

P R A C E O R Y G I N A L N E
położnictwo

Ocena stężeń elastazy neutrofilowej i izoprostanu 8epiPGF2 α w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz w płynie owodniowym w ciąży powikłanej przedwczesnym pęknięciem błon płodowych

Evaluation of neutrophil elastase and isoprostan 8epiPGF2 α concentrations in maternal and umbilical cord blood serum and in amniotic fluid in pregnancies complicated by premature rupture of membranes

Kwiatkowski Sebastian¹, Czajka Ryszard¹, Dołęgowska Barbara², Chlubek Dariusz², Torbé Andrzej¹

¹ Klinika Położnictwa i Ginekologii Katedry Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

² Katedra Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Cel pracy: Ocena stężeń izoprostanu całkowitego 8-epiPGF2 α i elastazy neutrofilowej (NE) w przypadkach ciąż powikłanych przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (PROM).

Materiał i metody: 128 kobiet podzielono na cztery grupy: ciężarne z PROM pomiędzy 24 a 36 (PPBP-N) i pomiędzy 38 a 41 tygodniem ciąży (PPBP-D), ciężarne pomiędzy 24 a 36 tygodniem ciąży fizjologicznej (K1), ciężarne rozwiązane cięciem cesarskim przed rozpoczęciem porodu po 38. tygodniu ciąży (K2). Stężenia NE i izoprostanu 8-epi-PGF2 α oznaczano w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz w płynie owodniowym.

Wyniki: Stężenia NE we krwi matczynej były wyższe niż we krwi pępowinowej w grupach PPBP-N i PPBP-D. Istotnie niższe wartości NE we krwi matczynej niż w płynie owodniowym stwierdzono w grupie PPBP-N, natomiast wyższe w grupie K2. Stężenia NE w płynie owodniowym były wyższe niż we krwi pępowinowej w grupach PPBP-N i PPBP-D. Stężenia izoprostanu 8-epi-PGF2 α w osoczu krwi matczynej były wyższe niż w osoczu krwi pępowinowej w grupach PPBP-D oraz K2. Natomiast jego wartości w płynie owodniowym były niższe niż we krwi zarówno matczynej jak i pępowinowej w grupach PPBP-N, PPBP-D i K2.

W osoczu krwi matczynej i w płynie owodniowym stężenia NE w grupach PPBP-N i PPBP-D były wyższe niż w grupach kontrolnych. Stężenia izoprostanu 8-epi-PGF2 α we krwi matczynej, pępowinowej i płynie owodniowym nie różniły się istotnie.

Adres do korespondencji:

Sebastian Kwiatkowski
Klinika Położnictwa i Ginekologii Katedry Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii PAM
70-111 Szczecin, al. Powstańców Wielkopolskich 72
e-mail: sebak@sci.pam.szczecin.pl

Otrzymano: 21.01.2008
Zaakceptowano do druku: 30.03.2008

Kwiatkowski S, et al.

Wnioski:

1. Wyższe stężenia NE w osoczu krwi matczynej i w płynie owodniowym niż w osoczu krwi pępowinowej u ciężarnych z PROM i niższe stężenia NE w płynie owodniowym niż w osoczu krwi matczynej u ciężarnych z zachowanymi błonami płodowymi mogą być związane z etiopatogenezą PROM.
2. Zróżnicowane stężenia izoprostanów całkowitych 8-epi-PGF2 α w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz płynie owodniowym mogą świadczyć o różnym nasileniu stresu oksydacyjnego w poszczególnych kompartmentach.
3. Brak różnic w stężeniu izoprostanu 8-epi-PGF2 α w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz płynie owodniowym sugeruje podobne nasilenie stresu oksydacyjnego zarówno u ciężarnych z PROM jak i z zachowanymi błonami płodowymi.

Słowa kluczowe: **elastaza neutrofilowa / izoprostan 8-epiPGF2 α /
/ przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM) / stres oksydacyjny /**

Abstract

Objectives: To evaluate the total isoprostane 8-epi-PGF2 α and neutrophil elastase (NE) concentrations in pregnancies complicated by premature rupture of membranes (PROM).

Material and methods: 128 pregnant women were divided into four groups: pregnancies complicated by PROM between 24.-36. (PPBP-N) and between 38 a 41 weeks of gestation (PPBP-D), uncomplicated pregnancies between 24-36 gestation weeks (K1) and pregnancies delivered by cesarean section (before uterine contractions had started) after 38 weeks (K2). The concentrations of NE and isoprostane 8-epi-PGF2 α were measured in maternal serum, cord blood serum and in the amniotic fluid.

Results: The following study revealed higher concentrations of NE in maternal serum and in the amniotic fluid than in the umbilical cord blood in PROM cases, and lower amniotic fluid than maternal serum concentrations in the control groups. Also, the levels of isoprostane differentiated between compartments in particular groups. In both groups complicated with PROM, higher maternal serum and amniotic fluid NE concentrations than in controls were found. There were no differences in isoprostane levels between the groups.

Conclusions:

1. Higher concentrations of NE in maternal blood serum and in the amniotic fluid than in the umbilical cord blood in PROM cases, as well as lower amniotic fluid than maternal serum concentrations in the controls, may be connected with pathogenesis of PROM.
2. Differentiated maternal serum, cord serum and amniotic fluid isoprostane concentrations may suggest various intensity of oxidative stress in particular compartments.
3. Lack of differences in maternal serum, cord serum and amniotic fluid isoprostane concentrations may suggest similar intensity of oxidative stress in cases with PROM and intact membranes.

Key words: **isoprostane / neutrophil elastase / oxidative stress /
/ premature rupture of membranes (PROM) /**

Wstęp

Etiologia przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM) jest wieloczynnikowa i niecałkowicie poznana, a za jedną z jego głównych przyczyn uważana jest infekcja wewnątrzowodniowa [1].

Pierwszą linią obrony i odpowiedzi zapalnej są neutrofile. Występujące w nich ziarnistości w wyniku degranulacji uwalniają enzymy proteolityczne, z których jednym jest elastaza neutrofilowa (NE).

Mechanizmy obronne neutrofile dzielą się na tlenozależne i tlenoniezależne. Wytwarzane przez neutrofile wolne rodniki powstają w procesach zależnych od obecności tlenu, a ich produkcja określana jest mianem stresu oksydacyjnego.

Obydwa procesy, degranulacja ziarnistości i stres oksydacyjny, przebiegają jednocześnie i są składowymi reakcji zapalnej. Mimo, że odpowiedź skierowana jest przeciwko drobnoustrojom, zarówno wolne rodniki jak i NE uszkadzają również tkanki gospodarza. Kiedy proces ten przebiega w bezpośredniej styczności z błonami płodowymi może dojść do ich pęknięcia [2, 3].

Z dotychczasowych badań wynika, że nadmierna aktywność NE może mieć znaczenie w przypadkach ciąży powikłanych PROM [4, 5, 6, 7]. Według danych z piśmiennictwa jednym z markerów oceny nasilenia stresu oksydacyjnego jest izoprostan 8-epiPGF2 α , przedstawiciel grupy najbardziej wiarygodnych markerów aktywności wolnych rodników [8, 9].

Cel pracy

Celem podjętych badań była analiza porównawcza stężeń NE i izoprostanu 8-epiPGF2 α w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz płynie owodniowym u kobiet z PROM w ciąży niedonoszonej i donoszonej oraz u ciężarnych z zachowanymi błonami płodowymi.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 128 kobiet ciężarnych objętych opieką medyczną w Klinice Położnictwa i Ginekologii Katedry Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w latach 2004-2007. Wiek badanych wahał się w granicach od 17 do 44 lat. Wśród nich było 69 pierworódek i 59 wieloródek. (Tabela I, tabela II).

Ocena stężeń elastazy neutrofilowej i izoprostanu 8epiPGF2α...

Tabela I. Materiał kliniczny.

Symbol grupy	Liczba kobiet(N)	Pełna nazwa grupy
PPBP-N	30	Ciężarne z PROM pomiędzy 24 a 36 tygodniem ciąży.
PPBP-D	38	Ciężarne z PROM pomiędzy 38 a 41 tygodniem ciąży.
K1	30	Ciężarne pomiędzy 24 a 36 tygodniem ciąży fizjologicznej.
K2	30	Ciężarne, u których wykonano cięcie cesarskie przed rozpoczęciem porodu pomiędzy 38 a 41 tygodniem ciąży.

PROM – przedwczesne pęknięcie błon płodowych

Tabela II. Charakterystyka kliniczna badanych grup.

Analizowane parametry	PPBP-N	PPBP-D	K1	K2
Wiek (lata)X(SD)	29,7 (6,31)	29,0 (5,86)	27,3 (6,22)	29,1 (4,41)
Liczba pierworódek n (%)	12 (40)	25 (66)	19 (63)	13 (43)
Cięcie cesarskie n (%)	14 (47)	5 (13)	-	30 (100)
Wiek ciążowy w chwili pobrania materiału X (SD)	31,6 (2,96)	38,6 (1,13)	29,2 (3,23)	39,7 (0,97)

U żadnej z pacjentek, od momentu pęknięcia błon do pobrania materiału, nie rozwinęła się czynność skurczowa macicy ani nie stwierdzono klinicznych objawów infekcji.

Krew żylną, we wszystkich czterech grupach, pobierano z żyły łokciowej ciężarnej w ilości 5ml. Taką samą objętość krwi pobrano bezpośrednio po porodzie z żyły pępowinowej w grupie PPBP-N, PPBP-D i K2. Jednocześnie w tych trzech grupach pobierano 8-10ml płynu owodniowego – w grupie PPBP-N i PPBP-D w trakcie badania ginekologicznego we wziernikach pochwoowych, a w grupie K2 drogą amniopunkcji śródoperacyjnej.

Pobrano materiał odwirowywano w probówkach zawierających wersenian potasowy przez 10 minut, z prędkością 5000 obrotów/minutę. Uzyskane osocze i supernatant przenoszono do probówek zawierających antyoksydant (0,05% BHT butyrylohydroksytoluen; Sigma) i przechowywano w temperaturze – 80°C do chwili oznaczeń.

Stężenie izoprostanów całkowitych 8-epi-PGF2α oznaczano metodą ELISA wykorzystując zestaw BIOXYTECH® 8-Isoprostane Assay Kit (OxisResearch®, USA) [10, 11, 12].

Tabela III. Porównanie stężeń elastazy neutrofilowej w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz w płynie owodniowym w poszczególnych grupach.

Grupa	Stężenie elastazy neutrofilowej Mediana (ng/mL)		p
	Krew matczyzna	Krew pępowinowa	
PPBP-N (n=30)	86,75 (33,96 - 310,91)	32,37 (12,97 - 390,21)	<0,01
PPBP-D (n=38)	77,91 (38,16 - 386,41)	31,92 (2,57 - 346,86)	<0,00001
K2 (n=30)	42,26 (14,34 - 134,69)	32,13 (10,55 - 610,32)	NS
	Krew matczyzna	Płyn owodniowy	
PPBP-N (n=30)	86,75 (33,96 - 310,91)	175,12 (14,48 - 1078,11)	<0,01
PPBP-D (n=38)	77,91 (38,16 - 386,41)	105,43 (7,81 - 859,07)	NS
K2 (n=30)	42,26 (14,34 - 134,69)	26,04 (2,28 - 224,00)	<0,001
	Krew pępowinowa	Płyn owodniowy	
PPBP-N (n=30)	32,37 (12,97 - 390,21)	175,12 (14,48 - 1078,11)	<0,001
PPBP-D (n=38)	31,92 (2,57 - 346,86)	105,43 (7,81 - 859,07)	<0,001
K2 (n=30)	32,13 (10,55 - 610,32)	26,04 (2,28 - 224,00)	NS

Tabela IV. Porównanie stężeń izoprostanu całkowitego 8-epi-PGF2α w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz w płynie owodniowym w poszczególnych grupach.

Grupa	Stężenie izoprostanu całkowitego 8-epi-PGF2α Mediana (ng/mL)		p
	Krew matczyzna	Krew pępowinowa	
PPBP-N (n=30)	0,52 (0,04 - 4,03)	0,41 (0,06 - 4,14)	NS
PPBP-D (n=38)	0,61 (0,05 - 7,40)	0,39 (0,09 - 6,69)	<0,05
K2 (n=30)	0,56 (0,20 - 1,44)	0,43 (0,17 - 1,05)	<0,00001
	Krew matczyzna	Płyn owodniowy	
PPBP-N (n=30)	0,52 (0,04 - 4,03)	0,18 (0,01 - 0,97)	<0,001
PPBP-D (n=38)	0,61 (0,05 - 7,40)	0,13 (0,01 - 1,06)	<0,00001
K2 (n=30)	0,56 (0,20 - 1,44)	0,11 (0,01 - 0,89)	<0,00001
	Krew pępowinowa	Płyn owodniowy	
PPBP-N (n=30)	0,41 (0,06 - 4,14)	0,18 (0,01 - 0,97)	<0,01
PPBP-D (n=38)	0,39 (0,09 - 6,69)	0,13 (0,01 - 1,06)	<0,0001
K2 (n=30)	0,43 (0,17 - 1,05)	0,11 (0,01 - 0,89)	<0,00001

Kwiatkowski S, et al.

Tabela V. Porównanie stężeń elastazy neutrofilowej w osoczu krwi matczynej, pępowinowej i płynie owodniowym pomiędzy grupami.

Grupa	N	Mediana (ng/mL)	Grupa	N	Mediana (ng/mL)	p
Krew matczyzna						
PPBP-N	30	86,75 (33,96 - 310,91)	K1	30	40,14 (15,41 - 486,64)	<0,000001
PPBP-D	38	77,91 (38,16 - 386,41)	K2	30	42,26 (14,34 - 134,69)	<0,00001
PPBP-N	30	86,75 (33,96 - 310,91)	PPBP-D	38	77,91 (38,16 - 386,41)	NS
K1	30	40,14 (15,41 - 486,64)	K2	30	42,26 (14,34 - 134,69)	NS
Krew pępowinowa						
PPBP-N	30	32,37 (12,97 - 390,21)	K2	30	32,13 (10,55 - 610,32)	NS
PPBP-D	38	31,92 (2,57 - 346,86)	K2	30	32,13 (10,55 - 610,32)	NS
PPBP-N	30	32,37 (12,97 - 390,21)	PPBP-D	38	31,92 (2,57 - 346,86)	NS
Płyn owodniowy						
PPBP-N	30	175,12 (14,48 - 1078,11)	K2	30	26,04 (2,28 - 224,00)	<0,00001
PPBP-D	38	105,43 (7,81 - 859,07)	K2	30	26,04 (2,28 - 224,00)	<0,000001
PPBP-N	30	175,12 (14,48 - 1078,11)	PPBP-D	38	105,43 (7,81 - 859,07)	NS

Tabela VI. Porównanie stężeń izoprostanu całkowitego 8-epi-PGF₂α w osoczu krwi matczynej, pępowinowej i płynie owodniowym pomiędzy grupami.

Grupa	N	Mediana (ng/mL)	Grupa	N	Mediana (ng/mL)	p
Krew matczyzna						
PPBP-N	30	0,52 (0,04 - 4,03)	K1	30	0,57 (0,20 - 2,71)	NS
PPBP-D	38	0,61 (0,05 - 7,40)	K2	30	0,56 (0,20 - 1,44)	NS
PPBP-N	30	0,52 (0,04 - 4,03)	PPBP-D	38	0,61 (0,05 - 7,40)	NS
K1	30	0,57 (0,20 - 2,71)	K2	30	0,56 (0,20 - 1,44)	NS
Krew pępowinowa						
PPBP-N	30	0,41 (0,06 - 4,14)	K2	30	0,43 (0,17 - 1,05)	NS
PPBP-D	38	0,39 (0,09 - 6,69)	K2	30	0,43 (0,17 - 1,05)	NS
PPBP-N	30	0,41 (0,06 - 4,14)	PPBP-D	38	0,39 (0,09 - 6,69)	NS
Płyn owodniowy						
PPBP-N	30	0,18 (0,01 - 0,97)	K2	30	0,11 (0,01 - 0,89)	NS
PPBP-D	38	0,13 (0,01 - 1,06)	K2	30	0,11 (0,01 - 0,89)	NS
PPBP-N	30	0,18 (0,01 - 0,97)	PPBP-D	38	0,13 (0,01 - 1,06)	NS

Stężenie NE związanej z α1 – antytrypsyną oznaczano metodą ELISA używając zestawu Human PMN Elastaze ELISA (BioVendor; Brno; Republika Czeska).

Ze względu na wartości parametrów odbiegające od rozkładu normalnego zastosowano testy nieparametryczne.

Dla oceny parametrów w obrębie tej samej grupy użyto testu Wilcoxon'a, a pomiędzy różnymi grupami – testu U-Manna Whitney'ego.

Wyniki badań

Stężenia NE w osoczu krwi matczynej były istotnie wyższe niż w osoczu krwi pępowinowej w grupach PPBP-N i PPBP-D. Istotnie niższe wartości NE w krwi matczynej niż w płynie owodniowym stwierdzono w grupie PPBP-N, natomiast istotnie wyższe w grupie K2.

W grupach PPBP-N i PPBP-D wartości NE w płynie owodniowym były wyższe niż w osoczu krwi pępowinowej w grupach PPBP-N i PPBP-D. (Tabela III).

Stężenia izoprostanu 8-epi-PGF2α w osoczu krwi matczynej były istotnie wyższe niż w osoczu krwi pępowinowej w grupie PPBP-D oraz w grupie K2. Natomiast jego stężenia w płynie owodniowym były istotnie niższe niż we krwi zarówno matczynej jak i pępowinowej w grupach PPBP-N, PPBP-D i K2. (Tabela IV).

W osoczu krwi matczynej jak i płynie owodniowym stężenia NE w grupach PPBP-N i PPBP-D były istotnie wyższe niż w grupach K1 i K2. (Tabela V).

Stężenia izoprostanu całkowitego 8-epi-PGF2α we krwi matczynej, pępowinowej i w płynie owodniowym nie różniły się istotnie. (Tabela VI).

Dyskusja

W analizie porównawczej stwierdzono wyższe stężenia NE w osoczu krwi matczynej i w płynie owodniowym niż w osoczu krwi pępowinowej u ciężarnych z grup PPBP-N i PPBP-D oraz niższe stężenia NE w płynie owodniowym niż w osoczu krwi matczynej u kobiet z grupy kontrolnej z zachowanymi błonami płodowymi. W dostępnym piśmiennictwie stwierdzono jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące oceny stężeń NE zarówno w osoczu krwi matek jak i osoczu krwi pępowinowej. Adeyemi wykazał niższe wartości stężeń NE we krwi matczynej niż we krwi pępowinowej [13].

Belo i wsp. oznaczali stężenie NE w osoczu krwi kobiet nieciążarnych i w poszczególnych trymestrach ciąży stwierdzając wyższe wartości tego enzymu u kobiet ciężarnych [14].

W badaniach Helmiga stężenia NE w płynie owodniowym, pobranym w czasie cięcia cesarskiego od rodzących i ciężarnych z zachowanymi błonami płodowymi, były istotnie niższe niż w osoczu krwi matczynej, co jest zgodne z badaniami własnymi [15].

Akutsu oceniając stężenia NE u kobiet, u których wykonano cięcie cesarskie pomiędzy 38 - 40 tygodniem ciąży wykazał najwyższe stężenia w płynie owodniowym, niższe w osoczu krwi ciężarnych, a najniższe we krwi pępowinowej, co zgodne jest z wynikami badań własnych [16].

Porównując stężenia NE pomiędzy grupami stwierdzono wyższe wartości w krwi matki i płynie owodniowym w grupach z PROM niż w grupach kontrolnych. Helmig wykazał, że stężenie elastazy w płynie owodniowym było znacząco wyższe u kobiet z PROM w ciążach niedonoszonych [2].

Malamitsi-Puchner w pobieranym w czasie amniocentezy płynie owodniowym w drugim trymestrze ciąży oznaczał min. stężenie elastazy. Przedmiotem badań były kobiety ciężarne, u których doszło w przebiegu ciąży do porodu przedwczesnego przy zachowanych błonach płodowych lub w wyniku PROM. Żadna z badanych kobiet nie prezentowała klinicznych objawów infekcji wewnątrzowodniowej.

Stężenia NE oznaczane w drugim trymestrze ciąży nie były wyższe w grupie, w której doszło do PROM. Jednakże autor ten stwierdził znacząco niższe stężenia inhibitora NE u pacjentek, u których doszło do PROM [17].

Uzyskane wyniki badań własnych stwierdzające wyższe stężenia NE w osoczu krwi matczynej i płynie owodniowym w grupach z PROM niż w grupach kontrolnych, a także dotychczasowe doniesienia innych autorów potwierdzają, iż elastaza może być jednym z czynników w patomechanizmie PROM.

Stężenia izoprostanów całkowitych 8-epi-PGF2α różniły się istotnie pomiędzy kompartmentami w obrębie grup. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących analizy porównawczej stężeń izoprostanu dokonanej jednocześnie pomiędzy trzema kompartmentami (tj. w osoczu krwi matczynej, krwi pępowinowej i płynie owodniowym) w ciąży powikłanej PROM. Analizowano natomiast stężenia izoprostanów zarówno w różnych powikłaniach położniczych (hipotrofii płodu, stanie przedrzucawkowym, porodzie przedwczesnym, ciąży mnogiej, ciąży fizjologicznej) jak i w różnych kompartmentach, osoczu krwi matczynej, krwi pępowinowej i płynie owodniowym [18, 19, 20, 21, 22].

W przeprowadzonych badaniach własnych zróżnicowane stężenia izoprostanu 8-epi-PGF2α w osoczu krwi matczynej, osoczu krwi pępowinowej i płynie owodniowym mogą świadczyć o różnym nasileniu stresu oksydacyjnego w poszczególnych kompartmentach.

Porównując stężenia izoprostanów pomiędzy grupami nie wykazano istotnych różnic. Piśmiennictwo dotyczące oceny stężeń izoprostanów w patologii, jaką stanowi PROM jest bardzo ubogie. Longini pobierała płyn owodniowy w trakcie amniocentezy pomiędzy 16 a 18 tygodniem ciąży. Następnie prospektywnie kwalifikowała pacjentki do jednej z grup w zależności od wystąpienia PROM. Stwierdziła wyższe stężenie izoprostanów w płynie owodniowym w grupie, w której doszło w przebiegu ciąży do PROM [21].

Natomiast Stuart wykazała wyższe stężenia markerów stresu oksydacyjnego (m.in. malonylodialdehydu) w błonach owodniowych z ciąż powikłanych PROM [23].

Powyższe dwa doniesienia sugerują, iż stres oksydacyjny może odgrywać rolę w PROM. Brak różnic w badaniach własnych pomiędzy grupami z PROM a grupami kontrolnymi nie potwierdza powyższych doniesień. Być może na stężenie izoprostanów wpływają inne czynniki, które odgrywają rolę w PROM.

Wnioski

1. Wyższe stężenia NE w osoczu krwi matczynej i w płynie owodniowym niż w osoczu krwi pępowinowej u kobiet ciężarnych z PROM i niższe stężenia NE w płynie owodniowym niż w osoczu krwi matczynej u kobiet ciężarnych z zachowanymi błonami płodowymi mogą być związane z etiopatogenezą PROM.
2. Zróżnicowane stężenia izoprostanów całkowitych 8-epi-PGF2α w osoczu krwi matczynej, osoczu krwi pępowinowej i płynie owodniowym mogą świadczyć o różnym nasileniu stresu oksydacyjnego w poszczególnych kompartmentach.

3. Brak różnic w stężeniu izoprostanu 8-epi-PGF 2α w osoczu krwi matczynej i pępowinowej oraz płynie owodniowym sugeruje podobne nasilenie stresu oksydacyjnego zarówno u kobiet ciężarnych z PROM jak i z zachowanymi błonami płodowymi.

Praca finansowana ze środków KBN, projekt badawczy nr 2 P05E 108 29

Piśmiennictwo

1. Shubert P, Diss E, Iams J. Etiology of preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992, 19, 251-263.
2. Helmig B, Romero R, Espinoza J, [et al.]. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002, 12, 237-246.
3. Woods J Jr. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes - a review. *Placenta.* 2001, 22, Suppl A, S38-S44.
4. Chimura T, Fujimori K. An experimental study on the effects of elastase, bleomycin and infection on the growth and tensile strength of elastic tissue in rabbit fetal membranes. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1989, 15, 307-312.
5. Halaburt J, Uldbjerg N, Helmig R, [et al.]. The concentration of collagen and the collagenolytic activity in the amnion and the chorion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989, 31, 75-82.
6. Kanayama N, Terao T, Horiuchi K. The role of human neutrophil elastase in the premature rupture of membranes. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1988, 14, 389-397.
7. Meinert M, Eriksen G, Petersen A, [et al.]. Proteoglycans and hyaluronan in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 184, 679-685.
8. Morris J, Gopaul N, Endresen M, [et al.]. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998, 105, 1195-1199.
9. Morrow J, Hill K, Burk R, [et al.]. A series of prostaglandin F 2 -like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990, 87, 9383-9387.
10. Morrow J, Roberts L. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res.* 1997, 36, 1-21.
11. Morrow J, Awad J, Boss H, [et al.]. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F 2 -isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992, 89, 10721-10725.
12. Roberts L, Morrow J. Measurement of F 2 -isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med.* 2000, 28, 505-513.
13. Adeyemi E, Abdulle A. Comparison of maternal and cord blood polymorphonuclear leukocyte elastase levels. *J Perinat Med.* 1998, 26, 89-93.
14. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, [et al.]. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005, 123, 46-51.
15. Helmig R, Uldbjerg N, Ohlsson K. Secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus and in the fetal membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995, 59, 95-101.
16. Akutsu H, Iwama H. Concentrative relationship between polymorphonuclear elastase and urinary trypsin inhibitor in amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet.* 2000, 263, 156-159.
17. Malamitsi-Puchner A, Vrachnis N, Samoli E, [et al.]. Investigation of midtrimester amniotic fluid factors as potential predictors of term and preterm deliveries. *Mediators Inflamm.* 2006, 2006, 94381.
18. Karowicz-Bylińska A, Kowalska-Koprek A, Suzin J, [i wsp.]. Analiza zachowania się stężenia 8-izoprostanu jako markera stresu oksydacyjnego u ciężarnych z IUGR. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 1137-1142.
19. Karowicz-Bilińska A. Zachowanie się wybranych parametrów peroksydacji lipidów u kobiet z nadciśnieniem tętniczym powikłanym asymetryczną hypotrofią wewnątrzmaciczną płodów. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 435-440.
20. Longini M, Perrone S, Kenanidis A, [et al.]. Isoprostanes in amniotic fluid: a predictive marker for fetal growth restriction in pregnancy. *Free Radic Biol Med.* 2005, 38, 1537-1541.
21. Longini M, Perrone S, Vezzosi P, [et al.]. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. *Clin Biochem.* 2007, 40, 793-797.
22. McKinney E, Shouri R, Hunt R, [et al.]. Plasma, urinary, and salivary 8-epi-prostaglandin F 2 alpha levels in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 874-877.
23. Stuart E, Evans G, Lin Y, [et al.]. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women. *Biol Reprod.* 2005, 72, 230-235.