

УДК 618.3-06:616.153.96

ИЗУЧЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**Ахушкова Л.М., Булах Н.А., Москаленко Н.П., Сухарев А.Е., Николаев А.А.**
*ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Астрахань, e-mail:chimnik@mail.ru*

С-реактивный протеин (СРП) является крупным пентамером с мол. массой от 1100 до 1400 кД, способствует активации естественных киллеров, Т-лимфоцитов и полиморфноядерных нейтрофилов, участвует в реакциях преципитации, агглютинации, набухания бактерицидной капсулы, фагоцитоза и связывания комплемента. В норме в сыворотке крови СРП определяется в пределах от 0 до 10 мг/л. Воспаление или острое повреждение тканей приводит к тысячекратному увеличению концентрации СРП. Содержание СРП в сыворотке крови женщин с беременностью, осложнённой поздним токсикозом, в 3–10 раз выше, чем в контрольной группе женщин с нормально развивающейся беременностью, соответственно, 70–220 и 20 мг/л. Способность СРП связывать ацетилхолин может способствовать развитию гипертензии при эклампсии, а блокирование фактора агрегации тромбоцитов предполагает наличие у этого острофазового белка антикоагулянтной функции. В обзоре приводятся данные о других свойствах СРП.

Ключевые слова: С-реактивный протеин, беременность, преэклампсия**STUDY OF C – REACTIVE PROTEIN IN PREGNANCY****Achuschkova L.M., Bulakh N.A., Moskalenko N.P., Sukharev A.E., Nikolaev A.A.**
Astrakhan State medical Academy Ministry of health of Russia, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru

C-reactive protein (CRP) is a major пентамером mol. weighing from 1100 to 1400 kD, contributes to the activation of natural killer cells, T lymphocytes and polymorphonuclear neutrophils, participates in precipitation reactions, agglutination, swelling of bactericidal capsules, phagocytosis, and linking to the complement. Normal serum PSA is determined in the range from 0 to 10 mg/L. Inflammation or acute tissue damage leads to тысячекратному increase in the concentration of CRP. The content of CRP in the blood serum of women with pregnancies complicated by late toxicosis, 3–10 times higher than in the control group of women with normally developing pregnancy, respectively, 70–220 and 20 mg/l Ability CRP link acetylcholine may contribute to the development of hypertension and eclampsia, and blocking factor platelet aggregation implies the existence of this острофазового anticoagulant protein function. This review contains information about other properties of the CRP.

Keywords: C-reactive protein, pregnancy, preeclampsia

С-реактивный протеин (СРП) – острофазовый белок встречается у многих животных, включая беспозвоночных. Tillet et Francis впервые описали его присутствие в сыворотках больных пневмонией, когда обнаружили реакцию осаждения С-полисахарида стенки пневмококковой клетки с этим протеином, напоминающую реакцию преципитации [4]. СРП является крупным пентамером с мол. массой от 1100000 до 1400000 д, составленным из пяти субъединиц по 215000 д по типу радиальной симметрии и обладающим электрофоретической подвижностью бета-глобулинов [2]. СРП входит в семейство так называемых пентраксинов. Пентраксины – это семейство гомологичных белков человека и животных, состоящих из пяти субъединиц и связывающих определенные лиганды. Такие пентраксины, как С-реактивный белок (СРП) и сывороточный Р компонент амилоида (SAP), являющиеся маркерами острой фазы воспаления и играют защитную роль в реакциях врожденного иммунитета. Изученные ранее свойства СРП свидетельствуют о его полифункциональной роли в организме. Одна из функций СРП состоит в связывании поврежденных и вредных продуктов – компонентов кле-

точного детрита (фосфорилхолин, липосомы, моноэфиры фосфатов, полисахариды), нуклеопротеинов, бактериальных токсинов, модифицированных липопротеинов. СРП способствует их элиминации из организма, как «уборщик мусора» [32]. Известно, что СРП способствует активации естественных киллеров, Т-лимфоцитов и полиморфноядерных нейтрофилов через специальные рецепторы на их клеточных мембранах, участвует в реакциях преципитации, агглютинации, набухания бактерицидной капсулы, фагоцитоза и связывания комплемента [43]. Структурный ген этого белка расположен в 1 хромосоме, а синтез осуществляется в печени [22].

Взаимодействуя с противомикробными и противоопухолевыми иммунологическими механизмами [25], СРП активирует макрофаги, нейтрофилы и C₁–C₄ компоненты комплемента, что может приводить к включению калликреиновой, фибринолитической систем гемостаза, высвобождению активаторов свертывающей и противосвертывающей системы [18]. Наряду с этим способностью СРП ингибировать агрегацию тромбоцитов и стабилизировать их мембраны путём блокирования фактора агрегации тромбоцитов [23] предполагает наличие

у этого острофазового белка антикоагулянтной функции.

В норме в сыворотке крови определяют лишь следовые количества его в пределах от 0 до 10 мг/л. Воспаление или острое повреждение тканей приводит к тысячекратному увеличению концентрации СРП в сыворотке крови [38, 45]. Так, повышение уровня СРП выше 20 до 53 ± 6 мг/л отмечается при хориоамнионите и родовом разрыве оболочек, при двухстороннем пиогенном сакроилеите у женщины во время и после беременности. При этом специфичность теста и положительное прогностическое значение повышаются до 100%, если увеличить пороговую величину до 35–40 мг/л [33, 11, 34].

Ernst L.M., Grobman W.A., Wolfe K. и соавторы исследовали связь между биомаркерами хронического стресса течения беременности и хроническим воспалением в плаценте у 112 афроамериканских и кавказских женщин. У женщин с хроническим виллитом были значительно повышены уровни антител к вирусу Эпштейн-Барр и СРП во втором и третьем триместрах [20].

Несмотря на то, что СРП считается хорошим маркером острого воспаления, Smith E.J. и соавторы [39] на основании статистического мета-анализа показали, что СРП всё же не является достаточно эффективным прогностическим маркером хориоамнионита и разрыва оболочек, что несколько противоречит приведённым выше исследованиям.

У беременных в норме концентрация СРП не превышает 20 мг/л [5]. По данным Farzadnia M. et al. [21], повышение количества СРП в сыворотке крови при нормальных родах отмечается в 16,6% случаев. Содержание СРП в сыворотке крови женщин с беременностью, осложнённой поздним токсикозом, в 3–10 раз выше, чем в контрольной группе женщин с нормально развивающейся беременностью, соответственно, 70–220 и 20 мг/л [6]. Более чувствительными методами также показано, что уровень СРП выше 7 мг/л достоверно чаще встречается у беременных с преэклампсией, по сравнению с нормальной беременностью, соответственно в 73,9 и 6,2%. [8, 27].

Преэклампсия является одним из наиболее распространенных осложнений после 20 недель беременности и характеризуется высоким артериальным давлением и протеинурией. Это составляет 2–8% от акушерской патологии во всем мире и обуславливает высокую материнскую смертность [28], а также материнскую и неонатальную заболеваемость [12]. Причина преэклампсии, остается неизвестной, но многие факторы, кажется, связаны с её развитием [26]. Было

показано, что воспаление вносит важный вклад в патогенез этого заболевания [36].

Клинические и биохимические данные свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелия может быть основной причиной этого состояния [16] и что эта дисфункция сопровождается повышением уровня воспалительных маркеров, которые были исследованы в качестве возможных предикторов преэклампсии, особенно С-реактивный белок (СРБ) [17, 30].

Полагают, что преэклампсия может быть вызвана изменениями в иммунной системе матери, и СРП как важный компонент врожденной иммунной системы, возможно, играет роль в возникновении преэклампсии [10].

Изучение механизмов преэклампсии привело к признанию концепции «системной воспалительной реакции» (СВР). СВР характеризуется активацией фагоцитов, эндотелиоцитов, мастоцитов и тромбоцитов. В результате усиливается продукция свободных радикалов, цитокинов, дериватов арахидоновой кислоты, что может способствовать генерализации патологического процесса [1, 3]. К признакам последнего относятся изменения в системе гемостаза (преимущественное поражение тромбоцитарного звена), иммунном статусе, замедление прироста объема циркулирующей плазмы и др.

По последним данным, гестозы или преэклампсия (по международной классификации) сопровождаются повышением сывороточных уровней СРП и растворимого фактора-1 адгезии васкулярных клеток [21]. Наряду с различными воспалительными реакциями, потенциальными признаками преэклампсии являются также гипотиреозидизм, гиперхолестеролемия и оксидативный стресс [8]. Так, у женщин с неукротимой рвотой беременных в сыворотке крови достоверно выше уровни СРП, васпина, общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности по сравнению с нормальной беременностью [19].

Bullen B.L., и соавторы [14] выявили, что уровень СРП (5,5 мкг/мл) достоверно выше при спонтанных преждевременных родах, по сравнению со срочными родами (4,8 мкг/мл), особенно при наличии хориоамнионита (6,3 мкг/мл). Они обнаружили также прямую корреляцию между повышением СРП до 8,9 мкг/мл и преждевременными родами у женщин с высоким индексом массы тела по сравнению с беременными с малым весом. По другим данным [24, 44] повышенный уровень СРП также коррелирует с вероятностью преждевременных родов. Однако Wei S.Q. et al. считают, что более информативно исследовать на содержание СРП амниотическую жидкость [44]. Спонтанные

преждевременные роды тесно коррелировали с повышенным уровнем С-реактивного белка амниотической жидкости в среднем триместре беременности, но не с уровнем этого белка в плазме крови. Имеется наблюдение о том, что повышение уровня СРП у тучных женщин может служить маркером риска преждевременных родов. На основании статистического мета-анализа 23 публикаций (727 женщин с преэклампсией и 3538 – в контроле) Rebelo F. и соавторы [35] пришли к выводу о том, что повышение концентрации СРП более 2,30 мг/л (нормальный интервал 1,27–3,34 в их исследованиях) увеличивает риск эклампсии у беременных с большой массой тела.

Другие исследователи не находят связи между преэклампсией [29] или преждевременными родами [10] и уровнями СРП, поскольку количество СРП, сывороточного амилоид-А-протеина и церулоплазмينا повышается как у беременных женщин с преэклампсией, так и без неё. Полагают, что представление о преэклампсии как системном воспалительном состоянии может не найти отражения в содержании указанных белков [29].

По некоторым данным, СРП может служить прогностическим критерием и в послеродовом периоде. Так, повышение уровня СРП и фибриногена в сыворотке крови первородящих связано с риском преэклампсии при повторных родах [42]. При изучении воспалительной патологии дыхательных путей у беременных van den Hooven et al. [41] нашли повышение уровней как материнского, так и фетального СРП, связанное с выраженностью загрязнения воздуха. Считают, что повышение СРП в материнской сыворотке создаёт риск для патологии у детей в первые 4 года [40]. Brown A.S., и соавторы [13] исследовали связь между уровнем СРП как признанного биомаркера воспаления в ранних сроках беременности с последующим аутизмом у детей. По их мнению, воспалительные процессы и повышение материнского СРП ассоциируются с аутизмом и другими неврологическими расстройствами у детей впоследствии. В то же время Danielsen I., Granström C., Rytte D. [15] не находят, что такие маркеры субклинического воспаления, как СРП, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 в третьем триместре беременности ассоциируются с метаболическим синдромом у потомства.

Возвращаясь к связи СРП и преэклампсии следует отметить не только диагностический и прогностический потенциал определения СРП, но и его патогенетическую роль. Выше упоминалось о способности СРП связываться с различными биологически активными молекулами. В частности,

СРП образует прочные комплексы с ацетилхолином [4]. Это свойство даже используют для очистки СРП. В свою очередь признана роль эндотелиальных факторов в развитии преэклампсии, а известно, что ацетилхолин активно продуцируется эндотелиальными клетками при воспалении. Nazarov et al [32] показали, что СРП, активно связываясь с ацетилхолином, снижает его биологическую активность (нивелирует гипотензивный эффект и снижает брадикардию вызванную ацетилхолином). Таким образом, можно считать, что СРП при преэклампсии может способствовать повышению артериального давления, тормозя защитную реакцию эндотелия на воспалительный процесс.

Список литературы

1. Антошина Н.Л., Михалевич С.И., Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза // Медицинские новости. – 2005. – № 3. – С. 23–28.
2. Гудинская Н.И., Николаев А.А., Бойко О.В., Кондрашова Ю.В., Журихин А.В. Иммунохимические маркеры патологических состояний // Российский иммунологический журнал. – 2008. – том 2. № 2. – С. 287–289.
3. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 8–13.
4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001. – 423 с.
5. Николаев А.А., Ахушкова Л.М. Исследование щелочной фосфатазы в ткани плаценты при гестозах // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – С. 167–171.
6. Петрунина Ю.А., Туменова С.К. Сравнение двух иммунохимических методов определения С-реактивного белка в акушерской клинике // Лабораторное дело. – 1983. – № 7. – С. 51–57.
7. Сухарев А.Е., Вайчулис Ю.В., Асфандияров Р.И., Панченко Л.Ф. и др // Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазовые белки в клинико-лабораторной оценке факторов повышенного тромбогеморрагического риска в акушерстве. – М.-Астрахань, 2006. – С. 53–58.
8. Akiibinu M.O., Kolawole T.O., Ekun O.A., Akiibinu S.O. Metabolic dysfunctions in Nigerian pre-eclamptics // Arch Gynecol Obstet. – 2013. – Vol. 288. – № 5. – P. 1021–1026.
9. Baum L.L., Johnson B., Berman S., et al. C-reactive protein is involved in natural killer cell-mediated lysis but does not mediate effector-target cell recognition // Immunology. – 1987. – Vol. 189. – № 5. – P. 6193–6199.
10. Best L.G., Saxena R., Anderson C.M., Barnes M.R., Hakonarson H., Falcon G., Martin C., Castillo B.A., Karumanchi A., Keplin K., Pearson N., Lamb F., Bercier S., Keating B.J. Two variants of the C-reactive protein gene are associated with risk of pre-eclampsia in an American Indian population // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – P. 71231–71238.
11. Blasco L.M., C-Reactive Protein Levels in Pregnancy // Environ Health Perspect. – 2012 – Vol. 120. – № 9. – P. 342–346.
12. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2006. – Vol. 11. – № 5. – P. 309–316.
13. Brown A.S., Sourander A., Hinkka-Yli-Salomäki S., McKeague I.W., Sundvall J., Surcel H.M. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort // Mol Psychiatry. – 2013 – Vol. 19. – № 2. – P. 259–264.
14. Bullen B.L., Jones N.M., Holzman C.B., Tian Y., Senagore P.K., Thorsen P., Skogstrand K., Hougaard D.M., Sikorskii A. C-reactive protein and preterm delivery: clues from placental findings and maternal weight // Reprod Sci. – 2013. – Vol. 20. – № 6. – P. 715–722.
15. Danielsen I., Granström C., Rytte D., Halldorsson T.I., Bech B.H., Henriksen T.B., Stehouwer C.D., Schalkwijk C.G., Vaag A.A., Olsen S.F. Subclinical inflammation during third trimester of pregnancy was not associated with markers of the

- metabolic syndrome in young adult offspring. *Obesity (Silver Spring)*. – 2013. – Vol. 25. – № 4. – P. 1715–1721.
16. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 179. – № 5. – P. 1359–1275.
17. Devenci K., Sogut E., Evliyaoglu O., Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester J. *Obstetrics Gynaecology Research.* – 2009. – Vol. 35. – № 1. – P. 94–98.
18. Du Clos T. W., Mold C Pentraxins (CRP, SAP) in the process of complement activation and clearance of apoptotic bodies through Fcγ receptors // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2011. – Vol. 16. – № 1. – P. 15–20.
19. Engin-Ustun Y., Tonguç E., Var T., Deveve R., Yilmaz N., Danisman N., Besli M., Mollamahmutoglu L. Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2013. – Vol. 17. – № 1. – P. 138–140.
20. Ernst L.M., Grobman W.A., Wolfe K., Huang M.H., McDade T.W., Holl J.L., Borders A.E. Biological markers of stress in pregnancy: associations with chronic placental inflammation at delivery. *Am J Perinatol.* – 2013. – Vol. 30. – № 7. – P. 557–564.
21. Farzadnia M., Ayatollahi H., Hasan-zade M., Reza Rahimi H. A Comparative Study of Serum Level of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1) and High Sensitive C – reactive protein (hs-CRP) in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies // *Iran J Basic Med Sci.* – 2013. – Vol. 16. – № 5. – P. 689–693
22. Goldberger G., Bing D.H., Sipe J.D. et al. Transcriptional regulation of genes encoding the acute-phase proteins CRP, SAA and C3// *The J. of Immunol.* Copyright. – 1987. – Vol. 138. – № 11. – P. 3967–3971.
23. Gould Jane M., Weiser Jeffrey N. The Inhibitory Effect of C-Reactive Protein on Bacterial Phosphorylcholine Platelet-Activating Factor Receptor-Mediated Adherence Is Blocked by Surfactant // *J. of Infectious Diseases.* – 2002. – Vol. 186. – № 3. – P. 361–371.
24. Grgic G., Skokic F., Bogdanovic G. C-reactive protein as a biochemical marker of idiopathic preterm delivery // *Med Arh.* – 2010. – Vol. 64. – № 3. – P. 132. – 134.
25. Imhof A., Frühlich M., Loewel H., Helbecque N., Woodward M., Amouyel P., et al: Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe // *Clin Chem.* – 2003. – Vol. 49. – № 3. – P. 669–672.
26. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia population based cohort study // *Br Med J.* – 2001. – Vol. 323. – № 7. – P. 1213–1217.
27. Kashanian M., Aghbali F., Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2013 – Vol. 39. – № 12. – P. 1549–1554.
28. Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gu-lmezoglu A.M., Van Look P.F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – № 5. – P. 1066–1074.
29. Kristensen K., Wide-Svensson D., Lindstrom V., Schmidt C., Grubb A., Strevens H. Serum amyloid a protein and C-reactive protein in normal pregnancy and preeclampsia // *Gynecol Obstet Invest.* – 2009. – Vol. 67. – № 3. – P. 275–280.
30. Kumru S., Godekmerdan A., Kutlu S., Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. 164–167.
31. Martinez J.A., Coll J.M. Preliminary clinical studies of C-reactive protein quantified by enzyme-linked immunosassay // *Clin. Chem.* – 1987. – Vol. 33. – № 12. – P. 2185–2190.
32. Nazarov P.G., Krylova I.B., Evdokimova N.R., Nezhinskaya G.I., Butyugov A.A. C-reactive protein: a factor of inflammation binding and inactivating acetylcholine // *Cytokines and Inflammation.* – 2006. – Vol. 5. – № 4. – P. 32–35.
33. Nielsen F.R., Bek K.M., Rasmussen P.E., et al. C-reactive protein during normal pregnancy // *Europ. J. Obstet. & Gynec. and Reproductive Biol.* – 1990. – Vol. 35. – № 1. – P. 23–27.
34. Park Y.S., Owen A.M., Adno A.M., Marry J. Pyogenic Sacroiliitis due to Group A Streptococcus following Uncompl-
- cated Pregnancy and Vaginal Delivery // *Case Rep Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 981474, 2 pageshttp://dx.doi.org/10.1155/2013/981474.
35. Rebelo F., Schlüssel M.M., Vaz J.S., Franco-Sena A.B., Pinto T.J., Bastos F.I., Adegboye A.R., Kac G. C-reactive protein and later preeclampsia: systematic review and meta-analysis taking into account the weight status // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – № 1. – P. 16–26.
36. Roberts J.M., Gammill H.S. Preeclampsia: Recent Insights // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46. – № 6. – P. 1243–1249.
37. Shephard E., Van Helden P., Strauss M., et al. Functional effects of CRP binding to nuclei // *Immunology.* – 1986. – Vol. 58. – № 2. – P. 489–494.
38. Smerka M., Wroblewska J., Suchojad A., Majcherczyk M., Jadamus-Niebroj D., Owsianka-Podlesny T., Brzozowska A., Maruniak-Chudek I. Serum and Urinary NGAL in Septic Newborns // *BioMed Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 717318–717325.
39. Smith E.J., Muller C.L., Sartorius J.A., White D.R., Maslow A.S. C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis // *J Am Osteopath Assoc.* – 2012. – Vol. 112. – № 10. – P. 660–664.
40. Sonnenschein-van der Voort A.M., Jaddoe V.W., Moll H.A., Hofman A., van der Valk R.J., de Jongste J.C., Duijts L. Influence of maternal and cord blood C-reactive protein on childhood respiratory symptoms and eczema // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 24. – № 5. – P. 469–475.
41. Van den Hooven E.H., de Kluizenaar Y., Pierik F.H., Hofman A., van Ratingen S.W., Zandveld P.Y., et al. Chronic air pollution exposure during pregnancy and maternal and fetal C-reactive protein levels: the Generation R Study. // *Environ Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120. – № 3. – P. 746–751.
42. Van Rijn B.B., Veerbeek J.H., Scholtens L.C., Post Uiterweer E.D., Koster M.P., Peeters L.L., Koenen S.V., Bruinse H.W., Franx A. C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia: a prospective cohort study // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – № 2. – P. 408–414.
43. Volanakis J.E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function // *Mol Immunol.* – 2001. – Vol. 38. – № 1. – P. 189–197.
44. Wei S.Q., Fraser W., Luo Z.C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 116. – № 2. – P. 393–401.
45. Zai-Chun Deng, Peng Zhao, Chao Cao, Shi-Fang Sun, Feng Zhao, Hong-Ying Ma C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease // *Exp. Ther. Med* – 2014. – Vol. 7. – № 2. – P. 443–446.

References

1. Antoshina N.L., Mihalevich S.I., Sovremennye predstavleniya ob jetiologii i patogeneze gestoza // *Medicinskie novosti.* 2005. no. 3. pp. 23–28.
2. Gudinskaja N.I., Nikolaev A.A., Bojko O.V., Kondrashova Ju.V., Zhurihin A.V. Immunohimicheskie markery patologicheskikh sostojanij // *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* – 2008. tom 2. no. 2–3. pp. 287.
3. Lejderman I.N. Sindrom poliorgannoj nedostatochnosti (PON), Vestnik intensivnoj terapii, 1999, 2, 8–13.
4. Nazarov P.G. Reaktanty ostroj fazy vospaleniya. SPb.: Nauka, 2001. 423 p.
5. Nikolaev A.A. Ahushkova L.M. Issledovanie shhelochnoj fosfatazy v tkani placenty pri gestoazah. «Fundamental'nye issledovanija» 2013 no. 12, pp. 167–171.
6. Petrunina Ju.A., Tumenova S.K. Sravnenie dvuh immunohimicheskikh metodov opredeleniya S-reaktivnogo belka v akusherskoj klinike. *Laboratornoe delo*, 1983, 7, 51.
7. Suharev A.E., Vajchulis Ju.V., Asfandijarov R.I., L.F. Panchenko i dr // Placentarnaja shhelochnaja fosfataza i ostrofazovye belki v kliniko-laboratornoj ocenke faktorov povyshebnogo trombogemorragicheskogo riska v akusherstve (monografija). Moskva-Astrahan'. 2006. pp. 53–58.
8. Akiibinu M.O., Kolawole T.O., Ekun O.A., Akiibinu S.O. Metabolic dysfunctions in Nigerian pre-eclamptics // *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Vol. 288 no. 5 pp. 1021–1026.
9. Baum L.L., Johnson B., Berman S., et al. C-reactive protein is involved in natural killer cell-mediated lysis but does not mediate effector-target cell recognition // *Immunology* 1987, Vol. 189 no. 5 pp. 6193–6199.

10. Best L.G., Saxena R., Anderson C.M., Barnes M.R., Hakonarson H., Falcon G., Martin C., Castillo B.A., Karumanchi A., Keplin K., Pearson N., Lamb F., Bercier S., Keating B.J. Two variants of the C-reactive protein gene are associated with risk of pre-eclampsia in an American Indian population // *PLoS One*. 2013 Vol. 8 no. 9 p. 71231–71238.
11. Blasco L.M., C-Reactive Protein Levels in Pregnancy // *Environ Health Perspect*. 2012 Vol. 120 no. 9. pp. 342–346.
12. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2006. Vol. 11. no. 5 pp. 309–316.
13. Brown A.S., Sourander A., Hinkka-Yli-Salomäki S., McKeague I.W., Sundvall J., Surcel H.M. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort // *Mol Psychiatry*. 2013 Vol. 19 no. 2 pp. 259–264.
14. Bullen B.L., Jones N.M., Holzman C.B., Tian Y., Senagore P.K., Thorsen P., Skogstrand K., Hougaard D.M., Sikorskii A. C-reactive protein and preterm delivery: clues from placental findings and maternal weight // *Reprod Sci*. 2013. Vol. 20. no. 6 pp. 715–722.
15. Danielsen I., Granström C., Rytter D., Halldorsson T.I., Bech B.H., Henriksen T.B., Stehouwer C.D., Schalkwijk C.G., Vaag A.A., Olsen S.F. Subclinical inflammation during third trimester of pregnancy was not associated with markers of the metabolic syndrome in young adult offspring. *Obesity (Silver Spring)*. 2013. Vol. 25 no. 4 pp. 1715–1721.
16. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts // *Am J Obstet Gynecol* 2008. Vol. 179. no. 5 pp. 1359–1275.
17. Deveci K., Sogut E., Evliyaoglu O., Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester J. *Obstetrics Gynaecology Research* 2009 Vol. 35 no. 1, pp. 94–98.
18. Du Clos T.W., Mold C. Pentraxins (CRP, SAP) in the process of complement activation and clearance of apoptotic bodies through Fcγ receptors // *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Vol. 16 no. 1 pp. 15–20.
19. Engin-Ustun Y., Tonguç E., Var T., Deveer R., Yilmaz N., Danisman N., Besli M., Mollamahmutoglu L. Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Vol. 17 no. 1 pp. 138–140.
20. Ernst L.M., Grobman W.A., Wolfe K., Huang M.H., McDade T.W., Holl J.L., Borders A.E. Biological markers of stress in pregnancy: associations with chronic placental inflammation at delivery. *Am J Perinatol*. 2013 Vol. 30 no. 7 pp. 557–564.
21. Farzadnia M., Ayatollahi H., Hasan-zade M., Reza Rahimi H. A Comparative Study of Serum Level of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and High Sensitive C reactive protein (hs-CRP) in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies // *Iran J Basic Med Sci*. 2013; Vol. 16 no. 5 pp. 689–693
22. Goldberger G., Bing D.H., Sipe J.D. et al. Transcriptional regulation of genes encoding the acute-phase proteins CRP, SAA and C3 // *The J. of Immunol*. Copyright. 1987. Vol. 138 no. 11 pp. 3967–3971
23. Gould Jane M., Weiser Jeffrey N. The Inhibitory Effect of C-Reactive Protein on Bacterial Phosphorylcholine Platelet-Activating Factor Receptor-Mediated Adherence Is Blocked by Surfactant // *J. of Infectious Diseases* 2002 Vol. 186 no. 3 pp. 361–371.
24. Grgic G., Skokic F., Bogdanovic G. C-reactive protein as a biochemical marker of idiopathic preterm delivery // *Med Arh*. 2010 Vol. 64 no. 3 pp. 132–134.
25. Imhof A., Fruhlich M., Loewel H., Helbecque N, Woodward M, Amouyel P, et al: Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe // *Clin Chem* 2003. Vol. 49 no. 3 pp. 669–672.
26. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia population based cohort study // *Br Med J*. 2001 Vol. 323. no. 7 pp. 1213–1217.
27. Kashanian M., Aghbali F., Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia // *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Vol. 39 no. 12 pp. 1549–1554.
28. Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gulmezoglu A.M., Van Look P.F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review // *Lancet* 2006 Vol. 367 no. 5 pp. 1066–1074.
29. Kristensen K., Wide-Svensson D., Lindstrom V., Schmidt C., Grubb A., Strevens H. Serum amyloid A protein and C-reactive protein in normal pregnancy and preeclampsia. // *Gynecol Obstet Invest*. 2009 Vol. 67 no. 3 pp. 275–280.
30. Kumru S., Godekmerdan A., Kutlu S., Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011 Vol. 127 no 2 pp. 164–167.
31. Martinez J.A., Coll J.M. Preliminary clinical studies of C-reactive protein quantified by enzyme-linked immunosay // *Clin. Chem*. 1987. Vol. 33. no. 12 pp. 2185–2190.
32. Nazarov P.G., Krylova I.B., Evdokimova N.R., Nezhinskaya G.I., Butyugov A.A. C-reactive protein: a factor of inflammation binding and inactivating acetylcholine // *Cytokines and Inflammation*. 2006. Vol. 5 no. 4. pp. 32–35.
33. Nielsen F.R., Bek K.M., Rasmussen P.E., et al. C-reactive protein during normal pregnancy // *Europ. J. Obstetr. & Gynec. and Reproductive Biol*. 1990 Vol. 35 no. 1 pp. 23–27.
34. Park Y.S., Owen A.M., Adno A.M., Marry J. Pyogenic Sacroiliitis due to Group A Streptococcus following Uncomplicated Pregnancy and Vaginal Delivery // *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013. Volume 2013. Article ID 981474, 2 pages http://dx.doi.org/10.1155/2013/981474.
35. Rebelo F., Schlüssel M.M., Vaz J.S., Franco-Sena A.B., Pinto T.J., Bastos F.L., Adegboye A.R., Kac G. C-reactive protein and later preeclampsia: systematic review and meta-analysis taking into account the weight status // *J Hypertens*. 2013 Vol. 31 no. 1 pp. 16–26.
36. Roberts J.M., Gammill H.S. Preeclampsia: Recent Insights // *Hypertension*. 2005 Vol. 46 no. 6 pp. 1243–1249.
37. Shephard E., Van Helden P., Strauss M., et al. Functional effects of CRP binding to nuclei // *Immunology* 1986 Vol. 58 no. 2 pp. 489–494.
38. Smerka M., Wroblewska J., Suchojad A., Majcherczyk M., Jadamus-Niebroj D., Owsianka-Podlesny T., Brzozowska A., Maruniak-Chudek I. Serum and Urinary NGAL in Septic Newborns // *BioMed Res. Int* 2014 Vol 2014, p 717318–717325.
39. Smith E.J., Muller C.L., Sartorius J.A., White D.R., Maslow A.S. C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis // *J Am Osteopath Assoc*. 2012 Vol. 112 no. 10 pp. 660–664.
40. Sonnenschein-van der Voort A.M., Jaddoe V.W., Moll H.A., Hofman A., van der Valk R.J., de Jongste J.C., Duijts L. Influence of maternal and cord blood C-reactive protein on childhood respiratory symptoms and eczema // *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Vol. 24 no. 5 pp. 469–475.
41. Van den Hooven E.H., de Kluizenaar Y., Pierik F.H., Hofman A., van Ratingen S.W., Zandveld P.Y., et al. Chronic air pollution exposure during pregnancy and maternal and fetal C-reactive protein levels: the Generation R Study. // *Environ Health Perspect*. 2012. Vol. 120 no. 3 pp. 746–751.
42. Van Rijn B.B., Veerbeek J.H., Scholtens L.C., Post Uiterweer E.D., Koster M.P., Peeters L.L., Koenen S.V., Bruinse H.W., Franx A. C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia: a prospective cohort study // *J Hypertens*. 2014 Vol. 32 no. 2 pp. 408–414.
43. Volanakis J.E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function // *Mol Immunol* 2001. Vol. 38 no. 1 pp. 189–197.
44. Wei S.Q., Fraser W., Luo Z.C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review // *Obstet Gynecol*. 2012 Vol. 116 no. 2 pp. 393–401.
45. Zai-Chun Deng, Peng Zhao, Chao Cao, Shi-Fang Sun, Feng Zhao, Hong-Ying Ma C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease // *Exp. Ther. Med* 2014 Vol. 7 no. 2 pp. 443–446.

Рецензенты:

Молдавская А.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань;

Фельдман Б.В., д.б.н., доцент, заведующий кафедрой ботаники, фармакогнозии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 04.04.2014.