

Stężenie wybranych interleukin grupy Th1 i Th2 w surowicy krwi matek w porodzie przedwczesnym i porodzie o czasie

Maternal serum Th1 and Th2 cytokines in preterm and term delivery

Jarocki Sławomir, Redzko Sławomir, Przepieść Jerzy, Urban Jan

Klinika Perinatologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Układ immunologiczny jest odpowiedzialny za rozwój fizjologicznej ciąży, włączając w to rozpoczęcie porodu.

Cel pracy: Za cel pracy przyjęto ocenę stężeń cytokin, o teoretycznie przeciwstawnych efektach działania biologicznego grup Th1 i Th2, w surowicy krwi rodzących przedwcześnie i rodzących o czasie.

Materiał i metody: Badaniami objęto 88 pacjentek, które podzielono na 4 grupy: 20 w ciąży fizjologicznej, 22 z zagrażającym porodem przedwczesnym, 24 które urodziły przedwcześnie oraz 22 które urodziły o czasie. W każdym przypadku pobrano krew do badania i oznaczano stężenia interleukin 1, 6, 8 i 10 w surowicy krwi metodą ELISA „R&D Systems” (USA). Ponadto wykonywano morfologię oraz stężenie białka CRP.

Wyniki: Stężenia IL-1 β , IL-6 oraz IL-8 były istotnie wyższe w grupach kobiet rodzących przedwcześnie i rodzących o czasie, w porównaniu do grup ciąż o przebiegu fizjologicznym i z zagrażającym porodem przedwczesnym. Stężenie IL-10 było najwyższe w surowicy kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym. Stwierdzono również wyższą liczbę leukocytów oraz wyższe stężenie białka CRP w grupie rodzących przedwcześnie w porównaniu do pozostałych badanych grup.

Wnioski: Dokonany poród wiązał się z wyższymi stężeniami cytokin grupy Th2. Łączne oznaczanie w surowicy krwi matki IL-6, IL-8 oraz IL-10 może być czynnikiem wspomagającym prognozowanie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.

Słowa kluczowe: **interleukiny – fizjologia i patofizjologia / interleukiny – działanie szkodliwe / poród o czasie i poród przedwczesny – immunologia / cytokiny – immunologia**

Abstract

The immune system is responsible for the development of a typical pregnancy, including the induction of labor.

Objectives: The aim of our study was to determine the concentration of maternal serum Th1 and Th2 cytokines, which have opposite biological effects, in preterm and term labor.

Material and methods: 88 patients were divided into four groups: normal pregnancy (n=20), threatened preterm labor (n=22), preterm delivery (n=24) and term delivery (n=22). Maternal serum interleukins 1,6,8 and 10 were measured with ELISA R&D Systems kits (USA). In all patients CRP was estimated and the blood specimen were analyzed using an automated hematology cell analyzer.

Adres do korespondencji:

Klinika Perinatologii Akademii Medycznej w Białymstoku
15-276 Białystok, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
slawjar@amb.edu.pl; redzkosl@amb.edu.pl

Otrzymano: 5.07.2006

Zaakceptowano do druku: 18.01.2007

Jarocki S, et al.

Results: Women in term and preterm delivery group had significantly higher mean IL- β , IL-6 and IL-8 concentrations than patients in normal pregnancy and these with threatened preterm labor. In addition, the highest WBC and CRP concentration were found in women in preterm delivery compared with other groups.

Conclusions: Maternal serum Th1 cytokines concentrations increase in preterm and term delivery. Determination of maternal serum IL-6, IL-8 and IL-10 may play an essential role in estimations of the preterm labor risk.

Key words: **interleukins – analysis / obstetrics labor / premature – immunology / labor obstetrics – immunology / cytokines – analysis**

Wstęp

Mimo znaczących postępów medycyny perinatalnej w ostatnich latach poród przedwczesny jest nadal głównym czynnikiem zachorowalności i umieralności noworodków. Etiologia i patogenezą jest złożona i wciąż nie do końca poznana. Uważa się, że zarówno przebieg ciąży jak i inicjacja porodu mogą znajdować się pod kontrolą złożonych mechanizmów związanych zarówno z immunosupresją, jak też procesami zapalnymi [18].

Analiza ultrastrukturalna tkanek *endometrium* i *myometrium* wykazała, że w ostatnich dniach przed porodem, jak również i w czasie porodu, dochodzi do redystrybucji i aktywacji makrofagów, którym towarzyszy uwalnianie cytokin, enzymów proteolitycznych, prostaglandyn i tlenku azotu, a zatem czynników, które mogą odgrywać kluczową rolę w wystąpieniu czynności skurczowej macicy [3].

Z klinicznego punktu widzenia wydaje się, że ocena tych czynników w przypadku porodu przedwczesnego i porodu o czasie może być istotna. Stwierdzono, że cytokiny IFN- γ , IL-2 i IL-8, powiązane z limfocytami pomocniczymi Th1, wykazują właściwości cytotoksyczne i wspomagają procesy zapalne wywołane przez komórkowy typ odpowiedzi immunologicznej, natomiast cytokiny IL-4, IL-5 oraz IL-10, produkowane przez limfocyty pomocnicze typu Th2, współuczestniczą w humoralnej odpowiedzi immunologicznej, wykazując działanie stabilizujące w stosunku do reakcji zapalnej [21].

Cel pracy

Biorąc pod uwagę możliwość wzajemnych zależności pomiędzy procesami immunosupresji i reakcji zapalnych w inicjacji i przebiegu porodu, za cel pracy przyjęto ocenę stężeń cytokin, o teoretycznie przeciwstawnych efektach działania biologicznego, w surowicy krwi rodzących przedwześnie i o czasie.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 88 pacjentek ciężarnych i rodzących, objętych opieką Poradni Patologii Ciąży oraz Kliniki Perinatologii Akademii Medycznej w Białymstoku. Wyodrębniono cztery grupy badane. Grupę I (n=20) stanowiły ciężarne w fizjologicznej ciąży, pomiędzy 32 a 36 tygodniem jej trwania. Grupę II (n=22) stanowiły ciężarne pomiędzy 32 a 36 tygodniem trwania ciąży z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego, który definiowano jako obecność czynności skurczowej macicy (minimum 4 skurcze/20 minut) oraz skrócenie długości szyjki macicy ± 15 mm (ocenione ultrasonograficznie).

Wobec tych pacjentek stosowano standardową terapię tocolityczną (fenoterol), antybiotykoterapię (cefalosporyny) oraz farmakologiczną stymulację dojrzałości płuc płodu (do 34 tygodnia ciąży). Pacjentki miały zachowane błony płodowe, zaś poród nie dokonał się w ciągu 7 dni od chwili pobrania surowicy krwi do badania. Do grupy III (n=24) włączono pacjentki, u których doszło do samoistnego porodu przedwczesnego pomiędzy 32 a 36 tygodniem ciąży w następstwie przedwczesnej aktywności skurczowej macicy. Mimo zastosowania terapii, jak grupie II, poród dokonał się w ciągu 24 godzin od chwili przyjęcia do Kliniki. Grupę IV (n=22) stanowiły rodzące o czasie, u których doszło do samoistnego rozpoczęcia czynności skurczowej macicy. Zapisy czynności serca płodu w całej badanej grupie ocenione były jako prawidłowe.

We wszystkich przypadkach pobrano od pacjentek krew, w grupach II, III i IV bezpośrednio po przyjęciu do Kliniki. Uzyskane, po odwirowaniu (2000 x g przez 10min. w temp. 20-25°C), próbki surowicy krwi były przechowywane w temperaturze -70°C do chwili wykonania badań. Oznaczenia cytokin zostały wykonane metodą ELISA, przy użyciu gotowych zestawów przeciwciał firmy „R&D Systems” (USA). Wykonano również badania morfologii krwi obwodowej matki oraz stężenie białka CRP.

Do analizy statystycznej wykorzystano elementy statystyki opisowej oraz test Mann-Whitney. Za poziom istotności statystycznej uznano $p < 0,05$. Na wykonywanie pracy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Białymstoku.

Wyniki

Średnie stężenia IL-1 β , IL-6 oraz IL-8 były istotnie wyższe w grupach kobiet rodzących przedwześnie i rodzących o czasie, w porównaniu do grup ciąż o przebiegu fizjologicznym i z zagrażającym porodem przedwczesnym. Różnice stężeń wymienionych wyżej cytokin pomiędzy grupą I i II oraz pomiędzy III i IV nie były znamienne statystycznie. Średnie stężenie IL-10 było najwyższe w surowicy kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym. Różniło się istotnie w porównaniu z grupą rodzących przedwześnie i grupą kobiet rodzących o czasie. Również stężenie IL-10 różniło się znamienne pomiędzy grupą rodzących przedwześnie i rodzących o czasie. Stężenia IL-10 w grupie I były najniższe i kształtowały się na granicy błędu metody. Szczegółowe dane zawiera tabela I.

Stwierdzono również wyższą liczbę leukocytów oraz wyższe stężenie białka CRP w grupie rodzących przedwześnie w porównaniu do pozostałych badanych grup. Dane zawarto w tabeli II.

Stężenie wybranych interleukin grupy Th1 i Th2 w surowicy krwi matek...

Tabela I. Średnie stężenia badanych cytokin w poszczególnych grupach.

	Grupa I (n=20) M±SD	Grupa II (n=22) M±SD	Grupa III (n=24) M±SD	Grupa IV (n=22) M±SD
IL – 1β	2,06 (±0,82)	2,25 (±0,85)	4,82 (±1,46)*	4,25 (±1,42)*
IL – 6	1,97 (±0,89)	4,12 (±1,18)	10,25 (±2,86)*	9,76 (±3,06)*
IL – 8	3,81 (±1,11)	4,65 (±1,08)	10,57 (±3,03)*	10,11 (±3,26)*
IL – 10	1,17 (±0,51)	72,64 (±15,68)*	32,56 (±7,7)*	57,34 (±11,45)**

* p<0,05 – różnica istotna pomiędzy grupami I i II a III i IV

p<0,05 – różnica istotna pomiędzy grupą III i IV

® p<0,05 – różnica istotna pomiędzy grupą II a grupami I, III i IV

Tabela II. Średnie wartości krwinek białych i białka CRP w badanych grupach.

	Grupa I (n=20) M±SD	Grupa II (n=22) M±SD	Grupa III (n=24) M±SD	Grupa IV (n=22) M±SD
WBC (10 ⁹ /l)	8,7 ± 2,8#	13,2 ± 3,6	18,7 ± 3,2*	12,7 ± 2,7
CRP (mg/l)	1,6 ± 0,2#	4,8 ± 1,7	16,3 ± 2,8*	4,2 ± 0,7

* p<0,05 – różnica istotna pomiędzy grupą III a grupami I, II i IV

p<0,05 – różnica istotna pomiędzy grupą I a grupami II, III i IV

Dyskusja

Układ immunologiczny bierze udział w rozwoju fizjologicznej ciąży, włączając w to utrzymanie ciąży czy inicjację porodu [8]. Jest powszechnie uznane, iż prostaglandyny biorą znaczący udział w rozpoczęciu porodu.

Receptory prostaglandyn mogą być kontrolowane m.in. przez ciśnienie wewnątrzmaciczne, zmiany hormonalne jak również przez cytokiny [14, 17, 28]. Stwierdzono znamienne wyższe stężenia cytokin, uznawanych za prozapalne (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) w tkankach szyjki macicy u rodzących pacjentek [24, 27].

Wykazaliśmy istotnie wyższe stężenia w surowicy matki IL-1β, IL-6 oraz IL-8 w przypadku dokonanego porodu, niezależnie od tego czy poród nastąpił o czasie czy też przedwcześnie. Nasze obserwacje są zgodne z wcześniejszym doniesieniem Hebisgh i wsp., którzy stwierdzili wzrost stężeń interleukiny 6 i 8 w surowicy rodzących wraz z zaawansowaniem porodu [13]. Badania Kemp i wsp. potwierdzają również znamienne rolę IL-6 w promocji pierwszego okresu porodu [19]. Stwierdzono także, że poród przedwczesny bez cech infekcji wiąże się z procesem dojrzewania szyjki macicy o charakterze zapalnym, przy bezpośrednim udziale cytokin IL-6 i IL-8 [25]. Z kolei Hassan i wsp. wykazali, iż rozwieranie się szyjki macicy w porodzie o czasie związane było z ekspresją genów związanych ze wzrostem IL-6 i IL-8 [11].

Płodowy wzrost IL-6 był najistotniejszym elementem w prognozowaniu wczesnej sepsy oraz wiązał się z wyższym ryzykiem krwawień dokomorowych i zespołu NEC u noworodków urodzonych przedwcześnie [7, 12]. Stężenie IL-6 pochodzącej z wydzieliny szyjkowej oraz stężenie IL-8 zawartej w płynie owodniowym były wyższe w przypadku porodu

przedwczesnego, w którym stwierdzano bakteryjną inwazję błon płodowych [15, 16]. Wykazano także, iż wzrost IL-6 oraz IL-8 wiązał się z krótszym okresem wystąpienia porodu w przypadku przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego w ciąży niedonoszonej [26]. Niezależnie od tego, gdzie oznaczano cytokiny (surowica matki, krew pępowinowa, płyn owodniowy, wydzielina szyjkowa) wyższe stężenia interleukin uznanych za zapalne były związane z wcześniejszym dokonaniem się porodu przedwczesnego lub poważnymi powikłaniami wczesnego okresu noworodkowego u wcześniaków [7, 12, 15, 16, 26].

Rola interleukiny 10 jest często porównywana do klucza w utrzymaniu ciąży, bowiem jest ona immunomodulacyjną cytokiną uwalnianą w wyniku procesu zapalnego, hamując produkcję cytokin grupy Th1 przez makrofagi [20]. Głównym zadaniem IL-10 jest hamowanie produkcji chemokin i cytokin grupy Th1 przez makrofagi [4, 6]. Interleukina 10 hamuje również cyklooksygenazę 2 (COX-2), co rzutuje na uwalnianie prostaglandyn z łożyska w przypadku zapalenia owodni i porodu przedwczesnego. Zaobserwowano znaczne obniżenie stężenia IL-10 w przypadku porodu przedwczesnego powikłanego zapaleniem owodni w porównaniu do ciąży o przebiegu fizjologicznym. W terminie porodu podobnie stwierdzono znaczący spadek IL-10 i wzrost ekspresji COX-2 [9]. Kolejne wyniki badań sugerują, iż łożyskowa obecność cytokin grup Th2 jest jednym z podstawowym elementów podtrzymujących ciążę [1, 2].

Zwraca uwagę fakt, że w naszych obserwacjach średnie stężenie IL-10 różniło się istotnie pomiędzy grupą II, III i IV, najwyższe było w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym, niższe u rodzących o czasie, a najniższe u rodzących przedwcześnie. Pośrednio można to tłumaczyć tym, iż wykazano spadek ekspresji IL-10 w tkankach doczesnej i łożyska, ale nie jej receptora, wraz z zaawansowaniem ciąży. Wyniki nie różniły się istotnie pomiędzy początkiem a końcem porodu. Autorzy uważają, że spadek ekspresji IL-10 w tkankach łożyska może być istotnym mechanizmem leżącym u podstaw subtelnych zmian związanych z wystąpieniem porodu [10].

Z kolei Dudley i wsp. wykazali brak wzrostu IL-10 w płynie owodniowym w porodzie przedwczesnym powikłanym infekcją, sugerując że efekt przeciwwapalny w takich przypadkach może być znacznie osłabiony [5]. Być może u podstaw wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej macicy leżą zarówno obniżone wydzielanie IL-10 spowodowane procesem zapalnym jak również nieprawidłowa ekspresja tej cytokiny.

Nasze badania wskazały na zdecydowanie najwyższe stężenie IL-10 w grupie II, z zagrażającym porodem przedwczesnym. Może to wskazywać na „ochronną” rolę tej cytokiny, której działanie hamowałoby ewentualny proces zapalny poprzez obniżanie ekspresji COX-2, co z kolei zapobiegałoby uwalnianiu prostaglandyn, bezpośrednio odpowiedzialnych za wystąpienie przedwczesnej czynności skurczowej macicy. Jednakże do naszych wyników należy podchodzić z bardzo dużą ostrożnością, ponieważ liczebności grup oraz obserwowane między grupami różnice dają moc badanego testu zdecydowanie poniżej 80%. Ponadto wcześniej cytowani autorzy sugerują, iż grupy reprezentujące poród przedwczesny i ciążę donoszoną mogą prezentować zupełnie inne warunki badania [9].

Jarocki S, et al.

Obserwowany przez nas wzrost cytokin zapalnych należy naszym zdaniem przypisać zmianom związanym z dokonanym porodem, niezależnie od tego czy był to poród przedwczesny czy o czasie, zaś wyniki te zbliżone są do wcześniejszych badań Hassan i wsp. [11].

Trudno jest jednoznacznie określić jaka była przyczyna wystąpienia porodu przedwczesnego, należy bowiem zauważyć, iż stężenia zapalnych interleukin były w grupie rodzących przedwcześnie i rodzących o czasie zbliżone do siebie. Na ewentualne podłoże zapalne może wskazywać istotnie wyższa liczba leukocytów oraz wyższe stężenie białka CRP w grupie porodu przedwczesnego (grupa III), jednakże wzrost liczby leukocytów można również wiązać ze stresem wywołanym porodem [22, 23]. Ponadto wzrost białek ostrej fazy, w tym CRP, jest niespecyficzny. Wyniki naszych obserwacji sugerują, iż ewentualny proces zapalny może być związany z dokonanym porodem.

Jest praktycznie niemożliwe łączne badanie wybranych cytokin w krwi matki, w krwi pępowinowej, wydzielinie szyjkowej oraz płynie owodniowym, połączone z badaniem bakteriologicznym płynu owodniowego oraz histopatologicznym łożyska i błon płodowych w każdym przypadku zagrożenia porodem przedwczesnym. Wydaje nam się, iż surowica matki jest najbardziej dostępnym materiałem do badania, stąd celem naszych dociekań było określenie grupy cytokin związanych z wystąpieniem porodu, w tym przedwczesnego, i w dużym stopniu ten cel udało się nam zrealizować.

Podsumowując, dokonany poród zarówno w ciąży donoszonej jak też przed terminem, wiązał się ze wzrostem cytokin uznawanych powszechnie za prozapalne. Zdecydowanie najwyższe stężenie IL-10 w grupie z zagrożającym porodem przedwczesnym może wskazywać na korzystną rolę tej cytokiny w utrzymaniu ciąży. Łączne oznaczanie w surowicy krwi matki IL-6, IL-8 oraz IL-10 może być użytecznym narzędziem dodatkowo wspomagającym prognozowanie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, a być może także oceniającym celowość jak też i skuteczność terapii tokolitycznej. Jednakże niezbędne są kolejne prospektywne badania aby potwierdzić tę tezę.

Wnioski

1. Dokonany poród wiązał się z wyższymi stężeniami cytokin grupy Th2.
2. Łączne oznaczanie w surowicy krwi matki IL-6, IL-8 oraz IL-10 może być czynnikiem wspomagającym prognozowanie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.

Piśmiennictwo

1. Bennett W, Lagoo-Deenadayalan S, Whitworth N, [et al.]. Expression and production of interleukin-10 by human trophoblast: relationship to pregnancy immunotolerance. *Early Pregnancy*. 1997, 3, 190-198.
2. Cadet P, Rady P, Tying S, [et al.]. Interleukin-10 messenger ribonucleic acid in human placenta: Implications of a role for interleukin-10 in fetal allograft protection. *Am J Obstet Gynecol*. 1995, 173, 25-29.
3. De M, Wood G. Analysis of the number and distribution of macrophages, lymphocytes, and granulocytes in the mouse uterus from implantation through parturition. *J Leukoc Biol*. 1991, 50, 381-392.
4. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, [et al.]. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med*. 1991, 174, 915-924.
5. Dudley D, Hunter C, Mitchell M, [et al.]. Amniotic fluid interleukin-10 (IL-10) concentrations during pregnancy and with labor. *J Reprod Immunol*. 1997, 33, 147-156.
6. Fiorentino D, Zlotnik A, Vieira P, [et al.]. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol*. 1991, 146, 3444-3451.
7. Goepfert A, Andrews W, Carlo W, [et al.]. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 191, 1375-1381.
8. Gustafsson C, Hummerdal P, Matthiesen L, [et al.]. Cytokine secretion in decidual mononuclear cells from term human pregnancy with or without labour: ELISPOT detection of IFN-g, IL-4, IL-10, TGF-b and TNF-a. *J Reprod Immunol*. 2006, 71, 41-56.
9. Hanna N, Bonifacio L, Weinberger B, [et al.]. Evidence for interleukin-10-mediated inhibition of cyclo-oxygenase-2 expression and prostaglandin production in preterm human placenta. *Am J Reprod Immunol*. 2006, 55, 19-27.
10. Hanna N, Hanna I, Hleb M, [et al.]. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol*. 2000, 164, 5721-5728.
11. Hassan S, Romero R, Haddad R, [et al.]. The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 2006, 195, 778-786.
12. Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, [et al.]. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005, 84, 632-638.
13. Hebish G, Grauaug A, Neumaier-Wagner P, [et al.]. The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001, 80, 840-848.
14. Hertelendy F, Zakar T. Prostaglandins and the myometrium and cervix. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004, 70, 207-222.
15. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Hagberg H. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes. *BJOG*. 2005, 112, 719-724.
16. Jun J, Yoon B, Romero R, [et al.]. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 183, 868 - 873.
17. Keelan J, Blumenstein M, Helliwell R, [et al.]. Cytokines, prostaglandins and parturition - a review. *Placenta*. 2003, 24, (suppl A):533-546.
18. Kelly R. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol*. 2002, 57, 217-24.
19. Kemp B, Winkler M, Maas A, [et al.]. Cytokine concentrations in the amniotic fluid during parturition at term: correlation to lower uterine segment values and to labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002, 81, 938-942.
20. Mocellin S, Marincola F, Rossi C, [et al.]. The multifaceted relationship between IL-10 and adaptive immunity: putting together the pieces of a puzzle. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004, 15, 61-76.
21. Mosmann T, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996, 17, 138-146.
22. Nikischin W, Peter M, Oldigs H. The influence of mode of delivery on hematologic values in the umbilical vein. *Gynecol Obstet Invest*. 1997, 43, 104-107.
23. Redzko S, Przepieć J, Żak J, [et al.]. Influence of perinatal factors on hematological variables in umbilical cord blood. *J Perinat Med*. 2005, 33, 42-45.
24. Sennström M, Ekman G, Westergren-Thorsson G, [et al.]. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod*. 2000, 6, 75-381.
25. Tornblom S, Klimaviciute A, Bystrom B, [et al.]. Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005, 3, 39-48.
26. von Minckwitz G, Grischke E, Schwab S, [et al.]. Predictive value of serum interleukin-6 and -8 levels in preterm labor or rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000, 79, 667-672.
27. Winkler M, Fischer D, Ruck P, [et al.]. Zytokin-Konzentrationen und Expression von Adhäsionsmolekülen im unteren Uterinsegment bei der Termingeburt: Abhängigkeit von der Muttermundweite und von der Dauer der Wehentätigkeit. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 1998, 202, 172-175.
28. Yellon S, Mackler A, Kirby M. The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *J Soc Gynecol Investig*. 2003, 10, 323-338.