



УДК 616.018.74–008.6–085.22

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА И ЛОЗАРТАНА С МИЛДРОНАТОМ ПРИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**Н.В. ЮДИНА<sup>1</sup>, М.В. ПОКРОВСКИЙ<sup>2</sup>**  
**Т.А. ДРОНОВА<sup>1</sup>, М.В. КОРОКИН<sup>2</sup>**  
**Т.Г. ПОКРОВСКАЯ<sup>2</sup>, О.С. ГУДЫРЕВ<sup>2</sup>**  
**О.А. СТАРОСЕЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, Е.Г. ТЕРЕХОВА<sup>1</sup>**  
**Н.Л. КОСТИНА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Курский государственный  
медицинский университет

<sup>2</sup> Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

e-mail: natali046@yandex.ru

В результате проведенных исследований было продемонстрировано, что через десять дней после ежедневного введения N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг у самцов белых крыс линии Вистар развивается нарушение функционирования сосудистого эндотелия и изменение параметров кардиогемодинамики.

Эналаприл, лозартан и милдронат в качестве монотерапии, а также в комбинации, обладая эндотелиопротективным действием, эффективно предотвращали повышение коэффициента эндотелиальной дисфункции, снижали артериальное давление и положительно влияли на результаты проведения функциональных проб при оценке кардиогемодинамики. Наилучшие результаты были получены при использовании комбинации милдронат + лозартан.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, кардиогемодинамика, эналаприл, лозартан, милдронат.

Многочисленные экспериментальные и клинические работы показали, что гемодинамический фактор при артериальной гипертензии (АГ) независимо от структурных изменений в сосудистых стенках приводит к развитию дисфункции эндотелия. Однако предположение о нормализации эндотелиальной функции (ЭД) на фоне гипотензивной терапии независимо от препарата не нашло подтверждения в ряде экспериментальных и клинических работ [16]. Было обнаружено, что центральным механизмом дисфункции эндотелия всё-таки является снижение биологической активности оксида азота (NO) и/или его биосинтеза [14]. ЭД вследствие АГ характеризуется нарушением доступности NO, обусловленной, в большей степени, расщеплением его на фоне оксидативного стресса [1]. Поэтому использование препарата, способного восстанавливать активность NO и тем самым эндотелиальную функцию, может стать важным средством для профилактики неблагоприятных исходов при АГ [13, 15]. Следовательно, для коррекции дисфункции сосудистого эндотелия милдронат может служить препаратом выбора, так как при его применении, наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, происходит подавление синтеза карнитина, что обуславливает накопление  $\gamma$ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину. В результате активизируется синтез оксида азота, обеспечивающий вазопротективный эффект милдроната [3, 7, 8, 9, 13]. Нами были изучены эндотелио- и кардиопротективные эффекты милдроната, эналаприла, лозартана и их комбинации при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на самцах белых крыс линии Вистар массой 260–320 г. Животные прошли карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета. В ходе эксперимента животные содержались в условиях стандартной экспериментальной биологически чистой комнаты, температура воздуха составляла 22–24°C, освещение – 12 ч/12 ч светлый/темный цикл, все особи получали гранулированный корм и фильтрованную водопроводную воду.

Для моделирования эндотелиальной дисфункции внутрибрюшинно вводился неселективный блокатор NO-синтазы – L-NAME в дозе 25 мг/кг/сут в течение 10 дней. На 11-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД). Болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики – систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы “Віорас”. Использовался ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики

(САД, ДАД, ЧСС) в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД)) [14], а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД)) [2]. Степень ЭД у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД) [10].

Исследование сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных крыс, находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и посредством датчика Р23ID «Gould», США, АЦП L-154 и компьютерной программы «Bioshell» регистрировали показатели кардиогемодинамики (левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения (+dp/dt max), максимальную скорость расслабления (-dp/dt max), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и интенсивность функционирования структур (ИФС) (произведение частоты сердечных сокращений и давления, развиваемого левым желудочком (мм 47е. ст. x уд./ мин) [4].

Функциональные возможности миокарда у животных, находившихся на управляемом дыхании, определяли после катетеризации полости левого желудочка с помощью следующих нагрузочных проб:

1. Проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида из расчета 0,1 мл на 100 г). При проведении данной пробы проводилась оценка максимального подъема левожелудочкового давления (ЛЖД) в ответ на введение адреналина.

2. Нагрузка сопротивлением (пережатие аорты на 30 сек) [5]. После данной пробы рассчитывали в процентах показатель истощения миокардиального резерва (ПИМР), равный отношению прироста ЛЖД на 5-й секунде пережатия аорты к приросту ЛЖД на 25-й секунде пережатия аорты.

Для определения биохимических маркеров ЭД использовалась модификация метода определения стабильных метаболитов NO, позволяющая после депротеинизации сыворотки крови проводить одноэтапное количественное определение суммарных нитратов и нитритов [6].

Животные в эксперименте делились на несколько групп (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME эналаприла («Берлиприл» пр-ва «Берлин –Хеми») в дозе 1,7 мг/кг внутривенно однократно в сутки в течение 10 дней; IV – с введением на фоне L-NAME лозартана («Блоктран» пр-ва ОАО «Фармстандарт-Лексредства») в дозе 8,6 мг/кг внутривенно однократно в сутки в течение 10 дней; V – с введением на фоне L-NAME милдроната («Милдронат» пр-ва АО «Гриндекс») в дозе 90 мг/кг, внутривенно однократно в сутки в течение 10 дней; VI – с введением на фоне L-NAME комбинации эналаприла и милдроната в указанных выше дозах, VII – с введением на фоне L-NAME комбинации лозартана и милдроната в указанных выше дозах.

С помощью программы Microsoft Excel версии 10.0 осуществляли статистический анализ полученных данных. Находили среднее значение (M), ошибку среднего (m). Для сравнения показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними использовали «Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями». Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

**Результаты.** За целевые цифры артериального давления были приняты значения САД и ДАД у интактных животных (САД= 138,0±3,7 мм рт. ст, ДАД=102,7±1,8 мм рт.ст). У особей второй группы после введения L-NAME цифры давления достоверно свидетельствовали о развившейся АГ (САД=191,1±6,2 мм рт.ст, ДАД= 146,4±4,2 мм рт.ст,  $p < 0,05$ ). Милдронат в дозе 90 мг/кг не оказывал статистически значимого влияния на цифры АД (САД = 165,2±6,9 мм рт.ст, ДАД=114,8±4,8 мм рт.ст). В группах животных, получавших эналаприл (1,7 мг/кг) и лозартан (8,6 мг/кг), значения САД и ДАД достоверно не отличались от соответствующих значений интактных животных и составили при введении эналаприла 146,2±11,4 и 109,1±8,1 мм рт.ст., при введении лозартана 140,6±9,5 и 108,7±8,5 мм рт.ст. соответственно ( $p < 0,05$ ). Сочетанное применение препаратов

обнаружило положительное фармакодинамическое взаимодействие. Значения показателей артериального давления достигали целевых уровней. Так, в группе, получавшей комбинацию милдронат + эналаприл, САД снизилось до  $137,0 \pm 5,2$  мм рт.ст, ДАД было равно  $92,0 \pm 3,8$  мм рт.ст. Комбинация милдроната с лозартаном в абсолютных значениях дала ещё лучшие результаты:  $130,1 \pm 2,6$  мм рт. ст и  $82,8 \pm 2,5$  мм рт. ст. соответственно (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика показателей артериального давления при моделировании L-NAME-эндотелиальной дисфункции при использовании милдроната, эналаприла, лозартана и их комбинации**

Группы животных	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)
Интактные	$138,0 \pm 3,7$	$102,7 \pm 1,8$
Получавшие L-NAME	$191,1 \pm 6,2^*$	$146,4 \pm 4,2^*$
Получавшие L-NAME + эналаприл	$146,2 \pm 11,4^{**}$	$109,1 \pm 8,1^{**}$
Получавшие L-NAME + лозартан	$140,6 \pm 9,5^{**}$	$108,7 \pm 8,5^{**}$
Получавшие L-NAME + милдронат	$165,2 \pm 6,9$	$114,8 \pm 4,8$
Получавшие L-NAME + милдронат + эналаприл	$137,0 \pm 5,2^{**}$	$92,0 \pm 3,8^{**}$
Получавшие L-NAME + милдронат + лозартан	$130,1 \pm 2,6^{**}$	$82,8 \pm 2,5^{**}$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными, \*\* –  $p < 0,05$  – в сравнении с L-NAME

Проведенные функциональные пробы на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME-индуцированной патологией на фоне лечения эналаприлом, лозартаном, милдронатом и их комбинацией позволили установить, что только при сочетанном применении исследуемых препаратов коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) снижался максимально и приближался к группе интактных животных. Так, в группе, получавшей L-NAME, КЭД был увеличен в 4,5 раза ( $5,3 \pm 0,5$  усл. ед.) по сравнению с интактными животными (КЭД= $1,2 \pm 0,1$  усл. ед.). При применении эналаприла и лозартана он равнялся  $2,1 \pm 0,1$  усл. ед. и  $2,0 \pm 0,1$  усл. ед., соответственно, что в абсолютных цифрах было меньше, чем при применении милдроната (КЭД= $1,7 \pm 0,2$  усл. ед.). Наилучшие результаты, как и при достижении целевых цифр АД, достигались у особей, получавших комбинированную терапию милдронатом с эналаприлом (КЭД= $1,4 \pm 0,1$  усл. ед.) или милдронатом с лозартаном (КЭД= $1,1 \pm 0,1$  усл. ед.) Достоверных различий между последними получено не было, хотя абсолютные значения были лучше в группе милдронат + лозартан (рис. 1).

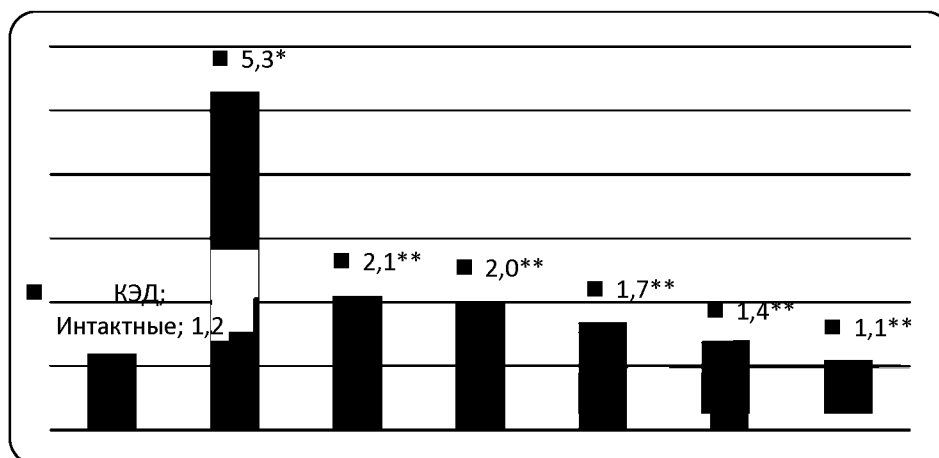


Рис. 1. Влияние эналаприла, лозартана, милдроната и их комбинации на КЭД

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными, \*\* –  $p < 0,05$  – в сравнении с L-NAME, Э – эналаприл, Л – лозартан, М – милдронат



При переводе животных на управляемое дыхание проводилось исследование изменений параметров кардиогемодинамики. Было установлено, что исходные показатели сократимости левого желудочка (ЛЖД,  $+dp/dt$ ,  $-dp/dt$ , ИФС) у животных, получавших милдронат, эналаприл, лозартан в монотерапии, достоверно ниже, чем в контрольной группе получавшей L-NAME ( $p < 0,05$ ). Лучшие результаты получены у особей, получавших милдронат с эналаприлом: (ЛЖД =  $117,9 \pm 7,1$ ;  $+dp/dt_{max} = 7161 \pm 898$ ;  $-dp/dt_{max} = 3732 \pm 311$ , ИФС =  $42362 \pm 1357$ ) – и милдронат с лозартаном (ЛЖД =  $106,6 \pm 3,4$ ;  $+dp/dt_{max} = 5732 \pm 582$ ;  $-dp/dt_{max} = 3801 \pm 454$ , ИФС =  $41155 \pm 1380$ ), что достоверно приближалось к цифрам интактных животных ( $p < 0,05$ ) (табл.2).

Таблица 2

**Влияние эналаприла, лозартана, милдроната и комбинации милдронат+ эналаприл, милдронат + лозартан на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования эндотелиальной дисфункции введением L-NAME**

Серия	ЛЖД мм рт.ст.	$+dp/dt_{max}$ мм рт.ст./с	$-dp/dt_{max}$ мм рт.ст./с	ЧСС уд./мин	ИФС мм рт.ст.уд/мин
<b>Адренореактивность</b>					
Интактные животные	198,4±9,7	10934±741	547±701	367±12	73788±5642
L-NAME	249,4±7,0 *	12641±319*	7156±302*	375±14	93625±4174*
L-NAME+ эналаприл	212,8±6,1 **	11709±709	6118±598	380±7	81015±2805 **
L-NAME + лозартан	210,2±4,3 **	10513±523 **	5400±493 **	366±9	77218±2766 **
L-NAME + милдронат	215,4±6,6 **	12049±518	7504±480	381±9	82046±3131 **
L-NAME + милдронат +эналаприл	207,9±5,4 **	11957±691	6715±371	374±8	77875±2835 **
L-NAME + милдронат + лозартан	202,8±9,4 **	10592±440 **	6176±317 **	371±8	75145±3381 **
<b>Пережатие аорты 5-я секунда</b>					
Интактные животные	237,3±13	240±461	595±201	319±21	74603±5208
L-NAME	269,5±7,1*	10642±470 *	4156±172*	330±17*	88539±4098*
L-NAME+ эналаприл	214,7±5,5 **	8283±675 **	4308±245	320±12	68641±2705**
L-NAME + лозартан	214,7±4,9 **	8391±398 **	3523±236**	329±10	70770±3108**
L-NAME + милдронат	230,8±6,3 **	9635±826	4493±207	326±11	75484±3696**
L-NAME + милдронат +эналаприл	212,0±8,9 **	7157±497 **	3874±480	305±14	64274±3478 **
L-NAME + милдронат + лозартан	215,2±7,0 **	7492±684 **	3635±229	306±8	66326±3458 **
<b>Пережатие аорты 25-я секунда</b>					
Интактные животные	208,4±10,7	6866±464	3213±288	276±22	56918±4617
L-NAME	226,2±7,4	6741±423	2871±256	242±27	54825±6991
L-NAME+ эналаприл	195,3±4,4 **	6753±895	4336±250 **	294±13	57228±2267
L-NAME + лозартан	195,9±5,9 **	6354±277	2758±119	267±13	52357±3038
L-NAME + милдронат	213,0±5,3	7050±423	3384±172	315±12 **	67125±2516
L-NAME + милдронат +эналаприл	194,6±7,6 **	6625±547	3424±343	277±21	54296±5090
L-NAME + милдронат + лозартан	201,8±7,3 **	6695±383	3025±234	309±10	61830±1539

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными, \*\* –  $p < 0,05$  – в сравнении с L-NAME

Проба на нагрузку сопротивлением показала, что у интактных животных ПИМР на 25-й секунде проведения пробы составил 84,3% от величины на 5-й секунде (что принято за 100%). В группе с моделированием L-NAME-индуцированного дефицита NO данный показатель был меньше на 26,1% и составил 58,2% ( $p < 0,05$ , в сравнении с интактными). После десятидневного введения исследуемых препаратов в организм животных только в группах сочетанного применения милдроната с эналаприлом или лозартаном по окончании эксперимента значения ПИМР достоверно не отличались от интактных и составили соответственно 82,2% и 84,1%. При монотерапии данный параметр был ниже и достоверно от группы контроля не отличался (эналаприл – 78,3%, лозартан – 79,6%, милдронат –

75,3%). Полученные результаты комбинированной терапии указывают на сохранение значительного сократительного резерва сердца у экспериментальных животных данных групп.

NO-продуцирующая функция эндотелия исследовалась на основании данных содержания нитрит-ионов (Nox) в мкМоль (рис.2).

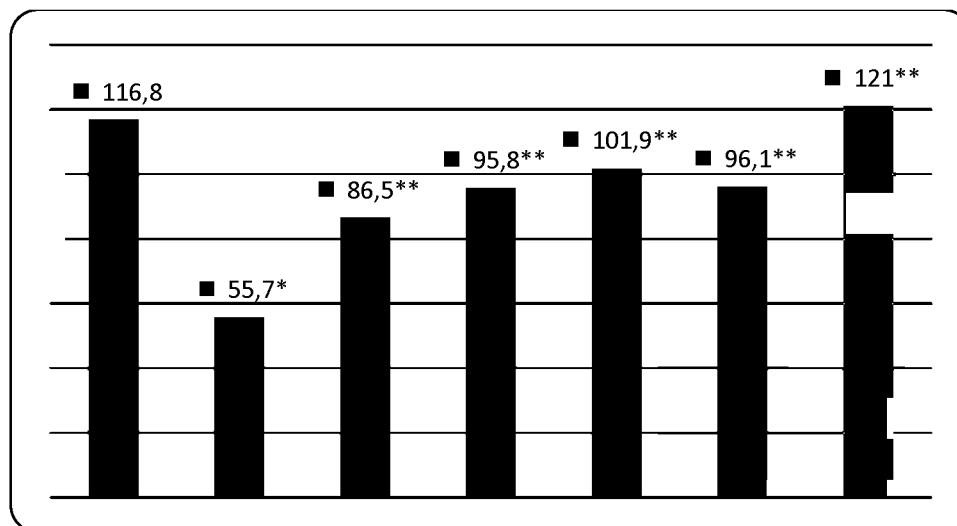


Рис.2. Влияние эналаприла, лозартана, милдроната и их комбинации на уровень Nox

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными, \*\* –  $p < 0,05$  – в сравнении с L-NAME, L-NAME – нитро-L-аргинин метиловый эфир, Э – эналаприл, Л – лозартан, М – милдронат

Обнаружено, что концентрация Nox под влиянием монотерапии изучаемыми препаратами достоверно увеличивается, однако не достигает цифр интактных животных, (116,8 мкМоль). Концентрация Nox в плазме крови экспериментальных животных, получавших лозартан, в абсолютных цифрах выше, чем в группе животных, получавших эналаприл (95,8 мкМоль и 86,5 мкМоль соответственно), но ниже, чем в группе, получавшей милдронат (101,9 мкМоль). При комбинации исследуемых соединений был получен аддитивный эффект, проявившийся в увеличении Nox. В группе милдронат + эналаприл данный показатель составил 96,1 мкМоль, в группе милдронат + лозартан был равен 121,0 мкМоль, что достоверно лучше результата первой комбинации ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение результатов.** Одним из наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых заболеваний является эндотелиальная дисфункция. В этой связи большой практический интерес представляет поиск оптимальных фармакологических агентов, способных, наряду с кардиопротективным эффектом, уменьшать выраженность и по возможности способствовать обратному развитию ЭД.

Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии выраженных эндотелиопротективных свойств у изучаемых препаратов. Во всех функциональных пробах комбинация милдроната с эналаприлом или лозартаном была достоверно лучше, чем применение данных препаратов по отдельности. Это связано не только с простым суммированием их положительных эффектов, но и способностью милдроната влиять на процессы оксидативного стресса, который является одним из основных факторов, приводящих к ЭД. В абсолютных цифрах комбинация милдронат+ лозартан показала лучшие результаты и явилась абсолютным фаворитом по способности повышать уровень Nox. Эти эффекты обусловлены способностью данных препаратов разными патогенетическими механизмами влиять на метаболизм оксида азота. Благоприятное влияние лозартана на ЭД связывают не только с блокадой АТ1–рецепторов, которые опосредуют прооксидантное действие ангиотензина II, но и с косвенной стимуляцией АТ2- и А1х-рецепторов, которые опосредуют активацию кининогена и образование NO и простаглицлина [11]. Милдронат конкурирует за рецепторы гамма-бутиробетаингидроксилазы, в результате чего на 40% снижается уровень карнитина и в

десять раз возрастает концентрация гамма-бутиробетаина. Сходство последнего с ацетилхолином приводит к активации эндотелиальных ацетилхолиновых рецепторов, индукции синтеза NO, а соответственно и нормализации тонуса сосудов [3, 9, 12].

Таким образом, изучение плейотропных свойств цитопротекторов метаболического действия и их комбинаций с препаратами, традиционно используемыми для лечения заболеваний сердца и сосудов, позволило раскрыть перспективу их использования в качестве дополнения к существующим методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Выводы:**

1. Длительное (в течение 10 дней) внутрибрюшинное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг вызывает у самцов крыс линии Вистар нарушение функции эндотелия сосудов, выражающееся в повышении значений артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции.

2. Эналаприл в дозе 1,7 мг/кг, лозартан в дозе 8,6 мг/кг и милдронат в дозе 90 мг/кг оказывают выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции и значений артериального давления.

3. При сочетанном применении эналаприла и лозартана с милдронатом, обнаружено положительное фармакодинамическое взаимодействие, выразившееся в достижении целевых значений артериального давления, снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных, улучшении параметров кардиогемодинамики, повышении концентрации нитрит-ионов.

4. Лучшие результаты были получены при применении комбинации милдронат + лозартан, что является патогенетически оправданным и требует дальнейшего клинического изучения.

#### **Литература**

1. Беленков, Ю.Н. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции / Ю.Н.Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилоторская и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 6. – С. 4 – 9.
2. Галаган, М. Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо – и эндогенных источников / М. Е. Галаган, А. В. Широколова, А. Ф. Ванин // Вопросы медицинской химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67–70.
3. Калвиньш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / И.Я. Калвиньш. – Рига.: ПАО «Grindex», 2001. – 5 с.
4. Корокин, М.В. Сравнительное исследование эндотелио-кардиопротективных свойств фураностаноловых гликозидов из культуры клеток растения *Dioscorea clelioidea* и 17 $\beta$ -эстрадиола / М.В. Корокин, А.М. Носов, М.В. Покровский и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9 (90). – С. 137–140.
5. Корокин, М.В. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксприпидина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, М.В. Покровский и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 11–19.
6. Метельская, В.А. Возможности лабораторной оценки NO-продуцирующей функции эндотелия / В.А. Метельская // Клинич. И лаб. Диагностика. – 2004. – №9. – С. 86
7. Минко, А. И. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости / А. И. Минко, А. В. Бараненко // Український вісник психоневрології. – 2006. – №14, вип.2. – С.99 – 103.
8. Михин, В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П. Михин, В.В. Савельева // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 49 – 56.
9. Мкртчян, В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие / В.Р. Мкртчян. – М.: МЗ России, 2003. – 24 с.
10. Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61В 5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. и др.; заявители и патентообладатели Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; заявл. 04.05.2005; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17.
11. Сидоренко, Б.А. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. – М.: ЗАО «Информатик», 2001. – 200 с.



12. Hanaki, Y. Effect of Met -88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats / Y. Hanaki, Y. Maranaka, T. Kirimoto, et al. // *Boil Pharm Bull.* – 2000. – № 23(6) – P. 770–773.
13. Heitzer, T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2673–2678.
14. Katusic, Z. Heart and Circulatory Physiology / Z. Katusic // *J. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 981–986.
15. Neunteufl, T. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain / T. Neunteufl, S. Heher, R. Katzenschlager et al. // *J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 207–210.
16. Schiffrin, E. Correction arterial structural and endothelial dysfunction in essential hypertension by the antagonist of a receptor losartan / E. Schiffrin // *Circulation.* 2000. – Vol. 101. – P. 1653–1659.

## STUDY OF THE EFFECTS OF COMBINED ENALAPRIL AND LOSARTAN WITH IN L-NAME-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MODELING

**N.V. YUDINA<sup>1</sup>, M.V. POKROVSKIY<sup>2</sup>**  
**T.A. DRONOVA<sup>1</sup>, M.V. KOROKIN<sup>2</sup>**  
**T.G. POKROVSKAIA<sup>2</sup>, O.S. GUDYREV<sup>2</sup>**  
**O.A. STAROSEL'TSEVA<sup>1</sup>, E.G. TEREHOVA<sup>1</sup>**  
**N.I. KOSTINA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2</sup> *Belgorod National Research University*

*e-mail: natalio46@yandex.ru.ru*

As a result of the spent researches it has been shown that in ten days after daily L-NAME introduction in a dose of 25 mg/kg at males of white Wistar rats the infringement of vascular endothelium functioning and change of cardiohemodynamic parameters develops.

Enalapril, losartan and mildronat as monotherapy, and also in combinations, possessing endothelioprotective action, effectively prevented the endothelium dysfunction coefficient increase, reduced an arterial pressure and positively influenced on results of functional tests carrying out at an cardiohemodynamic estimation. The best results have been received at use of mildronat + losartan combination.

Keywords: endothelial dysfunction, cardiohemodynamic, enalapril, losartan, mildronat.