

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ НА МИКРОЦИРКУЛАТОРНИТЕ АВТОНОМНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ВИБРАЦИОННА БОЛЕСТ

**М. Ляпина<sup>1</sup>, Зл. Стойнева<sup>2</sup>, Е. Воденичаров<sup>1</sup> и Л. Боянова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по хигиена, медицинска екология и хранене, МУ – София

<sup>2</sup>Катедра по професионални болести, МУ – София

<sup>3</sup>Сдружение „Разнообрази и равни“

**Резюме.** Систематизирани са литературните данни относно най-общоприетите и съвременните теории за патофизиологичните механизми на микроциркулаторните автономни нарушения при вибрационна болест. Обсъжда се ролята на локалните вазорегулаторни нарушения, на ендотелноклетъчния контрол, на промените в хемостазата и хемореологията, на левкоцитната активация. Единичните изследвания за ролята на провъзпалителните цитокини и междуклетъчните адхезионни молекули, отразяващи активация на гранулоцитите и ендотелните клетки, очертават съвременните насоки. Изясняването на ролята на азотния окис представлява интерес и изисква бъдещи проучвания. Взаимодействията между различните вазорегулаторни механизми са толкова сложни, че се приема участието на множество патофизиологични механизми на микроциркулаторните автономни нарушения при вибрационната болест.

**Ключови думи:** *вибрационна болест, локално вибровъздействие, микроциркулация, патофизиологични механизми*

**M. Lyapina, Zl. Stoyneva, E. Vodenitcharov and L. Boyanova. PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF VIBRATION-INDUCED WHITE FINGER**

**Summary.** A summarization of common and modern theories of pathophysiological mechanisms of VWF was made. The role of vasoregulatory abnormalities – autonomic dysfunction, local vasoregulatory abnormalities, of endothelial cell control, of hemostasis, fibrinolysis and hemorrheology, of leukocyte activation was discussed. Single investigations on the role of cell adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines are available and trace the further directions for investigations. The role of nitric oxide also rises interest and requires further investigations. The interactions between different pathophysiological mechanisms are so complicated that a theory for multifactorial etiology of VWF is accepted.

**Key words:** *hand-arm vibration syndrome, microcirculation, pathophysiological mechanisms*

През 1862 г. Maurice Raynaud описва за първи път феномен, наречен впоследствие на неговото име, характеризиращ се с епизодични вазоспазми на дигиталните артерии, провокирани от студ или емоционален стрес [35]. Описание на феномена на Raynaud при каменар, работещ с вибриращи инструменти, е дадено за първи път през 1911 г. от G. Loriga [28]. Мащабното проучване сред каменоделци в Северна Америка, извършено от Alice Hamilton през 1918 г., потвърждава значимостта на експозицията на вибрации като причина за възникване на вторичния Raynaud-феномен, като се дава и първото пълно описание на клиничната симптоматика [17]. През 1955 г. Андреева-Галанина предлага термина “вибрационна болест”.

В обзора е направен опит да се систематизират най-общо-приетите и най-новите теории за патофизиологичните механизми на микроциркулаторните автономни нарушения – феномен на “белите пръсти” (vibration-induced white fingers, VWF) при вибрационна болест.

### **Нарушения на регулацията на съдовия тонус**

#### ***Вегетативна дисфункция***

Добре известна е ролята на вегетативната дисфункция (симпатикова хиперреактивност и потискане на парасимпатикуса), предизвикана от свръхстимулация на телцата на Фатер-Пачини, при вибрационно въздействие [12]. Наличието на симпатикова хиперреактивност се подкрепя и от установените промени на редица показатели, отразяващи състоянието на вегетативната нервна система – намаляване на вариативността на сърдечната честота, съкращаване на систолите, увеличени нива на катехоламините в плазмата и урината и др. [12].

#### ***Локални вазорегулаторни нарушения***

По-нови проучвания обсъждат ролята на адренорецепторната дисфункция. Предполага се, че вибрациите предизвикват селективно увреждане на  $\alpha$ -1 адренорецепторите. Относителното преобладаване на  $\alpha$ -2 рецепторите се изразява в абнормно силен вазоконстрикторен отговор [19]. Друга възможна причина за намаляния кръвен ток е увреждане на локалните нервни окончания и

по-специално на съдържащите мощния вазодилататор калцитонин ген-свързан пептид (calcitonin-gene-related peptide – CGRP) [13].

Предполага се, че ендотелното увреждане, причинено директно от вибрационното въздействие, може да предизвика тромбоцитна адхеренция, активация и освобождаване на митогенни медиатори. Такъв например е тромбоцитният растежен фактор (PDGF), който навлиза в съдовата стена и предизвиква локална гладкомускулна пролиферация [34].

Вероятна роля в патофизиологията на предизвикания от вибрациите феномен на Raynaud играе увеличената продукция от активираните тромбоцити на вазоконстриктивния тромбоксан  $A_2$ . При пациенти с вибрационна патология са повишени нивата на тромбоксан  $B_2$ , метаболит на тромбоксан  $A_2$ , който е мощен вазоконстриктор [43]. В други проучвания [32] не се описват статистически значими разлики в уринарната екскреция на 2,3-динортромбоксан  $B_2$  и се смята, че предизвиканото от вибрациите съдово увреждане не е достатъчно силен стимул за персистираща тромбоцитна активация.

Съдовата и неврологичната вибрационна патология имат обща и неразделна етиология – напр. съдовият спазъм може да бъде иницииран от нервните влакна в съдовата стена или дисфункцията на локалните нервни окончания може да се дължи на смутена интранервална васкуларизация.

### ***Ендотелноклетъчен контрол***

Съдовият ендотел не само осигурява структурна бариера между кръвта и околните тъкани, но и участва в регулацията на съдовия тонус и кръвния ток чрез отделените от ендотелните клетки медиатори. Някои от тях са вазодилататори (азотен оксид – NO, и простаглицин –  $PGI_2$ ), а други – вазоконстриктори (ендотелин – ET, и тромбоцит-активиращ фактор – PAF). Биологичните ефекти на тези медиатори се регулират от специфични рецептори, локализирани върху съдовите клетки, или на ниво гена транскрипция. Азотният оксид се секретира конститутивно от ендотелните клетки, но продукцията му се модулира от редица екзогенни химични и физични стимули, докато останалите медиатори се синтезират главно при промени в обкръжаващата среда [8].

В участъците със съдова стеноза кръвните клетки са подложени на въздействието на преходните, но изключително силни, тангенциални на ендотелната повърхност, “теглеци” хемодинамични сили на кръвния ток (shear stress). Те предизвикват активация на тези клетки *in vitro* [20]. Предполага се, че при експозицията на вибрации, предавани на системата ръка–рамо, тези сили са достатъчно силни, за да причинят ендотелно увреждане, оголване на стената на кръвоносните съдове с базалномембранно експониране [31].

Ендотелните клетки играят главна роля във вазодилатацията, предизвикана от невромедиаторите (ацетилхолин, катехоламини). Липсата или дисфункцията на ендотела ще благоприятстват появата на вазоспазъм. По този механизъм предизвиканото от вибрациите ендотелно увреждане може да бъде етиологичен фактор за появата на феномена на Raynaud [5, 12].

Смята се, че предизвиканото от вибрационната експозиция ендотелно увреждане с последваща ендотелна дисфункция водят до нарушение на продукцията и биологичната активност на NO. В подкрепа на това са изследванията [23, 39] с йонтофоретична апликация на ацетилхолин (ендотел-зависим вазодилатор), натриев нитропрусид (ендотел-независим нитровазодилатор) и метахолин (ацетилхолинов дериват със същите фармакологични свойства) при експонирани на вибрации работници, изявяващи микроциркулаторни нарушения. Липсата на вазодилаторен отговор към метахолина предполага ендотелноклетъчно увреждане на артериално и артериоларно ниво. Вероятно тези изменения лежат в основата на нарушената вегетативна съдова регулация, медирана на артериално и артериоларно ниво от отделения от ендотела релаксиращ фактор (EDRF/NO) [39].

Други автори не намират статистически значима разлика в съдовия отговор към ацетилхолин, като отчитат сигнификантно намаление на отговора към натриев нитропрусид при лицата с вибрационна патология [23]. Отслабването на съдовия отговор към натриевия нитропрусид предполага увреждане на гладкомускулния отговор към NO при вибрационната патология. Вероятна причина за отслабения съдов отговор към NO е и увеличеният оксидативен стрес [7, 18]. Липсата на сигнификантна разлика в отговора към ацетилхолин вероятно се дължи на факта, че последният, приложен йонтофоретично, стимулира едновременно

продукцията на простаноиди и NO [24, 25]. При положение че основният дефект при вибрационната патология е на ниво активност на NO, то допълнителната продукция на простаноиди би могла да компенсира отслабения вазодилатативен отговор към ацетилхолин [23].

В потвърждение на предположението, че вибрационната експозиция причинява ендотелно увреждане с последваща ендотелна дисфункция, е и установеното повишение на плазмените нива на тромбомодулина [21, 40]. Резултатите сочат сравнително широко разпространено ендотелноклетъчно увреждане.

Други автори [5] изследват серумните нива на фактора на Von Willebrand (VWF) – ендотелен продукт и специфичен маркер за ендотелно увреждане, подпомагащ и тромбообразуването чрез свързващите си места за тромбоцитните гликопротеини, за хепарин, колаген и фактор VIII. Намерените повишени нива след експозиция на вибрации потвърждават предположението, че вибрационната експозиция причинява ендотелно увреждане.

### ***Хемостаза и хемореология***

Друга група проучвания изследват промените в коагулацията при вибрационна експозиция. Намерени са повишени стойности на коагулационните и фибринолитичните показатели при болни с вибрационна болест, които отразяват състояние на компенсирана вътресъдова коагулация (DIC) [6]. Други проучвания [15, 22, 33, 37] показват повишение на кръвния вискозитет, хемоглобина, хематокрита и плазменния вискозитет след експозиция на вибрации. Високата корелация между промените в плазменния вискозитет и тези в хемоглобина и хематокрита предполага, че експозицията на вибрации, предавани на системата ръка–рамо, води до повишаване на капилярния пермеабилитет по механизма на ендотелна увреда.

Отношение към нарушената реология на кръвта при вибрационна експозиция има и намаляването на деформабилността на еритроцитите [14]. Предполага се, че това се дължи на установеното при експозиция на вибрации понижено на рН на кръвта. Възможно е пониженото парциално налягане на кислорода също да оказва влияние. Повишеният кръвен вискозитет и локалният едем биха могли допълнително да намалят капилярната дифузия на кислород и по този начин да утежнят тъканната исхемия [15].

Други автори [41] установяват понижаване на кръвния вискозитет при работници с VWF. Вероятното обяснение е, че това е компенсаторен физиологичен механизъм, целящ увеличаване на тъканния кръвоток в противодействие на вазоспазъма.

### ***Левкоцитна активация***

Проучванията в областта на съдовата патология показват важната роля на левкоцитите [3].

Те са големи, трудно деформиращи се виско-еластични клетки, които преминават относително трудно през малките капилляри дори при нормални условия. При наличие на неблагоприятни условия под влияние на клетъчни или хемодинамични промени движението им в микроциркулацията се забавя или преустановява. Това води до натрупването им и постоянното им “залавяне” в капиллярите и посткапиллярните венули. Основна роля в микросъдовата оклузия се отдава на полиморфонуклеарните левкоцити (PMN) и моноцитите. Полиморфонуклеарните левкоцити са най-многобройните, значително по-големи от лимфоцитите [10].

Активираният левкоцит може да причини обструкция на кръвния ток при болни с вторичен феномен на Raynaud, при които е налице тенденция за вазоспазъм, по чисто физичен път, агрегирайки помежду си и адхерирайки към съдовата стена. В активирано състояние левкоцитите причиняват тъканно увреждане чрез освобождаване на свободни кислородни радикали и лизозомни ензими. При активиране левкоцитите променят реологичните си свойства – стават по-твърди и по-трудно деформабилни, като също така агрегират помежду си. Всичко това допринася за забавяне и затрудняване на циркулацията [2, 9]. Последващото отделяне на цитокини и хемостатични фактори от увредения от исхемията ендотел и от “заловените” PMN засилва развитието на патологичния процес чрез по-нататъшен рекрутмент на PMN и активирането им – налице е порочен кръг. Описаните промени водят до активиране на коагулационната система и тромбоцитната агрегация.

Механичната травма на левкоцитите в кръвния ток е резултат от взаимодействието им с ендотела и други кръвни клетки и от натиска и деформацията от обема на кръвта върху тях. По-късно този ефект се предизвиква от съчетанието на вибрационния фактор и вазоконстрикцията [16]. Предполага се, че левкоцитите повишават адхезивността си в условията на shear stress [29].

Тъй като при механично тъканно увреждане се наблюдава бързо “захващане” на левкоцитите в микроциркулаторните структури [27], се изказва хипотезата, че експозицията на вибрации, предавани на системата ръка–рамо, би могла да доведе до промени във функцията и реологията на левкоцитите, допринасяйки по този начин за развитието на микросъдовата исхемия [16]. При лица с VWF е намерена субпопулация от по-твърди и трудно деформиращи се – следователно активирани, левкоцити. Забелязва се тенденция за намаляване на броя на неутрофилите без статистическа значимост. Вероятното обяснение е, че вибрационната експозиция предизвиква локална левкоцитна активация с намаляване на способността за филтрация на гранулоцитите и повишаване на адхезията им към ендотела и в резултат – намаляване на левкоцитите в периферната кръв [16]. Освободените от увредения и исхемичен ендотел левкотриени, химиоатрактанти и цитокини активират “заловените” в микроциркулацията левкоцити и усилват експресията на адхезионни молекули от ендотела и левкоцитите [10, 14].

В подкрепа на хипотезата за активация на левкоцитите при експозиция на вибрации е установената увеличена продукция на левкотриен В4 (LT В4) и свободни радикали от полиморфонуклеарите при пациенти с VWF [3, 26]. Левкотриените са биологично активни деривати на арахидоновата киселина, мощни медиатори на възпалението [38], чийто основен източник са полиморфонуклеарните клетки. Левкотриен В4 е мощен химиотактичен и агрегиращ медиатор. Установено е, че адхезията на полиморфонуклеарните клетки към съдовия ендотел е медирана от LT В4. Повишението на плазмените му нива от своя страна допълнително активира левкоцитите. Супероксидът директно уврежда ендотелните клетки [30], потенцира адхеренцията на PMN към ендотела [10], причинява вазоконстрикция чрез потискане на активността на отделения от ендотела релаксиращ фактор (NO) и нарушава баланса между релаксиращите и констриктивните медиатори, образувани от ендотела [7, 18].

Първичният ефект на вибрациите върху съдовата мрежа на пръстите е стимулация на пролиферацията на медията и по-късно на интимата на артериалната стена. Нарушената структура на съдовата стена и реологичните характеристики на кръвния ток вероятно водят до активиране на преминаващите бели кръвни

клетки. Получава се порочен кръг – редуване на исхемия и реперфузия, съдова увреда, активиране на белите кръвни клетки, увреждане на тъканите от освободените медиатори и по-нататъшна исхемия. Това би могло да обясни епизодичния характер на симптомите [26].

В заключение, левкоцитите могат да играят роля в патогенезата на микроциркулаторната патология и тъканната исхемия при VWF. Не е ясно дали левкоцитната активация е причина, или следствие от болестта.

### ***Нови аспекти***

В по-нови изследвания се проучват още по-заинтригуващи механизми в патогенезата на микроциркулаторните увреждания при вибрационна болест. Определени са серумните нива на циркулиращите междуклетъчни адхезионни молекули-1 (sICAM-1) и интерлевкин-8 (IL-8) при пациенти с VWF [23].

Междуклетъчната адхезионна молекула-1 (ICAM-1) се експресира основно от ендотелните клетки и моноцитите, както и от активирани от различни стимулатори (IL-1 $\beta$ , TNF) лимфоцити и фибробласти [4]. В резултат на взаимодействието между ICAM-1 и лиганда  $\beta_2$ -интегрините левкоцитите адхерират към ендотела и екстравазират [42]. Физиологичният прекурсор на азотния окис – L-аргинин, потиска експресията на ICAM-1 от ендотелните клетки [1]. Нивата на циркулиращите клетъчни адхезионни молекули се смятат за прогностичен белег за степента на междуклетъчните взаимодействия [11]; повишаването им може да е индикатор за участието на левкоцитите и екстрацелуларния матрикс във възпалението и в увреждането на съдовата стена. Интерлевкин-8 е член на семейството на провъзпалителните цитокини. Този цитокин е мощен хемотактичен фактор за неутрофилите, спомагащ адхеренцията на нестимулирани неутрофили към ендотела чрез увеличаване на експресията на  $\beta_2$ -интегрините [36].

Намерено е сигнификантно повишение на нивата на sICAM и понижение на IL-8 при лицата с вибрационна болест. Повишените нива на sICAM-1 отразяват повишена левкоцитна адхезивност и екстравазация в екстрацелуларния матрикс, което е възможно да допринесе за развитието на съдовата патология. Понижението на нивата на IL-8 при тези пациенти вероятно отразява забавения кръвен ток в микроциркулацията. Възможно е повишението на серумни-

те нива на sICAM-1 да е свързано с намалена активност на NO. В подкрепа на това е и наблюдаваното при същите пациенти отслабване на съдовия отговор към донора на NO, натриевия нитропрусид [23].

### **Заключение**

Взаимодействията между различните вазорегулаторни механизми са така сложни, че се приема многофакторната патогенеза на микроциркулаторните увреждания при вибрационната патология. Нови направления са изучаването на ролята на “възпалителния” процес и спонтанната активация на полиморфонуклеарните неутрофили и отделените при това свободни кислородни радикали. Оксидативният стрес участва в патогенезата на редица болестни процеси като атеросклероза, хипертония, възпалителни процеси и др., чиято честота е по-голяма при работници, експонирани на вибрации. Единични са изследванията за ролята на провъзпалителните цитокини и адхезионните молекули, отразяващи активацията на гранулоцитите и ендотелните клетки. Изясняването на ролята на азотния окис представлява интерес и изисква бъдещи проучвания. Бъдещите изследвания върху патогенетичните механизми на циркулаторните увреждания при вибрационната патология с използване на съвременни методи ще допринесат за ранна диагностика и по-ефективна терапия.

### **Библиография**

1. Adams, M. R. et al. L-arginine reduces human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules. – *Circulation*, **95**, 1997, 662-668.
2. Bage, U., P.-I. Braanemark et R. Slalak. Measurement and influence of white cell deformability. – In: *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*. G. D. O. Lowe, J. C. Barbenel et C. D. Forbes. (Eds.). Berlin, Springer Verlag, 1981, 27-36.
3. Beich, J. F. et al. Blood coagulation and rheology in patients with vibration white finger disease. – In: *The Assessment and Associated Problems of Vibration White Finger*. T. C. Cook, R. A. Cook et L. E. Tyler. (Eds.). Birmingham, Univ. of Birmingham Press, 1989, 18-28.
4. Bevilacqua, M. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. – *Ann. Rev. Immunol.*, **11**, 1993, 767-804.
5. Blann, A. D. et al. Vibration and induction of endothelial injury. – *Lancet*, **340**, 1992, 616-617.
6. Bovenzi, M. et al. Platelet function and clotting parameters of vibration-exposed foundry workers. – *Scand. J. Work Environ. Health*, **9**, 1983, 347-352.

7. Cosentino, F. et al. Role of Superoxide Anions in the Mediation of Endothelium-Dependent Contractions. – *Hypertension*, **23**, 1999, 229-235.
8. Cines, D. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathology of vascular disorders. – *Blood*, **91**, 1998, № 10, 3527-3561.
9. Fisher, T. C. et al. Human whole-blood granulocyte aggregation in vitro. – *Clin. Sci.*, **76**, 1989, 183-187.
10. Fisher T. C. et H. J. Meiselman. Polymorphonuclear leucocytes in ischemic vascular disease. – *Thromb. Res.*, **74**, 1994, Suppl. 1, S21- S34.
11. Gearing, A. J. H. et W. Newman. Circulating adhesion molecules in disease. – *Immunol. Today*, **14**, 1993, 506-512.
12. Gemne, G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibrating tools. – *Nagoya J. Med. Sci.*, **57**, 1994, Suppl., 87-97.
13. Grand Round. Raynaud's phenomenon. – *Lancet*, **346**, 1995, 283-290.
14. Greenstein, D. An investigation into the pathogenesis of Raynaud's phenomenon. Doctor of Medicine Thesis. The University of Leeds, 1996.
15. Greenstein, D. et R. C. Kester. The hemorheological effects of hand-transmitted vibration. – *Angiology*, **48**, 1997, № 9, 813-819.
16. Greenstein, D. et R. C. Kester. The role of leucocytes in the pathogenesis of vibration white finger. – *Angiology*, **49**, 1998, № 11, 915-922.
17. Hamilton, A. A study of spastic anaemia in the hands of stone cutters. – In: *Effect of the Air Hammer on the Hands of Stonecutters. Bulletin 236. Industrial Accidents and Hygiene Series, No. 19 (1918). Springfield, VA, US Department of Commerce, National Technical Information Service, 53-66. (NTIS PB-254 601).*
18. Harrison D. G. et Y. O'Hara. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stress in hypercholesterolemia and atherosclerosis: implications for impaired vasomotion. – *Am. J. Cardiol.*, **75**, 1995, 75B-81.
19. Issley, D. W. et al. Alpha-2 adrenoreceptors in Vibration White Finger. – *Cardiovasc. Surg.*, **3**, 1995, Suppl. 1, 39.
20. Jen, C. J. et L. V. McIntire. Characteristics of shear-induced aggregation in whole blood. – *J. Lab. Clin. Med.*, **103**, 1984, 115-124.
21. Kanazuka, M. et al. Increase in plasma thrombomodulin level in patients with vibration syndrome. – *Thromb. Res.*, **82**, 1996, № 1, 51-56.
22. Kent, P. J., G. A. Williams et R. C. Kester. Platelet activation during hand vibration. – *Br. J. Surg.*, **81**, 1994, № 6, 815-818.
23. Kennedy, G. et al. Endothelial activation and response in patients with hand arm vibration syndrome. – *Eur. J. Clin. Invest.*, **29**, 1999, 577-558.
24. Khan, F. et al. Oral L-arginine supplementation and cutaneous vascular responses in patients with primary Raynaud's phenomenon. – *Arthritis Rheum.*, **40**, 1997, 352-357.
25. Khan, F. Vascular abnormalities in Raynaud's phenomenon. – *Scot. Med. J.*, **44**, 1999, № 1, 4-6.
26. Laup, C. S., A. O'Dowd et J. J. Belch. White blood cell activation in Raynaud's phenomenon of systemic sclerosis and vibration induced white finger syndrome. – *Ann. Rheum. Dis.*, **51**, 1992, № 2, 249-252.
27. Lewis, D. H. et al. The role of polymorphonuclear leucocytes in ischemia and injury. – *Progr. Appl. Microcirc.*, **12**, 1987, 231-235.

28. Loriga, G. Il labora coi martelli pneumatici. – Boll. Ispett. Lavoro, **2**, 1911, 35.
29. Martin, R. R., T. S. Dewitz et L. V. McIntire. Alterations in leukocyte structure and function due to mechanical trauma. – In: Quantitative Cardiovascular Studies. N. H. C. Hwang, D. R. Gross et D. J. Patel. (Eds.). Baltimore, University Park Press, 1979, 419-454.
30. Milonas, C. et D. Kouretas. Lipid peroxidation and tissue damage. – In Vivo, **13**, 1999, 295-310.
31. Norem, R. M. Vibration-induced arterial stress. – Arch. Environ. Health, **26**, 1973, 105-110.
32. Nowak, J. et al. Thromboxane metabolite excretion in patients with hand-arm vibration syndrome. – Clin. Physiol., **16**, 1996, № 4, 361-367.
33. Okada, A. et al. Usefulness of blood parameters, especially viscosity, for the diagnosis and elucidation of pathogenic mechanisms of the hand-arm vibration syndrome. – Scand. J. Work Environ. Health, **13**, 1987, 358-362.
34. Palmer, R. A. et J. Collin. Vibration white finger. – Br. J. Surg., **80**, 1993, 705-709.
35. Raynaud, M. De l'Asphyxie et de la Gangrene Symetrique Extremites. Paris, Rignoux, 1862.
36. Roberts, P. J. et al. The effects of interleukin-8 on neutrophil fMetLeuPhe receptors, CD 11b expression and metabolic activity, in comparison and combination with other cytokines. – Br. J. Haematol., **84**, 1993, 586-594.
37. Shunto, R. et al. Activation of blood coagulation and fibrinolysis in vibration syndrome. – Int. Arch. Occup. Environ Health, **63**, 1991, № 4, 293-296.
38. Smith, M. J. H. Biological activities of leucotriene B4 (Isomer III). – In: Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leucotriene Research, 9. B. Samuelsson et R. Paoletti. (Eds.). New York, Raven Press, 1982, 283-292.
39. Taccolla, A., D. Miotti et M. Zambelli. Occupational exposure to vibration: Raynaud's phenomenon and the vascular response to methacholine iontophoresis. – Giorn. Ital. Med. Lavoro Ergonom., **20**, 1998, № 4, 243-248.
40. Toibana, N., M. Kanazuka et T. Shigekiyo. High level of plasma thrombomodulin (TM) concentration and correlation with endothelin (ET)-1 in vibration-exposed patients. – Cent. Eur. J. Public Health, **3**, 1995, Suppl., 40-42.
41. Toren, K. et al. Rheological and immunological findings in dockers with vibration-induced white fingers. – Int. Arch. Occup. Environ Health, **64**, 1992, 71-73.
42. Welbourn, C. R. B. et al. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of neutrophil. – Br. J. Surg., **78**, 1991, 651-655.
43. Wilkinson, D. et al. Plasma eicosanoids, platelet function and cold sensitivity. – Br. J. Surg., **76**, 1989, № 4, 401-405.

☐ *Адрес за кореспонденция:*  
 Д-р Мая Ляпина  
 Катедра по хигиена, медицинска  
 екология и хранене  
 Медицински университет  
 бул. „Ив. Гешов“ № 15  
 1431 София

① 851-08-37

☐ *Address for correspondence:*  
 M. Lyapina, M. D.  
 Department of Hygiene and Ecology  
 Medical University  
 15, Iv. Geshov Blvd.  
 Bg – 1431 Sofia

① +359 2 851 08 37