

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-11-18

UDC 61.618.3.-618.36-007.4

Bondarenko N. P., Tsapenko T. V.

**THE INFLUENCE OF SMOKING ON THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL PLACENTA
(LITERATURE REVIEW)**

Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

nataliabondareno@gmail.com

Tobacco smoke contains toxic substances, which is why cigarette smoking is a recognized risk factor for cancer and cardiovascular disease. Pathological processes develop that disrupt cellular processes, including in pregnant women. Less well known are the possible beneficial effects, which are briefly discussed in this review. Despite warnings about the dangers of tobacco use during pregnancy, 10% to 15% of pregnant women continue to smoke. Some studies focus directly on the effects of smoking on the placenta. It has been determined that smoke compounds cause disturbances in endometrial maturation and affect angiogenesis and trophoblastic invasion, but the mechanisms by which nicotine affects the implantation process are not yet fully understood. The placenta is a functional interface between the mother and the fetus during pregnancy and a critically important factor in fetal growth and health throughout life. Smoking during pregnancy increases the risk of adverse pregnancy outcomes, such as stillbirth and fetal growth retardation. This indicates impaired placental function and restricted nutrient and oxygen supply. Scientific literature confirms the importance of placental responses to changes in the oxygen environment in terms of cellular, molecular, and functional changes aimed at increasing oxygen supply and/or mitigating oxidative stress in the placenta as a means of optimizing fetal growth and are considered in terms of adaptive-compensatory mechanisms in the process of trophoblast invasion. Studying the nature and consequences of the activation of these molecular mediators may help to better understand the nature of abnormal placentation in smoking during pregnancy.

Key words: smoking, pregnancy, abnormal placentation, induced hypoxia, placental growth factor.

Connection of the publication with planned research works.

The study was carried out within the framework of the scientific program of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Bogomolets National Medical University "Preservation and Restoration of Women's Reproductive Health in Conditions of Rapid Medical and Social Changes", state registration number 0123U100920.

Introduction.

Cigarette smoking is a recognized risk factor for lung cancer and cardiovascular disease. The adverse effects of tobacco smoking on cardiovascular disease are greater than previously thought. This is due to the fact that tobacco smoke contains toxic substances that can damage cells and tissues of the human body, causing the development of pathological processes. Smokers are particularly vulnerable to the development and progression of heart failure, atrial fibrillation and venous thromboembolism [1, 2].

Human studies to date have demonstrated the deleterious effects of cigarette smoking on female fertility, which are associated with molecular mechanisms identified in cigarette smoke-induced changes in oocytes. Cigarette compounds also impair uterine vascularization, endometrium, and myometrial relaxation. These effects lead to implantation failure in smokers and an increased risk of miscarriage [3, 4]. Indeed, infertility rates were ~20% higher in women who had smoked for 10 years or more than in women who had never smoked. However, the reasons for the deleterious effects of smoking on female fertility remain a matter of debate.

Smoking during pregnancy increases perinatal morbidity and mortality, suggesting impaired placental function, although placental mass increases.

Less well known are the possible beneficial effects on the body. Preliminary evidence suggests that there may be an inverse relationship between smoking and uterine fibroids and endometriosis [5, 6]. Epidemiological studies have shown that cigarette smoke has antiestrogenic properties, which is why women who smoke have lower blood and urinary estradiol E2 levels. Cigarette smoking and nicotine directly and indirectly inhibit granulosa cell aromatase in vitro, and aromatase activity is lower in full-term placentas of smokers. Smoking causes dysfunction of the invasive villi trophoblast in early pregnancy and reduces placental aromatase activity [7, 8, 9]. There is scant evidence on the direct effects of cigarette smoking on the endometrium and the mechanism of the potential paradox of the protective effect of tobacco smoking on endometrial cancer.

Possible protective effect on hypertensive disorders and vomiting during pregnancy. There is evidence to support smoking for recurrent aphthous ulcers, ulcerative colitis, and weight control. There is increasing evidence that cigarette smoking and nicotine may prevent or alleviate Parkinson's disease and Alzheimer's dementia [10]. The mechanisms by which smoking may have beneficial effects are diverse, but three are predominant: the "antiestrogenic effect" of smoking; changes in prostaglandin production; and stimulation of nicotinic cholinergic receptors in the central nervous system. Nicotine's effects on acetylcholine receptors are mediated by the binding of this compound to nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) [11, 12, 13]. Normally, nAChRs are stimulated by acetylcholine, which is released by cholinergic neurons as well as non-neuronal cells. Acetylcholine is known to be an endogenous agonist, and nicotine is also able to activate such receptors because it is able to bind to the alpha subunit of the complex.

nAChR receptors are involved in many cellular processes of neuronal cells, including proliferation, adhesion, and migration, all of which are important processes in placental development.

But positive inverse associations cannot be used as a justification for cigarette smoking. These data can be used to elucidate the mechanisms of the disease or for a preventive option with a narrower application. The prevalence of smoking among women of reproductive age has increased in recent decades. Since cigarette smoking is associated with lower fertility, adverse reproductive outcomes and a higher risk of IVF failure, it was interesting in our opinion to conduct a literature review of current knowledge about the effect of cigarette smoking on the implantation process and early placentation. Today, it has been determined that smoke compounds cause impaired endometrial maturation, affect angiogenesis and trophoblastic invasion, but the mechanisms by which nicotine affects the implantation process are not yet fully understood.

The aim of the study.

To determine the current aspects of the impact of smoking on the placentation process.

Main part.

The search for literary sources was carried out in the scientometric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar, MedLine.

Abnormal placentation has been implicated in early fetal loss, abruptio placentae, preeclampsia /HELLP, and fetal growth restriction. All of these disorders occur with varying degrees of prevalence among pregnant women who use tobacco.

It is recognized that smokers have certain placental characteristics. A major component of placental weight is the peripheral villous tree, which is known to adapt to hypoxic stress. Maternal smoking affects human placental development by altering the balance between cytotrophoblast (CTB) proliferation and differentiation [14, 15]. It is likely that chronic exposure to tobacco components during early pregnancy may directly or indirectly affect placental development by reducing blood flow, creating a pathologically hypoxic environment. Since smoking impairs oxygen transport through increased carboxyhemoglobin, the increased placental weight in women who smoke during pregnancy is due to adaptive angiogenesis in placental villi. Histological examinations of placental tissue demonstrate increased capillary/villi branching and increased capillary density in the terminal capillary bundles of the placenta of women who smoke [16]. Microscopic examination of placental villi under high magnification revealed enhanced branching specifically in the terminal capillary loops. Two types of adaptive angiogenesis were noted: elongated type (B) and compact type (C). To understand these mechanisms, we studied the effects of maternal smoking and nicotine exposure in vitro on CTB, as well as on the expression of molecules that regulate the cellular response to oxygen tension: von Hippel-Lindau tumor suppressor protein (pVHL), hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) and vascular endothelial growth factors (VEGFs) [17]. Hypoxia is known to increase the expression of CTB pVHL. Here we show that in vitro, nicotine exposure to CTB has the same effect. Maternal smoking also upregulates the expression of all three CTB molecules. Passive exposure to cigarette smoke has been shown to

have many of the same effects as active smoking, which in turn clearly demonstrates the detrimental effects of cigarette smoke, even passive, on placental development. Together, these data partially explain how smoking damages the placenta by altering the expression of key mediators of placental development. To understand this process at the molecular level, tissue samples from nonsmoking and smoking mothers were examined to determine whether active and/or passive exposure to cigarette smoke affects the expression of CTB molecules that regulate cellular responses to oxygen tension: von Hippel-Lindau tumor suppressor protein (pVHL), Binding of inducible hypoxia factor and ubiquitous binding of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) and vascular endothelial growth factor A (VEGF). The results show that maternal smoking downregulates the expression of CTB of all three types of molecules [18].

The placenta exhibits an extraordinary ability to adapt to adverse environmental influences and reduce their impact on the fetus. However, if placental function is impaired or its adaptive capacity is exceeded, fetal development may be compromised [19].

In addition, cell columns and proliferating cells were reduced, while there was a corresponding increase in cell islands. Effects of oxidative stress. Fluctuations in oxygen conditions can promote increased production of ROS, where they can act as signaling molecules. This may be particularly relevant for tissues that require high energy or contain large numbers of mitochondria, such as the placenta, brain, heart, and skeletal muscle. Furthermore, ROS production varies throughout pregnancy, highlighting the importance of oxidative signaling in the placenta. In early human pregnancy, the establishment of placental circulation is associated with a dramatic increase in placental oxygen levels, leading to increased ROS production and oxidative stress. As pregnancy progresses and the metabolic demands of the fetus increase, there is an increase in both placental mitochondrial mass and mitochondrial electron chain enzyme activity. This contributes to increased ROS production and oxidative stress. Additionally, there is an increase in systemic oxidative damage during pregnancy. It has also been shown that exposure to cigarette smoke extracts in placental explants shifts the balance between proangiogenic (placenta growth factor, PlGF) and antiangiogenic factors (fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1). Furthermore, a number of animal studies have demonstrated that chronic maternal exposure to carbon monoxide, the major combustion product produced by cigarette smoke, increases uterine blood flow and uteroplacental vascular growth through [20].

Smoking is generally considered to be an oxidative injury, and as a result, it has been suggested that smoking causes abnormal placental vascular development through oxidative stress-mediated pathways. Although this has not been conclusively proven, recent studies support the idea that maternal smoking leads to changes in genes important for the management of oxidative stress, which may contribute to adaptive changes in the oxidative stress state in the placenta. For example, smoking during pregnancy has been associated with increased expression of antioxidants such as gem oxygenase in the basal lamina of the term placenta and in HTR8/ SVneo trophoblast cells exposed to cigarette smoke extract.

Increased gem oxygenase expression in the placenta may promote trophoblast invasion of spiral arteries and thus reduce smoking-induced oxidative damage to the placenta. However, increased oxidative damage to lipids and DNA is observed within the term placenta of women who smoked during pregnancy. Studies using placental tissue from mothers who smoke have found an overall decrease in total antioxidant capacity, and these tissues have a shift in the oxidant/antioxidant balance toward oxidation. Smoking is associated with a higher oxidative stress index and a higher total oxidative status in the placenta [21].

Equally important is the transcription factor Ets-1. The transcription factor Ets-1 is regulated by hypoxia and ROS and regulates angiogenesis and invasion, processes that are central to normal placental development and function. Under hypoxic conditions, other transcription factors, such as hypoxia-inducible factor (HIF), can also induce increased expression of Ets-1. While conditions that enhance free radical signaling can upregulate Ets-1 expression, Ets-1 itself upregulates VEGF, a key protein in angiogenesis. In addition, Ets-1 can also interact with other transcription factors known to be important in cellular responses to oxidative stress and hypoxia, such as HIF-2 α , to regulate the expression of VEGF receptor 2 (VEGFR-2). In addition, proangiogenic factors such as VEGF also induce Ets-1 expression in human umbilical vein endothelial cells, which then binds to the promoter region of angiopoietin-2, upregulates the protein, and destabilizes the vessels for angiogenesis. We know that Ets-1 expression in normal human placenta correlates with trophoblast invasion and peaks during the first trimester. Some investigators have suggested that, based on its correlation with increased invasion, Ets-1 may serve to increase the expression of matrix metalloproteinases. metalloproteinase 9 (MMP-9) and urokinase-type plasminogen activator (uPA), which are important players in trophoblast invasion. Krüppel-like factor 8 and nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B. KLF8 is important in facilitating cellular differentiation as well as angiogenesis. Hypoxia-reoxygenation (H/R) also serves to reduce the expression and nuclear colocalization of KLF8, leading to the downregulation of MMP-9, which ultimately inhibits trophoblast invasion [22]. Perhaps the most well-recognized transcription factor associated with ROS signaling is NF- κ B. Increased cellular ROS production can lead to increased expression of NF- κ B, leading to the activation of factors involved in angiogenesis.

NF-E2 is a transcription factor known to be involved in the regulation of non-mitochondrial antioxidant defense responses, as well as mitochondrial proteins involved in the control of ROS production. Nrf2 has also been linked to proangiogenic potential in endothelial cells and can be induced in response to reduced oxygen conditions. Nrf2 is thought to exert its proangiogenic effects by modulating known regulators of angiogenesis, such as VEGF, in response to oxidative stress. STAT-3 is part of a group of transcription factors that provide cellular regulation in response to cytokines and growth factors. STAT-3 can respond to cytokines or oxidative signals by influencing the expression of angiogenic factors, such as VEGF. The proangiogenic role of STAT-3 is associated with its ability to regulate both the expression and se-

cretion of MMP-2, MMP-9, and uPA, proteins involved in the modulation of trophoblast invasion [23].

In studies of apoptosis activity, maternal smoking has been shown to increase the expression of placental growth factor (PGF), which promotes angiogenesis. In addition, maternal smoking appears to activate the p53 pathway. Activation of p53 can induce the expression of the proapoptotic Bcl-2 family member (BCL2-associated protein X, BAX) and inhibit the expression of the antiapoptotic member (B-cell lymphoma 2, BCL2). An increased ratio of BAX to BCL2 may promote apoptosis [24]. Maternal smoking exposure increased gene expression and secretion of PlGF during oxygenation in invasive trophoblasts from early first trimester villi. These data suggest that maternal smoking in the first trimester may increase serum PlGF levels even after smoking cessation. PlGF is a major member of the vascular endothelial growth factor family. endothelial growth factor, which is a ligand for the vascular receptor endothelial growth factor (VEGFR1), which activates the angiogenic response of the vascular endothelial growth factor (VEGF. PlGF is related to VEGF-A and binds to VEGFR1). PlGF enhances VEGF-induced angiogenesis and permeability [25].

Conclusions.

1. The placenta demonstrates an extraordinary ability to adapt to adverse environmental challenges, thanks to mechanisms for managing oxidative stress, especially when the mother smokes, as it may be even more sensitive to oxidative stress than in non-smokers.

2. Smoking is associated with a higher oxidative stress index and higher overall oxidative status in the placenta.

3. Due to the narrowing of blood flow through the uterine spiral arteries during smoking, uteroplacental dysperfusion develops, which can lead to a delay in the oxidative burst, especially in the early stages of pregnancy, and, as a result, leads to a decrease in the expression of antioxidant protective enzymes. Delay or weakening of the oxidative burst can further disrupt and worsen the development of the embryo and fetus.

4. Increased placental oxidative stress in later gestation, in parallel with increased levels of lipid peroxidation (damage to cell membranes) and antioxidant defenses, leads to DNA damage and telomere shortening, which leads to decreased placental function and, thus, may cause an increased risk of SBP and stillbirth in smokers.

5. Increased expression of genes related to angiogenesis, including hypoxia-inducible factor (HIF1A), as well as enhanced expression of placental growth factor (PGF), suggests that this is a compensatory-adaptive mechanism of response to hypoxia of chorionic villi associated with smoking exposure.

Prospects for further research.

We aim to direct our research capabilities to studying the mechanisms of development of pathological processes of invasion in pregnant women who smoke.

**ВПЛИВ КУРІННЯ НА РОЗВИТОК АНОМАЛЬНОЇ ПЛАЦЕНТАЦІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

nataliabondareno@gmail.com

Тютюновий дим містить отруйні речовини, тому куріння сигарет є визнаним фактором ризику онкологічних та серцево-судинних захворювань. Розвиваються патологічні процеси, які порушують клітинні процеси, в тому числі у вагітних. Менш відомі можливі корисні ефекти, які коротко розглядаються в цьому огляді. Незважаючи на попередження про небезпеку вживання тютюну під час вагітності, від 10% до 15% вагітних жінок продовжують палити. Деякі дослідження зосереджені безпосередньо на впливі куріння на плаценту. Визначено, що сполуки диму викликають порушення дозрівання ендометрію, впливають на ангиогенез і трофобластичну інвазію, але які діють механізми впливу нікотину на процес імплантації, ще не зовсім відомо. Плацента є функціональним інтерфейсом між матір'ю та плодом під час вагітності та критично важливим чинником росту плода та його здоров'я протягом усього життя. Куріння під час вагітності підвищує ризик несприятливих наслідків вагітності, таких як мертвонародження та затримка розвитку плода. Це свідчить про порушення функції плаценти та обмеження надходження поживних речовин і кисню. Науковою літературою підтверджується важливість реакцій плаценти на зміну кисневого середовища з точки зору клітинних, молекулярних і функціональних змін спрямовані на посилення постачання киснем і/або пом'якшення окисного стресу в плаценті як засобу оптимізації росту плода та розглядаються з точки зору адаптаційно-компенсаторних механізмів в процесі інвазії трофобласту. Вивчення природи та наслідків активації цих молекулярних медіаторів може допомогти краще розуміти природу аномальної плацентації при курінні під час вагітності.

Ключові слова: куріння, вагітність, аномальна плацентація, індукована гіпоксія, фактор росту плаценти.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконано в рамках наукової програми кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О. О. Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок в умовах стрімких медико-соціальних змін», номер державної реєстрації 0123U100920.

Вступ.

Куріння сигарет є визнаним фактором ризику раку легень та серцево-судинних захворювань. Побічний вплив тютюнопаління на серцево-судинні захворювання більший, ніж вважалося раніше. Це пов'язано з тим, що тютюновий дим містить отруйні речовини, які можуть пошкодити клітини та тканини організму людини, спричиняючи розвиток патологічних процесів. Курці особливо вразливі щодо розвитку та прогресування серцевої недостатності, фібриляції передсердь та венозної тромбоемболії, а також ішемії міокарду [1, 2].

Дослідження на людях на сьогоднішній день свідчать про шкідливий вплив куріння сигарет на жіночу фертильність, що пов'язується із молекулярними механізмами, виявленими при змінах ооцитів, спричинених сигаретним димом. Сигаретні сполуки також погіршують васкуляризацію матки, ендометрія та розслаблення міометрія. Ці наслідки призводять до невдачі імплантації у курців і підвищеного ризику викидня [3, 4]. Дійсно, у жінок, які курили протягом 10 років і більше, рівень безпліддя був на ~ 20% вищий, ніж у жінок, які ніколи не курили. Проте причини шкідливого впливу куріння на жіночу фертильність залишаються предметом дискусій.

Куріння під час вагітності підвищує перинатальну захворюваність і смертність, що свідчить про пору-

шення функції плаценти, хоча маса плаценти збільшується.

Менш відомі можливі корисні ефекти на організм. Попередні дані показують, що може існувати зворотний зв'язок куріння з міомою матки та ендометріозом [5, 6]. Епідеміологічні дослідження показали, що сигаретний дим має антиестрогенні властивості, тому у жінок, які палять, знижується рівень естріолу Е2 в крові та сечі. Куріння сигарет і нікотин безпосередньо і опосередковано пригнічують ароматазу гранульозних клітин *in vitro*, а також активність ароматази нижча у доношених плацентах курців. Куріння викликає дисфункцію ворсинок інвазивного трофобласту на ранніх термінах вагітності і знижує активність плацентарної ароматази [7, 8, 9]. Є мізерні дані про прямий вплив куріння сигарет на ендометрій і механізм потенційного парадоксу захисний ефект тютюнопаління при раку ендометрію.

Ймовірний захисний вплив на гіпертензивні розлади та блювоту під час вагітності. Є вказівки на користь паління щодо рецидивуючих афтозних виразок, виразкового коліту та контролю маси тіла. З'являється все більше доказів того, що куріння сигарет і нікотин можуть запобігти або полегшити хворобу Паркінсона, а також при деменції Альцгеймера [10]. Механізми потенційно сприятливого впливу куріння різноманітні, але переважають три: «антиестрогенний ефект» куріння; зміни у виробленні простагландинів; стимуляція нікотинових холінергічних рецепторів у центральній нервовій системі. Вплив нікотину на ацетилхолінові рецептори зумовлений зв'язуванням цієї сполуки з нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами (nAChR) [11, 12, 13]. Зазвичай nAChR стимулюються ацетилхоліном, який вивільняється холінергічними нейронами, а також ненейрональни-

ми клітинами. Відомо, що ацетилхолін є ендogenousним агоністом, нікотин теж здатний активувати такі рецептори, тому що здатний зв'язуватися з альфа-субодиницею комплексу. Рецептори nAChR беруть участь у багатьох клітинних процесах нейрональних клітин, включаючи проліферацію, адгезію та міграцію, усі з яких є важливими процесами у розвитку плаценти.

Але позитивні зворотні асоціації не можуть бути використані як обґрунтування для паління сигарет. Ці дані можуть бути використані для з'ясування механізмів захворювання або для профілактичного варіанту з більш вузьким застосуванням. За останні десятиліття зросла поширеність куріння серед жінок репродуктивного віку. Оскільки куріння сигарет пов'язане з нижчим рівнем плодючості, несприятливими репродуктивними результатами та вищим ризиком невдачі ЕКЗ, цікавим на наш погляд було провести літературний огляд сучасних знань про вплив куріння сигарет на процес імплантації та ранню плацентацию. На сьогодні визначено, що сполуки диму викликають порушення дозрівання ендометрію, впливають на ангиогенез і трофобластичну інвазію, але які діють механізми впливу нікотину на процес імплантації, ще не зовсім відомо.

Мета дослідження.

Визначити сучасні аспекти впливу куріння на процес плацентации.

Основна частина.

Пошук літературних джерел здійснено у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar, MedLine.

Аномальна плацентация була причетна до раннього ембріонального викидня, відшарування або аномальної плацентации, прееклампсії /HELLP і обмеження росту плода. Всі ці розлади зустрічаються з різним ступенем поширеності серед вагітних, які вживали тютюн.

Визнано, що у курців є певні особливості плаценти. Основним компонентом ваги плаценти є периферичне дерево ворсинок, яке, як відомо, адаптується до гіпоксичного стресу. Куріння матері впливає на розвиток плаценти людини, змінюючи баланс між проліферацією та диференціюванням цитотрофобласта (ЦТБ) [14, 15]. Цілковито ймовірно, що хронічний вплив компонентів тютюну на ранніх термінах вагітності може прямо чи опосередковано впливати на розвиток плаценти шляхом зменшення кровотоку, що створює патологічно гіпоксичне середовище. Оскільки куріння погіршує транспорт кисню через збільшення карбоксигемоглобіну, збільшення маси плаценти у жінок, які курили під час вагітності, спричинене адаптивним ангиогенезом у плацентарних ворсинках. Огляди гістологічних зрізів плацентарної тканини свідчать про збільшення розгалуженості капілярів/ворсинок та підвищену щільність капілярів у кінцевих капілярних зв'язках плаценти жінок, які курять [16]. При мікроскопічному огляді під великим збільшенням ворсинок плаценти виявлено посилене розгалуження саме в кінцевих капілярних петлях. Відзначено два типи адаптивного ангиогенезу: подовжений тип (В) і компактний тип (С). Щоб зрозуміти ці механізми, ми вивчили вплив куріння матері та впливу нікотину *in vitro* на ЦТБ, а також на експресію молекул, які регулюють реакцію клітин на напругу кисню: білок-супресор пухлин фон Гіппеля-Ліндау (pVHL),

гіпоксія-індуковані фактори транскрипції (HIFs) та фактори росту судинного ендотелію (VEGFs) [17]. Відомо, що гіпоксія підвищує експресію ЦТБ pVHL. Тут ми показуємо, що *in vitro* вплив нікотину на ЦТБ має такий самий ефект. Куріння матері також порушує регуляцію експресії всіх трьох молекул ЦТБ. Виявлено, що пасивний вплив сигаретного диму має багато з тих же ефектів, що й активне куріння, що, в свою чергу, наочно демонструє згубний вплив сигаретного диму, навіть пасивного, на розвиток плаценти. Разом ці дані частково пояснюють, як куріння пошкоджує плаценту, змінюючи експресію ключових медіаторів розвитку плаценти. Щоб зрозуміти цей процес на молекулярному рівні, досліджували зразки тканин матерів, які не палять і курять, щоб визначити, чи впливає активний і/або пасивний вплив сигаретного диму на експресію ЦТБ молекул, які регулюють реакцію клітин на напругу кисню: пухлина фон Гіппеля-Ліндау супресорний білок (pVHL), зв'язування індукційного фактора гіпоксії та повсюдне зв'язування білком-супресором пухлин фон Гіппеля-Ліндау індуквані гіпоксією транскрипційні фактори (HIFs) і васкулярний ендотеліальний фактор росту А (VEGF). Результати показують, що куріння матері порушує регуляцію експресії ЦТБ усіх трьох типів молекул [18].

Плацента демонструє надзвичайну здатність адаптуватися до несприятливих впливів навколишнього середовища та зменшувати їх вплив на плід. Однак, якщо функція плаценти порушена або її здатність до адаптації перевищена, розвиток плода може бути під загрозою [19].

Крім того, клітинні стовпчики та проліферуючі клітини були зменшені, тоді як було відповідне збільшення клітинних острівців. Вплив окиснювального стресу. Коливання умов кисню може сприяти збільшенню виробництва АФК, де вони можуть діяти як сигнальні молекули. Це може бути особливо актуально для тканин, які потребують високої енергії або містять велику кількість мітохондрій, таких як плацента, мозок, серце та скелетні м'язи. Крім того, виробництво АФК змінюється протягом вагітності, що підкреслює важливість окисної сигналізації в плаценті. На ранніх стадіях вагітності у людини встановлення плацентарного кровообігу пов'язане з різким підвищенням рівня кисню в плаценті, що призводить до збільшення виробництва АФК і окисного стресу. У міру прогресування вагітності та підвищення метаболічних потреб плода відбувається збільшення як маси плацентарних мітохондрій, так і активності ферментів мітохондріальних електронних ланцюгів. Це сприяє підвищенню виробництва АФК і підвищенню окислювального стресу. Крім того, спостерігається збільшення системного окислювального пошкодження під час вагітності. Також було показано, що вплив екстрактів сигаретного диму на експлантати плаценти зміщує баланс між проангіогенними (підтримкою фактора росту плаценти, PlGF) і антиангіогенними факторами (fms- подібна тирозинкіназа-1, sFlt-1). Більше того, низка досліджень на тваринах продемонструвала, що хронічний вплив на матір моно оксиду вуглецю, основного продукту згоряння, що утворюється сигаретним димом, посилює матковий кровообіг і матково-плацентарний ріст судин шляхом [20].

Куріння, як правило, вважається окислювальним ураженням, і в результаті було припущено, що куріння спричиняє аномальний розвиток плацентарних судин через шляхи, опосередковані окислювальним стресом. Хоча це не було однозначно доведено, останні дослідження підтверджують, що куріння матері призводить до змін у генах, важливих для управління окисним стресом, що може сприяти адаптивним змінам у стані окисного стресу в плаценті [21]. Наприклад, куріння під час вагітності було пов'язане з підвищеною експресією антиоксидантів, таких як гем-оксигеназа в базальній пластинці доношеної плаценти, а також у клітинах трофобласта HTR8/SVneo, які зазнали впливу екстракту сигаретного диму. Підвищена експресія гем-оксигенази в плаценті може сприяти інвазії трофобласта в спіральні артерії і таким чином зменшувати окисне пошкодження плаценти, спричинене курінням. Проте підвищене окислювальне пошкодження ліпідів і ДНК спостерігається в межах доношеної плаценти жінок, які курили під час вагітності [22]. Дослідження з використанням тканини плаценти матерів, які палять, виявили загальне зниження загальної антиоксидантної здатності, і ці тканини мають зсув окисного/антиоксидантного балансу в бік окиснення. Куріння пов'язане з вищим індексом окисного стресу та вищим загальним окисним статусом у плаценті.

Не менш важливим є Фактор транскрипції Ets-1. Фактор транскрипції Ets-1 регулюється гіпоксією та ROS і регулює ангиогенез та інвазію, процеси, що є центральними для нормального розвитку та функціонування плаценти. В умовах гіпоксії інші фактори транскрипції, такі як фактор, індукований гіпоксією (HIF), також можуть викликати підвищену експресію Ets-1. У той час як умови, які посилюють передачу сигналів вільних радикалів, можуть регулювати експресію Ets-1, сам Ets-1 посилює регуляцію VEGF, ключового білка в ангиогенезі. Крім того, Ets-1 також може взаємодіяти з іншими факторами транскрипції, які, як відомо, важливі для клітинних відповідей на окислювальний стрес і гіпоксію, такими як HIF-2 α , для регулювання експресії рецептора VEGF 2 (VEGFR-2). Крім того, проангіогенні фактори, такі як VEGF, також індукують експресію Ets-1 в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини, яка потім зв'язується з промоторною областю ангиопоетину-2, підвищує регуляцію білка та дестабілізує судини для ангиогенезу. Ми знаємо, що експресія Ets-1 у нормальній плаценті людини корелює з інвазією трофобласта та досягає піку протягом першого триместру. Деякі дослідники припустили, що, виходячи з його кореляції з підвищеною інвазією, Ets-1 може служити для збільшення експресії матричної металопротеїнази 9 (MMP-9) і урокіназного типу активатора плазміногену (uPA), які є важливими гравцями в вторгненні трофобласта. Крюппелеподібний фактор 8 та ядерний фактор каппа – легкий ланцюг-підсилювач активованого B. KLF8 важливий для полегшення клітинної диференціації, а також ангиогенезу. Гіпоксія-реоксигенація (H/R) також служить для зменшення експресії та ядерної колокалізації KLF8, що призводить до зниження регуляції MMP-9, що зрештою пригнічує інвазію трофобласта [22]. Можливо, найбільш визнаним транскрипційним фактором, пов'язаним із передачею сигналів ROS, є NF- κ B. Збільшення клітинного виробництва ROS

може призвести до збільшення експресії NF- κ B, що призводить до активації факторів, залучених до ангиогенезу.

Відомий NF-E2 – фактор транскрипції, який бере участь у регуляції немітохондріальної антиоксидантної захисної реакції, а також мітохондріальних білків, пов'язаних з управлінням виробництвом АФК. Nrf2 також пов'язаний з проангіогенним потенціалом в ендотеліальних клітинах і може бути викликаний у відповідь на умови зниження кисню. Вважається, що Nrf2 має свої проангіогенні ефекти шляхом модуляції відомих регуляторів ангиогенезу, таких як VEGF, у відповідь на окислювальний стрес. STAT-3 є частиною групи факторів транскрипції, які забезпечують клітинну регуляцію у відповідь на цитокіни та фактори росту. STAT-3 може реагувати на цитокіни або окислювальні сигнали, впливаючи на експресію ангиогенних факторів, таких як VEGF. Проангіогенна роль STAT-3 пов'язана з його здатністю регулювати як експресію, так і секрецію MMP-2, MMP-9 і uPA, білків, які беруть участь у модуляції інвазії трофобласта [23].

При дослідженні активності апоптозу показали, що при курінні у вагітних посилює експресію фактор росту плаценти (PGF), який сприяє ангиогенезу. Крім того, здається, що куріння матері активує шлях p53. Активація p53 може індукувати експресію проапоптозного сімейства Bcl-2 (BCL2-асоційований білок X, BAX) і інгібувати експресію антиапоптозного члена (В-клітинна лімфома 2, BCL2). Збільшене співвідношення BAX до BCL2 може сприяти апоптозу [24]. Вплив куріння матері збільшило експресію генів і секрецію PlGF під час оксигенації в інвазивних трофобластах з ворсинок раннього першого триместру. Ці дані свідчать про те, що куріння матері в першому триместрі може підвищити рівень PlGF у сироватці крові навіть після припинення куріння. PlGF є основним членом сімейства васкулярного ендотеліального фактора росту, який є лігандом для рецептора васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGFR1), який активує ангиогенну відповідь васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF). PlGF пов'язаний з VEGF-A та зв'язується з VEGFR1). PlGF посилює VEGF-індукований ангиогенез і проникність [25].

Висновки.

1. Плацента демонструє надзвичайну здатність адаптуватися до несприятливих викликів навколишнього середовища, завдяки механізмам управління окисним стресом, особливо при курінні матері, оскільки може бути навіть більш чутливою до окислювального стресу, ніж у некурців.

2. Куріння пов'язується з вищим індексом окисного стресу та вищим загальним окисним статусом у плаценті.

3. За рахунок звуження кровоплину через маткові спіральні артерії під час куріння, розвивається матково-плацентарна дисперфузія, що може призвести до затримки окислювального вибуху особливо на ранніх термінах вагітності і, як наслідок, призводить до зменшення експресії антиоксидантного захисного ферменту. Затримка або ослаблення окислювального вибуху, можуть ще більше порушити та погіршити розвиток ембріона та плоду.

4. Посилення плацентарного окислювального стресу в більш пізніх термінах гестації, паралельно з підвищенням рівня перекисного окислення ліпідів

(пошкодження клітинних мембран) і антиоксидантного захисту, призводить до пошкодження ДНК і вкорочення теломер, що призводить до зниження функції плаценти і, таким чином, може викликати підвищений ризик ЗРП і мертвонародження у курців.

5. Підвищена експресія генів пов'язаних з ангіогенезом, включаючи фактор, індукований гіпоксією (HIF1A), а також посилена експресія фактора росту плаценти (PGF) дозволяє припустити, що це ком-

пенсаторно-приспосувальний механізм відповіді на гіпоксію ворсинок хоріона пов'язану з впливом куріння.

Перспективи подальших досліджень.

Ми прагнемо спрямувати наші дослідницькі можливості на вивчення механізмів розвитку патологічних процесів інвазії у вагітних жінок, які палять.

References / Література

- Babizhayev MA, Yegorov YE. Smoking and health: association between telomere length and factors impacting on human disease, quality of life and life span in a large population-based cohort under the effect of smoking duration. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011;25(4):425-42. DOI: [10.1111/j.1472-8206.2010.00866.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00866.x).
- Meng Q, Shao L, Luo X, Mu Y, Xu W, Gao C, et al. Ultrastructure of placenta of gravidas with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:283124. DOI: [10.1155/2015/283124](https://doi.org/10.1155/2015/283124).
- Kawashima A, Koide K, Ventura W, Hori K, Takenaka S, Maruyama D, et al. Effects of maternal smoking on the placental expression of genes related to angiogenesis and apoptosis during the first trimester. *PLoS One*. 2014;9(8):e106140. DOI: [10.1371/journal.pone.0106140](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106140).
- Ion R, Bernal AL. Smoking and preterm birth. *Reproductive Sciences*. 2015;22(8):918-926. DOI: [10.1177/1933719114556486](https://doi.org/10.1177/1933719114556486).
- Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ, editors. *Pathology of the placenta*. Berlin: Springer Kelehan; 2019. Chapter, Villous oedema; p. 153-155.
- Palaiologou E, Etter O, Goggin P, Chatelet DS, Johnston DA, Lofthouse EM, et al. Human placental villi contain stromal macrovesicles associated with networks of stellate cells. *J Anat*. 2020;236(1):132-141. DOI: [10.1111/joa.13082](https://doi.org/10.1111/joa.13082).
- Gauster M, Moser G, Wernitznig S, Kupper N, Huppertz B. Early human trophoblast development: from morphology to function. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(6):345. DOI: [10.1007/s00018-022-04377-0](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04377-0).
- Genbacev O, McMaster MT, Zdravkovic T, Fisher SJ. Disruption of oxygen-regulated responses underlies pathological changes in the placentas of women who smoke or who are passively exposed to smoke during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2003;17(5):509-18. DOI: [10.1016/s0890-6238\(03\)00094-7](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(03)00094-7).
- Huuskonen P, Amezaga MR, Bellingham M, Jones LH, Storvik M, Häkkinen M, et al. The human placental proteome is affected by maternal smoking. *Reprod Toxicol*. 2016;63:22-31. DOI: [10.1016/j.reprotox.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.05.009).
- Rath G, Aggarwal R, Jawanjali P, Tripathi R, Batra A. HIF-1 alpha and placental growth factor in pregnancies complicated with preeclampsia: A qualitative and quantitative analysis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(1):75-83. DOI: [10.1002/jcla.21819](https://doi.org/10.1002/jcla.21819).
- Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:814543. DOI: [10.1155/2015/814543](https://doi.org/10.1155/2015/814543).
- Saxena P, Pradhan D, Verma R, Kumar SN, Deval R, Kumar Jain A. Up-regulation of fibroblast growth factor receptor 1 due to prenatal tobacco exposure can lead to developmental defects in new born. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(10):1732-1743. DOI: [10.1080/14767058.2018.1529164](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1529164).
- Sferruzzi-Perri AN, Higgins JS, Vaughan OR, Murray AJ, Fowden AL. Placental mitochondria adapt developmentally and in response to hypoxia to support fetal growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(5):1621-1626.
- Huang X, Lin Z, Zheng ZM, Shi JL, Lu KY, Wang JR, et al. A Hypoxia-Decidual Macrophage Regulatory Axis in Normal Pregnancy and Spontaneous Miscarriage. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9710. DOI: [10.3390/ijms25179710](https://doi.org/10.3390/ijms25179710).
- Suter MA, Aagaard KM. The impact of tobacco chemicals and nicotine on placental development. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1193-1200. DOI: [10.1002/pd.5660](https://doi.org/10.1002/pd.5660).
- Kida N, Matsuo Y, Hashimoto Y, Nishi K, Tsuzuki-Nakao T, Bono H, et al. Cigarette smoke extract activates hypoxia-inducible factors in a reactive oxygen species-dependent manner in stroma cells from human endometrium. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(1):48. DOI: [10.3390/antiox10010048](https://doi.org/10.3390/antiox10010048).
- Sasagawa T, Nagamatsu T, Morita K, Mimura N, Iriyama T, Fujii T, et al. HIF-2α, but not HIF-1α, mediates hypoxia-induced up-regulation of Flt-1 gene expression in placental trophoblasts. *Sci Rep*. 2018;8(1):17375. DOI: [10.1038/s41598-018-35745-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35745-1).
- Kawashima A, Koide K, Ventura W, Hori K, Takenaka S, Maruyama D, et al. Effects of maternal smoking on the placental expression of genes related to angiogenesis and apoptosis during the first trimester. *PLoS One*. 2014;9(8):e106140. DOI: [10.1371/journal.pone.0106140](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106140).
- Park SR, Kim SK, Kim SR, Yu WJ, Lee SJ, Lee HY. Effects of smoking on the tissue regeneration-associated functions of human endometrial stem cells via a novel target gene SERPINB2. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):404. DOI: [10.1186/s13287-022-03061-1](https://doi.org/10.1186/s13287-022-03061-1).
- Reijnders IF, Mulders AGMGJ, van der Windt M, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. The impact of periconceptional maternal lifestyle on clinical features and biomarkers of placental development and function: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):72-94. DOI: [10.1093/humupd/dmy037](https://doi.org/10.1093/humupd/dmy037).
- Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-161. DOI: [10.1016/j.placenta.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003).
- Hoch D, Majali-Martinez A, Bankoglu EE, Stopper H, Glasner A, Desoye G, et al. Maternal Smoking in the First Trimester and its Consequence on the Early Placenta. *Lab Invest*. 2023;103(5):100059. DOI: [10.1016/j.labinv.2022.100059](https://doi.org/10.1016/j.labinv.2022.100059).
- Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sferruzzi-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update*. 2021;27(3):531-569. DOI: [10.1093/humupd/dmaa053](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa053).
- Cadet J, Davies KJA, Medeiros MH, Di Mascio P, Wagner JR. Formation and repair of oxidatively generated damage in cellular DNA. *Free Radic Biol Med*. 2017;107:13-34. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.049](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.049).
- Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1509-65. DOI: [10.1152/physrev.00029.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2015).

ВПЛИВ КУРІННЯ НА РОЗВИТОК АНОМАЛЬНОЇ ПЛАЦЕНТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Бондаренко Н. П., Цапенко Т. В.

Резюме. Куріння сигарет є визнаним фактором ризику раку легень та серцево-судинних захворювань. Це пов'язано з тим, що тютюновий дим містить отруйні речовини, які можуть пошкодити клітини та тканини організму людини, спричиняючи розвиток патологічних процесів.

Плацента є функціональним інтерфейсом між матір'ю та плодом під час вагітності та критично важливим чинником росту плода та його здоров'я протягом усього життя. Куріння під час вагітності підвищує ризик несприятливих наслідків вагітності, таких як мертвонародження та затримка розвитку плоду. Це свідчить про порушення функції плаценти та обмеження надходження поживних речовин і кисню. Важливість реакцій пла-

центри на зміну кисневого середовища під час куріння з точки зору клітинних, молекулярних і функціональних змін спрямовані на посилення постачання киснем і/або пом'якшення окисного стресу в плаценті як засобу оптимізації росту плода.

Мета – визначити сучасні питання шкідливого впливу куріння сигарет на жіночу фертильність. Пошук здійснено у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar, MedLine.

Плацента демонструє надзвичайну здатність адаптуватися до несприятливих викликів навколишнього середовища, завдяки механізмам управління окисним стресом, особливо при курінні матері, оскільки може бути навіть більш чутливою до окислювального стресу, ніж у некурців. Куріння пов'язується з вищим індексом окисного стресу та вищим загальним окисним статусом у плаценті. За рахунок звуження кровоплину через маткові спіральні артерії під час куріння, розвивається матково-плацентарна дисперфузія, що може призвести до затримки окислювального вибуху особливо на ранніх термінах вагітності і, як наслідок, призводить до зменшення експресії антиоксидантного захисного ферменту. Затримка або ослаблення окислювального вибуху, можуть ще більше порушити та погіршити розвиток ембріона та плоду. Посилення плацентарного окислювального стресу в більш пізніх термінах гестації, паралельно з підвищенням рівня перекисного окислення ліпідів (пошкодження клітинних мембран) і антиоксидантного захисту, призводить до пошкодження ДНК і вкорочення теломер, що призводить до зниження функції плаценти і, таким чином, може викликати підвищений ризик ЗРП і мертвонародження у курців. Підвищена експресія генів пов'язаних з ангіогенезом, включаючи фактор, індукований гіпоксією (HIF1A), а також посилена експресія фактора росту плаценти (PGF) дозволяє припустити, що це компенсаторно-приспосувальний механізм відповіді на гіпоксію ворсинок хоріона пов'язану з впливом куріння.

Ключові слова: куріння, вагітність, аномальна плацентация, індукована гіпоксія, фактор росту плаценти.

THE IMPACT OF SMOKING ON THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL PLACENTATION (LITERATURE REVIEW)

Bondarenko N. P., Tsapenko T. V.

Abstract. Cigarette smoking is a recognised risk factor for lung cancer and cardiovascular disease. This is because tobacco smoke contains toxic substances that can damage cells and tissues in the human body, causing pathological processes to develop. The placenta is the functional interface between the mother and the fetus during pregnancy and is critical to fetal growth and health throughout life. Smoking during pregnancy increases the risk of adverse pregnancy outcomes, such as stillbirth and fetal growth restriction. This indicates impaired placental function and restricted nutrient and oxygen supply. The importance of placental responses to changes in the oxygen environment during smoking in terms of cellular, molecular, and functional changes is aimed at enhancing oxygen supply and/or mitigating oxidative stress in the placenta as a means of optimizing fetal growth.

The aim is to study current issues related to the harmful effects of cigarette smoking on female fertility. The search was conducted in the scientometric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar, and MedLine.

The placenta demonstrates an extraordinary ability to adapt to adverse environmental challenges through oxidative stress management mechanisms, especially when the mother smokes, as it may be even more sensitive to oxidative stress than in non-smokers. Smoking is associated with a higher oxidative stress index and higher overall oxidative status in the placenta. Due to the narrowing of blood flow through the uterine spiral arteries during smoking, uteroplacental dispersion develops, which can lead to a delay in oxidative burst, especially in early pregnancy, and, as a result, leads to a decrease in the expression of antioxidant protective enzymes. Delay or weakening of the oxidative burst may further disrupt and impair embryo and foetal development. Increased placental oxidative stress in later stages of gestation, along with increased levels of lipid peroxidation (cell membrane damage) and antioxidant defence, leads to DNA damage and telomere shortening, resulting in reduced placental function and, thus, may cause an increased risk of preeclampsia and stillbirth in smokers. Increased expression of genes associated with angiogenesis, including hypoxia-induced factor (HIF1A), as well as increased expression of placental growth factor (PGF), suggests that this is a compensatory adaptive mechanism in response to chorionic villus hypoxia associated with smoking.

Key words: smoking, pregnancy, abnormal placentation, induced hypoxia, placental growth factor.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Bondarenko N. P.: <http://orcid.org/0000-0003-3302-7560> ^{BDFE}

Tsapenko T. V.: <http://orcid.org/0000-0003-3289-0688> ^{ABDF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Bondarenko Natalia Petrivna / Бондаренко Наталія Петрівна

Bogomolets National Medical University / Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Ukraine, 03001, Kyiv, 9 Predslavynska str. / Адреса: Україна, 03001, м. Київ, вул. Предславинська 9

Tel.: +380674044177 / Тел.: +380674044177

E-mail: nataliabondareno@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 27.04.2025 / Стаття надійшла 27.04.2025 року

Accepted 15.08.2025 / Стаття прийнята до друку 15.08.2025 року