, M., Krumm, N., Levy, D., Wigler, M. (2014). The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 515(7526), 216-221.

IPCC. Climate change. (2021). The physical science basis. *Contribution of Working Group to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*.

Iuliis, G.N., Thomson, L.K., Mitchell, L.A., Finnie, J.M., Koppers, A.J., Hedges, A., Aitken, R.J. (2009). DNA damage in human spermatozoa is highly correlated with the efficiency of chromatin remodeling and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a marker of oxidative stress. *Biology of reproduction*, 81(3), 517-524.

Jagadeesh, S., Kyo, S., Banerjee, P.P. (2006). Genistein represses telomerase activity via both transcriptional and posttranslational mechanisms in human prostate cancer cells. *Cancer research*, 66(4), 2107-2115.

Jakob, B., Splinter, J., Conrad, S., Voss, K.O., Zink, D., Durante, M., Taucher-Scholz, G. (2011). DNA double-strand breaks in heterochromatin elicit fast repair protein recruitment, histone H2AX phosphorylation and relocation to euchromatin. *Nucleic acids research*, 39(15), 6489-6499.

Jandacek, R.J., Genuis, S.J. (2013). An assessment of the intestinal lumen as a site for intervention in reducing body burdens of organochlorine compounds. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 205621.

Jaquet, D., Czernichow, P. (2003). Born small for gestational age: increased risk of type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidaemia in adulthood. *Hormone research*, 59(Suppl. 1), 131-137.

Jenkins, T.G., Carrell, D.T. (2011). The paternal epigenome and embryogenesis: poisoning mechanisms for development. *Asian journal of andrology*, 13(1), 76.

Jenkins, T.G., Carrell, D.T. (2012). The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo. *Reproduction*, 143(6), 727.

Jenkins, T.G., Aston, K.I., Pflueger, C., Cairns, B.R., Carrell, D.T. (2014). Age-associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility. *PLoS genetics*, 10(7), e1004458.

Jensen, R.B., Juul, A., Larsen, T., Mortensen, E.L., Greisen, G. (2015). Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. *Early human development*, 91(12), 755-760.

Jenuwein, T., Allis, C.D. (2001). Translating the histone code. *Science*, 293(5532), 1074-1080.

Jeon, Y., Lee, J.T. (2011). YY1 tethers Xist RNA to the inactive X nucleation center. *Cell*, 146(1), 119-133.

Jimenez, M.P., DeVille, N.V., Elliott, E.G., Schiff, J.E., Wilt, G.E., Hart, J.E., James, P. (2021). Associations between nature exposure and health: a review of the evidence. *International journal of environmental research and public health*, 18(9), 4790.

Jin, M., Fujiwara, E., Kakiuchi, Y., Okabe, M., Satouh, Y., Baba, S.A., Hirohashi, N. (2011). Most fertilizing mouse spermatozoa begin their acrosome reaction before contact with the zona pellucida during in vitro fertilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(12), 4892-4896.

Jin, Z., Liu, Y. (2018). DNA methylation in human diseases. *Genes & diseases*, 5(1), 1-8.

Jones, K., Smith, D., Ulleland, C., Streissguth, A. (1973). Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *The Lancet*, 301(7815), 1267-1271.

Kaji, K., Oda, S., Shikano, T., Ohnuki, T., Uematsu, Y., Sakagami, J., Kudo, A. (2000). The gamete fusion process is defective in eggs of Cd9-deficient mice. *Nature genetics*, 24(3), 279-282.

Kaloo, G., Wellenius, G.A., McCandless, L., Calafat, A.M., Sjodin, A., Karagas, M., Braun, J.M. (2018). Profiles and predictors of environmental chemical mixture

exposure among pregnant women: the health outcomes and measures of the environment study. *Environmental science & technology*, 52(17), 10104-10113.

Kalish, J.M., Jiang, C., Bartolomei, M.S. (2014). Epigenetics and imprinting in human disease. *The International journal of developmental biology*, 58(2-3-4), 291-298.

Kamai, E.M., McElrath, T.F., Ferguson, K.K. (2019). Fetal growth in environmental epidemiology: mechanisms, limitations, and a review of associations with biomarkers of non-persistent chemical exposures during pregnancy. *Environmental Health*, 18, 1-30.

Kampa, M., Castanas, E. (2008). Human health effects of air pollution. *Environmental pollution*, 151(2), 362-367.

Kaneda, M., Okano, M., Hata, K., Sado, T., Tsujimoto, N., Li, E., Sasaki, H. (2004). Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature*, 429(6994), 900-903.

Kanai, Y., Ushijima, S., Kondo, Y., Nakanishi, Y., Hirohashi, S. (2001). DNA methyltransferase expression and DNA methylation of CPG islands and pericentromeric satellite regions in human colorectal and stomach cancers. *International journal of cancer*, 91(2), 205-212.

Karagas, M.R., Choi, A.L., Oken, E., Horvat, M., Schoeny, R., Kamai, E., Korrick, S. (2012). Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environmental health perspectives*, 120(6), 799-806.

Karpyak, V.M., Geske, J.R., Hall-Flavin, D.K., Loukianova, L.L., Schneekloth, T.D., Skime, M.K., Biernacka, J.M. (2019). Sex-specific association of depressive disorder and transient emotional states with alcohol consumption in male and female alcoholics. *Drug and alcohol dependence*, 196, 31-39.

Karran, P. (1996, February). Microsatellite instability and DNA mismatch repair in human cancer. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 7, No. 1, pp. 15-24). Academic Press.

Kataria, A., Trasande, L., Trachtman, H. (2015). The effects of environmental chemicals on renal function. *Nature Reviews Nephrology*, 11(10), 610-625.

Katsouyanni, K. (2003). Ambient air pollution and health. *British medical bulletin*, 68(1), 143-156.

Katz, J., Lee, A.C., Kozuki, N., Lawn, J.E., Cousens, S., Blencowe, H., Black, R.E. (2013). Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *The Lancet*, 382(9890), 417-425.

Kenner, C., Altimier, L.B., Boykova, M.V. (2019). Fetal development: environmental influences and critical periods. *Comprehensive Neonatal Nursing Care*. New York: Springer Publishing Company, 1-2019.

Kerr, J.B., Hutt, K.J., Michalak, E.M., Cook, M., Vandenberg, C.J., Liew, S.H., Strasser, A. (2012). DNA damage-induced primordial follicle oocyte apoptosis and loss of fertility require TAp63-mediated induction of Puma and Noxa. *Molecular cell*, 48(3), 343-352.

Kester, M.H., Bulduk, S., Tibboel, D., Meinl, W., Glatt, H., Falany, C.N., Visser, T.J. (2000). Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology*, 141(5), 1897-1900.

Kile, M.L., Houseman, E.A., Baccarelli, A.A., Quamruzzaman, Q., Rahman, M., Mostofa, G., Christiani, D.C. (2014). Effect of prenatal arsenic exposure on DNA methylation and leukocyte subpopulations in cord blood. *Epigenetics*, 9(5), 774-782.

Kim, D.H., Tang, Z., Shimada, M., Fierz, B., Houck-Loomis, B., Bar-Dagen, M., Lee, J.W. (2013). Histone H3K27 trimethylation inhibits H3 binding and function of SET1-like H3K4 methyltransferase complexes. *Molecular and cellular biology*, 33(24), 4936-4946.

Kippler, M., Engström, K., Mlakar, S.J., Bottai, M., Ahmed, S., Hossain, M.B., Broberg, K. (2013). Sex-specific effects of early life cadmium exposure on DNA methylation and implications for birth weight. *Epigenetics*, 8(5), 494-503.

Kippler, M., Tofail, F., Gardner, R., Rahman, A., Hamadani, J.D., Bottai, M., Vahter, M. (2012). Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives*, 120(2), 284-289.

Kishikawa, S., Murata, T., Ugai, H., Yamazaki, T., Yokoyama, K.K. (2003, September). Control elements of Dnmt1 gene are regulated in cell-cycle dependent manner. In *Nucleic acids symposium series* (Vol. 3, No. 1, pp. 307-308). Oxford University Press.

Klinefelter, G.R., Laskey, J.W., Winnik, W.M., Suarez, J.D., Roberts, N.L., Strader, L.F., Veeramachaneni, D.R. (2012). Novel molecular targets associated with testicular dysgenesis induced by gestational exposure to diethylhexyl phthalate in the rat: a role for estradiol. *Reproduction*, 144(6), 747-761.

Koch, H.M., Aylward, L.L., Hays, S.M., Smolders, R., Moos, R.K., Cocker, J., Bevan, R. (2014). Inter-and intra-individual variation in urinary biomarker concentrations over a 6-day sampling period. Part 2: personal care product ingredients. *Toxicology letters*, 231(2), 261-269.

Koletzko, B., Bhatia, J., Bhutta, Z.A., Cooper, P., Makrides, M., Uauy, R., Wang, W. (Eds.). (2015). *Pediatric nutrition in practice*. Karger Medical and Scientific Publishers.

Kooistra, S.M., & Helin, K. (2012). Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nature reviews Molecular cell biology*, 13(5), 297-311.

Koonin, E.V., Wolf, Y.I. (2010). Constraints and plasticity in genome and molecular-phenome evolution. *Nature Reviews Genetics*, 11(7), 487-498.

Kortenkamp, A., Altenburger, R. (1998). Synergisms with mixtures of xenoestrogens: a reevaluation using the method of isoboles. *Science of the Total Environment*, 221(1), 59-73.

Kortenkamp, A., Faust, M. (2018). Regulate to reduce chemical mixture risk. *Science*, 361(6399), 224-226.

Krausz, C.G. (2005). Y chromosome and male infertility. *Andrologia*, 37, 219-223.

Krausz, C., Cioppi, F., Riera-Escamilla, A. (2018). Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. *Expert review of molecular diagnostics*, 18(4), 331-346.

Kloosterman, W.P., Guryev, V., Van Roosmalen, M., Duran, K.J., De Bruijn, E., Bakker, S.C., Cuppen, E. (2011). Chromothripsis as a mechanism driving complex de novo structural rearrangements in the germline. *Human molecular genetics*, 20(10), 1916-1924.

Ladd-Acosta, C., Fallin, M.D. (2016). The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics*, 8(2), 271-283.

Lafontaine, D.L., Tollervey, D. (1998). Birth of the snoRNPs: the evolution of the modification-guide snoRNAs. *Trends in biochemical sciences*, 23(10), 383-388.

Lamas-Toranzo, I., Hamze, J.G., Bianchi, E., Fernández-Fuertes, B., Pérez-Cerezales, S., Laguna-Barraza, R., Bermejo-Alvarez, P. (2020). TMEM95 is a sperm membrane protein essential for mammalian fertilization. *elife*, 9, e53913.

Lapehn, S., Paquette, A.G. (2022). The placental epigenome as a molecular link between prenatal exposures and fetal health outcomes through the DOHaD hypothesis. *Current environmental health reports*, 9(3), 490-501.

Lara, R., Suárez-Peña, B., Megido, L., Negral, L., Rodríguez-Iglesias, J., Fernández-Nava, Y., Castrillón, L. (2021). Health risk assessment of potentially toxic elements in the dry deposition fraction of settleable particulate matter in urban and

suburban locations in the city of Gijón, Spain. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(6), 106794.

Latzin, P., Rösli, M., Huss, A., Kuehni, C.E., Frey, U. (2009). Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *European Respiratory Journal*, 33(3), 594-603.

Lavranos, G., Balla, M., Tzortzopoulou, A., Syriou, V., Angelopoulou, R. (2012). Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways. *Reproductive Toxicology*, 34(3), 298-307.

Layman, L.C. (2002). Human gene mutations causing infertility. *Journal of medical genetics*, 39(3), 153-161.

Lefrancq, M., Imfeld, G., Payraudeau, S., Millet, M. (2013). Kresoxim methyl deposition, drift and runoff in a vineyard catchment. *Science of the total environment*, 442, 503-508.

Rushton, L. (2003). Health hazards and waste management. *British medical bulletin*, 68(1), 183-197.

Le Naour, F., Rubinstein, E., Jasmin, C., Prenant, M., Boucheix, C. (2000). Severely reduced female fertility in CD9-deficient mice. *Science*, 287(5451), 319-321.

Lee, J.J., Kapur, K., Rodrigues, E.G., Hasan, M.O.S.I., Quamruzzaman, Q., Wright, R.O., Mazumdar, M. (2017). Anthropometric measures at birth and early childhood are associated with neurodevelopmental outcomes among Bangladeshi children aged 2–3 years. *Science of the total environment*, 607, 475-482.

Li, L.X., Chen, L., Meng, X.Z., Chen, B.H., Chen, S.Q., Zhao, Y., Zhang, Y.H. (2013). Exposure levels of environmental endocrine disruptors in mother-newborn pairs in China and their placental transfer characteristics. *PloS one*, 8(5), e62526.

Li, X., Zhang, S., Safe, S. (2006). Activation of kinase pathways in MCF-7 cells by 17 β -estradiol and structurally diverse estrogenic compounds. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 98(2-3), 122-132.

Lister, R., Mukamel, E.A., Nery, J.R., Urich, M., Puddifoot, C.A., Johnson, N.D., Ecker, J.R. (2013). Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science*, 341(6146), 1237905.

Lister, R., Pelizzola, M., Downen, R.H., Hawkins, R.D., Hon, G., Tonti-Filippini, J., Ecker, J.R. (2009). Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *nature*, 462(7271), 315-322.

Liu, L., Blasco, M.A., Trimarchi, J.R., & Keefe, D.L. (2002). An essential role for functional telomeres in mouse germ cells during fertilization and early development. *Developmental biology*, 249(1), 74-84.

Liu, L., Keefe, D.L. (2002). Ageing-associated aberration in meiosis of oocytes from senescence-accelerated mice. *Human Reproduction*, 17(10), 2678-2685.

Lobanenkov, V., Loukinov, D., Pugacheva, E. (2011). Conference scene: environmental epigenomics and disease susceptibility.

López-Flores, I., Garrido-Ramos, M.A. (2012). The repetitive DNA content of eukaryotic genomes. *Repetitive DNA*, 7, 1-28.

Lozoff, B., Beard, J., Connor, J., Felt, B., Georgieff, M., Schallert, T. (2006). Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutrition reviews*, 64(suppl_2), S34-S43.

Lu, G., Xu, H., Chang, D., Wu, Z., Yao, X., Zhang, S., Zhang, W. (2014). Arsenic exposure is associated with DNA hypermethylation of the tumor suppressor gene p16. *Journal of occupational medicine and toxicology*, 9, 1-5.

Lung Injury Investigation Committee. (2014). *White Paper on the Damages to Health by Humidifier Disinfectant*.

Louis, G.B. (2006). *Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals* (No. 237). World Health Organization.

Lynch, M. (2010). Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(3), 961-968.

Ma, L., Bai, Y., Pu, H., Gou, F., Dai, M., Wang, H., Cheng, N. (2015). Histone methylation in nickel-smelting industrial workers. *PLoS One*, 10(10), e0140339.

Mau-Holzmann, U.A. (2005). Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenetic and Genome Research*, 111(3-4), 317-336.

Macaubas, C., De Klerk, N.H., Holt, B.J., Wee, C., Kendall, G., Firth, M., Holt, P.G. (2003). Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *The Lancet*, 362(9391), 1192-1197.

Maccani, J.Z., Koestler, D.C., Houseman, E.A., Armstrong, D.A., Marsit, C.J., Kelsey, K.T. (2015). DNA methylation changes in the placenta are associated with fetal manganese exposure. *Reproductive toxicology*, 57, 43-49.

Madan, K. (2012). Balanced complex chromosome rearrangements: reproductive aspects. A review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158(4), 947-963.

Madan, K. (2013). What is a complex chromosome rearrangement?. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(5), 1181-1184.

Majid, S., Dar, A.A., Saini, S., Yamamura, S., Hirata, H., Tanaka, Y., Dahiya, R. (2010). MicroRNA-205-directed transcriptional activation of tumor suppressor genes in prostate cancer. *Cancer*, 116(24), 5637-5649.

Makri, A., Goveia, M., Balbus, J., Parkin, R. (2004). Children's susceptibility to chemicals: a review by developmental stage. *Journal of Toxicology and environmental health, Part B*, 7(6), 417-435.

Manisalidis, I., Stavropoulou, E., Stavropoulos, A., Bezirtzoglou, E. (2020). Environmental and health impacts of air pollution: a review. *Frontiers in public health*, 8, 14.

Mann, K., Batra, A., Günthner, A., Schroth, G. (1992). Do women develop alcoholic brain damage more readily than men?. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16(6), 1052-1056.

Marcon, L., Boissonneault, G. (2004). Transient DNA strand breaks during mouse and human spermiogenesis: new insights in stage specificity and link to chromatin remodeling. *Biology of reproduction*, 70(4), 910-918.

Marsit, C.J. (2015). Influence of environmental exposure on human epigenetic regulation. *Journal of Experimental Biology*, 218(1), 71-79.

Martin, J.H., Aitken, R.J., Bromfield, E.G., Nixon, B. (2019). DNA damage and repair in the female germline: contributions to ART. *Human Reproduction Update*, 25(2), 180-201.

Masuno, H., Iwanami, J., Kidani, T., Sakayama, K., Honda, K. (2005). Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicological Sciences*, 84(2), 319-327.

Matthews, S.G. (2000). Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatric research*, 47(3), 291-300.

Mau-Holzmann, U.A. (2005). Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenetic and Genome Research*, 111(3-4), 317-336.

McCormick, M.C. (1985). The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *The New England journal of medicine*, 312(2), 82-90.

McEwen, B.S. (2005). Stressed or stressed out: what is the difference?. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), 315-318.

McKelvey-Martin, V.J., Green, M.H.L., Schmezer, P., Pool-Zobel, B.L., De Meo, M.P., Collins, A. (1993). The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 288(1), 47-63.

Meissner, A., Mikkelsen, T.S., Gu, H., Wernig, M., Hanna, J., Sivachenko, A., Lander, E.S. (2008). Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature*, 454(7205), 766-770.

Ménézo, Y., Dale, B., Cohen, M. (2010). DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote*, 18(4), 357-365.

Messerlian, C., Martinez, R.M., Hauser, R., Baccarelli, A.A. (2017). 'Omics' and endocrine-disrupting chemicals—new paths forward. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(12), 740-748.

Messerschmidt, D.M., Knowles, B.B., Solter, D. (2014). DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes & development*, 28(8), 812-828.

Mihalas, B.P., Redgrove, K.A., McLaughlin, E.A., Nixon, B. (2017). Molecular mechanisms responsible for increased vulnerability of the ageing oocyte to oxidative damage. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017(1), 4015874.

Miller, D., Brinkworth, M., Iles, D. (2010). Paternal DNA packaging in spermatozoa: more than the sum of its parts? DNA, histones, protamines and epigenetics. *Reproduction*, 139(2), 287-301.

Mitra, S., Chakraborty, A.J., Tareq, A.M., Emran, T.B., Nainu, F., Khusro, A., Simal-Gandara, J. (2022). Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity. *Journal of King Saud University-Science*, 34(3), 101865.

Miyado, K., Yamada, G., Yamada, S., Hasuwa, H., Nakamura, Y., Ryu, F., Mekada, E. (2000). Requirement of CD9 on the egg plasma membrane for fertilization. *Science*, 287(5451), 321-324.

Moggs, J.G. (2005). Molecular responses to xenoestrogens: mechanistic insights from toxicogenomics. *Toxicology*, 213(3), 177-193.

Mohseni, R., Mohammed, S.H., Safabakhsh, M., Mohseni, F., Monfared, Z. S., Seyyedi, J., Alizadeh, S. (2020). Birth weight and risk of cardiovascular disease incidence in adulthood: a dose-response meta-analysis. *Current atherosclerosis reports*, 22, 1-13.

Moore, T.A., Ahmad, I.M., Schmid, K.K., Berger, A.M., Ruiz, R.J., Pickler, R.H., Zimmerman, M.C. (2019). Oxidative stress levels throughout pregnancy, at birth, and in the neonate. *Biological research for nursing*, 21(5), 485-494.

Mortlock, D.P., Innis, J.W. (1997). Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nature genetics*, 15(2), 179-180.

Mu, M., Ye, S., Bai, M. J., Liu, G.L., Tong, Y., Wang, S.F., Sheng, J. (2014). Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*, 23(6), 511-519.

Murphy, V.E., Smith, R., Giles, W.B., Clifton, V.L. (2006). Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine reviews*, 27(2), 141-169.

Naidu, R., Biswas, B., Willett, I.R., Cribb, J., Singh, B.K., Nathanail, C.P., Aitken, R.J. (2021). Chemical pollution: A growing peril and potential catastrophic risk to humanity. *Environment International*, 156, 106616.

Nakamura, A., François, O., Lepeule, J. (2021). Epigenetic alterations of maternal tobacco smoking during pregnancy: a narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10), 5083.

Nam, S.M., Seo, J.S., Go, T.H., Nahm, S.S., Chang, B.J. (2019). Ascorbic acid supplementation prevents the detrimental effects of prenatal and postnatal lead exposure on the Purkinje cell and related proteins in the cerebellum of developing rats. *Biological Trace Element Research*, 190, 446-456.

National Institute of Environmental Health Science. (2010). *Endocrine disruptors fact sheet*.

NCD Risk Factor Collaboration. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390, 2627–2642.

Negrón-Oyarzo, I., Lara-Vásquez, A., Palacios-García, I., Fuentealba, P., Aboitiz, F. (2016). Schizophrenia and reelin: a model based on prenatal stress to study epigenetics, brain development and behavior. *Biological research*, 49, 1-10.

Nie, L., Wu, H.J., Hsu, J.M., Chang, S.S., LaBaff, A.M., Li, C.W., Hung, M. C. (2012). Long non-coding RNAs: versatile master regulators of gene expression and crucial players in cancer. *American journal of translational research*, 4(2), 127.

NIH. (2018). Hazardous Substances Data Bank (HSDB).

Nishi, K., Nishi, A., Nagasawa, T., Ui-Tei, K. (2013). Human TNRC6A is an Argonaute-navigator protein for microRNA-mediated gene silencing in the nucleus. *Rna*, 19(1), 17-35.

Noda, T., Blaha, A., Fujihara, Y., Gert, K.R., Emori, C., Deneke, V.E., Ikawa, M. (2021). Sperm membrane proteins DCST1 and DCST2 are required for the sperm-egg fusion process in mice and fish. *BioRxiv*, 2021-04.

Noda, T., Lu, Y., Fujihara, Y., Oura, S., Koyano, T., Kobayashi, S., Ikawa, M. (2020). Sperm proteins SOF1, TMEM95, and SPACA6 are required for sperm- oocyte fusion in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(21), 11493-11502.

Nouspikel, T., Hanawalt, P.C. (2002). DNA repair in terminally differentiated cells. *DNA repair*, 1(1), 59-75.

Nurliyana, A.R., Mohd Shariff, Z., Mohd Taib, M.N., Gan, W.Y., & Tan, K.A. (2016). Early nutrition, growth and cognitive development of infants from birth to 2 years in Malaysia: a study protocol. *BMC pediatrics*, 16, 1-7.

Oberdörster, G., Stone, V., Donaldson, K. (2007). Toxicology of nanoparticles: a historical perspective. *Nanotoxicology*, 1(1), 2-25.

Ohno, M., Sakumi, K., Fukumura, R., Furuichi, M., Iwasaki, Y., Hokama, M., Nakabeppu, Y. (2014). 8-oxoguanine causes spontaneous de novo germline mutations in mice. *Scientific reports*, 4(1), 4689.

Ohtsubo, M., Theodoras, A.M., Schumacher, J., Roberts, J.M., Pagano, M. (1995). Human cyclin E, a nuclear protein essential for the G1-to-S phase transition. *Molecular and cellular biology*, 15(5), 2612-2624.

Okae, H., Chiba, H., Hiura, H., Hamada, H., Sato, A., Utsunomiya, T., Arima, T. (2014). Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development. *PLoS genetics*, 10(12), e1004868.

Okano, M., Bell, D.W., Haber, D.A., Li, E. (1999). DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*, 99(3), 247-257.

Ørstavik, K.H. (2009). X chromosome inactivation in clinical practice. *Human genetics*, 126(3), 363-373.

Osweiler G.D. (1996). Toxicology. *The National Veterinary Medical Series*.

Özkara, A., Akyıl, D., Konuk, M. (2016). Pesticides, environmental pollution, and health. In *Environmental health risk-hazardous factors to living species*. IntechOpen.

Öztürk, H.N.O., Türker, P.F. (2021). Fetal programming: could intrauterin life affect health status in adulthood?. *Obstetrics & Gynecology Science*, 64(6), 473-483.

O'brien, K.L.F., Varghese, A.C., Agarwal, A. (2010). The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertility and sterility*, 93(1), 1-12.

Pacchierotti, F., Spanò, M. (2015). Environmental impact on DNA methylation in the germline: state of the art and gaps of knowledge. *BioMed research international*, 2015(1), 123484.

Paller, A.S., Hawk, J.L., Honig, P., Giam, Y.C., Hoath, S., Mack, M.C., Stamatas, G.N. (2011). New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. *Pediatrics*, 128(1), 92-102.

Pamphlett, R., Morahan, J.M., Yu, B. (2011). Using case-parent trios to look for rare de novo genetic variants in adult-onset neurodegenerative diseases. *Journal of neuroscience methods*, 197(2), 297-301.

Panchenko, M.V., Zhou, M.I., Cohen, H.T. (2004). von Hippel-Lindau partner Jade-1 is a transcriptional co-activator associated with histone acetyltransferase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 279(53), 56032-56041.

Park, Y.J., Pang, M.G. (2021). Mitochondrial functionality in male fertility: from spermatogenesis to fertilization. *Antioxidants*, 10(1), 98.

Park, J.D., Zheng, W. (2012). Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of preventive medicine and public health*, 45(6), 344.

Patiño-Parrado, I., Gómez-Jiménez, Á., López-Sánchez, N., Frade, J.M. (2017). Strand-specific CpG hemimethylation, a novel epigenetic modification functional for genomic imprinting. *Nucleic acids research*, 45(15), 8822-8834.

Patterson, C.C., Shirahata, H., Ericson, J.E. (1987). Lead in ancient human bones and its relevance to historical developments of social problems with lead. *Science of the total environment*, 61, 167-200.

Pekowska, A., Benoukraf, T., Zacarias-Cabeza, J., Belhocine, M., Koch, F., Holota, H., Spicuglia, S. (2011). H3K4 tri-methylation provides an epigenetic signature of active enhancers. *The EMBO journal*, 30(20), 4198-4210.

Perera, F.P., Rauh, V., Tsai, W.Y., Kinney, P., Camann, D., Barr, D., Whyatt, R.M. (2003). Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environmental health perspectives*, 111(2), 201-205.

Perez, J.D., Rubinstein, N.D., Fernandez, D.E., Santoro, S.W., Needleman, L.A., Ho-Shing, O., Dulac, C. (2015). Quantitative and functional interrogation of parent-of-origin allelic expression biases in the brain. *elife*, 4, e07860.

Pérez, M., Schonhaut, L., Armijo, I. (2015). Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics*, 135(4), e835-e841.

Peter M.L., Friedrich K.T., Walter, E., Rudolf, J., Naresh, B., Wolfgang, H. (2007). Phthalic acid and derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.

Phillips, K.A., Wambaugh, J.F., Grulke, C.M., Dionisio, K.L., Isaacs, K.K. (2017). High-throughput screening of chemicals as functional substitutes using structure-based classification models. *Green Chemistry*, 19(4), 1063-1074.

Pilsner, J.R., Hall, M.N., Liu, X., Ilievski, V., Slavkovich, V., Levy, D., Gamble, M.V. (2012). Influence of prenatal arsenic exposure and newborn sex on global methylation of cord blood DNA. *PloS one*, 7(5), e37147.

Porta, D., Milani, S., Lazzarino, A.I., Perucci, C.A., & Forastiere, F. (2009). Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environmental health*, 8, 1-14.

Puttabyatappa, M., Banker, M., Zeng, L., Goodrich, J.M., Domino, S.E., Dolinoy, D.C., Padmanabhan, V. (2020). Maternal exposure to environmental disruptors and sexually dimorphic changes in maternal and neonatal oxidative stress. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(2), 492-505.

Qin, X.Y., Kojima, Y., Mizuno, K., Ueoka, K., Muroya, K., Miyado, M., Sone, H. (2012). Identification of novel low-dose bisphenol a targets in human foreskin fibroblast cells derived from hypospadias patients. *PLoS One*, 7(5), e36711.

Qu, G.Z., Grundy, P.E., Narayan, A., Ehrlich, M. (1999). Frequent hypomethylation in Wilms tumors of pericentromeric DNA in chromosomes 1 and 16. *Cancer genetics and cytogenetics*, 109(1), 34-39.

Rabl, A. (2006). Analysis of air pollution mortality in terms of life expectancy changes: relation between time series, intervention, and cohort studies. *Environmental Health*, 5, 1-11.

Rajender, S., Avery, K., Agarwal, A. (2011). Epigenetics, spermatogenesis and male infertility. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 727(3), 62-71.

Rammah, A., Whitworth, K.W., Han, I., Chan, W., Hess, J.W., Symanski, E. (2019). Temperature, placental abruption and stillbirth. *Environment international*, 131, 105067.

Rao, R., Georgieff, M.K. (2002). Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta paediatrica*, 91, 124-129.305.

Reig-Viader, R., Garcia-Caldés, M., Ruiz-Herrera, A. (2016). Telomere homeostasis in mammalian germ cells: a review. *Chromosoma*, 125(2), 337-351.

Remy, S., Govarts, E., Bruckers, L., Paulussen, M., Wens, B., Hond, E.D., Schoeters, G. (2014). Expression of the sFLT1 gene in cord blood cells is associated to maternal arsenic exposure and decreased birth weight. *PloS one*, 9(3), e92677.

Renz, H., Holt, P.G., Inouye, M., Logan, A.C., Prescott, S.L., Sly, P.D. (2017). An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 24-40.

Reuter, M., Berninger, P., Chuma, S., Shah, H., Hosokawa, M., Funaya, C., Pillai, R.S. (2011). Miwi catalysis is required for piRNA amplification-independent LINE1 transposon silencing. *Nature*, 480(7376), 264-267.

Rezg, R., El-Fazaa, S., Gharbi, N., Mornagui, B. (2014). Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environment international*, 64, 83-90.

Riviere, J.E. (Ed.). (2011). *Comparative pharmacokinetics: principles, techniques and applications*. John Wiley & Sons.

Rozman, K.K., Klaassen, C.D. (2003). *Absorption, distribution, and excretion of toxicants*.

Rusiecki, J.A., Baccarelli, A., Bollati, V., Tarantini, L., Moore, L.E., Bonefeld-Jorgensen, E.C. (2008). Global DNA hypomethylation is associated with high serum-persistent organic pollutants in Greenlandic Inuit. *Environmental health perspectives*, 116(11), 1547-1552.

Saad, N.J., Patel, J., Burney, P., Minelli, C. (2017). Birth weight and lung function in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(6), 994-1004.

Sakkas, D., Mariethoz, E., John, J.C.S. (1999). Abnormal sperm parameters in humans are indicative of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway. *Experimental cell research*, 251(2), 350-355.

Sakkas, D., Moffatt, O., Manicardi, G.C., Mariethoz, E., Tarozzi, N., Bizzaro, D. (2002). Nature of DNA damage in ejaculated human spermatozoa and the possible involvement of apoptosis. *Biology of reproduction*, 66(4), 1061-1067.

Sakkas, D., Seli, E., Manicardi, G.C., Nijs, M., Ombelet, W., Bizzaro, D. (2004). The presence of abnormal spermatozoa in the ejaculate: did apoptosis fail?. *Human Fertility*, 7(2), 99-103.

Sanders, A., Smeester, L., Rojas, D., DeBusscher, T., Wu, M., Wright, F., Fry, R. (2014). Cadmium exposure and the epigenome: Exposure-associated patterns of DNA methylation in leukocytes from mother-baby pairs. *Epigenetics*, 9(2), 212-221.

Sansavini, A., Savini, S., Guarini, A., Broccoli, S., Alessandroni, R., Faldella, G. (2011). The effect of gestational age on developmental outcomes: a longitudinal study in the first 2 years of life. *Child: care, health and development*, 37(1), 26-36.

Sara, J.D.S., Toya, T., Ahmad, A., Clark, M.M., Gilliam, W.P., Lerman, L.O., Lerman, A. (2022, May). Mental stress and its effects on vascular health. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 97, No. 5, pp. 951-990). Elsevier.

Sathyanarayana, S., Karr, C.J., Lozano, P., Brown, E., Calafat, A.M., Liu, F., Swan, S.H. (2008). Baby care products: possible sources of infant phthalate exposure. *Pediatrics*, 121(2), e260-e268.

Satouh, Y., Inoue, N., Ikawa, M., Okabe, M. (2012). Visualization of the moment of mouse sperm–egg fusion and dynamic localization of IZUMO1. *Journal of cell science*, 125(21), 4985-4990.

Schechter, A., Päpke, O., Tung, K.C., Staskal, D., Birnbaum, L. (2004). Polybrominated diphenyl ethers contamination of United States food. *Environmental science & technology*, 38(20), 5306-5311.

Schechter, A., Birnbaum, L., Ryan, J.J., & Constable, J.D. (2006). Dioxins: an overview. *Environmental research*, 101(3), 419-428.

Schell, L.M., Gallo, M.V., Denham, M., Ravenscroft, J. (2006). Effects of pollution on human growth and development: an introduction. *Journal of physiological anthropology*, 25(1), 103-112.

Schulkin, J., Gold, P.W., McEwen, B.S. (1998). Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostatic load. *Psychoneuroendocrinology*, 23(3), 219-243.

Seckl, J.R. (1997). Glucocorticoids, feto-placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. *Steroids*, 62(1), 89-94.

Ségurel, L., Wyman, M.J., Przeworski, M. (2014). Determinants of mutation rate variation in the human germline. *Annual review of genomics and human genetics*, 15(1), 47-70.

Sharman, M., Read, W.A., Castle, L., Gilbert, J. (1994). Levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese. *Food Additives & Contaminants*, 11(3), 375-385.

Sharpe, R.M., Irvine, D.S. (2004). How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?. *Bmj*, 328(7437), 447-451.

Shastri, L., Pammal, R.S., Mani, I., Thomas, T., Kurpad, A.V. (2016). Oxidative stress during early pregnancy and birth outcomes. *Public health nutrition*, 19(17), 3210-3215.

Silverwood, R.J., Pierce, M., Hardy, R., Sattar, N., Whincup, P., Ferro, C., Nitsch, D. (2013). Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort. *Kidney international*, 84(6), 1262-1270.

Simon, L., Zini, A., Dyachenko, A., Ciampi, A., Carrell, D.T. (2017). A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian journal of andrology*, 19(1), 80-90.

Siu, E.R., Mruk, D.D., Porto, C.S., Cheng, C.Y. (2009). Cadmium-induced testicular injury. *Toxicology and applied pharmacology*, 238(3), 240-249.

Skinner, A.M., Turker, M.S. (2005). Oxidative mutagenesis, mismatch repair, and aging. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2005(9), re3-re3.

Sly, P., Blake, T., Islam, Z. (2021). Impact of prenatal and early life environmental exposures on normal human development. *Paediatric Respiratory Reviews*, 40, 10-14.

Smith, Z.D., Chan, M.M., Humm, K.C., Karnik, R., Mekhoubad, S., Regev, A., Meissner, A. (2014). DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo. *Nature*, 511(7511), 611-615.

Soares, A., Guieysse, B., Jefferson, B., Cartmell, E., Lester, J.N. (2008). Nonylphenol in the environment: a critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters. *Environment international*, 34(7), 1033-1049.

Solomon, G.M., Weiss, P.M. (2002). Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environmental health perspectives*, 110(6), A339-A347.

Song, R., Hennig, G.W., Wu, Q., Jose, C., Zheng, H., Yan, W. (2011). Male germ cells express abundant endogenous siRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(32), 13159-13164.

Soto-Martinez, M., Sly, P.D. (2010). Relationship between environmental exposures in children and adult lung disease: the case for outdoor exposures. *Chron Respir Dis*, 7(3), 173-86.

Soubry, A., Schildkraut, J.M., Murtha, A., Wang, F., Huang, Z., Bernal, A., Hoyo, C. (2013). Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC medicine*, 11, 1-10.

Soubry, A., Hoyo, C., Jirtle, R.L., Murphy, S.K. (2014). A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *Bioessays*, 36(4), 359-371.

Spiller, C., Koopman, P., Bowles, J. (2017). Sex determination in the mammalian germline. *Annual review of genetics*, 51(1), 265-285.

Spoo, W. (2004). Toxicokinetics. *Clinical veterinary toxicology*.

Stapleton, H.M., Klosterhaus, S., Keller, A., Ferguson, P.L., Van Bergen, S., Cooper, E., Blum, A. (2011). Identification of flame retardants in polyurethane foam collected from baby products. *Environmental science & technology*, 45(12), 5323-5331.

Stapleton, H.M., Sharma, S., Getzinger, G., Ferguson, P.L., Gabriel, M., Webster, T.F., Blum, A. (2012). Novel and high volume use flame retardants in US couches reflective of the 2005 PentaBDE phase out. *Environmental science & technology*, 46(24), 13432-13439.

Stuppia, L., Antonucci, I., Binni, F., Brandi, A., Grifone, N., Colosimo, A., Dallapiccola, B. (2005). Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *European journal of human genetics*, 13(8), 959-964.

Suk, W.A., Ahanchian, H., Asante, K.A., Carpenter, D.O., Diaz-Barriga, F., Ha, E.H., Landrigan, P.J. (2016). Environmental pollution: an under-recognized threat to children's health, especially in low-and middle-income countries. *Environmental health perspectives*, 124(3), A41-A45.

Suk, W.A., Ruchirawat, K.M., Balakrishnan, K., Berger, M., Carpenter, D., Damstra, T., Zheng, B.S. (2003). Environmental threats to children's health in Southeast Asia and the Western Pacific. *Environmental health perspectives*, 111(10), 1340-1347.

Sun, X.L., Jiang, H., Han, D.X., Fu, Y., Liu, J.B., Gao, Y., Zhang, J.B. (2018). The activated DNA double-strand break repair pathway in cumulus cells from aging patients may be used as a convincing predictor of poor outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer treatment. *PLoS One*, 13(9), e0204524.

Swan, S.H. (2008). Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental research*, 108(2), 177-184.

Swinburn, B.A., Sacks, G., Hall, K.D., McPherson, K., Finegood, D.T., Moodie, M.L., & Gortmaker, S.L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The lancet*, 378(9793), 804-814.

Tahmasbpour, E., Balasubramanian, D., Agarwal, A. (2014). A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *Journal of assisted reproduction and genetics*, 31, 1115-1137.

Tait, P.W., Brew, J., Che, A., Costanzo, A., Danyluk, A., Davis, M., Bowles, D. (2020). The health impacts of waste incineration: a systematic review. *Australian and New Zealand journal of public health*, 44(1), 40-48.

Takamizawa, J., Konishi, H., Yanagisawa, K., Tomida, S., Osada, H., Endoh, H., Takahashi, T. (2004). Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer research*, 64(11), 3753-3756.

Tamburino, L., Guglielmino, A., Venti, E., Chamayou, S. (2008). Molecular analysis of mutations and polymorphisms in the CFTR gene in male infertility. *Reproductive biomedicine online*, 17(1), 27-35.

Tao, M., Li, D., Song, R., Suh, S., Keller, A.A. (2018). OrganoRelease—A framework for modeling the release of organic chemicals from the use and post-use of consumer products. *Environmental pollution*, 234, 751-761.

Tarani, L., Lampariello, S., Raguso, G., Colloridi, F., Pucarelli, I., Pasquino, A.M., Bruni, L.A. (1998). Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecological Endocrinology*, 12(2), 83-87.

Tokuhiro, K., Ikawa, M., Benham, A.M., Okabe, M. (2012). Protein disulfide isomerase homolog PDILT is required for quality control of sperm membrane protein ADAM3 and male fertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(10), 3850-3855.

Tompkins, J.D., Hall, C., Chen, V.C.Y., Li, A.X., Wu, X., Hsu, D., Riggs, A.D. (2012). Epigenetic stability, adaptability, and reversibility in human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(31), 12544-12549.

Toraño, E.G., García, M.G., Fernández-Morera, J.L., Niño-García, P., Fernández, A.F. (2016). The impact of external factors on the epigenome: in utero and over lifetime. *BioMed research international*, 2016(1), 2568635.

Torregrosa, N., Domínguez-Fandos, D., Camejo, M.I., Shirley, C.R., Meistrich, M.L., Ballescà, J.L., Oliva, R. (2006). Protamine 2 precursors, protamine 1/protamine 2 ratio, DNA integrity and other sperm parameters in infertile patients. *Human Reproduction*, 21(8), 2084-2089.

Tran, N.Q.V., Miyake, K. (2017). Neurodevelopmental disorders and environmental toxicants: epigenetics as an underlying mechanism. *International journal of genomics*, 2017(1), 7526592.

U.S. EPA. (2001). Draft Protocol for Measuring Children's Non-Occupational Exposure to Pesticides by all Relevant Pathways. National Exposure Research Laboratory. Office of Research and Development.

U.S. EPA. (2007). Dermal Exposure Assessment. National Center for Environmental Assessment. Office of Research and Development.

U.S. Food and Drug Administration. (2010). Bisphenol A. Use in Food Contact Application.

Vaiserman, A. (2015). Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a potential link to disease susceptibility?. *Clinical epigenetics*, 7, 1-11.

Vaiserman, A.M., Koliada, A.K. (2017). Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge?. *Human genomics*, 11, 1-15.

Van den Berg, M., Sly, P.D. (2013). Protecting the human fetus against effects of bisphenol A. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1(2), 87-89.

Van den Hove, D.L.A., Blanco, C.E., Aendekerk, B., Desbonnet, L., Bruschetini, M., Steinbusch, H.P., Steinbusch, H.W.M. (2005). Prenatal restraint stress and long-term affective consequences. *Developmental neuroscience*, 27(5), 313-320.

Varghese, J., Dakhode, S. (2022). Effects of alcohol consumption on various systems of the human body: a systematic review. *Cureus*, 14(10).

Veena, S.R., Krishnaveni, G.V., Wills, A.K., Kurpad, A.V., Muthayya, S., Hill, J.C., Srinivasan, K. (2010). Association of birthweight and head circumference at birth to cognitive performance in 9-to 10-year-old children in South India: prospective birth cohort study. *Pediatric research*, 67(4), 424-429.

Veltman, J.A., Brunner, H.G. (2012). De novo mutations in human genetic disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 565-575.

Viré, E., Brenner, C., Deplus, R., Blanchon, L., Fraga, M., Didelot, C., Fuks, F. (2006). The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature*, 439(7078), 871-874.

Virtanen, H.E., Jørgensen, N., Toppari, J. (2017). Semen quality in the 21st century. *Nature Reviews Urology*, 14(2), 120-130.

Visconti, P.E., Krapf, D., De La Vega-beltrán, J.L., Acevedo, J.J., Darszon, A. (2011). Ion channels, phosphorylation and mammalian sperm capacitation. *Asian journal of andrology*, 13(3), 395.

Vissers, L.E., De Ligt, J., Gilissen, C., Janssen, I., Steehouwer, M., de Vries, P., Veltman, J.A. (2010). A de novo paradigm for mental retardation. *Nature genetics*, 42(12), 1109-1112.

Vogt, P.H. (2005). Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reproductive BioMedicine Online*, 10(1), 81-93.

Wade, T.J., Xia, Y., Mumford, J., Wu, K., Le, X.C., Sams, E., Sanders, W.E. (2015). Cardiovascular disease and arsenic exposure in Inner Mongolia, China: a case control study. *Environmental Health*, 14, 1-10.

Wadhwa, P.D., Entringer, S., Buss, C., Lu, M.C. (2011). The contribution of maternal stress to preterm birth: issues and considerations. *Clinics in perinatology*, 38(3), 351-384.

Ward, W.S., & Coffey, D.S. (1991). DNA packaging and organization in mammalian spermatozoa: comparison with somatic cells. *Biol Reprod*, 44(4), 569-74.

Warner, J.A., Jones, C.A., Jones, A.C., Warner, J.O. (2000). Prenatal origins of allergic disease. *Journal of allergy and clinical immunology*, 105(2), S493-S496.

Waters, J., Campbell, P., Crocker, A., Campbell, C. (2001). Phenotypic effects of balanced X-autosome translocations in females: a retrospective survey of 104 cases reported from UK laboratories. *Human genetics*, 108, 318-327.

Watkins, J.B., Klaassen, C.D. (2003). *Biotransformation of xenobiotics*.

Watson, P.H., Pon, R.T., Shiu, R.P. (1991). Inhibition of c-myc expression by phosphorothioate antisense oligonucleotide identifies a critical role for c-myc in the growth of human breast cancer. *Cancer research*, 51(15), 3996-4000.

Weber, M., Hellmann, I., Stadler, M.B., Ramos, L., Pääbo, S., Rebhan, M., Schübeler, D. (2007). Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nature genetics*, 39(4), 457-466.

Weinmann, L., Höck, J., Ivancevic, T., Ohrt, T., Mütze, J., Schwille, P., Meister, G. (2009). Importin 8 is a gene silencing factor that targets argonaute proteins to distinct mRNAs. *Cell*, 136(3), 496-507.

WHO. (2004). IPCS risk assessment terminology: Pt. 1: IPCS/OECD key generic terms used in chemical hazard/risk assessment. Pt. 2: IPCS glossary of key exposure assessment terminology.

Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., & Baird, D.D. (1995). Timing of sexual intercourse in relation to ovulation—effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New England Journal of Medicine*, 333(23), 1517-1521.

Wilson III, D.M., Bohr, V.A. (2007). The mechanics of base excision repair, and its relationship to aging and disease. *DNA repair*, 6(4), 544-559.

Wijmenga, C., Hansen, R.S., Gimelli, G., Björck, E.J., Davies, E.G., Valentine, D., Pearson, P.L. (2000). Genetic variation in ICF syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Human mutation*, 16(6), 509-517.

Woodruff, T.J., Zota, A.R., Schwartz, J.M. (2011). Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environmental health perspectives*, 119(6), 878-885.

Wright, R.O., Schwartz, J., Wright, R.J., Bollati, V., Tarantini, L., Park, S.K., Baccarelli, A. (2010). Biomarkers of lead exposure and DNA methylation within retrotransposons. *Environmental health perspectives*, 118(6), 790-795.

Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., Hannun, Y.A. (2018). Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature communications*, 9(1), 3490.

Wu, Y.L., Lin, Z.J., Li, C.C., Lin, X., Shan, S.K., Guo, B., Li, Z.H. (2023). Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 98.

Xiao, R., Wang, S., Li, R., Wang, J.J., Zhang, Z. (2017). Soil heavy metal contamination and health risks associated with artisanal gold mining in Tongguan, Shaanxi, China. *Ecotoxicology and environmental safety*, 141, 17-24.

Yadav, I.C., Devi, N.L. (2017). Pesticides classification and its impact on human and environment. *Environmental science and engineering*, 6(7), 140-158.

Yan, Z.H., Karam, W.G., Staudinger, J.L., Medvedev, A., Ghanayem, B.I., Jetten, A.M. (1998). Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α -induced transactivation by the nuclear orphan receptor TAK1/TR4. *Journal of Biological Chemistry*, 273(18), 10948-10957.

Yanagimachi, R., Noda, Y.D. (1970). Electron microscope studies of sperm incorporation into the golden hamster egg. *American Journal of Anatomy*, 128(4), 429-461.

Yanagimachi 2nd, R. (1994). *Mammalian Fertilization*, 2nd edn New York.

Yang, X.J., Seto, E. (2008). The Rpd3/Hdal family of lysine deacetylases: from bacteria and yeast to mice and men. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(3), 206-218.

Yang, Q., Zhang, N., Zhao, F., Zhao, W., Dai, S., Liu, J., Sun, Y. (2015). Processing of semen by density gradient centrifugation selects spermatozoa with longer telomeres for assisted reproduction techniques. *Reproductive Biomedicine Online*, 31(1), 44-50.

Yanovski, J.A. (2018). Trends in underweight and obesity—scale of the problem. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(1), 5-6.

- Yao, Y., Costa, M. (2014). Toxicogenomic effect of nickel and beyond. *Archives of toxicology*, 88, 1645-1650.
- Ye, X., Wong, L.Y., Bishop, A.M., Calafat, A.M. (2011). Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environmental health perspectives*, 119(7), 983-988.
- Yeo, M.K. (2002). A study of effects and control policy of endocrine disruptors. *Seoul, Korean Institute of Criminology*.
- Yin, R., Gu, L., Li, M., Jiang, C., Cao, T., Zhang, X. (2014). Gene expression profiling analysis of bisphenol A-induced perturbation in biological processes in ER-negative HEK293 cells. *PloS one*, 9(6), e98635.
- Yoder, J.A., Walsh, C.P., Bestor, T.H. (1997). Cytosine methylation and the ecology of intragenomic parasites. *Trends in genetics*, 13(8), 335-340.
- You, H., Chen, S., Mao, L., Li, B., Yuan, Y., Li, R., Yang, X. (2014). The adjuvant effect induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) is mediated through oxidative stress in a mouse model of asthma. *Food and chemical toxicology*, 71, 272-281.
- Yu, Y., Song, C., Zhang, Q., DiMaggio, P.A., Garcia, B.A., York, A., Grunstein, M. (2012). Histone H3 lysine 56 methylation regulates DNA replication through its interaction with PCNA. *Molecular cell*, 46(1), 7-17.
- Yu, Z.B., Han, S.P., Zhu, G.Z., Zhu, C., Wang, X.J., Cao, X.G., Guo, X.R. (2011). Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 12(7), 525-542.
- Yuan, W., Xu, M., Huang, C., Liu, N., Chen, S., Zhu, B. (2011). H3K36 methylation antagonizes PRC2-mediated H3K27 methylation. *Journal of Biological Chemistry*, 286(10), 7983-7989.
- Zartarian, V., Bahadori, T., McKone, T. (2005). Adoption of an official ISEA glossary. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 15(1), 1-5.
- Zenzen, M.T. (2000). Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Human Reproduction Update*, 6(2), 122-131.
- Zhang, W.J., Van der Werf, W., Pang, Y. (2011). A simulation model for vegetable-insect pest-insect nucleopolyhedrovirus epidemic system. *Journal of Environmental Entomology*, 33(3), 283-301.
- Zhao, F., Yang, Q., Shi, S., Luo, X., Sun, Y. (2016). Semen preparation methods and sperm telomere length: density gradient centrifugation versus the swim up procedure. *Scientific reports*, 6(1), 1-7.

Zhou, L., Beattie, M.C., Lin, C.Y., Liu, J., Traore, K., Papadopoulos, V., Chen, H. (2013). Oxidative stress and phthalate-induced down-regulation of steroidogenesis in MA-10 Leydig cells. *Reproductive toxicology*, 42, 95-101.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Σκορδίλη, Σ. (2022). *Ατμοσφαιρική ρύπανση. Επιπτώσεις των αιωρούμενων σωματιδίων στην υγεία του ανθρώπου*.

Τσιριγώτη, Π. (2012). *Χρόνιες επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία* (Master's thesis).