

BARBARA MACURA, LEOPOLD ŚLIWA

Wpływ nikotyny na płodność kobiet – problem ciągle aktualny

The influence the nicotine on female fertility – the still actual problem

Zakład Biologii Rozwoju Człowieka, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków

KEYWORDS

tobacco, nicotine, fertility, female sex hormones

SUMMARY

Cigars and cigarettes contain nicotine, the substance that can lead to tobacco dependence. Although harmful influence of nicotine addiction on human health is widely recognized, a number of people smoking cigarettes, particularly in developing countries, grows all the time. The negative effect of tobacco addiction on the fetal growth and development is well-known. However, much less is known about the influence the cigarette smoke on female fertility and, in consequence, on chance to become pregnant. The influence of nicotine on female sex hormones levels may cause the fertility disturbance. Thus, it is necessary to stop this addiction through explanation that regular smoking of cigarettes increases not only the risk of several types of respiratory system cancers, but many other health problems.

EPIDEMIOLOGIA PALENIA TYTONIU

W 2008 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opublikowała raport pt. „Światowa epidemia palenia tytoniu – raport WHO 2008 (pakiet MPOWER)”. Raport ten zaczyna się od przytoczenia następujących danych: „W XX wieku palenie zabiło 100 milionów ludzi, a w XXI wieku liczba ofiar tego nałogu może wzrosnąć do miliarda”. Szacuje się, że do 2030 roku liczba zgonów spowodowana toksycznym działaniem dymu tytoniowego przekroczy 8 milionów rocznie, a ponad 80% zgonów obejmie mieszkańców krajów rozwijających się. To właśnie kraje o niskim dochodzie, w których stale wzrasta liczba mieszkańców, obecnie uważane są przez koncerny tytoniowe jako nowe, obiecujące rynki zbytu. W opinii lekarzy, konsumpcja tytoniu, zarówno czynna, jak i bierna, jest uważana za czynnik ryzyka rozwoju wielu chorób, obarczonych wysoką śmiertelnością, takich jak: choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyń mózgowych, infekcji dolnych dróg oddechowych, przewlekłej, obturacyjnej choroby płuc, gruźlicy oraz raka tchawicy, oskrzeli i płuc (1).

W wielu krajach, obecnie rozwijających się, kobiety tradycyjnie nigdy nie paliły tytoniu, dlatego też koncerny tytoniowe są szczególnie zainteresowane tą grupą potencjalnych palaczy. W efekcie prowadzone są agresywne kampanie reklamowe, w których produkty tytoniowe są opracowywane i promowane specjalnie z myślą o kobietach. Stwierdzono alarmująco szybki wzrost spożycia

tytoniu przez młode kobiety. W Europie zaobserwowano zmniejszenie się liczby palących mężczyzn, a zwiększenie odsetka palących kobiet, szczególnie w Europie Wschodniej, Środkowej i Południowej. W większości krajów Unii Europejskiej nastoletnie dziewczęta sięgają po papierosy równie często jak chłopcy, a czasami nawet częściej. W krajach rozwijających się odsetek palaczy wśród dorosłych kobiet nadal utrzymuje się na stosunkowo niskim poziomie, ale może szybko wzrosnąć wśród nastolatków. W Azji Południowo-Wschodniej odsetek palaczy wśród dorosłych mężczyzn jest dziesięć razy większy niż w przypadku dorosłych kobiet. Jednak w przedziale wiekowym 13-15 lat liczba palących chłopców jest już zaledwie około 2,5 raza większa niż liczba palących dziewcząt. „Dziewczęta i kobiety są celem agresywnych kampanii reklamowych prowadzonych przez koncerny tytoniowe (...), a reklamy papierosów sugerują emancypację” – tak twierdzi Judith Mackay, dyrektor Asian Consultancy on Tobacco Control. Obok klasycznych papierosów, inne wyroby tytoniowe, takie jak bidi, kretek czy szisza, stają się coraz popularniejsze. Często dzieje się tak dlatego, że palacze wychodzą z mylnego założenia, że są one mniej szkodliwe dla zdrowia. W rzeczywistości mogą zawierać wręcz więcej substancji toksycznych niż zwykłe papierosy (1).

Obecnie, jak się ocenia, w Polsce około 31-35% mężczyzn oraz około 23-27% kobiet pali tytoń; jednocześnie odsetek palących ciężarnych kobiet w wielu krajach jest

niebezpiecznie wysoki i wynosi około 19-26% (2-4). Również uzyskane w Polsce dane wskazują na powszechność tego nałogu wśród młodych dziewcząt, a co jest szczególnie niepokojące – obserwuje się bardzo duży wzrost ilości wypalanych papierosów przez dzieci w wieku szkolnym (5).

METABOLIZM NIKOTYNY I EFEKTY FIZJOLOGICZNE JEJ DZIAŁANIA

Nikotyna to organiczny związek chemiczny z grupy alkaloidów pirydynowych. Alkaloid ten występuje zwłaszcza w różnych gatunkach tytoniu oraz innych roślinach z rodziny psiankowatych. Niską polarność cząsteczki nikotyny zapewniają hydrofobowa pirydyna oraz pierścień pirolidynowy. Dzięki temu związek ten charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością w lipidach, a w konsekwencji łatwym przenikaniem do organizmu i do komórek (6).

Podczas spalania tytoniu powstaje dym tytoniowy, który zawiera setki zidentyfikowanych związków chemicznych oraz wiele niezidentyfikowanych substancji, o działaniu toksycznym i rakotwórczym. Zawartość nikotyny w papierosie wynosi około 1-3 mg. Jest to związek silnie toksyczny, a jego śmiertelna dawka wynosi 40-60 mg *per os* (5).

Nikotyna jako słaba zasada w środowisku zasadowym występuje w formie niezjonizowanej i stosunkowo łatwo przenika poprzez niepolarną błonę komórkową. Tłumaczy to wzrost przepuszczalności błony komórkowej dla nikotyny wraz ze wzrostem pH. W obrębie pęcherzyków płucnych pH jest lekko zasadowe, dlatego też około 31% nikotyny występuje w formie niezjonizowanej. Nikotyna z łatwością dyfunduje przez błonę komórkową pneumocytów i zostaje wchłonięta do krwi. Alkaloid ten jest również wchłaniany przez błonę śluzową jamy ustnej, gdzie panuje zasadowe pH, a także przez błonę śluzową nosa oraz bezpośrednio przez skórę. Tylko 10% nikotyny zawartej w dymie jest przyswajane przez człowieka. Nikotyna połykana ze śliną, w kwaśnym środowisku żołądka, wchłania się bardzo wolno, natomiast w lekko zasadowym środowisku jelita cienkiego bardzo szybko. Może być ona również wchłaniana zwrótnie z pęcherza moczowego, a tempo tego procesu zależy od pH moczu (6, 7).

Nikotyna w fizjologicznym pH krwi (około 7,4) występuje w 69% w formie zjonizowanej. Około 5% nikotyny wiąże się z albuminami osocza lub z innymi białkami krwi. Związek ten pojawia się we krwi tuż po zapaleniu papierosa, a po około 20 minutach jego stężenie szybko spada, co jest związane z przenikaniem alkaloidu do tkanek. Nikotyna z łatwością przekracza barierę krew-mózg i w ciągu kilkunastu sekund dociera do mózgu i wnika do neuronów. Najwyższe powinowactwo tkankowe nikotyna wykazuje do wątroby, nerek, śledziony i płuc, a najniższe do tkanki tłuszczowej, natomiast jej stężenie we krwi i mięśniach szkieletowych jest porównywalne. Nikotyna szybko przenika również przez łożysko i do mleka matki palącej tyton, a tym samym do organizmu płodu i noworodka (6, 7).

Wątroba jest głównym miejscem transformacji nikotyny w organizmie człowieka. Około 90% zaabsorbowanej nikotyny jest metabolizowane w hepatocytach. Nikotyna w komórkach podlega wielu skomplikowanym procesom metabolicznym, doprowadzającym do jej detoksykacji i, ostatecznie, wydalania z organizmu. W centrum przemian metabolicznych nikotyny znajduje się oksydaza cytochromu P450, a zwłaszcza enzym CYP2A6. Zidentyfikowano sześć głównych produktów przemian nikotyny, z czego około 70-80% stanowi związek o nazwie kotynina (5, 6, 8).

Obserwuje się znaczną zmienność osobniczą w szybkości eliminacji nikotyny i kotyniny u ludzi. Wynika to głównie ze zjawiska polimorfizmu genów kodujących enzymy metabolizujące nikotynę i jej pochodne. Dodatkowo, duże różnice międzyosobnicze oraz międzyetniczne w tempie metabolizowania nikotyny mogą wynikać z działania niezidentyfikowanych jeszcze czynników genetycznych lub innych substancji środowiskowych, wpływających na tempo przemian nikotyny. Różne leki i substancje chemiczne mogą działać jak induktory aktywności enzymatycznej CYP2A6, a tym samym, przyspieszając metabolizm nikotyny, utrudniać zerwanie z nałogiem. Jednocześnie inhibitory aktywności enzymatycznej CYP2A6, obniżając metabolizm nikotyny, ułatwiają zerwanie z nałogiem. Co ciekawe, estrogeny mogą indukować ekspresję genów CYP2A6. U kobiet, które zażywają doustne środki antykoncepcyjne, tempo metabolizmu nikotyny i kotyniny jest wyższe w porównaniu do tych, które nie stosują takich środków. Około 90% przyjętej przez organizm dawki nikotyny jest usuwane z moczem, z czego do 10% w formie niezmienionej. Reszta nikotyny jest wydalana głównie w postaci kotyniny i jej pochodnych. Okres półtrwania nikotyny w organizmie wynosi do 150 minut. U kobiet wydalanie nikotyny i kotyniny przebiega szybciej niż u mężczyzn (5, 6, 8).

Nikotyna jest silnym agonistą cholinergicznym receptorów nikotynowych komórek, przez co jest substancją uzależniającą fizycznie i psychicznie, powodującą zaburzenia związane ze zwiększonym uwalnianiem dopaminy. Papierosy pozbawione nikotyny nie uzależniają. Podstawową rolę w rozwoju uzależnienia od nikotyny przypisuje się głównie receptorom $\alpha_4\beta_2$ znajdującym się na komórkach dopaminowych i serotoninowych (7, 9). Być może nikotyna pobudza również, choć w mniejszym stopniu, receptory zawierające w swej budowie inne podjednostki α , co prowadzi do uwolnienia także innych neurotransmiterów, takich jak acetylocholina, norepinefryna, GABA, serotonina czy glutamina. Zróżnicowane rozmieszczenie tych receptorów w mózgu człowieka może przynajmniej częściowo wyjaśnić, dlaczego poszczególni ludzie, jak również osoby odmiennej płci, tak różnią się między sobą podatnością na działanie nikotyny i efektami jej działania (10).

Małe dawki nikotyny pobudzają przekąźnictwo zwojowe, wywołując depolaryzację; większe dawki powodują zablokowanie przekąźnictwa pomimo utrzymującej się depolaryzacji. Jest to spowodowane wystąpieniem tzw. zjawiska

desensytyzacji (odczulenia) receptorów nikotynowych. Zjawisko to odpowiada również za pojawienie się tolerancji na nikotynę po pewnym czasie jej używania. Obwodowe skutki działania małych dawek nikotyny to: tachykardia, zwiększenie pojemności wyrzutowej serca, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, uwolnienie amin katecholowych z rdzenia nadnerczy i hormonu antydiuretycznego z części nerwowej tylnego płata przysadki, a także zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi, nasilenie kurczliwości mięśni gładkich przewodu pokarmowego, zwiększenie wydzielania soku żołądkowego i śliny, nudności, wymioty oraz biegunka. Małe dawki nikotyny powodują pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego i oddechu oraz drżenie mięśniowe (3, 7, 9). Istnieją również doniesienia, że palenie tytoniu podnosi poziom kortyzolu, β -endorfiny/ β -lipotropiny, somatotropiny i neurofizyny (8). Toksyczne dawki nikotyny powodują depresję ośrodkowego układu nerwowego z objawami splątania i drgawki oraz spadek ciśnienia krwi, a niewydolność oddechowa i porażenie mięśni oddechowych na obwodzie powodują zgon (7, 9).

Wydaje się, że nikotyna nie wykazuje działania mutagennego, ale jest genotoksyczna i fetotoksyczna. Zaobserwowano m.in. wymianę chromatyd siostrzanych oraz aberracje chromosomowe w komórkach jajnika chomika chińskiego poddanych działaniu nikotyny (7). Stwierdzono również przypadek obniżenia poziomu metylacji DNA, co związane było ze zwiększoną niestabilnością genomu (11). Powszechnie i szeroko omawiany w licznych publikacjach jest również szkodliwy wpływ palenia tytoniu na wzrost i rozwój płodu. Znacznie mniej miejsca w doniesieniach naukowych zajmuje wpływ palenia tytoniu na płodność kobiet. Wiele danych wskazuje, że jedną z ważniejszych przyczyn niepłodności mogą być zaburzenia endokrynne, będące konsekwencją palenia tytoniu. Szacuje się również, że ryzyko bezpłodności u kobiet palących jest około 1,5 raza wyższe niż u kobiet niepalących, a czas zabiegania o zajście w ciążę dłuższy. Dane literaturowe wskazują także, że palenie papierosów może obniżyć odsetek zapłodnień w porównaniu z kobietami niepalącymi, jak również zaburzać czynności i strukturę jajowodów, co z kolei może prowadzić do ciężektopowych (2, 12).

INTERAKCJE POMIĘDZY NIKOTYNĄ A HORMONAMI PŁCIOWYMI KOBIECI

Na tempo metabolizmu nikotyny w organizmie i jej poziom, jak już wspomniano, może wpływać wiele czynników. Jednym z nich jest układ hormonalny, a w szczególności steroidy płciowe i neurohormony. Interakcja nikotyna-układ hormonalny jest jednak dwukierunkowa – nikotyna może wpływać na funkcjonowanie układu hormonalnego. Istnieją doniesienia wskazujące, że u palących kobiet mogą pojawić się, częściej niż u kobiet niepalących, nieregularne cykle miesięczkowe, cykle bezowulacyjne oraz wcześniejsze wystąpienie menopauzy, co prawdopodobnie

jest spowodowane zaburzeniami w poziomie hormonów płciowych (2, 8, 11).

Jak wiadomo, fizjologiczne zmiany stężeń hormonów płciowych w czasie cyklu miesięcznego kobiety są podstawowym warunkiem prawidłowej płodności. W stadium pęcherzykowym cyklu płciowego, trwającym około 14 dni, hormon folikulotropowy (FSH), wydzielany przez przednią część przysadki mózgowej, pobudza kilka pęcherzyków jajnikowych do różnicowania się, ale tylko jeden z nich osiąga pełną dojrzałość (pęcherzyk Graafa). Estrogeny, produkowane przez dojrzewające pęcherzyki na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego, powodują wzrost wydzielania FSH, a ten pobudza produkcję estrogenów. Duże stężenie estrogenów zaczyna, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, hamować wydzielanie FSH. Gdy stężenie estrogenów osiąga najwyższą wartość, wydzielanie hormonu luteinizującego (LH), również produkowanego przez przednią część przysadki mózgowej, jest większe niż FSH. W ten sposób, na 14 dni przed spodziewaną miesiączką, LH wyzwała owulację pęcherzyka Graafa (jajczkowanie), a więc przedostanie się gamety z jajnika do światła jajowodu. Stadium lutealne trwa 14 dni, po nim następuje miesiączka. Pod wpływem LH powstaje w jajniku gruczoł – ciało żółte (łac. *corpus luteum*) – który wydziela progesteron oraz estrogeny. Jeśli nie dojdzie do zapłodnienia, ciało żółte po 10-12 dniach zaczyna zanikać, a cały cykl rozpoczyna się od nowa (13).

Palenie może spowodować zaburzenia w aktywności hormonalnej podwzgórza i przysadki oraz obwodowych gruczołów endokrynnych. Nieprawidłowo przebiegający proces rekrutacji pęcherzyków jajnikowych oraz zaburzenia w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-jajnik mogą być spowodowane podwyższonym poziomem FSH, który często występuje u palących kobiet. U palaczek zaobserwowano również zaburzony wzrost i dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych i oocytów oraz obniżoną ich zdolność do zapłodnienia. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, iż substancje toksyczne obecne w dymie papierosowym hamują produkcję estradiolu w preantralnych pęcherzykach jajnikowych, a stymulują w pęcherzykach przedowulacyjnych. W płynie pęcherzykowym stwierdzono również akumulację toksycznych substancji pochodzących z dymu tytoniowego. W efekcie dochodzi do wzmoczonej atrezji pęcherzyków, a w konsekwencji do obniżenia rezerwy jajnikowej (2). Policykliczne węglowodory aromatyczne negatywnie wpływają na komórki ziarniste i oocyty, a kotynina łączy się z białkami cytoplazmy i jądra dojrzewającej gamety. Razem z innymi składnikami dymu tytoniowego powodują one spadek żywotności oocytu. Ponadto zaobserwowano również spadek poziomu hormonu luteinizującego (LH) w surowicy krwi, a wzrost poziomu wazopresyny. Wazopresyna, poprzez swoje właściwości obkurczające naczynia krwionośne, może utrudnić dostęp gonadotropin do pęcherzyków jajnikowych. Nikotyna pobudza również rdzeń nadnerczy i podwzgórze do zwiększonego wydzielania amin katecholowych, co również

powoduje wzrost oporu naczyniowego poprzez zwężenie naczyń krwionośnych i spadek ukrwienia wielu narządów, być może również jajników (12).

Istnieją doniesienia wskazujące, że stężenia estrogenów w moczu w czasie fazy lutealnej cyklu miesięczkowego u palących kobiet są niższe od stężeń w moczu kobiet niepalących; inne badania nie przyniosły jednak potwierdzenia powyższych obserwacji. Za antyestrogenowy efekt palenia tytoniu może odpowiadać spadek aktywności aromatazy – enzymu odpowiedzialnego za proces steroidogenezy jajnikowej (8, 12). Nie wszystkie obserwacje potwierdziły jednak tę hipotezę. U palaczek po menopauzie stwierdzono podwyższony poziom progesteronu, 17-hydroksyprogesteronu, dehydroepiandrosteronu, androstendionu oraz testosteronu w surowicy krwi, w porównaniu z niepalącymi kobietami po menopauzie. U palących kobiet stwierdzono również obniżony poziom prolaktyny w surowicy krwi. Jak wiadomo, nikotyna stymuluje uwalnianie dopaminy, a dopamina hamuje sekrecję prolaktyny (8, 14). Pojawiły się również doniesienia, że kobiety w fazie lutealnej odczuwają większy głód nikotynowy (15) i palą większe ilości papierosów niż w fazie folikularnej. Być może jest to związane ze zjawiskiem wzrostu metabolizmu nikotyny, jako efektu wzrostu poziomu progesteronu. Inne badania nie potwierdziły jednak takiej zależności (8). Z kolei wyniki innych badań sugerują, że większa szansa na rzucenie palenia ma występować w fazie lutealnej niż folikularnej (11).

Należy również wziąć pod uwagę, że zmieniające się poziomy hormonów płciowych w czasie cyklu miesięcznego mogą drogą genomową lub niegenomową wpłynąć na ekspresję i funkcjonowanie receptora nikotynowego lub metabolizm nikotyny. Wykazano, że najszybszy metabolizm nikotyny występuje u kobiet w ciąży oraz u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną, nieco wolniejszy u kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej, a najwolniejszy u mężczyzn. Wśród kobiet stosujących antykoncepcję

hormonalną najszybszy metabolizm nikotyny występował u kobiet stosujących tylko estrogeny jako antykoncepcję. Estrogeny mogą więc przyspieszać przemianę nikotyny, choć w czasie zmian hormonalnych cyklu płciowego zjawisko to ma prawdopodobnie niewielkie znaczenie (10, 11). Istnieje także hipoteza, że sercowo-naczyniowe efekty działania nikotyny i estrogenów mogą się nakładać, jednak nie ma na to jednoznacznych dowodów (8).

Pomimo wielu niejasności we wzajemnym wpływie nikotyny i hormonów płciowych u kobiet wiadomo, że próby rzucenia palenia u kobiet częściej kończą się niepowodzeniem, nawet pomimo stosowania nikotynowej terapii zastępczej (NTZ). Nie tylko jednak różnice w poziomie hormonów czy funkcjonowaniu mózgu odpowiadają za taki stan rzeczy. Nie bez znaczenia pozostają tu przykładowo również niesprecyzowane jeszcze czynniki genetyczne, molekularne, anatomiczne czy socjalno-kulturowe. Dowodem tego są kraje, gdzie liczba palących kobiet i mężczyzn jest porównywalna. Dokładne poznanie wszystkich tych aspektów działania nikotyny na organizm pozwoli dopiero na opracowanie skutecznej metody walki z tym nałogiem. Jest to niezwykle istotne, gdyż o ile w krajach rozwiniętych liczba osób uzależnionych pozostaje na stałym poziomie lub nawet spada, o tyle w krajach rozwijających się ilość wypalanego tytoniu wzrasta. Ze względu na problemy z rzuceniem palenia u kobiet oraz negatywnym wpływem tytoniu na płodność fakt ten jest szczególnie niepokojący. Kobiety zaczynają palić coraz więcej, często w coraz młodszym wieku i niedługo ilość palących kobiet i mężczyzn może się zrównać. Zjawisko uzależnienia od palenia tytoniu jest znane od wieków i, niestety, cały czas aktualne. Jedną z podstawowych dróg przeciwdziałania temu zjawisku są działania edukacyjne i profilaktyczne, które powinny być prowadzone, między innymi, przez pracowników służby ochrony zdrowia. Taki też był cel, dla którego powstał ten artykuł.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Barbara Macura
Zakład Biologii Rozwoju Człowieka
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum
ul. Kopernika 7, 31-034 Kraków
tel./fax +48 (12) 422-99-49
barbara.macura@uj.edu.pl

PIŚMIENNICTWO

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2008: The M Power Package.
2. Sitarz AM, Wójtowicz AK: Wpływ dymu tytoniowego na płodność kobiety. *Med Śr* 2015; 18: 11-16.
3. Żołnierczuk-Kieliszek D: Zachowania zdrowotne i ich związek ze zdrowiem. [W:] Kulik TB, Pacian A (red.): *Zdrowie Publiczne*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 73-79.
4. Gromysz-Kałkowska K, Unkiewicz-Winiarczyk A, Szubartowska E: Problem palenia tytoniu wśród studentów w świetle badań ankietowych. *Zdr Publ* 2011; 121: 332-337.
5. Kulza M: Interakcje metaboliczne pomiędzy dymem tytoniowym a alkoholem etylowym. *Rozprawa doktorska* 2011.
6. Sobkowiak R, Lesicki A: Wchłanianie, przemiany metaboliczne i wydalanie nikotyny u człowieka. *Postępy Biochem* 2013; 59: 33-44.
7. Szymańska JA, Frydrych B, Bruchajzer E: Nikotyna. *Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*. PIMOŚP 2007; 2: 121-154.
8. Tutka P: Nikotyna a układ hormonalny kobiety. *Pol Merk Lek* 2001; 10: 473-476.
9. Widy-Tyszkiewicz E: Leki a zwoje układu autonomicznego (t. I: 424-427); Bieńkowski P: Uzależnienia lekowe i strategie farmakoterapii (t. II: 230); Bieńkowski P: Farmakoterapia uzależnienia od

nikotyny (t. II: 665-667). [W:] Kostowski W, Herman ZS (red.): Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005. **10.** Pauly JR: Gender differences in tobacco smoking dynamics and the neuropharmacological actions of nicotine. *Front Biosci* 2008; **13**: 505-516. **11.** Sieminska A, Jassem E: The many faces of tobacco use among women. *Med Sci Monit* 2014; **30**: 153-162. **12.** Unkiewicz- Winiarczyk A: Palenie tytoniu a prokreacja. *Wszechświat* 2008; **109**: 127-130. **13.** Bartel H: Embriologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010: 51-66. **14.** Bahadori B, Riediger ND, Farrell SM et al.: Hypothesis: smoking decreases breast feeding duration by suppressing prolactin secretion. *Med Hypotheses* 2013; **81**: 582-586. **15.** Allen SS, Hatsukami D, Christianson D, Brown S: Effects of transdermal nicotine on craving, withdrawal and premenstrual symptomatology in short-term smoking abstinence during different phases of the menstrual cycle. *Nicotine Tob Res* 2000; **2**: 231-241.

nadesłano: 14.11.2016

zaakceptowano do druku: 29.11.2016