



УДК 615.22-008.331.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ЭНАЛАПРИЛА, ЛОЗАРТАНА И АМЛОДИПИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

М.В. КОРОКИН¹
М.В. ПОКРОВСКИЙ¹
О.С. ГУДЫРЕВ¹
Л.В. КОРОКИНА¹
Т.Г. ПОКРОВСКАЯ¹
В.А. САВВИН¹
Д.В. КОТЕЛЬНИКОВА²
И.Л. ЛОКТИОНОВА²
А.А. АРУСТАМОВА¹

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²⁾ Курский государственный медицинский университет

e-mail: mkorokin@mail.ru

В результате исследования было показано, что эналаприл в дозе 0,5 мг/кг, лозартан в дозе 6 мг/кг и амлодипин в дозе 0,5 мг/кг оказывают выраженное эндотелио- и кардиопротективное действие на модели гипергомоцистеин-индуцированного дефицита NO, что выражалось в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, предотвращении истощения миокардиального резерва и повышения адренореактивности

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, гипергомоцистеинемия, эналаприл, лозартан, амлодипин.

Сравнительно недавно к потенциальным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний стали относить гипергомоцистеинемия. Гипергомоцистеинемия может являться независимым фактором развития эндотелиальной дисфункции или усиливать уже имеющееся повреждение эндотелия [5, 6, 7].

Предполагается, что эффекты гомоцистеина связаны с его склонностью к образованию дисульфидных связей и способностью образовывать свободные радикалы, вступающие в реакцию с NO, снижающие его биологическую активность. Кроме того, возможно нарушается и синтез NO [5, 6, 7]. К настоящему моменту описан целый ряд причин, приводящих к повышению концентрации гомоцистеина, в том числе мутации определенных генов, особенности питания, прием некоторых лекарственных препаратов. В то же время известных факторов коррекции гипергомоцистеинемии не так много, и, пожалуй, к ним следует отнести лишь экзогенное введение витамина B₆ и фолиевой кислоты.

Цель исследования: изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов традиционных антигипертензивных препаратов – эналаприла, лозартана и амлодипина – при моделировании метионин-индуцированной гипергомоцистеинемии.

Материалы и методы. Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200-250 г. Для моделирования гипергомоцистеинемии аминокислоту метионин (ОАО «Синтез») вводили внутривентрикулярно в дозе 3 г/кг/сутки в течение 7 дней. Раствор для внутривентрикулярного введения метионина готовили extempore с помощью полисорбата ТВИН-80 и 1% крахмального раствора. В качестве контроля использовали данные, полученные при внутривентрикулярном введении эквивалентного количества полисорбата 10% раствора ТВИН-80. На 8-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 «Vioras». Помимо измерения АД проводили 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 (ЭЗВД) [2, 3, 4], 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 (ЭНВД) [2, 3, 4].

Степень эндотелиальной дисфункции 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) [2, 3, 4].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности:

1. Проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, из расчета 0,1 мл на 100 г) [1]. При проведении данной пробы проводилась оценка максимального подъема левожелудочкового давления (ЛЖД) в ответ на введение адреналина.

2. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с) [1]. После проведения данной пробы рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва (выраженный в процентах), равный отношению прироста ЛЖД на 5-й секунде пережатия аорты к приросту ЛЖД на 25-й секунде пережатия аорты.

Экспериментальные животные были разделены на группы (n=10): I – контроль с введением 10% ТВИН 80; II – с введением метионина; III – с введением на фоне метионина эналаприла («Берлиприл» пр-ва Берлин-Хеми АГ) в дозе 0,5 мг/кг, внутривенно однократно в сутки в течение 7 дней; IV – с введением на фоне метионина лозартана калия («Блоктран» пр-ва ОАО «Фармстандарт-Лексредства») в дозе 6 мг/кг, внутривенно однократно в сутки в течение 7 дней; V – с введением на фоне метионина амлодипина («Амлотоп», производства «Макизфарма») в дозе 0,5 мг/кг.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel. «Описательная статистика» применялась для нахождения среднего значения (M) и ошибки среднего (m). «Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями» использовался для сравнения показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты. Согласно дизайну исследования эндотелиальную дисфункцию моделировали ежедневным, в течение 7 суток, внутривенным введением метионина в дозе 3 г/кг. Исследуемые препараты вводили внутривенно через 30 минут после введения метионина однократно в сутки в течение 7 дней. Эналаприл и амлодипин вводили в дозе 0,5 мг/кг, лозартан – 6 мг/кг. По протоколу на восьмые сутки наркотизированное животное брали в эксперимент. Влияние исследуемых препаратов на исходные показатели артериального давления представлены в табл. 1.

Обнаружено, что изучаемые препараты не влияли на исходные показатели гемодинамики и значения САД и ДАД, достоверно не отличались от таковых значений у животных контрольной группы во всех сериях экспериментов (табл. 1).

В табл. 1 представлены результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с гипергомоцистеин индуцированной патологией на фоне лечения изучаемыми препаратами.

Обработка полученных экспериментальных данных позволила установить, что все исследуемые препараты в обозначенных дозировках обладали выраженным эндотелиопротективным действием, выражающимся в статистически значимом предотвращении повышения коэффициента эндотелиальной дисфункции (табл. 1).

При анализе абсолютных значений артериального давления в момент проведения функциональных проб в группах животных, получавших исследуемые препараты, обнаружено статистически значимое увеличение реакции систолического артериального давления в ответ на внутривенное введение ацетилхолина (табл. 1). Данный факт может свидетельствовать об эффективной коррекции функциональной



активности сосудистого эндотелия, выразившейся в увеличении глубины эндотелийзависимой реакции вследствие активной выработки оксида азота эндотелиоцитами в ответ на ацетилхолиновую стимуляцию.

Таблица 1

**Изменение показателей гемодинамики
и значения коэффициента эндотелиальной дисфункции при (M±m)**

Группы животных	Функциональная проба	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин.	S сосудистой реакции при проведении ЭЗВД с АХ и ЭНВД с НП, усл. ед.	КЭД
10% ТВИН 80 1мл/кг Контроль	Исходные	129,2 ± 4,3	82,4 ± 5,9	380 ± 4,3		0,9 ± 0,2
	АХ	74,1 ± 2,9	39,4 ± 3,1	362 ± 7,1	1124,2 ± 63,7	
	НП	67,2 ± 5,1	42,9 ± 5,4	364 ± 5,4	1011,8 ± 94,6	
Метионин 3 г/кг/сутки 7 дней	Исходные	118,9 ± 10,1	76,6 ± 7,2	401 ± 8,6		3,3 ± 0,3*
	АХ	80,1 ± 2,9	41,4 ± 2,3	382 ± 4,2	854,6 ± 61,4*	
	НП	72,3 ± 6,7	45,9 ± 4,3	387 ± 7,5	2820,2 ± 210,4*	
Метионин + Эналаприл 0,5 мг/кг	Исходные	121,5 ± 7,3	81,9 ± 6,4	378 ± 6,2		2,1 ± 0,2**
	АХ	60,2 ± 3,4**	36,7 ± 4,5	386 ± 14,2	956 ± 44,5	
	НП	74,9 ± 5,1	41,8 ± 5,3	390 ± 13,9	2007,3 ± 213,5**	
Метионин + лозартан 6 мг/кг	Исходные	119,9 ± 6,9	78,2 ± 3,5	367 ± 18,9		1,7 ± 0,1**
	АХ	61,9 ± 3,2**	38,9 ± 4,5	386 ± 13	996,3 ± 48,1**	
	НП	68,9 ± 5,4	44,6 ± 3,9	379 ± 14,2	1694,7 ± 127**	
Метионин + амлодипин 0,5 мг/кг	Исходные	122,4 ± 10,5	84,1 ± 6,9	394 ± 15,9		1,6 ± 0,2**
	АХ	62,1 ± 3,8**	49,2 ± 3,8	376 ± 21,2	1065 ± 58,3**	
	НП	75,6 ± 5,9	44,2 ± 7,9	398 ± 20	1704,6 ± 101,4**	

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, S – площадь над кривой восстановления артериального давления при проведении фармакологических проб, КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, получавших 10% ТВИН 80; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, получавших метионин 3 г/кг.

При анализе абсолютных значений площадей над кривыми восстановления артериального давления при проведении проб обнаружено, что оптимальное соотношение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации (близкое к животным контрольной серии) на данной модели патология характерно для группы животных, получавших амлодипин. Так, площадь сосудистой реакции над кривой восстановления артериального давления в ответ на внутривенное введение ацетилхолина в группе животных, получавших амлодипин, составила $1065 \pm 58,3$ усл. ед. (в контроле $1124,2 \pm 63,7$), в ответ на внутривенное введение нитропрусида натрия – $1704,6 \pm 101,4$ усл. ед. (в контроле – $1011,8 \pm 94,6$).

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение КЭД в группе животных, получавших эналаприл, хоть и носило статистически достоверный характер, однако было наименее выражено среди остальных экспериментальных групп и произошло за счет статистически значимого уменьшения площади эндотелийнезависимой реакции, однако площадь эндотелийзависимой реакции статистически значимо не изменялась (табл. 1), что может свидетельствовать о эффективной коррекции патологических процессов, ведущих к снижению биодоступности оксида азота при моделировании гипергомоцистеинемии. Кроме того, в группе животных, получавших эналаприл на фоне метионина, одновременно с достоверным снижением АД в ответ на внутривенное введение АХ произошло уменьшение времени эндотелийзависимой реакции.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективном снижении КЭД под влиянием всех исследуемых препаратов у животных с моделированием гипергомоцистеин индуцированной эндотелиальной дисфункции.

При переводе животных на управляемое дыхание обнаружено, что исходные показатели сократимости левого желудочка у животных, получавших метионин на фоне эналаприла, лозартана и амлодипина, статистически значимо не отличались от таковых показателей в контрольной группе животных (табл. 2).



Таблица 2

Изменение показателей сократимости левого желудочка сердца (M±m)

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.
10% ТВИН 80 1мл/кг Контроль	98,1±6,1	5611,6±752	3552,9±450	381±9	37697±5122
Метионин 3 г/кг 1 раза/сутки в течение 7 дней	113,9±11,4	6238±365	4763±481	387±18	44079±3412
Метионин + эналаприл 0,5 мг/кг	112,4±8,1	6067±389	4038±529	376±21,9	42262±3592
Метионин + лозарган 6 мг/кг	107,8±4,5	6204±583	3961±380	378±6,9	40775±1936
Метионин + амлодипин 0,5 мг/кг	100,6±4,9	5677±546	3985±350	371±6,4	37224±1809

Примечание: ЛЖД – левожелудочковое давление, +dp/dt_{max} – максимальная скорость сокращения; -dp/dt_{max} – максимальная скорость расслабления миокарда; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИФС – интенсивность функционирования структур; * –p<0,05 в сравнении с группой животных, получавших 10% ТВИН 80; ** –p<0,05 в сравнении с группой животных, получавших метионин 3 г/кг.

Проба на адренореактивность характеризовалась выраженным приростом абсолютных значений ЛЖД, +dp/dt, -dp/dt. В группе животных, получавших метионин в дозе 3 г/кг ЛЖД, +dp/dt и -dp/dt составили, соответственно, 238,1±9,2, 13957±391 и 7934±481 (табл. 3).

Анализ полученных экспериментальных данных позволил установить статистически значимое уменьшение максимального ЛЖД при проведении пробы на адренореактивность в сериях экспериментов с внутрижелудочным введением лозартана и амлодипина. Амлодипин в дозе 0,5 мг/кг полностью предотвращал гипергомоцистеин индуцированное повышение адренореактивности и значение ЛЖД при проведении пробы в данной группе животных составило 190,7±6.5 мм рт. ст. (189,7±9,1 в контрольной группе животных и 238,1±9,2 в группе животных, получавших метионин 3 г/кг) (табл. 3). Эналаприл не проявлял протективного действия на функциональной пробе с введением адреналина.

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением эналаприл, лозартан и амлодипин предотвращали падение сократимости с 5 на 25 секунду пережатия аорты (рис. 1).

При анализе абсолютных значений показателей кардиогемодинамики при проведении пробы на нагрузку сопротивлением в группе животных, получавших эналаприл, следует обратить внимание на сохранение высоких скоростных показателей (максимальная скорость сокращения и расслабления) и значительное падение частоты сердечных сокращений к 25-й секунде проведения пробы. Предотвращение падения частоты сердечных сокращений и, как следствие, уменьшения интенсивности функционирования структур обнаружено в экспериментальных группах животных, получавших лозартан и амлодипин (табл. 4).

Таблица 3

Изменение показателей сократимости левого желудочка сердца крыс в пробе с введением адреналина (M±m)

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
1	2	3	4	5	6
Адренореактивность					
10% ТВИН 80 1мл/кг Контроль	189,7±9,1	11401±631	6737±260	379±9	71740±4007



1	2	3	4	5	6
Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней	238,1±9,2*	13957±391*	7934±481*	398±23	99166±2335*
Метионин + эналаприл 0,5 мг/кг	221,9±10,4	12965±873	7120±479	380±20	84322±1495**
Метионин + лозартан 6 мг/кг	215,9±6,5**	9756±391**	4993±296**	374±5,1	80563±2434**
Метионин + амлодипин 0,5 мг/кг	190,7±6,5**	10749±822**	6704±393**	377,1±6,1	72098±3265**

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, получавших 10% ТВИН 80;
** – $p < 0,05$ – в сравнении с группой животных, получавших метионин 3 г/кг.

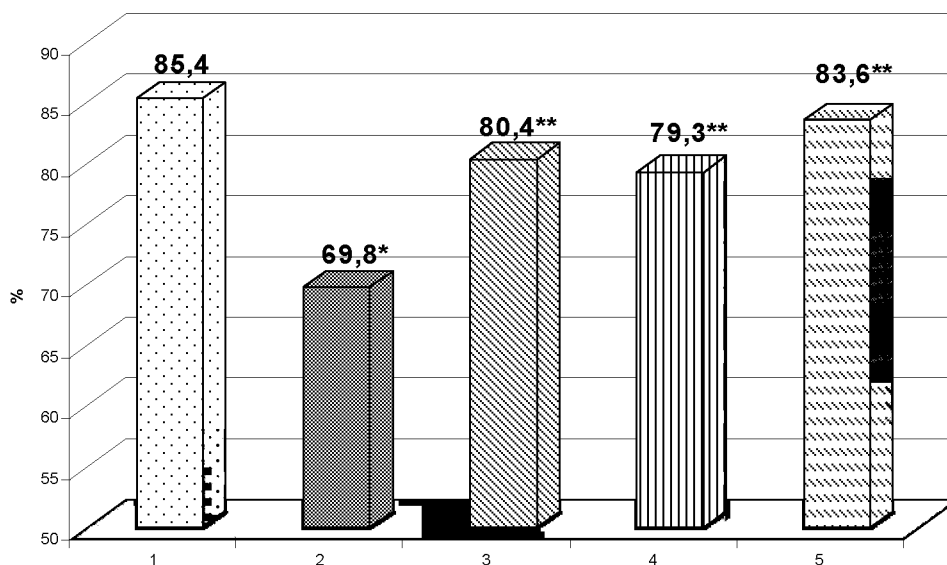


Рис. 1. Влияние исследуемых препаратов на истощение миокардиального резерва при проведении пробы на нагрузку сопротивлением.

1 – 10% ТВИН 80 (контроль); 2 – Метионин; 3 – Метионин + Эналаприл;
4 – Метионин + ВН4; 5 – Метионин+ВН4+эналаприл; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, получавших 10% ТВИН 80; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, получавших метионин 3 г/кг

Таблица 4

Изменение показателей сократимости левого желудочка сердца крыс в пробе с нагрузкой сопротивлением ($M \pm m$)

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.
Нагрузка сопротивлением, 5-я секунда					
10% ТВИН 80 1 мл/кг (контроль)	223,5±7,7	7910±261	3553±308	329±6	73461±2457
Метионин 3 г/кг 1 раза/сутки в течение 7 дней	222,0±6,4	10250±334*	4400±254*	379±10*	82370±1997*
Метионин + эналаприл 0,5 мг/кг	229,8±8,5	8318±581**	3756±389	389,4±11,3	89484±7362
Метионин + лозартан 6 мг/кг	219,9±5,7	6581±569**	4082±295	365±13	79987±2816



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.
Метионин + амлодипин 0,5 мг/кг	239,8±9,5	6920±571**	5353±323	350±7,1	83888±3521
Нагрузка сопротивлением, 25-я секунда					
10% ТВИН 80 1 мл/кг (контроль)	210,9±7,9	6605±304	3025±234	309±11	64860±2600
Метионин 3 г/кг 1 раза/сутки в течение 7 дней	201,0±5,4	5336±157*	2184±235*	257±16*	51657±4473*
Метионин + эналаприл 0,5 мг/кг	203,1±21,1	7054±439**	3572±281**	281±14,3	57071±2485
Метионин + лозартан 6 мг/кг	197,5±4,2	5423±470	3666±279**	329±16,8**	64910±3666**
Метионин + амлодипин 0,5 мг/кг	221,9±10,9	5458±536	3414±248**	303,9±11,3**	67257±3747**

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, получавших 10% ТВИН 80;
** – $p < 0,05$ в сравнении с группой животных, получавших метионин 3 г/кг.

Обсуждение результатов. Эналаприл и амлодипин в дозе 0,5 мг/кг, лозартан в дозе 6 мг/кг проявляли выраженное эндотелиопротективное действие при моделировании гипергомоцистеин индуцированной эндотелиальной дисфункции, что выражалось в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, нормализации эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых реакций. Наиболее эффективное снижение КЭД обнаружено в группах животных, получавших блокатор АТ₁ рецепторов лозартан калия и блокатор кальциевых каналов амлодипин. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение КЭД в группе животных, получавших эналаприл, хотя и носило статистически достоверный характер, однако было наименее выражено среди остальных экспериментальных групп и произошло за счет статистически значимого уменьшения площади эндотелийнезависимой реакции, однако площадь эндотелийзависимой реакции статистически значимо не изменялась, что может свидетельствовать об эффективной коррекции патологических процессов, ведущих к снижению биодоступности оксида азота при моделировании гипергомоцистеинемии. Кроме того, в группе животных, получавших эналаприл на фоне метионина, одновременно с достоверным снижением АД в ответ на внутривенное введение АХ произошло уменьшение времени эндотелийзависимой реакции.

При проведении пробы с внутривенным введением адреналина установлено, что амлодипин в дозе 0,5 мг/кг полностью предотвращал гипергомоцистеин-индуцированное повышение адренореактивности. Эналаприл не проявлял протективного действия на функциональной пробе с введением адреналина.

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением эналаприл, лозартан и амлодипин предотвращали падение сократимости с 5 на 25 секунду пережатия аорты.

При морфологическом исследовании сердца и почек обнаружен протективный эффект препаратов.

Таким образом, становится понятно, что стратегия применения ингибиторов АПФ, блокаторов АТ₁ рецепторов и блокаторов кальциевых каналов в качестве монотерапии при общем, выраженном эндотелио- и кардиопротективном действии позволяет корректировать лишь ряд отдельных показателей функционирования сосудистого эндотелия.

Дальнейшего изучения требуют подходы к фармакологической коррекции гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции с использованием препаратов с доказанным эндотелиопротективным действием, изученных в данной главе, в комбинации с потенциальными эндотелиопротекторами для многостороннего, патогенетически обоснованного изучения возможности коррекции гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции при данном патологическом состоянии.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ № МК-905.2012.4.**Литература**

1. Гурбанов, К.К. Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на разных моделях ишемии миокарда / К.К. Гурбанов, Г.В. Ковалев, А.А. Паперно // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №4. – С. 21-23.
2. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции/ М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Российский журнал иммунологии. – 2006. – Т. 9. – С. 60-61
3. Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК⁷ 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. 10.1.2006; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17. – 7 с.: ил.
4. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / М.В. Покровский, Е.Б. Аргюшкова, Т.Г. Покровская и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 1-2. – С. 146-150.
5. Hyperhomocysteinemia induced by methionine supplementation does not independently cause atherosclerosis in C57BL/6J mice / J. Zhou, G.H. Werstuck, S. Lhotak et al. // FASEB J. – 2008. – Vol. 22, № 7. – P. 2569-2578.
6. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase accelerates atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice / M. Ozaki, S. Kawashima, T. Yamashita et al. // J Clin Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 331-340.
7. Renin-angiotensin system blockade improves endothelial dysfunction in hypertension / K. Goto, K. Fujii, U. Onaka et al. // Hypertension. – 2000. – Vol. 36(4). – P. 575-580.

INVESTIGATION OF ENDOTHELIAL AND CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ENALAPRIL, LOSARTAN AND AMLODIPINE IN MODELING HYPERHOCYSTEIN INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

M.V. KOROKIN¹
M.V. POKROVSKIY¹
O.S. GUDYREV¹
L.V. KOROKINA¹
T.G. POKROVSKAYA¹
V.A. SAVVIN¹
D.V. KOTELNIKOVA²
I.I. LOKTIONOVA²
A.A. ARUSTAMOVA¹

¹⁾ *Belgorod National Research University*

²⁾ *Kursk State Medical University*

e-mail: mkorokin@mail.ru

The study showed that enalapril at a dose of 0,5 mg/kg, and losartan in a dose of 6 mg/kg and amlodipine in a dose of 0,5 mg/kg have a marked endothelial and cardioprotective effects in the model of hyperhomocystein induced endothelial dysfunction that expressed in the predominance of endothelium-dependent relaxation of blood vessels and reducing the rate of endothelial dysfunction, preventing depletion of myocardial reserve and increase adrenoreactivity.

Key words: endothelial dysfunction, hyperhomocysteinemia, enalapril, losartan, amlodipine.