

# Stężenie immunoreaktywnych cytokin w surowicy krwi u kobiet ze stanem przedrzucawkowym i ciężką postacią nadciśnienia ciążowego

Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension

Tarnowska-Mądra Urszula<sup>1</sup>, Leibschang Jerzy<sup>2</sup>, Kowalska Bożena<sup>1</sup>,  
Filipp Ewa<sup>1</sup>, Kozar Agata<sup>3</sup>, Nimer Anna<sup>1</sup>, Maciejewski Tomasz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

<sup>2</sup> Szpital Położniczo-Ginekologiczny im. Św. Rodziny w Warszawie

<sup>3</sup> Zakład Immunologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

## Streszczenie

**Cel pracy:** Celem badania było porównanie stężeń cytokin zapalnych i charakterystycznych dla odpowiedzi typu Th1/Th2 w surowicy u kobiet ze stanem przedrzucawkowym i ciężką postacią nadciśnienia ciążowego do zdrowych kobiet ciężarnych.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiły 34 kobiety ciężarne ze stanem przedrzucawkowym (nadciśnienie powyżej 140/90mmHg, białkomocz ponad 0,3g/dobę) lub ciężką postacią nadciśnienia ciążowego, grupę kontrolną 16 zdrowych kobiet ciężarnych. Do oceny stężeń IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  i IFN $\gamma$  w surowicy użyliśmy Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (Becton Dickinson). Wyniki porównano przy pomocy testu U-Manna Whitneya.

**Wyniki:** Stwierdziliśmy statystycznie znamienne wyższe stężenie IFN $\gamma$ : 8,4 $\pm$ 5,3pg/ml vs 4,2 $\pm$ 3,2pg/ml ( $p=0,02$ ), TNF $\alpha$ : 1,5 $\pm$ 0,7pg/ml vs 0,7 $\pm$ 0,3pg/ml ( $p=0,04$ ) i IL-2: 1,3 $\pm$ 0,6pg/ml vs 0,6 $\pm$ 0,4pg/ml ( $p=0,01$ ) w grupie badanej. Wyższe było także stężenie IL-6: 35,5 $\pm$ 21,0pg/ml vs 19,8 $\pm$ 12,3pg/ml, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Stężenia IL-4 i IL-10 były podobne w obu grupach.

**Wnioski:** Zwiększone stężenie cytokin odpowiedzi immunologicznej typu Th1 (IFN $\gamma$ , IL-2) w surowicy kobiet ze stanem przedrzucawkowym wskazuje na wzmożoną cytotoksyczność krwi w tej patologii. Jej zapalny charakter potwierdza wzrost TNF $\alpha$  i IL-6.

Słowa kluczowe: stan przedrzucawkowy / immunologia / cytokiny / ciąża /

## Abstract

**Objective:** The purpose of the study was to compare concentrations of inflammatory and Th1/Th2 cytokines in serum obtained from women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension versus normotensive controls.

**Material and methods:** The study group consisted of 34 pregnant women with hypertension over 140/90mmHg and proteinuria over 0,3 g/day or severe pregnancy hypertension. 16 healthy pregnant women comprised the control group. The concentration of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  was measured with Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (Becton Dickinson). U-Mann Whitney test was used for the comparison of the results.

## Adres do korespondencji:

Urszula Tarnowska-Mądra  
Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka  
ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa  
tel: 22 3277033, 603134885  
e-mail: ulatar@tlen.pl

Otrzymano: 10.08.2009  
Zaakceptowano do druku: 15.02.2010

Tarnowska-Mądra U, et al.

**Results:** We found statistically significantly increased concentrations of IFN $\gamma$ : 8.4 $\pm$ 5.3pg/ml vs. 4.2 $\pm$ 3.2pg/ml ( $p=0.02$ ), TNF $\alpha$ : 1.5 $\pm$ 0.7pg/ml vs. 0.7 $\pm$ 0.3pg/ml ( $p=0.04$ ) and IL-2: 1.3 $\pm$ 0.6pg/ml vs. 0.6 $\pm$ 0.4pg/ml ( $p=0.01$ ) in the studied group. The level of IL-6 35.5 $\pm$ 21.0pg/ml vs. 19.8 $\pm$ 12.3pg/ml was also increased but the difference did not reach statistical significance. Concentrations of IL-4 and IL-10 were similar in both groups.

**Conclusion:** Increased concentrations of Th1 cytokines (IFN $\gamma$ , IL-2) in the serum of women with preeclampsia suggests an exaggerated cytotoxic activity of blood in this pathology, accompanied by an increase in the levels of inflammatory cytokines TNF $\alpha$  and IL-6.

Key words: **preeclampsia / immunology / cytokines / pregnancy /**

## Wstęp

Stan przedzucawkowy stanowi powikłanie 2-7% ciąży. Jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności płodów i matek. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu nadciśnienia ciążowego i znamiennego białkomoczu.

Etiologia choroby jest złożona. Rozważane jest immunologiczne tło choroby. Adaptacja układu immunologicznego matki do obecności płodu jest kluczowa dla przebiegu ciąży. Mechanizmy immunotolerancji to rozdzielenie krążenia matki i płodu, brak ekspresji klasycznych antygenów zgodności tkankowej na komórkach trofoblastu, podwyższone stężenia substancji immunomodulujących. W czasie implantacji w doczesnej gromadzą się komórki regulatorowe i supresyjne. Uważa się, że cytokiny wydzielane przez trofoblast i komórki immunologiczne doczesnej indukują rozwój trofoblastu i odpowiedź immunologiczną matki [1]. Hipoteza Wegmana zakłada, że powodzenie ciąży zależy od przesunięcia równowagi w obrębie układu odpornościowego z odpowiedzi typu komórkowego charakteryzującej limfocyty pomocnicze typu 1 (Th1) na korzyść odpowiedzi typu humoralnego charakteryzującej limfocyty pomocnicze typu 2 (Th2).

Pierwsze produkują głównie IFN $\gamma$  (interferon gamma), IL-2 (interleukinę 2), nasilające cytotoksyczne właściwości limfocytów T i NK (*natural killer*), drugie IL-4 (interleukina 4), IL-10 (interleukina 10), wywierające protekcyjny wpływ na ciążę [2, 3]. Najczęściej badane cytokiny o charakterze zapalnym to IL-6 i TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$  stwierdzany był w łożysku i doczesnej we wszystkich trymestrach ciąży, a jego zwiększone stężenie opisywano u pacjentek ze stanem przedzucawkowym [2, 4].

## Cel pracy

Celem badania była ocena stężenia krążących w surowicy immunoreaktywnych cytokin charakterystycznych dla limfocytów Th1 i Th2 oraz cytokin zapalnych IL-6 i TNF $\alpha$ .

## Materiał i metody

Badaniem objęto 34 pacjentki ze stanem przedzucawkowym lub ciężką postacią nadciśnienia tętniczego hospitalizowanych w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie w latach 2005-2007 i 16 pacjentek z ciążą o prawidłowym przebiegu dobranych wiekiem ciąży do grupy badanej. Stan przedzucawkowy był definiowany jako współistnienie nadciśnienia ciążowego i znamiennego białkomoczu (RR powyżej 140/90 i białkomocz ponad 0,3g/dobę). Do grupy badanej oprócz pacjentek ze stanem przedzucawkowym zakwalifikowano również 8 pacjentek z gwałtownie rozwijającymi się objawami nadciśnienia, niepoddającego się leczeniu zachowawczemu, bez białkomoczu.

U pacjentek z grupy badanej krew pobierano w momencie spełnienia kryteriów włączenia, średnio w 35 tygodniu ciąży. Średni wiek kobiet wynosił 29 lat. Obserwowana ciąża była pierwszą ciążą dla 75% kobiet z grupy badanej. Pacjentki w grupie kontrolnej kwalifikowano dobierając czasem trwania ciąży do grupy badanej tak, że średni wiek ciąży dla grupy kontrolnej wyniósł 35 tygodni, a wiek pacjentek średnio 29 lat.

W grupie kontrolnej 40% kobiet było w pierwszej ciąży. Dokładniejsze porównanie grup zawiera tabela I.

Kryteria wyłączenia stanowiły: *chorionamnionitis*, przewlekłe nadciśnienie, cukrzyca, choroby nerek, toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy, choroby tarczycy, serca, astma, brak zgody pacjentki na udział w badaniu.

Pobierano od pacjentek 5ml krwi żyłnej na skrzep. Po odwirowaniu, oddzieloną surowicę mrożono w temperaturze  $-70$  stopni C. Stężenia immunoreaktywnych cytokin w surowicy: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  i IFN $\gamma$  były oceniane przy pomocy BD<sup>TM</sup> Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (firmy Becton Dickinson Biosciences) przy pomocy cytofotometru przepływowego (Coulter Epics XL) w Pracowni Cytoometrii Zakładu Immunologii Instytutu Matki i Dziecka. BDTM Cytometric Bead Array (CBA) wykorzystuje sześć rodzajów „cząsteczek” o różnym charakterze fluorescencji do jednoczesnego oznaczenia kilku substancji.

Każdy rodzaj „cząsteczki” pokryty jest przeciwciałami monoklonalnymi specyficznymi wiążącymi IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  lub IFN $\gamma$  i jest analogiczny do płytki pokrytej przeciwciałami w klasycznym zestawie ELISA. Przygotowana do oznaczeń zawiesina wiążących cytokin „cząsteczek” z wykrywającymi przeciwciałami była inkubowana z rekombinowanymi standardami lub z próbkami badanymi celem sformowania kompleksów „kanapkowych”. Tak przygotowana próbka była poddana odczytowi i analizowana przy pomocy kanału FL3 BD FACS<sup>TM</sup> cytometru. Czulość BD<sup>TM</sup> CBA Human Cytokine Kit II jest porównywana do konwencjonalnej metody ELISA. Do porównania wyników zastosowano test U-Manna Whitneya. Za poziom istotności statystycznej przyjęto  $p<0,05$ .

## Wyniki

Stwierdziliśmy statystycznie znamienne wyższe stężenie IFN $\gamma$ : 8,4 $\pm$ 5,3pg/ml vs 4,2 $\pm$ 3,2pg/ml ( $p=0,02$ ), TNF $\alpha$ : 1,5 $\pm$ 0,7pg/ml vs 0,7 $\pm$ 0,3pg/ml ( $p=0,04$ ) i IL-2: 1,3 $\pm$ 0,6pg/ml vs 0,6 $\pm$ 0,4pg/ml ( $p=0,01$ ) w grupie badanej. Wyższe było także stężenie IL-6: 35,5 $\pm$ 21,0pg/ml vs 19,8 $\pm$ 12,3pg/ml, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Stężenia IL-4 i IL-10 były podobne w obu grupach. (Tabela II).

**Tabela I.** Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej.

	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wiek kobiet	29±5,3	29±4,4
BMI przed ciążą	23,9±4,6	22,7±3,4
Średni przyrost masy ciała w ciąży (kilogramy)	15,4±5,7	12,1±4,1
Nadmierny przyrost masy ciała w ciąży (> 20 kg)	28,8%	5,2%
Czas pożycia z ojcem dziecka (w latach)	4,8±3,4	6,2±4,1
Średni wiek ciąży w momencie pobrania krwi (w tygodniach)	35±4,1	35±4,5
Pierwsza ciąża	75%	40%

**Tabela II.** Średnie stężenie badanych cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  i IFN $\gamma$  z odchyleniami standardowymi.

	Grupa badana	Grupa kontrolna	
IFN $\gamma$	8,4±5,3pg/ml	4,2±3,2pg/ml	(p=0,02)
TNF $\alpha$	1,5±0,7pg/ml	0,7±0,3pg/ml	(p=0,04)
IL-2	1,3±0,6pg/ml	0,6±0,4pg/ml	(p=0,01)
IL-6	35,5±21,0 pg/ml	19,8±12,3pg/ml	(p=0,08)
IL-4	4,6±2,5 pg/ml	4,5±3,0 pg/ml	(p=0,7)
IL-10	4,9±3,0 pg/ml	3,8±2,5 pg/ml	(p=0,2)

## Dyskusja

Mimo zainteresowania immunologicznymi uwarunkowaniami nadciśnienia ciążowego, wyniki badań charakteryzują znacznie różnice.

W naszym badaniu stwierdziliśmy istotnie statystycznie podwyższone stężenia TNF $\alpha$ . Jest on produkowany głównie przez makrofagi, wywołuje pobudzenie i dysfunkcję komórek śródbłonna-zjawiska uważane za kluczowe w ujawnianiu się objawów choroby.

Łožysko będące fizjologicznie źródłem cytokin zapalnych w warunkach hipoksji jest jeszcze bogatszym ich źródłem [2]. Doniesienia o roli podwyższonego stężenia TNF $\alpha$  w preeklampsji potwierdził Conrad. Stężenie TNF $\alpha$  w III trymestrze u pacjentek z preeklampsją wynosiło u niego średnio 3,6pg/ml, przy 1,8 pg/ml u zdrowych ciężarnych [4].

Wyniki te zbliżone są do wartości uzyskanych przez nas: 1,5pg/ml vs 0,7pg/ml. Hamai w prospektywnym badaniu opisał predykcyjną rolę podwyższonego stężenia TNF $\alpha$  między 11-13 tygodniem ciąży w odniesieniu do wystąpienia choroby w dalszym przebiegu ciąży. Pacjentki z ujawniającym się po 28 tygodniu ciąży stanem przedrzucawkowym miały statystycznie istotnie wyższe średnie stężenie TNF $\alpha$  9,5pg/ml w I trymestrze niż pacjentki z ciążą o fizjologicznym przebiegu 4,5pg/ml [5]. Jednakże inni badacze, tak jak Afshari oceniając stężenie TNF $\alpha$  w III trymestrze ciąży u pacjentek z preeklampsją i z ciążą o prawidłowym przebiegu nie stwierdzili istotnych różnic między badanymi grupami (53,8pg/ml vs 51,9pg/ml) [6].

Przydatności TNF $\alpha$  w predykcji stanu przedrzucawkowego nie stwierdził Djurovic oceniając stężenie prozapalnych cytokin w 18 tygodniu ciąży przy średnim stężeniu TNF $\alpha$  11,1pg/ml u pacjentek, u których pojawiły się objawy preeklampsji i 14,5pg/ml w grupie kontrolnej [7].

IL-6 jest kolejną prozapalną cytokiną wydzielaną przez monocyty, makrofagi, komórki doczesnej i śródbłonna w wyniku stymulacji IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ . Nasila wydzielanie GM-CSF i M-CSF i IL-3-czynników wzrostu trofoblastu. Jej stężenie rośnie w czasie porodu i hipoksji łożyska [8, 9].

W naszym badaniu podobnie jak Afshari stwierdziliśmy wyższy poziom IL-6 u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Afshari w grupie badanej uzyskał średnie stężenie IL-6: 5,8pg/ml, a w kontrolnej 3,0pg/ml, różnica była istotna statystycznie [6].

W naszym badaniu różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej przy średnim stężeniu IL-6 35,5pg/ml w grupie badanej i 19,8pg/ml w grupie kontrolnej. Podwyższony poziom IL-6 u pacjentek z preeklampsją 4,3pg/ml vs 1,1pg/ml u kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży stwierdził także Conrad, różnic takich nie wykazał Hayashi, a u Djurovica porównującego stężenia cytokin w 18 tygodniu ciąży u pacjentek, u których później ujawniła się preeklampsja i tych o prawidłowym przebiegu dalszej ciąży, stężenia IL-6 były nieoznaczalne w obu grupach [4, 7, 10].

IL-2 jest prozapalną nasilającą cytotoxycyzość cytokiną wydzielaną głównie przez limfocyty Th1. Jej stężenie w surowicy według niektórych autorów wzrasta w III trymestrze ciąży powiklanej preeklampsją [4, 5]. Nie potwierdził tych spostrzeżeń Jonsson [11]. Podwyższone stężenie IL-2 między 11-13 tygodniem ciąży w badaniu Hamai miało wartość predykcyjną odnośnie wystąpienia preeklampsji w późniejszej ciąży [5].

Stwierdzono podwyższoną ekspresję IL-2 wewnątrz limfocytów krwi obwodowej oraz jej zwiększone wydzielanie w warunkach stymulacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej PHA (fitohemaglutyniną) w stanie przedrzucawkowym, a także nadciśnieniu przemijającym [12, 13].

Tarnowska-Mądra U, et al.

W naszych badaniach IL-2 była w znacząco wyższym stężeniu u pacjentek z preeklampsją niż u pacjentek z ciążą fizjologiczną (1,3pg/ml vs 0,6pg/ml) co potwierdzać może przesunięcie równowagi w kierunku odpowiedzi Th1.

IFN $\gamma$  jest wydzielany przez limfocyty T zwłaszcza Th1, ale także przez komórki NK. Nasila cytotoxyczność limfocytów cytotoxycznych i komórek NK, ekspresję antygenów zgodności tkankowej, aktywność makrofagów i fagocytozę, a także produkcję innych cytokin takich jak: IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  [12]. Stężenie, a właściwie ekspresję IFN $\gamma$  podobnie jak IL-2 częściej badano wewnątrzkomórkowo niż w surowicy. Stężenie immunoreaktywnych, wolno krążących cytokin w osoczu u pacjentek z preeklampsją i zdrowych, mierzyli Jonsson nie stwierdzając różnic w zakresie stężeń IFN $\gamma$ , Arriaga Pizano wykazując wyższe stężenie osoczkowego IFN $\gamma$  u pacjentek z preeklampsją [11, 14].

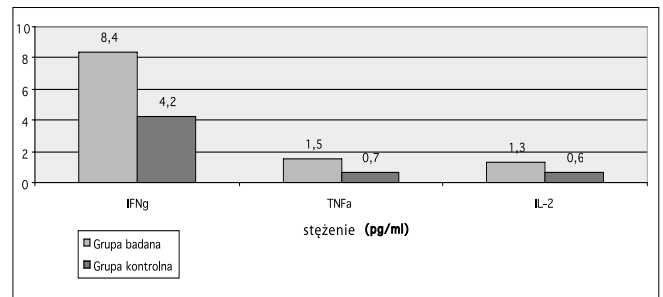
W naszym badaniu średnie stężenie IFN $\gamma$  w grupie badanej wynosiło 8,4pg/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej: 4,2pg/ml. Różnica była istotna statystycznie. W badaniu Darmochwał-Kolarz nie było istotnych różnic w ekspresji IFN $\gamma$  w limfocytach CD4+, CD8+ przy wyższym poziomie w komórkach NK w grupie badanej [12]. Według Rein wewnątrzkomórkowa ekspresja IFN $\gamma$  nie różniła pacjentek z preeklampsją od zdrowych ciężarnych, natomiast różniło podwyższone stężenie w supernatancie w przypadku stymulacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej PHA [15, 16].

IL-4 jest wydzielana przez pobudzone antygenem limfocyty Th2. Stymuluje proliferację i aktywuje limfocyty B. Wzmacnia na nich ekspresję antygenów zgodności tkankowej i receptora dla fragmentu Fc przeciwciał. Razem z IL-10 hamuje wydzielanie IFN $\gamma$  [2, 3]. Badania dotyczące wydzielania IL-4 u pacjentek ze stanem przedzręczawkowym rzadziej koncentrują się na ocenie stężenia immunoreaktywnej IL-4 w osoczu. W badaniach tych częściej różnice są niewielkie, nie osiągając statystycznej znaczącości [11, 17]. W przypadku oceny wewnątrzkomórkowej ekspresji IL-4 nie stwierdzano różnic, podczas gdy w przypadku stymulacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej PHA odpowiedź IL-4 była niższa u pacjentek z preeklampsją [18].

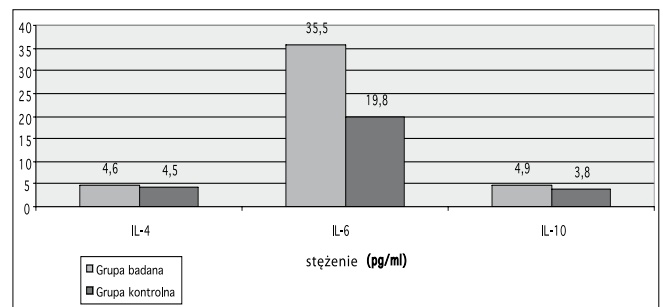
W naszym badaniu stężenia IL-4 w grupie badanej i kontrolnej były porównywalne.

IL-10 jest wydzielana przede wszystkim przez pobudzone limfocyty Th2, hamuje odpowiedź immunologiczną typu komórkowego (produkcję IFN $\gamma$ , IL-2, proliferację limfocytów Th1) oraz cytokin wytwarzanych przez monocyty i makrofagi (IL-6, TNF $\alpha$ ) [3]. Conrad, podobnie jak Jonsson badając ciężarne z preeklampsją nie stwierdził różnic w stężeniu immunoreaktywnej IL-10 w porównaniu do kobiet w ciąży prawidłowej [4, 11]. Djurovic u pacjentek w 18 tygodniu ciąży nie stwierdził w surowicy krwi obecności immunoreaktywnej IL-10 w żadnej z badanych grup [7]. W limfocytach pacjentek z preeklampsją stwierdzano obniżoną ekspresję IL-10 [12]. Znacząco bądź nieznacząco mniejsze wydzielanie IL-10 uzyskiwano przy stymulacji PHA limfocytów krwi obwodowej pacjentek ze stanem przedzręczawkowym [3, 18, 19].

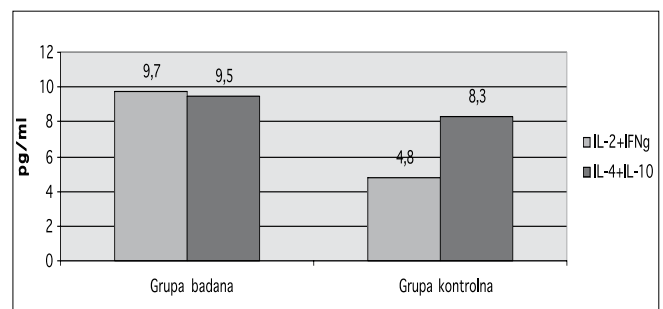
Podsumowując w badaniach innych autorów dotyczących pacjentek z objawami stanu przedzręczawkowego częściej stwierdzano podwyższone stężenia immunoreaktywnych postaci cytokin zapalnych: TNF $\alpha$ , IL-6 [4, 5]. Co potwierdziły także nasze wyniki, mimo iż różnica w zakresie stężeń IL-6 nie uzyskała istotności statystycznej.



Wykres 1. Średnie stężenia immunoreaktywnych postaci: porównanie średnich stężeń IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  i IL-2 w badanych grupach.



Wykres 2. Średnie stężenia immunoreaktywnych postaci: porównanie średnich stężeń IL-4, IL-6, IL-10 w badanych grupach.



Wykres 3. Porównanie sum stężeń cytokin charakterystycznych dla odpowiedzi typu Th1 (IFN $\gamma$  + IL2) (pg/ml) i Th2 (IL-4 + IL-10) (pg/ml) w badanych grupach.

Wśród autorów badających równowagę między limfocytami Th1/Th2 spotkać można trzy główne metody badawcze, którymi autorzy wykazywali niekorzystne przesunięcie odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th1 w stanie przedzręczawkowym. Porównywano stężenia immunoreaktywnych cytokin w surowicy, spektrum cytokin wydzielanych przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej pod wpływem stymulacji lub analizowano ekspresję cytokin wewnątrz limfocytów z wykorzystaniem cytometrii przepływowej [12, 13, 14, 15, 18].

W naszym badaniu stosując tę pierwszą metodę stwierdziliśmy, że obie cytokiny uważane za charakterystyczne dla limfocytów Th1 czyli IL-2 i IFN $\gamma$  występowały w grupie badanej w stężeniach około dwukrotnie wyższych niż w grupie kontrolnej, natomiast stężenia cytokin uważanych za protekcyjne dla ciąży IL-4 i IL-10 nie różniły się między grupami. Świadczyć to może o przewadze odpowiedzi Th1 w grupie badanej.

## Wnioski

Zwiększone stężenie cytokin odpowiedzi immunologicznej typu Th1 (IFN $\gamma$ , IL-2) w surowicy kobiet ze stanem przedrzucawkowym wskazuje na wzmożoną cytotoksyczność krwi w tej patologii. Jej zapalny charakter potwierdza wzrost TNF $\alpha$  i IL-6.

Podobne stężenia cytokin Th2 (IL-4, IL-10) w obu grupach, przemawiają za względnym niedoborem ich ochronnego wpływu w stanie przedrzucawkowym.

Praca finansowana ze środków KBN w ramach realizacji projektu badawczego 3PO5E 07125

**Praca zgłoszona na XXX Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Jakość życia kobiety – Salus feminae suprema lex esto” – w dniach 16-19 września 2009 roku w Lublinie.**

## Piśmiennictwo

1. Faas M, Schuiling G. Pre-eclampsia and the inflammatory response. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001, 95, 213-217.
2. Leszczyńska-Gorzelał B, Darmochwał-Kolarz D. Immunologiczne aspekty nadciśnienia w ciąży. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 448-463.
3. Darmochwał-Kolarz D, Leszczyńska-Gorzelał B, Rolinski J, [et al.]. T helper 1- and T helper 2-type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999, 86, 165-170.
4. Conrad K, Miles T, Benyo D. Circulating Levels of Immunoreactive Cytokines in Women with Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1998, 40, 102-111.
5. Hamai Z, Fujii T, Yamashita T, [et al.]. Evidence for an Elevation in Serum Interleukin-2 and Tumor Necrosis Factor-alpha Levels Before the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1997, 38, 89-93.
6. Afshari J, Ghomian N, Shameli A, [et al.]. Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2005, 5, 14-19.
7. Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, [et al.]. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol.* 2002, 109, 759-764.
8. Bowen R, Gu Y, Zhang Y, [et al.]. Hypoxia promotes interleukin-6 and -8 but reduces interleukin-10 production by placental trophoblast cells from preeclamptic pregnancies. *J Soc Gynecol Invest.* 2005, 12, 428-432.
9. Nowak M, Oszukowski P, Jaczewski B, [i wsp.]. Wyniki oznaczeń wybranych cytokin w surowicy ciężarnych oraz rodzących przedwcześnie i o czasie. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 1158-1163.
10. Hayashi M, Ueda Y, Ohkura T, [et al.]. Interleukin-6 concentrations in the placenta and blood in normal pregnancies and preeclampsia. *Horm Metab Res.* 2005, 37, 419-424.
11. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, [et al.]. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol.* 2006, 70, 83-91.
12. Darmochwał-Kolarz D, Rolinski J, Leszczyńska-Gorzelał B, [et al.]. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol.* 2002, 48, 381-386.
13. Wilczyński J, Głowacka E, Tchrzewski H, [i wsp.]. Rola wybranych cytokin w równowadze Th1/Th2 u ciężarnych z nadciśnieniem przemijającym w ciąży (NP). *Ginekol Pol.* 2000, 71, 464-468.
14. Arriaga-Pizano L, Jimenez-Zamudio L, Vadillo-Ortega F, [et al.]. The predominant Th1 cytokine profile in maternal plasma of preeclamptic women is not reflected in the chorionic and fetal compartments. *J Soc Gynecol Invest.* 2005, 12, 335-342.
15. Rein D, Schonendorf T, Gohring U, [et al.]. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T(HELPER) cells in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2002, 54, 133-142.
16. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, [et al.]. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1999, 41, 297-306.
17. Gratacos E, Filella X, Palacio M, [et al.]. Interleukin-4, interleukin-10, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in second-trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1998, 92, 849-853.
18. Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M, [et al.]. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2005, 54, 30-37.
19. Jonsson Y, Matthiesen L, Berg G, [et al.]. Indications of an altered immune balance in preeclampsia: a decrease in in vitro secretion of IL-5 and IL-10 from blood mononuclear cells and in blood basophil counts compared with normal pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2005, 66, 69-84.

## I K O M U N I K A T

### SEKCJA GINEKOLOGII DZIECIĘCEJ I DZIEWCZĘCEJ PTG

oraz

### SEKCJA ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ PTG

z a p r a s z a j ą n a

SYMPOZJUM NAUKOWO-SZKOLENIOWE

## „Aktualne problemy w ginekologii wieku rozwojowego”

16-17 kwietnia 2010 roku w Wiśle

Tematyka Sympozjum:

- PMS/PMDD – problem rzadko zauważany, diagnozowany i leczony
- Przewlekły ból miednicy mniejszej w ginekologii dziecięcej i dziewczęcej
- Problemy ginekologiczne dziewcząt uprawiających aktywnie sport oraz dziewcząt niepełnosprawnych
- Skrining cytologiczny w ginekologii dziecięcej i dziewczęcej
- Rola szczepień w profilaktyce pierwotnej zakażeń wirusem HPV
- Zaburzenia okresu pokwitania u dziewcząt
- Zaburzenia miesiączkowania u młodocianych
- Edukacja seksualna w praktyce ginekologicznej
- Problem dziecka molestowanego seksualnie
- Zagrożenia prawne w ginekologii dziecięcej i dziewczęcej
- Otyłość wieku dziecięcego
- Cukrzyca i zaburzenia endokrynologiczne
- Problemy higieny osobistej wieku dojrzewania

W dniu 15 kwietnia 2010 odbędą się warsztaty:

- Problem dziecka molestowanego seksualnie
- Edukacja seksuologiczna
- Badanie USG w ginekologii dziecięcej i dziewczęcej

Adres Głównego Komitetu Organizacyjnego:

Katedra Zdrowia Kobiety  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
40-752 Katowice, ul. Medyków 12  
tel. (032) 20 88 629

adres e-mail: [cor111@poczta.onet.pl](mailto:cor111@poczta.onet.pl)  
[www.kzk.medforum.pl](http://www.kzk.medforum.pl)