

УДК 618.17-02:616-092-056.716-159.96

I.V. Poladych, O.Yu. Kostenko
**Сучасне уявлення про вплив стресу
на імунну систему вагітної**

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 1(170): 79-86; doi: 10.15574/HW.2024.170.79

For citation: Poladych IV, Kostenko OYu. (2024). Modern understanding of the impact of stress on the immune system of pregnant women. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(170): 79-86; doi: 10.15574/HW.2024.170.79.

Сьогодні все більше уваги звертають на ментальне здоров'я, особливо вагітних жінок, які є вразливими до ризику ментальних порушень, таких як депресія, тривога та посттравматичний стресовий розлад. Незважаючи на науковий прогрес, наразі недостатньо досліджень про вплив стресу на ментальне здоров'я під час вагітності.

Мета — проаналізувати вплив стресу на імунну систему вагітних жінок.

Проведено пошук і аналіз 78 оригінальних досліджень, у яких досліджено вплив стресу на перебіг вагітності. Застосовано ключові слова та критерії вибору статей. До систематичного огляду введено найбільш значущі дослідження, які відповідали встановленим критеріям.

Результати свідчать, що імунна система відіграє значну роль у розвитку ментальних порушень, пов'язаних зі стресом, під час вагітності. Проте більшість досліджень не дають змоги встановити чіткий зв'язок між стресом, запаленням і ментальними порушеннями у вагітних.

Висновки. Проведений огляд вказує на потребу в подальших дослідженнях, спрямованих на розуміння взаємозв'язку між стресом, імунною системою та ментальним здоров'ям вагітних жінок. Це дасть змогу розробити ефективні методи попередження та лікування ментальних порушень у цієї категорії населення, що сприятиме здоровому перебігу вагітності та народженню здорових дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, ментальне здоров'я вагітних, імунна система, нейроендокринні зміни.

Modern understanding of the impact of stress on the immune system of pregnant women

I.V. Poladych, O.Yu. Kostenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Today, there is increasing attention being paid to mental health, especially in pregnant women who are vulnerable to the risk of mental disorders such as depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder. Despite scientific progress, research on the impact of stress on mental health during pregnancy is insufficient.

Purpose — to analyze the impact of stress on the immune system of pregnant women.

A search and analysis of 78 original studies investigating the impact of stress on the course of pregnancy were conducted. Keywords and article selection criteria were applied. The systematic review included the most relevant studies that met the established criteria.

The results indicate that the immune system plays a significant role in the development of stress-related mental disorders during pregnancy. However, most studies do not establish a clear link between stress, inflammation, and mental disorders in pregnant women.

Conclusions. The review highlights the need for further research aimed at understanding the relationship between stress, the immune system, and mental health in pregnant women. This will help develop effective methods for the prevention and treatment of mental disorders in this population, promoting healthy pregnancy outcomes and the birth of healthy children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, mental health in pregnancy, immune system, neuroendocrine changes.

Вступ

У сучасних реаліях ментальному здоров'ю приділяється значна увага. Порушення ментального здоров'я у вигляді депресії, тривоги та посттравматичного стресового розладу (ПТСР), що проявляються негативними думками, втратою інтересу та/або задоволення, втому та/або підвищеною тривожністю, є актуальною проблемою сьогодення. Найбільш вразливим контингентом вищезазначених ментальних порушень є вагітні.

Незважаючи на науковий прогрес, дуже мало досліджень, спрямованих на розуміння механізмів ризику стресових розладів під час вагітності.

Надважливо розуміти патогенетичні механізми ментальних порушень, пов'язаних зі стресом

під час вагітності, для своєчасної діагностики та пренатальної психопрофілактики з подальшим попередженням акушерських та перинатальних втрат.

Мета дослідження — проаналізувати вплив стресу на імунну систему жінки під час вагітності.

Проведено пошук та аналіз оригінальних досліджень, присвячених вивченню впливу стресу на перебіг вагітності, використовуючи бази даних «PubMed», «Web of Science» і «Scopus» за період 2018–2023 рр. Для цього обрано ключові слова, враховуючи два критерії: по-перше, статті повинні мати доказовий рівень і бути оглядом із метааналізом; по-друге, вони мають вивчати ментальні порушення під час вагітності.

Отже, підібрано список ключових слів, які охоплювали ці два критерії. Повноту пошуку перевірено за допомогою списків літерату-

ри включених оглядів. Загалом проаналізовано приблизно 78 джерел, з яких 20 відповідали вищезазначеним критеріям.

До систематичного огляду залучено лише найбільш значущі дослідження. Для цього застосовано критерії залучення, такі як стрес і його вплив на нейроендокринну та імунну систему під час вагітності.

Проведено незалежну оцінку методологічної якості включених досліджень. У клінічних дослідженнях проаналізовано публікації з вивчення нейроендокринних та імунних змін стрес-асоційованих станів під час вагітності.

Незважаючи на встановлену причинно-наслідкову взаємодію між запаленням і розладами, пов'язаними з настроєм, тривогою та страхом, обмежена кількість досліджень присвячена вивченню впливу змін в імунній системі, пов'язаних із вагітністю, на прояв симптомів цих розладів у вагітних жінок. У цьому огляді систематизовано та проаналізовано сучасні дані про стан імунної системи під час вагітності, а також обмежену інформацію, яка підкреслює взаємозв'язок між запаленням і розладами настрою та тривожними розладами в період вагітності. Важливо відзначити, що не знайдено досліджень, які оцінюють зв'язок між запаленням і симптомами ПТСР під час вагітності. Нарешті нами розглянуто прогалини в існуючих знаннях та підкреслено важливість подальшого вивчення впливу імунних змін у період вагітності на внутрішньоутробне психічне здоров'я.

Один із біологічних механізмів, який підвищує ризик розвитку психічних станів, пов'язаних зі стресом, і не досить вивчений у контексті пренатального психічного здоров'я, — це імунна система [7,15]. Запалення на периферії (зазвичай вимірюване прозапальними цитокинами та реагентами гострої фази, такими як С-реактивний білок (СРБ)) пов'язане з кількома психічними захворюваннями в загальному населенні, у тому числі з депресією, тривогою та ПТСР. Як ендогенні, так і екзогенні імунні впливи викликають симптоми депресії та тривоги [12].

Під час вагітності в організмі жінки відбуваються значні імунологічні зміни, що характеризуються переважанням неспецифічної вродженої імунної відповіді за рахунок набутої антигенспецифічної [16].

Першому триместру вагітності притаманні прозапальні зміни, зумовлені активністю вродженої імунної відповіді, на відміну від другого

і третього триместру, у яких переважають протизапальні зміни.

Саме активні прозапальні зміни спричиняють ранкове нездужання вагітних у першому триместрі [13].

Протягом останніх триместрів вагітності збільшується співвідношення макрофагів M2 (які виробляють протизапальні сигнали) порівняно з макрофагами M1 (що виробляють відповіді типу Th1) на межі між материнським організмом і плодом [13]. Крім того, в адаптивній імунній системі Т-хелпери (Th) зміщуються від прозапальних Th1-клітин до протизапальних Th2-клітин. Водночас вроджена імунна відповідь демонструє зміщення балансу клітин натуральних кілерів (НК-клітин) у бік NK2-клітин порівняно з NK1-клітинами, які мають рецептор інтерлейкіна-18 (IL-18). Унаслідок низьких рівнів циркулюючого IL-18 це зміщення балансу НК у бік зменшення кількості NK1-клітин зазвичай супроводжується зменшенням концентрації прозапального цитокіна інтерферону-гамма (IFN- γ) та фактора некрозу пухлини альфа (FNO- α). Крім того, моноцити вагітних також виробляють менші концентрації прозапальних цитокинів, таких як IL-18, TNF- α та IL-6, за низьких рівнів стимуляції моноцитів, ніж моноцити у невагітних людей після стимуляції. Загалом вважається, що баланс макрофагів M2/M1 за низької стимуляції моноцитів відіграє важливу роль у запобіганні відторгненню плода та підтриманні здорової вагітності. Концентрації прозапальних цитокинів зазвичай залишаються низькими до завершення третього триместру, коли підвищений прозапальний стан (викликаний високими концентраціями кортикотропін-релізінг гормону, CRH) сприяє скороченню матки та виштовхуванню плода.

Під час інтенсивної стимуляції моноцити виділяють більше цитокинів порівняно з низькою стимуляцією або її відсутністю. Один із ключових цитокинів, рівень якого зростає за високої стимуляції моноцитів IL-18. Цей цитокін активує рецептор IL-18 на клітинах NK1, що призводить до збільшення концентрації IFN- γ в цих клітинах. Слід відзначити, що за стимуляції моноцитів у вагітних за присутності IFN- γ вони виділяють більше прозапальних цитокинів, ніж моноцити невагітних за аналогічних умов. Крім того, IFN- γ може викликати диференціацію моноцитів у макрофаги M1 замість M2. Таким чином, першочергова висока стимуляція моноцитів може призводити до посилення про-

запальної реакції та зміни балансу макрофагів M2/M1 у вагітних. Такі адаптивні імунні зміни дають змогу вагітним реагувати на загрозу запалення, навіть у стані загального зниженого системного запалення.

Високі рівні протизапальних медіаторів порівняно з прозапальними можуть створювати дисбаланс, як наслідок — перебільшена прозапальна реакція на високі рівні імунних подразників наприкінці вагітності. Ймовірно, це є фактором, що сприяє неоднозначності наявних даних, що описують зміни при системному запаленні протягом усього періоду вагітності.

Дослідження М.В. Brown та співавт. вказує на значні коливання рівня СРБ у різних жінок: у деяких спостерігається зниження рівнів ІЛ-6 та СРБ під час вагітності, тоді як в інших — збільшення [2]. Інші дослідження підкреслюють, що концентрації ІЛ-6, незважаючи на загальне зниження під час вагітності, виявляють велику варіабельність у кожному триместрі [20]. Навпаки, декілька досліджень із модулювання імунної системи під час вагітності зосереджені на впливі інфекції або часток трофобласта плода [1]. Важливо підкреслити, що інші фактори, які стимулюють моноцити, також можуть призводити до прозапальної активації моноцитів у вагітних, що, ймовірно, є ключовим фактором для роз'яснення двозначного характеру таких змін імунної системи під час вагітності.

Стрес зумовлює посилення запалення в невагітних жінок шляхом активації моноцитів і прозапальними змінами. Під час стресу симпатична нервова система ініціює вивільнення прозапальних цитокінів із моноцитів, у тому числі вивільнення ІFN- γ , що може запускати прозапальну імунну відповідь на інші потенційні стимули в організмі вагітних.

Вагітні, що піддаються незначному стресу, можуть мати зниження системного запалення протягом усієї вагітності, на відміну від вагітних зі значними стресовими впливами, що мають значно виражене системне запалення. Стрес-асоційоване збільшення системного запалення погіршує настрій та стан тривоги у вагітних, скоріше за все, діє за принципом прямого зв'язку, що ще більше посилює стрес і системне запалення, впливаючи на ментальне здоров'я вагітних жінок.

У нормальних умовах моноцити виробляють низькі концентрації прозапальних цитокінів, зокрема ІFN- α , ІЛ-12 і ІЛ-18. Водночас вагітність характеризується зміною, яка зни-

жує частку NK1 (IL-18R1) клітин у кровообігу. NK1-клітини слабо стимулюються низькими концентраціями ІЛ-18, що призводить до низького синтезу ІFN- γ , що в результаті призводить до збільшення кількості децидуальних макрофагів M2 і зменшення прозапальних змін характерних для другого і третього триместрів здорової вагітності. В умовах хронічного стресу моноцити активуються з більшою швидкістю, що призводить до підвищення синтезу прозапальних цитокінів, у тому числі ІЛ-18. Підвищені концентрації ІЛ-18 активують NK1-клітини з більшою швидкістю, ніж у здорових умовах, що призводить до підвищення продукції ІFN- γ , що може сприяти зсуву в бік M1 у децидуальній оболонці. Коли моноцити вагітних стимулюються в присутності ІFN- γ , прозапальна реакція посилюється, що призводить до ще вищих концентрацій прозапальних цитокінів, що може зумовлювати прозапальну упередженість в осіб із хронічним стресом.

Порушення нейроендокринної регуляції в ланці «гіпоталамус–гіпофіз–наднирники» (НРА) є ще одним механізмом, через який хронічний стрес посилює системне запалення [4,10]. В умовах гострого стресу наднирники виділяють глюкокортикоїди (ГК), зокрема кортизол, які, діючи через свої рецептори, інгібують запальні процеси та взаємодіють з ядерним фактором карра-В-комплексу. В умовах хронічного стресу рецептори ГК можуть ставати резистентними до ГК. Така резистентність може посилювати запальні реакції на стрес і, як наслідок, призводити до порушення функціонування ланки НРА за рахунок від'ємного зворотного зв'язку ГК.

Крім того, саме по собі збільшення запалення може викликати резистентність до ГК, сприяючи циклу прямого зв'язку між хронічним стресом, резистентністю до ГК і запаленням. Отже, тривалий вплив стресу може зумовлювати системні зміни у вагітних, у яких також можуть спостерігатися нейроендокринні зміни, характерні для самої вагітності.

З прогресуванням вагітності посилюється синтез плацентарних ГК, хоча більшість залишається не активною, за рахунок зв'язування з їхнім білком CRH-бр. Під кінець другого і на початку третього триместру вагітності концентрація CRH-бр знижується, що призводить до підвищення рівня вільних і активних ГК. Отже, високий рівень активного ГК сприяє збільшеному синтезу адренкортикотропного

гормону гіпофізом і відповідно збільшеним синтезом кортизолу.

Наприкінці третього триместру вагітності зростає вміст вільного кортизолу та значно знижується CRH-bp, що призводить до гіперкортизолемії. Такі зміни можуть бути пов'язані зі зменшенням негативного зворотного зв'язку ГК, що підтверджено результатами тестування на пригнічення дексаметазону.

На сьогодні лише в одному дослідженні оцінено чутливість ГК-рецепторів на рівні рецепторів під час вагітності за допомогою аналізів *ex vivo* і виявлено зменшення чутливості ГК-рецепторів у пізні терміни вагітності [4].

Стрес-асоційоване порушення концентрації ГК та нейроендокринної регуляції в ланці НРА негативно впливає на плід, особливо на структуру мозку та його розвиток, що ще більше акцентує увагу на необхідності усунення стресу під час вагітності.

Пренатальний стрес і підвищені рівні системного запалення підвищують ризик таких акушерських ускладнень, як прееклампсія та передчасні пологи, які, своєю чергою, призводять до збільшення показників перинатальної захворюваності та смертності [3].

Наприклад, розвиток депресії під час вагітності асоціюється з невиношуванням і погіршенням нейроповедінкових показників у недоношених новонароджених та підвищенням концентрації кортизолу після стресового впливу в перший рік життя немовлят. Пренатальні рівні імунних маркерів та рівні кортизолу в третьому триместрі вагітності пов'язані з реактивністю кортизолу в немовлят віком 1 року, що підкреслює важливу роль антенатальних імунних і стресових процесів у розвитку немовлят.

Стрес та психопатологія під час вагітності можуть викликати зміни в епігенетичних механізмах плода, а це призводить до збільшеної вразливості до психопатології та інших негативних наслідків для здоров'я нащадків. Наприклад, вплив голоду під час вагітності пов'язаний зі зменшеним метилюванням ДНК інсуліноподібного фактора росту II (IGF2) у нащадків та змінами в метилюванні ДНК. Негативні наслідки стресу під час вагітності також можуть мати трансгенераційні наслідки, оскільки у внуків жінок, які стали жертвами насильства під час вагітності, спостерігається змінене метилювання ДНК у ділянках, пов'язаних із регулюванням системи кровообігу. Психопатологія перед вагітністю також може впливати на результати

як вагітності, так і на майбутнє покоління; дослідження показують, що в жінок із депресією в анамнезі (але не під час вагітності) виявлено підвищені рівні імунних маркерів IL-8, VEGF і MCP-1 у третьому триместрі вагітності, а в їхніх дітей спостерігаються змінені нейроповедінкові реакції порівняно з жінками без депресії в анамнезі. Отже, потреба в кращому розумінні взаємозв'язків між запаленням, впливом стресу/травми, а також розладами настрою та тривожними розладами під час вагітності є важливою для благополуччя як вагітної жінки, так і її нащадків.

Існує обмежена кількість досліджень, у яких вивчено зв'язок між тривалістю життя і/або поточним стресом і/або травмою, особливо в період вагітності. В одному з проведених досліджень М.Е. Coussons-Read та співавт. виявлено, що підвищений рівень поточного стресу в житті корелює з підвищенням концентрації IL-6 та прозапального цитокіна TFN- α , а також зі зниженням концентрації протизапального цитокіна IL-10 з урахуванням расової приналежності [6]. Ці результати підтверджено в групі переважно білого населення, де поточний стрес у житті асоціюється з підвищеними рівнями IL-6 на ранніх і пізніх термінах вагітності, а також зі зменшенням рівнів IL-10 на ранніх термінах вагітності. Рівень стресу в другому триместрі вагітності та недостатня соціальна підтримка в третьому триместрі передбачають підвищення концентрації СРБ у третьому триместрі вагітності. Вищі рівні стресу протягом усієї вагітності пов'язані зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів, стимульованих лімфоцитами, в організмі в третьому триместрі вагітності.

Для підтвердження зв'язку між стресом і підвищеним рівнем запалення під час вагітності проведено дослідження, у якому виявлено, що підвищений рівень культури, взаємопов'язаний зі стресорами, пов'язаними з належністю до етнічної меншини, асоціюється з підвищеною концентрацією IL-6 протягом усього періоду вагітності в американок мексиканського походження. Слід зауважити, що латиноамериканські жінки зазвичай демонструють більш сприятливі результати вагітності порівняно з іншими групами, незважаючи на нижчий соціально-економічний статус (так званий «латинський парадокс»); проте ця перевага зменшується зі збільшенням тривалості перебування в США, можливо, через стрес акультурації [6].

Крім того, у темношкірих вагітних жінок, які протягом життя підпадали під расову дискримінацію, виявлено вищі концентрації IL-6 та IL-4 у другому триместрі порівняно з темношкірими вагітними жінками, які не повідомляли про расову дискримінацію. Навпаки, у дослідженні за участю темношкірих і білих вагітних жінок відзначено, що вагітність не впливає на концентрацію IL-6 після гострого стресора; темношкірі вагітні та невагітні жінки проявляють інтенсивніші реакції IL-6 на TSSST порівняно з білими жінками, і сам факт вагітності не впливає на спостережувані реакції IL-6. Проте це дослідження спрямовано на чутливість IL-6 до гострого стресу, і, наскільки нам відомо, не проведено дослідження, у якому б порівнювали вплив хронічного стресу на запалення вагітних і невагітних жінок [19].

Окрім загального життєвого стресу, на рівень запалення під час вагітності також можуть впливати попередні травми. В одному дослідженні відзначено, що наявність травм пов'язана зі збільшенням концентрації TFN- α , але не IL-6, у другому та третьому триместрах вагітності. Слід зазначити, що вплив травм оцінений категоріально (наявність або відсутність травм), а не кількісно, і менше ніж у 40% учасників дослідження відповідав критерію «травма», а це може означати, що потужності цього дослідження не достатні для виявлення зв'язків між попередніми травмами та концентраціями IL-6.

Схоже дослідження також вказує, що в жінок, які стали жертвами насильства з боку інтимного партнера (НДВ), спостерігається стримане збільшення рівня IL-6 між другим і третім триместрами порівняно з тими, хто не піддавався НДВ. Важливо відзначити, що зміни в рівні IL-6 варіюються залежно від ступеня впливу НДВ, але в дослідженні враховано лише 35 з 171 жінок, які пережили НДВ, і не враховано факторів, такі як тяжкість, частота і тривалість НДВ, які можуть суттєво впливати на рівень запалення під час вагітності [19].

У жодному з вищезазначених досліджень не вивчена роль дитячої травми в запаленні під час вагітності, яке, як вважається, має особливо сильний вплив як на запалення, так і на психопатологію в дорослому віці, частково через епігенетичні зміни генів, що беруть участь у системах, які реагують на стрес, таких як ланка НРА [14]. В одному дослідженні, в якому основну увагу приділено впливу дитячої травми,

показано, що сексуальне насильство або фізичне знуцання в дитинстві не пов'язане з концентрацією СРБ під час вагітності, але СРБ пов'язаний із фізичним насильством у дитинстві, емоційним насильством та емоційним знуцанням. Хоча прямий зв'язок між типами дитячих травм і концентраціями IL-6 або TNF- α не виявлений, індекс маси тіла (ІМТ) до вагітності дійсно виступає посередником у зв'язку між фізичним насильством та концентраціями IL-6. ІМТ також виступає посередником у зв'язку між фізичним насильством і концентрацією СРБ, припускаючи, що фізичне насильство в дитинстві може підвищувати ймовірність вищого ІМТ у дорослому віці, що може посилювати запалення під час вагітності. З іншого боку, дослідження за участю вагітних латиноамериканських підлітків свідчить, що фізичне, сексуальне або емоційне насильство в дитинстві не пов'язане з концентрацією IL-6 або СРБ у другому або третьому триместрах вагітності [14,18].

На сьогодні проведені дослідження в цілому свідчать, що вплив стресу та травми підвищує ризик посилення запалення у вагітних жінок і навіть впливає на експресію імунних генів за два-шість років після завершення вагітності [18]. Це взаємозв'язок може бути обумовлений стійкістю до ГК. Одне з досліджень, присвячених хронічному стресу, рівням кортизолу та запаленню, показує, що вагітні жінки з високим ризиком хронічного стресу (наприклад, жінки з менших етнічних груп або з низьким доходом) мають підвищену концентрацію кортизолу порівняно з жінками з низьким рівнем ризику. Однак рівні кортизолу у високо ризиковій групі не супроводжуються зниженням запалення. Зокрема, у жінок із низьким ризиком спостерігається негативний зв'язок між середньою концентрацією кортизолу та рівнем протизапальних цитокінів, тоді як цей негативний зв'язок відсутній у жінок із високим ризиком. Для повного розуміння ролі стійкості до ГК як механізму, що лежить в основі посилення запалення у вагітних жінок, які мають високий рівень стресу і/або травми, необхідні додаткові дослідження.

Навіть при тому, що існуючі на сьогодні дослідження вказують на вплив стресу і/або травми на виникнення запалення під час вагітності, зв'язок між психопатологією, пов'язаною зі стресом, та запаленням у період вагітності залишається менш очевидним. Більшість наявних досліджень фокусуються на аналізі взаємозв'яз-

ку між психопатологією та запаленням під час вагітності, спрямовуючи увагу на питання, чи існує зв'язок між рівнями запалення та проявами психопатології, а також на обернену динаміку цього взаємозв'язку.

Навпаки, в інших дослідженнях не виявлено зв'язку між певними прозапальними цитокінами і симптомами депресії та тривоги [18]. Наприклад, у групі фінських жінок IL-6 та TNF- α не встановлено зв'язку ані з симптомами депресії та загальною тривогою, ані з симптомами тривоги, пов'язаними з вагітністю в другому триместрі, хоча симптоми демонстрували взаємозв'язок з іншими цитокінами, такими як IL-9, IL-12 та IL-13. В іншому дослідженні серед чорношкірих жінок із різним соціально-економічним статусом показники депресії не корелювали з C-реактивним білком (СРБ), але були пов'язані з концентрацією IL-6, проте лише в жінок із нижчим ІМТ [17]. Відсутність взаємозв'язку між рівнем депресивних симптомів і концентрацією IL-6 у жінок із вищим ІМТ може бути пов'язана з ефектом стелі через вищий ІМТ, що призводить до посилення запалення. Крім того, сексуальне, емоційне і фізичне насильство в дитинстві взаємодіє з депресією, що передбачає вищі концентрації IL-6 у другому триместрі в латиноамериканських підлітків. Вагітні жінки з більш вираженими симптомами депресії також можуть проявляти сенсibiliзацію до імунних проблем, оскільки дослідження за участю 22 вагітних показує, що в жінок із найвищими показниками депресії спостерігаються вищі концентрації прозапального фактора, який інгібує міграцію макрофагів, ніж у жінок із найменшими показниками депресії, починаючи з 1-го тижня після отримання вакцини від грипу.

Психопатологія під час вагітності може впливати на експресію траєкторій цитокінів протягом усього періоду вагітності. У дослідженні за участю передусім жінок із числа меншинств ті, хто страждає від депресії, мають підвищені концентрації IL-6 у третьому триместрі вагітності і показують зростання концентрацій IL-6 протягом усього періоду вагітності. У жінок, які не мають депресії, відзначається зменшення рівня IL-6 під час вагітності. Аналогічна взаємодія між симптомами та концентрацією IL-6 виявлена також у тривожних жінок, у яких спостерігається підвищення концентрації IL-6 у третьому триместрі вагітності і збільшення цієї концентрації протягом усього періоду вагітності, тоді як у менш тривожних жінок відзначається

зниження рівня IL-6 протягом усього періоду вагітності. Важливо відзначити, що відносно незначна кількість учасників цього дослідження підтвердила клінічно значущі симптоми тривоги чи депресії [5]. Ці ефекти можуть бути більш вираженими у вибірках із вищим рівнем психопатології.

У загальному, обмежена існуюча література вказує, що стрес і/або травма, а також депресія можуть впливати на запалення під час вагітності. Однак двозначний характер деяких досліджень і відмінності у вимірюваних імунних маркерах підкреслюють необхідність майбутніх потужних та продовжених досліджень для усунення залишених критичних прогалин у знаннях. Потрібна додаткова робота для кращого розуміння взаємозв'язку між психіатричними симптомами та запаленням під час вагітності, особливо з урахуванням існуючих даних, що свідчать про підвищений ризик психопатології під час вагітності. Крім того, більшість досліджень, що вивчають зв'язок між психічними симптомами та запаленням під час вагітності, зосереджені на симптомах депресії, а лише в деяких дослідженнях враховані симптоми тривоги. Жодні відомі дослідження не вивчали зв'язок між запаленням та розладами, пов'язаними зі страхом, такими як ПТСР, у вагітних, незважаючи на докази зв'язку між запаленням та симптомами ПТСР у невагітних [5]. Це суттєва прогалина, яку слід усунути, оскільки попередні дослідження показують, що вагітні також піддаються підвищеному ризику ПТСР та збільшеному психофізіологічному збудженню.

Нарешті, важливо краще зрозуміти, як стрес і негаразди під час вагітності, а також стрес-асоційована психопатологія впливають на запалення через зміни в поведінці, наприклад, у харчуванні та сні. Ще однією обмеженістю існуючих досліджень, які характеризують вплив стресу/травми та психопатології на запалення під час вагітності, особливо тих, які пов'язані з впливом травми, є вибірки, які пережили відносно мало травматичних подій протягом життя, у тому числі дитячих травм, що можуть створювати непропорційний ризик несприятливих наслідків для здоров'я в зрілому віці. Особливо важливо зрозуміти взаємозв'язок між впливом стресу/травми та запаленням під час вагітності для усунення нерівності в здоров'ї, пов'язаної з несприятливими наслідками для здоров'я, пов'язаними з вагітністю, які можуть викликати посилення системного запалення. Наприклад,

чорношкірі жінки непропорційно страждають від передчасних пологів і прееклампсії, навіть з урахуванням освіти та соціально-економічного статусу [8,11].

Важливо відзначити, що темношкірі жінки мають вищу концентрацію ІЛ-6 у другому і третьому триместрах вагітності порівняно з жінками нечорного кольору шкіри. Крім того, у темношкірих жінок спостерігається більше викидів ІЛ-6 у відповідь на стимуляцію лейкоцитів ліпополісахаридів (ЛПС) під час вагітності, а також вища стійкість до ГК порівняно з білими жінками [8].

Нерівність у здоров'ї, з якою стикаються темношкірі вагітні, обумовлена не самою темношкірою расою, а високим рівнем стресу та травм, а також досвідом расизму. Темношкірі жінки піддаються непропорційно великій кількості травм, а також впливу расизму на системному рівні та індивідуальної расової дискримінації. Важливо відзначити, що расизм пов'язаний із поганими результатами вагітності, такими як передчасні пологи. Расову дискримінацію можна розглядати як хронічний та непередбачуваний стресор, і, отже, вона може підвищувати ймовірність хронічного та системного запалення в темношкірих. Якщо, як передбачається, вагітні більш чутливі до імунних загроз, можливо, у темношкірих вагітних спостерігаються сильніші запальні реакції на хронічну расову дискримінацію, ніж коли вони невагітні. Темношкірі вагітні також можуть піддаватися більшій расовій дискримінації під час вагітності через дискримінацію в системі охорони здоров'я, зокрема, в отриманні передпологової допомоги [9]. У сукупності цілком можливо, що расизм може бути причиною нерівності в здоров'ї при передчасних пологах за рахунок посилення запалення. Отже, краще розуміння

впливу стресу і травм на запалення під час вагітності має вирішальне значення для розв'язання проблеми нерівності в здоров'ї під час вагітності, з якою стикаються темношкірі люди, і для надання інформованих стратегій втручання для полегшення пренатального ризику та ризику, що передається з покоління в покоління.

Висновки

Отже, більшість існуючих досліджень взаємозв'язку між стресом/травмою, тривожними розладами і ПТСР, а також запаленням у вагітних є поперечними і, отже, не можуть встановити напрямок взаємозв'язку. Деякі дослідження показують, що збільшене запалення призводить до посилення тривоги чи депресії, тоді як інші передбачають, що підвищений настрій або симптоми тривоги змінюють запалення. Хоча неможливо безпосередньо маніпулювати впливом стресу/травми та функціонуванням імунної системи у вагітних, майбутні дослідження можуть бути спрямовані на симптоми настрою, тривоги та ПТСР до і після отримання вагітною лікувань, які впливають на імунну систему. Загалом, дослідження взаємозв'язків між стресом/травмою, запаленням, настроєм, тривогою та симптомами ПТСР можуть допомогти розкрити широкий спектр функціонування імунної системи, який спостерігається у вагітних, і визначити осіб, які найбільш схильні до ризику несприятливих впливів на здоров'я протягом усього періоду вагітності. Це дослідження може сприяти ранньому виявленню вагітних жінок із підвищеним ризиком аномально високого рівня запалення, що дасть змогу забезпечити профілактичну та лікувальну допомогу для підвищення ймовірності здорової вагітності та народження здорового покоління.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L et al. (2005). Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 123: 46–51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.02.022.
2. Brown MB, von Chamier M, Allam AB, Reyes L. (2014). M1/M2 macrophage polarity in normal and complicated pregnancy. *Front Immunol.* 5: 606. doi: 10.3389/fimmu.2014.00606.
3. Cao-Lei L, Laplante DP, King S. (2016). Prenatal maternal stress and epigenetics: review of the human research. *Current Molecular Biology Rep.* 2: 16–25. doi: 10.1007/s40610-016-0030-x.
4. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. (2016). Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol.* 99: 67–78. doi: 10.1189/jlb.3MR0615-272RR.
5. Corwin EJ, Guo Y, Pajer K, Lowe N, McCarthy D, Schmiege S et al. (2013). Immune dysregulation and glucocorticoid resistance in minority and low-income pregnant women. *Psychoneuroendocrinology.* 38: 1786–1796. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.015.
6. Coussons-Read ME, Okun ML, Schmitt MP, Giese S. (2005). Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosom Med.* 67: 625–631. doi: 10.1097/01.psy.0000170331.74960.ad.

7. Deems NP, Leuner B. (2020). Pregnancy, postpartum and parity: Resilience and vulnerability in brain health and disease. *Front Neuroendocrinol.* 57: 100820. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100820.
8. Dolsen MR, Crosswell AD, Prather AA. (2019). Links between stress, sleep, and inflammation: are there sex differences? *Curr Psychiatry Rep.* 21: 8. doi: 10.1007/s11920-019-0993-4.
9. Gluck RL, Hartzell GE, Dixon HD, Michopoulos V, Powers A, Stevens JS et al. (2021). Trauma exposure and stress-related disorders in a large, urban, predominantly African-American, female sample. *Arch Womens Ment Health.* 24: 893–901. doi: 10.1007/s00737-021-01141-4.
10. Ho JT, Lewis JG, O'Loughlin P, Bagley CJ, Romero R, Dekker GA et al. (2007). Reduced maternal corticosteroid-binding globulin and cortisol levels in pre-eclampsia and gamete recipient pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 66: 869–877. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02826.x.
11. Michopoulos V, Norrholm SD, Jovanovic T. (2015). Diagnostic biomarkers for posttraumatic stress disorder: promising horizons from translational neuroscience research. *Biol Psychiatry.* 78: 344–353. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.01.005.
12. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. (2016). Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology.* 42: 254. doi: 10.1038/npp.2016.146.
13. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. (2016). Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology.* 42: 254. doi: 10.1038/npp.2016.146.
14. Osborne S, Biaggi A, Hazelgrove K, Preez AD, Nikkheslat N, Sethna V et al. (2022). Increased maternal inflammation and poorer infant neurobehavioural competencies in women with a history of major depressive disorder from the Psychiatry Research and Motherhood – Depression (PRAM-D) study. *Brain Behav Immun.* 99: 223–230. doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.020.
15. Ravi M, Miller AH, Michopoulos V. (2021). The immunology of stress and the impact of inflammation on the brain and behaviour. *BJPsych Advan.* 27: 158–165. doi: 10.1192/bja.2020.82.
16. Ravi M, Miller AH, Michopoulos V. (2021). The immunology of stress and the impact of inflammation on the brain and behaviour. *BJPsych Advan.* 27: 158–165. doi: 10.1192/bja.2020.82.
17. Robertson Blackmore E, Mittal M, Cai X, Moynihan JA, Matthieu MM, O'Connor TG. (2016). Lifetime exposure to intimate partner violence and proinflammatory cytokine levels across the perinatal period. *J Womens Health (Larchmt).* 25: 1004–1013. doi: 10.1089/jwh.2015.5261.
18. Scholaske L, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. (2018). Acculturation and interleukin (IL)-6 concentrations across pregnancy among Mexican-American women. *Brain Behav Immun.* 73: 731–735. doi: 10.1016/j.bbi.2018.08.005.
19. Serpeloni F, Radtke K, de Assis SG, Henning F, Nätt D, Elbert T. (2017). Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry.* 7: e1202. doi: 10.1038/tp.2017.153.
20. You X, Liu J, Xu C, Liu W, Zhu X, Li Y et al. (2014). Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) promotes inflammation in human pregnant myometrium: the evidence of CRH initiating parturition? *J Clin Endocrinol Metab.* 99: E199–208. doi: 10.1210/jc.2013-3366.

Відомості про авторів:

Поладич Ірина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>.

Костенко Ольга Юрївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0003-4384-7861>.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2023 р.; прийнята до друку 08.02.2024 р.