

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Волков В.Г.¹, Бадаева А.А.¹, Бадаева А.В.²

¹ Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула, e-mail: 21091973a@mail.ru

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, e-mail: nastyabadaeva1507@gmail.com

Пренатальный стресс является возможным фактором риска развития преждевременных родов. Такие источники пренатального стресса, как стрессовые жизненные события, масштабные катастрофические бедствия, состояние хронического стресса, повседневный стресс и тревога, связанная с беременностью, могут быть причиной начала родов ранее 37 недель гестации. Целями обзора являются оценка опубликованных доказательств влияния пренатального стресса на риск преждевременных родов и анализ предполагаемых путей, опосредующих эту связь. Было выявлено более значительное влияние стрессоров, испытанных в первом и во втором триместрах беременности, чем в третьем. Наиболее достоверными показателями пренатального стресса являются уровень материнского стресса и баллы по «Шкале воспринимаемого стресса-10». Тревога, связанная с беременностью, может вносить больший вклад в неблагоприятные исходы родов, чем другие источники пренатального стресса, не связанные с гестацией. Предполагается, что влияние пренатального стресса на преждевременные роды может быть обусловлено нейроэндокринными и иммуновоспалительными механизмами. На данный момент известно, что под действием пренатального стресса способны происходить чрезмерная активация нейроэндокринной оси «мать – плацента – плод» и повышенное образование провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге может индуцировать родовую деятельность раньше срока. Для применения полученных данных в клинической практике необходимо в дальнейшем определить, какие подгруппы женщин, на каком сроке беременности и при каких обстоятельствах могут быть особенно восприимчивы к потенциально пагубным последствиям пренатального стресса.

Ключевые слова: пренатальный стресс, преждевременные роды, кортикотропин-рилизинг гормон, кортизол, провоспалительные цитокины.

PRENATAL STRESS AS THE RISK FACTOR FOR PRETERM BIRTH

Volkov V.G.¹, Badaeva A.A.¹, Badaeva A.V.²

¹ Tula state University, Medical Institute, Tula, e-mail:21091973a@mail.ru;

² Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russia Federation, Moscow, e-mail:nastyabadaeva1507@gmail.com

Prenatal stress is a possible risk factor for preterm birth. Such sources of prenatal stress as stressful life events, major catastrophic disasters, chronic stress, daily stress and pregnant-related anxiety can be associated with labour before 37 weeks. The aim of the literature review is to assess the published evidence concerning the effect of prenatal stress on the risk of preterm birth and the hypothesized pathways mediating this association. The significant effect was found among stressors experienced during the first and second trimesters but not the third. The most reliable measures of prenatal stress are the level of maternal stress and scores on the perceived stress scale-10. Pregnancy-related anxiety may contribute more powerfully to adverse birth outcomes than non-pregnancy-related stressors. The effect of prenatal stress on preterm birth can be connected through neuroendocrine and immunoinflammatory pathways. At the moment it is known that prenatal stress can excessively activate the neuroendocrine maternal-placental-fetal axis and activate increased production of proinflammatory cytokines, that can early induce labour. To apply the obtained data to the clinical practice, it is necessary to determine further which subgroups of women, under what circumstances and at what stage of pregnancy may be especially vulnerable to the potentially harmful effects of prenatal stress.

Keywords: prenatal stress, preterm birth, corticotropin-releasing hormone, cortisol, proinflammatory cytokines.

Преждевременные роды (ПР) представляют собой важную медико-социальную проблему, связанную с высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности, а также с большими затратами системы здравоохранения на выхаживание и реабилитацию недоношенных детей [1]. Недоношенные дети подвержены повышенному риску развития

респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, детского церебрального паралича, а также различным расстройствам когнитивных функций и дальнейшей инвалидизации. Несмотря на десятилетия изучения этиологии и патогенеза, ПР остаются основной причиной младенческой смертности в промышленно развитых странах [2]. Частота ПР не имеет тенденции к снижению и колеблется в мире от 5% до 10%, и в половине случаев не удается установить причину ПР. Хотя современные исследования выявляют методы прогнозирования ПР с помощью ультразвуковой диагностики, поиск новых способов прогнозирования остается актуальной темой [3].

Значимыми факторами, увеличивающими риск, являются отягощенный акушерский анамнез, особенности течения данной беременности, возраст, наличие соматических заболеваний и вредных привычек [4]. Однако высокий риск ПР ассоциирован с влиянием не только биомедицинских и социально-демографических, но и психологических факторов на течение беременности [5].

Пренатальный стресс (ПС) представляет собой совокупность неспецифических реакций организма беременной женщины на воздействие различных неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на гомеостаз матери и плода [6]. Важными причинами роста ПС являются: изменение образа жизни, включая урбанизацию; здоровое поведение; физическая активность; занятость; условия труда; употребление табака; алкоголя и запрещенных препаратов. Известно, что стресс является причиной многих заболеваний в условиях городской среды, поскольку он служит физиологической реакцией на психические, эмоциональные или физические вызовы, которые мы испытываем. Комплексная оценка роли ПС в этиологии ПР затруднена по нескольким причинам. Во-первых, основные физиологические и патофизиологические механизмы, лежащие в основе начала ПР, еще недостаточно изучены. Во-вторых, изучение стрессовых процессов во время беременности осложняется эффектами, которые оказывает изменение физиологии беременной женщины на центральные и периферические системы, участвующие в переживании стресса и психобиологических реакций на него.

Целями данного обзора являются оценка опубликованных доказательств влияния ПС на риск ПР и анализ предполагаемых путей, опосредующих эту связь.

В середине 1950-х гг. были опубликованы результаты первых эмпирических исследований воздействия ПС на течение беременности, хотя предположение о влиянии эмоционального и психологического состояния женщины на развитие и состояние ее плода появилось значительно раньше [7]. Однако только сейчас на основе результатов популяционных исследований беременных женщин с различным социально-демографическим статусом можно утверждать, что женщины с высоким уровнем ПС

находятся в группе риска по ПР, даже с учетом воздействия других установленных социально-демографических и биомедицинских факторов риска [8, 9].

Lilliecreutz С. и соавт. (2016) провели кейс-контрольное исследование, в которое были включены 168 женщины с ПР и 172 женщины, родоразрешенные в срок. Критерием ПС являлось наличие записи в истории болезни о психиатрическом диагнозе, депрессии или тревожном расстройстве. В заключение авторы отмечают, что примерно 20% ПР в этом исследовании были вызваны воздействием материнского стресса во время беременности в качестве соответствующего фактора риска. Подчеркивается важность выявления и, возможно, смягчения воздействия стресса во время беременности для снижения уровня ПР [10].

В ретроспективном когортном исследовании во время ледяной бури 1998 г. в Квебеке была обнаружена тенденция к родам раньше 37 недель гестации у женщин в первом или втором триместре беременности по сравнению с женщинами в третьем триместре [11].

Zhu P. и соавт. (2010) выявили статистически значимую корреляцию между переживанием стрессовых жизненных событий в первом и втором триместре беременности и последующими ПР на основе результатов анкетирования 1800 женщин [12]. Этот эффект объясняется ослабеванием физиологических и эмоциональных реакций на стресс к концу беременности, так как материнская гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось постепенно подавляется на протяжении гестации [13]. В целом обсервационные исследования подтверждают значимое влияние стрессоров, испытанных на ранних сроках беременности, по сравнению с более поздними на неблагоприятные исходы родов.

Помимо ПС, привязанного к конкретным личным стрессовым жизненным событиям или масштабным катастрофическим бедствиям, необходимо учитывать ПС, возникший под влиянием хронических стрессовых факторов или субъективно оцененный с помощью «Шкалы воспринимаемого стресса-10», которая была первоначально разработана Cohen S. et al в 1983 г. Опросник — шкала, состоящая всего из 10 вопросов, задача которой состоит в определении, насколько стрессовым люди считают предыдущий месяц их жизни. Она была создана для оценки уровня воспринимаемого стресса или субъективного восприятия уровня напряженности ситуации. Доказано, что субъективно воспринимаемый стресс играет более сильную роль в прогнозировании ПР по сравнению с объективно определенными стрессовыми событиями [14].

В недавнем исследовании Tanpradit K. и Kaewkiattikun K. (2020) были выявлены достоверно более высокие баллы по «Шкале воспринимаемого стресса-10» в группе с женщинами, родоразрешенными преждевременно, по сравнению с контролем, и была показана достоверная прямая корреляция между уровнем материнского стресса и риском ПР

[15]. Таким образом, предполагаемыми предикторами ПР могут являться высокие баллы по «Шкале воспринимаемого стресса-10» и уровень материнского стресса.

На данные показатели влияют тревога, связанная с беременностью, проявляющаяся в первую очередь беспокойством о здоровье ребенка и предстоящих родах, а также изменение внешнего вида женщины и будущие заботы родителей [16]. Результаты метаанализа проспективных когортных исследований, посвященных мониторингу ПС и его связи с исходами гестации, показали достоверную корреляцию высокого уровня тревоги во время беременности с рождением ребенка с низкой массой тела [17].

Другое исследование, в котором оценивали влияние трех факторов на индукцию родовой деятельности раньше срока (повседневного стресса, состояния тревожности и тревоги, связанной с беременностью), определило, что только третий источник ПС был ассоциирован с ПР после учета известных факторов риска [18]. Тревога, связанная с беременностью, может вносить больший вклад в неблагоприятные исходы родов, чем другие источники ПС, не связанные с гестацией, а ее уровень может являться прогностическим фактором ПР.

Клинические данные широко подтверждают концепцию о том, что ПР определяются влиянием множества генетических факторов и факторов окружающей среды, отражающих взаимодействие между несколькими патофизиологическими процессами, которые в конечном итоге могут иметь общие биологические пути, ведущие к сокращениям матки, изменениям шейки матки и разрыву плодных оболочек. К таким путям, предполагаемо чувствительным к ПС, относят чрезмерную активацию нейроэндокринной оси «мать – плацента – плод» и иммуновоспалительные реакции [19, 20] (рис. 1).

При психологическом стрессе на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатическую нервную систему оказывается неблагоприятное воздействие; они гиперактивируются притоком эмоций из лимбической системы, что приводит к увеличению высвобождения кортизола и катехоламиновых гормонов. Материнская гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось является основным нейроэндокринным механизмом, обеспечивающим связь между ПС беременной женщины и ПР. Во время беременности материнский кортизол, выделяющийся в ответ на ПС, стимулирует экспрессию генов, влияющих на выработку плацентарного КРГ, что приводит к повышению образования простагландинов плода и преждевременной сократимости миометрия [21].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о прямой корреляции уровня материнского кортизола с риском ПР [22]. Кроме того, образование плацентарного КРГ увеличивает уровень материнского КРГ, несмотря на подавление материнской гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к дальнейшему повышению уровня материнского кортизола.

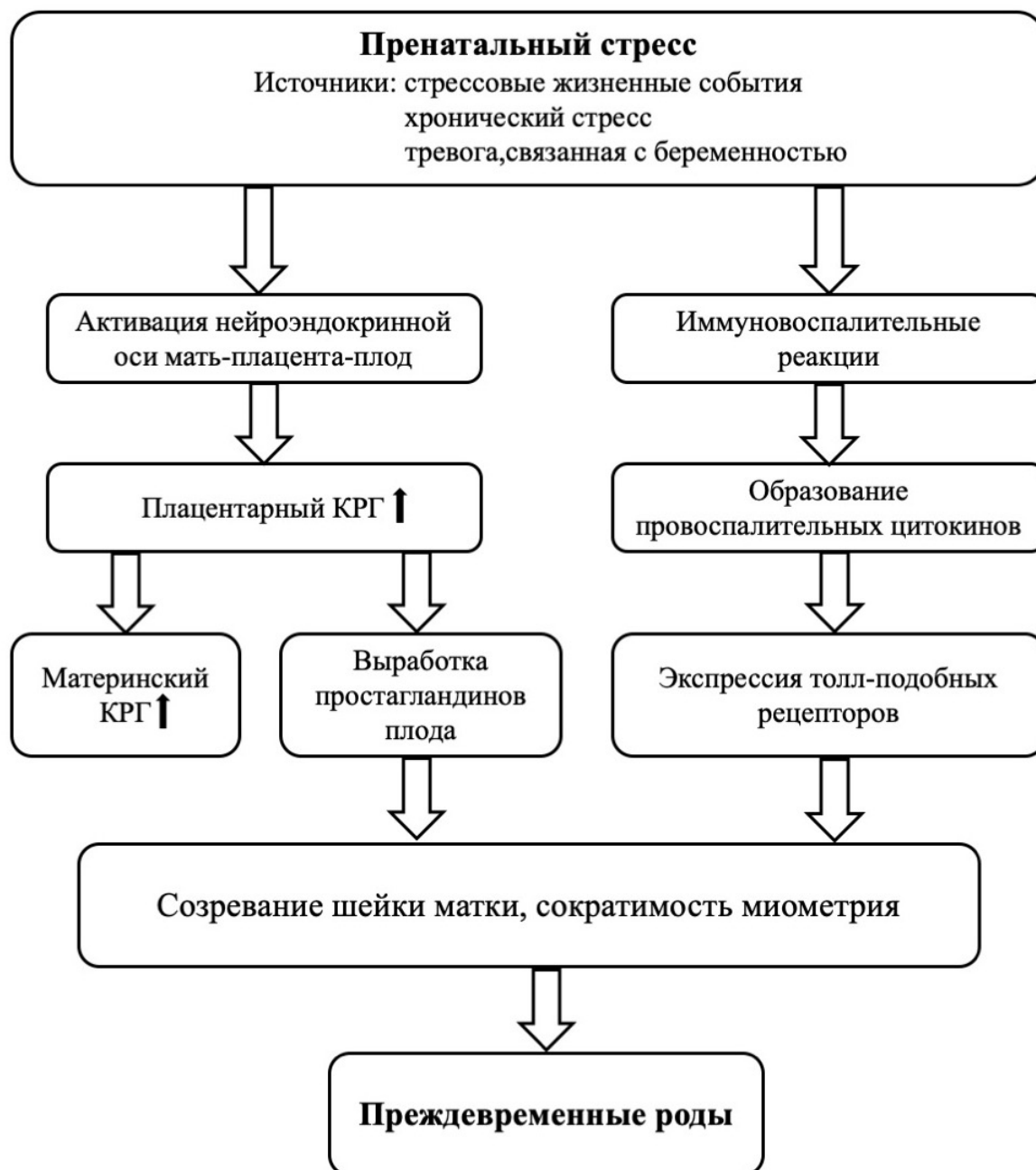


Рис. 1. Патогенетические механизмы, опосредующие связь между ПС и ПР. Черные стрелки указывают на повышение выработки кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), а белые стрелки обозначают последовательность процессов [20]

У беременных женщин с депрессией и тревожным расстройством были обнаружены статистически значимые повышенные уровни кортизола в слюне по сравнению с группой контроля, однако только в случае коморбидности этих состояний [23].

Sandman С.А. и соавт. (2006) оценили уровень плацентарного КРГ, материнского адренкортикотропного гормона, бета-эндорфина и кортизола у 203 беременных женщин в

нескольких точках исследования. Было выявлено, что ПС, испытанный на ранних сроках беременности, вместе с повышенным уровнем материнского кортизола приводит к значительному и преждевременному повышению КРГ на более поздних сроках беременности и как следствие – к ПР [24].

В исследовании Nimes K.P. и Simhan H.N. (2011) изучалось влияние низкого психосоциального статуса или высоких баллов по «Шкале воспринимаемого стресса-10» на уровни плазменного КРГ и кортизола. Были получены противоположные результаты, свидетельствующие об отсутствии взаимосвязи между уровнем ПС и уровнем материнского КРГ [25].

Выявлено, что более показательным маркером, отражающим воздействие ПС на течение беременности и риск ПР, является измерение уровня кортизола в образцах волос по сравнению с уровнем КРГ [26]. Таким образом, кортизол и КРГ, возможно, участвуют в регуляции влияния ПС на течение беременности, однако требуется проведение дополнительных исследований для использования этих показателей в качестве предикторов ПР.

Активация компонентов нейроэндокринной оси «мать – плацента – плод», увеличивающая риск ПР, возможна также через повышенное образование провоспалительных цитокинов, происходящее в ответ на инфекцию или повреждение тканей. Недавно было выявлено, что у беременных женщин с повышенным уровнем ПС также были зафиксированы измененные уровни воспалительных цитокинов, несмотря на отсутствие активного инфекционного процесса.

Christian L.M. и соавт. (2009) определили, что уровни циркулирующих воспалительных маркеров, таких как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО), достоверно коррелируют с наличием депрессивных симптомов у беременных женщин, оцененных с помощью специальной шкалы депрессии. Однако не было обнаружено статистически значимой связи между уровнем исследуемых маркеров воспаления и баллами по «Шкале воспринимаемого стресса-10» [27].

В другом исследовании цитокинового профиля у беременных женщин в третьем триместре гестации с тяжелой депрессией и тревожным расстройством были продемонстрированы высокие уровни провоспалительных цитокинов по сравнению с группой контроля [28].

Хотя точные эффекты ПС на воспалительный ответ в течение беременности не до конца ясны, известно, что воспалительный ответ в виде повышенной экспрессии толл-подобных рецепторов в хориоамниотических мембранах является частью своевременных

родов [4]. Результаты метаанализа свидетельствуют о достоверной взаимосвязи между С-реактивным белком, ИЛ-6, ФНО и спонтанными ПР [29].

Таким образом, четкие механизмы воздействия ПС на иммуновоспалительные реакции, влияющие на течение беременности, остаются во многом неизвестными и требуют проведения новых исследований в этой области.

Еще одним фактором, предполагаемо отражающим влияние ПС на ПР, может являться материнский возраст. Fuchs F. и соавт. (2018) проанализировали более 165 000 родов и обнаружили, что возраст беременной женщины более 40 лет был ассоциирован с самым высоким риском ПР по сравнению с остальными возрастными группами, включенными в ретроспективное когортное исследование [30]. Вполне вероятно, что материнские стрессоры могут быть посредниками, определяющими влияние возраста на риск ПР. Однако не было проведено исследований, оценивающих воздействие ПС у беременных женщин разного возраста на исходы гестации, поэтому изучение влияния возрастных стрессоров на ПР остается открытым вопросом для будущих исследований.

Заключение. Результаты популяционных исследований показывают, что женщины, испытывающие высокий уровень ПС во время беременности, находятся в группе риска по ПР с учетом воздействия других установленных социально-демографических и биомедицинских факторов риска. В результате психометрических исследований достигнуты существенные успехи в выявлении наиболее чувствительных показателей ПС, а клинические исследования способствовали определению возможных биологических механизмов, связывающих ПС с ПР. Однако на индивидуальном уровне специфичность и чувствительность ПС как предиктора риска ПР остаются не до конца ясными.

Для того чтобы применить полученные на популяционном уровне данные к клинической практике, необходимо определить, какие подгруппы женщин, на каком сроке беременности и при каких обстоятельствах могут быть особенно восприимчивы к потенциально пагубным последствиям ПС. Это требует устранения ограничений в существующих подходах к характеристике и оценке ПС, в определении роли индивидуальных различий в психобиологической реакции беременной женщины на стресс, а также в понимании биологических путей, опосредующих взаимосвязь ПС и ПР.

Таким образом, проведение дальнейших исследований в области психиатрии, эпидемиологии, акушерства и гинекологии необходимо для определения критериев групп риска по ПР с учетом ПС и усовершенствования клинических рекомендаций по ведению беременных женщин с риском ПР. Мероприятия, направленные на снижение стресса во время беременности, должны быть частью стратегии снижения риска ПР. Все беременные

женщины, посещающие женскую консультацию, должны пройти обследование на предмет психосоциального стресса.

Список литературы

1. Chawanpaiboon S., Vogel J. P., Moller A. B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S., Jampathong N., Kongwattanakul K., Laopaiboon M., Lewis C., Rattanakanokchai S., Teng D. N., Thinkhamrop J., Watananirun K., Zhang J., Zhou W., Gülmezoglu A.M. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019. vol. 7. no. 1. P. 37–46. DOI:10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 2010. vol. 362. no. 6. P. 529–535. DOI: 10.1056/NEJMra0904308.
3. Волков В.Г., Чурсина О.В. Роль комплексной оценки шейки матки в I триместре беременности для прогнозирования преждевременных родов. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020 Том.14, №2. С. 174-181. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.094.
4. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1 // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2017. № 62 (3). С. 15–19. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19.
5. Grote N.K., Bridge J.A., Gavin A.R., Melville J.L., Iyengar S., Katon W.J. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010. vol. 67. no. 10. P. 1012–1024. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.111.
6. Wadhwa P.D., Entringer S., Buss C., Lu M.C. The contribution of maternal stress to preterm birth: issues and considerations. *Clin. Perinatol.* 2011. vol. 38. no. 3. P. 351-384. DOI: 10.1016/j.clp.2011.06.007
7. Sontag L.W. The significance of fetal environmental differences. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1941. vol. 42. no. 60. P. 996–1003. DOI:10.1016/S0002-9378(41)90265-X.
8. Eick S.M., Meeker J.D., Swartzendruber A., Rios-McConnell R., Brown P., Vélez-Vega C., Shen Y., Alshwabkeh A.N., Cordero J.F., Ferguson K.K. Relationships between psychosocial factors during pregnancy and preterm birth in Puerto Rico. *PLoS One*. 2020. Vol. 15. no. 1. e0227976. DOI:10.1371/journal.pone.0227976.
9. Walsh K., McCormack C. A., Webster R., Pinto A., Lee S., Feng T., Krakovsky H.S., O'Grady S.M., Tycko B., Champagne F.A., Werner E.A., Liu G., Monk C. Maternal prenatal stress phenotypes associate with fetal neurodevelopment and birth outcomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2019. vol. 116. no. 48. P. 23996-24005. DOI:10.1073/pnas.1905890116.

10. Lilliecreutz C., Larén J., Sydsjö G., Josefsson A. Effect of maternal stress during pregnancy on the risk for preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016. vol. 16. P. 5. DOI:10.1186/s12884-015-0775-x.
11. Dancause K.N., Laplante D.P., Oremus C., Fraser S., Brunet A., King S. Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: Project Ice Storm. *Early Hum Dev*. 2011. vol. 87. no. 12. P. 813–820. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2011.06.007.
12. Zhu P., Tao F., Hao J., Sun Y., Jiang X. Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight. *Am. J. Obstet Gynecol*. 2010. vol. 203. no. 34. P. 1–8. DOI:10.1016/j.ajog.2010.02.023.
13. Kammerer M., Adams D., Castelberg Bv.B., Glover V. Pregnant women become insensitive to cold stress. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2002. vol. 2 no. 1. P. 8. DOI:10.1186/1471-2393-2-8.
14. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review. *Women Birth*. 2015. vol. 28. no. 3. P. 179–193. DOI:10.1016/j.wombi.2015.02.003.
15. Tanpradit K., Kaewkiattikun K. The Effect of Perceived Stress During Pregnancy on Preterm Birth. *Int. J. Womens Health*. 2020. vol. 12. P. 287-293. DOI: 10.1016/j.wombi.2015.02.003.
16. Blackmore E.R., Gustafsson H., Gilchrist M., Wyman C., G O'Connor T. Pregnancy-related anxiety: Evidence of distinct clinical significance from a prospective longitudinal study. *J. Affect Disord*. 2016. vol. 197. P. 251–258. DOI:10.1016/j.jad.2016.03.008.
17. Ding X.X., Wu Y.L., Xu S.J., Zhu R.P., Jia X.M., Zhang S.F., Huang K., Zhu P., Hao J.H., Tao F.B. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Affect Disord*. 2014. vol. 159. P. 103–110. DOI:10.1016/j.jad.2014.02.027.
18. Rauchfuss M., Maier B. Biopsychosocial predictors of preterm delivery. *J. Perinat Med*. 2011. vol. 39. no. 5. P. 515–521. DOI:10.1515/jpm.2011.067.
19. McGowan P.O., Matthews S.G. Prenatal Stress, Glucocorticoids, and Developmental Programming of the Stress Response. *Endocrinology*. 2018. vol. 159. no. 1. P. 69-82. DOI:10.1210/en.2017-00896.
20. Shapiro G.D., Fraser W.D., Frasch M.G., Séguin J.R. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J. Perinat Med*. 2013. vol. 41. no. 6. P. 631-645. DOI:10.1515/jpm-2012-0295.
21. Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu. Rev. Psychol*. 2011. vol. 62. P. 531–558. DOI:10.1146/annurev.psych.031809.130727.

22. Giurgescu C. Are maternal cortisol levels related to preterm birth? *J. Obstet Gynecol. Neonatal Nurs.* 2009. vol. 38. no. 4. P. 377–390. DOI:10.1111/j.1552-6909.2009.01034.x.
23. Evans L.M., Myers M.M., Monk C. Pregnant women's cortisol is elevated with anxiety and depression - but only when comorbid. *Arch Womens Ment Health.* 2008. vol. 11 no. 3. P. 239–248. DOI:10.1007/s00737-008-0019-4.
24. Sandman C.A., Glynn L., Schetter C.D., Wadhwa P., Garite T., Chicz-DeMet, A., Hobel, C. Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): priming the placental clock. *Peptides.* 2006. vol. 27. no. 6. P. 1457–1463. DOI:10.1016/j.peptides.2005.10.002.
25. Himes K.P., Simhan H.N. Plasma corticotropin-releasing hormone and cortisol concentrations and perceived stress among pregnant women with preterm and term birth. *Am. J. Perinatol.* 2011. vol. 28. no. 6. P. 443–448. DOI:10.1055/s-0030-1270119.
26. Kramer M.S., Lydon J., Séguin L., Goulet L., Kahn S.R., McNamara H., Genest J., Dassa C., Chen M.F., Sharma S., Meaney M.J., Thomson S., Van Uum S., Koren G., Dahhou M., Lamoureux J., Platt R.W. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am. J. Epidemiol.* 2009. vol. 169. no. 11. P. 1319–1326. DOI:10.1093/aje/kwp061.
27. Christian L.M., Franco A., Glaser R., Iams J.D. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. *Brain Behav Immun.* 2009. vol. 23. no. 6. P. 750–754. DOI:10.1016/j.bbi.2009.02.012.
28. Leff Gelman P., Mancilla-Herrera I., Flores-Ramos M., Saravia Takashima M.F., Cruz Coronel F.M., Cruz Fuentes C., Pérez Molina A., Hernández-Ruiz J., Silva-Aguilera F.S., Farfan-Labonne B., Chinchilla-Ochoa D., Garza Morales S., Camacho-Arroyo I. The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy. *BMC Psychiatry.* 2019. vol. 19. no. 1. P. 104. DOI: 10.1186/s12888-019-2087-6.
29. Wei S.Q., Fraser W., Luo Z.C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010. vol. 116. P. 393–401. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181e6dbc0.
30. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One.* 2018. vol. 13. no. 1. e0191002. DOI:10.1371/journal.pone.0191002.