

Wpływ dymu tytoniowego na płodność kobiety

The impact of tobacco smoke on women's fertility



Agnieszka M. Sitarz
Anna K. Wójtowicz

*Katedra Biotechnologii Zwierząt,
Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt,
Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie.
Kierownik katedry: prof. dr hab. D. Zięba-Przybylska*

mgr inż. Agnieszka M. Sitarz



dr hab. Anna K. Wójtowicz

STRESZCZENIE

Pomimo coraz bardziej zaostrzonych przepisów oraz wzrastającej świadomości społeczeństwa na temat negatywnych skutków palenia papierosów, liczba palaczy na całym świecie z roku na rok wzrasta. W dalszym ciągu to mężczyźni należą do przeważającej grupy osób uzależnionych, jednak liczba palących kobiet niestety zwiększa się. W tej grupie znajdują się także kobiety ciężarne, w przypadku których substancje zawarte w dymie tytoniowym mają negatywny wpływ na rozwijający się płód. Zostało już udowodnione, że zarówno aktywne jak i bierne palenie papierosów może prowadzić do schorzeń układu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu, nowotworów płuc i krtani oraz sprzyjać rozwojowi miażdżycy. W ostatnich latach coraz więcej badań dotyczy również zaburzeń układu endokrynnego oraz płodności u palaczy. U kobiet palących obserwuje się takie zaburzenia jak: nieregularne cykle menstruacyjne i zaburzenia funkcji jajników, a także wcześniejszą menopauzę. Z kolei u kobiet ciężarnych palących lub narażonych na działanie dymu tytoniowego wyższe jest ryzyko poronień oraz powikłań przy porodzie. Szkodliwe składniki dymu tytoniowego, które dostają się do organizmu matki powodują zaburzenia funkcji łożyska oraz są przyczyną nieprawidłowego rozwoju płodu.

Słowa kluczowe: palenie, papierosy, jajnik, płodność, ciąża, płód

ABSTRACT

Over the years, the regularity laws about smoking in public places have been more and more restrictive due to the growing awareness of health problems caused by smoking tobacco. Despite that, the global number of smokers is increasing. Men are still the majority of addicted people but the number of women smoking is also high. Among them are pregnant women, in which case, the negative health effects of tobacco smoke also affect the fetus. It is well known that active as well as passive smoking can lead to cardiovascular diseases, strokes, lung and laryngeal cancers and promotes atherosclerosis. Recently, there has been a growing scientific interest in dysfunction of endocrine system and fertility observed in smokers. Women addicted to smoking often have menstrual cycle disorders, ovulatory dysfunction and early menopause. In the case of pregnant women exposed to tobacco smoke, the risk of miscarriage or complication during the childbirth is higher. Harmful tobacco smoke components delivered to the maternal organism cause disruption of the placenta and abnormal fetus development.

Key words: smoking, tobacco, ovary, fertility, pregnancy, fetus

WSTĘP

Według danych publikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) z powodu palenia papierosów co roku umiera na świecie około 4 milionów osób, a prognozy zapowiadają wzrost tej liczby do około 8,4 milionów w 2020 r. [1].

Dzisiaj nie ma wątpliwości, że palenie papierosów jest przyczyną wielu chorób. Co więcej udowodniono, że dym tytoniowy ma również szkodliwy wpływ na zdrowie osób niepalących, przebywających w przesyconych dymem pomieszczeniach. Problem ten dotyczy szczególnie dzieci i młodzieży, a także kobiet w ciąży. Na tej podstawie również wyróżnia się palaczy aktywnych i biernych. W dymie tytoniowym wyróżnia się tzw. strumień główny, wydychany do otaczającego powietrza przez aktywnych palaczy oraz strumień uboczny, powstający podczas samoczynnego spalania się papierosa. Wykazano, że stężenie większości związków toksycznych jest wyższe w dymie ubocznym niż w głównym. Dym uboczny zawiera na przykład około 50 razy więcej nitrozoaminy i około 3–4 razy więcej benzopirenu [2]. Z tego powodu organizm człowieka przebywającego w przesyconym dymem pomieszczeniu wchłania toksyczne substancje w stężeniach znacznie przekraczających dopuszczalne normy. Świadczą o tym wyniki badań moczu, krwi i śliny osób narażonych na obecność dymu tytoniowego w otoczeniu. Za najlepszy wskaźnik wpływu dymu tytoniowego na biernego palacza uważa się zawartość w jego organizmie nikotyny, ponieważ poza spalaniem tytoniu nie istnieją żadne znaczące źródła tej substancji [3]. Miarą ekspozycji organizmu na dym tytoniowy może być również poziom kotyniny w płynach ustrojowych: krwi, ślinie lub moczu. Kotynina jest specyficznym metabolitem nikotyny o okresie półtrwania 20–40 godzin. W organizmie można ją wykryć w bardzo niskich stężeniach (około 0,57 nmoli/l = 0,1 ng/ml) [4]. Problem aktywnego i biernego palenia oraz związanych z nim zagrożeń zdrowotnych dotyczy ogromnej części społeczeństwa i wszystkich grup wiekowych – od nienarodzonych dzieci po osoby dorosłe.

SZKODLIWOŚĆ DYMU PAPIEROSOWEGO

Dym tytoniowy pochodzi z palenia papierosów oraz fajek, cygaretek i cygar. Pod względem chemicznym jest aerozolem złożonym z fazy cząsteczkowej i fazy gazowej, w którym zidentyfikowano ponad 4000 substancji chemicznych. W zależności od efektu wywoływanego w organizmie, substancje

szkodliwe zawarte w dymie tytoniowym dzielimy na: substancje toksyczne, drażniące, ciliotoksyczne, kokancerogeny, kancerogeny oraz inicjatory nowotworów.

Spośród najczęściej wymienianych substancji obecnych w dymie są: nikotyna i jej metabolit kotynina. Nikotyna jest czynnym składnikiem dymu tytoniowego, a jej stężenie w jednym papierosie waha się od 1 mg do 2 mg, co stanowi ok. 97% wszystkich alkaloidów tytoniu. Kolejnym szkodliwym składnikiem obecnym w fazie gazowej dymu papierosowego jest tlenek węgla, stanowiący od 1% do 5% zawartości, który w połączeniu z hemoglobiną tworzy karboksyhemoglobinę (COHb). U nałogowych palaczy stężenie COHb we krwi może dochodzić do 15%, co może być przyczyną niedotlenienia tkanek i narządów wrażliwych na brak tlenu. Niebezpiecznymi składnikami dymu są również tlenek azotu (NO) oraz dwutlenek azotu (NO₂). Tlenki azotu wchodzą w reakcje z innymi związkami i mogą być źródłem kolejnych toksycznych substancji, np. rakotwórczych nitrozoamin. Wykazano, że dwutlenek azotu może być przyczyną uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych. Białka liści tytoniowych są również źródłem cyjanowodoru, który jest łatwo wchłaniany zarówno przez śluzówkę jak i skórę. Związek ten jest bardzo toksyczny z uwagi na zdolność do blokowania aktywności enzymów wchodzących w skład łańcucha oddechowego. Do wyjątkowo szkodliwych substancji dymu papierosowego należą również związki zaliczane do węglowodorów aromatycznych (ang. *polycyclic aromatic hydrocarbon*, PAH), których efekty i mechanizm działania na procesy rozrodcze są przedmiotem zainteresowania naukowców w ostatnich latach [5, 6]. Najlepiej zbadanymi spośród tej grupy związków w kontekście wpływu na płodność są benzo[a]piren oraz 7,12-dimetylbenz[*a*]antracen (DMBA) [6, 7]. Do bardzo szkodliwych substancji zawartych w dymie papierosów zalicza się również kadm, który jest metalem ciężkim [8].

WPŁYW PALENIA NA ZDROWIE CZŁOWIEKA

Obecnie nie ma żadnych wątpliwości, że palenie papierosów jest przyczyną chorób nowotworowych i przewlekłych nienowotworowych chorób układu oddechowego oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego. W badaniach epidemiologicznych wykazano związek pomiędzy występowaniem zawału serca i powstawaniem schorzeń obwodowego układu naczyniowego a ilością wypalanych papierosów [9]. Wśród osób palących istnieje również wyższe ryzyko

zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, uszkodzenia mięśnia sercowego, tzw. zespołu płucno sercowego, tętniaka aorty [10]. Palenie papierosów może prowadzić również do schorzeń naczyń mózgowych oraz być przyczyną udaru i krwotoku mózgowego [11, 12]. Równie niebezpieczne są skutki palenia biernego, które mogą przyczynić się do rozwoju miażdżycy, podatności na infekcje dróg oddechowych, rozwoju astmy [13, 14]. Liczne badania dowiodły, że palenie papierosów jest przyczyną powstawania nowotworów płuc, przełyku, gardła, jamy ustnej, krtani i innych narządów [15].

KOBIETY PALĄCE W POLSCE

Szacuje się, że w Polsce tytoń pali 31% mężczyzn i 23% kobiet [16]. Województwami o najwyższym odsetku palących kobiet są warmińsko-mazurskie, lubuskie oraz dolnośląskie (32–34%). Nałóg palenia jest natomiast najmniej popularny w województwach małopolskim oraz podkarpackim (poniżej 20%). Ilość wypalanych dziennie papierosów przeciętnie wynosi wśród mężczyzn ok. 18 sztuk oraz ok. 14 sztuk u kobiet [17]. Analiza przeprowadzona wśród osób palących wykazała, że średnio 85% mężczyzn i 83% kobiet deklaruje chęć rzucenia palenia. Chociaż w ciągu ostatnich 20 lat w niektórych krajach zanotowano spadek ilości kobiet palących w okresie ciąży, to i tak odsetek palących ciężarnych jest dość duży wynosi bowiem około 19–26%. [18].

Wpływ palenia na układ endokrynnny i zaburzenia funkcji jajników

Coraz więcej danych wskazuje, że u palących kobiet znacznie częściej występują zaburzenia układu endokrynnego będące przyczyną bezpłodności.

Wśród substancji występujących w dymie papierosowym wiele zostało uznanych za związki zaburzające procesy endokrynnne tzw. *endocrine disruptor chemicals* (EDCs) [19]. Zarówno badania epidemiologiczne jak i doświadczalne potwierdziły, że palenie może powodować zaburzenia w aktywności hormonalnej podwzgórza i przysadki oraz obwodowych gruczołów endokrynnnych, takich jak tarczyca czy nadnercza. U palących kobiet stwierdza się podwyższony poziom FSH, który prawdopodobnie jest przyczyną nieprawidłowego procesu rekrutacji pęcherzyków jajnikowych oraz zmian w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-jajnik [20, 21]. Palenie może również prowadzić do dysfunkcji jajników, a co za tym idzie do zaburzeń syntezy i sekrecji hormonów takich jak progesteron i estradiol

[22, 23, 24]. Dane uzyskiwane od pacjentek poddawanych metodzie zapłodnienia *in vitro* wskazują na korelacje pomiędzy paleniem a zaburzeniami wzrostu i dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, dojrzewaniem oocytów oraz uzyskiwaniem przez te komórki zdolności do zapłodnienia [25, 26, 27]. Badania doświadczalne potwierdzają, że substancje zawarte w dymie papierosowym obniżają produkcję estradiolu w preantralnych pęcherzykach jajnikowych, natomiast stymulują syntezę tego hormonu w pęcherzykach przedowulacyjnych [28]. Opublikowano również dane dotyczące akumulacji wielu substancji toksycznych pochodzących z dymu papierosowego takich jak kadm, kotynina czy węglowodory aromatyczne w płynie pęcherzykowym. Zarówno badania epidemiologiczne jak i doświadczenia przeprowadzone na modelach zwierzęcych udowodniły, że toksyczność tych związków oraz zaburzenia syntezy hormonów stymulują atreję pęcherzyków i zmniejszają tzw. rezerwę jajnikową [25, 29].

Konsekwencją zaburzeń funkcji hormonalnych są obserwowane u palących kobiet nieprawidłowe cykle miesięczne, cykle bezowulacyjne, wcześniejsze występowanie menopauzy (nawet o 1 do 3 lat), osteoporoza, choroby sercowo-naczyniowe i nowotwory takich narządów jak gruczoł piersiowy oraz macica [30, 31]. Powszechnie znanym czynnikiem ryzyka zachorowalności na choroby zakrzepowo-zatorowe jest palenie kobiet połączone z jednoczesnym stosowaniem doustnej antykoncepcji [32].

Wpływ palenia na ciążę

Dane literaturowe wskazują, że palenie papierosów może zaburzać czynności i strukturę jajowodów, często jest również przyczyną ciąż ekotopowych [33, 34]. Ciąże kobiet palących należą do ciąż wysokiego ryzyka. Szacuje się, że 2-krotnie wzrasta ryzyko samoistnych poronień oraz powikłań ciąży [35]. U kobiet palących częściej występuje łożysko przodujące, poronienia oraz przedwczesne pęknięcie błon płodowych.

Jedną z poważniejszych komplikacji przebiegu ciąży, wywołaną paleniem tytoniu, jest skrócenie czasu jej trwania. Mierząc czas trwania ciąży liczbą dni, w wielu badaniach wykazano, że palenie tytoniu skraca ją co najmniej o 2–3 dni. Ponadto stwierdzono, że u matek palących więcej niż 10 papierosów na dobę zwiększa się ryzyko przedwczesnego porodu (poniżej 35 tygodnia życia płodowego). Co więcej ryzyko to wzrasta u matek powyżej 30 roku życia [36]. Dodatkowo zostało udowodnione, że niemowlęta których matki paliły tytoń podczas ciąży

są znacznie bardziej narażone na ryzyko wystąpienia zespołu nagłej śmierci noworodków, tzw. śmierci łóżeczkowej [37].

Wpływ palenia na rozwój płodu

Nie ulega wątpliwości, że palenie tytoniu jest szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla płodu. Palenie czynne jak i bierne przez matkę podnosi poziom tlenu węgla i nikotyny we krwi obu organizmów. Następuje ograniczenie dopływu krwi do płodu oraz dostępu do tlenu, co prowadzi do hipotrofii płodu (IUGR) oraz przedwczesnego oddzielenia łożyska. Badania Demir i wsp. [38] wykazały, że u kobiet ciężarnych istnieje związek pomiędzy ilością wypalanych papierosów i występowaniem ogniskowej martwicy syncytioblastu, uszkodzeniem mikrokosmków oraz obniżeniem aktywności pinocytocytnej łożyska [38]. W trakcie ciąży w organizmie kobiety wzrasta zapotrzebowanie na tlen oraz tempo przemian generujących wolne rodniki tlenowe. Konsekwencją tego jest podwyższenie stężenia nadtlentków lipidów w osoczu krwi oraz w krwinkach. Badania wykazały również, że u kobiet palących papierosy podczas ciąży, stężenie nadtlentków lipidów w łożysku jest znacznie wyższe niż w łożysku kobiet niepalących [39].

Badania porównawcze przeprowadzone u kobiet palących i niepalących wskazują, że u kobiet palących jest podwyższony poziom hematokrytu i kadmu we krwi łożyskowej. Mimo tego, że poziom hematokrytu jest zwiększony, płód matek palących doznaje niedotlenienia [40]. Toksyczne składniki dymu tytoniowego (nikotyna, tlenek węgla, policykliczne węglowodory aromatyczne), krążące we krwi matki, przedostają się przez łożysko i wnikają do krwioobiegu płodu. Mogą gromadzić się w jego tkankach, ulegać bioaktywacji, pokonywać barierę krew/mózg płodu. Szczególnie nikotyna, ze względu na swoją niską masę molekularną i wysoką rozpuszczalność w tłuszczach bardzo szybko przedostaje się przez łożysko, czego konsekwencją jest nawet o 15% wyższe stężenie tego alkaloidu w krwioobiegu płodu w porównaniu do stężenia we krwi matki [41]. Z kolei patogenne działania tlenu węgla stwierdzone podczas zatrucia CO w czasie trwania ciąży objawia się urodzeniem dzieci z wadami wrodzonymi [42]. Klesges i wsp. [43] w swoich badaniach udowodnili, że palenie w czasie ciąży lub narażenie na dym papierosowy może prowadzić do przedwczesnego starzenia się łożyska objawiającego się jako zwapnienie łożyska. Stan ten rejestrowany w początkowych etapach ciąży może sugerować jego niewydolność oraz mieć negatywny wpływ na dalszy rozwój płodu.

Wiele opublikowanych wyników badań dowodzi działania teratogenego, embriotoksycznego i toksycznego nikotyny na płód. Dane te dotyczą zarówno badań epidemiologicznych jak i eksperymentalnych [44, 45].

Wykazano również, że nikotyna może także powodować pęknięcie podwójnej nici DNA w łożysku ludzkim [46]. Komórkami szczególnie narażonymi na te zmiany są komórki syncytiotrofoblastu. Syncytiotrofoblast łożyska nie tylko znacznie zwiększa powierzchnię wymiany składników odżywczych między matką a płodem, ale głównie odpowiedzialny jest za produkcję hormonów niezbędnych dla prawidłowego przebiegu ciąży, takich jak progesteron oraz gonadotropina kosmówkowa (hCG). W swoich badaniach Slatter i wsp. [46] wykazali, że w komórkach łożyska narażonych na działanie nikotyny, obniża się ilość produkowanej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) oraz somatomamotropiny kosmówkowej (hPL). Ponadto w łożysku kobiet palących zaobserwowano spadek ekspresji białka transportującego glukozę 1 (GLUT1), czego konsekwencją może być ograniczona dostępność glukozy dla płodu. Zaobserwowano także, że duża część uszkodzeń DNA ulegała naprawie po 4 tygodniach po zaprzestaniu palenia [46]. Szkodliwe efekty działania nikotyny obserwowano w jednostce matka-płód, w układzie krążenia. Nikotyna poprzez wpływ na unerwienie naczyń krwionośnych, upośledza krążenie w obszarze naczyniowym macicznie łożyskowym i redukuje dopływ tlenu i substancji odżywczych do płodu (między innymi witamin B12 i C, cynku, aminokwasów). Pod wpływem palenia w organizmie matki wzrasta również ciśnienie i poziom katecholamin oraz zwiększa się zapotrzebowanie na żelazo [47, 48]. Wskaźnik zachorowalności i śmiertelności u dzieci jest wyższy, podobnie jak ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia [49].

Mechanizm działania nikotyny związany jest z jej zdolnością do przyłączania się do systemu acetylocholinergicznym receptorów nikotynowych (NACHR). Receptory te biorą udział w procesie zwężania naczyń krwionośnych oraz w procesach ich zwapnienia, co z kolei tłumaczyłoby zaburzenia występujące w łożysku kobiet narażonych na dym tytoniowy [50].

Nikotyna jest również silnym neuroteratogenem, a więc jej wpływ na rozwój układu nerwowego jest bardzo istotny. Jest ona częstą przyczyną pourodzeniowych zaburzeń procesów poznawczych i emocjonalnych u dzieci matek palących. Narażenie na dym tytoniowy podczas okresu prenatalnego i postnatalnego podnosi ryzyko wystąpienia skłon-

ności do uzależnień, w tym również na nikotynę w wieku młodzieńczym i w życiu dorosłym [51].

Udowodniono, że dym tytoniowy działa teratogennie na rozwój niektórych narządów. Działanie takie jest zależne od genotypu kodującego system enzymów takich jak cytochrom P450, hydrolaza epoksydowa oraz transferaza glutationowa [52]. W badaniach przeprowadzonych na 87 000 żywych noworodkach wykazano negatywny związek między paleniem tytoniu a wzrostem częstości występowania takich wad wrodzonych, jak ubytek przegrody międzykomorowej, zniekształcenia stopy, wodogłowa, znamiona barwnikowe oraz naczyniaki [53]. Potwierdzono również, że istnieje korelacja pomiędzy paleniem papierosów przez kobiety ciężarne a występowaniem wad układu sercowo naczyniowego u dzieci [54].

PODSUMOWANIE

Zarówno badania epidemiologiczne jak i doświadczalne potwierdzają negatywny wpływ palenia papierosów na zdrowie człowieka. Najpoważniejsze konsekwencje zarówno palenia aktywnego jak i biernego ponoszą kobiety w ciąży oraz rozwijający się w łonie matki organizm. Obecnie łączy się powszechnie ekspozycję na działanie dymu tytoniowego z małą masą urodzeniową i spowolnieniem rozwoju płodu. Palenie papierosów może powodować wystąpienie takich patologii jak: przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, przedwczesne odzielenie się łożyska czy łożysko przodujące. Substancje znajdujące się w dymie tytoniowym wywierają wielokierunkowe i złożone działanie biologiczne, których wszystkie mechanizmy wciąż nie są do końca poznane. Szacuje się również, że ryzyko bezpłodności u kobiet palących jest około 1,5 razy wyższe niż u kobiet niepalących, a czas zabiegania o zajście w ciążę dłuższy. Badania dotyczące wpływu palenia na płodność kobiety, przebieg ciąży oraz rozwijający płód dotyczą już nie tylko nikotyny i tlenku węgla, ale również innych substancji zawartych w dymie papierosowym. Dla wielu stwierdzanych zaburzeń obserwuje się zależność stężenie-efekt, co dowodzi, że zaprzestanie palenia papierosów zmniejsza ryzyko powstawania tych patologii.

PIŚMIENNICTWO

1. Murray C, Lopez A.: Alternative projections of mortality and disease by cause, 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.

2. Sandler D., Everson R., Willcox A., Browder J.: Cancer risk in adulthood from early life exposure to parent's smoking. *Am J Public Health* 1985; 75: 487–492.
3. Stankus R., Menon P., Rando R., et al.: Cigarette smoke sensitive asthma: challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 331–338.
4. Strachan D., Jarvis M., Feyerabend C.: Passive smoking, salivary cotinine concentrations, and middle ear effusion in 7 year old children. *Br Med J* 1989; 298: 1549–1552.
5. Ganesan S., Keating A.F.: Impact of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene exposure on connexin gap junction proteins in cultured rat ovaries. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 274: 209–214.
6. Neal M.S., Mulligan Tuttle A.M., Casper R.F., Lagunov A., Foster W.G.: Aryl hydrocarbon receptor antagonists attenuate the deleterious effects of benzo[a]pyrene on isolated rat follicle development. *Reprod BioMed Online* 2010; 21: 100–108.
7. Sadeu J.C., Foster W.G.: Effect of in vitro exposure to benzo[a]pyrene, a component of cigarette smoke, on folliculogenesis, steroidogenesis and oocyte nuclear maturation. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 402–408.
8. Grasseschi R.M., Ramaswamy R.B., Levine D.J., Klaassen C.D., Wesselius L.J.: Cadmium accumulation and detoxification by alveolar macrophages of cigarette smokers. *Chest* 2013; 124: 1924–1928.
9. Willett W.C., Green A., Stampfer M. J. et al.: Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303–1309.
10. Powell J.T.: Vascular damage from smoking: Disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998; 3: 21–28.
11. Edjoc R.K., Reid R.D., Sharma M., Fang J.: The prognostic effect of cigarette smoking on stroke severity, disability, length of stay in hospital, and mortality in a cohort with cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 446–454.
12. Weng W.C., Huang W.Y., Chien Y.Y. et al.: The impact of smoking on the severity of acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2011; 308: 94–97.
13. Underner M., Perriot J., Peiffer G., Meurice J.C.: Influence of tobacco smoking on the risk of developing asthma. *Rev Mal Respir* 2015; 32: 110–137.
14. Siasos G., Tsigkou V., Kokkou E. et al.: Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem* 2014; 2: 3936–3948.
15. Sasco A.J., Secretan M.B., Straif K.: Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004; 45: Suppl 2: S3–9.
16. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu, TNS Polska dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego, Warszawa 2013.
17. Czapiński J.: Nikotynizm w Polsce. Raport dla World Health Organisation, Warszawa 2011.
18. Polańska K., Hanke W., Laudański T., Kalinka J.: Serum cotinine level as a biomarker of tobacco smoke exposure during pregnancy. *Ginekol Pol* 2007; 78: 796–801.
19. Mlynarcikova A., Fickova M., Scsukova S.: Ovarian intrafollicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors. *Endocr Regul* 2005; 39: 21–32.
20. Caserta D., Bordi G., Di Segni N. i wsp.: The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 813–818.
21. Whitcomb B.W., Bodach S.D., Mumford S.L. et al.: Ovarian function and cigarette smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24: 433–440.

22. Miceli F., Minici F., Tropea A. et al.: Effects of nicotine on human luteal cells in vitro: a possible role on reproductive outcome for smoking women. *Biol Reprod* 2005; 72: 628–632.
23. Vidal J.D., VandeVoort C.A., Marcus C.B. et al.: In vitro exposure to environmental tobacco smoke induces CYP1B1 expression in human luteinized granulosa cells. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 731–737.
24. Windham G.C., Mitchell P., Anderson M., Lasley B.L.: Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1285–1290.
25. Freour T., Masson D., Mirallie S. et al.: Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 96–102.
26. Gruber I., Just A., Birner M., Losch A.: Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 2008; 90: 1249–1252.
27. Neal M.S., Hughes E.G., Holloway A.C., Foster W.G.: Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005; 20: 2531–2535.
28. Sadeu J.C., Foster W.G.: Cigarette smoke condensate exposure delays follicular development and function in a stage-dependent manner. *Fertil Steril* 2011a; 95: 2410–2417.
29. Neal M.S., Zhu J., Holloway A.C., Foster W.G.: Follicle growth is inhibited by benzo-[a]-pyrene, at concentrations representative of human exposure, in an isolated rat follicle culture assay. *Hum Reprod* 2007; 22: 961–967.
30. Nusbaum M.L., Gordon M., Nusbaum D. et al.: Smoke alarm: a review of the clinical impact of smoking on women. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000; 7: 207–214.
31. Catsburg C., Kirsh V.A., Soskolne C.L. i wsp.: Active cigarette smoking and the risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 376–381.
32. Castelli W.P.: Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1999; Jun: S349–356.
33. Bouyer J., Coste J., Shojaei T. et al.: Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 185–194.
34. Karaer A., Avsar F.A., Batioglu S.: Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 521–527.
35. Ananth C.V., Smulian J.C., Vintzileos A.M.: Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 622–628.
36. Windham G.C., Ekin E.P., Sawan S.H. et al.: Cigarette smoking and effects of menstrual function. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 59–65.
37. Hoffman H.J., Damus K., Hillman L., Krongrad E.: Risk factors for SIDS. Results of the National Institute of Child Health and Human Development SIDS Cooperative Epidemiological Study. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 533: 13–30.
38. Demir R., Demir A., Yinanc M.: Structural changes in placental barrier of smoking mother. A quantitative and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 656–667.
39. Laskowska – Klita T., Szymborski J., Chechłowska M. i wsp.: Nadtlenki lipidowe i wybrane parametry obrony przeciwutleniającej w łożysku i krwi pępowinowej noworodków matek palących w przebiegu ciąży. *Badania własne. Med Wieku Rozw* 2001; 5: 35–42.
40. Piekoszowski W., Florek E., Kornacka M.K.: Level of cadmium and zinc in placenta of smoking women. *Przegl Lek* 2005; 62: 1062–1066.
41. Eskenazi B., Prehn A.W., Christianson R.E.: Passive and active maternal smoking as measured by serum cotinine: the effect on birthweight. *Am. J. Public Health* 1995; 85: 395–398.
42. Hausteil K.O.: Smoking cardiovascular diseases and possibilities for treating nicotine dependence. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 19–24.
43. Klesges L.M., Murray D.M., Brown J.E. et al.: Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 127–135.
44. Blake K., Gurrin L., Evanta S. et al.: Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Hum Develop* 2000; 57: 137–147.
45. Brennan KA, Laugesen M, Truman P.: Whole tobacco smoke extracts to model tobacco dependence in animals. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 53–69.
46. Slatter T.L., Park L., Anderson K. et al.: Smoking during pregnancy causes double-strand DNA break damage to the placenta. *Hum Pathol* 2014; 45: 17–26.
47. Gidding S., Morgan W., Perry C. et al.: Active and passive tobacco exposure: a serious pediatric health problem. *AHA Medical/ Scientific Statement Special Report* 1994; 2581–2590.
48. Olds D., Henderson C., Tatelbaum R.: Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994; 93: 221–227.
49. Szychta W., Skoczylas M., Ludański T.: Spożywanie alkoholu i palenie tytoniu przez kobiety w ciąży – przegląd badań. *Perinatol Neonatol Ginek* 2008; 1: 309–313.
50. Machaalani R., Ghazavi E., Hinton T. et al.: Cigarette smoking during pregnancy regulates the expression of specific nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits in the human placenta. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 276: 204–212.
51. Cornelius M. D., Leech S. L., Goldschmidt L., Day N. L.: Prenatal tobacco exposure: Is it a risk factor for early tobacco experimentation? *Nicotine Tob Res* 2000; 2: 45–52.
52. Shi M., Wheby G.L.: Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res* 2008; 84: 16–29.
53. Shino C.H., Klebanoff A., Berendes H.W.: Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986; 34: 65–71.
54. Baumert M.: Wpływ palenia papierosów przez ciężarne na rozwój płodu i noworodka. *Przegląd Pediatryczny* 2004; 2: 79–83.

Adres do korespondencji:

*dr hab. Anna K. Wójtowicz
ul. Rędzina 1b, 30-248 Kraków
tel. (12) 429 75 47
e-mail: anna.wojtowicz@ur.krakow.pl*