

Ocena stężenia wybranych parametrów biochemicznych u ciężarnych z idiopatycznymi obrzękami kończyn dolnych – doniesienie wstępne

The analysis of selected biochemical parameters concentration in pregnant women with idiopathic edema of the lower limbs – preliminary report

Sikora-Szubert Anita, Kowalska-Koprek Urszula, Karowicz-Bilińska Agata

Klinika Patologii Ciąży I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Streszczenie

Wstęp: Ciąża powoduje zmiany w obrębie równowagi hormonalnej, narządu ruchu, układu krążenia, czy układu limfatycznego. Konsekwencją ciąży mogą być również obrzęki kończyn dolnych. Oznaczanie w surowicy krwi stężenia mieloperoksydazy – MPO, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej – MMP oraz interleukiny-6 – IL-6 pozwala na ocenę występowania i nasilenia stanu zapalnego.

Cel pracy: Postanowiono ocenić stężenia mediatorów stanu zapalnego: MMP, MPO i IL-6 u kobiet w III trymestrze ciąży, zdrowych i tych, u których wystąpiły obrzęki idiopatyczne w obrębie kończyn dolnych.

Materiał i metody: Analizie poddano zmiany stężeń czynników MMP-1, MPO i IL-6 w surowicy krwi u 20 zdrowych kobiet w ciąży między 36 a 40 tygodniem ciąży oraz 8 kobiet ciężarnych z obrzękami kończyn dolnych.

Wyniki: Średnie stężenie IL-6 w grupie badanej wyniosło 3,01pg/ml, w grupie kontrolnej wyniosło 2,3pg/ml, ($p=0,436$). Rodność nie miała istotnego wpływu na wartości stężeń IL-6. Średnie stężenie MPO w grupie I wyniosło 1797,04 ng/ml, w grupie II wyniosło 1702,54 ng/ml, $SD=1289,64$. ($p=0,866$). Rodność nie miała istotnego wpływu na wartości stężeń MPO. Średnie stężenie MMP-1 w grupie kobiet zdrowych wyniosło 7,61ng/ml przy $SD=4,6$, w grupie II wyniosło 10,46ng/ml, $SD=4,03$ ($p=0,137$). Istotnie wyższe wyniki stężenia MMP-1 stwierdzono u pierworodek w grupie kobiet ciężarnych z obrzękami – 11,36 ng/ml, w porównaniu do wielorodek – 9,57ng/ml

Wnioski:

1. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach badanych mediatorów stanu zapalnego między grupą zdrowych ciężarnych pacjentek z idiopatycznymi obrzękami w obrębie kończyn dolnych.
2. Rodność kobiet ciężarnych z obrzękami kończyn dolnych ma istotny wpływ na wartości stężeń MPO.

Słowa kluczowe: **MMP-1 / MPO / IL-6 / ciąża / obrzęk limfatyczny /**

Adres do korespondencji:

Agata Karowicz-Bilińska
Klinika Patologii Ciąży I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Polska, Łódź ul. Wileńska 37
e-mail: agakar@interia.pl

Otrzymano: 16.04.2012
Zaakceptowano do druku: 10.08.2012

Sikora-Szubert A, et al. Ocena stężenia wybranych parametrów biochemicznych u ciężarnych z idiopatycznymi obrzękami kończyn dolnych...

Summary

Introduction: Pregnancy causes changes in the hormonal balance, musculoskeletal, cardiovascular and lymphatic systems. The swelling of the lower limbs may also be one of the consequences of the enlarging uterus that increases body weight during pregnancy. Determination of the serum concentrations of myeloperoxidase - MPO, extracellular matrix metalloproteinase - MMP, and interleukine-6 - IL-6 allows for the assessment of inflammation. MPO belongs to the group of peroxidase enzymes with strong antibacterial and anti viral action. It is produced and released from the granules of neutrophils in inflammatory reactions, degenerative changes and neoplastic diseases. IL-6 is the main mediator of the inflammation in the live organism, released by monocytes and macrophages stimulated by interleukin-1.

Objective: To assess the levels of inflammatory mediators: MMP, MPO and IL-6 in women in the third trimester of pregnancy, both healthy and those who experienced idiopathic edema of the lower limbs.

Material and methods: We analyzed the changes in the concentration of biochemical parameters as: MMP-1, MPO and IL-6 in the serum of 20 healthy pregnant women between 36 and 40 weeks of gestation, and 8 pregnant women who developed idiopathic edema of the lower limbs. The R&D Systems Elisa tests were used to perform the measurement. The Quantikine Human IL-6 Immunoassay was used to measure the concentration of IL-6. The concentration was expressed in pg/ml. MMP-1 was measured using The Quantikine Human Pro -MMP-1. The value of MMP-1 concentration was expressed in ng/ml. MPO was measured using The Quantikine Human MPO Immunoassay and expressed in ng/ml.

Results: The mean concentration of IL-6 was higher in the group of pregnant women with swelling of the lower limbs (group II) in comparison to healthy pregnant women (group I) and it was approximately 3,01 pg/ml, SD=2,64, and 2,3 pg/ml, SD=1,92, respectively. No statistical difference was found ($p=0,436$). Parity has no influence on IL-6 concentration. The mean concentration of MPO in group I was 1797,04 ng/ml, SD= 1378,89, in II group it was 1702,54 ng/ml, SD=1289,64. ($p=0,866$). Parity has also no influence on MPO concentration. The mean concentration of MMP-1 in group I was 7,61 ng/ml, SD=4,6, in group II it was 10,46 ng/ml, SD=4,03. ($p = 0,137$). Significantly higher results were observed in primiparas with lower limbs swelling- 11,36 ng/ml when compared to multiparas - 9,57 ng/ml.

Conclusions: 1. There are no significant differences in the concentrations of the studied inflammatory mediators between the groups of healthy pregnant women and those with idiopathic edema observed in the lower limbs. The significance of these differences requires further confirmation.

2. There was a statistically significant difference between the concentrations of MPO in the group of primiparas with a multiparas with lymphatic edema.

Słowa kluczowe: : MMP – 1 / IL-6 / MPO / pregnancy, lymphatic edema /

Wstęp

Podczas ciąży zachodzi szereg charakterystycznych zmian w obrębie narządu ruchu, układu krążenia, czy układu limfatycznego. Zmianom hormonalnym, powiększaniu się mięśnia macicy, wzrastającej masie ciała w ciąży towarzyszyć mogą obrzęki kończyn dolnych. Obrzęk ze względu na uciążliwość i na ogół nawracający charakter stanowi problem zarówno dla samej pacjentki, jak i personelu medycznego [1,2]. Jest to nadmierne patologiczne gromadzenie się płynu w przestrzeni zewnątrztrzewnowej nie przemijające po wypoczynku nocnym. Płyn ten jest wysokobiałkowy, zawiera komórki odpornościowe, produkty metaboliczne, komórki apoptotyczne czy śródbłonkowe. Postępujące zaburzenie w odpływie chłonki może prowadzić do rozwoju procesu zapalnego w obrębie obrzękniętych tkanek. Obrzęki lokalizują się w dystalnych częściach kończyn, najczęściej obustronnie po grzbietowej stronie stopy, czy w obrębie kostek. Elewacja obrzękniętej kończyny pozwala na ogół na zmniejszenie obrzęku [3,4]. Obrzęki związane z obecnością ciąży można zaliczyć do obrzęków wtórnych, powstających na skutek uszkodzenia naczyń chłonnych i utrudnienia w jej odpływie [5].

Leczenie obrzęku powinno mieć przede wszystkim charakter zachowawczy. Wielu autorów podkreśla fakt, iż terapia prowadzona w celu zmniejszenia obrzęków powinna być kompleksowa, prowadzona przez odpowiednio wykwalifikowany perso-

nel medyczny przy czynnym udziale ze strony pacjentki. Proces zapalny towarzyszy wielu zaburzeniom funkcji organizmu a jego ocena może być prowadzona na podstawie obecności jego markerów.

Mieloperoxydaza (MPO) jest enzymem, należącym do grupy peroksydaz, który uczestniczy w reakcjach powstawania kwasu podchlorawego o silnych właściwościach bakterioobójczych i przeciwwirusowych. Występuje w ziarnistościach neutrofilii i jest uwalniania podczas reakcji zapalnych. Oznaczanie stężenia mieloperoxydazy pozwala na ocenę stopnia nasilenia stanu zapalnego. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) należą do rodziny cynkowo – zależnych endoproteinaz, będących efektorami remodelowania zewnątrzkomórkowych składników tkanek w procesach patologicznych [6]. W warunkach fizjologicznych uczestniczą one w embriogenezie, angiogenezie, gojeniu się ran, biorą udział w procesie agregacji płytek oraz regulują metabolizm jonów. Zmiany aktywności metaloproteinaz obserwuje się w wielu stanach patologicznych, m.in. w trakcie procesów zapalnych, chorób degeneracyjnych oraz w przypadku nowotworów [7]. Oznaczanie stężenia metaloproteinaz pozwala również na ocenę stopnia nasilenia stanu zapalnego, jaki może być wywołany obecnością obrzęków.

Interleukina 6 (IL-6) jest czynnikiem prozapalnym wydzielanym przez monocyty i makrofagi stymulowane przez interleukinę-1. Podwyższone stężenie IL-6 świadczy również o toczącym się stanie zapalnym [8].

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężeń w surowicy krwi mediatorów stanu zapalnego: metaloproteinazy, mieloperoksydazy oraz interleukiny-6 u zdrowych kobiet w III trymestrze ciąży oraz ciężarnych, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono idiopatyczne obrzęki w obrębie kończyn dolnych.

Materiał i metody

Badaniami objęto 28 kobiet w ciąży między 36 a 40 tygodniem z populacji łódzkiej hospitalizowanych w Klinice Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2011 roku.

Grupę I liczącą 20 kobiet stanowiły zdrowe kobiety ciężarne u których nie obserwowano jakichkolwiek dolegliwości, ani powikłań ciąży.

Grupę II stanowiło 8 kobiet ciężarnych, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki w obrębie kończyn dolnych, będące przyczyną hospitalizacji.

W obydwu grupach pobierano od pacjentek jednorazowo krew celem oznaczenia MMP, MPO oraz IL-6 w surowicy.

Krew żylna, która była poddawana analizie była pobierana rano na czczo ze zgięcia łokciowego w ilości około 20ml w dniu rozpoczęcia obserwacji szpitalnej. Krew pozostawiana była w temperaturze pokojowej na czas 20 minut, a następnie po wykrzepieniu poddawana wirowaniu przez 20 minut z 1000xg. Uzyskane w ten sposób osocze umieszczano w probówkach typu Eppendorff i przechowywano w temperaturze -75°C, aż do momentu wykonania oznaczeń.

Każde oznaczenie wykonywano ze świeżo rozmrożonej próbki celem uniknięcia różnic w pomiarach mogących wynikać z procesu autooksydacji lub fotooksydacji. Do wykonania oznaczeń wykorzystano testy firmy R&D Systems. IL-6 oznaczono systemem ELISA przy wykorzystaniu odczynnika The Quantikine Human IL-6 Immunoassay. Stężenie interleukiny 6 przedstawiano w pg/ml. MMP-1 oznaczono systemem ELISA przy wykorzystaniu odczynnika *The Quantikine Human Pro* – MMP-1. Wartość stężenia MMP-1 przedstawiano w ng/ml. MPO oznaczono również systemem ELISA przy wykorzystaniu odczynnika *The Quantikine Human MPO Immunoassay*. Stężenie MPO również przedstawiano w ng/ml.

Dodatkowo analizie poddano wyniki badań rutynowo przeprowadzanych w Klinice m. in.: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, CRP, USG ciąży i inne elementy dokumentacji medycznej, które mogły dać dodatkowe informacje o stanie zdrowia pacjentki pośrednio lub bezpośrednio związane z występowaniem obrzęków w obrębie kończyn dolnych.

Na przeprowadzenie badań uzyskano uprzednio zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – uchwała nr RNN/51/11/KE.

Uzyskane wyniki badań zostały poddane wnikliwej analizie statystycznej z wykorzystaniem programu MS Excel 2010 oraz SPSS 14.0. Obliczono średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe, wartości minimalne oraz maksymalne dla poszczególnych wartości stężeń mediatorów stanu zapalnego.

Obliczono istotność statystyczną różnic uzyskanych wartości stężeń pomiędzy porównywanymi grupami wykorzystując test T-Studenta dla prób niezależnych, przyjęty poziom prawdopodobieństwa to $p < 0,05$.

Wyniki

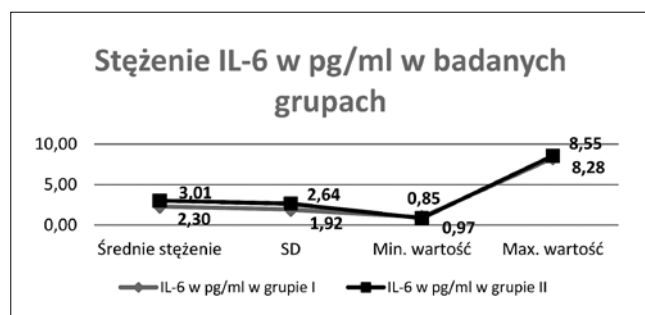
Badaniem objęto łącznie 28 kobiet w III trymestrze ciąży między 36 a 40 jej tygodniem. Średnia wieku pacjentek w badanej populacji wyniosła 30,3 lat. Wśród badanych kobiet 14 rodziło po raz pierwszy, 14 było wieloródkami.

Grupę porównawczą – I stanowiło 20 zdrowych kobiet ciężarnych. Dla 10 pacjentek była to pierwsza ciąża, pozostałe 10 pacjentek było wieloródkami. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 30,15 lat. Grupę badaną – II stanowiło 8 kobiet ciężarnych, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki w obrębie kończyn dolnych. Dla 4 pacjentek była to pierwsza ciąża, pozostałe 4 pacjentki były wieloródkami. Średnia wieku w badanej grupie wyniosła 30,6 lat.

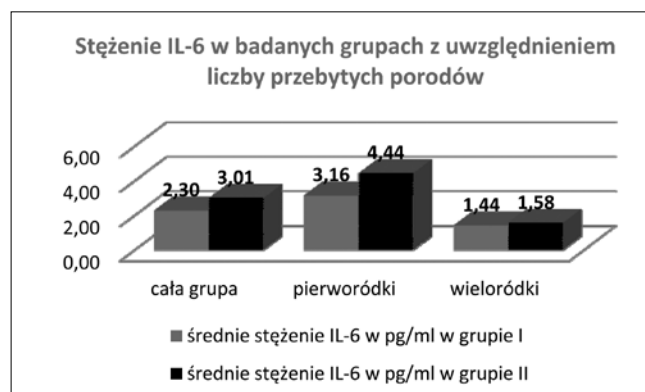
Średnie stężenie IL-6 w grupie kobiet z obrzękami limfatycznymi w obrębie kończyn dolnych – grupa II – wyniosło 3,01 pg/ml SD=2,64. Minimalne stężenie IL-6 w tej grupie wyniosło 0,85 pg/ml, maksymalne natomiast 8,55 pg/ml. Średnie stężenie IL-6 w grupie I wyniosło 2,30 pg/ml SD=1,92. Minimalne stężenie IL-6 w tej grupie wyniosło 0,97 pg/ml, maksymalne natomiast 8,275 pg/ml. (Rycina 1). Porównując uzyskane wartości stężeń IL-6 pomiędzy grupami nie stwierdzono, aby różnica była istotna statystycznie ($p > 0,05$; $p = 0,436$). (Rycina 1).

Przy uwzględnieniu podziału ze względu na ilość przebytych ciąż średnie stężenie IL-6 było w badanych grupach znacząco wyższe u pierworodek – odpowiednio 4,44 pg/ml w grupie kobiet z obrzękami limfatycznymi w obrębie kończyn dolnych i 3,16 pg/ml w przypadku zdrowych ciężarnych.

Niższe od średniej dla każdej z grup okazały się wyniki średniego stężenia IL-6 u wieloródek – w grupie I – 1,44 pg/ml, zaś w grupie II – 1,58 pg/ml. (Rycina 2).



Rycina 1. Średnie wartości stężenia IL-6 w porównywanych grupach.



Rycina 2. Średnie stężenie IL-6 w badanych grupach kobiet w zależności od liczby przebytych porodów.

Sikora-Szubert A, et al. Ocena stężenia wybranych parametrów biochemicznych u ciężarnych z idiopatycznymi obrzękami kończyn dolnych...

Mimo znaczącej różnicy pomiędzy stężeniami IL-6 u pierworódek i wieloródek zarówno u kobiet zdrowych ($p = 0,053$), jak i tych z obrzękami limfatycznymi w obrębie kończyn dolnych ($p = 0,171$), różnice były nieistotne statystycznie ($p > 0,05$). (Rycina 2).

Średnie stężenie MPO w grupie I wyniosło 1797,04 ng/ml przy odchyleniu standardowym równym 1378,89. Minimalne stężenie MPO w grupie kobiet zdrowych wyniosło 305,51 ng/ml, maksymalne natomiast 4362,99 ng/ml.

W przypadku grupy II stężenie MPO wyniosło 1702,54 ng/ml przy odchyleniu standardowym równym 1289,64. Minimalne stężenie MPO w tej grupie wyniosło 215,13 ng/ml, maksymalne natomiast 3456,05 ng/ml. (Rycina 3). Różnice te nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$; $p = 0,866$). (Rycina 3).

W grupie I średnie stężenie MPO było niższe od średniej dla całej grupy u pierworódek i wyniosło 1540,79 ng/ml, u wieloródek było natomiast o wiele wyższe od średniej i wyniosło 2053,30 ng/ml. W grupie II średnie stężenie MPO było znacząco wyższe u pierworódek – 2755,51 ng/ml, niższe od średniej dla całej grupy było średnie stężenie MPO u wieloródek – 649,57 ng/ml. Przy porównaniu średnich uzyskiwanych stężeń MPO pomiędzy pierworódkami, a wieloródkami w grupie kobiet z obrzękami uzyskano potwierdzenie iż różnice te są istotne statystycznie ($p < 0,05$; $p = 0,006$). (Rycina 4).

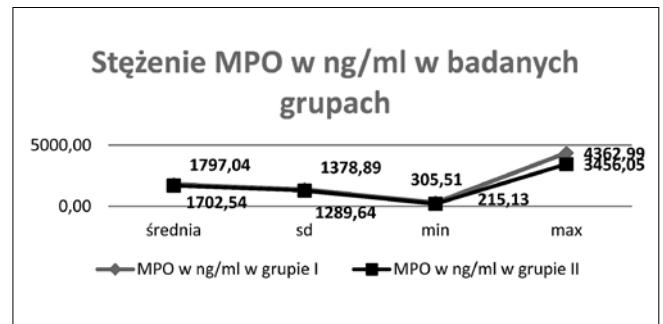
Średnie stężenie MMP-1 w grupie kobiet zdrowych wyniosło 7,61 ng/ml przy $SD=4,6$. Minimalne stężenie MMP-1 w tej grupie wyniosło 1,41 ng/ml, maksymalne natomiast 15,5 ng/ml. Średnie stężenie MMP-1 w grupie II wyniosło 10,46 ng/ml $SD=4,03$. Minimalne stężenie MMP-1 w tej grupie wyniosło 5,26 ng/ml, maksymalne natomiast 15,72 ng/ml. Różnice te nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$; $p = 0,137$). (Rycina 5).

Średnie stężenia MMP-1 zarówno u wieloródek jak i u pierworódek nieznacznie się między sobą różniły i niewiele odbiegały od średniej dla całej grupy kobiet zdrowych. Natomiast w grupie kobiet ciężarnych z obrzękami limfatycznymi w obrębie kończyn dolnych średnie stężenie MMP-1 było wyższe u pierworódek – 11,36 ng/ml, niższe od średniej dla całej grupy było średnie stężenie MMP-1 u wieloródek – 9,57 ng/ml. Różnice te nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$; $p = 0,573$). (Rycina 6).

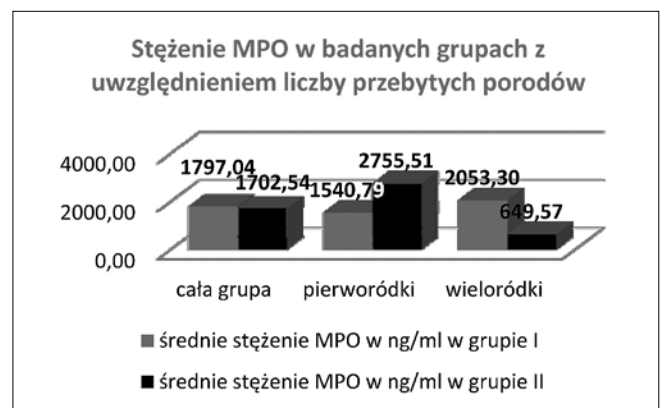
Dyskusja

Uzyskane w badaniach wyniki średniego stężenia IL-6 były wyższe u pierworódek z grupy kobiet ciężarnych, u których w badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki w obrębie kończyn dolnych w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi.

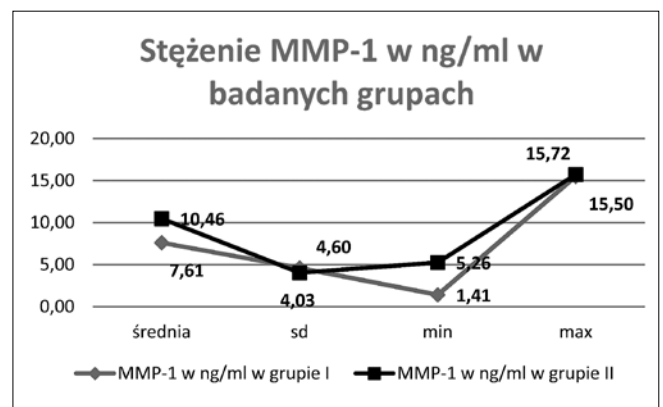
Interleukina-6 jest cytokiną o działaniu pirogennym, stymulującym różnicowanie limfocytów B, aktywującym limfocyty T, wykazująca działanie cytotoksyczne [8, 9, 10]. Jej wzmożone wydzielanie obserwuje się również podczas ciąży, co ma znaczenie w jej utrzymaniu. Związane jest to z dominacją w ciąży limfocytów drugiej klasy, które wydzielają IL-6 [11]. IL-6 jest parametrem często ocenianym w przypadku wielu patologii dotyczących ciąży. Według Sorokina i wsp. wysokie stężenie IL-6 jest skorelowane z zagrożeniem porodem przedwczesnym [12]. W piśmiennictwie brak jest jednak doniesień dotyczących różnic pomiędzy wartościami stężeń IL-6 w przypadku zdrowych ciężarnych, a kobiet w ciąży, u których obserwuje się idiopatyczne obrzęki limfatyczne.



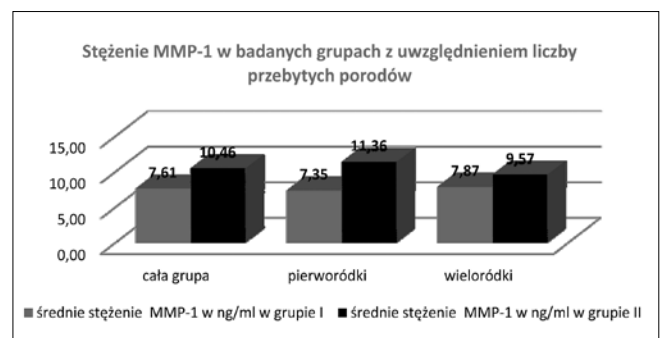
Rycina 3. Średnie wartości stężenia MPO w badanych grupach.



Rycina 4. Średnie stężenie MPO w badanych grupach kobiet w zależności od liczby przebytych porodów.



Rycina 5. Średnie wartości stężenia MMP-1 w badanych grupach.



Rycina 6. Średnie stężenie MMP-1 w badanych grupach kobiet w zależności od liczby przebytych porodów.

Uzyskane w badaniach średnie stężenie MPO było wyższe w przypadku kobiet ciężarnych, zdrowych bez dolegliwości w porównaniu z ciężarnymi z obrzękami w obrębie kończyn dolnych. Przy czym najwyższe średnie stężenie MPO można było zaobserwować w przypadku pierworódek z grupy kobiet z obrzękami limfatycznymi. Warto nadmienić, że różnice stężeń MPO między pierworódkami a wieloródkami z grupy kobiet z obrzękami były istotne statystycznie.

Podwyższona wartość stężenia MPO będącej hemoproteiną, która naturalnie jest wydzielana przez aktywowane monocyty i neutrofile jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrych incydentów u pacjentów z chorobą wieńcową. W przypadku kobiet w ciąży wysokie stężenia MPO obserwowano u kobiet w stanie przedrzucawkowym. Brak jest doniesień dotyczących wartości stężeń MPO w przypadku kobiet ciężarnych z obrzękami limfatycznymi, u których nie stwierdzano białkomoczu ani nadciśnienia tętniczego [13].

W uzyskanych wynikach badań średnie stężenie MMP-1 było znacząco wyższe u ciężarnych z obrzękami w obrębie kończyn dolnych w porównaniu z kobietami w ciąży zaawansowanej bez dolegliwości. Pierworódki w tej grupie osiągały wyższe wartości w porównaniu z wieloródkami. W przypadku kobiet ciężarnych zdrowych różnice w stężeniach MMP-1 pomiędzy grupą pierworódek a wieloródek były niewielkie i nie odbiegały znacząco od średniej dla całej grupy.

MMP-1 jest jednym z enzymów proteolitycznych pełniących kluczową rolę w reorganizacji macierzy zewnątrzkomórkowej. W odniesieniu do kobiet ciężarnych stężenie MMP-1 badano m.in. w sytuacji wywiadu położniczego obciążonego utratą ciąży w przeszłości. Stężenie MMP-1 w surowicy kobiet, które straciły wcześniej ciążę nie różniło się znacząco od tych z dobrą przeszłością położniczą [14]. Brak jest doniesień na temat oceny stężenia MMP-1 w surowicy kobiet z idiopatycznymi obrzękami w obrębie kończyn dolnych.

Uzyskanych wyników nie można odnieść do badań innych autorów, z powodu braku doniesień. Celem potwierdzenia postawionych hipotez badawczych i uzyskanych wstępnych wyników konieczne jest zebranie większego materiału badawczego.

Wnioski

1. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach badanych mediatorów stanu zapalnego między grupą zdrowych ciężarnych pacjentek z idiopatycznymi obrzękami w obrębie kończyn dolnych.
2. Rodność kobiet ciężarnych z obrzękami kończyn dolnych ma istotny wpływ na wartości stężeń MPO.

Piśmiennictwo

1. Zborowski A. Drenaż limfatyczny. Kraków: Wydawnictwo AZ, 2010.
2. Karowicz-Bilińska A, Sikora A, Estenberg D, [i wsp.]. Fizjoterapia w położnictwie. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 441-445.
3. Wiktor M. Patofizjologia obrzęku chłonnego. W: Obrzęk chłonny. Red. Chęciński P. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2010.
4. Piotrowicz R, Ciecierski M, Jawień A. Obrzęki limfatyczne – patomechanizm i diagnostyka. *Przewodnik Lekarza.* 2000, 7, 70-72.
5. Mikołajewska E. Obrzęki limfatyczne – aktualne możliwości terapii. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja.* 2010, 9, 44-48.
6. Michałowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender M. Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9) w surowicy chorych z polineuropatią alkoholową w odniesieniu do polineuropatii cukrzycowej. *Alkoholizm i Narkomania.* 2008, 1, 39-44.
7. Śliwowska I, Kopczyński Z. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej – charakterystyka biochemiczna i kliniczna wartość oznaczania u chorych na raka piersi. *Współcz Onkol.* 2005, 9, 327-335.
8. Gołąb J, Jakóbsiak M, Zagożdżon J. Cytokiny. Immunologia. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2002, 198-205.
9. Jędrzejczak W. Cytokiny. Zastosowanie kliniczne. Wrocław: Volumed, 1997, 3, 33-50.
10. Scheller J, Ohnesorge N, Rose-John S, [et al.]. Interleukin-6 trans-signaling in chronic inflammation and cancer. *Scand J Immunol.* 2006, 63, 321-329.
11. Opala T, Woźniak J, Rzymiski P, [i wsp.]. Rola czynników immunologicznych w poronieniach nawykowych. *Ginekol Prakt.* 2003, 5, 2-4.
12. Sorokin Y. Maternal serum interleukin-6, c-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth < 32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol.* 2010, 27, 631-640.
13. Gandley R, Rohland J, Zhou Y, [et al.]. Increased myeloperoxidase in the placenta and circulation of women with preeclampsia. *Hypertension.* 2008, 52, 387-393.
14. Anumba D, El Gelany S, Elliott S, Li T. Circulating levels of matrix proteases and their inhibitors in pregnant women with and without a history of recurrent pregnancy loss. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010, 16, 62-65.

Badania finansowane z funduszy KBN nr: NN407 242640.