

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ : ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΓΕΡΟΥΜΑΤΟΥ
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΙΤΖΙΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2022

Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας
Πτολεμαΐδα, ΤΚ 50200
Τηλ. 2461068050 E-mail mw@uowm.gr

Σχολή Επιστημών Υγείας Τμήμα Μαιευτικής
Περιοχή ΚΕΠΙΤΣΕ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....ΣΕΛ 4

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ : ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

1.1 ΠΩΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ–ROS.....ΣΕΛ 6

1.2 Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ROS.....ΣΕΛ 8

1.3 ΠΩΣ ΟΙ ROS ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....ΣΕΛ 11

1.4 ΤΙ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....ΣΕΛ 13

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ : ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

2.1 ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ.....ΣΕΛ 17

2.2 ΚΑΠΝΙΣΜΑΣΕΛ 19

2.3 ΑΛΚΟΟΛ.....ΣΕΛ 21

2.4 ΝΑΡΚΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.....ΣΕΛ 24

2.5 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ.....ΣΕΛ 28

2.6 ΗΛΙΚΙΑ ΓΥΝΑΙΚΑΣ.....ΣΕΛ 34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΑ : Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΚΥΤΑΡΩΝ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΟΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΚΥΚΛΟ

3.1 ΩΟΓΕΝΝΗΣΗ.....ΣΕΛ 36

3.2 ΕΜΜΗΝΟΣ ΡΥΣΗ ΚΑΙ ΩΟΡΗΞΙΑ.....ΣΕΛ 38

3.3 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

ΣΤΑ ΩΟΚΥΤΤΑΡΑ.....ΣΕΛ 41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

4.1 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ.....ΣΕΛ 44

4.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΙΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....ΣΕΛ 51

4.3 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....ΣΕΛ 53

4.4 ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ.....ΣΕΛ 55

ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....ΣΕΛ 58

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣΕΛ 60

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....ΣΕΛ 62

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι κοινωνικά και επιστημονικά αποδεκτό , ότι με την πάροδο των χρόνων η υπογονιμότητα συναντάται όλο και πιο συχνά. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και την Διεθνή Επιτροπή Παρακολούθησης Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (WHO/ICMART) , η υπογονιμότητα είναι μια νόσος του αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης (υπερηχογραφική απεικόνιση ενός ή περισσότερων σάκων κύησης) μετά από 12 μήνες σεξουαλικών επαφών ή 6μήνες προσπάθειας εφόσον η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών. Χωρίζεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπογονιμότητα . Η πρώτη ορίζεται ως η αδυναμία τεκνοποίησης είτε λόγω αδυναμίας σύλληψης είτε λόγω αδυναμίας ολοκλήρωσης της κυοφορίας μέχρι την γέννηση ζωντανού νεογνού . Η δεύτερη ως η αδυναμία σύλληψης ή/και ολοκλήρωσης της εγκυμοσύνης , ενώ έχει προηγηθεί γέννηση ζωντανού νεογνού.

Στην παρούσα εργασία θα εστιάσουμε στην γυναικεία υπογονιμότητα η οποία καλύπτει το 40% των αιτίων της αδυναμίας σύλληψης , καθώς το υπόλοιπο 40 % ανήκει στον άνδρα και το 20 % σε ανεξήγητους λόγους.

Οι βασικές αιτίες της αδυναμίας σύλληψης είναι η αυξημένη ηλικία , οι διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας , το περιβάλλον και διάφοροι απροσδιόριστοι λόγοι.

Αν αναζητήσουμε τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση των παραπάνω αιτιών , θα καταλήξουμε στις διαταραχές βάρους , στο κάπνισμα , στην υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ , σε περιβαλλοντικούς και εργασιακούς παράγοντες , στο στρες αλλά και στην υπερβολική άσκηση.

Εστιάζοντας ακόμα περισσότερο σε όλα τα παραπάνω , παρατηρείται πως υπάρχει μια κοινή βιολογική βάση , το οξειδωτικό στρες , μέσω του οποίου προκαλείται βλάβη κυττάρων , ιστών και οργάνων λόγω της ανισορροπίας μεταξύ των ελεύθερων ριζών και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Όροι οι οποίοι θα αναλυθούν παρακάτω.

Έτσι σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάλυση , η σύνδεση και ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην γυναικεία υπογονιμότητα. Είναι τελικά η αιτία ασθενειών που καταλήγουν στην γυναικεία υπογονιμότητα και αν ναι εστιάζοντας εκεί μπορούν να βρεθούν τρόποι επίλυσης και τελικής επίτευξης γονιμοποίησης ;!

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ : ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

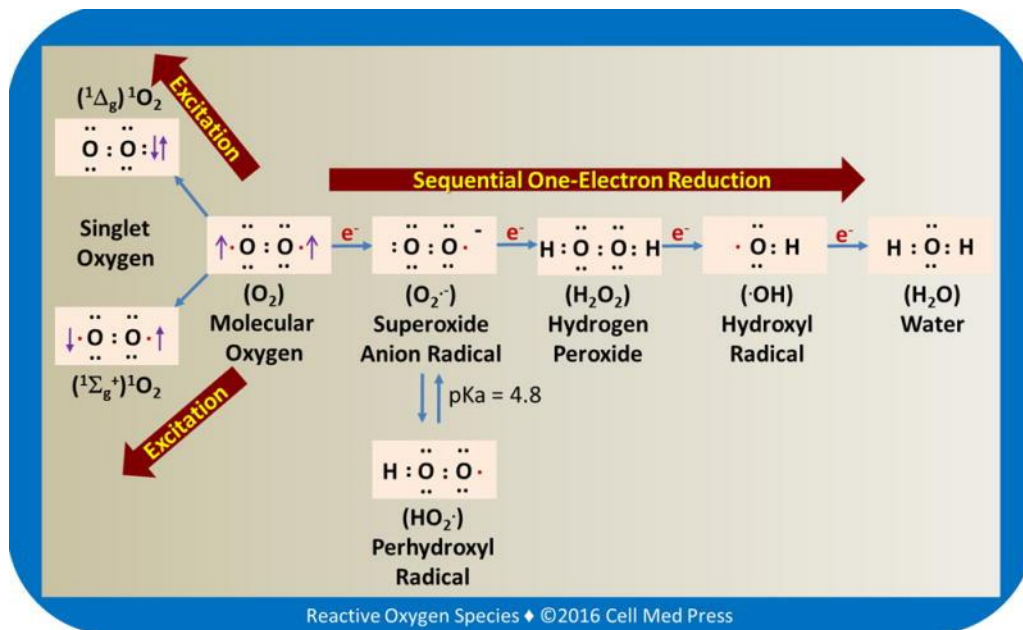
1.1 ΠΩΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ-ROS

Είναι ευρέως γνωστό ότι το οξυγόνο O_2 είναι η πηγή της ζωής. Παράλληλα όμως είναι και αυτό που οδηγεί σε πρόωρη γήρανση και απόπτωση των κυττάρων μέσω της οξείδωσης. Ας αναλυθεί λοιπόν το <<παράδοξο του οξυγόνου>> :

Αρχικά ως ελεύθερη ρίζα ορίζεται οποιοδήποτε χημικό είδος ικανό να υπάρχει ανεξάρτητο με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Πιο συγκεκριμένα η αναγωγή του οξυγόνου με δύο ή τρία ηλεκτρόνια παράγει δραστικές μορφές μορίων οι οποίες ονομάζονται ελεύθερες ρίζες (reactiveoxygenspecies – ROS). Από την άλλη ως ROS χαρακτηρίζονται και οι ρίζες οξυγόνου, υπεροξειδία , και οργανικές ρίζες οι οποίες παράγονται από ενώσεις που έχουν αντιδράσει με άλλες ρίζες οξυγόνου.

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) ταξινομούνται στις εξής τέσσερις κατηγορίες: στις Ελεύθερες ρίζες, όπως η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot OH$) ,σε Ιόντα, όπως το υποχλωριώδες ανιόν (ClO^-), σε συνδυασμούς ελευθέρων ριζών και ιόντων, όπως το ανιόν σουπεροξειδίου ($\cdot O_2^-$) και σε μόρια, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2). (Παπαγεωργίου, X.: 2005)

Για παράδειγμα μια αναγωγή ηλεκτρονίων του O_2 προκαλεί την ρίζα ανιόντων υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot -}$) , η οποία με την σειρά της υφίσταται μια άλλη αναγωγή ενός ηλεκτρονίου για να δώσει το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2). (Παπαγεωργίου, X.: 2005)



Εικόνα 1. ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΜΟΡΙΟΥ O₂ (Robert Li, 2018)

Συμπερασματικά όπως, βλέπουμε και στην εικόνα 1 , όταν ένα μόριο οξυγόνου χωρίζεται σε μεμονωμένα άτομα με μη ζευγαρωμένα ηλεκτρόνια παράγονται οι ελεύθερες ρίζες. Η παραπάνω διαδικασία ονομάζεται οξείδωση και οδηγεί σε οξειδωτικό στρες.

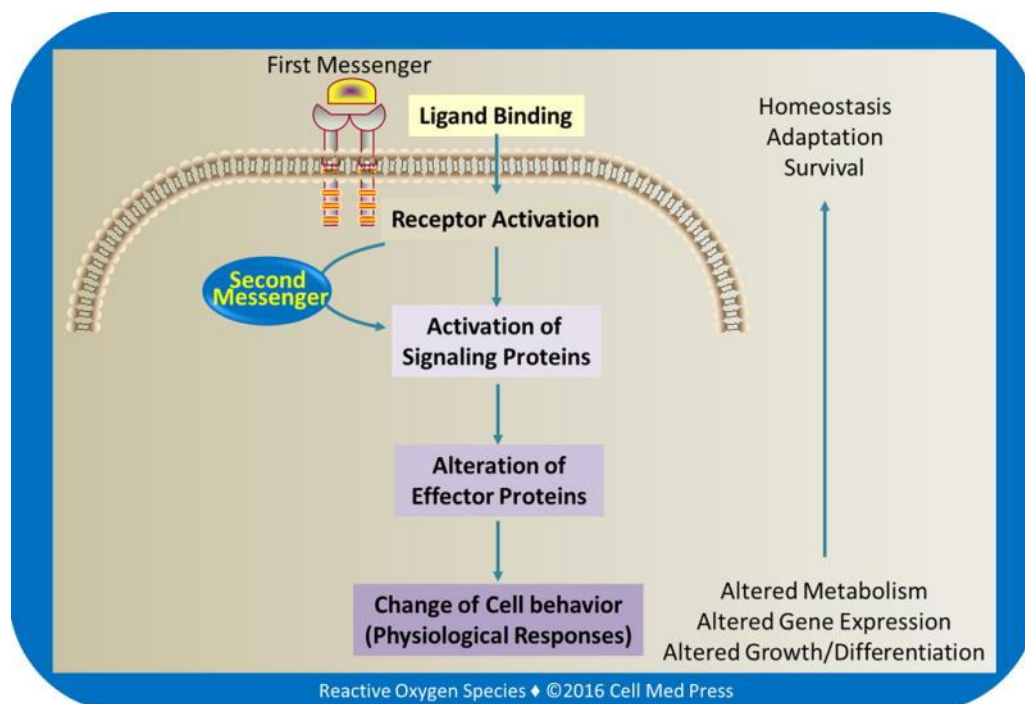
Τέλος οι ROS σχηματίζονται από διάφορες ενδογενείς πηγές. Μία από αυτές είναι η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και των οξειδωσών NAD (P) H. Προέρχονται επίσης από εξωγενείς πηγές, όπως η ακτινοβολία, οι ατμοσφαιρικοί ρύποι και ορισμένα ξеноβιοτικά που υφίστανται συνεχείς κύκλους αναγωγής και οξείδωσης, δηλαδή κύκλους οξειδοαναγωγής. Επίσης η υπερβολική προσφορά οξυγόνου στους ιστούς (π.χ. στους μύες κατά την έντονη άσκηση) και η ιονίζουσα ακτινοβολία (λόγω αλληλεπίδρασης με τα μόρια O₂ και H₂O) είναι οι βασικότερες αιτίες πρόκλησης οξειδωτικού στρες.

1.2 Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ROS

Στους ζωντανούς οργανισμούς οι ROS παράγονται ως υποπροϊόν του κυτταρικού μεταβολισμού ή μέσω της δραστηριότητας ενζυματικών συμπλεγμάτων. Η ελεγχόμενη παραγωγή ROS παρέχει τη βέλτιστη κατάσταση οξειδοαναγωγής για την ενεργοποίηση των οδών μεταγωγής που εμπλέκονται σε συναπτικές αλλαγές.

Έτσι είναι σημαντικό να διακρίνεται το οξειδωτικό στρες από την σηματοδότηση της οξειδοαναγωγής η οποία τονίζει την συμμετοχή των ROS σε φυσιολογικές αποκρίσεις.

Ας προχωρήσουμε την προαναφερθείσα εισαγωγή εστιάζοντας στην παρακάτω εικόνα 2 :



Εικόνα 2 . Κύρια στάδια που εμπλέκονται σε κυτταρική σηματοδότηση από κάποιο εξωτερικό ερέθισμα. (Robert Li, 2018)

Το συγκεκριμένο σχήμα δείχνει τα τρία κύρια στάδια που εμπλέκονται στην κυτταρική σηματοδότηση από κάποιο εξωτερικό ερέθισμα. Το

πιθανό μόριο σηματοδότησης μπορεί να είναι κάποιος αυξητικός παράγοντας που δρα στο κύτταρο στόχο για να προκαλέσει μια φυσιολογική κυτταρική απόκριση.

Αρχικά, το εξωτερικό ερέθισμα δεσμεύεται στον υποδοχέα που είναι ενσωματωμένος στην μεμβράνη του πλάσματος του κύτταρου στόχου και έτσι ο υποδοχέας ενεργοποιείται.

Στη συνέχεια, ο ενεργοποιημένος υποδοχέας ενεργοποιεί άλλα μόρια σηματοδότησης (που συνήθως είναι πρωτεΐνες) είτε άμεσα είτε έμμεσα με το σχηματισμό δευτέρων αγγελιοφόρων όπως το κυκλικό AMP όπως απεικονίζεται παρακάτω στην εικόνα 3.



Εικόνα 3. Αδενυλική κυκλάση (AMP) (Robert Li, 2018)

Τέλος οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες σηματοδοτούν με την σειρά τους τις πρωτεΐνες τελεστές με απώτερο σκοπό την αλλαγή συμπεριφοράς του κυττάρου.

Στην παραπάνω διαδικασία οι ROS ή σχετικά αντιδρώντα είδη ενεργούν ως δευτεροί αγγελιοφόροι για να προκαλέσουν φυσιολογικές κυτταρικές αποκρίσεις μέσω αντιδράσεων οξειδοαναγωγής. Αυτές οι αποκρίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση, καθώς και τροποποιημένη παραγωγή ή έκφραση κυτταρικών προϊόντων, όπως κυτοκίνη και μόρια προσκόλλησης. (Robert Li, 2018)

Ένα πιο ευρέως γνωστό σενάριο είναι η παραγωγή ROS από φαγοκυτταρικά κύτταρα του οργανισμού για τη θανάτωση εισβολέων

παθογόνων μικροοργανισμών κάτι που αναγνωρίζεται ως σημαντικό μέρος της έμφυτης ανοσίας.

1.3 ΠΩΣ ΟΙ ROS ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Όταν συσσωρεύονται μεγάλες ποσότητες ROS, οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί κατακλύζονται και μπορεί να εμφανιστεί οξειδωτικό κυτταρικό στρες. Με αυτόν τον τρόπο οι ROS χαρακτηρίζονται συνήθως ως τοξικά μόρια, με το να οξειδώνουν λιπίδια της μεμβράνης, με το να αλλάζουν τη διαμόρφωση των πρωτεϊνών, με το να βλάπτουν τα νουκλεϊκά οξέα και με το να προκαλούν ελλείμματα στη συναπτική πλαστικότητα.

Οδηγούμαστε έτσι στο ότι το οξειδωτικό στρες είναι ένα φαινόμενο που προκαλείται από μια ανισορροπία μεταξύ της συσσώρευσης αντιδρώντων ειδών οξυγόνου (ROS) σε κύτταρα και ιστούς και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αποτοξινώνει αυτά τα αντιδρώντα προϊόντα μέσω αντιοξειδωτικών μηχανισμών. (Robert Li, 2018)

Πιο συγκεκριμένα ο ανθρώπινος οργανισμός, όπως και οι περισσότεροι οργανισμοί, δείχνει ανοχή απέναντι σε μέτρια επίπεδα οξειδωτικού στρες, προκαλώντας την ενεργοποίηση επιπλέον αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Ωστόσο, όταν το οξειδωτικό στρες ξεπεράσει το όριο ανοχής του οργανισμού προκαλεί αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων ιόντων ασβεστίου και σιδήρου στα κύτταρα, επιδρώντας κυρίως στις πρωτεΐνες που φυσιολογικά δεσμεύουν τα ιόντα αυτά.

Με αυτό τον τρόπο η απελευθέρωση ιόντων σιδήρου οδηγεί στη δημιουργία υδροξυλικών ριζών στον πυρήνα των κυττάρων που εκτίθενται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου. Η υπέρμετρη αύξηση στα επίπεδα των ιόντων ασβεστίου οδηγεί στην ενεργοποίηση ενδονουκλεασών που με τη σειρά τους προκαλούν θρυμματισμό του

DNA.

Έτσι, λοιπόν, το οξειδωτικό στρες προκαλεί βλάβες στο DNA, τις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τους υδατάνθρακες ,όπου η έκταση της βλάβης αυτής εξαρτάται από το βαθμό του οξειδωτικού στρες, το μηχανισμό δημιουργίας του, τη διάρκεια και τη φύση του συστήματος που προσβάλλεται. (Robert Li, 2018)

1.4 ΤΙ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

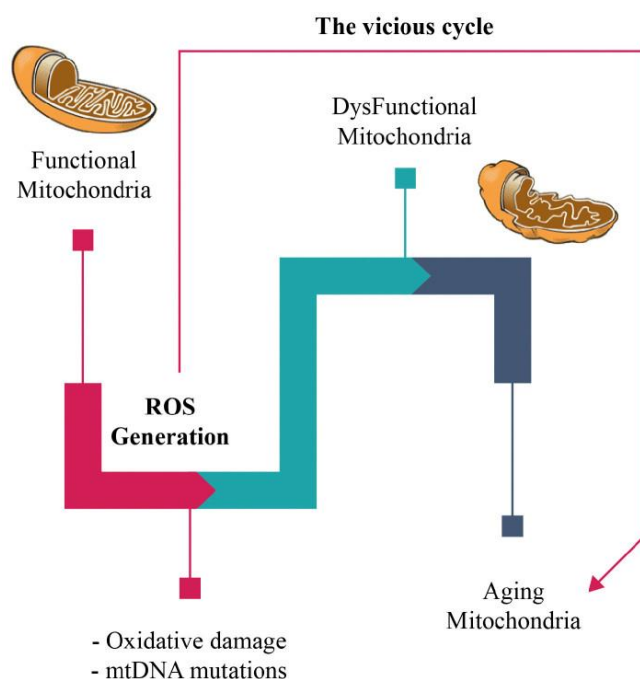
Παραπάνω αναφέρθηκαν οι μηχανισμοί που οδηγούν τον οργανισμό σε οξειδωτικό στρες. Αυτό με την σειρά του προκαλεί γήρανση και απόπτωση κυττάρων , κάτι που οδηγεί σε πολλές ασθένειες και κυρίως σε υπογονιμότητα.

Πιο συγκεκριμένα η γήρανση είναι μια πολυδιάστατη διαδικασία η οποία οδηγεί σε σταδιακή μείωση της λειτουργίας των κυττάρων , των ιστών και των οργάνων . Έχουν γίνει εκτεταμένες προσπάθειες για την αντιμετώπιση της γήρανσης και τον περιορισμό των συνεπειών της. Ωστόσο, παραμένει ασαφές καθώς ο ακριβής μηχανισμός του δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Ενώ ορισμένες θεωρίες υποστηρίζουν ότι η γήρανση είναι προγραμματισμένη εκ των προτέρων, άλλες προτείνουν ότι είναι εξ ολοκλήρου το άθροισμα των επιπτώσεων που σχετίζονται με τη βλάβη στις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και το DNA .

Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς , η γήρανση ελέγχεται από πολλούς παράγοντες, όπως ο «στόχος της ραπαμυκίνης», μια πρωτεϊνική κινάση και όπως η «ενεργοποιημένη από AMP κινάση». Οι ROS διαμορφώνουν με λεπτότητα την έκφραση και την ενεργοποίηση αυτών των δύο παραγόντων, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές διεργασίες.

Η «θεωρία των ελεύθερων ριζών της γήρανσης» προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Denham Harman τη δεκαετία του 1950 για να εξηγήσει τη γήρανση . Υποστηρίζει ότι οι ελεύθερες ρίζες, ως υποπροϊόντα του οξειδωτικού μεταβολισμού, προκαλούν ολική κυτταρική βλάβη, οδηγώντας σε συνολική απώλεια της κυτταρικής ικανότητας καθώς μεγαλώνει ο οργανισμός . Στη δεκαετία του 1970, η θεωρία επεκτάθηκε

στη Μιτοχονδριακή Θεωρία της Γήρανσης των Ελεύθερων Ριζών (MFRTA). Το MFRTA προτείνει ότι η γήρανση παράγεται από την τοξικότητα των ROS μέσω ενός κακόβουλου κύκλου στον οποίο ο τραυματισμός των ROS στα μιτοχονδριακά στοιχεία προηγείται της δημιουργίας περισσότερων ROS. Το MFRTA έχει υποστηριχθεί από την αποκάλυψη των SOD και την παρατήρηση ότι τα μιτοχόνδρια παράγουν σκόπιμα ROS. Το πιο ενδιαφέρον είναι ότι τα επίπεδα των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA με οξειδωτική βλάβη συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τη γήρανση όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 4. (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018)



Εικόνα 4. Γήρανση μιτοχονδρίων (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018)

Επίσης η παραγωγή των ROS παρατηρείται συχνά σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις, φλεγμονώδεις και αλλεργικές ασθένειες ή σε ισχαιμικές, τοξικές ή υπεργλυκαιμικές καταστάσεις. Επιπλέον, τις συναντάμε κατά τον αερόβιο μεταβολισμό, ή έπειτα από έκθεση σε περιβαλλοντική ρύπανση, ακτινοβολίες και φάρμακα. Όλα τα παραπάνω έχουν συχνά ως συνέπεια δημιουργία οξειδωτικού στρες και τελικά πρόκληση βλαβών στο DNA οι οποίες σε συνδυασμό με

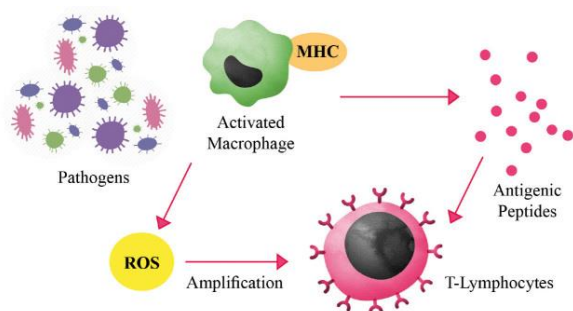
ανεπαρκείς κυτταρικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης, μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωρη γήρανση και απόπτωση κυττάρων.

Μελέτες σε ενήλικα βλαστικά κύτταρα, τα οποία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τη διατήρηση και αναγέννηση των ιστών έχουν δείξει ότι ενδεχόμενη οξειδωτική βλάβη του DNA μπορεί να περιορίσει την επιβίωση των βλαστοκυττάρων, επηρεάζοντας έτσι την αναγέννηση των ιστών και τελικά τη μακροζωία. Η μειωμένη λειτουργικότητα των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA φαίνεται να δημιουργεί περαιτέρω προβλήματα στην επιβίωση των βλαστικών κυττάρων η οποία είναι άμεσα συνυφασμένη την πάροδο της ηλικίας του οργανισμού.

Οι ROS λοιπόν παράγονται και κατά την διάρκεια της φαγοκυττάρωσης. Πιο συγκεκριμένα καθώς το φαγοκύτταρο έρχεται σε επαφή με βακτήρια, συνδέεται με τους υποδοχείς της επιφάνειας, καταπίνει τα βακτήρια και τα παγιδεύει σε ένα φαγόσωμα. Στη συνέχεια, το φαγοκύτταρο σκοτώνει τον μικροοργανισμό χρησιμοποιώντας είτε οξυγονοεξαρτώμενη είτε ανεξάρτητη από οξυγόνο ενδοκυτταρική θανάτωση. Στο εξαρτώμενο από το οξυγόνο μονοπάτι, η κατανάλωση οξυγόνου από το φαγοκύτταρο αυξάνεται, οδηγώντας σε οξειδωτική έκρηξη. Τα προκύπτοντα μόρια υπεροξειδίου μετατρέπονται σε H_2O_2 μέσω SOD. Επιπλέον, το υπεροξείδιο και το H_2O_2 αντιδρούν για να παρέχουν ρίζες υδροξυλίου. Επιπλέον, οι κόκκοι ουδετερόφιλων περιέχουν το ένζυμο μυελοϋπεροξειδάση, δημιουργώντας μια εξαιρετικά τοξική ένωση, τον υποχλωριώδες, χρησιμοποιώντας H_2O_2 και χλώριο. (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018)

Η φαγοκυττάρωση και η πέψη των μικροοργανισμών από ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα ακολουθούνται από παρουσίαση αντιγόνου. Η σύζευξη του αντιγόνου είτε με το κύριο σύμπλοκο

ιστοσυμβατότητας τύπου I είτε με τον τύπο II έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση από τα CD8 T κύτταρα-φονείς και τα CD4 T βοηθητικά κύτταρα, αντίστοιχα. Αυτό επιτρέπει πιο συγκεκριμένη και στοχευμένη απόκριση ενάντια στο παθογόνο. Οι ROS παίζουν ρόλο σε αυτή τη συγκεκριμένη απόκριση καθώς πυροδοτούν την ενίσχυση των καταρρακτών ενδοκυτταρικής μεταγωγής σήματος στα T λεμφοκύτταρα όπως απεικονίζεται στην εικόνα 5 .



Εικόνα 5. Μ Μεταγωγή σήματος στα T λεμφοκύτταρα (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018)

Ένας άλλος ρόλος της οξειδωτικής κατάστασης στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι η ρύθμιση των μακροφάγων. Τα μακροφάγα φάνηκε ότι ποικίλλουν την απελευθέρωση προσταγλανδινών, ιντερλευκίνης (IL)-6 και IL-12 ανάλογα με την ενδοκυτταρική οξειδοαναγωγική κατάσταση. Απαιτείται μια ισορροπία μεταξύ αναγωγικών και οξειδωτικών μακροφάγων για τον έλεγχο της αναλογίας των βοηθητικών T κυττάρων τύπου 1 και τύπου 2. (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018)

Έτσι το οξειδωτικό στρες και κυρίως η οξειδωτική βλάβη του μιτοχονδριακού Dna οδηγεί σε μεταλλάξεις με άμεσο αποτέλεσμα την ανεπάρκεια ενέργειας , την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία την γήρανση και τελικά απόπτωση των κυττάρων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Το περιβάλλον παίζει έναν πολύ σημαντικό , αν όχι καθοριστικό , ρόλο όσον αφορά το οξειδωτικό στρες. Παράγοντες όπως το αλκοόλ , το βάρος , το κάπνισμα , οι περιβαλλοντικοί αέριοι ρύποι κ.α. είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση οξειδωτικού στρες και επομένως της γυναικείας υπογονιμότητας. Παράλληλα , όμως αν ελεγχθούν οι προαναφερθέντες παράμετροι , θα μπορούν να ελεγχθεί και βελτιωθεί η κατάσταση αδυναμίας σύλληψης και τεκνοποίησης σε ένα ζευγάρι.

2.1 ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

Είναι γνωστό ότι η γυναικεία παχυσαρκία ή αντίμετρα η έλλειψη βάρους και γενικώς οι απότομες εναλλαγές αυτού , επηρεάζουν δυσμενώς τη γονιμότητα μέσω αλλαγών στα ορμονικά πρότυπα και στον εμμηνορροϊκό κύκλο.

Συγκεκριμένα το οξειδωτικό στρες από την υπερβολική παραγωγή ROS έχει εμπλακεί στην παθογένεση της παχυσαρκίας. Η συσσώρευση ενδοκυτταρικού λίπους μπορεί να διαταράξει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, προκαλώντας συσσώρευση και επακόλουθη διαρροή ηλεκτρονίων. Η συνδυασμένη επίδραση των υψηλών επιπέδων λιπιδίων και του οξειδωτικού στρες διεγείρει την παραγωγή οξειδωμένων λιπιδίων. Ιδιαίτερα τα υπεροξειδία λιπιδίων, οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες και οι οξυστερόλες. (Ashok Agarwal, X.: 2012)

Επίσης εκτεταμένα στοιχεία έχουν συνδέσει ότι η παχυσαρκία συνδέεται άμεσα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αυξημένη έκφραση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων της οξειδάσης NADPH και με το

ενδοθηλιακό οξειδωτικό στρες. Χαρακτηριστικά συμβάντα παχύσαρκων καταστάσεων περιλαμβάνουν μειωμένη πρόσληψη λιπαρών οξέων, ενισχυμένη λιπόλυση, διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων και έκκριση αδιποκίνης.

Ακόμη η γυναικεία παχυσαρκία οδηγεί και σε χαμηλή ποιότητα ωαρίων. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα CRP (δείκτης φλεγμονής) στο ωοθυλακικό υγρό παρατηρήθηκαν να είναι ασυνήθιστα υψηλά. Η προκύπτουσα διαταραχή της ανάπτυξης των ωαρίων μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα τους και ίσως τη γενική λειτουργία των ωοθηκών. (Ashok Agarwal, X.:2012)

Συμπερασματικά η γυναικεία παχυσαρκία έχει συνδεθεί με αρκετούς αυξημένους κινδύνους για την πιθανή μέλλουσα μητέρα. Όμως η παχυσαρκία θεωρείται τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου. Επομένως, στη συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη θα πρέπει να τονίζεται η σημασία μιας ισορροπημένης διατροφής γεμάτη θρεπτικά συστατικά και πλούσια σε αντιοξειδωτικά τρόφιμα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλο ρόλο λαμβάνει και η άσκηση, στην οποία γυναίκες με αυξημένο βάρος καταφεύγουν μερικές φορές εμμονικά. Η ακραία σωματική άσκηση παράγει μια οξειδωτική κατάσταση λόγω της υπερβολικής παραγωγής ROS. Οποιοσδήποτε τύπος υπερβολικής αερόβιας ή αναερόβιας δραστηριότητας (π.χ. τρέξιμο για μαραθώνιο, προπόνηση με βάρη κτλ) μπορεί να συμβάλει σε κυτταρική βλάβη. Για αυτό το λόγο <<μέτρον άριστον>> ακόμα και στην γυμναστική.

2.2 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η κύρια ουσία που περιέχει ο καπνός του τσιγάρου είναι η νικοτίνη. Η συγκεκριμένη ουσία μπορεί να χαρακτηριστεί ως τοξική μιας και έχει συνδεθεί με την υπογονιμότητα.

Πιο συγκεκριμένα ο καπνός περιέχει πολλές ελεύθερες ρίζες, όπως ρίζες υπεροξειδίου και οξειδία του αζώτου, όπως το διοξείδιο του αζώτου, τα οποία μπορούν να επιτεθούν σε βιολογικά μόρια και να καταστρέψουν αντιοξειδωτικά σαν την βιταμίνη C και την τοκοφερόλη. Επίσης η πίσσα του καπνού περιέχει υδροκινόνες οι οποίες είναι λιποδιαλυτές και μέσω του οξειδοαναγωγικού κύκλου σχηματίζουν O_2 και H_2O . Οι υδροκινόνες στην ουσία εισέρχονται στα κύτταρα και φτάνοντας στον πυρήνα προκαλούν οξειδωτική βλάβη στο DNA. Παράλληλα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα οδηγώντας τα στο σχηματισμό O_2^- . Έτσι ο καπνός του τσιγάρου αποτελείται από πολλές χημικές ενώσεις και προοξειδωτικά τα οποία προκαλούν τη γένεση ROS. (Ashok Agarwal, X.:2012)

Ο εισπνεόμενος καπνός του τσιγάρου έχει δύο φάσεις: τη σωματιδιακή φάση στην οποία περιλαμβάνονται σταθερές ελεύθερες ρίζες και την αέρια φάση, στην οποία περιλαμβάνονται τοξίνες και ελεύθερες ρίζες. Οι ROS, όπως το ανιόν SO , το H_2O_2 και οι ρίζες OH σχηματίζονται από υδατοδιαλυτά συστατικά της σωματιδιακής φάσης και μπορούν να προκαλέσουν βλάβες σε βασικά κυτταρικά συστατικά και κυρίως το DNA. Ακόμη και η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου έχει βρεθεί ότι μειώνει το ποσοστό επιτυχούς εγκυμοσύνης και αυξάνει το χρόνο σύλληψης.

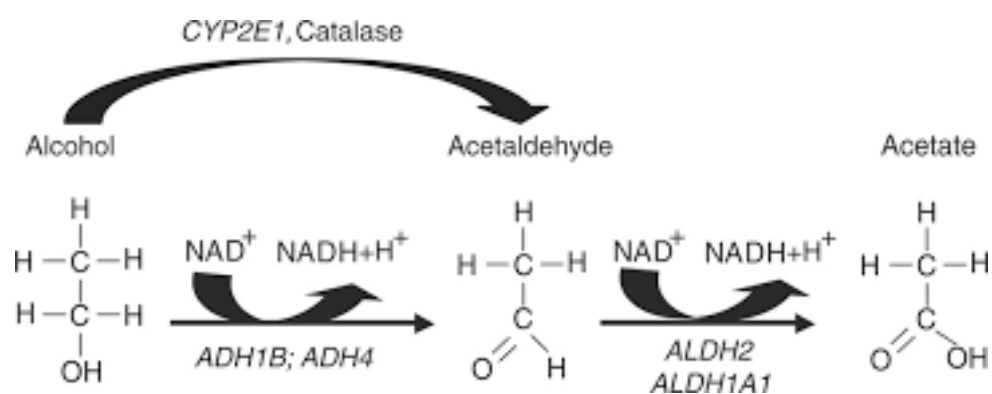
Σχετικά με την υπογονιμότητα ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί μία εξωγενή πηγή οξειδωτικού στρες για το μικροπεριβάλλον του

ωοθυλακίου. Το κάπνισμα θεωρείται ότι μειώνει τα επίπεδα β-καροτενίου (σημαντικό αντιοξειδωτικό για τον οργανισμό) στο ωοθυλακικό υγρό. Ακόμη αυξημένες συγκεντρώσεις μεταβολιτών του καπνού βρέθηκαν σε ωοθυλάκια γυναικών που εκτέθηκαν σε τσιγάρο ενεργητικά ή παθητικά . Στις ίδιες γυναίκες εντοπίστηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα λιπιδιακής υπεροξειδωσης στα ωοθυλάκια με ταυτόχρονη μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητάς τους. Έτσι, το β-καροτένιο πιθανόν να μειώνεται ως αποτέλεσμα της αντιοξειδωτικής άμυνας που επιστρατεύεται απέναντι στα ROS που προκαλούνται από τον καπνό του τσιγάρου. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ανάλογα αποτελέσματα και για τα επίπεδα βιταμίνης A, τα οποία παρουσιάστηκαν μειωμένα με παράλληλη αύξηση της λιπιδιακής υπεροξειδωσης στο πλάσμα των γυναικών που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο , διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι επιπτώσεις του καπνού στη γυναικεία γονιμότητα μπορεί να είναι παροδικές αν διακοπεί εντελώς το κάπνισμα. (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018)

2.3 ΑΛΚΟΟΛ

Αν κάποιο ζευγάρι σχεδιάζει εγκυμοσύνη στο άμεσο μέλλον συστήνεται η πλήρης αποφυγή ή η ελάχιστη κατανάλωση αλκοόλ, πάντα κάτω από τα όρια ασφαλείας μιας και το αλκοόλ επηρεάζει την ικανότητα σύλληψης για τη γυναίκα, ενώ αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα αποβολής στο πρώτο τρίμηνο. Ενδεικτικά συστήνεται ένα ποτήρι μπύρας 330 ml 1.5-2 μονάδες ή ένα ποτήρι κρασί 1.5 μονάδα εβδομαδιαίως [(διεθνώς η μέτρηση του αλκοόλ γίνεται σε μονάδες (units), ανάλογα με την περιεκτικότητα ενός ποτού)].

Πιο συγκεκριμένα η βασική διάσπαση της αιθανόλης πραγματοποιείται μέσω ενός οξειδωτικού μηχανισμού του ηπατικού μεταβολισμού. Μόλις το αλκοόλ εισέρχεται στον οργανισμό, μέσω της κατάποσης, η αιθανόλη υφίσταται αφυδρογόνωση προς ακεταλδεΐδη. Ακολουθούν περαιτέρω αφυδρογονώσεις της ακεταλδεΐδης που οδηγούν στο σχηματισμό οξικού οξέος κάτι που μπορεί να παρατηρηθεί στην εικόνα 6.



Εικόνα 6 . Αφυδρογονώσεις της ακεταλδεΐδης (Tatiana V Morozova, 2012)

Οι μεταβολίτες αυτοί είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία ROS. Η συστηματική κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε υπερπαραγωγή ROS, λιπιδιακή υπεροξείδωση, μείωση της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας της SOD, καθώς και των επιπέδων της GSH. Η τοξικότητα αυτή θεωρείται

ότι προέρχεται κατά βάση από την ακεταλδεΐδη που πιθανότατα οδηγεί τελικά στη γένεση οξειδωτικού στρες. Επιπλέον το οξειδωτικό στρες που προέρχεται από το μεταβολισμό της αιθανόλης μπορεί να προκαλέσει οξειδώσεις της αντίδρασης Maillard (μια μη ενζυματική αντίδραση αμαύρωσης μεταξύ του υπολείμματος αμινοξέων της πρωτεΐνης και του ανάγοντος σακχάρου, γνωστή και ως γλυκοζυλίωση) (Nahid Tamanna, 2015) με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοσιλίωσης (AGE), τα οποία όταν συσσωρεύονται θεωρούνται τοξικά (Spiteller, 2008). Η συσσώρευση των AGE επιδρά στη ρύθμιση της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας . Όταν αυτά συνδέονται με τον υποδοχέα τους, RAGE, δημιουργείται μία φλεγμονώδης κατάσταση μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα NFκappaB και την επακόλουθη έκφραση κιτοκινών . Το αλκοόλ προκαλεί οξειδωτικό στρες μέσω άμεσων και έμμεσων μηχανισμών, οι οποίοι προκαλούν απόπτωση, αλλαγές στις κυτταρικές δομές και βλάβες στους ιστούς . Επιπλέον, βλάβες στα μιτοχόνδρια μαζί με αποδυναμωμένη αντιοξειδωτική άμυνα μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών .

Μια παρόμοια αύξηση του οξειδωτικού στρες πιθανότατα συμβαίνει και στις γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν λόγω υπεροξειδωσης λιπιδίων, οξείδωσης πρωτεϊνών και βλάβης του DNA. Μια προοπτική μελέτη 7393 Σουηδών (Jan Eggert 1, 2004) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν τουλάχιστον δύο αλκοολούχα ποτά την ημέρα διέτρεχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας (RR = 1,58, 95% CI 1,07–2,34) και οι γυναίκες που κατανάλωναν λιγότερο από ένα αλκοολούχο ποτό ανά ημέρα ήταν σε μειωμένο κίνδυνο [RR = 0,64, 95% CI 0,46–0,90 σε σύγκριση με μέτριους καταναλωτές αλκοόλ (>1 έως <2 ποτά την ημέρα)]. Ωστόσο, μια προοπτική Δανική μελέτη

(Tolstrup JS, 2003) βρήκε αυξημένο κίνδυνο στειρότητας με τουλάχιστον επτά αλκοολούχα ποτά την εβδομάδα μόνο σε γυναίκες άνω των 30 ετών, υποδηλώνοντας ότι οι επιπτώσεις της κατανάλωσης αλκοόλ μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία.

2.4 Ναρκωτικές ουσίες

Κανναβινοειδή

Τα κανναβινοειδή είναι ενεργά συστατικά της μαριχουάνας, του πιο συχνά χρησιμοποιούμενου ψυχαγωγικού ναρκωτικού που χρησιμοποιείται παγκοσμίως. Τα κανναβινοειδή μπορούν να δημιουργήσουν ελεύθερες ρίζες οι οποίες έχουν την δυνατότητα να αλλάξουν τη λειτουργία τόσο του κεντρικού όσο και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Το θεμελιώδες συστατικό της μαριχουάνας, που είναι γνωστό ότι ασκεί ψυχολογικές επιδράσεις στους καπνιστές του ναρκωτικού το συναντάμε ως δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC).

Υποδοχείς ενδοκανναβινοειδών έχουν ανιχνευθεί σε γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα όπως οι ωοθήκες και η μήτρα. Τροποποιήσεις του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος με εξωγενή χορήγηση κανναβινοειδών αγωνιστών μπορεί να διαταράξουν τις φυσιολογικές αναπαραγωγικές διαδικασίες, πιθανώς μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών. (Ashok Agarwal,X.:2012)

Ιδιαίτερα η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη βρέθηκε ότι διαταράσσει την ανάπτυξη του εμβρύου και εμποδίζει την εμφύτευση. Η χρήση μαριχουάνας έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσει τα ορμονικά πρότυπα και τις αποκρίσεις, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο πρωτοπαθούς υπογονιμότητας που παρατηρείται σε τακτικούς χρήστες του φαρμάκου σε σύγκριση με τους απέχοντες αυτού. Συγκεκριμένα, το συστατικό THC της μαριχουάνας μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία αναπαραγωγή παρεμποδίζοντας την ωογένεση, αναστέλλοντας την εμφύτευση και την ανάπτυξη του εμβρύου και μπορεί να συμβάλει στο αποκορύφωμα αυτών των επιπτώσεων μέσω αυτόματης αποβολής.

Η κοινή τομή με το οξειδωτικό στρες είναι η δημιουργία θραυσμάτων του DNA που προκαλούνται από την THC. Η οξείδωση του δεσμού 9, 10-αλκενίου από την THC είναι ο προτεινόμενος μηχανισμός βλάβης του DNA και η αλκυλίωση(η μεταφορά αλκυλομάδας από ένα μόριο σε άλλο) του DNA από οξειδία παράγει ταυτόχρονα ROS . (Ashok Agarwal, X.: 2012)

Μια μελέτη από τους Sarafian et al (1999) έδειξε σημαντικές δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στην παραγωγή ROS in vitro που προκαλείται από τον καπνό τσιγάρου μαριχουάνας στον οποίο περιέχεται THC. Εκεί εκδηλώθηκαν υψηλότερα επίπεδα νιτρικών αλάτων που μετρήθηκαν στην καλλιέργεια, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επιπλέον, ο καπνός του τσιγάρου χωρίς THC δεν δημιούργησε αυξημένο ROS σε σύγκριση με τους ελέγχους στον αέρα του δωματίου, υποδεικνύοντας ότι η αυξημένη παραγωγή ROS εξαρτάται από το συστατικό THC του καπνού της μαριχουάνας. Επιπλέον προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια έκθεση στη μαριχουάνα επιφέρει συνεχή μείωση των αντιοξειδωτικών συστημάτων GSH και προκαλεί νεκρωτική απόπτωση κυττάρων , παρέχοντας περαιτέρω στοιχεία για τις κυτταροτοξικές επιδράσεις της.

Αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη E έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπουν τη νευροτοξικότητα που προκαλείται από την THC. Δυνητικά, τα αντιοξειδωτικά θα μπορούσαν να αναστείλουν ή ακόμα και να αναστρέψουν την αναπαραγωγική δυσλειτουργία και τα δυσχερή αποτελέσματα εγκυμοσύνης που προκαλούνται από την THC σε τακτικούς χρήστες μαριχουάνας. Ωστόσο, απαιτούνται εκτεταμένες μελέτες και κλινικές δοκιμές για να καθοριστεί εάν η συμπλήρωση αντιοξειδωτικών είναι ευεργετική για τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα. (Ashok Agarwal,X.:2012)

Κοκαΐνη

Η κοκαΐνη έχει ισχυρές διεγερτικές ιδιότητες που συμβάλλουν στο εξαιρετικά εθιστικό της δυναμικό και η χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συνδεθεί με δυσμενή αποτελέσματα, όπως χαμηλό βάρος γέννησης, IUGR , προωρότητα και αποβολή . (Kirsty Anderson, 2010)

Η οξειδωτική οδός της κοκαΐνης αποδίδει αρκετούς μεταβολίτες που πυροδοτούν μεγαλύτερο βαθμό υπεροξειδωσης λιπιδίων από την ίδια την κοκαΐνη, με ταυτόχρονο κύκλο οξειδοαναγωγής και παραγωγή SO και λιπιδικών υπεροξυλικών ριζών . Η φορμαλδεΐδη είναι ένας από τους πολλούς οξειδωτικούς μεταβολίτες της κοκαΐνης που περιγράφεται για τη δημιουργία ROS. Η νορκοκαΐνη είναι ένας άλλος μεταβολίτης της κοκαΐνης που κατά την οξείδωση, μεταβολίζεται περαιτέρω σε νιτροξειδίο , το οποίο θα μπορούσε να γίνει τοξικό εάν αντιδράσει με NO ή υπεροξυνιτρόδη . Το λειτουργικό σύστημα που προκύπτει οδηγεί σε εξάντληση των αποθεμάτων GSH.

Τα μη ανεπτυγμένα εμβρυϊκά αμυντικά συστήματα δεν είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν την υπερφόρτωση οξειδωτικού στρες χωρίς υποστήριξη από εξωγενή αντιοξειδωτικά. Τα αγγειοσυσταλτικά χαρακτηριστικά της κοκαΐνης μπορεί να επηρεάσουν την αγγείωση της μήτρας και του πλακούντα, υποβάλλοντας το έμβρυο σε υποξία, όπως φαίνεται σε αρουραίους με εντυπωσιακά αυξημένη GSSG με οξεία έκθεση σε κοκαΐνη και μειωμένη GSH με χρόνια έκθεση (Lipton JW, 2003).

Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση , ένα άλλο αποτέλεσμα που σχετίζεται με τη χρήση κοκαΐνης . Παρατηρείται ότι η θειόλη και η δεφεροξαμίνη προλαμβάνουν την

απόπτωση που προκαλείται από την κοκαΐνη, υποδεικνύοντας ότι οι ROS επηρεάζουν την απόπτωση που σχετίζεται με τη χρήση κοκαΐνης .

Συνολικά, τα ευρήματα από αυτές τις μελέτες εμπλέκουν το οξειδωτικό στρες ως παράγοντα που συμβάλλει στην υπογονιμότητα που προκαλείται από την κοκαΐνη. Η τερατογένεση και η απόπτωση που σχετίζεται με την κοκαΐνη αποδίδονται σε μεγάλο βαθμό στο οξειδωτικό στρες που παράγεται από τους μεταβολίτες της κοκαΐνης. Στις μέρες μας διεξάγονται έρευνες οι οποίες ψάχνουν πιθανές θεραπείες για την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από την κοκαΐνη. Οι συγκεκριμένες έρευνες εστιάζουν σε ουσίες όπως οι νιτρόνες που φαίνονται πολλά υποσχόμενες για την παγίδευση των ελεύθερων ριζών οι οποίες προέρχονται από τους μεταβολίτες της κοκαΐνης και την αναστολή της επαγόμενης από ROS ενεργοποίησης των φλεγμονωδών οδών. (Ashok Agarwal, X.:2012)

2.5 Περιβαλλοντικές Εκθέσεις

Η σταθερότητα των αναπαραγωγικών κυττάρων και ιστών εξαρτάται από τις ισορροπίες συγκέντρωσης αντιοξειδωτικών και οξειδωτικών . Τα διάφορα επίπεδα ROS μπορούν να έχουν θετικές και αρνητικές επιπτώσεις στη γυναικεία αναπαραγωγή. Σε κατάλληλα φυσιολογικά επίπεδα, εμπλέκονται σε διαδικασίες κυτταρικής σηματοδότησης. Ωστόσο, η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών και η επακόλουθη επαγωγή οξειδωτικού στρες , είναι γνωστό ότι επηρεάζει σημαντικά τις αναπαραγωγικές λειτουργίες . Πιο πρόσφατα, οι περιβαλλοντικοί ρύποι, συμπεριλαμβανομένων των φυτοφαρμάκων, έχουν εμπλακεί στην παθογένεση των αναπαραγωγικών διαταραχών και της υπογονιμότητας (Bagchi M, 1992). Οι άνθρωποι εκτίθενται συνεχώς σε ρύπους μέσω του εδάφους, του αέρα ,του νερού και της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων. Η συγκεντρωτική παραγωγή χημικών ουσιών επηρεάζει και τροποποιεί πολλά καταναλωτικά αγαθά . Έτσι η απορρόφηση των αγαθών αυτών απειλεί την υγεία του πληθυσμού μέσω της άμεσης και της περιβαλλοντικής έκθεσης .

Το 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ελλοχεύει τον μεγαλύτερο κίνδυνο αποβολής, μιας και είναι η πιο κρίσιμη περίοδος κατά την οποία αναπτύσσονται τα όργανα του εμβρύου. Η επηρεασμένη εμβρυϊκή εξέλιξη και ανάπτυξη κατά το 2ο τρίμηνο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αξιολόγηση της εμβρυϊκής βιωσιμότητας και των εμβρυϊκών αποτελεσμάτων κατά το 3ο τρίμηνο μέσω της έκθεση της μητέρας σε διάφορες τοξίνες.

ΟΡΓΑΝΟΧΛΩΡΙΚΑ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ : DDT

Τα οργανοχλωρίδια χρησιμοποιούνται ευρέως σε φυτοφάρμακα. Παρουσιάζουν ισχυρές υδρόφοβες ιδιότητες και είναι έντονα λιπόφιλες ενώσεις. Τα οργανοχλωρικά φυτοφάρμακα (OCPs) είναι γνωστά για τις τοξικές τους επιδράσεις στα νεύρα, αλλά η αργή συσσώρευσή τους στους ιστούς του σώματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια με την πάροδο του χρόνου μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τις μητρικές αναπαραγωγικές ικανότητες καθώς και το ίδιο το έμβρυο. Αυξημένα επίπεδα πολλών OCPs έχουν ανιχνευθεί σε διάφορα διαμερίσματα του σώματος όπως το αίμα, το αμνιακό υγρό και τον πλακούντα.

Το 1, 1, 1-τριχλωρο-2, 2,-δισ (4-χλωροφαινυλ)-αιθάνιο (DDT) είναι ένα OCP που χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως ισχυρό εντομοκτόνο στο παρελθόν. Γενικά, η τυχαία έκθεση του ανθρώπου στο DDT έχει θεωρηθεί σχετικά μη τοξική, αλλά η παρατεταμένη έκθεση έχει αναγνωριστεί ότι επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγή. Επιπλέον, πρόσφατες αναφορές έστω και προφυλακτικής έκθεσης έχουν αποκαλύψει πιθανότητες για ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλο που οι Ηνωμένες Πολιτείες απαγόρευσαν τη χρήση του DDT το 1973 (Harley KG, 2008), τα επίπεδα μπορεί να επιμείνουν στον ανθρώπινο ιστό του σώματος λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής του, 10-20 ετών. Η συσσώρευση DDT στο σωματικό λίπος και στο ωοθυλακικό υγρό μπορεί να οδηγήσει σε εκθετικά αυξημένα επίπεδα και τοξικότητα με την πάροδο του χρόνου.

Στη μελέτη τους, οι Jirosova et al (2010) δεν μπόρεσαν να αποδείξουν τα επηρεαζόμενα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σχέση με τις συγκεντρώσεις OCP στο ωοθυλακικό υγρό. Ωστόσο, βρήκαν μια

διπλάσια αύξηση στις συγκεντρώσεις OCP με την πάροδο του χρόνου, η οποία μπορεί να αποτελέσει βάση για σημαντικές ανησυχίες σχετικά με την αναπαραγωγή και την υγεία. Συγκεκριμένα, σημειώθηκε ότι η έκθεση σε DDT προκάλεσε μείωση στον αριθμό διπλοειδών ωαρίων (Jirsova S, 2010).

Η παθητική έκθεση της μητέρας σε φυτοφάρμακα έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής. Αύξηση των αυτόματων αμβλώσεων καταγράφηκε σε συζύγους ανδρών εργαζομένων στη γεωργία που ήταν σε άμεση επαφή με χημικά φυτοφάρμακα συμπεριλαμβανομένου του DDT σε καθημερινή βάση (Petrelli G, 2003).

ΠΟΛΥΧΛΩΡΙΩΜΕΝΑ ΔΙΦΑΙΝΥΛΙΑ

Οι πολυάριθμες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (PCB) ως συστατικών καθημερινών προϊόντων όπως τα προϊόντα καλλωπισμού, το βερνίκι και τα φυτοφάρμακα τροφοδότησαν την εξάλειψή τους από την αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών κατά το δεύτερο μισό της δεκαετίας του 1970 (Ashok Agarwal, X.:2012). Όπως τα OCP, τα PCB είναι εξαιρετικά λιπόφιλα, προκαλώντας ανησυχία για την συνεχή παρουσία τους στο ανθρώπινο σώμα αλλά και στην αργή αποικοδόμηση ακόμη και πολλά χρόνια μετά τη διακοπή της χρήσης τους. Η ανθρώπινη έκθεση συμβαίνει ως επί το πλείστον μέσω της κατανάλωσης τροφίμων που περιέχουν ίχνη PCB, όπως το κρέας, τα γαλακτοκομικά και τα ψάρια. Επιπλέον οδοί έκθεσης μπορεί να είναι επαγγελματικές ή μέσω εισπνοής περιβαλλοντικού αέρα που περιέχει στοιχεία PCB.

Η έκθεση σε PCB έχει από καιρό ενοχοποιηθεί ως πιθανή πηγή αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας και αυξημένου κινδύνου αποβολής. Η επίδραση των PCB στη γυναικεία αναπαραγωγή έχει αποδειχθεί από την παρουσία τους σε ωοθήκες, σε ωοθυλακικό υγρό, στον πλακούντα, στην μήτρα και στο αμνιακό υγρό. Οι Meeker et al (2011) και Toft et al (2010) τεκμηρίωσαν μια σύνδεση μεταξύ της έκθεσης σε PCB και της αποτυχίας εμφύτευσης σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, υποστηρίζοντας προηγούμενες μελέτες. Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν προηγούμενους ισχυρισμούς σχετικά με την έκθεση σε PCB και την σύνδεσή τους με μειωμένη γονιμότητα ή στην παράταση επιτυχούς σύλληψης.

Ακόμη η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλούν τα PCB έχει επίσης αποδοθεί στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Είναι ενδιαφέρον ότι

η έκθεση σε PCB παρατηρήθηκε να καταστέλλει τα επίπεδα βιταμίνης E , δεδομένου ότι η βιταμίνη E και άλλα αντιοξειδωτικά μπορούν να αποτρέψουν αυτήν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Έτσι το οξειδωτικό στρες είναι πιθανός συνεισφέρων στις τοξικότητες που σχετίζονται με τα PCB.

Τέλος ,τα PCB είναι γνωστό ότι προκαλούν καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και αυξάνουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών. Αν και οι άμεσες επιδράσεις τους στη ικανότητα γονιμοποίησης είναι αβέβαιες, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την πιθανή τους συσχέτιση με τη μείωση συχνότητας της εμμήνου ρύσεως και της ποιότητας του ενδομητρίου. (Ashok Agarwal, X.:2012)

ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΑ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ

Το οξειδωτικό στρες έχει εμπλακεί σε ανεπιθύμητα αναπαραγωγικά αποτελέσματα που προκαλούνται από οργανοφωσφορικές ενώσεις (OPCs). Μελέτες έχουν βρει μειωμένες δραστηριότητες και επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων σε συνδυασμό με αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου των λιπιδίων . Η έκταση της βλάβης στο DNA που προκαλείται από τα OPCs αποδείχθηκε ότι εξαρτάται από την ποσότητα και τη διάρκεια της έκθεσης. Η εξάντληση της GSH με την ταυτόχρονη αυξημένη παραγωγή ROS πυροδοτεί οξειδωτικό στρες.

Η σύνδεση μεταξύ της βλάβης του οξειδωτικού στρες και του DNA προτάθηκε περαιτέρω από αυξημένες μετρήσεις των αντίστοιχων βιοδεικτών από τους Samarawickrema et al (2008), οι οποίοι μελέτησαν τις επιπτώσεις της χαμηλής μακροχρόνιας έκθεσης OPC στο περιβάλλον και σε επαγγελματικούς χώρους . Εν τέλη βρήκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα MDA στο αίμα του ομφάλιου λώρου σε δείγματα που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου ψεκασμού και αυξημένο κατακερματισμό του εμβρυϊκού DNA, υποδεικνύοντας ενισχυμένο εμβρυϊκό οξειδωτικό στρες. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα του μητρικού βιοδείκτη ήταν αμετάβλητα. Ίσως λόγω της ποικίλης μετατροπής σε τοξικούς μεταβολίτες ή της χαμηλότερης ικανότητας μεταβολικής αποτοξίνωσης της μητέρας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει περαιτέρω σε συνεχή συσσώρευση OPC στο διαμέρισμα πλακούντα-εμβρυϊκού συστήματος, σε παρεμπόδιση της αποτελεσματικότητας των αντιοξειδωτικών συστημάτων ή σε τροποποιημένη επιδιόρθωση μηχανισμών.

2.6 ΗΛΙΚΙΑ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι στην Πολωνία 0,7-1,0 εκατομμύρια ζευγάρια χρειάζονται θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, ενώ για περισσότερα από τα μισά από αυτά η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι η μόνη συνιστώμενη και αποτελεσματική μέθοδος. Η υπογονιμότητα επηρεάζει το 13 έως 15% του παγκόσμιου πληθυσμού. Μια σημαντική ανησυχία είναι η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της γυναικείας γονιμότητας, ακόμη περισσότερο που συχνά η απόφαση για την εγκυμοσύνη λαμβάνεται σε μεταγενέστερη ηλικία. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου είναι σημαντικός παράγοντας στην αιτιοπαθογένεση της εγκυμοσύνης και επηρεάζει τη γυναικεία αναπαραγωγή. Διαπιστώθηκε ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να βλάψει τα ωοκύτταρα και μπορεί να βλάψει την ικανότητα γονιμοποίησής τους με την αύξηση της ηλικίας. Το οξειδωτικό στρες μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κατακερματισμό του εμβρύου και σχηματισμό πολυάριθμων αναπτυξιακών ανωμαλιών και θεωρείται ένας από τους σημαντικούς λόγους αυθόρμητης και επαναλαμβανόμενης αποβολής. Επιπλέον, η υπερπαραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου έχει σημαντικό αντίκτυπο στην επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). (Wojsiat J, 2017)

Πιο συγκεκριμένα η γήρανση ορίζεται ως η σταδιακή απώλεια λειτουργιών οργάνων και ιστών. Η ποιότητα των ωαρίων μειώνεται σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ωοκύτταρα χαμηλής ποιότητας περιέχουν αυξημένη βλάβη στο mtDNA (μιτοχονδριακό DNA) και παρουσία χρωμοσωμικών ανευπλοειδιών. Αυτές οι μιτοχονδριακές αλλαγές μπορεί να προκύψουν από υπερβολική συγκέντρωση ROS, γεγονός που συμβαίνει μέσω του

ανοίγματος των διαύλων ιόντων (π.χ. απώλεια ομοιόστασης Ca^{2+}). Τα επίπεδα της 8-οξοδεοξυγουανοσίνης (8-OHdG), ενός οξειδωμένου παραγώγου της δεοξυγουανοσίνης, είναι υψηλότερα στα γηρασμένα ωάρια. Στην πραγματικότητα, το 8-OHdG είναι η πιο κοινή τροποποίηση βάσης σε μεταλλαξιογόνο βλάβη και χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης του οξειδωτικού στρες. (Ashok Agarwal, X.: 2012)

Συμπερασματικά κλείνοντας το συγκεκριμένο κεφάλαιο , το ακραίο σωματικό βάρος επηρεάζει αρνητικά τη γυναικεία γονιμότητα καθώς και την μειωμένη ικανότητα εξέλιξης εγκυμοσύνης. Η συστηματική εντός ορίων άσκηση μπορεί να βοηθήσει τις παχύσαρκες γυναίκες να μειώσουν το βάρος και να αποκαταστήσουν τη γονιμότητά τους. Παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα από τη μητέρα, η κατανάλωση αλκοόλ και η ψυχαγωγική χρήση ναρκωτικών πυροδοτούν την συσσώρευση ROS που οδηγούν σε οξειδωτικό στρες, γεγονός που καθιστά τις φυσιολογικές διαδικασίες της γυναικείας αναπαραγωγής και το έμβρυο ευάλωτο σε βλάβες. Η έκθεση στην περιβαλλοντική ρύπανση μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερβολικό οξειδωτικό στρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έχει αυξήσει την ανησυχία για τις επιπτώσεις της έκθεσης σε ρύπους στην υγεία της μητέρας και του εμβρύου. Τέλος η αύξηση της ηλικίας συνδέεται άρρηκτα με την γήρανση των ωοκυττάρων , γεγονός που οδηγεί στην απόπτωσή τους , στην μετέπειτα μείωσή τους με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογονιμότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΚΥΤΑΡΩΝ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΟΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΚΥΚΛΟ

Αφού αναλύθηκε ο μηχανισμός λειτουργίας του οξειδωτικού στρες αλλά και οι παράγοντες που οδηγούν στην γυναικεία υπογονιμότητα μέσω αυτού , είναι ώρα να αναλυθεί η ουσία του συνδυασμού οξειδωτικό στρες και γυναικεία υπογονιμότητα.

Αρχικά , οι ROS επιδρούν σε διάφορες φάσεις της ωογένεσης αλλά και της ωορρηξίας του εμμηνορυσιακού κύκλου. Συνεπώς θα πρέπει να περιγραφούν συνοπτικά οι παραπάνω διαδικασίες για την καλύτερη κατανόηση των σταδίων επίδρασης των ROS.

3.1. ΩΟΓΕΝΝΗΣΗ

Το αναπαραγωγικό σύστημα στις γυναίκες είναι υπεύθυνο για την παραγωγή γαμετών (τα ωάρια), για την έκκριση ορισμένων ορμονών αλλά και για τη διατήρηση των γονιμοποιημένων ωαρίων καθώς αυτά στο μέλλον θα εξελιχθούν σε ώριμα έμβρυα. Τα αναπαραγωγικά χρόνια μιας γυναίκας είναι μεταξύ της εμμηναρχής (ο πρώτος εμμηνορυσιακός κύκλος) και της εμμηνόπαυσης (διακοπή της εμμήνου ρύσεως για 12 διαδοχικούς μήνες). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, λαμβάνει χώρα κυκλική αποβολή των ωαρίων από την ωοθήκη, με τη δυνατότητα να γονιμοποιηθούν από αρσενικούς γαμέτες (σπερματοζωάρια). Αυτή η κυκλική αποβολή των ωαρίων είναι ένα φυσιολογικό μέρος του εμμηνορυσιακού κύκλου.

Οι θηλυκοί γαμέτες προέρχονται από γεννητικά κύτταρα. Στη μήτρα, η διαδικασία της ωογένεσης επιφέρει περίπου 7 εκατομμύρια γεννητικά

κύτταρα μέχρι τον 7ο μήνα κύησης. Ο αριθμός των γεννητικών κυττάρων στη συνέχεια μειώνεται γρήγορα. Τα περισσότερα ωοκύτταρα χάνονται ενώ τα υπόλοιπα πρωτογενή ωοκύτταρα, ξεκινούν την πρώτη μειωτική διαίρεση. Αυτά τα κύτταρα σταματούν στην πρόφαση I (στάδιο της μείωσης I) και παραμένουν αδρανή ως έχουν μέχρι την εμμηναρχή. Ένα αρχέγονο ωοθυλάκιο αποτελείται από κοκκιώδη κύτταρα που περιβάλλουν κάθε ωοκύτταρο. Όταν τα αρχέγονα ωοθυλάκια ωριμάζουν, τα κοκκιώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν ομόκεντρες στιβάδες γύρω από το ωοκύτταρο. Το ίδιο το ωάριο υφίσταται μια δραστική αύξηση όγκου. Με την έναρξη της εμμηναρχής, πεπερασμένες ομάδες ωαρίων επαναλαμβάνουν περιοδικά τη μείωση και συνεχίζουν να αναπτύσσονται. Κατά τη στιγμή της γονιμοποίησης, τα ωοκύτταρα σταματούν στη μετάφαση II (στάδιο της μείωσης II). Το ωοκύτταρο γίνεται ωάριο καθώς αποβάλλει το δεύτερο πολικό σώμα του και η μείωση επανέρχεται όταν το ωάριο υφίσταται ενεργοποίηση από ένα σπερματοζωάριο (ο αρσενικός γαμέτης). Συνοπτικά λοιπόν κατά τη διάρκεια της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, κάθε πρωτοταγές ωοκύτταρο διαιρείται για να παραγάγει ένα μικρό πολικό σωματίο και ένα δευτεροταγές ωοκύτταρο. Το τελευταίο εισέρχεται στη δεύτερη μειωτική διαίρεση για να παράγει το δεύτερο πολικό σωματίο και το απλοειδές ωάριο, το οποίο είναι το μόνο λειτουργικό κύτταρο που προκύπτει από τη μείωση ενός ωογόνιου. (SF., 2000)

3.2 ΕΜΜΗΝΟΣ ΡΥΣΗ ΚΑΙ ΩΟΡΡΗΞΙΑ

Η εμμηναρχή είναι ο πρώτος εμμηνορροϊκός κύκλος μιας γυναίκας, που χαρακτηρίζεται από το πρώτο επεισόδιο εμμηνορροϊκής αιμορραγίας. Η εμμηναρχή εμφανίζεται κατά την εφηβεία, πριν από την ανάπτυξη του μαστού, αλλά και της μασχαλιαίας και ηβικής τριχοφυΐας. Κατά την έναρξη κάθε εμμηνορυσιακού κύκλου, ένας αριθμός αρχέγονων ωοθυλακίων στις ωοθήκες της γυναίκας συνεχίζει να αναπτύσσεται. Ένα από αυτά γίνεται το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ενώ τα άλλα μέσω μιας διαδικασίας, της ατρησίας, παύουν να αναπτύσσονται. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο εξελίσσεται σε Graafian ωοθυλάκιο, στο οποίο η μείωση ολοκληρώθηκε. Κατά την ωορρηξία, το ωοθυλάκιο Graafian διώχνει το ωάριο από τον περιβάλλοντα ιστό του και στο εξής ονομάζεται ωχρό σωματίο. Εάν δεν πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση, η αποβολή του ωαρίου γίνεται από τη μήτρα μαζί με την εκκριτική επένδυση του ενδομητρίου υπό την επίδραση της μείωσης των επιπέδων της προγεστερόνης, δηλαδή η γνωστή σε όλους περίοδος. Εάν συμβεί γονιμοποίηση, το γονιμοποιημένο ωάριο εμφυτεύεται στο ενδομήτριο τοίχωμα και στην ενδομήτρια επένδυση διατηρείται από προγεστερόνη που εκκρίνεται (αρχικά) από το ωχρό σωματίο μέχρι να αναλάβει ο πλακούντας. (Samardzic & Sarao., 2022)

Ο κανονικός εμμηνορροϊκός κύκλος χωρίζεται σε ωοθυλακική και ωχρινική φάση, με την ωορρηξία να εμφανίζεται μεταξύ των φάσεων. Η ωοθυλακική φάση ξεκινά με την αιμορραγία και τελειώνει ακριβώς πριν από την έκρηξη της LH (ωχρινοτρόπος ορμόνης). Η ωχρινική φάση ξεκινά με την αύξηση της LH και τελειώνει με την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Ένας τυπικός κύκλος διαρκεί περίπου 28 ημέρες. η ωχρινική

φάση διαρκεί 14 ημέρες, ενώ η ωοθυλακική φάση είναι πιο μεταβλητή στη χρονική της πορεία. (Samardzic & Sarao., 2022)

Τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης στον ορό σηματοδοτούν την έναρξη της ωοθυλακικής φάσης. Η έλλειψη ανασταλτικής ανατροφοδότησης επιτρέπει την αύξηση των επιπέδων της παλμικής GnRH (ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης), που οδηγεί σε αυξήσεις της FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνης) και της LH. Αυτή η αύξηση των επιπέδων FSH διεγείρει την ωρίμανση των ωοθυλακίων, με αποτέλεσμα τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη ενός επιλεγμένου αριθμού ωοθυλακίων. Η ανάπτυξη αυτών των ωοθυλακίων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων FSH και οιστραδιόλης. Στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχει αναδυθεί και έχει αυξηθεί σε μέγεθος περίπου 20-25 mm. Η αύξηση της οιστραδιόλης προκαλεί πάχυνση του ενδομητρίου για να εξυπηρετήσει την πιθανή εμφύτευση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου. (Samardzic & Sarao., 2022)

Όταν τα επίπεδα οιστραδιόλης φτάνουν σε ένα κρίσιμο επίπεδο, η αρνητική επίδραση της οιστραδιόλης στην LH γίνεται θετική ανάδραση, με αποτέλεσμα μια τεράστια αύξηση της συγκέντρωσης της LH (και μια μικρότερη αύξηση των επιπέδων FSH. Περίπου 36 ώρες μετά την απότομη αύξηση της LH, το ωοκύτταρο απελευθερώνεται από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο και ταξιδεύει στη μήτρα μέσω της σάλπιγγας. Το ωχρό σωματίο (ο εναπομείναν ωοθυλακικός ιστός μετά την αποβολή των ωαρίων) απελευθερώνει προγεστερόνη, αναστέλλοντας την απελευθέρωση της LH και της FSH και διεγείροντας το σχηματισμό του εκκριτικού ενδομητρίου. Ελλείψει γονιμοποίησης, τα μειωμένα επίπεδα LH συμβάλλουν σε μείωση των επιπέδων προγεστερόνης και οιστραδιόλης. Παρουσία γονιμοποίησης, το ωοκύτταρο εμφυτεύεται στο ενδομήτριο και απελευθερώνει χοριακή γοναδοτροπίνη, η οποία διατηρεί

το ωχρό σωματίο και, επομένως, την παραγωγή προγεστερόνης.
(Samardzic & Sarao., 2022)

3.3 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΑ ΩΟΚΥΤΤΑΡΑ

Το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία των ωοθηκικών λειτουργιών. Το μικροπεριβάλλον του ωοθυλακικού υγρού είναι ένα βιολογικό παράθυρο στην ποιότητα του ωοκυττάρου και του επακόλουθου εμβρύου που παράγεται. Στις ωοθήκες παρατηρούνται φαγοκυτταρικά μακροφάγα, παρεγχυματικά στεροειδογόνα αλλά και ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία δημιουργούν ROS (Halliwell και Gutteridge, 1988). Διαφορετικοί ερευνητές έχουν βρει ότι οι ROS εμπλέκονται στη ωοθυλακιογένεση, στην ωρίμανση του ωοθυλάκιου, στην ωορρηξία αλλά και στη λειτουργία του ωχρού σωματίου (Tamate et al., 1995; Sugino et al., 1996; Jozwik et al., 1999; Sabatini et al., 1999). Κύτταρα που εμπλέκονται στη στεροειδογένεση όπως τα κύτταρα θήκης, τα κύτταρα λουτεΐνης granulosa και τα κύτταρα hilus παρουσιάζουν ισχυρή οξειδωτική ενζυμική δραστηριότητα (Scully και Cohen, 1964). Με αυτό τον τρόπο η έκφραση διάφορων βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες έχουν αποδειχθεί κανονικά στις ανθρώπινες ωοθήκες. (Shiotani et al., 1991; Suzuki et al., 1999).

Αρχικά κατά την ωογένεση, η διαδικασία της μείωσης I συνοδεύεται από την αύξηση των ROS ενώ ταυτόχρονα εμποδίζεται από τα αντιοξειδωτικά. Αντίθετα, η εξέλιξη της μείωσης II προωθείται από αντιοξειδωτικά, γεγονός που υποδηλώνει την πολύπλοκη σχέση μεταξύ των ROS και των αντιοξειδωτικών στην ωοθήκη. Η αύξηση της παραγωγής στεροειδών ορμονών στο αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο προκαλεί αύξηση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ROS. Οι ROS που παράγονται από το προ-ωορρηκτικό

ωοθυλάκιο θεωρούνται σημαντικοί επαγωγείς για την ωορρηξία . Η στέρση οξυγόνου διεγείρει την αγγειογένεση των ωοθυλακίων, η οποία είναι σημαντική για την επαρκή ανάπτυξη του ωοθυλακίου των ωοθηκών. Οι ROS , λοιπόν, προάγουν την απόπτωση, ενώ η GSH(υπεροξειδάση γλουταθειόνης) και η FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη) , αντισταθμίζουν αυτή τη δράση στο αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο. Τα οιστρογόνα αυξάνονται ως απόκριση στην FSH, πυροδοτώντας τη δημιουργία καταλάσης στο κυρίαρχο ωοθυλάκιο, αποφεύγοντας έτσι την απόπτωση. (SF., 2000)

Εν συνεχεία, όπως προαναφέρθηκε , η ωορρηξία ,η οποία είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή, ξεκινά με την απότομη αύξηση της LH, η οποία προωθεί σημαντικές φυσιολογικές αλλαγές που έχουν ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενός ώριμου ωαρίου. Εκεί παρατηρείται μια υπερβολική αφθονία φλεγμονωδών προδρόμων μετά την αύξηση της LH που δημιουργεί ROS. Από την άλλη πλευρά, η εξάντληση αυτών των πρόδρομων ουσιών βλάπτει την ωορρηξία.

Τέλος στις ωοθήκες, το ωχρό σωματίο παράγεται με την ταυτόχρονη απελευθέρωση του ωαρίου. Το ωχρό σωματίο παράγει προγεστερόνη, η οποία είναι απαραίτητη για μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη. Εκτός, όμως από την προγεστερόνη παράγονται και ROS , οι οποίες είναι βοηθητικές για την αναπαραγωγή. Καθώς αναφέρθηκε όταν δεν επιτυγχάνεται η γονιμοποίηση, το ωχρό σωματίο υποχωρεί. Αντίθετα, όταν το ωάριο γονιμοποιείται , το ωχρό σωματίο επιμένει. Κατά την πρώιμη έως την μέση ωχρινική φάση παρατηρούμε αύξηση του Cu,Zn-SOD στο ωχρό σωματίο και μείωση κατά τη φάση της υποστροφής του. Αυτή η δραστηριότητα είναι παράλληλη με την αλλαγή στη συγκέντρωση της προγεστερόνης, σε αντίθεση με τα επίπεδα υπεροξειδίου των λιπιδίων, τα οποία αυξάνονται κατά τη φάση της παλινδρόμησης. Η μείωση στη

συγκέντρωση Cu,Zn-SOD θα μπορούσε να εξηγήσει την αύξηση της συγκέντρωσης ROS κατά τη διάρκεια της παλινδρόμησης. Άλλες πιθανές εξηγήσεις για τη μειωμένη Cu,Zn-SOD είναι η αύξηση της προσταγλανδίνης (PG) F2-alpha ή των μακροφάγων, ή η μείωση της ροής του αίματος στις ωοθήκες . Η προσταγλανδίνη F2-άλφα διεγείρει την παραγωγή του ανιόντος SO από τα ωχρινικά κύτταρα και τα φαγοκυτταρικά λευκοκύτταρα στο ωχρό σωματίο. Η μειωμένη ροή αίματος στις ωοθήκες προκαλεί βλάβη στους ιστούς από την παραγωγή ROS. Οι συγκεντρώσεις Mn-SOD στο ωχρό σωματίο κατά τη διάρκεια της παλινδρόμησης αυξάνονται για να καθαρίσουν τα ROS που παράγονται στα μιτοχόνδρια από φλεγμονώδεις αντιδράσεις και κυτοκίνες. Η πλήρης διάσπαση του ωχρού σωματίου προκαλεί σημαντική μείωση του Mn-SOD στο παλινδρομημένο κύτταρο. Σε αυτό το σημείο, ο κυτταρικός θάνατος είναι επικείμενος. Συμπερασματικά το ένζυμο Cu,Zn-SOD σχετίζεται στενά με την παραγωγή προγεστερόνης, ενώ το Mn-SOD προστατεύει τα ωχρινικά κύτταρα από τη φλεγμονή που προκαλεί το οξειδωτικό στρες. (Ashok Agarwal,X.: 2012)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Παράλληλα με όσα αναφέρθηκαν, το οξειδωτικό στρες συνδέεται και με την παθοφυσιολογία πολλών αναπαραγωγικών επιπλοκών , μέσω ασθενειών. Παρακάτω θα αναλυθούν οι πλέον κύριες ασθένειες οι οποίες συμβάλλουν στην γυναικεία υπογονιμότητα έχοντας ως παράγοντα εμφάνισης, το οξειδωτικό στρες.

4.1 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Οι ασθενείς με ενδομητρίωση τείνουν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης από τις γυναίκες χωρίς τη νόσο. Η χαμηλή ποιότητα ωαρίων και ζυγωτών μπορεί να προκαλείται από ROS και να συμβάλλει στην υπογονιμότητα που βιώνουν οι ασθενείς με ενδομητρίωση . Το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών αυτών περιέχει χαμηλές συγκεντρώσεις των αντιοξειδωτικών ασκορβικό οξύ και GPx . Η μείωση των επιπέδων GPx υποδείχθηκε ως δευτερογενής παράγοντας στη μειωμένη απόκριση προγεστερόνης των ενδομήτριων κυττάρων . Η σχέση μεταξύ της γονιδιακής έκφρασης για την αντίσταση στην προγεστερόνη και του οξειδωτικού στρες μπορεί να διευκολύνει την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης της ενδομητρίωσης. (G.M. Borrelli, 2013)

Πιο συγκεκριμένα η ενδομητρίωση είναι μια καλοήθης, οιστρογονοεξαρτώμενη, χρόνια γυναικολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομήτριου ιστού έξω από τη μήτρα.

Οι βλάβες εντοπίζονται συνήθως στην πύελο και τις περισσότερες φορές επηρεάζουν τις ωοθήκες. Μπορούν επίσης να βρεθούν σε άλλες περιοχές όπως στα κοιλιακά σπλάχνα, στους πνεύμονες και στο ουροποιητικό σύστημα. Η ενδομητρίωση επηρεάζει το 6% έως 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και είναι γνωστό ότι σχετίζεται με πυελικό πόνο και στειρότητα . Η ενδομητρίωση είναι μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική νόσος που δεν μπορεί να εξηγηθεί με μία μόνο θεωρία, αλλά με συνδυασμό θεωριών. Παράγοντες εμφάνισης μπορεί να περιλαμβάνουν οπισθοδρομική εμμηνόρροια, μειωμένη ανοσολογική απόκριση, γενετική προδιάθεση και φλεγμονώδη συστατικά . Ο μηχανισμός που πιθανότατα εξηγεί την πυελική ενδομητρίωση είναι η θεωρία της ανάδρομης εμμήνου ρύσεως και της εμφύτευσης. Αυτή η θεωρία υποστηρίζει ότι η αντίστροφη ροή του ενδομητρίου ιστού μέσω των σαλπίγγων κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως εξηγεί τις εξωσωληνικές θέσεις και την προσκόλλησή του στα σπλάχνα της πύελου. (Ashok Agarwal, X.:2012)

Μελέτες έχουν αναφέρει ανάμεικτα αποτελέσματα σχετικά με την ανίχνευση δεικτών οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Ενώ ορισμένες μελέτες απέτυχαν να παρατηρήσουν αυξημένο οξειδωτικό στρες στο περιτοναϊκό υγρό ή στην κυκλοφορία οργανισμών με ενδομητρίωση , άλλες έχουν αναφέρει αυξημένα επίπεδα δεικτών. Το περιτοναϊκό υγρό των ασθενών έχει βρεθεί ότι περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις μηλονοδιαλδεΐδης (MDA), προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-6, TNF-άλφα και IL-βήτα), αγγειογενείς παράγοντες (IL-8 και VEGF), χημειοελκυστική πρωτεΐνη μονοκυττάρων -1 , και οξειδωμένη LDL (ox-LDL) . Οι προφλεγμονώδεις και χημειοτακτικές κυτοκίνες παίζουν κεντρικό ρόλο στη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των

φαγοκυτταρικών κυττάρων, τα οποία είναι οι κύριοι παραγωγοί τόσο των ROS όσο και των RNS . (Ashok Agarwal, X.:2012)

Παρατηρείται επίσης μη ενζυματική υπεροξειδωση του αραχιδονικού οξέος η οποία οδηγεί στην παραγωγή F2-ισοπροστανών . Αυτό εξηγεί την υπεροξειδωση των λιπιδίων, και επομένως, το οξειδωτικό στρες in vivo , κάτι που έχει αποδειχθεί από αυξημένα επίπεδα του βιοδείκτη 8-ισο-προσταγλανδίνη F2-alpha (8-iso-PGF2-alpha) . Μαζί με τις αγγειοσυσταλτικές του ιδιότητες, το 8-ισο-PGF2-άλφα προάγει τη νέκρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την προσκόλλησή τους σε μονοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνια . Μια μελέτη από τους Sharma et al (2010) μέτρησε τα επίπεδα του περιτοναϊκού υγρού και πλάσματος του 8-iso-PGF2-alpha in vivo ασθενών με ενδομητρίωση και διαπίστωσαν ότι τόσο στα ούρα όσο και στο περιτοναϊκό υγρό τα επίπεδα ήταν σημαντικά αυξημένα. Έτσι το 8-iso-PGF2-alpha είναι πιθανό να είναι χρήσιμο στην πρόβλεψη της οξειδωτικής κατάστασης σε ασθένειες όπως η ενδομητρίωση και μπορεί να είναι καθοριστικό για τον προσδιορισμό της αιτίας της ταυτόχρονης υπογονιμότητας. (Ashok Agarwal, X.:2012)

Ένας άλλος βιομάρτυρας στρες που έχει δείξει να χαρακτηρίζει την εμφάνιση ενδομητρίωσης είναι ο HSP70. Οι κύριες επαγωγίμες μορφές του HSP70 είναι οι HSPA1A και HSPA1B , γνωστές ως HSP70A και HSP70 B αντίστοιχα . Και οι δύο μορφές έχουν αναφερθεί ως μεμονωμένοι δείκτες διαφορετικών παθολογικών διεργασιών. Η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 70 B είναι ένα επαγωγίμο μέλος της οικογένειας HSP που υπάρχει σε χαμηλά επίπεδα υπό κανονικές συνθήκες και σε υψηλά επίπεδα σε καταστάσεις στρες. Λειτουργεί ως συνοδός για πρωτεοστατικές διεργασίες όπως η αναδίπλωση και η μετατόπιση, ενώ διατηρεί τον ποιοτικό έλεγχο .Έχει επίσης σημειωθεί ότι προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της καταστολής της απόπτωσης, ειδικά

όταν εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα, όπως σημειώνεται σε πολλά κύτταρα όγκου . Ως εκ τούτου, το HSP70 υπερεκφράζεται όταν υπάρχει αυξημένος αριθμός λανθασμένων πρωτεϊνών και επομένως υπεραφθονία ROS. Η απελευθέρωση του HSP70 κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού στρες διεγείρει την έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών TNF-άλφα, IL-1 βήτα και IL-6, σε μακροφάγα μέσω υποδοχέων που μοιάζουν με διαύλους (π.χ. TLR 4), που πιθανώς ευθύνονται για την πυελική φλεγμονή και ανάπτυξη του ενδομήτριου ιστού. (Ashok Agarwal,X.: 2012)

Μια άλλη επαγώγιμη μορφή HSP70 γνωστή ως HSP70b' έχει πρόσφατα μεγάλο ενδιαφέρον καθώς εμφανίζεται μόνο σε συνθήκες κυτταρικού στρες . Οι Lambrinouadaki et al (2009) ανέφεραν υψηλές συγκεντρώσεις HSP70b' στην κυκλοφορία ασθενών με ενδομητρίωση .Τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας του HSP70b' μπορεί να υποδηλώνουν την παρουσία οξειδωτικού στρες έξω από την πυελική κοιλότητα όταν εντοπίζεται έκτοπος ενδομήτριος ιστός σε απομακρυσμένες θέσεις.

Εν συνεχεία , ο κατακερματισμός του HSP70 έχει προταθεί ότι οδηγεί σε μη ρυθμισμένη έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα NF-kappa B, ο οποίος μπορεί να προάγει περαιτέρω τη φλεγμονή στην πυελική κοιλότητα ασθενών με ενδομητρίωση. Οι ROS λοιπόν ενθαρρύνουν την ανάπτυξη του έκτοπου ενδομητρίου ιστού μέσω της επαγωγής κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων . Η σηματοδότηση με τη μεσολάβηση του NF-kappa B διεγείρει τη φλεγμονή, την εισβολή, την αγγειογένεση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αποτρέπει επίσης την απόπτωση των ενδομήτριων κυττάρων. Η ενεργοποίηση του NF-kappa B από την συσσώρευση των ROS έχει ανιχνευθεί σε ενδομήτριες βλάβες και περιτοναϊκά μακροφάγα ασθενών με ενδομητρίωση ως άλλος ένας βιομάρτυρας.

Επιπλέον παρόμοια με τα καρκινικά κύτταρα, τα ενδομητριοειδή κύτταρα έχουν επιδείξει αυξημένη εμφάνιση ROS και επακόλουθο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, γεγονός που συμβαίνει μέσω της ενεργοποίησης της εξωκυτταρικής ρυθμιζόμενης κινάσης MAPK (ERK1/2) . Η επιβίωση των ανθρώπινων ενδομήτριων κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του MAPK ERK 1/2, του NF-kappa B και άλλων οδών έχει επίσης αποδοθεί στην PG E2, η οποία δρα μέσω των υποδοχέων EP2 και EP4 για να αναστέλλει την απόπτωση . Αυτό μπορεί να εξηγήσει τις αυξημένες εκφράσεις αυτών των πρωτεϊνών στον έκτοπο έναντι του τοπικού ενδομήτριου ιστού . (Ashok Agarwal,X.:2012)

Ακόμη , ο σίδηρος μεσολαβεί στην παραγωγή ROS μέσω της αντίδρασης Fenton και προκαλεί οξειδωτικό στρες . Στο περιτόναιο ασθενών με ενδομητρίωση, η συσσώρευση σιδήρου και αίμης γύρω από τις ενδομήτριες βλάβες από την ανάδρομη έμμηνο ρύση ρυθμίζει προς τα πάνω τη δραστηριότητα iNOS και τη δημιουργία NO από περιτοναϊκά μακροφάγα κύτταρα. Η εκτεταμένη αποικοδόμηση του DNA από τον σίδηρο και την αίμη ευθύνεται για τη σημαντική δράση ελεύθερων ριζών. Οι χρόνιες οξειδωτικές προσβολές από τη συσσώρευση σιδήρου εντός των ενδομήτριων βλαβών μπορεί να είναι βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη της νόσου επίσης. Φυσικά, οι ενδομήτριες κύστες περιέχουν υψηλά επίπεδα ελεύθερου σιδήρου ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενης κυκλικής αιμορραγίας σε σύγκριση με άλλους τύπους κύστεων ωοθηκών. Ωστόσο, υψηλές συγκεντρώσεις υπεροξειδίων λιπιδίων, 8-OHdG και αντιοξειδωτικών δεικτών στις ενδομήτριες κύστες υποδεικνύουν υπεροξείδωση λιπιδίων, βλάβη του DNA και ρυθμισμένη προς τα πάνω αντιοξειδωτική άμυνα αντίστοιχα. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν έντονα αλλοιωμένη κατάσταση οξειδοαναγωγής στις ενδομήτριες κύστες. (Ashok Agarwal,X.:2012)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Έχουν προταθεί πιθανές θεραπείες για την πρόληψη της διεγχειρόμενης από τον σίδηρο δημιουργίας βλαβών ROS και DNA. Με βάση τα αποτελέσματα από τις μελέτες τους για το ανθρώπινο ενδομήτριο, οι Kobayashi et al (2009) έχουν προτείνει έναν ρόλο για χηλικές ουσίες σιδήρου όπως η δεξραζοζάνη, η δεφεροξαμίνη και η δεφερασιρόξ για την πρόληψη της συσσώρευσης σιδήρου μέσα και γύρω από τις ενδομητριοτικές βλάβες. Μελλοντικές μελέτες που θα διερευνήσουν τη χρήση χηλικών παραγόντων σιδήρου μπορεί να αποδειχθούν ευεργετικές για την πρόληψη του σχηματισμού βλαβών και τη μείωση του μεγέθους της βλάβης. Επίσης πολλά γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα και πρωτεΐνες στρατολογούνται για την καταπολέμηση των υπερβολικών ROS και για την πρόληψη της κυτταρικής βλάβης. Μεταξύ αυτών είναι η Trx και η αναγωγή Trx, οι οποίες ανιχνεύουν την αλλοιωμένη κατάσταση οξειδοαναγωγής και βοηθούν στη διατήρηση της κυτταρικής επιβίωσης έναντι του ROS. Τα επίπεδα ολικής θειόλης, που χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC), έχει βρεθεί ότι μειώνονται σε γυναίκες με πυελική ενδομητρίωση και μπορεί να συμβάλλουν στην κατάσταση του οξειδωτικού στρες. Αντίθετα, τα αποτελέσματα από μια πιο πρόσφατη μελέτη απέτυχαν να συσχετίσουν τα αντιοξειδωτικά θεραπευτικά συστατικά με τα ολικά επίπεδα θειόλης. (Ashok Agarwal,X.:2012)

Έχει προταθεί ότι οι δίαιτες που διαθέτουν επαρκείς ποσότητες αντιοξειδωτικών μπορεί να προδιαθέτουν ορισμένες γυναίκες στην αποφυγή ενδομητρίωσης. Μελέτες έχουν δείξει μειωμένα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες σε άτομα που καταναλώνουν δίαιτες πλούσιες

σε αντιοξειδωτικά ή λαμβάνουν αντιοξειδωτικά συμπληρώματα . Σε ορισμένους πληθυσμούς, οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχει παρατηρηθεί ότι έχουν χαμηλότερη πρόσληψη βιταμινών A, C , E , Cu και Zn σε σχέση με γόνιμες γυναίκες χωρίς τη νόσο . Η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων με βιταμίνες C και E για 4 μήνες βρέθηκε να μειώνει τα επίπεδα των δεικτών οξειδωτικού στρες . Τα ποσοστά εγκυμοσύνης, ωστόσο, δεν βελτιώθηκαν .

Ακόμη , η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μελατονίνης, ενός ισχυρού καταπολεμιστή ελεύθερων ριζών, έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί υποχώρηση των ενδομήτριων βλαβών , μειώνοντας το οξειδωτικό στρες. Αυτά τα ευρήματα, ωστόσο, παρατηρήθηκαν σε μοντέλα τρωκτικών ενδομητρίωσης, στα οποία η έκφραση της ασθένειας μπορεί να διαφέρει σε σχέση με τους ανθρώπους.

Συμπερασματικά , είναι προφανές ότι τα ενδομητριοτικά κύτταρα περιέχουν υψηλά επίπεδα ROS. Ωστόσο, η ακριβής προέλευσή τους παραμένει ασαφής. Οι εξασθενημένες διαδικασίες αποτοξίνωσης οδηγούν σε περίσσεια ROS και επομένως σε εμφάνιση οξειδωτικού στρες γεγονός που μπορεί να εμπλέκεται σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστολή της απόπτωσης στα ενδομητριοτικά κύτταρα. Περαιτέρω μελέτες που διερευνούν τη διαιτητική και συμπληρωματική πρόσληψη αντιοξειδωτικών σε διαφορετικούς πληθυσμούς είναι δικαιολογημένες για να καθοριστεί εάν η αντιοξειδωτική κατάσταση και/ή η πρόσληψη παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη, εξέλιξη ή υποχώρηση της ενδομητρίωσης.

4.2 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι η πιο κοινή ενδοκρινική ανωμαλία των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία και έχει επιπολασμό περίπου 18%. Είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερανδρογονισμό, δυσλειτουργία ωορρηξίας και πολυκυστικές ωοθήκες . Οι κλινικές εκδηλώσεις του PCOS περιλαμβάνουν συνήθως διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, οι οποίες κυμαίνονται από αμηνόρροια έως μηννορραγία. Οι δερματικές διαταραχές είναι επίσης πολύ διαδεδομένες μεταξύ αυτών των γυναικών. Επιπλέον, το 90% των γυναικών με PCOS δεν μπορούν να συλλάβουν.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η κύρια αιτία εμφάνισης του PCOS. Σημάδια αντίστασης στην ινσουλίνη όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία και η κεντρική κατανομή λίπους σχετίζονται με άλλες σοβαρές παθήσεις, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ και την υπνική άπνοια. Όλες αυτές οι καταστάσεις αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μακροχρόνιες μεταβολικές συνέπειες, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις και διαβήτη . Το πιο σημαντικό είναι, η περίμετρος της μέσης, ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), η οποία χαρακτηρίζεται ως υπεύθυνη για την αύξηση της oxLDL . Η αντίσταση στην ινσουλίνη και/ή η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία αυξάνουν τη διαθεσιμότητα τόσο της κυκλοφορούσας παραγωγής ανδρογόνων όσο και ανδρογόνων από τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες κυρίως μειώνοντας τη σφαιρίνη που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη (SHBG) . (Cunha A, 2021)

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται επίσης με μειωμένες συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών και επομένως συμβάλλει σε εμφάνιση

οξειδωτικής κατάστασης. Η μείωση της κατανάλωσης μιτοχονδριακού O₂ και των επιπέδων GSH μαζί με την αυξημένη παραγωγή ROS εξηγεί τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με PCOS. Τα μονοκύτταρα των γυναικών με PCOS είναι αυξημένα σε αυτή τη φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία εμφανίζεται περισσότερο από μια αυξημένη απόκριση στην υπεργλυκαιμία και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Η φυσιολογική υπεργλυκαιμία δημιουργεί αυξημένα επίπεδα ROS από μονοκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούν την απελευθέρωση του TNF-άλφα και αυξάνουν τον φλεγμονώδη μεταγραφικό παράγοντα NF-kappa B. Ως αποτέλεσμα, οι συγκεντρώσεις του TNF-alpha, ενός γνωστού μεσολαβητή της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξάνονται περαιτέρω και έτσι το οξειδωτικό στρες δημιουργεί ένα φλεγμονώδες περιβάλλον που αυξάνει επιπλέον την αντίσταση στην ινσουλίνη και στέκεται ως παράγοντας στον υπερανδρογονισμό. (Ashok Agarwal, X.: 2012)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής είναι ο ακρογωνιαίος λίθος θεραπείας για τις γυναίκες με PCOS. Αυτό περιλαμβάνει άσκηση και ισορροπημένη διατροφή, με έμφαση στον θερμιδικό περιορισμό. Ωστόσο, εάν οι τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής δεν επαρκούν, υπάρχουν διάφορες επιλογές για ιατρική θεραπεία. Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά θεωρούνται η κύρια θεραπεία για τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ξεκάθαρη πρωτογενής θεραπεία για την υπερτρίχωση, αν και είναι γνωστό ότι οι συνδυαστικές θεραπείες φαίνεται να παράγουν καλύτερα αποτελέσματα. (Ashok Agarwal, X.: 2012)

4.3 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η ανεξήγητη υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από 12 μήνες σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία σε ζευγάρια όπου έχουν αποκλειστεί γνωστά αίτια υπογονιμότητας. Θεωρείται λοιπόν διάγνωση αποκλεισμού. Η ανεξήγητη υπογονιμότητα επηρεάζει το 15% των ζευγαριών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η παθοφυσιολογία του παραμένει ασαφής, αν και η βιβλιογραφία προτείνει πιθανή συμβολή από αυξημένα επίπεδα ROS, ειδικά από τα αυξημένα επίπεδα του δείκτη υπεροξειδωσης λιπιδίων, MDA σε σύγκριση με τη συγκέντρωση αντιοξειδωτικών στην περιτοναϊκή κοιλότητα . Οι αυξημένες ποσότητες ROS σε αυτούς τους ασθενείς υποδηλώνουν μείωση της αντιοξειδωτικής άμυνας, συμπεριλαμβανομένης της GSH και της βιταμίνης E . Η χαμηλή αντιοξειδωτική κατάσταση του περιτοναϊκού υγρού μπορεί να είναι καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεση της ιδιοπαθούς ή αλλιώς ανεξήγητης υπογονιμότητας.

Η N-ακετυλοκυστεΐνη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό με αντι-αποπτωτική δράση. Είναι γνωστό ότι διατηρεί την αγγειακή ακεραιότητα και μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, ενός επαγωγέα οξειδωτικού στρες και απόπτωσης. Οι Badaiwy et al (2006) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, μελέτη στην οποία το NAC συγκρίθηκε με την κιτρική κλομφαΐνη ως συμπαράγοντα για την πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα . Η μελέτη, ωστόσο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η N-ακετυλοκυστεΐνη είναι αναποτελεσματική στην πρόκληση ή την αύξηση της ωορρηξίας σε ασθενείς με ανεξήγητη υπογονιμότητα και δεν μπορεί να συνιστάται ως επικουρικό στην κιτρική κλομφαΐνη σε τέτοιους ασθενείς. (Ahmed Badawy, 2006)

Το φυλλικό οξύ είναι μια βιταμίνη Β9 που θεωρείται απαραίτητη για την αναπαραγωγή ιδιαίτερα για το νευρικό σύστημα του εμβρύου. Παίζει ρόλο στο μεταβολισμό των αμινοξέων και στη μεθυλίωση πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων. Η επίκτητη ή κληρονομική ανεπάρκεια φολικού οξέος συμβάλλει στη συσσώρευση ομοκυστεΐνης. Σε μια μελέτη , οι Altmae et al (2010) διαπίστωσαν ότι η πιο σημαντική παραλλαγή στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος όσον αφορά τον αντίκτυπο είναι ο πολυμορφισμός 677C/T του γονιδίου της μεθυλοτετρα-υδροφολικής αναγωγάσης (MTHFR) .Το ένζυμο MTHFR συμμετέχει στη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, μια πρόδρομη ουσία για τη μεθυλίωση του DNA, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Οι πολυμορφισμοί στα μονοπάτια των γονιδίων που μεταβολίζουν το φυλλικό οξύ μπορεί να ευθύνονται για την ανεξήγητη υπογονιμότητα που παρατηρείται σε αυτές τις γυναίκες, καθώς διαταράσσει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και στη συνέχεια μεταβάλλει την ομοιοστατική κατάσταση. Ο διαταραγμένος μεταβολισμός του φυλλικού οξέος διαταράσσει την ωρίμανση του ενδομητρίου και οδηγεί σε κακή ποιότητα των ωαρίων . (Signe Altmae, 2009)

Συμπερασματικά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων ως πιθανή προσέγγιση διαχείρισης για αυτούς τους ασθενείς.

4.4 ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

Όπως έχει προαναφερθεί , υπογονιμότητα χαρακτηρίζεται και η αδυναμία εμφύτευσης του ζυγωτού στο ενδομήτριο με άμεσο αποτέλεσμα τις επαναλαμβανόμενες αποβολές. Η υποτροπιάζουσα απώλεια εγκυμοσύνης ορίζεται ως το ιστορικό ≥ 3 διαδοχικών απωλειών εγκυμοσύνης και έχει επίπτωση 1% έως 3%. Στο 50% των περιπτώσεων, μπορούν να εντοπιστούν αιτιολογικοί παράγοντες. Στο υπόλοιπο 50%, ωστόσο, δεν μπορεί να ανιχνευθεί καθορισμένη αιτία , αν και μελέτες έχουν επισημάνει τον ρόλο του οξειδωτικού στρες ως παράγοντα απώλειας. (Ahmed Badawy, 2006)

Έχει παρατηρηθεί ότι οι μητρικές σπειροειδείς αρτηρίες των φυσιολογικών κυήσεων μπορεί να εμπλέκουν κύτταρα φυσικού φονιά της μήτρας (natural killer-NK cells) ως ρυθμιστές της σωστής ανάπτυξης και αναδιαμόρφωσης. Οι αγγειογενείς παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της σωστής αναδιαμόρφωσης της σπειροειδούς αρτηρίας. Έτσι, η συμμετοχή των κυττάρων NK της μήτρας έχει υποστηριχθεί από τα πρώιμα ευρήματα εγκυμοσύνης για αυξημένα επίπεδα αγγειογενετικών παραγόντων που εκκρίνονται από κύτταρα NK της μήτρας , καθώς και αυξημένη *in vivo* και *in vitro* αγγειογένεση ενδοθηλιακών κυττάρων . Έχει επίσης σημειωθεί ότι οι γυναίκες που εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες αποβολές έχουν αυξημένα κύτταρα NK του ενδομητρίου, τα οποία συσχετίστηκαν θετικά με την πυκνότητα των ενδομητριακών αγγείων. Αντίστοιχα, σημειώνεται ότι η αύξηση των κυττάρων NK της μήτρας αυξάνει την προεμφυτευτική αγγειογένεση, οδηγώντας σε πρώιμη ενδοπλακουντιακή μητρική κυκλοφορία και κατά

συνέπεια, σημαντικά αυξημένο οξειδωτικό στρες από νωρίς στην εγκυμοσύνη.

Η συγκυτιοτροφοβλαστική επιδείνωση και το οξειδωτικό στρες που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικού πλακούντα μπορεί να εξηγεί την αυξημένη ευαισθησία των συγκυτιοτροφοβλαστών στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες κατά το 1ο τρίμηνο και θα μπορούσαν να συμβάλουν σημαντικά στις ανεξήγητες αυτόματες αποβολές. Σύμφωνα με αυτή την ιδέα, τα υπεροξειδία των λιπιδίων του πλάσματος και η GSH έχουν παρατηρηθεί σε αυξημένα επίπεδα, παράλληλα με την μείωση επιπέδων βιταμίνης E και β-καροτίνης. Επιπλέον, αξιοσημείωτα αυξημένα επίπεδα GSH έχουν επίσης βρεθεί στο πλάσμα γυναικών με ιστορικό αποβολών, υποδεικνύοντας ανταπόκριση στο επαυξημένο οξειδωτικό στρες. Μια άλλη μελέτη έδειξε σημαντικά χαμηλά επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων GPx, SOD και καταλάσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή RPL, επιπλέον των αυξημένων επιπέδων MDA.

Ακόμη οι πολυμορφισμοί των αντιοξειδωτικών ενζύμων έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων αποβολών. Ο πολυμορφισμός μηδενικού γονότυπου των ενζύμων GST που βρέθηκε σε ορισμένους ασθενείς έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου. (Ahmed Badawy, 2006)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η συμπλήρωση αντιοξειδωτικών μπορεί να είναι η απάντηση στην αποκατάσταση της αντιοξειδωτικής άμυνας και στην καταπολέμηση των επιπτώσεων της απόπτωσης του πλακούντα και των φλεγμονωδών αποκρίσεων που σχετίζονται με εκτεταμένο οξειδωτικό στρες. Εκτός από τις γνωστές αντιοξειδωτικές του ιδιότητες, το NAC (αντιοξειδωτικό) είναι πλούσιο σε σουλφυδρυλικές ομάδες. Οι ιδιότητες θειόλης του

δίνουν την ικανότητα να αυξάνει τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις της GSH ή να καθαρίζει άμεσα τις ελεύθερες ρίζες . Είναι σημαντικό ότι οι Amin et al (2008) απέδειξαν ότι ο συνδυασμός NAC + φολικού οξέος ήταν αποτελεσματικός στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με ανεξήγητες επαναλαμβανόμενες αποβολές. Με την αναστολή της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών , της ενδοθηλιακής απόπτωσης και της οξειδωτικής γονοτοξικότητας , μέσω της διατήρησης των ενδοκυτταρικών επιπέδων GSH, το NAC μπορεί κάλλιστα να αποδειχθεί πολλά υποσχόμενο ότι θα καταστέλλει τις επαγόμενες από το οξειδωτικό στρες αντιδράσεις και διαδικασίες που είναι υπεύθυνες για την οξειδωτική βλάβη που παρατηρείται στο περίπλοκες εγκυμοσύνες. (Ahmed Badawy, 2006)

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπεριληπτικά το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα υπερπαραγωγής ROS στον οργανισμό γεγονός το οποίο συμβάλλει στη γήρανση και σε αρκετές ασθένειες που επηρεάζουν τη γυναικεία αναπαραγωγή. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου μπορούν να επηρεάσουν με την σειρά τους αρνητικά την εμφύτευση και την εξέλιξη ενός εμβρύου και μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη αναπαραγωγικών διαταραχών όπως η ενδομητρίωση. Σημαντικό ρόλο βέβαια, παίζουν οι παράγοντες που επάγουν το οξειδωτικό στρες, το περιβάλλον και ο τρόπος ζωής των ανθρώπων.

Οι επιδράσεις των ελεύθερων ριζών στα ωοκύτταρα έχουν εμπλακεί σε φτωχά αναπαραγωγικά αποτελέσματα και παρά τις αντιληπτές υποθέσεις σχετικά με τα οφέλη της συμπλήρωσης αντιοξειδωτικών στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης έχουν αναφέρει σε μεγάλο βαθμό αντικρουόμενα αποτελέσματα. Επιπλέον, το μεγαλύτερο μέρος των στοιχείων που υποστηρίζουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα των αντιοξειδωτικών μέχρι σήμερα, έχουν παρατηρηθεί μέσω πειραματικών μελετών σε ζώα ή μέσω μελετών *in vitro*. Στο μέλλον, οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους θα βοηθήσουν να αποσαφηνιστεί η αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών ως πιθανών θεραπειών για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.

Τέλος η υπογονιμότητα αποτελούσε και θα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για την σωματική αλλά και ψυχολογική ζωή μιας γυναίκας και κατ' επέκταση ενός ζευγαριού. Είναι όμως αισιόδοξο το γεγονός της γνώσης του οξειδωτικού στρες, των μηχανισμών δράσεως του και των ερευνών οι οποίες στο μέλλον θα μπορέσουν να σταθούν επάξια στην

αντιμετώπιση ή στην περαιτέρω κατανόηση της γυναικείας υπογονιμότητας.

Βιβλιογραφία

- Ahmed Badawy, M. A. (2006, July 10). Clomiphene citrate plus N-acetyl cysteine versus clomiphene citrate for augmenting ovulation in the management of unexplained infertility: a randomized double-blind controlled trial. *Fertility And Sterility* .
- Ashok Agarwal, A. A.-M. (2012, June 29). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology volume* .
- Bagchi M, H. E. (1992). Endrin-induced increases in hepatic lipid peroxidation, membrane microviscosity, and DNA damage in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* .
- Cunha A, P. A. (2021, January 26). Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto biomedical journal* .
- G.M. Borrelli, K. C. (2013, June). Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. *Journal of Reproductive Immunology* .
- Gabriele Pizzino, I. ., (2017, Jul). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *PubMed* .
- Harley KG, M. A. (2008). DDT exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *Occup Environ Med* .
- Jan Eggert I, H. T. (2004, February). Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *NCBI Literature Resources* .
- Jirsova S, M. J. (2010). Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2,-bis (4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) programs. *Fertil Steril* .
- Kirsty ANDERSON, V. N. (2010, February 11). Lifestyle factors in people seeking infertility treatment – A review. *Obstetrics & Gynaecology* , σσ. 8-20.
- Lipton JW, G. S. (2003). Prenatal cocaine administration increases glutathione and alpha-tocopherol oxidation in fetal rat brain. . *PubMed* .
- Liu, J. H. (2009, October). Effects of cigarette smoke on fertilization and embryo development in vivo. *Fertility and Sterility* , σσ. 1456 - 1465.
- Meeker JD, M. A. (2011). Serum concentrations of polychlorinated biphenyls in relation to in vitro fertilization outcomes. . *Environ Health Perspect*.
- Nahid Tamanna, a. N. (2015, January 8). Food Processing and Maillard Reaction Products: Effect on Human Health and Nutrition. *Int J Food Sci*.
- Petrelli G, F.-T. I. (2003). Spontaneous abortion in spouses of greenhouse workers exposed to pesticides. *Environ Health Prev Med* .
- Robert Li, Z. J. (2018, Απρίλιος 27). Defining ROS in Biology and Medicine. *pubmed* .
- Samarawickrema N, P. A.-J. (2008). Fetal effects of environmental exposure of pregnant women to organophosphorus compounds in a rural farming community in Sri Lanka. *Clin Toxicol*.

Samardzic, J. R., & Sarao., M. S. (2022, July 7). Physiology, Female Reproduction. *National Library of Medicine* .

Sanaa K. Bardaweel, c. a. (2018, October). Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *PubMed* .

Sarafian TA, M. J. (1999). Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *PubMed* .

SF., G. (2000). Oogenesis. *Developmental Biology*.

Sharma, A. A. (2005, August 19). Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective. *Reproductive BioMedicine Online* , σσ. 641-650.

Signe Altmae, M. a.-E. (2009, March 26). Variations in folate pathway genes are associated with. *Fertility and Sterility* .

Spiteller, G. (2008, May). Peroxyl Radicals Are Essential Reagents in the Oxidation Steps of the Maillard Reaction Leading to Generation of Advanced Glycation End Products. *Annals of the New York Academy of Sciences* .

Tatiana V Morozova, D. G. (2012, February). The genetic basis of alcoholism: Multiple phenotypes, many genes, complex networks. *Genome Biology* , σ. 11.

Toft G, T. A. (2010). Fetal loss and maternal serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p, p'-DDE) exposure: a cohort study in Greenland and two European populations. . *Environ Health*.

Tolstrup JS, K. S. (2003). Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* .

Wojsiat J, K. J. (2017, MAY 9). The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. *EUROPE PMC* .

Αικατερίνη Β.Τζιου, Κ. Γ. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ .

ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ. (n.d.). Ανάκτηση από hsog.gr.

Γ, Π. (2005). Βιοχημεία ελεύθερων ριζών - Αντιοξειδωτικά και λιπιδική υπεροξειδωση . *UNIVERSITY STUDIO PRESS* .

Εικόνα 1. ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΜΟΡΙΟΥ O ₂ (Robert Li, 2018).....	7
Εικόνα 2 . Κύρια στάδια που εμπλέκονται σε κυτταρική σηματοδότηση από κάποιο εξωτερικό ερέθισμα. (Robert Li, 2018).....	8
Εικόνα 3. Αδενυλική κυκλάση (AMP) (Robert Li, 2018).....	9
Εικόνα 4. Γήρανση μιτοχονδρίων (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018).....	14

Εικόνα 5. Μ Μεταγωγή σήματος στα T λεμφοκύτταρα (Sanaa K. Bardaweel c. a., 2018)
16

Εικόνα 6 . Αφυδρογονώσεις της ακεταλδεΐδης (Tatiana V Morozova, 2012)..... 21