

ORIGINAL ARTICLE

## The Role of Various Stressors in the Trigger Mechanism of Raynaud's Disease (Hemorheological and Vascular Reactions)

Mantskava M.M.<sup>1</sup>, Momtselidze N.G.<sup>1</sup>, Pargalava N.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Department of Blood Circulation and Metabolism, Tbilisi, Georgia, 0160

<sup>2</sup> Acad. N. Bokhua Center of Vascular and Heart Diseases, Tbilisi, Georgia, 0159

\*E-Mail: [mantskavamaka@rambler.ru](mailto:mantskavamaka@rambler.ru)

Received March 4, 2014

The emergence and spread of stress reactions are provided by the blood circulation system. In its turn, the adequacy of blood circulation depends on the hemorheological and vascular mechanisms. The changeability of their properties appears to be the basis of the increasing of stress stages. From the viewpoint of biophysical reactions, any change and movement occur with the expenditure and accumulation of energy. Higher level of adaptation energy waste and secondary level take place, when a small stressor entails a small expenditure. There is a maximum possible rate of adaptive energy consumption and at this maximum the organism cannot cope with any additional stimulus. At the same time adaptive and stress diseases develop. Let's consider the duration and manifestation of Raynaud's disease from the perspective of adaptation diseases and diseases of the third grade, which appears to be the cause of the double stress effect - cold and emotional-physical and psychic. Total of 97 patients with Raynaud's disease were examined. For a new vision of the problem it was necessary to find out how the stressors of various nature impact the hemorheological status and vascular resistance. For this purpose all the patients were examined for a resistance index of resistive arteries of the hand and the indices of erythrocyte aggregation and deformability. The patients were divided into four subgroups. The first subgroup – the patients after chilblain, the second subgroup – the patients with psychic stressor, the third subgroup – the patients with prolonged chronic stress, and the fourth subgroup – the patients without the differentiation of the stressors. According to the obtained results, it is obvious that at cold and emotional stress (I and II subgroups) the hemorheological and vascular parameters are changed. However, this change (hemorheological and vascular) is more pronounced at chronic emotional stress (III subgroup) as compared both to the control and other subgroups. As compared with other subgroups the hemorheological and vascular factors in the IV subgroup differ less from the control. Summarizing the data, it is well seen that the change in hemorheological and vascular properties, so characteristic of Raynaud's disease varies within the limits of the pathological changes in these parameters and depends on the nature and character of the stressor. For an adequate treatment and a final answer the question on Raynaud's disease etiology, as well as on the role of various stressors in the triggering mechanism and in manifestations of the disease it is necessary to continue a joint clinical-experimental research together with the specialists studying stress.

*Key words: Aggregability, Deformability, Erythrocyte, Raynaud' diseases, Stress*

## ORIGINAL ARTICLE

## Роль Различных Стрессоров в Пусковом Механизме Болезни Рейно (Гемореологические и Сосудистые Реакции)

Манцкава М.М.<sup>1</sup>, Момцелидзе Н.Г.<sup>1</sup>, Паргалава Н.Ш.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр экспериментальной биомедицины им. И.Бериташвили, Тбилиси, Грузия, 0160

<sup>2</sup> Центр сосудистых и сердечных болезней им. академика Н.Бохуа, Тбилиси, Грузия, 0159

\*E-Mail: [mantskavamaka@rambler.ru](mailto:mantskavamaka@rambler.ru)

Поступила в редакцию 4 марта 2014 г.

Возникновение и распространение стрессовых реакций обеспечивает система кровообращения. Адекватность кровообращения в свою очередь зависит от гемореологических и сосудистых механизмов. Изменчивость их свойств является основой возрастания стадий стресса. Всякое изменение и движение с точки зрения биофизических реакций идет с затратой или аккумуляцией энергии. Существует высший уровень растраты адаптационной энергии и вторичный уровень, когда малый стрессор влечет за собой малую затрату. Существует максимально возможная скорость потребления адаптационной энергии, и на этом максимуме организм не может справиться ни с каким дополнительным стимулом. При этом развиваются адаптационные болезни и болезни стресса. Рассмотрим течение и проявление болезни Рейно с ракурса адаптационных болезней и болезней третьего ранга стресса, как причину двойного стрессового воздействия, холодового и эмоционального - физического и психического. Мы обследовали 97 больных болезнью Рейно. Для нового видения проблемы необходимо было выяснить, как стрессоры различной природы, влияют на гемореологический статус и сосудистую резистентность, поэтому все больные обследовались на индекс резистентности резистивных артерий кисти руки (ИРРА) и индексы агрегируемости и деформируемости эритроцитов (ИАЭ и ИДЭ). Больные были подразделены на четыре подгруппы. Первая подгруппа - пациенты, после обморожения, вторая подгруппа - пациенты с психическим стрессором, третья подгруппа - пациенты с длительным хроническим стрессом, четвертая подгруппа - пациенты без дифференцирования стрессоров. В первой подгруппе: ИРРА=1,86±0,7; ИАЭ=22,0±4,7; ИДЭ=2,38±0,1. Во второй подгруппе: ИРРА=1,97±0,8; ИАЭ=20,0±3,7; ИДЭ=2,58±0,2. В третьей подгруппе: ИРРА=2,2±0,7; ИАЭ=27,0±3,5; ИДЭ=2,48±0,2. В четвертой подгруппе: ИРРА=1,79±0,9; ИАЭ=20,0±2,7; ИДЭ=2,38±0,2. Показатели в контроле: ИРРА=1,61±0,4; ИАЭ=24,0±1,7; ИДЭ=2,0±0,2. По результатам видно, что при холодовом воздействии, как и эмоциональном (первая и вторая подгруппы), параметры, отвечающие за гемореологию достоверно изменены наряду с резистивными сосудистыми свойствами. Однако это изменение (и гемореологическое, и сосудистое) более выражено при хроническом эмоциональном стрессе (третья подгруппа); и по сравнению с контролем, и по сравнению с другими подгруппами. В четвертой подгруппе по сравнению с другими подгруппами, гемореологические и сосудистые факторы отличаются от контроля наименьшим образом. Обобщив данные, отчетливо видно, что изменение гемореологических и сосудистых свойств, столь характерных для болезни Рейно, варьирует в пределах патологических отклонений этих параметров и зависит от природы и характера стрессора. Для адекватного лечения и окончательного ответа на вопрос об этиологии болезни Рейно, о роли различных стрессоров в пусковом механизме и в проявлениях болезни необходимо продолжить дальнейшее совместное клинико - экспериментальное исследование со стрессологами.

*Key words: Aggregability, Deformability, Erythrocyte, Raynaud' diseases, Stress*

Последние десятилетия изучение проблемы стресса заняло одно из лидирующих мест среди биомедицинских, социологических, экологических, маркетинговых исследований. Стресс (эмоциональный или физический) независимо от классификации стрессора, проявляется всегда однотипно и характеризуется в друг друга переходящими стадиями с особенностями в нервно-эндокринном регулировании. Несмотря на этиологию и патогенез стресса, наряду изменении нервной системы нарушается гемостаз. Возникновение и распространение стрессовых реакций обеспечивает система кровообращения. Адекватность кровообращения в свою очередь зависит от гемореологических и сосудистых механизмов. Изменчивость их свойств является основой возрастания стадий стресса. Всякое изменение и движение с точки зрения биофизических реакций идет с затратой или аккумуляцией энергии. В случае стресса эта - адаптационная энергия, которая характеризуется сложным структурно-функциональным распределением. Например, при перераспределении ресурса сопротивляемость к одним факторам возрастает, и в то же время сопротивляемость ослабляется по отношению к другим. Адаптационная энергия, ограниченная в организме, формируется при рождении и имеет свойство капитализации. Индивид может воспользоваться адаптационной энергией в целом однократно в любой момент времени или распределить ее по разным количественным и временным моментам. Существует высший уровень растраты адаптационной энергии и вторичный уровень, когда малый стрессор влечет за собой малую затрату. Существует максимально возможная

скорость потребления адаптационной энергии, и на этом максимуме организм не может справиться ни с каким дополнительным стимулом. К таким болезням относятся адаптационные болезни и болезни стресса.

Выделим основные составляющие болезни Рейно. Рассмотрим течение и проявление нозологии с ракурса адаптационных болезней и болезней третьего ранга стресса. Болезнь Рейно провоцируется с одной стороны (в основном) воздействием холода, и возможно, вслед за эмоциональным стрессом - с другой. Следовательно, болезнь рассмотрим как причину двойного стрессового воздействия, холодого и эмоционального - физического и психического. Изменения реологических свойств крови у больных, страдающих болезнью Рейно специфичны (Перли, Пупуриня, 1976; Орап, 1986; Перадзе, Мосиава, 1998). По современным представлениям стресс ведет к изменению реологических свойств, с одной стороны, и с другой стороны переход стадий стресса на новый уровень обеспечивается изменениями реологических свойств (Китаев-Смык, 1983, Щербатых, 2007, Китаев-Смык, 2009). Целью наших исследований было выявить отличия реологических свойств крови при болезни Рейно, вызванной сильным холодовым стрессором и при воздействии психогенного фактора.

## MATERIALS AND METHODS

На протяжении 10 лет сотрудниками Центра экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили (ранее, института физиологии им. И. Бериташвили) совместно с сотрудниками Центра сосудистых и сердечных болезней им. академика Н. Бохуа было проведено

популяционное исследование. Нами была выделена группа больных первичного обращения пациента к врачу с жалобами, характерными для болезни Рейно. Целевая группа больных в возрасте 24 до 40 лет состояла из 97 человек. Опираясь на анамнез, больные были подразделены на четыре подгруппы. Первую подгруппу больных составляли пациентны, которые обратились к врачу с характерными для Рейно жалобами после обморожения, вторую подгруппу - больные, в анамнезе которых до обращения к врачу присутствовали резкие психические стрессоры, третью подгруппу - пациенты с длительным хроническим, в основном, социальным стрессом, четвертую подгруппу больных - пациенты, которые не смогли дифференцировать ни холодовой, ни эмоциональный пусковой механизмы. Все больные обследовались на резистентность резистивных артерий кисти руки: индекс резистивности резистивных артерий - ИРРА, и оценивались реологические свойства крови: индексы агрегируемости и деформируемости эритроцитов - ИАЭ, ИДЭ. Измерение индекса резистивности проводилось по методу Манцква М.М. (Манцква *и др.*, 1998). Измерение индекса агрегации эритроцитов проводилось при помощи "Georgian method" (Mchedlishvili *et al.*, 1993). Измерение индекса деформируемости проводилось методом мембранной фильтрации (Reid, Barnes, 1976). Контрольную группу представляли здоровые субъекты соответствующего возраста ( $30 \pm 5,6$  года) по гендерному соотношению, аналогичному распределению болезни в общей популяции (1:5). Анализ данных проводился статистическими программами Origin 4.1.

(Microcat. Software. Inc) и Microsoft Excel. По каждому показателю проводилось сравнение среднего арифметического значения для изучаемых групп. Значимость различий средних арифметических ранжированных критериев при нормальном распределении оценивалась с помощью критериев Стьюдента и Пирсона.

## RESULTS

Сосудистые и гемореологические составляющие имели следующее распределение. В первой подгруппе: ИРРА= $1,86 \pm 0,7$ ; ИАЭ= $22,0 \pm 4,7$ ; ИДЭ= $2,38 \pm 0,1$ . Во второй подгруппе: ИРРА= $1,97 \pm 0,8$ ; ИАЭ= $20,0 \pm 3,7$ ; ИДЭ= $2,58 \pm 0,2$ . В третьей подгруппе: ИРРА= $2,2 \pm 0,7$ ; ИАЭ= $27,0 \pm 3,5$ ; ИДЭ= $2,48 \pm 0,2$ . В четвертой подгруппе: ИРРА= $1,79 \pm 0,9$ ; ИАЭ= $20,0 \pm 2,7$ ; ИДЭ= $2,38 \pm 0,2$ . Показатели в контроле: ИРРА= $1,61 \pm 0,4$ ; ИАЭ= $24,0 \pm 1,7$ ; ИДЭ= $2,0 \pm 0,2$ .

## DISCUSSION

Для выделения групп без артефактов, приходилось проводить дифференциальный диагноз между двумя формами болезни - идиопатической и вторичной при системной склеродермии. Наиболее достоверным методом наряду с детальным клиническим анализом является применение метода вызванных кожных симпатических потенциалов, который позволяет практически в 100% разграничить эти два состояния. У больных с системной склеродермией эти показатели практически не отличаются от нормальных. В то время как у больных болезнью Рейно отмечается резкое удлинение латентных периодов и снижение амплитуд ВКСП в конечностях, более грубо представленное на руках (Саложин *и др.*, 1995). Рейно - М. Raynaud, (1834-1881) - считал

причиной описанного им заболевания "гиперреактивность симпатической нервной системы", а также, что это результат локального дефекта (*local-fault*) периферических сосудов пальцев. Это имеет определенные основания в свете современных представлений о сосудистых эффектах простагландинов, однако прямых доказательств нет. С целью раскрытия патофизиологических механизмов, лежащих в основе возникновения приступов болезни Рейно, наш взгляд был брошен на пусковой возбудитель. Разграничение подгрупп опиралось на стрессор, растрчивающий адаптационную энергию. Болезнь Рейно возникает в результате воздействия целого комплекса факторов. Однако мы остановили взгляд на воздействии холодом - холодовой стрессор, и эмоциональный стресс. Рассмотрели нозологию, как ответ на растрату адаптационной энергии. Для нового видения проблемы необходимо было выяснить, как стрессоры различной природы, влияют на гемореологический статус и сосудистую резистентность. Опираясь на результаты отчетливо видно, что при холодом воздействии, как и эмоциональном, параметры, отвечающие за гемореологию достоверно изменены наряду с резистивными сосудистыми свойствами. Однако это изменение (и гемореологическое, и сосудистое) более выражено при хроническом эмоциональном стрессе и по сравнению с контролем, и по сравнению с другими подгруппами. Это можно объяснить тем, что хронический социальный стресс, т.е. продолжительный стресс влечет за собой расход большого количества адаптационной энергии и этим, организм более подвержен заболеваемости. Также, можно предположить, что в третьей группе из-за

социального стресса, и присутствует холодом составляющая. А сумма нескольких стрессоров (в нашем случае, двух) увеличивает расход адаптационной энергии. Увеличение давления и спазм кровеносных сосудов может быть полезным при недолгом стрессе при подготовки борьбы и бегства, но при регулярном повторении стресса хроническое сужение артерий вызывает болезненную застойную форму (Китаев-Смык, 1983; Табеева, 2002; Китаев-Смык, 2009). Длительное беспрепятственное развитие стрессора может трансформировать защитную форму стрессового реагирования в заболевание. Что касается четвертой подгруппы, будем предполагать, что ни физическому (пациенты с вибрационной болезнью в нашем исследовании не были задействованы), ни психическому стрессам пациенты не подвержены. В этой подгруппе по сравнению с другими подгруппами гемореологические и сосудистые факторы отличаются от контроля наименьшим образом. Это можно объяснить "безстрессовостью" возникновения болезни, или же тем, что у этой группы больных гормон гомоцистеин не вырабатывался, поэтому в опроснике пациенты не заикливались и не акцентировали на негативных явлениях и возбудителях заболевания. А недостаток "гормона злости" обеспечивал компенсаторные реакции и минимальное потребление адаптационной энергии.

То, что изменение реологических свойств крови (в частности агрегируемости и деформируемости эритроцитов) и сосудистые поражения соответствуют болезни Рейно, а также ответственны за внешние признаки и проявления этой болезни достаточно изучены и обоснованы в литературе (Borg et al., 1994; Asero

*et al.*, 2003). Однако, влияние и разграничение стрессоров в призме пускового механизма заболевания не изучены или изучены неосновательно и не интерпретированы. Новая и новейшая литература констатирует, что конституционально-наследственные и приобретенные особенности вегетативно-эндокринной системы являются лишь фоном, который способствует более легкому возникновению болезни Рейно, а прямая наследственная обусловленность невелика (Brand *et al.*, 1997; Ariane, Stuart, 1998; Block, Sequeira, 2001; Pistorius *et al.*, 2006; Gayraud, 2007; Goldman *et al.*, 2008; Mikuls *et al.*, 2013).

Поэтому, еще с большим интересом наши результаты будут интерпретироваться в ракурсе стресс-болезней. Известно, что один стимул может влиять на индивидуальную возможность адаптационного ответа на другие стимулы; исход зависит от конкретной ситуации. Пациент, который не может справиться с болезнью, способен ее преодолеть после умеренного дополнительного стимула. Этим можно объяснить компенсаторную фазу болезни Рейно. В процессе адаптации к этому новому стимулу он может приобрести способность реагировать более интенсивно на все стимулы. С этим имеем место в третьей подгруппе. В результате воздействия сильного стимула пациент может быть не в состоянии адаптироваться к дополнительному сильному стимулу. Если он успешно адаптируется к болезни, то эта адаптация может быть разрушена воздействием второго сильного стимула. Для некоторых заболеваний (в частности, заболеваний адаптации) воздействие свежего сильного стимула может победить заболевание. Это воздействие всегда связано с риском, но оно

также может нормализовать работу системы адаптации.

При болезни Рейно в фазе регулярных приступов происходит снижение синтеза эндотелиального простациклина, однако при стрессе синтез простациклинов в эндотелии усиливается под влиянием тромбина. Это, возможно, некая компенсаторная реакция. Вегетативное проявление стресса коррелирует с индивидуальными психологическими особенностями, проявляющимися в пограничных состояниях (Глебов, Араkelov, 2010; Arakelov, 2012). “Окислительный стресс, сопровождающийся накоплением в тканях и биологических жидкостях активных форм кислорода и вторичных продуктов оксидативной модификации макромолекул, развивается при многих болезнях и патологических синдромах” (Беляков, Семесько, 2010). Также констатируется увеличения вязкости крови: это может быть следствием как изменения концентрации плазменного фибриногена, так и деформации красных кровяных клеток (Mchedlishvili *et al.*, 2001).

Сопоставив наши данные с существующей литературой можно с убеждением сказать, что изменение гемореологических и сосудистых свойств, столь характерных для болезни Рейно, варьирует в пределах патологических отклонений этих параметров и зависит от природы и характера стрессора. Для адекватного лечения и окончательного ответа на вопрос об этиологии болезни Рейно, о роли различных стрессоров в пусковом механизме и в проявлениях болезни необходимо продолжить дальнейшее совместное клиничко - экспериментальное исследование со стрессологами. Комплексный подход представителей смежных

специальностей: физиологов, патфизиологов, ангиологов, психологов внесет неоспаримый вклад в фундаментальные исследования в области биомедицины, а также прикладной фармакологии, терапии и хирургии, что внесет неоспоримый вклад в рассмотрении болезни Рейно, как адаптационной болезни и болезни третьего ранга стресса.

## REFERENCES

- Беляков Н.А., Семеско С.Г. (2010) Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение. *Эфферентная терапия*. **11(1)**, 5-21.
- Глебов В.В., Аракелов Г.Г. (2010) Влияние различных факторов на динамику развития детской агрессивности и подростковой преступности (на примере московского и алтайского регионов). *Психология в России: современное состояние*. Москва. З. 565 -578.
- Китаев-Смык Л. А. (1983) Психология стресса. Москва: Наука.
- Китаев-Смык Л.А. (2009) Психология стресса. Психологическая антропология стресса. Москва: Академический Проект.
- Манцкава М., Мчедлишвили Г. Элькин С. и др. (1998) Исследования функционального состояния резистивных артерий человека при некоторых видах сосудистой патологии. Патофизиология микроциркуляции и гемостаза. Санкт-Петербург. 323 - 331.
- Орап О.И. (1986) Этиология, патогенез, диагностика и лечение болезни и синдрома Рейно. *Клиническая хирургия*. **7**, 61-66.
- Перадзе Т.Я., Мосиавя Т.Ш. (1998) Некоторые аспекты диагностики и лечения болезни и синдрома Рейно. *Хирургия*.
- Перли. П. Д., Пупуриня И. Я. (1976) Основные и спорные вопросы патогенеза болезни Рейно. *Изв. АН Латв*. **1**, 128-140.
- Саложин К.В, Щербачев А.Б., Насонов Е.Л. и др. (1995) Антиэндотелиальные антитела при системной склеродермии и болезни Рейно. *Тер. Арх*. **5**, 54-57.
- Табеева Г.Р. (2002) Неврологические аспекты феномена Рейно *Consilium-Medicum*. **4**. 8. 33-37. Щербатов Ю. В. (2007) Психология стресса и методы коррекции. Санкт-Петербург. Питер.
- Arakelov G.G. (2012) The future of Russian psychology in the integration and development of neuroscience. *National Psychological Journal*. **2(8)**. 64-70.
- Ariane L. H., Stuart Clark (1998) Quantifying digital vascular disease in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. **57**. 70-78.
- Asero R., Lorini M., Tedeschi A. (2003) Association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity and Raynaud's phenomenon with anticentromere antibodies. *Allergy Clin Immunol*. **1.5.11**. 29-30.
- Block J. A., Sequeira W. (2001) Raynaud's phenomenon. *Lancet* **357**. 2042-2048.
- Borg E.J., Piersma-Wichers G., Smit A.J. et al. (1994) Serial nailfold capillary microscopy in primary Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. **24**. 40-47.
- Brand F.N., Larson M.G., Kannel W.B. et al. (1997) The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: Framingham Study. *Vase Med*. **2**. 296-301.
- Gayraud M. (2007). Raynaud's phenomenon. *Joint, Bone, Spine* **74**. 1.8.

- Goldman W., Ryan S., Reuman P. (2008) Association between treatment with central nervous system stimulants and Raynaud's syndrome in children: A retrospective case-control study of rheumatology patients. *Arthritis & Rheumatism* **58(2)**. 563-566.
- Mchedlishvili G., Beritashvili N., Lominadze D. et al. (1993) Technique for direct and quantitative evaluation of erythrocyte aggregability on blood samples. *Biorheol*, **2**. 153-161.
- Mchedlishvili G., Mantskava M. and Pargalava N. (2001) Arteriolar resistance and hemorheological disorders related to Raynaud's phenomenon. *Microvasc. Res.* **62**. 190 -195.
- Mikul, T.R., Canella A.C., Moore G.F. et al. (2013) Connective Tissue Diseases. *Rheumatology*.
- Pistorius M.A., Planchon B., Schott J.J. et al (2006). *Journal Des Maladies Vasculaires.* **31(1)**. 10-5.
- Reid H L, Barnes A J, Lock P J, Dormandy J. A., et al. (1976) A simple method for measuring erythrocyte deformability. *Clin Pathol.* **29**. 855.