

Magdalena CHEŁCHOWSKA
 Joanna GAJEWSKA
 Jadwiga AMBROSZKIEWICZ
 Teresa LASKOWSKA-KLITA

Narażenie kobiet ciężarnych i ich dzieci na toksyczne działanie ołowiu inhalowanego z dymem tytoniowym

Exposition of pregnant women and their children on toxic effect of lead from tobacco smoke

Zakład Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
 Kierownik: Dr nauk biol. *Mariusz Ołtarzewski*

Dodatkowe słowa kluczowe:

ciąża
 palenie tytoniu
 ołów
 łożysko
 dzieci

Additional key words:

pregnancy
 tobacco smoking
 lead
 placenta
 children

Przedstawiana praca jest przeglądem literatury naukowej w zakresie mechanizmów niekorzystnego wpływu ołowiu na przebieg ciąży i rozwój dziecka. Autorzy omawiają metabolizm tego pierwiastka w ustroju, jak również mechanizm jego toksycznego działania ze szczególnym uwzględnieniem transportu przez łożysko oraz wynikających stąd szkodliwych konsekwencji dla płodu. Omówiono także wyniki badań wskazujących na związek pomiędzy ekspozycją kobiety ciężarnej a późniejszym rozwojem umysłowym dziecka.

Presented work is a review of scientific literature regarding mechanisms of adverse effect of lead exposure on pregnancy and child development. The authors discuss lead metabolism in human body and also determine the mechanism of toxic lead effect with a special emphasis placed on its trans-placental transport and the resulting detrimental effects for the fetus. We also discuss the results of studies indicating a correlation between the lead exposition of pregnant women and developmental deficits in the infant.

Wstęp

Ołów (Pb) jest jednym z najbardziej toksycznych metali ciężkich. Jego szkodliwy wpływ na organizm człowieka znany był już w starożytności. Ponieważ zagrożenie ołowiem w ostatnich dwudziestu latach uległo znacznemu zmniejszeniu w wyniku wprowadzenia i rozpowszechnienia bezołowiowych paliw oraz rezygnacji ze stosowania ołowiu w farbách i instalacjach wodno-kanalizacyjnych ostre lub przewlekłe zatrucia dużymi dawkami tego pierwiastka należą do rzadkości. Na pierwsze miejsce wysunęło się natomiast przewlekłe narażenie na niskie stężenia ołowiu, dotyczące w dużym stopniu kobiet w ciąży i małych dzieci [13]. Dla potrzeb oceny indywidualnego narażenia dzieci na ołów w *Centers for Disease Control* (CDC) w Atlancie opracowano kryteria interpretacyjne wyników badań, które są obecnie powszechnie stosowane, również w Polsce. Jako graniczne i bezpieczne dla dzieci stężenie ołowiu we krwi uznano 10 µg/dl (rycina 1) [7].

W populacji osób dorosłych palenie tytoniu jest uznawane za znaczące źródło wzrostu stężenia ołowiu we krwi, a średnie stężenia tego pierwiastka zarówno u mężczyzn jak i kobiet są o 15% wyższe u palących niż u abstynentów tytoniowych. Według doniesień prezentowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w dymie tytoniowym pochodzącym z wypalenia jednego papierosa może znajdować się od 17 do 980 ng Pb.

Polska należy do krajów, w których odsetek osób palących tytoń przekracza 40% populacji, w tym palenie tytoniu deklaruje 30% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Badania przeprowadzone w Instytucie Matki i

Dziecka potwierdzają, że odsetek kobiet palących w czasie ciąży jest wysoki i wynosi od 25 do 30% [31]. Około 60% kobiet ciężarnych podlega biernej ekspozycji na dym tytoniowy w miejscu pracy lub w domu.

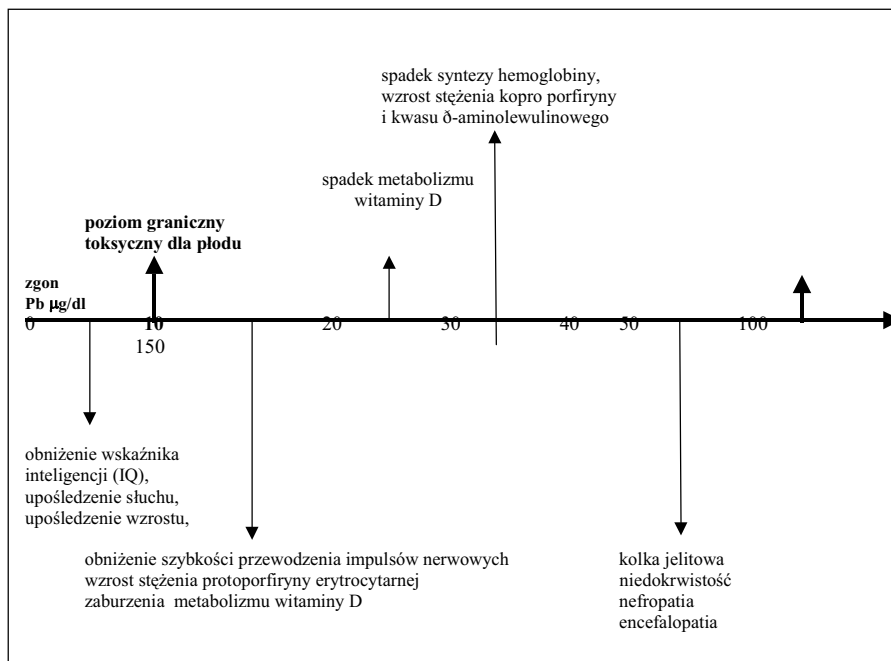
Biodostępność ołowiu zależy między innymi od drogi narażenia i jest względnie niska przy narażeniu doustnym (5-30%) natomiast przy narażeniu inhalacyjnym wzrasta do 50%. Po wchłonięciu przez płuca pierwiastek ten dostaje się do krwiobiegu i jest wiązany przez erytrocyty. Ołów w dużych dawkach wywołuje objawy ostrego zatrucia, a przy przewlekłym narażeniu na małe dawki kumuluje się w organizmie, ulegając dystrybucji narządowej (wątroba, nerki, płuca, trzustka, śledziona, mózg) i gromadzi się w kości. Stężenie ołowiu w kościach, w przeciwieństwie do tkanek miękkich, zwiększa się przez całe życie i stanowi odzwierciedlenie wielkości ekspozycji. Okres półtrwania tego pierwiastka jest długi i wynosi około 15 lat. Osoczowe stężenia ołowiu wykazują korelację z jego zawartością w kościach. Podczas ciąży dochodzi do uwalniania ołowiu z kości matki i zwiększenia ekspozycji płodu, gdyż nie istnieje obronna bariera łożyskowa dla transportu tego pierwiastka. Zawartość ołowiu w kościach jest u kobiet palących wysoka [8, 15, 19, 21]. Ze względu na mobilizację ołowiu z kości zagrożenie dla płodu istnieje również u kobiet, które rzuciły palenie w czasie trwania ciąży. Z danych literaturowych wiadomo, że ekspozycja na ołów podczas ciąży może być przyczyną zwiększonego ryzyka poronień samoistnych, porodów przedwczesnych oraz wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu i małej masy urodzeniowej [1, 3, 16, 17, 29].

Adres do korespondencji:
 Magdalena Chelchowska
 Zakład Badań Przesiewowych,
 Pracownia Biochemii
 Instytut Matki i Dziecka
 01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17A
 Tel: (+22) 327 72 60; Fax: (+22) 327 72 60
 e-mail: mchelchowska@yahoo.com

Transport przez łożysko

Ołów wywiera bezpośrednio toksyczny wpływ na przebieg ciąży poprzez ingerencję w strukturę łożyska i jego funkcje metaboliczne. Ołów uwalniany podczas ciąży z kośćca matki przenika swobodnie do płynu owodniowego i tkanek płodu zwiększając ekspozycję płodu.

Z badań eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że transport ołowiu do zarodka i płodu zachodzi od początku ciąży, zwiększając się stopniowo wraz z jej przebiegiem. Nieorganiczne związki ołowiu podane w dawce 35mg/kg masy ciała szczurom, w 9 dniu ciąży powodowały zaburzenia w rozwoju płodu, a między 10 a 15 dniem ciąży działały embriotoksycznie [36]. Badania *Danielson* i wsp. [11] przeprowadzone również na modelu zwierzęcym wykazały, że ołów podawany od 8-9 dnia ciąży pojawia się w erytrocytach płodu, a od 12 dnia kumuluje się w wątrobie. Magazynowanie w układzie szkieletowym zaczyna się od 13 dnia i stopniowo zwiększa się wraz z wiekiem ciąży. W późniejszym okresie autorzy stwierdzili silny wychwyty ołowiu przez korę nerki a nieco słabszy w worku żółtkowym i łożysku tych zwierząt. Badania przeprowadzone u ludzi potwierdziły obecność ołowiu w wątrobie płodu już od 12-14 tygodnia ciąży, a następnie wzrost puli tego pierwiastka aż do porodu. Wyższa niż w krwi żyłnej zawartość ołowiu w tkance łożyska wynika z kumulowania tego metalu w postaci trwałych wiązań z metalotioneiną łożyskową [32]. Palenie tytoniu w istotny sposób wpływa na powiększenie puli tego pierwiastka zarówno we krwi matki, tkance łożyska jak i we krwi pępowinowej [24,32,35]. Stwierdzono ścisłą zależność pomiędzy stężeniem ołowiu we krwi pępowinowej a paleniem tytoniu przez matkę [20,28,37]. W badaniach *Zaręby* i wsp. [37] poziom tego pierwiastka był istotnie statystycznie wyższy w grupie matek palących (5,8 µg/dl vs 5,2 µg/dl; p<0.01) oraz we krwi pępowinowej (4,7 µg/dl vs 4,1 µg/dl; p<0.001) w porównaniu z abstynentkami tytoniowymi. Wyższe o około 19-48% stężenia ołowiu u kobiet palących i ich dzieci obserwowali *Needleman* i wsp. [28], *Grandjean* i wsp. [20] oraz *Rhainds* i *Levallois* [30]. Dodatkowo autorzy ci stwierdzili istnienie korelacji pomiędzy dzienną ilością wypalonych przez matkę papierosów a stężeniem ołowiu we krwi pępowinowej. Ważnym wydaje się fakt iż u dzieci matek które zaprzestały palenia w czasie trwania ciąży stężenia ołowiu były wyższe niż u dzieci matek niepalących. Istnieją również doniesienia nie potwierdzające różnic pomiędzy grupą palących a abstynentkami tytoniowymi oraz takie, z których wynika że różnice w poziomie ołowiu wynikające z palenia tytoniu dotyczą jedynie krwi pępowinowej natomiast u matek pozostają bez wpływu [2,32]. Towarzyszący paleniu znaczący wzrost stężenia ołowiu we krwi noworodków może wynikać ze zmian przepuszczalności łożyska i może być powiązany z synergistycznym działaniem innych metali ciężkich i dodatkowym wpływem czynników toksycznych.



Rycina 1

Najniższe poziomy ołowiu, przy których stwierdzono występowanie określonych objawów u dzieci (CDC, Atlanta).

The lowest lead concentrations responsible for incidence of particular symptoms in children (CDC, Atlanta).

Powikłania położnicze

Ponieważ stężenie ołowiu w okresie prenatalnym powyżej 25 µg/dl jest znanym zagrożeniem wystąpienia porodu przedwczesnego oraz zwiększenia częstości poronień, wiele ośrodków przeprowadziło badania dotyczące powikłań położniczych przy narażeniu na niskie dawki tego pierwiastka (poniżej 10 µg/dl) [6,17,25,36]. Pomimo iż większość z tych badań nie wykazała statystycznie istotnych zależności, wielu autorów skłania się do połączenia wystąpienia pewnych powikłań położniczych z narażeniem na niskie dawki ołowiu *in utero*. *Angell* i *Lavery* [1] sugerują, że zespół przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego (PROM) badany eksperymentalnie pozwala łączyć ten stan patologii ciąży ze zwiększoną ekspozycją na ołów. Przeprowadzone przez nich badania na zwierzętach udowodniły, że ołów zakłóca syntezę kolagenu, zaburza metabolizm i strukturę błon biologicznych, co w konsekwencji doprowadza do zaburzeń integracji błon biologicznych, w tym błon płodowych i może predysponować do wystąpienia zespołu PROM oraz wynikającego stąd porodu przedwczesnego. Badania przeprowadzone w grupie kobiet ciężarnych potwierdzają hipotezę, że etiopatogeneza PROM może być związana z podwyższeniem zawartości ołowiu we krwi. Poziom ołowiu u tych kobiet był wyższy niż 10 µg/dl [36]. Z danych literaturowych wiadomo, że matczyne stężenie ołowiu powyżej tej wartości uznawane jest za zwiększające ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego ciężarnych i spontanicznej aborcji [6]. Statystycznie istotnie większą częstość porodów przedwczesnych obserwowano u kobiet, których noworodki miały we krwi pępowinowej poziom ołowiu około 10 µg/dl [25].

Masa urodzeniowa i długość ciała

Mechanizmy wyjaśniające toksyczny

wpływ ołowiu na wzrost płodu we wczesnej ciąży nie są ostatecznie poznane. Wielu autorów wymienia co najmniej trzy główne szlaki działania: zakłócenie funkcji wapnia jako wtórnego przekąźnika komórkowego, upośledzenie działania enzymów hemozależnych i toksyczność neuroendokrynną związaną z inhibicją receptorów dopaminergicznych i α -adrenergicznych w podwzgórzku. Pomimo iż, mała masa urodzeniowa dziecka jest jednym z najczęściej dyskutowanych problemów wynikających ze szkodliwego działania ołowiu *in utero* to wyniki badań nie są jednoznaczne. Istnieją doniesienia sugerujące niekorzystny wpływ niskich dawek ołowiu na wielkość noworodka [4,12] jak również takie, które tych powiązań nie potwierdzają [10,28]. *Bellinger* i wsp. [4] prowadząc badania w grupie 4000 noworodków stwierdzili, że dzieci u których poziom ołowiu we krwi pępowinowej przekraczał 15 µg/dl mają 1,5 do 2,5 krotnie większe ryzyko wystąpienia małej masy dla wieku ciąży, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu i małej masy urodzeniowej niż dzieci u których poziom ołowiu był niższy niż 5 µg/dl. Jednakże ze względu na niewielką liczebność grupy z wysokim stężeniem ołowiu różnice te nie były istotne statystycznie. Znamienne powiązania wykazali natomiast *Dietrich* i wsp. [12] oraz *Bornschein* i wsp. [5]. Ci ostatni analizując dane z projektu *Cincinnati Lead Study* stwierdzili, że poziom ołowiu we krwi podczas ciąży był odwrotnie proporcjonalny do masy urodzeniowej i długości ciała. Istnieją również dane wykazujące wpływ ołowiu na dynamikę wzrostu dziecka jedynie po wspólnej ekspozycji prenatalnej i postnatalnej [22]. *Shukla* i wsp. [34] stwierdzili, że wzrost stężenia ołowiu w okresie pourodzeniowym koreluje negatywnie z tempem wzrostu dziecka jedynie u noworodków, których matki miały we krwi wysoki poziom tego pierwiast-

ka w czasie ciąży. Autorzy Ci podobnie jak *Bornschein* i wsp. [5] sugerują, że zaburzenia tempa wzrostu noworodków mogą być odwracalne po identyfikacji źródła i ograniczeniem wielkości ekspozycji na ołów.

Teratogenne działanie ołowiu

Właściwości teratogenne ołowiu nie są jednoznacznie udowodnione. In vitro ołów może wpływać na syntezę DNA, zwiększenie częstości występowania chromosomów dicentrycznych oraz zaburzać proces mejozy. W modelu zwierzęcym (szczury) Choe i Richter [9] potwierdzili wpływ ołowiu na syntezę DNA *in vivo*. Ołów wchodzi w liczne interakcje z makro- i mikroelementami niezbędnymi dla organizmu, między innymi z cynkiem, żelazem, wapniem i selenem, powodując obniżenie aktywnej metabolicznie puli tych biopierwiastków. Ingeruje również w syntezę cytochromów i funkcje mitochondriów.

W badaniach eksperymentalnych u zwierząt wykazano, że ołów może być przyczyną wad rozwojowych. U zarodków kurczą się po iniekcji azotanu i octanu ołowiu występowało krwawienie do mózgu, martwica i rozwój wodogłowia oraz wady serca, mikromelia oraz odwrócone trzewia. Podaż soli ołowiu ciężarnym samicom chomika wywołuje u potomstwa wady rozwojowe szkieletu [18].

Istnieją doniesienia, że u ludzi ekspozycja wewnątrzmaciczna na ołów przyczynia się do wystąpienia drobnych wad rozwojowych. Needleman i wsp. [28] w badaniach przeprowadzonych u 5183 noworodków wykazali, że ołów we krwi pępowinowej może być w zależności od dawki związany ze wzrostem ryzyka wystąpienia drobnych nieprawidłowości takich jak naczyńniki, wodniaki (najczęściej jąder), niewielkie skórne zmiany (brodawki) oraz wnetrostwo u chłopców. Relatywne ryzyko wystąpienia u dziecka wady było wyższe o 50%, gdy stężenie ołowiu we krwi pępowinowej rosło od 0,7 µg/dl do 6,3 µg/dl i o następne 50% gdy wynosiło 24 µg/dl. Pomimo, iż tego rodzaju wady nie prowadzą do groźnych konsekwencji zdrowotnych *per se* to mogą być jednak przejawem innych, poważnych wad rozwojowych ujawniających się w późniejszym okresie życia. Wielu autorów nie potwierdza zależności pomiędzy wystąpieniem niewielkich anomalii a ekspozycją wewnątrzmaciczną na ołów. W monografii *Ernhart* [16] będącej przeglądem literatury zwrócono uwagę, że wystąpienie wad rozwojowych może być powiązane z konsumpcją alkoholu. Autorka krytykuje badania *Needleman* i wsp. [28], w których abstynencję alkoholową stwierdzono jedynie poprzez ankietę, bez jej potwierdzenia badaniami biochemicznymi.

Neurotoksyczne działanie ołowiu

Problemem szczególnej wagi jest działanie neurotoksyczne ołowiu wynikające z dużej wrażliwości rozwijającego się osrodkowego układu nerwowego płodu. Dokładny mechanizm neurotoksycznego działania ołowiu nie został do końca poznany. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że pod wpływem ołowiu komórki śródbłonka naczyń krwionośnych płodu zwią-

szają swoją przepuszczalność, co prowadzi do zachwiania homeostazy, przzerwania bariery krew-mózg i do powstania obrzęku tkanki mózgowej. Jako antagonistą wapnia, ołów zaburza uwalnianie przekazników nerwowych z zakończeń presynaptycznych.

Istnieją również doniesienia sugerujące, że jednym z mechanizmów prowadzących do powstania nieprawidłowości funkcji układu nerwowego wskutek przewlekłego działania Pb może być zaburzenie równowagi oksydoredukcyjnej [27]. Prawdopodobnie autooksydacja powstającego podczas syntezy hemu kwasu delta-aminolewulinowego (ALA) w następstwie hamującego wpływu ołowiu na aktywność ALA-dehydratazy prowadzi do powstawania wolnych rodników i uszkodzenia tkanki nerwowej. W przebiegu przewlekłej ekspozycji na ołów u szczurów laboratoryjnych wykazano zwiększenie produkcji wolnych rodników tlenowych w tkance mózgu współistniejące z upośledzeniem działania mechanizmów przeciwutleniających [27]. Wiadomo, że narażenie na wysokie stężenia ołowiu *in utero* może prowadzić do niedorozwoju umysłowego i psychoruchowego u dzieci. Wiele badań prospektywnych wskazuje również na istnienie powiązań pomiędzy wewnątrzmacicznym narażeniem na małe dawki tego pierwiastka a wystąpieniem opóźnionego rozwoju umysłowego w różnym wieku [23]. Najbardziej wyraźnym efektem neurotoksyczności ołowiu są niższe wartości Wskaźnika Rozwoju Umysłowego (*Mental Development Index – MDI*) w oceniającego rozwój umysłowy, ruchowy i emocjonalny niemowląt i małych dzieci. W cytowanych już pracach przebadano 305 dzieci w wieku 3 i 6 miesięcy stosując skalę *Bayley'a* [12]. W tej grupie badanych średni poziom ołowiu we krwi wynosił u matek 8,0 µg/dl, a w krwi pępowinowej 6,3 µg/dl oraz 4,6 µg/dl w odpowiednio w 10 dniu i 3 miesiącu życia. Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała odwrotny związek pomiędzy prenatalnymi i neonatalnymi poziomami ołowiu a Wskaźnikiem Rozwoju Umysłowego zarówno w 3 jak i w 6 miesiącu życia [12]. Podobne badania przeprowadzono w grupie dzieci chińskich, u których średni poziom ołowiu we krwi pępowinowej wynosił 9,2 µg/dl. Różnice w wartościach MDI w grupie dzieci o wyższym narażeniu na ołów w porównaniu ze słabiej narażonymi były znacząco różne przez okres 12 miesięcy [33]. Statystycznie istotny związek między poziomem ołowiu we krwi pępowinowej a występowaniem tzw. łagodnych objawów neurologicznych stwierdzili *Ernhart* i wsp. [14]. U tych samych dzieci w wieku 12 miesięcy autorzy ci zaobserwowali związek między łagodnymi zmianami neurologicznymi a niższymi wynikami MDI. Badania przeprowadzone w Port Pirie w grupie 592 dzieci wykazały, że na każde 10 µg/dl wzrostu stężenia ołowiu we krwi zauważono spadek Wskaźnika Rozwoju Umysłowego o około 2 punkty co było zgodne z wynikami badań w Cincinnati [26]. Dalsze badania prowadzone w grupie starszych dzieci w większości przypadków sugerują, iż wczesne incydenty niedorozwoju umysłowego wynikające z narażenia prenatalnego mogą ulegać normalizacji wraz z wiekiem [10,12]. Jednakże z badań prospektywnych

McMichaela i wsp. [26] przeprowadzonych w grupie 4-latków wynika, że szkodliwe działanie wynikające ze środowiskowej ekspozycji na ołów kumuluje się podczas wczesnego dzieciństwa. Autorzy ci wykazali, że stężenia ołowiu mierzone od urodzenia do 4 roku życia korelują ujemnie z wynikami określającymi zdolności poznawcze dziecka (*McCarthy Scales of Children Abilities*).

Podsumowanie

Przedstawiana praca jest przeglądem literatury światowej w zakresie mechanizmów niekorzystnego wpływu ołowiu na przebieg ciąży i rozwój płodu. Istnieje coraz więcej dowodów by twierdzić, że prenatalne narażenie na niskie dawki ołowiu może być czynnikiem ryzyka wielu powikłań dotyczących zarówno matki jak i dziecka. Uznawany powszechnie za krytyczny u kobiet ciężarnych i we krwi pępowinowej poziom ołowiu wynoszący 10 µg/dl wydaje się być bezpieczny zważywszy na brak dowodów na istnienie nieodwracalnych uszkodzeń przy niższym stężeniu tego pierwiastka. Jednakże informacja o ryzyku narażenia wewnątrzmacicznego na niskie dawki ołowiu wynikające z palenia tytoniu podczas ciąży może być przydatna w praktyce ginekologiczno-położniczej. Stężenia ołowiu poniżej 10 µg/dl mogą być powiązane z małą masą urodzeniową oraz niedorozwojem umysłowym jeśli wystąpi dodatkowo ekspozycja postnatalna. Dlatego też niezwykle ważne są działania edukacyjne i interwencyjne prowadzące do ograniczenia palenia w populacji kobiet ciężarnych.

Piśmiennictwo

1. **Angell F., Lavery P.**: The relationship of blood lead levels to obstetric outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982, 142, 40.
2. **Baghurst P.A., McMichael A.J., Vimpani G.V. et al.**: Determinants of blood lead concentrations of pregnancy women living in Port Pirie and surrounding areas. *Med. J. Aust.* 1987, 14, 69.
3. **Bellinger D.C.**: Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2005, 73, 409.
4. **Bellinger D.C., Leviton A., Rabinowitz M. et al.**: Weight gain and maturity in fetuses exposed to low level of lead. *Environ. Res.* 1991, 54, 151.
5. **Bornschein R.L., Grote J., Mitchell T. et al.**: Effects of prenatal lead exposure on infant size at birth. *Kluwer Academic Publishers Dordrecht/Boston/London*, 1987.
6. **Chen X.K., Yang Q., Smith G., Krewski D. et al.**: Environmental lead level and pregnancy-induced hypertension. *Environ. Res.* 2006, 100, 424.
7. **Centers for Disease control. Screening Young Children for Lead Poisoning: Guidance for State and Local Public Health Officials.** Atlanta, GA: U.S. Department of health and human Services, 1997.
8. **Chuang H.Y., Schwartz J., Gonzales-Cossio T. et al.**: Interrelations of lead levels in bone, venous blood, and umbilical cord blood with exogenous lead exposure through maternal plasma lead in peripartum women. *Environ. Health Perspec.* 2001, 109, 527.
9. **Choe D.D., Richter G.**: Stimulation of DNA synthesis in rat kidney by repeated administration of lead. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1973, 142, 446.
10. **Cooney G.H., Bell A., McBridge W. et al.**: Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol. Teratol.* 1989, 11, 95.
11. **Danielsson B.R.G., Dencker L., Lindgren A.**: Transplacental movement to lead in early and late gestation in mouse. *Arch. Toxicol.*, 1983, 54, 97.
12. **Dietrich K.N., Krafft K. M., Bronschein R.L. et al.**: Low-level fetal exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatr.* 1987, 80, 721.

13. Dixon S.L., Gaitens J.M., Jacobs D.E. et al.: Exposure of U.S. children to residential dust lead, 1999-2004: II The contribution of lead-contaminated dust to children's blood lead levels. *Environ. Health Perspec.* 2009, 117, 468.
14. Ernhart C.B., Wolf A.W., Kennard M.J. et al.: Intrauterine exposure to low levels of lead: the status of the neonate. *Arch. Environ. Health* 1986, 41, 287.
15. Ernhart C.B., Greene T.: Postpartum changes in maternal blood lead concentration. *Br. J. Ind. Med.* 1992, 49, 671.
16. Ernhart C.B.: A critical review of low-level prenatal lead exposure in the human: effects on the fetus and newborn. *Reprod. Toxicol.* 1992, 6, 9.
17. Gardella C.: Lead exposure in pregnancy: a review of literature and argument for routine prenatal screening. *Obstet. Gynecol. Survey*, 2001, 56, 231.
18. Gilani S.H.: Congenital cardiac anomalies in lead poisoning. *Path. Microbiol.* 1973, 39, 85.
19. Gomma A., Hu H., Bellinger D. et al.: Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatr.* 2002, 110, 110.
20. Grandjean P., Olsen N.B., Hollnagel H.: Influence of smoking and alcohol consumption on blood lead levels. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1997, 145, 250.
21. Gulson B.L., Mizon K.J., Palmer J.M. et al.: Blood lead changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation. *Environ. Health Perspect.* 2004, 112, 1499.
22. Harville E.W., Hertz-Picciotto I., Schramm M. et al.: Factors influencing the difference between maternal and cord blood lead. *Occup. Environ. Med.* 2005, 62, 263.
23. Hu H., Tellez-Rojo M.M., Bellinger D. et al.: Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ. Health Perspec.* 2006, 114, 1730.
24. Kutlu T., Karagozler A.A., Gozukara E.: Relationship among placental cadmium, lead, zinc, and copper levels in smoking pregnant women. *Biol. Trace Elem. Res.* 2006, 114, 7.
25. McMichael A.J., Vimpani G.V., Robertson E.F. et al.: The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 1986, 40, 18.
26. McMichael A.J., Baghurst P.A., Wig N.R. et al.: Port Pirie cohort study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl. J. Med.*, 1988, 319, 468.
27. Moreira E.G., Rosa G.J., Barros S.B. et al.: Antioxidant defense in rat brain regions after developmental lead exposure. *Toxicology* 2001, 169, 145.
28. Needleman H.L., Rabinowitz M., Leviton A., Schoenbaum S.: The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA*, 1984, 251, 2956.
29. Prada J.A., Tsang R.C.: Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998, 52(S1), S21.
30. Rhainds M., Levallois P.: Effects of maternal cigarette smoking and alcohol consumption on blood lead levels of newborns. *Am. J. Epidem.* 1997, 145, 250.
31. Szamotulska K.: Badanie ekologiczne częstości palenia tytoniu przez kobiety w wieku rozrodczym i masy urodzeniowej noworodków. *Alkohol. Nark.* 2000, 13, 347.
32. Szyszko M., Czarnowski W.: Wpływ palenia tytoniu na stężenie kadmu, ołowiu, selenu oraz cynku w łożysku, krwi pępowinowej i krwi kobiet rodzących z Gdańska. *Przegl. Lek.*, 2006, 63, 993.
33. Shen X.M., Yan C.H., Gua D.: Low-level prenatal lead exposure and neurobehavioral development of children in the first year of life: a prospective study in Shanghai. *Environ. Res.* 1998, 79, 1.
34. Shukla R., Bronschein R.L., Dietrich K.N. et al.: Fetal and infant lead exposure: effects on growth in stature. *Pediatr.* 1989, 84, 604.
35. Wiechuła D., Kwapiński J., Szczygieł M., Kobiółka W.: Wpływ palenia czynnego i biernego na zawartość wybranych metali w łożyskach kobiet. [W:] *Kobieta i Tytoń aktualne badania w Polsce.* (red.) E. Florek, W. Piekoszewski, Akademia Medyczna w Poznaniu, 2002, 95.
36. Zamłyński J., Mikulska M., Kobylec-Zamłyńska B. i wsp.: Zawartość ołowiu we krwi pełnej i tkance łożyskowej kobiet rodzących przedwcześnie zamieszkujących rejon skażony. *Gin. Pol.* 1997, 68, 120.
37. Zaręba A., Strugała-Stawik H., Rudkowski Z. i wsp.: Stężenia ołowiu we krwi matek i ich noworodków - czynniki ekologiczne i wpływ na rozwój. *Ped. Pol.* 1996, 87.