

## СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНЫЙ СИНХРОНИЗМ НА ФОНЕ ИНГИБИЦИИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ЛИЗИНОПРИЛОМ

*О.Г. Компаниец<sup>1</sup>, В.М. Покровский<sup>1</sup>, Н.М. Захарова<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, <sup>2</sup>Институт биофизики клетки

РАН

*1 – 350012 КГМУ, ул. Седина 4, г. Краснодар, Российская Федерация*

*т. (8612)222-24-81, [Olga-Kompaniets1@yandex.ru](mailto:Olga-Kompaniets1@yandex.ru)*

*2- 142290 ИБК РАН, Институтская, 3, г. Пуццино Московской области, Российская Федерация*

**Резюме:** Известно, что феномен синхронизации высокочастотного дыхательного и сердечного ритмов имеет вагусную природу. Введение атропина или перерезка предварительно выведенных под кожу шеи блуждающих нервов устраняла синхронизацию сердечного ритма с дыхательными паттернами в экспериментах на собаках в условиях термотахипноэ. В нашем исследовании предпринята попытка выяснения роли ангиотензина в реализации сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) у человека. Ключевые параметры СДС регистрировались исходно, в острой фармакологической пробе при приеме ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла в начальной дозе 5 мг и через месяц регулярного приема этого препарата пациентами с артериальной гипертензией. Установлено, что фармакологическая блокада ренин-ангиотензиновой системы существенно увеличивает диапазон синхронизации дыхательного и сердечного ритма и уменьшает длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона. Эти показатели, а так же увеличение индекса Кердо и уменьшение индекса МОК Лилье – Штрандера и Цандера свидетельствует о повышении влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и повышении адаптивности на фоне медикаментозной ингибиции ренин-ангиотензиновой системы. В связи с отсутствием прямого хронотропного эффекта лизиноприла как в острой фармакологической пробе, так и при введении в течение месяца, предполагается существование ангиотензинзависимой селективной модуляции вагусной синхронизации дыхательного и сердечного ритмов, отличной от хронотропного эффекта.

*Ключевые слова:* сердечно-дыхательный синхронизм, ингибирование ангиотензин превращающего фермента, лизиноприл, адаптация, артериальная гипертензия

## **CARDIO RESPIRATORY SYNCHRONICITY ON THE BACKGROUND INHIBITION OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BY LISINOPRIL**

*O.G. Kompaniets<sup>1</sup>, V.M. Pokrovskii<sup>1</sup>, N.M. Zakharova<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, <sup>2</sup>Institute of Cell Biophysics of the RAS

**Summary:** It is known that the phenomenon of synchronization of high frequency of respiratory and cardiac rhythms (SDS) has the vagal nature. Administration of atropine or vagotomy of the initially brought out under the neck skin vagus nerves eliminate synchronization of cardiac rhythms with cardiac patterns in experiments with dogs during thermopolypnea. Our study attempted to determine the role of angiotensin in the implementation of the cardio-respiratory synchronization in men. Key parameters of the SDS were recorded initially in acute pharmacological test while taking converting enzyme inhibitor lisinopril in an initial dose of 5 mg and after a month of the regular intake of this drug by patients with hypertension. It was established that pharmacological blockade of the renin-angiotensin system significantly increases the range of synchronization of respiratory and cardiac rhythms and reduces the duration of synchronization at the minimum boundary of the range. These indicators, as well as the increase in the Kerdo index and decrease Lile - Shtrandera and Zander index suggests an increase of the influence of the parasympathetic section of the autonomic nervous system and increase of the adaptability during drug inhibition of the renin-angiotensin system. Despite the absence of direct chronotropic effect during acute pharmacological trial, as well as during the administration of it for a period of one month, it was suggested of the existence of angiotenzin-depended selective modulation of vagal synchronization of respiratory and cardiac rhythms distinct from the chronotropic effect.

**Key words:** *the synchronization of respiratory and cardiac rhythms, the inhibition of angiotensin-converting enzyme, lisinopril, adaptation, hypertension*

### **Введение**

Метод сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) может служить безопасным неинвазивным способом оценки адаптивных реакций организма [1, 2, 3]. Параметры пробы СДС отражают изменение функционального состояния здорового организма при стрессе [4, 5], а также коррелируют со степенью тяжести ряда заболеваний [3, 6, 7]. Выяснение механизмов СДС у человека осложняется необходимостью применения инвазивной и фармакологической агрессии, поэтому ранее поиск решения этой задачи привел к экспериментам на собаках в условиях термотахипноэ [1, 8]. Повышение частоты дыхания собак в ответ на повышение температуры воздуха в специальной камере приводило к развитию СДС – каждому дыхательному циклу соответствовало одно сердечное сокращение. Введение атропина или перерезка предварительно выведенных под кожу шеи блуждающих нервов устраняла синхронизацию сердечного ритма с дыхательными паттернами, что свидетельствует о вагусной природе феномена [8, 9, 10]. Участие и роль других эндогенных биологических систем в модуляции СДС мало исследованы. У человека в определенном диапазоне частот устойчивую сердечно-дыхательную синхронизацию с точностью один к одному получают при произвольном высокочастотном дыхании. Изучение СДС у человека затруднено, прежде всего из-за этических аспектов введения биологически активных веществ здоровым испытуемым. В мировой практике эта проблема нередко решается с помощью анализа динамики необходимых параметров до и после введения лекарственных средств с надежно исследованными особенностями фармакодинамики. С учетом определенности в механизме действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) возможно получение данных о вкладе ренин-ангиотензиновой системы в реализацию СДС.

Целью нашей работы явилось изучение роли ангиотензина в реализации сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с артериальной гипертензией.

### **Материалы и методы**

В исследование включено 34 пациента с артериальной гипертензией (21 женщина и 13 мужчин, средний возраст 48 лет), которым ранее не проводилась гипотензивная терапия, либо с месячным перерывом на момент исследования. Показатели СДС регистрировались исходно и через месяц приема лизиноприла (Диротон, Gedeon Richter, Венгрия), начальная доза – 5 мг. Всем больным в контроле и после каждой пробы на всех

этапах измерялось артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). Проводилось полное диагностическое обследование, в результате которого исключался вторичный генез артериальной гипертензии. Оценку СДС проводили по методике В.М. Покровского и соавт. [1,8]. После регистрации исходной пневмограммы и электрокардиограммы пациент дышал синхронно со вспышками фотостимулятора с пошаговой частотой, задаваемой исследователем. На индивидуальных уровнях частот возникала синхронизация между частотой дыхания и ЧСС. На записи это устанавливалось изменением интервала R-R электрокардиограммы и отметками вспышек фотостимулятора. Нами анализировались следующие показатели: минимальная граница диапазона – минимальная частота вспышек лампы фотостимулятора и, соответственно, частота дыханий в такт им, при которой впервые формировался СДС; максимальная граница диапазона – максимальный ритм дыханий в ответ на фотостимуляцию, при котором СДС еще проявлялся; диапазон синхронизации – разница между синхронизированными частотами сердцебиения и дыхания на максимальной и минимальной границах СДС; разность между минимальной границей СДС и исходной ЧСС; длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах диапазона в кардиоциклах, т.е. скорость развития СДС от начала пробы до устойчивого формирования СДС на минимальной и максимальной границах диапазона синхронизации. Кроме того, нами проводилась оценка симпатического и парасимпатического тонуса по индексу Кердо, методом Лилъе – Штрандера и Цандера [11].

### Результаты и обсуждение

Параметры СДС и динамика АД у пациентов исходно и после приема лизиноприла представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма у больных гипертонической болезнью до и после приема лизиноприла

Параметры СДС	До приема	После однократного приема лизиноприла	Через 1 месяц после приема лизиноприла
ЧСС	81,8±2,3	79,4±1,9	76,1±2,9
Систолическое АД (мм.рт.ст.)	162,4±2,1	138,6±2,4***	132,0±2,2***
Диастолическое АД (мм.рт.ст.)	90,1±2,1	88,5±2,1**	87,2±2,2**

Минимальная граница СДС (синхронные кардиореспираторные циклы в мин.)	83,2±2,1	74,3±2,1	74,1±1,9
Максимальная граница СДС (синхронные кардиореспираторные циклы в мин.)	89,7±1,9	85,7±1,7	87,7±1,4
Диапазон синхронизации (синхронные кардиореспираторные циклы в мин.)	6,5±0,8	11,4±0,5*	13,6±0,9**
Длительность развития СДС на минимальной границе (кардиоциклы)	15,2±1,2	11,0±1,5*	10,6±1,2
Длительность развития СДС на максимальной границе (кардиоциклы)	20,1±2,1	22,4±1,9	21,1±2,1
Разность между минимальной границей СДС и исходной ЧСС	1,4± 0,5	-5,1±0,6*	2,0±1,1*
Примечание: *- отличие от показателей до лечения достоверно (P< 0,05); ** - отличие от показателей до лечения достоверно (P< 0,01); *** - отличие от показателей до лечения достоверно (P< 0,001).			

Лизиноприл достоверно снизил систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД). После однократного приема САД снизилось на 14,7%, после длительного приема – на 18,8%. ДАД после однократного приема лизиноприла снизилось на 2,8%, после шести недель приема – на 3,3%. Среднее артериальное давление в острой пробе уменьшилось на 10,1%, через месяц приема – на 13,2%. Пульсовое давление при первом приеме снизилось на 30,7%, через месяц приема на 38,1%. Сопоставление пробы СДС и АД проводилось в подгруппах пациентов, достигших целевого уровня АД (71,2%). Динамика диапазона синхронизации: после однократного приема этот показатель увеличивался на 75,3%; после шести недель – более чем в два раза по отношению к исходному. Разность между минимальной границей СДС и исходной ЧСС достоверно уменьшалась вниз по шкале частот на максимуме препарата в крови, и вновь приобретала положительное значение после приема лизиноприла в течение исследуемого периода. Динамика вегетативных показателей была следующая: в острой пробе произошло смещение в сторону преобладания парасимпатических влияний на сердце (индекс Кердо сместился на 22,1% (p<0,05), индекс МОК Лилье – Штрандера и Цандера – на 25,3% по сравнению с исходными значениями), к концу исследования индекс Кердо сместился на 33,6% (p<0,05), а индекс МОК Лилье – Штрандера и Цандера уменьшился на 33,5% (табл.2). На фоне однократного приема лизиноприла отмечалось выраженное смещение показателей вегетативных индексов в сторону преобладания парасимпатического компонента, однако

к концу исследования наметилась тенденция к постепенному снижению нарастания парасимпатической активности (табл.2).

Таблица 2.

Динамика индексов гемодинамики у больных артериальной гипертонией на фоне приема лизиноприла

Показатели	До приема	После однократного приема	Через 30 дней приема
индекс МОК Лилье - Штрандера и Цандера	4682,6	3501,4*	3110,6*
индекс Кердо	- 10,4	- 12,7*	- 13,9*
Среднее АД	126,3	113,5*	109,6*
Пульсовое АД	72,3	50,1**	44,8**

Примечания: 1) \* - отличие от показателей до лечения достоверно ( $p < 0,05$ ); \*\* - отличие от показателей лечения достоверно ( $p < 0,05$ ); 2) МОК - минутный объем крови

Эффект блокады ренин-ангиотензиновой системы в отношении наиболее значимого параметра пробы СДС проявился в расширении диапазона синхронизации дыхательного и сердечного ритмов. Увеличение индекса Кердо и уменьшение индекса МОК Лилье – Штрандера и Цандера свидетельствует о смещении вегетативного баланса на фоне ингибитора АПФ в сторону преобладания парасимпатического влияния, что согласуется с данными литературы в пользу вагусной природы СДС [8]. В тоже время известно, что ингибиторы АПФ не обладают хронотропным эффектом [12]. В представленной работе, несмотря на отсутствие достоверных изменений ЧСС, диапазон синхронизации существенно увеличился как в острой фармакологической пробе, так и через месяц приема лизиноприла. По-видимому, это говорит о существовании селективного механизма вагусной синхронизации дыхательного и сердечного ритмов, отличного от хронотропных влияний. Возможное потенцирование именно синхронизирующего управляющего компонента вагусных посылок обеспечивает лидерство ингибиторов АПФ в кардиопротекции и увеличении продолжительности жизни у пациентов с кардиологической патологией [12,13].

Выводы

1. Медикаментозное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы приводит к расширению диапазона синхронизации дыхательного и сердечного ритмов, уменьшению длительности развития синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации.

2. Увеличение индекса Кердо, уменьшение индекса МОК Лилье – Штрандера и Цандера, характерные изменения ключевых параметров СДС позволяют сделать заключение о смещении тонуса вегетативной нервной системы на фоне медикаментозной ингибировании ренин-ангиотензиновой системы в сторону преобладания парасимпатических влияний.

### Список литературы

1. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар.- Издательство «Краснодарские известия», 2010.- 244 с.

2. Покровский В. М., Абушкевич В. Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека // Физиология человека. 2002. – Т. 28. № 6. С. 101-103.

3. Куценко И.И., Чернобай Е.Г. Динамика параметров сердечно - дыхательного синхронизма в разные фазы менструального цикла // Кубанский научный медицинский вестник. – 2002. – № 1. – С. 12 - 19.

4.Потягайло Е. Г., Харитоновна Е. В. Влияние психоэмоционального стресса во время экзаменов на параметры сердечно-дыхательного синхронизма у школьников // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – № 2. – С. 14-21

5.Похотько А. Г., Борисова И. И., Абушкевич В. Г. Влияние стрессообразующих факторов на динамику сердечно-дыхательного синхронизма у детей. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000а. – № 2. – С. 52-54.

6.Ермошенко Б.Г., Новикова В.А., Капулова Л.А. Сердечно - дыхательный синхронизм в оценке тяжести климактерического синдрома // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – т. 50. № 2. – С. 65 - 67.

7.Ложникова Л.Е., Абушкевич В.Г. Параметры сердечно - дыхательного синхронизма у психически больных и у лиц с пограничными формами психических расстройств // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. –№ 2 – С. 67 - 68.

8. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Дашковский А.И., Малигонов Е.А., Шапиро С.В., Похотько А.Г. Синхронизация сердечных сокращений и дыхания при терморегуляционном полипноэ у собак. // ДАН СССР.- 1996.- Т.287. №2. – С. 479 – 481.

9. Pokrovskii V.M. Integration of the heart rhythmogenesis levels: heart rhythm generation in the brain. //Journal of integrative Neuroscience. 2005.-Vol.- No 2 -P.161-168.

10. Pokrovskii V.M. Alternative View on the Mechanism of Cardiac Rhythmogenesis.// Heart Lung Circ. 2003. -Vol.12. -Issue 1. -P. 18-24.

11. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. - М.: МИА, 2000. - 752 с.

12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI. – М.: Эхо, 2010. – 896 с.

13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.