

ARTICLES

INTERACCIONES ENTRE TÓXICOS, INFLUENCIA DEL ESTRÉS MATERNO SOBRE LA TOXICIDAD EMBRIOFETAL DE SUSTANCIAS TERATOGENICAS

Domingo J.L. (*), Colomina M.T. (**), Corbella J. (***)

(*) Laboratori de Toxicologia i Bioquímica. Facultat de Medicina. Universitat Rovira i Virgili. San Llorenç 21, 43201 Reus.

(**) Unitat de Psicobiologia. Facultat de Psicologia. Universitat Rovira i Virgili. 43001 Tarragona.

(***) UER Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona.

INTRODUCCIÓN

En toxicología, una importante cuestión a considerar tanto desde un punto de vista ocupacional como medioambiental, es la posible aparición de efectos tóxicos inusuales debidos a la interacción entre dos o más xenobióticos a niveles de los mismos que individualmente no serían considerados de especial riesgo (Mehendale, 1994).

Se entiende como interacción tóxica la modificación cualitativa o cuantitativa de la toxicidad de una sustancia por acción de otra; proceso que tiene lugar principalmente en el organismo animal después de la fase de exposición (Krishnan y Brodeur, 1994). Como resultado de la interacción, la respuesta tóxica puede ser superior o inferior a la simple adición de efectos, aunque obviamente, es el primer caso el que toxicológicamente presenta un mayor interés.

En general, estas interacciones pueden ser básicamente de tres tipos: sinérgicas, potenciadoras o antagonistas. Se entiende por efecto aditivo cuando el

resultado de la combinación de dos agentes tóxicos es igual a la suma de sus efectos individuales (ejemplo: $3+7=10$; en este caso no puede hablarse propiamente de interacción). El sinergismo se presenta cuando el efecto de la exposición a dos agentes es mayor que los efectos de cada uno de ellos considerados de forma individual (ejemplo: $3+7=30$). Por su parte, la potenciación tiene lugar cuando un agente no provoca efectos tóxicos sobre un determinado órgano, pero si la exposición se produce conjuntamente con una sustancia tóxica, la toxicidad de esta última se ve entonces incrementada significativamente (ejemplo: $0+3=9$). Finalmente, el antagonismo se produce cuando la acción concurrente de dos agentes resulta menor que la toxicidad de cada uno de ellos considerados individualmente (ejemplo: $3+7=2$) (Nelson, 1994).

La toxicidad interactiva resultante de la exposición a mezclas o combinaciones de sustancias químicas, es una con-

secuencia de la alteración de la toxicocinética y/o toxicodinámica de una sustancia por la acción de una segunda. La interferencia a nivel cinético supone una modulación de la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de un producto por efecto de otro agente. A su vez, la interferencia a nivel toxicodinámico supondría la competencia entre dos sustancias por enlazar al órgano blanco, o bien una alteración por parte de una de ellas de la susceptibilidad de las células blanco para con los efectos de una segunda sustancia tóxica (Krishnan y Brodeur, 1994).

Pese al hecho de que la población raramente se halla expuesta a la acción de un único agente o producto tóxico, y pese a la importancia que suponen las potenciales interacciones entre tóxicos, la inmensa mayoría de investigaciones toxicológicas han venido centrándose en la evaluación de efectos de un único agente. A este respecto, la revisión de los artículos publicados en la presente década en revistas de amplio prestigio y difusión como *Toxicology and Applied Pharmacology*, *Fundamental and Applied Toxicology* (órganos oficiales de la Society of Toxicology, USA), o *Archives of Toxicology* (órgano oficial de EUROTOX), muestran que alrededor del 95% de los mismos se refieren a un sólo agente, o en todo caso a los efectos del pretratamiento o preexposición a una sustancia sobre la toxicidad de una segunda (similar a estudios de mezclas binarias).

No obstante, existen actualmente un buen número de evidencias, bien obtenidas experimentalmente o bien a través de investigaciones epidemiológicas, que revelan la existencia de interaccio-

nes supra- e infraaditivas entre diversos agentes químicos. Así por ejemplo, diversos estudios llevados a cabo con animales de laboratorio han sugerido la presencia de ambos tipos de interacción entre contaminantes atmosféricos gaseosos, situaciones las cuales pueden darse también en humanos. Interesantes son asimismo las interacciones (supra- e infraaditivas) entre pesticidas, ya que la población ingiere alimentos potencialmente contaminados con uno o varios de estos productos. Al mismo tiempo, los trabajadores ocupados en la fabricación y comercialización de pesticidas, y los agricultores que los manipulan y emplean son también importantes grupos de población potencialmente expuestos a más de un pesticida.

Las interacciones se presentan también entre metales y metaloides. Algunas de ellas son bien conocidas como la protección frente a la toxicidad del mercurio inducida por el selenio (Parizek et al., 1971, Ganther, 1978), o el déficit de hierro asociado con el grado de severidad de las intoxicaciones por plomo (Ragan, 1977, Flanagan et al., 1979, Sullivan y Reummier, 1987). A este respecto, hay que tener en cuenta que con metales y metaloides las interacciones tóxicas se producen en ambos extremos de la exposición tisular: déficit y exceso, lo cual es consecuencia de que diversos elementos son requeridos para una amplia gama de procesos fisiológicos.

Asimismo, estudios de exposiciones ocupacionales, o llevados a cabo con voluntarios, han mostrado la presencia de interacciones metabólicas inhibitorias caracterizadas por la producción y excreción reducida de metabolitos, o

bien concentraciones incrementadas de los agentes químicos en mezcla o combinación en sangre y aire expirado. Estas interacciones se supone que son causa de una supraactividad con respecto a las toxicidades individuales de los agentes. Concretamente, el isopropanol fue el probable potenciador de la toxicidad hepatorenal del CCl_4 en dos accidentes industriales ocurridos en décadas pasadas (Folland et al., 1976, Deng et al., 1987). Otras posibles interacciones entre disolventes son las del tricloroetileno y el 1,1,1-tricloroetano, la del benceno y tolueno, la del xileno y tolueno, y la del m-xileno e isobutanol (Angerert y Lehnert, 1979, Inoue et al. 1988a, b, Tardif et al., 1991).

TOXICOLOGÍA Y ESTRÉS

Aparte de las diversas interacciones entre tóxicos ya mencionadas, una serie de variables o factores independientes pueden afectar a su vez a la toxicidad individual de una determinada sustancia. Entre estos factores se incluyen la dieta, los hábitos personales (tabaco, alcohol), ciertas enfermedades, la edad, cambios sociales, condiciones ambientales, etc. Al mismo tiempo, un posible factor a tener muy en cuenta es la incidencia del estrés, entendido como una respuesta altamente individualizada de un organismo frente a una serie de retos externos e internos, los cuales el individuo no puede controlar o puede hacerlo solamente con un mayor o menor grado de dificultad (Vogel, 1993). Los siguientes serían algunos ejemplos de como el estrés puede afectar a los mecanismos cinéticos y dinámicos de las sustancias químicas.

En situaciones estresantes han sido

observados determinados cambios en la motilidad y secreción gastrointestinal, los cuales pueden modificar la estabilidad y absorción de un producto, mientras que las alteraciones detectadas en estas situaciones en el flujo sanguíneo (acompañadas de vasoconstricción en algunos tejidos y de vasodilatación en otros) afectan a la distribución de una sustancia, su metabolismo hepático, su excreción renal, y su movimiento hacia determinados órganos blanco (Vogel, 1993). En un estudio llevado a cabo con ratas expuestas a diferentes condiciones estresantes tales como aislamiento, ruido, o privación de agua, se observó un deterioro de hasta un 40% en el metabolismo oxidante de ciertos xenobióticos (Pollard et al., 1991). Así pues, el estrés puede alterar diversos parámetros farmacocinéticos de un producto químico, lo cual a su vez conduciría a una modificación significativa de su toxicidad.

Por otra parte, durante situaciones estresantes se producen cambios bioquímicos que modulan las acciones tóxicas de un xenobiótico. En este sentido, ha sido demostrado que los incrementos en los niveles de catecolaminas plasmáticas inducidos por el estrés pueden afectar al metabolismo y a la proliferación de ciertas células, alterando su vulnerabilidad frente a la acción de determinadas sustancias (Kristoffer et al., 1987). A su vez, el daño cardíaco ocasionado por el fármaco simpaticomimético isoprotetenol se ve incrementado por la acción del estrés, ya que en este caso el corazón se ve expuesto no sólo a este producto sino también a unos niveles elevados de adrenalina (Vogel, 1993). En general, el

estrés puede afectar de forma muy significativa el metabolismo celular y el sistema inmunológico, lo cual puede suponer la modificación de las acciones tóxicas de una sustancia química concreta.

Las sustancias químicas o sus metabolitos, interaccionan eventualmente con receptores específicos en los órganos blanco para producir sus efectos tóxicos. El estrés es capaz de alterar la afinidad y/o el número de algunos de estos centros enlazantes. Así por ejemplo, la afinidad del etanol, la cual es bastante elevada para los receptores opioides en animales en situación de reposo, se ve considerablemente reducida durante los períodos o situaciones de estrés, probablemente a causa de los cambios estructurales que éste induce (Przewoocka y Lason, 1990).

Al mismo tiempo, el estrés puede también influir sobre el modo de vida y los hábitos individuales, de tal forma que estas modificaciones afectan a su vez al comportamiento de los xenobióticos (Vogel, 1993). Los cambios que el estrés induce en un organismo animal pueden llegar a ser incluso de carácter permanente, si el estrés es experimentado en el útero o bien en las etapas iniciales del ciclo vital. A este aspecto concreto está dedicado el resto del presente artículo.

POTENCIAL EMBRIOFETOTÓXICO DEL ESTRÉS

En diversas investigaciones ha sido observado que durante el embarazo, el estrés produce importantes alteraciones fisiológicas (Scialli, 1988). En el caso de humanos, en un buen número de los estudios llevados a cabo han sido utili-

zados tests psicológicos a fin de determinar los niveles de estrés. Los resultados indican que una ansiedad severa podría estar asociada con un aumento en el número de partos prematuros, con un menor peso en el neonato, y probablemente otras alteraciones de diversa índole. La ansiedad severa está también asociada con otros factores que influyen sobre la gestación, tales como el hábito de fumar, una pobre nutrición, o un bajo estatus socioeconómico, entre otros (Shaw et al., 1970, Gorsuch y Key, 1974, Scialli, 1988).

En contraste con los resultados de estos estudios epidemiológicos, las investigaciones con animales de laboratorio presentan datos mucho más concretos, aunque en ocasiones también más controvertidos (Morishima et al., 1978, Scialli, 1988). Las formas de inducir estrés en estos animales son muy diversas. Una de las más conocidas es el propio e inevitable manejo que se produce durante la investigación. Werboff et al. (1968) describieron un incremento en el tamaño de las camadas, una menor duración del embarazo, y un descenso del peso de las crías, en ratas manipuladas dos veces al día durante 5 minutos a lo largo de toda la gestación.

El aislamiento de los animales es otro importante factor interesante (Wiberg y Grice, 1963, Baer 1971, Horie et al., 1991). Los efectos del aislamiento en ratas y ratones conllevan alteraciones en el comportamiento, en el consumo de alimento y bebida, y en el incremento de peso. Aparecen asimismo trastornos hematológicos, cambios de naturaleza endocrina, y diferencias en los pesos de los órganos, efectos también observados durante el embarazo.

Recientemente hemos procedido a evaluar la influencia del habitat de los animales gestantes sobre los resultados de esta gestación. Ratas Sprague-Dawley fueron ubicadas individualmente a lo largo de toda la gestación bien en jaulas convencionales de Makrolon, bien en jaulas de plástico (Tecniplast) para estudios de metabolismo. Las ratas ubicadas en las jaulas metabólicas mostraron un menor consumo de comida y un menor incremento de peso; observándose asimismo un moderado incremento en el número total de defectos esqueléticos en los fetos de estos animales (Bosque et al., 1994). Estos resultados llevaron a la conclusión de que las jaulas metabólicas no debían ser usadas durante las investigaciones de xenobióticos desarrolladas durante los períodos de gestación.

Aunque no relacionado directamente con el embarazo pero sí con el acondicionamiento de los animales, quisiéramos destacar por su espectacularidad los resultados de dos estudios. Damon et al. (1986) mostraron que la DL_{50} (21 días) del uranio en ratas ubicadas en jaulas de metabolismo fue de 6 mg U/kg, mientras que si las ratas eran previamente aclimatadas durante tres semanas a estas mismas jaulas, la DL_{50} era de 360 mg U/kg; es decir una toxicidad aguda 60 veces inferior. Por su parte, Haseman et al. (1994) hallaron una alta incidencia de tumores hepáticos y probablemente también de neoplasias pulmonares en ratones ubicados individualmente, comparativamente con los dispuestos en grupos. Ambos estudios muestran bien claramente la importancia de evaluar los efectos del acondicionamiento de los animales dadas las di-

versas situaciones de estrés que éste conlleva, y en consecuencia por las posibles alteraciones de resultados que en investigaciones toxicológicas puedan producirse.

El ruido es probablemente también una forma de estrés importante que afecta a los animales gestantes. Sin embargo, aunque algunos estudios han implicado al ruido como un potencial agente teratogénico, los resultados globales resultan más bien controvertidos en cuanto a su interpretación (Kimmel et al., 1976, Nawrot et al., 1980, Cook et al., 1982, Murata et al., 1993); lo cual sucede también con los estímulos audiovisuales como inductores de estrés (Geber, 1966).

Por su parte, la hipertermia es también conocida como inductora de anomalías fetales durante los estados críticos de la gestación. En animales de laboratorio, el tipo y la gravedad de los defectos observados dependen de la especie, del estado de desarrollo, así como de la dosis efectiva de calor recibida (Edwards, 1986, Warkany, 1986, Hande y Veena, 1993). En un reciente estudio, la exposición al calor de ratas en el día 10 de gestación provocó un importante espectro de malformaciones esqueléticas, el cual pudo ser detectado con incrementos relativamente pequeños (2-3 °C) en la temperatura corporal de los animales (Kimmel et al., 1993).

En humanos, ha sido descrita la aparición de microoftalmia en niños cuyas madres sufrieron un episodio febril durante el quinto mes de gestación (Fraser y Skelton, 1978, Spraggett y Fraser, 1982). En consecuencia, la hipertermia bien directamente, o bien como una forma de estrés materno, debe ser teni-

da en cuenta en aquellos estudios toxicológicos llevados a cabo durante la gestación.

Por último, un modelo de singular interés y utilidad como inductor de estrés experimental es la inmovilización del animal ("restraint") (Beyer y Chernoff 1986, Chernoff et al., 1989, Rasco y Hood, 1994a, Miller y Chernoff, 1995). En la mayoría de estudios con ratas no se han observado efectos significativos sobre los pesos materno y fetal, sobre la mortalidad, o sobre el número de implantaciones totales, ni tampoco se han descrito anomalías esqueléticas significativas durante los períodos de estrés por inmovilización (Chernoff et al., 1987, 1988). No obstante, en estudios previos llevados a cabo también con ratas, Euker y Riegle (1973) mostraron un incremento significativo de pérdidas fetales. Asimismo, ha sido descrita la presencia de paladar hendido, costillas fundidas y supernumerarias, y encefaloceles en ratones (Barlow et al., 1975, Beyer and Chernoff, 1986), por lo que esta especie parece ser mucho más sensible a los efectos del estrés por inmovilización.

ESTRÉS MATERNO Y TOXICIDAD EMBRIOFETAL

El estrés materno durante la gestación, inducido por estímulos audiovisuales, ruido, calor, inmovilización ("restraint"), etc., es capaz de afectar de forma adversa el normal desarrollo embriofetal. Por otra parte, al investigar las interacciones entre el estrés materno y la teratogenicidad de determinados agentes químicos, ha sido observado que esta última puede verse significativamente incrementada por la acción

del estrés materno. Así, fetos de ratas sometidas a "restraint" y expuestas a dosis teratogénicas de vitamina A mostraron un incremento en el tipo de malformaciones asociadas únicamente con la administración de vitamina A (Hartel y Hartel, 1960). Sin embargo, un incremento similar no pudo ser detectado cuando en el mismo estudio el estrés fue audiovisual en lugar de por inmovilización de los animales. Por su parte, Goldman y Yakovac (1963) describieron que la inmovilización de ratas gestantes causaba un notable incremento en la teratogenicidad inducida por el salicilato, observándose un significativo aumento de las anomalías provocadas por la acción del salicilato sódico. A su vez, Ferm y Kilbam (1977) detectaron que el tratamiento de hámsters gestantes con arsenato sódico y sometidos a hipertermia como factor estresante, causaba efectos teratogénicos sinérgicos a niveles mínimos de cada agente; mientras que por su parte Shiota et al. (1988) observaron en ratas que el alcohol y la hipertermia podían ser sinérgicamente teratogénicos a dosis de ambos por debajo de sus respectivos umbrales de teratogenicidad.

En estudios más recientes, Rasco y Hood (1994b) han mostrado en ratones que el descenso en el peso fetal y la mayor incidencia de exencefalia y costillas supernumerarias que se producen como consecuencia de la administración i.p. de arsenato sódico, resultaron ser más elevados cuando los animales fueron también inmovilizados durante 12 h en el día 9 de gestación. Otros casos en los que se aprecia también la influencia del estrés sobre la teratogenicidad de los xenobióticos son los efectos

de la inmovilización materna de ratones gestantes sobre la teratogenicidad del ácido trans-retinoico (Rasco y Hood, 1995a, b), y sobre la toxicidad embriofetal del cloruro de metilmercurio (Colomina, et al., 1995). En este último estudio llevado a cabo recientemente en nuestro laboratorio, se observó un incremento significativo en el porcentaje de pérdidas postimplantación, pasando del 64% (metilmercurio sólo) al 100% (metilmercurio más inmovilización), cuando los animales recibieron una dosis oral única de 25 mg/kg de cloruro de metilmercurio, dosis teratogénica de por sí (Domingo, 1994).

Sin embargo, a diferencia de las investigaciones que se acaban de comentar, no se observaron efectos sinérgicos ni antagonísticos sobre la acción teratogénica del cadmio cuando ratas

gestantes fueron expuestas simultáneamente a este elemento y a ruido como inductor de estrés materno (Murata et al., 1993).

Aunque la información disponible sobre la posibilidad de que las respuestas maternas al estrés pueden afectar a los potenciales embriotóxicos y fetotóxicos (incluyendo el teratogénico) de los xenobióticos es más bien limitada, y se reduce básicamente a los estudios que aquí se han discutido (Tabla 1); la evidencia global parece ser ya lo bastante importante para indicar que el estrés materno en determinadas etapas de gestación puede influir de modo significativo sobre la magnitud de los efectos embriofetotóxicos de un agente teratogénico, los cuales no serían únicamente debidos a una alteración en la susceptibilidad embrionaria o fetal.

Tabla 1. Resumen de algunos estudios experimentales en los que se describe un incremento en la toxicidad embriofetal de diversas sustancias por la acción del estrés materno.

Sustancia	Especie	Vía de exposición	Tipo de estrés materno	Efecto del estrés	Referencia
Vitamina A	Rata	Oral	"Restraint"	Incremento del número de malformaciones	Hartel y Hartel, 1960
Salicilato sódico	Rata	s.c.	"Restraint"	Incremento del número de anomalías	Goldman y Yakovac, 1963
Arsenato sódico	Hámster	i.p.	Hipertermia	Incremento de la teratogenicidad	Ferm y Kilham, 1977
Etanol	Ratón	i.p.	Hipertermia	Incremento en el número de malformaciones y variaciones esqueléticas y viscerales	Shiota et al., 1968
Arsenato sódico	Ratón	i.p.	"Restraint"	Incremento de la embriofetotoxicidad	Rasco y Hood, 1994
Acido trasretinoico	Ratón	oral	"Restraint"	Incremento de la embriofetotoxicidad	Rasco y Hood, 1995a, b
Cloruro de metilmercurio	Ratón	oral	"Restraint"	Incremento de la embrioletalidad	Colomina et al., 1995

CONCLUSIONES

Hasta fechas recientes, las únicas interacciones tóxicas evaluadas con especial atención han sido generalmente las correspondientes a fármacos. Sin embargo, los distintos parámetros e indicadores utilizados en toxicología de forma preventiva, tanto a nivel ocupacional como medioambiental (TLV, BLV, MAC, etc.), han sido estimados para exposiciones a un único agente, cuando estas situaciones son ciertamente irreales. Dado que estudios recientes han mostrado la importancia de las potenciales interacciones sobre tóxicos, este hecho probablemente obligará a un replantea-

miento futuro de los anteriores valores.

Especialmente importante es la valoración del estrés como potencial factor sinérgico de la toxicidad de una determinada sustancia. Ello implica que al definir diversos indicadores de amplio uso como el TLV, en aquellos puestos de trabajo de características particularmente estresantes será muy probablemente necesario tener en cuenta esta situación. Asimismo, el estrés deberá ser especialmente considerado al evaluar los riesgos de toxicidad embriofetal de todos aquellos xenobióticos a los que puedan verse potencialmente expuestas mujeres embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angerer J, Lehnert G. "Occupational chronic exposure to organic solvents, 8. Phenolic compounds metabolites of alkylbenzenes in man: simultaneous exposure to ethylbenzene and xylenes". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 63: 279-284. 1991.
2. Baer H. "Long-term isolation stress and its effects on drug response in rodents". *Lab. Animal Sci.*; 21: 341-349. 1971.
3. Barlow SM, McElhatton PR, Sullivan FM. "The relation between maternal restraint, and food deprivation, plasma corticosterone, and cleft palate in the offspring of mice". *Teratology*; 12: 97-101. 1975.
4. Beyer PE, Chernoff N. "The induction of supernumerary ribs in rodents: role of maternal stress". *Teratogen. Carcinogen. Mutagen*; 6: 419-429. 1986.
5. Bosque MA, Domingo JL, Corbella J. "Housing of pregnant rats in metabolism cages: Maternal and development effects". *Exp. Toxic. Pathol.*; 46: 303-306. 1994.
6. Chernoff N, Kavlock RJ, Beyer PE, Miller DB. "The potential relationship of maternal toxicity, general stress, and fetal outcome". *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*; 7: 241-253. 1987.
7. Chernoff N, Miller DB, Rosen MB, Mattscheck CL. "Developmental effects of maternal stress in the CD-1 mouse induced by restraint on single days during the period of major organogenesis". *Toxicology*; 51: 57-65. 1988.
8. Colomina MT, Albina MA, Domingo JL, Corgella J. "Effects of maternal stress on methylmercury-induced developmental toxicity in mice". *Physiol. Behav.* (en prensa).
9. Cook RO, Nawrot PS, Hamm CW. "Effects of high-frequency noise on prenatal development and maternal plasma uterine catecholamine concentrations in the CD-1 mouse". *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 66: 338-348. 1982.
10. Damon EG, Eidson AF, Hobbs CH, Hahn FF. "Effect of acclimation to caging on nephrotoxic response of rats to uranium". *Lab. Animal Sci.*; 36: 24-27. 1996.
11. Deng JF, Wang JD, Sih TS, Lan FL. "Outbreak of carbon tetrachloride poisoning in a color printing factory related to the use of isopropyl alcohol and air conditioning system in Taiwan". *Am. J. Ind. Med.*; 12: 11-19. 1987.

12. Domingo JL. "Metal-induced developmental toxicity in mammals: A review Toxicol. Environ. Health; 42: 123-141. 1994.
13. Edwards MJ. "Hyperthermia as a teratogen: A review of experimental studies and their clinical significance". *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*; 6: 563-582 198.
14. Euker JS, Riegler GD. "Effects of stress on pregnancy in the rat". *J. Rev. Fertil.*; 34: 343-347. 1973.
15. Fern VH, Kilham L. "Synergistic teratogenic effects of arsenic and hyperthermia in hamsters". *Environ. Res.*; 14: 483-486. 1977.
16. Flanagan PR, Hamilton DL, Haist J, Valberg L. "Interrelationships between iron and lead absorption in iron-deficient mice". *Gastroenterology*; 77: 1074-1081.
17. Folland DS, Schaffner W, Grinn H, Crofford QB, McMurray DK. "Carbontetrachloride potentiation by isopropanol: investigation of an industrial outbreak *Am. Med. Assoc.*; 236: 1853-1856. 1976.
18. Fraser FC, Skelton J. "Possible teratogenicity of maternal fever". *Lancet*; 2: 1978.
19. Ganther HE. "Modifications of methyl mercury toxicity and metabolism by selenium and vitamin E: possible mechanisms". *Environ. Health Perspect.*; 25: 71. 1978.
20. Geber WF. "Developmental effects of chronic maternal audiovisual stress on the rat fetus". *J. Embryol. Exp. Morph.*; 16: 1-16. 1966.
21. Goldman AS, Yakovac WC. "The enhancement of salicylate teratogenicity maternal immobilization in the rat". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 142: 351-357. 19.
22. Gorsuch RL, Key MK. "Abnormalities of pregnancy as a function of anxiety and life stress". *Psychosom. Med.*; 36: 352-362. 1974.
23. Hande MP, Veena K. "Teratogenic effect of hypertermia during early organogenesis period in mice". *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*; 13: 145-150. 19.
24. Hartel A, Hartel G. "Experimental study of teratogenic effect of emotional stress in rats". *Science*; 132: 1483-1484. 1960.
25. Haseman JK, Bourbina J, Eustis SL. "Effect of individual housing and their experimental desing factors on tumor incidence in B6C3F1 mice". *Fundam. Ap. Toxicol.*; 23: 44-52. 1994.
26. Horie R, Yamori Y, Nara Y, Sawamura M, Mishuzima S. "Aggravating effects of isolated caging on the development of hypertension and its complications in strokeprone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and Wistar-Kyoto rats". *Clin. Exp. Hyper. Theory. Pract.*; A13: 859-864. 1991.
27. Inoue O, Seiji K, Watanabe T, Kasahara M, Nakatsuka H, Yin S, Jin C, Ikeda M. "Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 60: 15-20. 1988a.
28. Inoue O, Seiji K, Kawai T, Jin YT, Cai SX, Yin SN, Li GL, Nakatsuka H, Watanabe H, Ikeda M. "Relationship between vapor pressure and urinary metabolite excretion among workers exposed to trichloroethylene". *Am. J. Ind. Med.*; 15: 103-110. 1988b.
29. Kimmel CA, Cook RO, Staples RE. "Teratogenic potential of noise in mice and rats". *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 36: 239-245. 1976.
30. Kimmel CA, Cuff JM, Kimmel GL, Heredia DJ, Tudor N, Silverman PM, Chen J. "Skeletal development following heat exposure in the rat". *Teratology*; 47: 229-242. 1993.
31. Krishnan K, Brodeur J. "Toxic interactions among environmental pollutants: corroborating laboratory observations with human experience". *Environ. Health Perspect.*; 102 (suppl. 9): 11-17. 1994.
32. Kristoffer H, Tutton PJM, Barkla DH. "Biogenic amines as regulators of the proliferative activity of normal and neoplastic intestinal epithelial cells". *Anticancer Res.*; 7: 1-19. 1987.
33. Mehendale HM. "Amplified interactive toxicity of chemicals at nontoxic levels: mechanistic considerations and implications to public health". *Environ. Health Perspect.*; 102 (suppl 9): 139-149. 1994.

34. Miller DB, Chernoff N. "Restraint-induced stress in pregnant mice. Degree of immobilization affects maternal indices of stress and developmental outcome in offspring". *Toxicology*; 98: 177-186. 1995.
35. Morishima HO; Pedersen H, Finster M. "The influence of maternal psychological stress on the fetus". *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 131: 286-290. 1978.
36. Murata M, Takigawa H, Sakamoto H. "Teratogenic effects of noise and cadmium in mice: does noise have teratogenic potential?". *J. Toxicol. Environ. Health*; 39: 237-245. 1993.
37. Nawrot PS, Cook RO, Staples RE. "Embryotoxicity of various noise stimuli in the mouse", *Teratology*; 22: 279-289. 1980.
38. Nelson BK. "Interactions in developmental toxicology: a literature review and terminology proposal". *Teratology*; 49: 33-71. 1994.
39. Parizek J, Ostadalova I, Kalouskova J, Babicky A, Benes J. "The detoxifying effects of selenium interrelations between compounds of selenium and certain metals". En: *Newer Trace Elements in Nutrition* (Metz W, Cornatzer WE, eds). New York: Marcel Dekker 85-122. 1971.
40. Przewoocka B, Lason W. "Stress prevents the chronic ethanol-induced delta opioid receptor supersensitivity in rat brain". *Polish J. Pharmacol. Pharm.*; 42: 137-142. 1990.
41. Pollard GM, Browne JL, Marton J, Haberer LJ. "Chronic stress impairs oxidative metabolism and hepatic excretion of model xenobiotic substrates in the rat". *J. Pharm. Sci.*; 84: 130-134. 1991.
42. Ragan HA. "Effects of iron deficiency on absorption and distribution of lead and cadmium in rats". *J. Lab. Clin. Med.*; 90: 700-706. 1977.
43. Rasco JF, Hood RD. "Differential effect of restraint procedure on incidence of restraint-stress-induced rib fusion in CD-1 mice". *Toxicol. Lett.*; 71: 177-182; 1994a.
44. Rasco JF, Hood RD. "Effects of maternal restraint stress and sodium arsenate in mice". *Reprod. Toxicol.*; 8: 49-54; 1994b.
45. Rasco JF, Hood RD. "Maternal restraint stress-enhanced teratogenicity of all-trans-retinoic acid in CD-1 mice". *Teratology*; 51: 57-62. 1995a.
46. Rasco JF, Hood RD. "Enhancement of the teratogenicity of all-trans-retinoic acid by maternal restraint stress in mice as a function of treatment timing". *Teratology*; 51: 63-70. 1995b.
47. Scialli AR. "Is stress a developmental toxin?". *Reprod. Toxicol.*; 1: 163-171. 1988.
48. Shaw JA, Wheeler P, Morgan DW. "Mother infant relationship and weight gain in the first month of life". *J. Am. Acad. Child Psychol.*; 9: 428-444. 1970.
49. Shiota K, Shionoya Y, Ide M, Uenobe F, Kuwahara C, Fukui Y. "Teratogenic interaction of ethanol and hyperthermia in mice". *Proc. Soc. Exp. Biol. Md.*; 187: 142-148. 1988.
50. Spraggett K, Fraser FC. "Teratogenicity of maternal fever in women. A retrospective study". *Teratology*; 25: 78a. 1982.
51. Sullivan JF, Reummler PS. "Effect of excess iron on cadmium or lead absorption in rats". *J. Toxicol. Environ. Health*; 22: 131-139. 1987.
52. Tardiff R, Lapare S, Plaa GL, Brodeur J. "Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 43: 145-150. 1991.
53. Vogel WH. "The effect of stress on toxicological investigations". *Human Exp. Toxicol.*; 12: 265-271. 1993.
54. Warkany J. "Teratogen update: hyperthermia". *Teratology*; 33: 365-371. 1986.
55. Werboff J, Anderson A, Haggett BN. "Handling of pregnant mice: gestational and postnatal behavioral effects". *Physiol. Behav.*; 3: 35-39. 1968.
56. Wiberg GS, Grice HC. "Long-term isolation stress in rats". *Science*; 142: 507. 1963.