



Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы

Т.П. Зефирова¹ ✉, Р.Р. Мухаметова²

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Российская Федерация, г. Казань

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Российская Федерация, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: оценить влияние психологического стресса на течение и исходы беременности, а также рассмотреть возможности использования витаминно-минеральных комплексов с целью компенсации негативного действия стресса на организм беременной женщины.

Основные положения. Большинство беременных женщин испытывают влияние разнообразных стрессорных факторов, и около 30% из них на разных этапах гестации отмечают клинические проявления психологического стресса. В статье обозначены наиболее уязвимые категории женщин, рассмотрены проявления психологического стресса до и во время беременности, данные о влиянии стресса на исходы беременности и развитие плода и новорожденного. Уделено внимание современным представлениям о патогенезе повреждающего действия психологического стресса на различные системы организма. Сделан акцент на роли акушера-гинеколога в своевременном выявлении женщин с признаками психологического стресса, организации немедикаментозной помощи и рациональной фармакологической поддержки. Обсуждены патогенетически обоснованные возможности использования витаминно-минеральных комплексов для компенсации негативных эффектов психологического стресса на этапе прекоцепции и во время беременности.

Заключение. Стресс до и во время беременности отражается на потомстве в долгосрочной перспективе, нарушая его физическое состояние, негативно отражаясь на функциях центральной нервной системы. В современной акушерской практике актуальными будут врачебная настороженность, своевременное консультирование со специалистами и полноценное использование всех возможностей немедикаментозной и фармакологической поддержки, направленных на преодоление тревоги и стресса на каждом этапе гестации.

Ключевые слова: психологический стресс, беременность, перинатальные осложнения, анемия, витаминно-минеральные комплексы.

Для цитирования: Зефирова Т.П., Мухаметова Р.Р. Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Доктор.Ру. 2023;22(5): . DOI:



What is the Danger of Psychological Stress for Pregnant Women and How to Reduce its Impact on the Course of Pregnancy and Perinatal Outcomes

T.P. Zefirova¹ ✉, R.R. Mukhametova²

¹ Kazan State Medical Academy; 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² Kazan (Volga region) Federal University; 51, Bolshaya Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation 420015

ABSTRACT

Objective of the Review: assess the impact of psycho-emotional stress on the course of pregnancy at various times, as well as consider the possibility of reducing it with the help of vitamin-mineral complexes.

Key Points. Pregnant women, like all others, are influenced by a variety of stress factors, and about 30% of them at different stages of gestation realize clinical manifestations of psychological stress. The article considers issue related to the causes of psychological stress before and during pregnancy, identifies the most vulnerable categories of women. Data on the influence of psychological stress on pregnancy outcomes and postnatal development are presented. Attention is paid to modern ideas about the pathogenesis of the damaging effect of psychological stress on various body systems, including the microbiome. Emphasis is placed on the role of an obstetrician-gynecologist as an attending physician in the timely identification of women with signs of psychological stress, in the organization of non-drug care and rational pharmacological support. Pathogenetically justified possibilities of using vitamin and mineral complexes to compensate for the negative effects of psychological stress at the preconception stage and during pregnancy were discussed.

Conclusion. Stress before and during pregnancy affects the offspring in the long term, disrupting their physical condition, negatively affecting the functions of the central nervous system. In modern obstetric practice, medical alertness, timely consultation with specialists and the full use of all the possibilities of non-drug and pharmacological support aimed at overcoming anxiety and stress at each stage of gestation will be relevant.

Key words: psychological stress, pregnancy, perinatal complications, anemia, vitamin and mineral complexes.

For citation: Zefirova T.P., Mukhametova R.R. What is the danger of psychological stress for pregnant women and how to reduce its impact on the course of pregnancy and perinatal outcomes. Doctor.Ru. 2023;22(5): . (in Russian). DOI:

В природе человека заложены адаптивные механизмы, призванные сохранять гомеостаз организма при негативном воздействии на него внешних и внутренних факторов. Эти механизмы носят универсальный характер

и не зависят от вызвавших их причин. Они заключаются в стереотипных изменениях функций нервной и эндокринной систем, которые являются основными регулирующими системами организма, а нарушения их работы

✉ Зефирова Татьяна Петровна / Zefirova, T.P. — E-mail: tzefirova@gmail.com

сопровожаются изменениями со стороны практически всех органов. Это понимание стресса сформировалось в первой половине XX в. и развивается на современном этапе. Стресс является приспособительной и очень полезной реакцией организма, но, будучи избыточным по силе или продолжительности, он носит уже не компенсаторный, а повреждающий характер, вызывая различные патологические процессы. Стрессоры могут быть разными — физическими, метаболическими или психологическими, при этом патогенетический сценарий в конечном итоге будет стандартным [1].

Психологический стресс является распространённым событием, которому подвержены сотни миллионов людей на планете. Этому способствуют увеличивающиеся физические и эмоциональные нагрузки, напряженный ритм жизни и неопределенность в современном обществе. Причины психологического стресса многочисленны и разнообразны: сложные взаимоотношения в семье и на работе, нереализованные потребности, заниженная самооценка, конфликты, фобии, проблемы в общении и многое другое. Симптомы стресса включают в себя повышенную тревожность, раздражительность, снижение памяти и работоспособности, подавленность, апатию, нарушение сна, хроническую усталость, а также болевые синдромы различной локализации (головную боль, боль в груди, шее, мышцах плеч и спины и др.). Со временем психологический стресс может привести к развитию клинической депрессии и/или соматических заболеваний. Если вовремя не прервать патологическую цепочку, заблокировав действие провоцирующих факторов, запускается процесс эпигенетической регуляции, развиваются локальные патологические события, сопровождающиеся поражением наиболее уязвимых органов-мишеней. Соматизация стресса — сценарий, хорошо известный специалистам и заключающийся в появлении болезней физического тела в результате длительного воздействия психологических факторов [2].

Беременные женщины часто испытывают влияние разнообразных стрессорных факторов. Около 30% из них на разных этапах гестации имеют клинические проявления психологического стресса. В период пандемии COVID-19 этот показатель существенно возрос и превысил 50% [3, 4]. Некоторые категории беременных особенно подвержены психологическому стрессу, тревоге и даже депрессии — например, пациентки с анамнезом невынашивания. Установлено, что тревожные и депрессивные расстройства у них возникают в 45 и 37% случаев соответственно. Предрасполагающими факторами являются низкий и средний социальный уровень, недостаточное образование, продолжительность брака более 5 лет при отсутствии детей, возраст старше 35 лет [5]. Те же тенденции демонстрируют женщины с многоплодной беременностью, причем пренатальный стресс у них возрастает с увеличением срока гестации [6]. Главным стрессором является беспокойство о безопасности беременности и родов. Как выяснилось, уровень пренатального стресса на поздних сроках многоплодной беременности различается в зависимости от индекса массы тела и образования женщин. В конечном итоге это приводит к увеличению числа различных перинатальных осложнений, например, риска преждевременного разрыва плодных оболочек.

Уязвимыми к стрессу оказались и беременные, прошедшие процедуры вспомогательных репродуктивных технологий. Им присущи чувства тревоги, одиночества, пониженная самооценка. Результаты перекрестного неинтервенционного обсервационного исследования 324 пациенток показали, что эти женщины имеют иной психологический про-

филь, часто подвергаются риску депрессий и нуждаются в помощи для уменьшения стрессовых жизненных событий и беспокойства [7].

С повышенным уровнем тревожности связано такое частое во время беременности состояние, как железодефицитная анемия. Анализ данных 1273 женщин показал, что риск клинической депрессии у беременных с анемией не отличался от такового у здоровых пациенток, но тревога и беспокойство (проявления психологического стресса) наблюдались чаще [8]. Особенно заметной эта связь была в поздние сроки беременности. Результаты мультицентрового исследования Kwak D.W. и соавт., напротив, продемонстрировали, что психика женщин наиболее уязвима в постнатальный период [9].

Индивидуальная реакция на воздействие стрессоров, а также способность быстро восстанавливать механизмы компенсации различаются и во многом зависят от генетических детерминант. Идентифицированы многочисленные гены-кандидаты, связанные с регуляцией стресса. Например, на модели животных установлено, что изменения в гене рецептора глюкокортикоида, влияющего на его чувствительность, связаны с депрессией. А точечные мутации 3 нуклеотидов гена *FKBP5* меняют реакцию кортизола на социальные стрессоры у людей. В то же время появляется все больше свидетельств о том, что эпигенетические факторы также играют важную роль в молекулярных процессах, лежащих в основе длительного воздействия стресса на здоровье человека. В том числе доказаны эффекты стресс-зависимой эпигенетической модификации в отношении фенотипизации генетических особенностей у потомства [10, 11].

Негативное влияние психологического стресса на течение беременности и ее исходы не подлежит сомнению, а патогенетические механизмы активно изучаются. Типичными последствиями стресса являются нарушение внутриутробного развития плода и снижение его адаптационных возможностей. Повышается риск внутриутробной гипоксии, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении. Возможной причиной этих осложнений является повышенный уровень кортизола у матери. В физиологических условиях фермент 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа (11-β-HSD2) инактивирует материнский кортизол, снижая тем самым уровень глюкокортикоидов в плаценте. Пренатальное воздействие стресса, однако, приводит к подавлению этого фермента, что в свою очередь подвергает плод влиянию более высоких уровней кортикостероидов с последующей клинической реализацией. Наиболее чувствительна к влиянию глюкокортикоидов и плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона нервная система плода. Поэтому вполне закономерным является воздействие пренатального стресса на плодовый нейрогенез. Повышенные уровни гормонов стресса находятся во взаимосвязи со структурными изменениями головного мозга плода, а именно — с уменьшением объема коры, плотности нейронов в лимбических областях, синаптической пластичности и нейротрансмиссии. Кроме того, вызванное стрессом метилирование определенных генов ассоциировано с долгосрочными эффектами, в частности, восприимчивостью к психосоматическим расстройствам в постнатальном периоде. Пониженная регуляция или дефицит плацентарного 11-β-HSD2 также связаны со значительным ограничением роста плода, низкой массой тела при рождении и неблагоприятным кардиометаболическим профилем во взрослом возрасте [12–15].

Большой интерес представляют работы, демонстрирующие влияние психологического стресса на микробиом и локальные микробиоты. Установлено, что материнский стресс

уже на этапе прекоцепции, а также во время беременности влияет на микробиоту кишечника и влагалища у женщины, что в свою очередь изменяет микробиом и метаболический статус плода и новорожденного. Передача индуцированной стрессом материнской дисбиотической микробиоты кишечника или влагалища плоду и новорожденному формирует стрессовые реакции у потомства во взрослом возрасте посредством нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Все больше данных свидетельствуют о том, что дисфункция микробиоты является ключевым повторяющимся элементом у пациентов с нервно-психическими расстройствами, такими как расстройства аутистического спектра, поведенческие расстройства, тревога, когнитивные нарушения и депрессия [16–18]. Таким образом, микробиота кишечника, которую можно легко изменить с помощью комбинации диеты и пробиотиков, является многообещающей мишенью для защиты от вредного воздействия стресса на ось кишечник–мозг. Исследования на животных показали, что пробиотики уменьшают тревожное поведение в ответ на физический стресс. Есть и клинические данные. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании добровольцы получали пробиотик в течение 30 дней с последующей оценкой его эффекта. Оказалось, что такая тактика существенно снижала психологический дистресс у испытуемых и уменьшала у них депрессивные симптомы. Механизмы, лежащие в основе подобных эффектов, могут включать противовоспалительное действие и регуляцию метаболизма триптофана, синтеза 5-гидрокситриптамина и оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники [19, 20].

Стресс-зависимое нарушение микробиома матери оказывает влияние не только на нервную систему, но и на другие органы плода и новорожденного. В работах последних лет продемонстрирована взаимосвязь между пренатальным стрессом у матери и развитием некротизирующего колита у новорожденных — тяжелого заболевания, чаще поражающего недоношенных детей и характеризующегося высокой смертностью. На экспериментальных моделях показано, что дисбиоз кишечника у новорожденных крысят закономерно наследуется от самок, подверженных влиянию стресса и имеющих в связи с этим дисбиотический микробиом. Причем установлено, что более выраженное поражение толстой кишки встречается у потомства женского пола [21, 22]. Такая гендерность, скорее, исключение, т.к. в целом наименьшую устойчивость к стресс-зависимым повреждающим факторам демонстрируют плоды мужского пола. Они чаще погибают внутриутробно, что существенно влияет на гендерную пропорцию живорожденных детей у женщин, перенесших стресс на этапе прекоцепции и во время беременности [23].

Основная часть исследований, касающихся воздействия материнского стресса, посвящена постимплантационному этапу. В то же время пока мало изучены механизмы, с помощью которых на развитие потомства влияет стресс до зачатия. Однако определенная информация уже накоплена. В частности, генеалогические исследования у людей, переживших Холокост, показывают, что чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у потомства может быть изменена посредством нарушений в метилировании ДНК генов, регулирующих стресс [24]. Есть также данные о том, что материнский стресс перед зачатием программирует развитие потомства посредством эпигенетических изменений непосредственно в ооцитах. Так, H. Zaidan и соавт. подвергли стрессу самок крыс и обнаружили, что экспрессия кортикотропин-рилизинг-гормона в их ооцитах была

в 18,5 раза выше, чем в контрольной группе [25]. Возможно, влияние на потомство оказывает и стресс, перенесенный задолго до наступления беременности, например, в подростковом и юношеском возрасте. Поддерживают эту идею N.K. Моог и соавт., которые показали, что жестокое обращение с будущей матерью в детстве коррелирует с существенно большей (в среднем на 25%) выработкой кортикотропного рилизинг-гормона во время беременности [26]. А результаты анализа 1948 пар «мать–ребенок» продемонстрировали, что психотравмирующие события в детстве будущей матери являются независимым фактором, усиливающим негативное действие стресса во время беременности и приводящим к нарушению психического здоровья потомства [27].

На развитие нервной системы плода и риск его заболеваний влияют и стрессовые воздействия со стороны отца. Это связано с изменениями эпигенетических меток в сперме с основным акцентом на перепрограммирование метилирования ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и малые некодирующие РНК [28]. Установлено, что перенос информации о стрессе у отца осуществляется экстрацеллюлярными везикулами его сперматозоидов. Это потенциально способно изменять развитие плода и сказываться на его нервной системе и реактивности к стрессу в последующем. Примечательно, что протеомная и транскриптомная оценка показали резкие изменения в везикулах сперматозоидов даже спустя длительное время после окончания действия стрессоров [29].

Не только нервная система, но и физические кондиции детей, чьи родители подвергались психологическому стрессу до зачатия, имеют значительные особенности. В частности, эти новорожденные демонстрируют более низкую массу. Данный факт был показан на примере 490 пар женщина–ребенок [30]. Постнатальное развитие детей также сопряжено с рядом проблем. Оно характеризуется увеличением вероятности нарушений психомоторных отклонений, расстройств аутистического спектра, снижения интеллекта. F. Amici и соавт. изучали данные 373 пар мать–ребенок у женщин с психологическим стрессом во время беременности и отслеживали развитие детей до 10-летнего возраста. На основании полученных результатов было установлено, что негативное влияние внутриутробного стресса сохранялось на протяжении всего периода наблюдения [31]. Также у потомства повышается риск врожденной соматической патологии, в частности, возрастают шансы формирования врожденных пороков сердца [32].

Неожиданностью оказалась способность пренатального стресса у женщины влиять на физическое и психическое здоровье ее внуков. В качестве возможного патогенетического механизма подобного сценария обсуждается нарушение метилирования ряда аннотированных генов [33]. Потенциальными последствиями, связанными с экспрессией генов-кандидатов, могут стать заболевания сердечно-сосудистой системы, пороки развития желудочно-кишечного тракта и скелета, депрессия у потомства через поколение. Процесс трансгенерической передачи сигналов стресса носит, по-видимому, универсальный характер. Результаты экспериментального исследования N.A. Lopes и соавт. продемонстрировали, что фенотипические стресс-индуцированные изменения у крыс эпигенетически передаются потомству и второго, и третьего поколения. В развитии такого сценария обсуждается роль медиаторов воспаления и нейроэндокринных посредников [34].

Подлежит изучению еще один важный аспект, касающийся негативного влияния психологического стресса во время

беременности. Известно, что в этот период формируется материнское программирование, основным компонентом которого является материнско-фетальная привязанность — связь между женщиной и плодом, зависящая от когнитивных и эмоциональных способностей воспринимать другое человеческое существо. Материнско-фетальная привязанность связана с личностными характеристиками женщины, и она принципиально важна для психологического и соматического здоровья будущего ребенка [35]. На примере 372 женщин из больниц в Австралии было продемонстрировано, что более высокая постнатальная связь с ребенком предопределяется сильной антенатальной связью, которая может нарушаться в связи с депрессивными симптомами и стрессом у матери во II и III триместрах беременности. Помощь в формировании материнско-фетальной привязанности должна включать в себя не только информационную, но и эмоциональную поддержку, обучение женщины методам борьбы со стрессом [36].

Как видно, проблема стресса у беременных представляется важной и требует серьезного подхода. Задачей акушера-гинеколога как лечащего врача является внимательная оценка признаков повышенной тревожности и стресса у наблюдаемых им беременных. Необходима также своевременная рекомендация по консультированию у клинического психолога. В штате многих женских консультаций имеется такой специалист. Он может оперативно оценить состояние женщины с помощью специальных тестов и шкал и выбрать для нее подходящие немедикаментозные методы преодоления стресса. Определенная сложность заключается в том, что доступ к услугам специалиста может быть ограничен по разным причинам. В этой связи большой интерес представляет крупное международное исследование SAMMIT, целью которого является сравнение эффективности психологической помощи специалистами (психологами, психиатрами и социальными работниками со стажем терапии ≥ 5 лет) и неспециалистами (медсестрами и акушерками, не имеющими формального образования в области охраны психического здоровья, но прошедшими короткое обучение). Также подлежат сравнению формат личного общения и телемедицина. Завершение исследования и его результаты ожидаются в недалеком будущем [37].

В любом случае не вызывает сомнения необходимость своевременного консультирования и обучения женщин немедикаментозным методам преодоления стресса, эффективность которых у беременных сегодня считается доказанной. К их числу относятся медитация, йога, физическая активность, экспрессивное (выразительное) письмо, метод биологической обратной связи. Например, даже умеренная физическая активность снижает вероятность пренатальной депрессии на 16% [38]. Большое значение имеет налаживание социальных связей, которые являются важным ресурсом управления стрессовыми расстройствами. Выявлено, что социальные связи представляют собой независимую переменную, связанную со стрессом у беременных. Во время беременности, особенно на поздних сроках, они закономерно ослабевают, увеличивая шансы формирования психологического стресса [39].

Женщины демонстрируют хорошую приверженность нефармакологическим способам преодоления тревоги и беспокойства. Однако следует помнить, что в компетенции акушера-гинеколога находится и обеспечение рациональной фармакологической поддержки пациентки. Тем более, что для этого есть реальные возможности с подтвержденной клинической эффективностью. Например, известно, что пред-

упредить развитие психологического стресса помогают витамины группы В. В систематическом обзоре L.M. Young и соавт. на примере 958 наблюдений представлены доказательства пользы добавок витаминов группы В (одновременный прием не менее 3 витаминов этой группы) для профилактики депрессии и тревожных состояний у здоровых групп населения и групп риска [40]. Патогенетическая основа протективного эффекта данных витаминов известна — они действуют как кофакторы в синтезе дофаминергических и серотонинергических нейротрансмиттеров. Эти нейромедиаторы участвуют в регуляции настроения, снижении тревоги.

Большим преимуществом обладают витаминно-минеральные комплексы (ВМК). J. Du и соавт. показали, что комплекс микронутриентов, включая витамины группы В, фолиевую кислоту, витамин С, цинк, омега-3-жирные кислоты, может улучшить нейрокогнитивную функцию и иметь терапевтические преимущества при лечении тревоги и депрессии [41]. И это не случайно. Сегодня доказано, что ряд важных физиологических функций витаминов и микроэлементов реализуется только при условии их синергизма [42].

ВМК (при содержании в них всех компонентов исключительно в профилактических дозах, не превышающих дневную потребность) рассматриваются в качестве компонента лечебного питания, которое требуется для решения терапевтических и профилактических задач и обеспечения здорового образа жизни. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» лечащий врач (например, акушер-гинеколог), наряду с рекомендациями по здоровому образу жизни, может назначать зарегистрированные в России биологически активные добавки для профилактики или устранения дефицита макро- и микроэлементов. Такая тактика актуальна и во время беременности, и на этапе предгравидарной подготовки. Интерес к ней постоянно растет. Это связано с появлением большого количества убедительных данных о том, что прием ВМК более эффективен, чем назначение изолированных добавок фолиевой кислоты и железа. По результатам анализа 72 исследований, в которых оценены исходы родов 451 723 женщин, установлено, что при применении ВМК улучшались такие ключевых показатели, как процент преждевременных родов, недоношенности и низкой массы тела плода [43].

Микронутриентный дефицит у беременных женщин — явление, широко распространенное в мире. В России, по данным ГУ НИИ питания РАМН, сочетанный дефицит трёх и более витаминов и минералов диагностируют у 70–80% беременных независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности [44]. Значит, абсолютное большинство пациенток нуждаются в приеме микронутриентов при подготовке к беременности и на всех ее этапах.

В клинической практике с этой целью используются различные средства. Особый интерес представляет ВМК Витрум® Пренатал Плюс, который содержит все наиболее важные витамины и минералы, необходимые для беременных и кормящих женщин, а также для пациенток, которые только планируют беременность. Особенно важен усиленный состав витаминов группы В, так необходимых для профилактики тревоги и стресса. Дозы всех компонентов приближены к суточной потребности беременных и не создают предпосылок для перегрузки. Еще одним преимуществом данного ВМК является отсутствие в составе таблетки красителей и ароматизаторов. Рационально подобранный спектр

витаминов и минералов в виде безопасных хелатных соединений в рекомендованных дозах, а также отсутствие дополнительных компонентов, влияющих на органолептические свойства, позволяет рекомендовать его и для профилактики витаминно-минерального дефицита, и для снижения уровня тревоги и стресса у беременных, а также на этапе предгравидарной подготовки и в послеродовом периоде.

Таким образом, проблема психологического стресса у беременных является важной не только с точки зрения влияния этого состояния на здоровье женщины, течение

беременности и перинатальные исходы. Стресс до и во время беременности отражается на потомстве в долгосрочной перспективе, нарушая его физические кондиции, негативно отражаясь на функциях центральной нервной системы. Поэтому в современной акушерской практике актуальными будут и врачебная осторожность, и своевременное консультирование со специалистами, и полноценное использование всех возможностей немедикаментозной и фармакологической поддержки, направленных на преодоление тревоги и стресса на каждом этапе гестации.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Зефирова Т.П. — постановка проблемы, обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции статьи, написание текста рукописи, критический анализ литературы, утверждение рукописи для публикации; Мухаметова Р.Р. — проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zefirova, T.P. — problem setting, thematic publications reviewing, concept, text of the article, critical analysis of literature, approval of the manuscript for publication; Mukhametova, R.R. — review of critically important material.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Статья написана при поддержке АО «Нижфарм», однако это не оказало влияния на мнение авторов.
The study was supported by Nizhpharm JSC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.
The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

Об авторах / About the authors

Зефирова Татьяна Петровна / Zefirova, T.P. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». 420012, Россия, г. Казань ул. Бутлерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 4317-5101. <https://orcid.org/0000-0001-6785-6063>. E-mail: tzeфирова@gmail.com
Мухаметова Рената Рузалевна / Mukhametova, R.R. — врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1985-2846. <https://orcid.org/0000-0002-7599-7998>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E. et al. Stress: endocrine physiology and pathophysiology. review. In: *Endotext*. South Dartmouth; 2000.
2. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-5):1010–1014. Kubasov R.B., Barachevsky Yu.E., Lupachev V.V. Functional changes in pituitary-gonadal and thyroid endocrine parts in response to stress factors. *Fundamental researches*. 2014;(10-5):1010–1014. (in Russian).
3. Loomans E.M., van Dijk A.E., Vrijkotte T.G.M. et al. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community-based birth cohort. *Eur. J. Public Health*. 2013;23(3):485–491. DOI: 10.1093/eurpub/cks097
4. Tomfohr-Madsen L.M., Racine N., Giesbrecht G.F. et al. Depression and anxiety in pregnancy during COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021;300:113912. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113912
5. Gao L., Qu J., Wang A.Y. et al. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *J. Reprod. Infant. Psychol*. 2020;38(5):497–508. DOI: 10.1080/02646838.2019.1652730
6. Wang W., Wen L., Zhang Y. et al. Maternal prenatal stress and its effects on primary pregnancy outcomes in twin pregnancies. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol*. 2020;41(3):198–204. DOI: 10.1080/0167482X.2019.1611776
7. Ramiro-Cortijo D., Soto-Balbuena C., Rodríguez-Muñoz M.F. Early association factors for depression symptoms in pregnancy: a comparison between spanish women spontaneously gestation and with assisted reproduction techniques. *J. Clin. Med*. 2021;10(23):5672. <https://doi.org/10.3390/jcm10235672>
8. Kempinen L., Mattila M., Ekholm E. et al. Gestational anemia and maternal antenatal and postpartum psychological distress in a prospective. FinnBrain Birth Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):704. DOI: 10.1186/s12884-022-05032-z
9. Kwak D.W., Kim S., Lee S.Y. et al. Maternal Anemia during the First Trimester and Its Association with Psychological Health. *Nutrients*. 2022;14(17):3505. DOI: 10.3390/nu14173505
10. Andrawus M., Sharvit L., Atzmon G. Epigenetics and pregnancy: conditional snapshot or rolling event. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(20):12698. DOI: 10.3390/ijms232012698
11. Keenan K., Hipwell A.E., Class Q.A., Mbayiwa K. Extending the developmental origins of disease model: impact of preconception stress exposure on offspring neurodevelopment. *Dev. Psychobiol*. 2018;60(7):753–764. DOI: 10.1002/dev.21773
12. Rächitá A., Strete G.E., Suciú L.M. et al. psychological stress perceived by pregnant women in the last trimester of pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(14):8315. DOI: 10.3390/ijerph19148315
13. O'Donnell K.J., Bugge Jensen A., Freeman L. et al. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11β-HSD2. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):818–826. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.014
14. Kassotaki I., Valsamakis G., Mastorakos G., Grammatopoulos D.K. Placental CRH as a signal of pregnancy adversity and impact on fetal neurodevelopment. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:714214. DOI: 10.3389/fendo.2021.714214
15. Konstantakou P., Mastorakos G., Vrachnis N. et al. Dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: implications during

- pregnancy and beyond. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2017;30(3):284–293. DOI: 10.3109/14767058.2016.1171308
16. Jašarević E., Howard C.D., Morrison K. et al. The maternal vaginal microbiome partially mediates the effects of prenatal stress on offspring gut and hypothalamus. *Nat. Neurosci.* 2018;21(8):1061–1071. DOI: 10.1038/s41593-018-0182-5
 17. Yeramilli V., Cheddadi R., Shah J. et al. A review of the impact of maternal prenatal stress on offspring microbiota and metabolites. *Metabolites.* 2023;13(4):535. DOI: 10.3390/metabo13040535
 18. Zaboski B.A., Storch E.A. Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review. *Future Neurol.* 2018;13(1):31–37. DOI: 10.2217/fnl-2017-0030
 19. Abildgaard A., Elfving B., Hokland M. et al. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:40–48. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.014
 20. Li J., Wang J., Wang M. et al. *Bifidobacterium*: a probiotic for the prevention and treatment of depression. *Front. Microbiol.* 2023;14:1174800. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1174800
 21. Brawner K.M., Yeramilli V.A., Kennedy B.A. et al. Prenatal stress increases IgA coating of offspring microbiota and exacerbates necrotizing enterocolitis-like injury in a sex-dependent manner. *Brain Behav. Immun.* 2020;89:291–299. DOI:10.1016/j.bbi.2020.07.008
 22. Cheddadi R., Narendra Khandekar N., Yeramilli N., Colin M. The impact of maternal stress on the development of necrotizing enterocolitis: a comprehensive review. *Semin. Pediatr. Surg.* 2023;32(3):151324. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2023.151324
 23. Walsh K., McCormack C.A., Webster R. et al. Maternal prenatal stress phenotypes associate with fetal neurodevelopment and birth outcomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(48):23996–24005. DOI: 10.1073/pnas.1905890116
 24. Bierer L.M., Bader H.N., Daskalakis N.P. et al. Intergenerational effects of maternal holocaust exposure on FKBP5 methylation. *Am. J. Psychiatry.* 2020;177(8):744–753. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19060618
 25. Zaidan H., Leshem M., Gaisler-Salomon I. Prereproductive stress to female rats alters corticotropin releasing factor type 1 expression in ova and behavior and brain corticotropin releasing factor type 1 expression in offspring. *Biol. Psychiatry.* 2013;74(9):680–687. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.04.014
 26. Moog N.K., Buss C., Entringer S. et al. Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology. *Biol. Psychiatry.* 2016;79(10):831–839. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.032
 27. Bush N.R., Noroña-Zhou A., Coccia M., Rudd K.L. Intergenerational transmission of stress: multi-domain stressors from maternal childhood and pregnancy predict children's mental health in a racially and socioeconomically diverse, multi-site cohort. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2023. DOI: 10.1007/s00127-022-02401-z
 28. Chan J.C., Nugent B.M., Bale T.L. Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol. Psychiatry.* 2018;83(10):886–894. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.005
 29. Chan J.C., Morgan C.P., Leu N.A. et al. Reproductive tract extracellular vesicles are sufficient to transmit intergenerational stress and program neurodevelopment. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1499. DOI: 10.1038/s41467-020-15305-w
 30. Hipwell A.E., Fu H., Tung I. et al. Preconception stress exposure from childhood to adolescence and birth outcomes: the impact of stress type, severity and consistency. *Front. Reprod. Health.* 2023;4:1007788. DOI: 10.3389/frph.2022.1007788
 31. Amici F., Röder S., Kiess W. et al. Maternal stress, child behavior and the promotive role of older siblings. *BMC Public Health.* 2022;22(1):863. DOI: 10.1186/s12889-022-13261-2
 32. Gu J., Guan H.-B. Maternal psychological stress during pregnancy and risk of congenital heart disease in offspring: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2021;291:32–38. DOI: 10.1016/j.jad.2021.05.002
 33. Serpeloni F., Radtke K., de Assis S.G. et al. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl. Psychiatry.* 2017;7(8):e1202. DOI: 10.1038/tp.2017.153
 34. Lopes N.A., Ambeskovic M., King S.E. et al. Environmental enrichment promotes transgenerational programming of uterine inflammatory and stress markers comparable to gestational chronic variable stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3734. DOI: 10.3390/ijms24043734
 35. Кельмансон И.А. Материнско-фетальная привязанность как естественный феномен беременности и формирования материнства. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2023;1:12–18. Kelmanson I.A. Maternal-fetal attachment as a natural phenomenon of pregnancy and maternity development: a review. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2023;1:12–18. (in Russian). DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202127
 36. Rossen L., Hutchinson D., Wilson J., Burns L. Predictors of postnatal mother-infant bonding: the role of antenatal bonding, maternal substance use and mental health. *Arch. Womens Ment. Health.* 2016;19(4):609–622. DOI 10.1007/s00737-016-0602-z
 37. Singla D.R., Meltzer-Brody S.E., Silver R.K. et al. Scaling Up Maternal Mental healthcare by Increasing access to Treatment (SUMMIT) through non-specialist providers and telemedicine: a study protocol for a non-inferiority randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):186. DOI: 10.1186/s13063-021-05075-1
 38. Sánchez-Polán M., Franco E., Silva-José C., Gil-Ares J. Exercise during pregnancy and prenatal depression: a systematic review and meta-analysis. *Front. Physiol.* 2021;12:640024. DOI: 10.3389/fphys.2021.640024
 39. Pasha H., Faramarzi M., Chehrazhi M. et al. Role of social capital and self-efficacy as determinants of stress in pregnancy. *Tzu. Chi. Med. J.* 2021;33(3):301–306. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_156_20
 40. Young L.M., Pipingas A., White D.J. et al. A systematic review and meta-analysis of b vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: effects on healthy and 'at-risk' individuals. *Nutrients.* 2019;11(9):2232. DOI: 10.3390/nu11092232
 41. Du J., Zhu M., Bao H. et al. The role of nutrients in protecting mitochondrial function and neurotransmitter signaling: implications for the treatment of depression, PTSD, and suicidal behaviors. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016;56(15):2560–2578. DOI: 10.1080/10408398.2013.876960
 42. Godswill A.G., Somtochukwu I.V., Ikechukwu A.O., Kate E.C. Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: a systematic review. *Int. J. Food Sci.* 2020;3(1):1–32. DOI: https://doi.org/10.47604/ijf.1024
 43. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and Mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491. DOI: 10.3390/nu12020491
 44. Серов В.Н. Информационное письмо Российского общества акушеров-гинекологов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(2):84–88. Serov V.N. Information letter of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):84–88. (in Russian). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-84-88 ■

Поступила / Received:

Принята к публикации / Accepted: