

WIESŁAWA RYCHLIK-GOLEMA, KRZYSZTOF MASTEJ, RAJMUND ADAMIEC

Udział endoteliny 1 oraz wybranych cytokin w rozwoju pierwotnego idiopatycznego fenomenu Raynauda

Participation of Endothelin and Selected Cytokines in Development of Primary Idiopathic Raynauds Phenomenon

Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Fenomen Raynauda charakteryzuje się napadowymi zmianami ukrwienia palców rąk, najczęściej pod wpływem zimna i emocji. W patogenezie zaburzeń naczynioruchowych uwzględnia się udział czynników humoralnych oraz immunologiczno-zapalnych.

Cel pracy. 1. Ocena stężenia endoteliny 1 (ET-1), czynnika zmartwiającego guza- α (TNF- α), interleukiny-6 (IL-6), rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (IL-6sR), czynnika von Willebrandta (vWF) oraz czynnika płytkowego-4 (PF-4) w surowicy krwi chorych z idiopatycznym fenomenem Raynauda.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 24 chorych z pierwotnym, idiopatycznym fenomenem Raynauda (21 kobiet i 3 mężczyzn), w wieku 30–50 lat (średnia wieku $37,0 \pm 12,6$ lat). Bezpośrednio po teście prowokacji zimnem pobierano krew żylną w celu oznaczenia w surowicy krwi stężeń badanych czynników.

Wyniki. W grupie chorych z pierwotnym, idiopatycznym fenomenem Raynauda stężenie ET-1 nie różniło się istotnie w porównaniu z osobami zdrowymi ($3,46 \pm 1,06$ vs. $2,38 \pm 0,58$ pg/ml). Podobnie nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu TNF- α ($2,62 \pm 2,47$ vs. $2,08 \pm 1,62$ pg/ml), IL-6 ($1,70 \pm 1,08$ vs. $2,54 \pm 1,26$ pg/ml) oraz IL-6sR ($582,80 \pm 123,24$ vs. $624,20 \pm 131,15$ pg/ml). Pacjentów z pierwotnym, idiopatycznym fenomenem Raynauda w porównaniu z osobami zdrowymi charakteryzowały natomiast znamienne wyższe wartości stężenia vWF ($127,56 \pm 25,60$ vs. $90,23 \pm 18,32\%$; $p < 0,002$) oraz PF-4 ($27,91 \pm 35,27$ vs. $7,24 \pm 2,44$; $p < 0,04$). Stężenie vWF dodatnio korelowało z czasem utrzymywania się klinicznych objawów zaburzeń naczynioruchowych.

Wnioski. Pierwotny, idiopatyczny fenomen Raynauda przebiega z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego. Nie wykazano udziału endoteliny 1 w patogenezie zaburzeń naczynioruchowych pierwotnego fenomenu Raynauda. Pierwotny, idiopatyczny fenomen Raynauda przebiega ze znamiennej aktywacją płytek krwi (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 5, 923–927).

Słowa kluczowe: idiopatyczny, pierwotny fenomen Raynauda, endotelina-1, cytokiny.

Abstract

Background. Raynauds phenomenon is characterized by paroxysmal changes in blood supply of hand's fingers especially under influence of cold and emotions. In pathogenesis of vasomotor disorders is considered participation of humoral and immunological factors.

Objectives. Assessment of serum level endothelin 1 (ET-1), tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), soluble receptor of IL-6, von Willebrandt factor (vWF) and platelet factor-4 (PF-4) in patients with idiopathic Raynauds phenomenon.

Material and Methods. The authors examined 24 patients with primary idiopathic Raynauds phenomenon (21 female and 3 male) aged 30–50 (average 37.0 ± 12.6). Venous blood was taken directly after cooling test to assess blood concentrations of examined factors.

Results. In patients with primary idiopathic Raynauds phenomenon serum level ET-1 did not differ from healthy persons (3.46 ± 1.06 vs. 2.38 ± 0.58 pg/ml). Similarly there was no difference in concentrations of TNF- α (2.62 ± 2.47 vs. 2.08 ± 1.62 pg/ml), IL-6 (1.70 ± 1.08 vs. 2.54 ± 1.26 pg/ml) and IL-6sR (582.80 ± 123.24 vs. 624.20 ± 131.15 pg/ml). There were significantly higher blood concentration of vWF (127.56 ± 25.60 vs. $90.23 \pm 18.32\%$; $p < 0.002$) and PF-4 (27.91 ± 35.27 vs. 7.24 ± 2.44 ; $p < 0.04$) in patients with primary idiopathic Raynauds phenomenon. Serum level vWF was positively correlated with time of duration vasomotor disorders.

Conclusions. Endothelium damage was noticed in primary idiopathic Raynauds phenomenon. Intensity of endothelium damage is associated with time of duration vasomotor disorders. The authors did not confirm involvement of endothelin-1 in pathogenesis of vasomotor disorders primary Raynauds phenomenon. Platelet activation was noticed in patients with primary idiopathic Raynauds phenomenon (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 5, 923–927).

Key words: idiopathic primary Raynauds phenomenon, endothelin-1, cytokines.

Fenomen Raynauda charakteryzuje się napadowymi zmianami ukrwienia, najczęściej palców rąk, pod wpływem zimna i emocji. Objaw ten może dotyczyć również palców stóp, nosa, uszu, języka, brodawek sutkowych, a także narządów wewnętrznych (serca, płuc, przelyku, nerek, siatkówki, ośrodkowego układu nerwowego). Jest zaburzeniem naczynioruchowym mogącym wystąpić w dowolnym narządzie organizmu [1].

Podczas typowego napadu dochodzi do zblednięcia palców związanego ze zwężeniem naczyń, następnie zasinienia, wynikającego z biernego przekrwienia, i w końcowej fazie zaczerwienienia uwarunkowanego czynnym przekrwieniem. Znaczne upośledzenie perfuzji może prowadzić do pojawienia się w obrębie dystalnych części kończyn zmian troficznych: nadżerek, owrzodzeń oraz zmian martwiczych [2].

Pierwotny objaw Raynauda występuje najczęściej u młodych kobiet, u których nie stwierdza się obecności chorób, które mogłyby stanowić podłoże zaburzeń naczynioruchowych. Należy jednak pamiętać, że obserwowane zmiany mogą być jedynym objawem klinicznym wyprzedzającym o wiele lat wystąpienie pełnoobjawowej choroby autoimmunologicznej [1]. Bezpieczniej jest więc, zwłaszcza u osób starszych bez ewidentnych przyczyn napadowego zaburzenia ukrwienia obwodowego, używać nazwy idiopatyczny fenomen Raynauda zamiast pierwotny objaw Raynauda lub choroba Raynauda.

Patomechanizm zmian naczynioruchowych nie został do końca wyjaśniony. U tych pacjentów stwierdza się często zaburzenia czynności śródbłónka, co prowadzi do nieprawidłowej regulacji napięcia ściany drobnych naczyń. Uszkodzenie śródbłónka powoduje odsłonięcie błony podstawnej naczyń. Dochodzi również do pobudzenia proliferacji komórek mięśni gładkich, a w przestrzeni okolonaczyniowej powstają nacieki zapalne, zwiększa się synteza składników macierzy zewnątrzkomórkowej.

W świetle powyższych danych uznano za celowe przeprowadzenie oceny udziału czynników humoralnych – endoteliny 1 (ET-1); zapalnych – interleukiny-1 (IL-1), interleukiny-6 (IL-6), rozpuszczalnego receptora dla interleukiny-6 (IL-6sR), czynnika zmartwiającego guza (TNF- α); zmian właściwości reologicznych krwi – czynnika płytkowego 4 (PF-4), a także stopnia uszkodzenia śródbłónka – czynnika von Willebrandta (vWF) w patogenezie idiopatycznego fenomenu Raynauda.

Material i metody

Grupę badaną stanowiło 24 chorych z idiopatycznym fenomenem Raynauda (21 kobiet i 3 mężczyzn), w wieku 30–50 lat (średnia wieku $37,0 \pm 12,6$ lat) i okresem utrzymywania się objawów 1–5 lat (średni okres $2,4 \pm 1,5$ lat). Byli to chorzy, u których po przeprowadzeniu wywiadu, badania przedmiotowego (ocenie szmerów naczyniowych i tętna w typowych miejscach badania oraz w próbie Adsona, hiperabdukcji militarnej, pomiarze ciśnienia tętniczego), badań pomocniczych (RTG pogranicza szyjno-piersiowego, badania kapilaroskopowego wału paznokciowego) i laboratoryjnych (podstawowe badania biochemiczne i immunologiczne – czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), przeciwciała przeciw ciałopłazmie neutrofili (c-ANCA, p-ANCA), przeciwciała antykardiolipinowe (ACA), składowe dopełniacza C3 oraz C4) niemożliwe okazało się ustalenie podłoża objawu Raynauda. Wykluczając podczas postępowania diagnostycznego choroby tkanki łącznej, choroby zawodowe, endokrynnie, miażdżycę tętnic oraz udział czynników farmakologicznych, za bardzo prawdopodobną przyczynę zaburzeń naczynioruchowych przyjęto pierwotną, idiopatyczną postać fenomenu Raynauda. W ocenie kapilaroskopowej wzorzec naczyń krwionośnych wału paznokciowego badanej grupy chorych nie odbiegał od normy.

Ta grupa pacjentów będzie stanowić płaszczyznę odniesienia do realizowanych badań nad patogenезą fenomenu Raynauda w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej.

Oceny zaburzeń ukrwienia palców dłoni na działanie zimna dokonywano podczas testu prowokacyjnego, który polegał na zanurzeniu dłoni w zimnej wodzie o temperaturze 10°C przez 10–15 minut. Nasilenie objawu Raynauda w celu ujednolicenia obserwacji oznaczano w następujący sposób: (+) – zblednięcie; (++) – zasinienie; (+++) – utrzymywanie się bólu powyżej pół godziny od zakończenia próby oziębieniowej.

Grupę kontrolną stanowiło 13 zdrowych ochotników (10 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku 33–50 lat (średnia wieku $39,8 \pm 10,3$ lat). Wśród tej grupy u żadnej osoby podczas próby oziębieniowej nie wystąpił typowy objaw Raynauda.

Bezpośrednio po teście prowokacyjnym pobierano krew żylną ze zgięcia łokciowego w celu

oznaczenia w surowicy krwi stężenia: TNF- α (*tumor necrosis factor*), interleukiny-6 (IL-6), rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (IL-6sR), czynnika von Willebranda (vWF) oraz czynnika płytkowego-4 (PF-4). Oznaczenia stężeń ET-1, IL-6, IL-6sR, TNF- α wykonano za pomocą testu ELISA z wykorzystaniem zestawów firmy R&D SYSTEM, Minneapolis, USA.

Krew na oznaczenie ET-1 natychmiast po pobraniu umieszczano w łaźni wodnej, a następnie wirowano w temperaturze 4°C. Pomiaru stężenia ET-1 dokonywano w osoczu krwi żyłnej stabilizowanym EDTA. W pierwszym etapie próbki ekstrahowano, używając mieszaniny ekstrakcyjnej: aceton, 1 M HCl, H₂O (40 : 1 : 50). Supernatant zawierający ET-1 odparowywano w wyparce próżniowej przez kilka godzin do sucha. Osad rekonstruowano i przeznaczano do dalszego oznaczenia. Czynniki von Willebranda (vWF) w osoczu oznaczano metodą ELISA za pomocą zestawów firmy Asserachrom vWF Firma Diagnostico Stago. Aby oznaczyć stężenie PF-4, krew pobierano bez stazy do próbek CTAD zawierających czynnik stabilizujący płytki i natychmiast umieszczano w łaźni wodnej, a następnie wirowano w temperaturze 4°C. Pomiar stężenia PF-4 przeprowadzano za pomocą testu ELISA zestawem firmy Diagnostica Stago. Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody lokalnej Komisji Bioetyki Badań Naukowych. Wszystkie osoby były poinformowane o celu i charakterze badań, na przeprowadzenie których wyraziły świadomą zgodę.

Wyniki

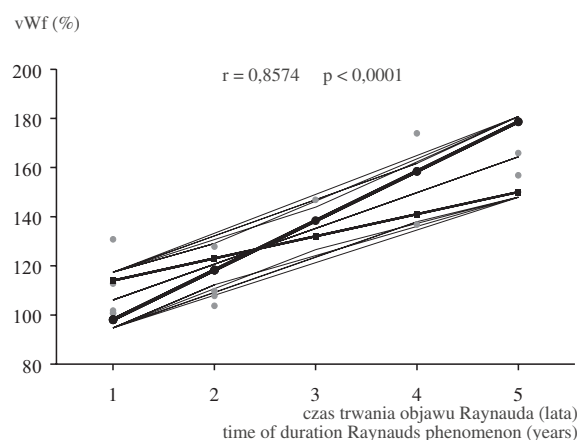
W grupie chorych z idiopatycznym fenomenem Raynauda stężenie ET-1 nie różniło się w sposób istotny w porównaniu z osobami zdrowymi ($3,46 \pm 1,06$ vs. $2,38 \pm 0,58$ pg/ml). Podobnie między chorymi a grupą kontrolną nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu TNF- α ($2,62 \pm 2,47$ vs. $2,08 \pm 1,62$ pg/ml), IL-6 ($1,70 \pm$

$\pm 1,08$ vs. $2,54 \pm 1,26$ pg/ml) oraz IL-6sR ($582,80 \pm 123,24$ vs. $624,20 \pm 131,15$ pg/ml).

Pacjentów z pierwotnym fenomenem Raynauda w porównaniu z osobami zdrowymi charakteryzowały natomiast znamienne większe wartości stężenia vWF ($127,56 \pm 25,60$ vs. $90,23 \pm 18,32\%$; $p < 0,002$) oraz PF-4 ($27,91 \pm 35,27$ vs. $7,24 \pm 2,44$ IU/ml; $p < 0,04$) (tab. 1). Ponadto stężenie vWF dodatkowo korelowało z czasem utrzymywania się klinicznych objawów choroby (ryc. 1).

Omówienie

Endotelina jest jedną z najbardziej kurczących naczyńia tętnicze oraz żyłne substancji [3, 4]. Do tej pory wyizolowano trzy rodzaje endotelin, będących hormonami peptydowymi. Endotelina 1 (ET-1) jest syntezowana głównie w komórkach śródbłónki, ale wykazano jej obecność również w monocytach, makrofagach, limfocytach oraz wielojądrzastych leukocytach. Sugeruje się, że w warunkach fizjolo-



Ryc. 1. Korelacja klinicznego przebiegu objawu Raynauda i osoczowego stężenia vWF

Fig. 1. Correlation between duration of Raynauds phenomenon and plasma level vWF

Tabela 1. Średnie wartości stężeń analizowanych wskaźników we krwi chorych z pierwotnym, idiopatycznym fenomenem Raynauda i grupy kontrolnej

Analizowane parametry (Tested markers)	ET-1 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-6sR (pg/ml)	PF-4 (IU/ml)	vWF (%)
Chorzy z idiopatycznym fenomenem Raynauda (Patients with idiopathic Raynauds phenomenon)	$3,46 \pm 1,06$	$2,62 \pm 2,47$	$1,70 \pm 1,08$	$582,80 \pm 123,24$	$27,91 \pm 35,27$	$127,56 \pm 25,60$
Grupa kontrolna (Control group)	$2,38 \pm 0,58$	$2,09 \pm 1,62$	$2,54 \pm 1,27$	$624,20 \pm 131,15$	$7,24 \pm 2,44$	$90,23 \pm 18,32$
Istotność różnic (Statistical significance)	NS	NS	NS	NS	$p < 0,04$	$p < 0,002$

gicznych istnieje stałe, podstawowe wydzielanie endoteliny. Jest ono jednak wielokrotnie mniejsze od stężeń odpowiedzialnych za indukcję odpowiedzi naczyniozwiązującej. Pełny efekt następuje dopiero po zadziałaniu bodźca wykraczającego poza ramy fizjologii. Wzrost syntezy endoteliny mogą wyzwać liczne czynniki natury fizycznej, jak: rozciąganie naczyń, tarcie o śródbłonek przepływającej krwi, wzrost ciśnienia, niska temperatura, niedotlenienie. Synteza oraz wydzielanie zwiększa się także pod wpływem takich substancji, jak: cytokiny, trombina, angiotensyna, katecholaminy, trombina. Główny mechanizm odpowiedzialny za kurczący wpływ endoteliny na mięśniówkę naczyń jest związany z aktywacją, po połączeniu endoteliny z odpowiednim receptorem błonowym, wolnych kanałów wapniowych i wzmożonym napływem jonów Ca^{2+} z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wnętrza komórek. Proces ten może być blokowany przez antagonistów wolnego kanału wapniowego [3–5]. Endotelina ponadto po połączeniu ze swoim receptorem aktywuje szlak fosfolipazy C z następującą syntezą trójfosforanu inozytolu (IT3) oraz diacyloglicerolu (DAG). IT3 uwalnia jony Ca^{2+} z magazynów wewnątrzkomórkowych, DAG natomiast, aktywując kinazę białkową (PKC) uwrażliwia aparat kurczliwy komórki [5].

Endotelina 1 działa na poszczególne obszary naczyniowe ze zróżnicowaną siłą [7]. Najbardziej wrażliwe na jej działanie są naczynia żyłne, a z tętniczych: naczynia wieńcowe, mózgowe, trzewne i nerkowe. ET-1 wykazuje również silne działanie kurczące na naczynia obszaru mikrokrążenia, powodując zmniejszenie przepływu podstawowego [8]. Uważa się, że endotelina odgrywa istotną rolę jako miejscowy czynnik regulujący podstawowe funkcje mikrokrążenia [9].

Wykazano udział ET-1 w bezpośrednim wzroście masy mięśniówki naczyniowej [10]. Endotelina bierze też udział w wywołanym przez angiotensynę II przeroście naczyń. Zwiększając zatem masę mięśniówki gładkiej, doprowadza do istotnego klinicznie zwężenia światła naczyń krwionośnych.

W regulacji napięcia naczyniowego biorą także udział różnego typu cytokiny. Uważa się, że endotelina może pośredniczyć w oddziaływaniu cytokin na ścianę naczyniową. Kahalen et al. [11] wykazali stymulujący wpływ: IL-6, TNF- α , IL-1 oraz limfotoksyny na syntezę endoteliny przez komórki śródbłonna.

Dane literaturowe dotyczące znaczenia endoteliny 1 w patogenezie zaburzeń naczynioruchowych nie dostarczają jednoznacznych informacji. Problem jest wciąż otwarty i pozostaje przedmiotem licznych kontrowersji. Leppert et al. [12] dokonali oceny stężenia ET-1 w surowicy krwi chorych z objawem Raynauda w temperaturze poko-

jowej oraz po ogólnym ochłodzeniu ciała. Autorzy, prowadząc badania w temperaturze pokojowej, nie wykazali istotnej różnicy stężeń ET-1 u osób z objawem Raynauda i zdrowych ochotników. Podstawowe wydzielanie endoteliny-1 nie różniło się więc w obu badanych grupach. W drugim etapie eksperymentu (po oziębieniu) stwierdzili znamienne większe stężenia ET-1 w surowicy krwi chorych z objawem Raynauda w porównaniu z osobami zdrowymi.

Badania innych autorów [13, 14] nie wykazały istotnych różnic stężenia ET-1 w surowicy chorych z objawem Raynauda w porównaniu z osobami zdrowymi. Rozbieżne wyniki badań stanowiły przesłankę do podjęcia próby własnej oceny, z równoczesnym uwzględnieniem udziału cytokin (IL-6, TNF- α) oraz aktywacji płytek krwi w tym zespole zaburzeń naczynioruchowych. Analizie poddano również osoczone stężenie rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (IL-6sR), z uwagi na jego modyfikujący wpływ na biologiczny rezultat wywierany przez IL-6. Połączenie IL-6sR w kompleks z interleukiną 6 prowadzi do wzmocnienia sygnału po przyłączeniu cytokiny do swojego receptora [15].

Posiłkując się wynikami badań Lepperta et al. [12] przyjęto, że w warunkach spoczynkowych stężenie ET-1 w surowicy krwi chorych z objawem Raynauda nie różni się od osób zdrowych. W związku z powyższym, zarówno u badanych chorych, jak i osób zdrowych krew do badania pobierano bezpośrednio po przeprowadzonym teście prowokacji zimnem.

Wprawdzie średnie stężenie ET-1 w surowicy krwi chorych z pierwotnym, idiopatycznym fenomenem Raynauda miernie przewyższało wartości normy, tym niemniej obserwowany wzrost nie nosił znamion istotności statystycznej. Także w grupie badanych chorych i osób zdrowych średnie stężenia IL-6, IL-6sR oraz TNF- α nie różniły się w sposób istotny statystycznie. Uzyskane wyniki badań wskazują raczej na niewielki wpływ ET-1 w patogenezie pierwotnego, idiopatycznego fenomenu Raynauda. Brak różnic w stężeniu analizowanych cytokin IL-6, TNF- α oraz IL-6sR między chorymi a osobami zdrowymi nie daje również podstaw, by przypuszczać, iż u podłoża idiopatycznego fenomenu Raynauda leży proces immunologiczno-zapalny naczyń.

Uzyskane wyniki badań dostarczają natomiast jednoznacznych danych odnośnie do istotnego uszkodzenia śródbłonna u pacjentów z pierwotnym, idiopatycznym fenomenem Raynauda. Zniszczenie tego obszaru ściany naczyniowej oceniano za pomocą pomiaru osoczonego stężenia czynnika von Willebranda (vWF). W grupie pacjentów z objawem Raynauda stężenie vWF było znamienne większe w porównaniu z osobami zdrowymi, co do-

wodzi uszkodzenia śródbłonna w tych przypadkach. Wydaje się, że działanie sił hemodynamicznych indukowanych kurczem naczyń mikrokrążenia odgrywa wiodącą rolę w tym zjawisku. Stopień uszkodzenia śródbłonna, wyznaczony pomiarem osocznego stężenia vWF był ponadto zależny od czasu trwania objawów upośledzonego ukrwienia palców rąk.

W pracy zanalizowano również wpływ indukowanych zimnem zaburzeń ukrwienia na stan aktywacji płytek krwi, opierając się na pomiarze osocznego stężenia czynnika płytkowego-4 (PF-4). Stwierdzono znamienne zwiększenie stężenia PF-4 u pacjentów z pierwotnym, idiopatycznym fenomenem Raynauda po teście prowokacyjnym w porównaniu z osobami zdrowymi. Wywołana kurczem naczyń mikrokrążenia aktywacja płytek krwi w wyniku nasilenia ich agregacji oraz adhezji do ściany naczyniowej może przyczyniać się do po-

gorszenia właściwości reologicznych krwi i dalszego upośledzenia perfuzji tkanek. W świetle wyników własnych badań oraz opinii innych autorów [16] można przypuszczać, że chorzy z idiopatycznym fenomenem Raynauda pozostają w stanie stałej hiperkoagulacji. Informacje te mogą stanowić przesłankę do stosowania leczenia antyagregacyjnego w tej grupie chorych.

Z dotychczasowych badań wynika, że: pierwotny, idiopatyczny fenomen Raynauda przebiega z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego; stopień natężenia zmian destrukcyjnych śródbłonna, wyznaczony pomiarem osocznego stężenia vWF, jest zależny od czasu trwania zaburzeń naczynioruchowych; nie wykazano udziału endoteliny-1 w patogenezie zaburzeń naczynioruchowych; pierwotny, idiopatyczny fenomen Raynauda przebiega ze znamioną aktywacją płytek.

Piśmiennictwo

- [1] **Sicińska J, Rudnicka L:** Objaw i choroba Raynauda. W: Angiologia. Red.: Pasierski T. PZWL 2004, 407–413.
- [2] **Zapalski S:** Zaburzenia naczynioruchowe. W: Chirurgia tętnic i żył obwodowych. Red.: Noszczyk W. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, 525–541.
- [3] **Kotyła PJ, Sliwińska-Kotyła B, Kucharz EJ:** Struktura, metabolizm, funkcja biologiczna i znaczenie kliniczne endoteliny. *Post Hig Med Dosw* 1993, 47, (5), 345–364.
- [4] **Miturzyńska-Strycja H, Horubała-Bielak G:** Endotelina – hormon śródbłonna naczyń. *Wiad Lek* 1992, XLV, 15–16.
- [5] **Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M:** Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. *Circulation* 1991, 84, (4), 1457–1468.
- [6] **Wigley FM, Wise RA, Malamet R:** Nicardipine in the treatment of Reynauds phenomenon. *Arthritis Rheum* 1987 30, (3), 281–285.
- [7] **Haczyński J:** Czynność wydzielnicza śródbłonna naczyń. *Post Med Klin Dosw* 1996, 5, 1, 121–127.
- [8] **Kon V, Fogo A:** Endothelin: potential role in development disease. *Pediatr Nephrol* 1993, 7, 876–880.
- [9] **Bunkier CB, Goldsmith PC, Leslie TA:** Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynauds phenomenon. *Br J Dermatol* 1996, 134, 399–406.
- [10] **Hirata Y, Takkagi Y, Fukuda Y:** Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1989, 78, 225–228.
- [11] **Kahaleh MB, Fan PS:** Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997, 15, 163–167.
- [12] **Leppert J, Rangquist A, Karlberg BE:** Whole-body cooling increases plasma endothelin-1 levels in women with primary Raynauds phenomenon. *Clin Physiol* 1998, 18, 5, 420–425.
- [13] **Smith PJ, Ferro CJ, Mc Queen DS:** Functional studies in small arteries do not support a primary role for endothelin in pathogenesis of Raynauds disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998, 31, 473–476.
- [14] **Smyth AE, Bell AL, Bruce IN:** Digital vascular responses and serum endothelin-1 concentrations in primary and secondary Raynauds phenomenon. *Am Rheum Dis* 2000, 59, 870–874.
- [15] **Miyajima A, Kitamura T, Harada N:** Cytokine receptors and signal transduction. *Annu Rev Immunol* 1992, 10, 295–331.
- [16] **Matsuda J, Tsukamoto M, Kengo G:** Effect of total body cold exposure on plasma concentration of von Willebrand factor, endothelin-1 and Thrombomodulin in systemic lupus erythematosus patients with or without Raynaud's phenomenon. *Act Haematol* 2000, 88, 189–193.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Mastej
Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM
ul. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.01.2005 r.
Po recenzji: 29.03.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 30.03.2005 r.

Received: 21.01.2005
Revised: 29.03.2005
Accepted: 30.03.2005