



УДК: 618.56-007.47:092-07-08

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2025.442>

Биохимические маркеры в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности и плацентарной дисфункции: обзор литературы

К.Ш. Махамбетова¹, Э.В. Комличенко², Е.К. Камышанский¹, О.А. Понамарева¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Н.М. Ошахтиева¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

²Институт перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Неблагоприятные исходы беременности, включая преэклампсию, гестационную гипертензию, задержку роста плода (ЗРП) и другие плацентарно-опосредованные осложнения, остаются одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности.

В последние годы активно изучается роль биохимических маркеров как инструментов для раннего выявления патологий беременности. Однако, несмотря на большое количество исследований, использование биохимических маркеров в клинической практике остается ограниченным из-за недостаточной стандартизации, гетерогенности данных и вариабельности прогностической точности.

Цель исследования – изучение значимости различных биохимических маркеров для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности и плацентарной дисфункции.

Материалы и методы: Для проведения литературного обзора были проанализированы опубликованные научные исследования на английском и русском языках, посвященные биохимическим маркерам, применяемым для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности и нарушений функции плаценты. Поиск литературы осуществлялся в базах данных Web of Science, PubMed, Cochrane Library, Scopus, а также анализировались источники отечественной литературы за период с 2014 по 2024 гг.

Результаты: Исследование биохимических маркеров позволяет выявлять плацентарную дисфункцию и прогнозировать осложнения беременности, такие как преэклампсия, гестационная гипертензия и ЗРП.

Наибольшую клиническую значимость имеют PAPP-A и PlGF, снижение которых в первом триместре связано с высоким риском плацентарных нарушений. Соотношение sFlt-1/PlGF демонстрирует высокую прогностическую ценность при преэклампсии, особенно в сочетании с доплерометрией маточных артерий.

Воспалительные маркеры могут отражать эндотелиальную дисфункцию, но их клиническое применение ограничено высокой вариабельностью значений. Основными вызовами остаются стандартизация пороговых значений биомаркеров и универсализация их использования.

Заключение: Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности и плацентарной дисфункции остается сложной задачей из-за отсутствия стандартизированных пороговых значений и гетерогенности факторов риска. Комбинированный подход, включающий ангиогенные и воспалительные маркеры, улучшает точность прогнозирования преэклампсии.

Данный обзор предоставляет актуальные данные о биохимических маркерах, способствуя оптимизации ведения пациенток с высоким риском плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: биохимические маркеры, неблагоприятные исходы беременности, плацентарная дисфункция, преэклампсия, задержка роста плода (ЗРП), маловесный для гестационного возраста плод (МГВ).

Для цитирования: Махамбетова К.Ш., Комличенко Э.В., Камышанский Е.К. и др. Биохимические маркеры в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности и плацентарной дисфункции: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2025;1:41-48.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2025.442>

Biochemical markers in predicting adverse pregnancy outcomes and placental dysfunction: A literature review

K.Sh. Makhambetova¹, E.V. Komlichenko², E.K. Kamyshanskiy¹, O.A. Ponamareva¹,
Zh.T. Amirbekova¹, N.M. Oshakhtieva¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Relevance: Adverse pregnancy outcomes, including preeclampsia, gestational hypertension, fetal growth restriction (FGR), and other placental-mediated complications, remain one of the leading causes of maternal and perinatal mortality.

In recent years, the role of biochemical markers as tools for the early detection of pregnancy pathologies has been actively studied. However, despite many studies, the use of biochemical markers in clinical practice remains limited due to insufficient standardization, heterogeneity of data, and variability in predictive accuracy.

The study aimed to study the significance of various biochemical markers for predicting adverse pregnancy outcomes and placental dysfunction.

Materials and Methods: To conduct a literature review, published scientific studies in English and Russian on biochemical markers used to predict adverse pregnancy outcomes and placental dysfunction were analyzed. The literature search was carried out in the Web of Science, PubMed, Cochrane Library, and Scopus databases, and sources of domestic literature for the period from 2014 to 2024 were analyzed.

Results: The study of biochemical markers allows us to identify placental dysfunction and predict pregnancy complications, such as preeclampsia, gestational hypertension, and FGR.

PAPP-A and PIGF are of greatest clinical importance, the decrease of which in the first trimester is associated with a high risk of placental disorders. The sFlt-1/PIGF ratio demonstrates high prognostic value in preeclampsia, especially when combined with uterine artery Doppler. Inflammatory markers can reflect endothelial dysfunction, but their clinical use is limited by high variability in values. The main challenges remain the standardization of biomarker thresholds and the universalization of their use.

Conclusion: Prediction of adverse pregnancy outcomes and placental dysfunction remains challenging due to the lack of standardized cutoff values and heterogeneity of risk factors. A combined approach including angiogenic and inflammatory markers improves the accuracy of preeclampsia prediction.

This review provides up-to-date data on biochemical markers to help optimize the management of patients at high risk of placental dysfunction.

Keywords: *biochemical markers, adverse pregnancy outcomes, placental dysfunction, preeclampsia, fetal growth restriction, small for gestational age fetus.*

How to cite: Makhambetova KSh, Komlichenko EV, Kamyshansky EK. et al. Biochemical markers in predicting adverse pregnancy outcomes and placental dysfunction: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2025;1:41-48. Russian.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2025.442>

Жүктіліктің қолайман нәтижелерін және плаценталық дисфункцияны болжаудағы биохимиялық маркерлер: әдебиетке шолу

*К.Ш. Махамбетова¹, Э.В. Комличенко², Е.К. Камышанский¹, О.А. Понамарева¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Н.М. Ошахтиева¹*

¹«Қарағанды қаласының медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²Алмазов атындағы Ұлттық медициналық ғылыми орталығының Перинатология және педиатрия институты, Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Жүктіліктің қолайсыз нәтижелері, соның ішінде преэклампсия, гестациялық гипертензия, ұрықтың өсуін шектеу және басқа плацентарлы асқынулар ана мен перинаталдық өлімнің негізгі себептерінің бірі болып қала береді.

Соңғы жылдары жүктілік патологиясын ерте анықтау құралдары ретінде биохимиялық маркерлердің рөлі белсенді түрде зерттелуде, дегенмен, көптеген зерттеулерге қарамастан, клиникалық тәжірибеде биохимиялық маркерлерді қолдану жеткіліксіз стандарттау, деректердің гетерогенділігі салдарынан шектеулі болып қалады және болжау дәлдігінің өзгермелілігі.

Зерттеу мақсаты – жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін және плацентарлы дисфункцияны болжау үшін әртүрлі биохимиялық маркерлердің маңыздылығын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Әдебиетке шолу жасау үшін жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін және плацентарлы дисфункцияны болжау үшін қолданылатын биохимиялық маркерлер бойынша ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған ғылыми зерттеулер талданды. Әдебиеттерді іздеу Web of Science, PubMed, Cochrane Library, Scopus деректер базасында жүргізіліп, 2014-2024 жылдар аралығындағы отандық әдебиет көздеріне талдау жасалды.

Нәтижелері: Биохимиялық маркерлерді зерттеу плацентарлы дисфункцияны анықтауға және преэклампсия, гестациялық гипертензия және ұрықтың өсуін шектеу сияқты жүктілік асқынуларын болжауға мүмкіндік береді.

PAPP-A және PIGF ең үлкен клиникалық мәнге ие, олардың бірінші триместрде төмендеуі плацентарлы бұзылулардың жоғары қаупімен байланысты. sFlt-1/PIGF арақатынасы преэклампсияда, әсіресе жатыр артериясының доплерографиясымен біріктірілгенде жоғары болжамдық мәнді көрсетеді.

Қабыну маркерлері эндотелий дисфункциясын көрсете алады, бірақ олардың клиникалық қолданылуы мәндердің жоғары өзгергіштігімен шектеледі. Негізгі міндеттер биомаркердің шекті мәндерін стандарттау және оларды қолдануды әмбебаптандыру болып қала береді.

Қорытынды: Жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін және плацентарлы дисфункцияны болжау стандартталған шектік мәндердің болмауына және қауіп факторларының гетерогенділігіне байланысты қиын болып қала береді. Ангиогендік және қабыну маркерлерін қамтитын аралас тәсіл преэклампсияны болжау дәлдігін жақсартады.

Бұл шолу плацентарлы дисфункцияның жоғары қаупі бар пациенттерді басқаруды оңтайландыруға көмектесу үшін биохимиялық маркерлер туралы жаңартылған деректерді ұсынады.

Түйінді сөздер: *биохимиялық маркерлер, жүктіліктің қолайсыз нәтижелері, плаценталық дисфункция, преэклампсия, ұрықтың өсуін шектеу, гестациялық жастағы ұрықтың шағын салмағы.*



Введение: Неблагоприятные исходы беременности, включая преэклампсию, гестационную гипертензию, задержку роста плода (ЗРП) и другие плацентарно-опосредованные осложнения, остаются одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности [1]. Плацентарная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе этих состояний, что делает раннюю диагностику и прогнозирование крайне важными для своевременного медицинского вмешательства и улучшения исходов беременности [2].

В последние годы активно изучается роль биохимических маркеров как инструментов для раннего выявления патологий беременности. Наиболее перспективными среди них являются PAPP-A (ассоциированный с беременностью белок плазмы крови А), PlGF (плацентарный фактор роста), sFlt-1 (растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1), альфа-фетопротеин (АФП), β -ХГЧ (бета-хорионический гонадотропин человека), ингибин А, а также показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции (TNF- α , IL-6, D-димер). Изменение их концентрации в сыворотке крови матери может отражать патологические процессы, такие как нарушение ангиогенеза, гипоксия плаценты, воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция [3].

Несмотря на большое количество исследований, использование биохимических маркеров в клинической практике остается ограниченным из-за недостаточной стандартизации, гетерогенности данных и вариабельности прогностической точности. В данной обзорной статье рассмотрены современные исследования, посвященные биохимическим предикторам неблагоприятных исходов беременности, их диагностической ценности и потенциалу интеграции в скрининговые алгоритмы.

Цель исследования – изучение значимости различных биохимических маркеров для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности и плацентарной дисфункции.

Материалы и методы: Для проведения литературного обзора были проанализированы опубликованные научные исследования на английском и русском языках, посвященные биохимическим маркерам, применяемым для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности и нарушений функции плаценты. Поиск литературы осуществлялся в базах данных Web of Science, PubMed, Cochrane Library, Scopus, а также анализировались источники отечественной литературы за период с 2014 по 2024 гг.

Результаты: Включенные публикации были разделены на группы в зависимости от типа неблагоприятных исходов беременности:

Преэклампсия и гестационная гипертензия. Установлено, что дисбаланс продукции ангиогенных факторов, вырабатываемых плацентой и материнским эндотелием, играет ключевую роль в патогенезе гестационной гипертензии. К этим факторам относятся плацентарный фактор роста (PlGF), растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), растворимый эндоглин (sEng), плацентарный белок 13 (PP13) и ассоциированный с беременностью белок плазмы А (PAPP-A) [4].

Одним из биомаркеров, используемых при подозрении на преэклампсию, является PAPP-A – гликопротеиновый белок, который играет важную роль в развитии плаценты и плода. Он широко применяется в скрининге хромосомных аномалий, а его низкие уровни в первом триместре ассоциируются с неблагоприятными исходами беременности. Систематический обзор Morris и др., включавший 175 240 беременностей, выявил значимую связь между низким уровнем PAPP-A и развитием гестационной гипертензии [5]. Его эффективность была подтверждена в исследовании, включавшем 10 110 беременностей [6]. В настоящее время предполагается, что комбинированная

оценка PAPP-A с другими биохимическими маркерами, материнскими факторами риска и доплерометрией может быть использована для раннего скрининга преэклампсии [7].

Согласно исследованиям M.-L. Côté и др., уровень PlGF в первом триместре является более точным предиктором ранней преэклампсии и плацентарно-опосредованных осложнений по сравнению с PAPP-A [8].

В исследовании A.M. Zumaeta и др., включавшем 60 875 беременностей, из которых 1736 (2,9%) завершились развитием преэклампсии, было показано, что комбинированный тест, включающий среднее артериальное давление, индекс пульсации маточных артерий, PlGF и материнские факторы риска, продемонстрировал более высокую чувствительность по сравнению с тестами без PlGF. Добавление PAPP-A в алгоритм скрининга не повысило его диагностическую эффективность, что подтверждает, что PlGF является предпочтительным маркером для скрининга преэклампсии в первом триместре [9].

Исследование A. Charatto и соавт. подтвердило, что концентрации sFlt-1 были значительно связаны с риском развития преэклампсии. Также выявлена связь между уровнем плацентарной щелочной фосфатазы и этим осложнением, тогда как различий в уровнях PlGF между пациентками с преэклампсией и здоровыми женщинами не обнаружено. Эти данные указывают на возможность использования sFlt-1 и щелочной фосфатазы как биомаркеров преэклампсии [10].

Данные исследования PROGNOSIS продемонстрировали, что соотношение sFlt-1/PlGF ≤ 38 позволяет исключить вероятность развития преэклампсии в течение следующей недели с отрицательной прогностической ценностью 99,3% у женщин на сроке менее 37 недель. Этот показатель продемонстрировал лучшую диагностическую точность, чем отдельные биомаркеры [11].

Сниженный уровень β -ХГЧ в раннем триместре свидетельствует об аномальной функции трофобласта и может указывать на риск преэклампсии. Исследования показывают, что β -ХГЧ < 50 МЕ/л увеличивает риск преэклампсии в 4 раза. Исследование R. Wang и др. выявило корреляцию между высоким уровнем β -ХГЧ, окислительным стрессом и гипертонией, вызванной беременностью [12]. Аналогичные результаты были получены R. Elazab и соавт., которые показали, что комбинация TNF- α , β -ХГЧ и липидного профиля может быть полезной для прогнозирования тяжести преэклампсии [13].

Повышенные уровни альфа-фетопротеина (АФП) в первом триместре связаны с ишемической плацентарной болезнью, ЗРП и преждевременными родами. Исследования показывают, что измерение АФП на сроке 11–13 и 19–24 недель может улучшить прогнозирование ранней преэклампсии и других осложнений беременности [14].

Интерферон- γ (INF- γ) играет важную роль в механизмах развития гестационной гипертензии и преэклампсии. Систематический обзор показал, что у женщин с преэклампсией уровни INF- γ были выше, чем у здоровых беременных [15]. Также установлено, что уровень TNF- α у женщин с преэклампсией в 5 раз выше, чем у здоровых беременных, что подчеркивает его роль в патогенезе заболевания [16].

Несколько исследований выявили связь между повышенными уровнями D-димера и развитием преэклампсии в третьем триместре [17]. D-димер значительно выше у женщин с тяжелой формой заболевания, что может указывать на его роль в оценке тяжести преэклампсии и разработке терапевтических стратегий.

Дополнительно в прогнозировании преэклампсии используется ингибин-А — плацентарный белок, регулирующий рост плода. Хотя исследования указывают на связь высоких уровней ингибина-А с риском преэклампсии, его прогностическая чувствительность недостаточно вы-

сока, поэтому его рекомендуется использовать в сочетании с другими маркерами.

Другим антиангиогенным фактором, применяемым в прогнозировании преэклампсии, является sEng (растворимый эндоглин). Высокие уровни sEng коррелируют с тяжестью заболевания, при этом его концентрация у женщин с преэклампсией в 4 раза выше, чем у здоровых беременных. Доказано, что измерение sEng может улучшить диагностику преэклампсии и помочь в раннем выявлении пациенток группы риска [18].

Перспективным биомаркером является фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), уровень которого увеличивается в течение беременности, но у женщин с преэклампсией наблюдается нарушение его динамики [19]. Однако разброс значений GDF-15 ограничивает его применение в качестве единственного прогностического маркера.

Одним из наиболее изученных биомаркеров является плацентарный белок 13 (PP-13), синтезируемый синцитиотрофобластом. Метаанализы подтверждают его потенциальную прогностическую ценность для скрининга преэклампсии [20]. Однако высокая гетерогенность исследований и различия между популяциями ограничивают его использование в клинической практике.

Задержка роста плода (ЗРП) и маловесный для гестационного возраста плод (МГВ). R. Allen и J. Aquilina провели проспективное исследование точности сыровороточных биомаркеров первого триместра в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности, включая гестационную гипертензию и МГВ. В исследовании приняли участие 1045 женщин, прошедших сканирование в первом триместре в Королевской лондонской больнице. Результаты показали, что низкие уровни PIGF и RAPP-A были значительно связаны с риском МГВ, тогда как биомаркеры АФП и β -ХГЧ не продемонстрировали существенной связи с МГВ или гестационной гипертензией [21].

Данные литературы подтверждают, что снижение уровней RAPP-A и PIGF, а также повышение sFlt-1, АФП, β -ХГЧ и маркеров воспаления (интерферон- γ , TNF- α) могут быть связаны с риском ЗРП и МГВ. Однако наиболее значимыми биохимическими маркерами для прогнозирования МГВ являются именно RAPP-A и PIGF [22].

В другом исследовании M.L.E. Hendrix и др. оценивали, могут ли биомаркеры первого триместра улучшить прогнозирование МГВ и других неблагоприятных неонатальных исходов. В ретроспективном когортном исследовании с участием женщин с одноплодными беременностями, наблюдавшихся в Медицинском центре Маастрихтского университета, анализировались уровни β -ХГЧ, RAPP-A, PIGF и sFlt-1 на 11-13-й неделе гестации. Результаты показали, что повышенный уровень sFlt-1 и более высокое соотношение sFlt-1/PIGF ассоциировались с повышенным риском МГВ, а низкий уровень RAPP-A также демонстрировал значимую корреляцию с этим риском [23].

I. Parastefanou и др. также изучали биомаркеры первого триместра для прогнозирования МГВ. Данное исследование, включавшее одну из крупнейших выборок, подтвердило, что плацентарный фактор роста (PIGF) является наиболее точным биохимическим маркером для предсказания МГВ [24].

RAPP-A широко используется для прогнозирования ЗРП и МГВ. Например, A. Boutin и коллеги выявили умеренную корреляцию между уровнями RAPP-A и частотой преэклампсии и МГВ, отметив, что RAPP-A наиболее эффективно используется в сочетании с другими биомаркерами [25]. S. Genc и др. проанализировали влияние экстраемальных значений RAPP-A и β -ХГЧ на неблагоприятные исходы беременности. Они обнаружили значимую корреляцию между низким уровнем RAPP-A и рождением детей с МГВ, а также повышенный риск неблаго-

приятных акушерских исходов при сниженных уровнях β -ХГЧ [26].

Исследования также указывают на потенциальную роль воспалительных маркеров в прогнозировании осложнений беременности. Например, повышение INF- γ в первом триместре может быть связано с риском преэклампсии и ЗРП, что делает его возможным биомаркером этих состояний. Кроме того, измерение уровней IL-10 и INF- γ в первом триместре может рассматриваться как потенциальный метод скрининга на ЗРП, требующий дальнейших исследований [27].

Повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) во время беременности был связан с ЗРП и МГВ. Высокий уровень ЩФ часто сопровождается прерывистым отсутствием диастолического кровотока в пупочной артерии, что указывает на нарушение плацентарной перфузии [28]. Однако в другом исследовании была выявлена лишь слабая связь между уровнями ЩФ на сроке 24–28 недель гестации и МГВ [29].

D-димер рассматривается как потенциальный маркер неблагоприятных акушерских исходов. В одном из исследований его уровень оказался предиктором преждевременных родов, ЗРП, МГВ и макросомии в китайской популяции [30]. Однако повышенные уровни D-димера в антенатальной плазме были связаны с послеродовым кровотечением только при тяжелой преэклампсии, но не с ЗРП [31].

Ранее сообщалось о связи между высоким уровнем ингибина А и ЗРП [32], однако его влияние на массу тела новорожденных оставалось недостаточно изученным. Исследование С.У. Yue и др. показало, что повышенная концентрация ингибина А является независимым фактором риска как макросомии, так и МГВ, что может быть обусловлено снижением плацентарного кровотока и компенсаторной реакцией организма на гипоперфузию плода [33].

В исследовании Z. Alizadeh-Dibazari и др. частота ЗРП в группе с высоким уровнем АФП (18%) была выше, чем в других группах. Когортные исследования также подтверждают, что высокий уровень АФП напрямую коррелирует с риском ЗРП [34]. R. Sharony и соавт. выявили значимую связь между соотношением уровней АФП в сыворотке и амниотической жидкости и развитием ЗРП, что делает этот показатель потенциальным предиктором патологии [35].

Другое исследование С.У. Yue и др. подтвердило, что повышенные уровни АФП могут быть следствием патологических изменений в плаценте и нарушенной перфузии, что, в свою очередь, способствует развитию ЗРП и МГВ [36].

M. Erol Deniz и коллеги не обнаружили статистически значимых различий в уровне эндоглина между группами беременных женщин с ЗРП у плода, независимо от наличия или отсутствия осложнений у матери и плода. Однако женщины с наивысшими значениями эндоглина имели повышенный риск прогрессирования преэклампсии, преждевременных родов (<34 недели) и ЗРП (OR $\geq 3,7$) [37].

Согласно литературному обзору A.R. Albu и др., низкий уровень PP-13 в первом триместре ассоциируется с повышенным риском преждевременных родов у женщин с ЗРП. Однако другие исследования указывают на слабую связь между PP-13 и неблагоприятными исходами беременности, включая ЗРП [38].

Плацентарная дисфункция. Клинические исследования показали, что низкая концентрация RAPP-A в крови матери в первом триместре коррелирует с дисфункцией плаценты. Исследование E. Mesdaghi-Nia и др. установило, что нормальный уровень RAPP-A (>0,8) в I триместре в 85,1% случаев ассоциируется с нормальной толщиной плаценты, тогда как низкий уровень предсказывал утолщение плаценты только в 34,4% случаев [39].

Исследование U. Sovio и др. выявило, что изменение уровней sFlt-1 и PIGF в сыворотке матери между 20 и 28



неделями гестации указывает на плацентарную дисфункцию и может предсказывать спонтанные преждевременные роды у женщин с низким риском [40]. В обзоре Н. Stepan и соавт. соотношение PIGF, sFlt-1 и sFlt-1/PIGF отмечено как полезный инструмент для диагностики и мониторинга плацентарных заболеваний, причем уровень PIGF ≤ 100 пг/мл был сильным прогностическим фактором развития преждевременных родов (чувствительность 81,7%; специфичность 85,3%) [41]. Также предполагается, что sFlt-1 и PIGF могут служить индикаторами функционального резерва и старения плаценты [42].

Поскольку PIGF в первом триместре является более точным предиктором ранней преэклампсии и плацентарно-опосредованных осложнений, чем PAPP-A, его определение позволяет отличить конституционально малый плод от плода группы риска, требующего тщательного наблюдения, что снижает ненужные вмешательства [8, 43].

Повышенный уровень альфа-фетопротеина (АФП) в первом триместре связан с ишемической плацентарной болезнью, ЗРП и преждевременными родами. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки целесообразности включения АФП в существующие алгоритмы раннего выявления ишемической плацентарной болезни [44, 45]. В отличие от второго триместра, высокий уровень АФП в первом триместре не является независимым фактором риска плацентарно-опосредованных осложнений [46].

Плацентарная ишемия и гипоксия стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, интерферон- λ). S.E. Gelber и др. показали, что повышение TNF- α снижает VEGF и другие ангиогенные факторы, что может приводить к дисплазии плаценты [47]. TNF- α также усиливает цитотоксичность NK-клеток, вызывает гибель трофобластов и ухудшает эндотелиальную функцию, повышая проницаемость сосудов и риск тромбоза плаценты, что усугубляет гипоперфузию [48].

Аномально высокий и прогрессирующий рост уровня щелочной фосфатазы может служить маркером плацентарной дисфункции, связанной с неблагоприятными перинатальными исходами. Мониторинг динамики щелочной фосфатазы имеет клиническое значение для прогнозирования плацентарной недостаточности и определения необходимости раннего родоразрешения [49].

A. Novine и коллеги изучали прогностическую роль D-димера при преэклампсии и показали, что он не является предиктором плацентарно-опосредованных осложнений, что подтверждает иммунную, а не гемостатическую природу их возникновения [50].

Ингибин А, вырабатываемый трофобластами плаценты, регулирует дифференцировку эмбрионального имплантата и участвует в формировании плаценты. Его повышение во втором триместре может свидетельствовать о нарушении плацентации на ранних сроках, что впоследствии проявляется клиническими осложнениями, включая ЗРП и преждевременные роды [33].

Обсуждение: Исследование биохимических маркеров позволяет выявлять плацентарную дисфункцию и прогнозировать осложнения беременности, такие как преэклампсия, гестационная гипертензия и ЗРП. Ключевые маркеры — PAPP-A, PIGF, sFlt-1, альфа-фетопротеин, β -ХГЧ, ингибин А, D-димер и воспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, интерферон- γ).

Наибольшую клиническую значимость имеют PAPP-A и PIGF, снижение которых в первом триместре связано с высоким риском плацентарных нарушений. Соотношение sFlt-1/PIGF демонстрирует высокую прогностическую ценность при преэклампсии, особенно в сочетании с доплерометрией маточных артерий.

Воспалительные маркеры могут отражать эндотелиальную дисфункцию, но их клиническое применение ограничено высокой вариабельностью значений. Основными вызовами остаются стандартизация пороговых значений биомаркеров и универсализация их использования.

Будущие исследования должны сосредоточиться на разработке мультифакторных моделей, объединяющих биохимические, доплерометрические и клинические показатели для более точного прогнозирования осложнений беременности.

Заключение: Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности и плацентарной дисфункции остаётся сложной задачей из-за отсутствия стандартизированных пороговых значений и гетерогенности факторов риска. Комбинированный подход, включающий ангиогенные и воспалительные маркеры, улучшает точность прогнозирования преэклампсии.

Данный обзор предоставляет актуальные данные о биохимических маркерах, способствуя оптимизации ведения пациенток с высоким риском плацентарной дисфункции.

Получено/Received/Жіберілді: 03.02.2025

Одобрено/Approved/Мақұлданды: 05.03.2025

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 31.03.2025

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Jeppgaard M, Rasmussen SC, Anhøj J, Krebs L. Winter, spring, summer or fall: temporal patterns in placenta-mediated pregnancy complications—an exploratory analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(5):1991-1998. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07094-6>
2. Cui J, Yang Z, Ma R, He W, Tao H, Li Y, Zhao Y. Placenta-targeted treatment strategies for preeclampsia and fetal growth restriction: an opportunity and major challenge. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(6):1501–1511. <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10739-x>
3. Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond).* 2023 Apr 26;137(8):579-595. <https://doi.org/10.1042/CS20220300>
4. Cerdeira AS, Agrawal S, Staff AC, Redman CW, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *BJOG.* 2018;125(11):1389-1395. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15042>
5. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD, Khan KS. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):253-265. <https://doi.org/10.1002/pd.5001>
6. Cuenca-Gómez D, de Paco Matallana C, Rolle V, Hervás-Marín D, Ruiz-Ruiz MC, Martí-Prats L, Morales-Roselló J. Performance of first-trimester combined screening for preterm pre-eclampsia: findings from cohort of 10,110 pregnancies in Spain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(4):522-530. <https://doi.org/10.1002/uog.26233>

7. Fruscalzo A, Cividino A, Rossetti E, De Seta F, Bertin M, Londero AP, Marchesoni D. First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring. *Sci Rep.* 2020;10(1):5131.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-61538-0>
8. Côté ML, Giguère Y, Forest JC, Audibert F, Johnson JA, Okun N, Guerby P, Ghesquiere L, Bujold E. First-Trimester PIGF and PAPP-A and the Risk of Placenta-Mediated Complications: PREDICTION Prospective Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2024;47(2):102732.
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102732>
9. Zumaeta AM, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11–13 weeks' gestation: Use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400–407.
<https://doi.org/10.1002/uog.21904>
10. Chaparro A, Gaedeche D, Ramírez V, Zuñiga E, Kusanovic JP, Inostroza C, Varas-Godoy M, Silva K, Salomon C, Rice G, Gonzalez PL, Illanes SE. Placental biomarkers and angiogenic factors in oral fluids of patients with preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2016;36(5):476–482.
<https://doi.org/10.1002/pd.4817>
11. Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verloren S. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
12. Wang R, Chen L, Wang X, Liu Y. Association between serum beta-human chorionic gonadotropin and inflammation, oxidative stress in pregnancy-induced hypertension. *Microvasc Res.* 2021;135:104130.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104130>
13. Elazab R, Alkhiary M, Bedairi M, Wageh A. Simultaneous use of tumor necrosis factor, lipid profile, and β -hCG as markers of severity of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2022;72:83–88.
<https://doi.org/10.1007/s13224-021-01527-6>
14. Bredaki FE, Matalliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(4):466–471.
<https://doi.org/10.1002/uog.15818>
15. Yang Y, Su X, Xu W, Zhou R. Interleukin-18 and interferon gamma levels in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(5):504–514.
<https://doi.org/10.1111/aji.12298>
16. Trisnawati E, Nontji W, Tumour SN. Tumour necrosis factor- α (TNF- α) serum levels in preeclampsia pregnant women and pregnant women at risk with preeclampsia. *Enferm Clin.* 2020;30(Pt 1):27–30.
<https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.07.021>
17. Rodríguez-Peña Y, Ibáñez-Pinilla M. Elevated levels of D-dimer tested by immunoturbidimetry are associated with the extent of severity of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(2):241–247.
<https://doi.org/10.1002/ijgo.13163>
18. Margioulas-Siarkou G, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Kalogiannidis I, Dagklis T, Koiou K, Prapas N, Prapas Y. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:366–381.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.024>
19. Cruickshank T, MacDonald TM, Walker SP, Middleton AL, Wilson M, O'Shea JE, Dane KM, Kalafat E, Da Silva Costa F. Circulating growth differentiation factor 15 is increased preceding preeclampsia diagnosis: implications as a disease biomarker. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e020302.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020302>
20. Wu Y, Liu Y, Ding Y. Predictive performance of placental protein 13 for screening preeclampsia in the first trimester: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 19;8:756383.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.756383>
21. Allen R, Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:2789–2806.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344967>
22. Górczewski W, Górecka J, Massalska-Wolska M, Staśkiewicz M, Borowski D, Huras H, Rybak-Krzyszowska M. Role of first trimester screening biochemical markers to predict hypertensive pregnancy disorders and SGA neonates – a narrative review. *Healthcare (Basel).* 2023;11(17):2454.
<https://doi.org/10.3390/healthcare11172454>
23. Hendrix MLE, Bons JAP, Snellings RRG, Bekers O, van Kuijk SMJ, Spaanderman MEA, Al-Nasiry S. Can fetal growth velocity and first trimester maternal biomarkers improve the prediction of small-for-gestational age and adverse neonatal outcome? *Fetal Diagn Ther.* 2019;46:274–284.
<https://doi.org/10.1159/000495778>
24. Papastefanou I, Wright D, Lolos M, Anampousi K, Mamalis M, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from maternal characteristics, serum pregnancy-associated plasma protein-A and placental growth factor at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57:392–400.
<https://doi.org/10.1002/uog.22104>
25. Boutin A, Gasse C, Demers S, Blanchet G, Giguère Y, Bujold E. Does low PAPP-A predict adverse placenta-mediated outcomes in a low-risk nulliparous population? The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40:663–668.
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.12.012>
26. Genc S, Ozer H, Emeklioglu CN, Cingillioglu B, Sahin O, Akturk E, Sirinoglu HA, Basaran N, Mihmanli V. Relationship between extreme values of first trimester maternal pregnancy associated plasma Protein-A, free- β -human chorionic gonadotropin, nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(3):433–440.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.03.008>
27. Vafaei H, Faraji S, Ahmadi M, Tabei SMB, Fereidoni S, Shiravani Z, Hosseini SN, Asadi N, Kasraeian M, Faraji A, Abbasi O, Gharesi-Fard B. Alteration in IFN- γ and CCL2 serum levels at first trimester of pregnancy contribute to development of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023;62(1):71–76.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.09.005>



28. McErlean S, King C. Does an abnormally elevated maternal alkaline phosphatase pose problems for the fetus? *BMJ Case Rep.* 2019;12(4):e229109.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229109>
29. Lambers D, Schadler B, Devaiah G, Thomas M. Alkaline phosphatase levels in pregnancy and its association with birth weight: prospective cohort [03O]. *Obstet Gynecol.* 2020;135:157S.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000665648.14827.87>
30. Yuan X, Gao Y, Zhang M, Long W, Liu J, Wang H, Yu B, Xu J. Association of maternal D-dimer level in late pregnancy with birth outcomes in a Chinese cohort. *Clin Chim Acta.* 2020;501:258-263.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.048>
31. Shao H, Gao S, Dai D, Wu X, Wang J, Han Y, Cheng Q, Zhu C. The association of antenatal D-dimer and fibrinogen with postpartum hemorrhage and intrauterine growth restriction in preeclampsia. *BMC Pregn Childbirth.* 2021;21(1):605.
<https://doi.org/10.1186/s12884-021-04082-z>
32. Shen Z, Cai LY, Suprpto IS, Shenoy P, Zhou X. Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1290-1296.
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01523.x>
33. Yue CY, Zhang CY, Ni YH, Ying CM. Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome? *PLoS One.* 2020;15(5):e0232634.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232634>
34. Alizadeh-Dibazari Z, Alizadeh-Ghodszi Z, Fathnezhad-Kazemi A. Association between serum markers used in the routine prenatal screening with pregnancy outcomes: A cohort study. *J Obstet Gynaecol India.* 2022;72(Suppl 1):6-18.
<https://doi.org/10.1007/s13224-021-01508-8>
35. Sharony R, Dayan D, Kidron D, Manor M, Berkovitz A, Biron-Shental T, Maymon R. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications? *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):767-770.
<https://doi.org/10.1007/s00404-015-3905-9>
36. Yue CY, Zhang CY, Ying CM. Serum markers in quadruple screening associated with adverse pregnancy outcomes: A case-control study in China. *Clin Chim Acta.* 2020;511:278-281.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.10.029>
37. Deniz ME, Deniz A, Mendilcioglu I, Sanhal CY, Ozdem S, Kucukcetin IO, Kandemir H. Serial measurement of soluble endoglin for risk assessment at the diagnosis of fetal growth restriction. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e14840.
<https://doi.org/10.1111/ijcp.14840>
38. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2014;7(2):165-171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408721/>
39. Mesdaghi-Nia E, Behrashi M, Saeidi A, Abedzadeh Kalahroodi M, Sehat M. Association between PAPP-A and placental thickness. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(6):421-426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525326/>
40. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Maternal serum levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor at 20 and 28 weeks of gestational age and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229:164.e1-164.e18.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.004>
41. Stepan H, Galindo A, Hund M, Surbek D, Verlohren S. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):168-180.
<https://doi.org/10.1002/uog.24898>
42. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S9.e1-S9.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.003>
43. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Gynspan D, Hutcheon JA, Senger C, Burke O, Chan Y, Harding JE, Yockell-Lelièvre J, Hu Y, Chappell LC, Griffin MJ, Shennan AH, Magee LA, Gruslin A, von Dadelszen P. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta.* 2016;42:1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.010>
44. Dinglas C, Afsar N, Cochrane E, Davis J, Kim S, Akerman M, Wells M, Chavez M, Herrera K, Heo H, Vintzileos A. First-trimester maternal serum alpha fetoprotein is associated with ischemic placental disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):499.e1-499.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1264>
45. Hu JL, Zhang YJ, Zhang JM, Zhu S, Li DM, Yin YF, Su J, Chan Y, He J, Cao YJ, Zhu BS. Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):73-78.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11.007>
46. Melamed N, Okun N, Huang T, Mei-Dan E, Aviram A, Allen M, Abdulaziz KE, McDonald SD, Murray-Davis B, Ray JG, Barrett J, Kingdom J, Berger H. Maternal first-trimester alpha-fetoprotein and placenta-mediated pregnancy complications. *Hypertension.* 2023;80(11):2415-2424.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21568>
47. Dai F, Hu M, Zhang Y, Zhang X, Wang L, Li J, Sun Y, Chen X, Huang W, Zhou J. TNF- α /anti-TNF- α drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Rev Mol Med.* 2022;24:e26.
<https://doi.org/10.1017/erm.2022.18>
48. Gelber SE, Brent E, Redecha P, Tannenbaum S, Blockade N, Suzuki H, Bu S, Holers VM, Roopenian D, Salmon JE. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency. *J Immunol.* 2015;195(3):1129-1138.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500325>
49. Arora E, Juron T, Fuks A, Salafia C. Extreme elevation of alkaline phosphatase in a pregnancy complicated by uncontrolled chronic hypertension and its association with placental pathology. *J Endocrinol Metab.* 2022;12(1):49-52.
<https://doi.org/10.14740/jem789>
50. Hovine A, Chauleur C, Gault C, Rancon F, Gris JC, Tardy B, Giraud A, Raia-Barjat T. Serum D-dimer is not predictive of placenta-mediated complications in pregnancy at high risk: The multicentric prospective cohort AngioPred study. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1115622.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1115622>

Информация об авторах:

Махамбетова К.Ш. (корреспондирующий автор) – докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87753507417, e-mail: kamila-m09@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4789-5872>

Комличенко Э.В. – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Институт перинатологии и педиатрии «Национальный медицинский научный центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация, тел. 8(812)7025191, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>

Камышанский Е.К. – PhD, ассоциированный профессор, заведующий патологоанатомическим блоком клиники НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87089158651, e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

Понамарева О.А. – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой биомедицины НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87075714620, e-mail: ponamareva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0222-5794>

Амирбекова Ж.Т. – PhD, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

Ошахтиева Н.М. – докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87053889699, e-mail: oshahtieva_n@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Махамбетова К.Ш., Камышанский Е.К., Комличенко Э.В., Понамарева О.А., Амирбекова Ж.Т., Ошахтиева Н.М.

Проведение исследования – Махамбетова К.Ш., Камышанский Е.К., Комличенко Э.В.

Валидация результатов – Махамбетова К.Ш., Амирбекова Ж.Т., Ошахтиева Н.М.

Написание черновика рукописи – Махамбетова К.Ш., Понамарева О.А., Ошахтиева Н.М.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

K.Sh. Makhambetova (corresponding author) – 3rd-year PhD student in Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77753507417, e-mail: kamila-m09@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4789-5872>;

E.V. Komlichenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, tel. 8(812)7025191, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>;

E.K. Kamyshanskiy – PhD, associate professor, head of the Pathology unit, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77089158651, e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>;

O.A. Ponamareva – candidate of medical science, associate professor, head of the department of biomedicine, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77075714620, e-mail: ponamareva@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0222-5794>;

Zh. T. Amirbekova – PhD, associate professor of the obstetrics, gynecology, and perinatology department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>;

N.M. Oshakhtieva – 3rd-year PhD student in Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77053889699, e-mail: oshahtieva_n@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>.

Authors' Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – K.Sh. Makhambetova, E.K. Kamyshanskiy, E.V. Komlichenko, O.A. Ponamareva, Zh.T. Amirbekova, N.M. Oshakhtieva,

Investigation – K.Sh. Makhambetova, E.K. Kamyshanskiy, E.V. Komlichenko

Validation – Zh.T. Amirbekova, N.M. Oshakhtieva

Writing – Original Draft Preparation – K.Sh. Makhambetova, O.A. Ponamareva, N.M. Oshakhtieva

Funding: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.