

UDC 612.06

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-56-61

Денисюк Т.А.

**ЭНДОТЕЛИО-И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-Ко-А-РЕДУКТАЗЫ ПРИ ЭНДОТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

доцент кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3  
E-mail: denitayana@yandex.ru

**Резюме:** Использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на фоне моделирования эндотоксининдуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* приводит к развитию дозозависимого эндотелиопротективного действия, выражающегося в нормализации КЭД, предотвращению повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва, а также нормализации биохимических маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уровня провоспалительных цитокинов. При этом обнаружена положительная динамика конечных продуктов NO и экспрессии eNOS.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, эндотоксин.

Denisyuk T.A.

**ENDOTHELIO-AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF HMG-Co-A REDUCTASE IN ENDOTOKSIN-INDUCING ENDOTELIAL DYSFUNCTION**

Associate Professor. Department of Pharmacology, SEI HPE KSMU of the Russian Ministry of Health  
3 Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia. E-mail: denitayana@yandex.ru

**Abstract:** The use of inhibitors of HMG-Co-A reductase inhibitor Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin and nanoparticulated Rosuvastatin on the background modeling of endotoxin-induced pathology through introduction of strain 603 *Staphylococcus aureus* leads to the development of dose-response endothelioprotective action which is expressed in the normalization of QED, prevention of increase of adrenoactivity and exhaustion of myocardial reserve and normalization of biochemical markers of inflammation (C-reactive protein) and the level of proinflammatory cytokines. Besides, the positive dynamics of end-products of NO and expression of eNOS is detected.

**Keywords:** endothelial dysfunction; HMG-Co-A-reductase inhibitor; endotoxin

Несмотря на многочисленные исследования сердечно-сосудистые заболевания остаются среди главных причин смертности и инвалидизации. При этом, акцент в исследованиях направленных на изучение патогенеза и разработки мер профилактики, очевидно, смещается в сторону эндотелиальной дисфункции [15, 4, 6] и роли цитокинов [14, 3, 7] в формировании атеросклеротических повреждений сосудов.

Примечательно, что значительное внимание стало уделяться эндотоксиновым повреждениям при различных абдоминальных катастрофах (перитонит, непроходимость, острый панкреатит и т.д.) [8, 9], сепсисе [12], разнообразной инфекционной патологии [13]. При этом, выстраивается четкая последовательность событий: эндотоксиновый шок с полиорганной патологией, -> выброс провоспалительных цитокинов ->, эндотелиальная дисфункция ->, системный

васкулит ->, повышение проницаемости сосудистой стенки и эндотелия для лимфоцитов ->, гиперлипотеинемия ->, начало атеросклеротического процесса [8,9,12,13].

Логично предположить, что аналогичный алгоритм может быть принят для любой эндотоксин-индуцированной патологии, независимо от причинные ее возникновения.

В то же время, при всей стройности патогенетических схем и включения множества факторов (VEGF, sFlt-1, аутоантитело рецептора ангиотензина II (тип 1) (AT1-AA), цитокины (фактор некроза опухоли (TNF)-α), эндотелин, активные формы кислорода (ROS), тромбоксан, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ), повышенная чувствительность к ангиотензину II и т.д.), очевидной, является неотработанность фармакотерапевтических стратегий направленных на коррекцию

эндотелиальной дисфункции при остром системном воспалении. В этом отношении, несомненный интерес, имеет фармакологическая мишень «ADMA-eNOS [15, 10, 1, 15, 11, 2].

Можно предположить, что одной из фармакотерапевтических стратегий коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции являются ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на белых крысах самцах линии Вистар массой 200-250 г. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭИЭД) проводили путем подкожного введения 0,1 мл свежей взвеси *Staphylococcus aureus* (штамм 603) в концентрации 10 миллиардов микробных тел в 1 мл.

Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг, аторвастатин 1,1, 2,2 и 4,3 мг/кг, розувастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг и нанопартикулированный розувастатин 3,0, 6,3 и 11,6 мг/кг вводились внутривенно однократно в течении 7 суток.

Животные были разделены на группы (n=10): 1 – контроль; 2 – эндотоксин-индуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД). 3 – ЭИЭД + симвастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг; 4 – ЭИЭД + аторвастатин 1,1, 2,2 и 4,3 мг/кг; 4 – ЭИЭД + розувастатин 2,2, 4,3 и 8,5 мг/кг; 5 – ЭИЭД + нанопартикулированный розувастатин 3,0, 6,3 и 11,6 мг/кг.

На 8-й день от начала экспериментов под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) проводили катетер в левую сонную артерию для записи показателей артериального давления (АД). Введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Гемодинамические показатели: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ЧСС измеряли непрерывно с помощью аппаратно-программного комплекса «Віорас». Кроме того, проводили серию функциональных проб в следующей последовательности: 1. эндотелий-зависимая вазодилатация (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг в / кг); 2. эндотелий независимая вазодилатация (внутривенное введ раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) [15, 10, 1, 15, 11, 2]. Для оценки кардиопротективной активности проводили функциональные пробы на адренореактивность [10,1] и истощение миокардиального резерва [12, 13].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали

по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [15, 10, 1, 15, 11, 2]. Динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, Экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией оценивали с помощью стандартных наборов реактивов [15].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ( $\pm m$ ) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0,05$ . Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

**Результаты исследования и обсуждение:** Использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина при моделировании ЭИЭД обнаружило выраженное дозозависимое эндотелиопротективное действие, выражающееся в существенном снижении КЭД, на фоне нормализации значений систолического и диастолического артериального давления (табл.1). Так, при моделировании ЭИЭД КЭД составил  $3,7 \pm 0,5$ , тогда как в больших дозах исследуемых препаратов симвастатина (8,5 мг/кг), аторвастатина (4,3 мг/кг), розувастатина (8,5 мг/кг) и нанопартикулированного розувастатина (11,6 мг/кг), соответственно,  $2,3 \pm 0,5$ ,  $2,1 \pm 0,3$ ,  $1,7 \pm 0,5$  и  $1,5 \pm 0,2$  у.е., что приближалось к значениям у интактных животных ( $1,1 \pm 0,1$ ). При этом, наиболее эффективными оказались розувастатин и его нанопартикулированная форма.

Параллельно обнаружена положительная динамика показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с ЭИЭД (табл. 2). Так, выявлено предотвращение повышения адренореактивности и снижения миокардиального резерва. При этом, также как и в отношении КЭД наиболее эффективными оказались розувастатин (8,5 мг/кг) и его нанопартикулированная форма (11,6 мг/кг) (табл. 2).

Наиболее выражено эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина проявилось в отношении значений биохимических маркеров у животных с ЭИЭД (табл. 3).

Уровень конечных метаболитов NOx и экспрессии eNOS, подверженные резкому увеличению (NOx) и снижению (Экспрессия

eNOS) при моделировании эндотоксин-индуцированной патологии, на 8 сутки после под влиянием статинов нормализовались и достигали значений не отличающихся от интактных животных в максимальных дозах ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы (табл. 3). Обращает на себя внимание, что наибольший эффект оказывала нанопартикулированная форма розувастатина, что свидетельствует в пользу гипотезы об изменении объема распределения розувастатина в сторону ограничения кровеносным руслом (табл. 3).

Маркер системной воспалительной реакции С-реактивный белок, показав увеличение при ЭИЭД в 7,5 раз, под влиянием средних и больших доз ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина, снижался до значений статистически не отличающихся от интактных животных (табл. 3).

Провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО, при моделировании ЭИЭД увеличивались в 15 и 2,1 раза. Использование средних и больших доз ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина оказывало выраженное нормализующее воздействие и значения приближались к показателям у интактных животных. Наиболее сильное протективное действие оказывала нанопартикулированная форма розувастатина 11,6 мг/кг (табл. 3).

**Выводы.** Таким образом, использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на фоне моделирования ЭИЭД, введением штамма 603 *Staphylococcus aureus*, приводит к развитию дозозависимого эндотелиопротективного действия, выражающегося в нормализации КЭД, предотвращению повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва, а также нормализации биохимических маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уровня провоспалительных цитокинов. При этом, обнаружена положительная динамика конечных продуктов NO и экспрессии eNOS.

По мнению многих исследователей, плейотропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза ХС, но и для синтеза изопреноидных промежуточных соединений. Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в т.ч. гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы.

## Литература

1. Артющкова Е.В., Покровский М.В., Артющкова Е.Б., Корокин М.В., Гудырев О.С., Белоус А.С. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при l-name-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 3. С. 5-10.
2. Гуманова Н.Г., Артюшкова Е.Б., Мешельская В.А., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Даниленко Л.М., Корнеев М.М., Покровский М.В., Пашин Е.Н. Влияние антиоксидантов q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 6. С. 619-622.
3. Князева С.Г., Лазарев А.И., Рыбников В.Н., Конопля А.А., Грачева Г.В., Ломакина О.П., Гаврилук В.П., Келехсаева Л.Е. Клинико-иммунологическая эффективность имунофана, глутоксима и мексидола у больных хроническим салпингоофоритом в условиях применения лапароскопических методов лечения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2007. № 3. С. 74-81.
4. Корокин М.В., Покровский М.В., Новиков О.О., Гуреев В.В., Денисюк Т.А., Корокина Л.В., Полянская О.С., Рагулина В.А., Покровская Т.Г., Даниленко Л.М., Белоус А.С. Влияние l-аргинина, витамина b<sub>6</sub> и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании l-name-индуцированного дефицита оксида азота // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 152. № 7. С. 77-79.
5. Корокин М.В., Носов А.М., Покровский М.В., Артющкова Е.Б., Покровская Т.Г., Метельская В.А., Кочкаров В.И., Корокина Л.В., Файтельсон А.В., Гудырев О.С., Пашин Е.Н., Дудка В.Т., Туманова Н.Г. Сравнительное исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств фураностаноловых гликозидов из культуры клеток растения *dioscorea deltoidea* и 17 $\beta$ -эстрадиола // Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 9. С. 137-140.
6. Кочкаров В.И., Покровский М.В., Корнеев М.М., Покровская Т.Г., Гладченко М.П., Артющкова Е.Б., Метельская В.А., Туманова Н.Г., Файтельсон А.В., Дудка В.Т., Клявс Ю.П., Зеленкова Т.И., Гудырев О.С. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 9. С. 150-152.
7. Лазарева Г.А., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г. Эссенциале и рибоксин как индукторы иммуномодулирующей активности стромы эритроцитов в норме и при токсических формах анемии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2004. Т. 67. № 5. С. 23-27.
8. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 127, № 6. С. 604-611.
9. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-

синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. //Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, №14. С 1-11.

10. Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Покровская Т.Г. Способы экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9. № 3. С. 327

11. Цепелева С.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лопатин Д.В., Титарева Л.В., Черноморцева Е.С., Дудина Э.Н., Коновалова Е.А., Лосенок П.И., Локтионова И.Л., Терехова Е.Г., Бабко С.А. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-name индуцированного дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 4. С. 185-188.

12. Broekhuizen Lysette N., Mooij Hans L., Kasteleina John J.P... Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease // Current Opinion in Lipidology 2009. 20: 57–62

13. Becker. I. Bernhard F., Daniel Chappell, Dirk Bruegger. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential //Cardiovasc Res (2010) 87 (2): 300-310.

14. Diamant M., Tushuizen M., Abid-Hussein Mohammed. Simvastatin induces endothelial cell anoikis and release of caspase 3-containing microparticles // Int. Soc. Hypertens //. 2006. Vol. 43. P. 345 – 367.

15. Pokrovskiy M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., etc., «Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency» The Bulletin of experimental biology and medicine, 148 (3): 514-7 (2009).

### References

1. Artyushkova E.V., Pokrovskiy M.V., Artyushkova E.B., Korokin M.V. Gudyrev O.S., Belous A.S. Endothelio-and cardioprotective effects meldonium trimetazidine and at L-name-induced endothelial dysfunction in experiment // Kursk scientific-practical herald «Man and his health». 2010. № 3. P. 5-10.

2. Gumanova N.G., Arshjushkova E.B., Meshel'skaya V.A., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., Danilenko L.M., Korneev M.M., Pokrovskiy M.V., Pashin E.N. Effect of resveratrol on antioksidantovq510 and regulatory endothelial function in rats with simulated arterial hypertension // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007. T. 143. № 6. P. 619-622.

3. Knyazeva S.G., Lazarev A.I., Rybnikov V.N., Konoplya A.A., Gracheva G.V., Lomakina O.P., Gavrilyuk V.P., Kelekhsaeva L.E. Clinical and immunological efficacy imunofana, glutoksima mexidol and in patients with chronic salpingo in the conditions of use of laparoscopic treatment // Kursk scientific-practical herald «Man and his health». 2007. № 3. P. 74-81.

4. Korokin M.V., Pokrovskiy M.V., Novikov O.O., Gureev V.V., Denisyuk T.A., Korokina L.V., Polyanskaya O.S., Ragulina V.A., Pokrovskaya T.G., Danilenko L.M., Belous A.S. Effect of L-arginine, vitamin b6 and folic acid indicators of endothelial dysfunction and microcirculation in the placenta in the simulation L-name-induced nitric

oxide deficiency // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. T. 152. № 7. P. 77-79.

5. Korokin M.V., Nosov A.M., Pokrovskiy M.V., Artyushkova E.B., Pokrovskaya T.G., Metel'skaya V.A., Kochkarov V.I., Korokina L.V., Faytel'son A.V., Gudyrev O.S., Pashin E.N., Dudka V.T., Tumanova N.G. Comparative study endothelio- and cardioprotective properties furostanol glycosides from plant cell cultures Dioscorea deltoidea and 17p-estradiol Kuban // Research Medical Gazette. 2006. № 9. P. 137-140.

6. Kochkarov V.I., Pokrovskiy M.V., Korneev M.M., Pokrovskaya T.G., Gladchenko M.P., Artyushkova E.B., Metel'skaya V.A., Tumanova N.G., Faytel'son A.V., Dudka V.T., Klyavs Yu.P., Zelenkova T.I., Gudyrev O.S. endothelioprotektivnye effects of resveratrol and its combination with enalapril and losartan in experimental modeling of nitric oxide deficiency Kuban // Research Medical Gazette. 2006. № 9. P. 150-152.

7. Lazareva G.A., Brovkina I.L., Prokopenko L.G. Essentiale and Riboxinum as inducers of immunomodulatory activity of the stroma of red blood cells in normal and toxic forms of anemia // Experimental and Clinical Pharmacology. 2004. T. 67. № 5. P. 23-27.

8. Saveliev V.S., Yablokov E.G., Petukhov V.A. Lipid distress syndrome in Gia hirur // Bul. Exper. biol. T. 1999. 127, number 6. P. 604-611.

9. Savelyev V.S., Petukhov V.A., An E.S. Endothelial dysfunction in lipid distress syndrome and dismetabolic consequences of peritonitis. // Russian Medical Journal. 2009. T. 17, №14. P 1-11.

10. Pokrovskiy M.V., Artyushkova E.B., Pokrovskaya T.G. Methods of experimental modeling of endothelial dysfunction // Allergology and Immunology. 2008. V. 9. № 3. P. 327

11. Tsepeleva S.A., Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Korokin M.V., Denisyuk T.A., Kotel'nikova L.V., Lopatin D.V., Titareva L.V., Chernomortseva E.S., Dudina E.N., Konovalova E.A., Losenok P.I., Loktionova I.L., Terekhova E.G., Babko S.A. Cardio and endothelioprotektivnye effects of arginase inhibitor L-norvaline in modeling L-name induced nitric oxide deficiency Kuban // Research Medical Gazette. 2011. № 4. P. 185-188.

12. Broekhuizen Lysette N., Mooij Hans L., Kasteleina John J.P... Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease // Current Opinion in Lipidology 2009. 20: 57–62

13. Becker. I. Bernhard F., Daniel Chappell, Dirk Bruegger. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential //Cardiovasc Res (2010) 87 (2): 300-310.

14. Diamant M., Tushuizen M., Abid-Hussein Mohammed. Simvastatin induces endothelial cell anoikis and release of caspase 3-containing microparticles // Int. Soc. Hypertens //. 2006. Vol. 43. P. 345 367.

15. Pokrovskiy M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., etc., «Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency» The Bulletin of experimental biology and medicine, 148 (3): 514-7 (2009).

Таблица 1

**Влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на динамику гемодинамических показателей у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (M±m, n=10).**

Table 1

**Effects of HMG-Co-A reductase inhibitor Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin and nanoparticulated Rosuvastatin on dynamics of hemodynamic parameters in animals with endotoxin-induced endothelial dysfunction (M ± m, n = 10)**

Группы животных	САД	ДАД	КЭД
Интактные	129,4±2,2	89,2± 1,1	1,1 ± 0,1
Эндотоксининдуцированная эндотелиальная дисфункция (EIED) (n=10)	117,6±2,3*	85,0±2,1	3,7±0,5*
ЭИЭД + Симвастатин 2,2 мг/кг(n=10)	117,1±3,3	82,1±2,3	3,6±0,4*
4,3 мг/кг (n=10)	121,6±2,0	83,0±2,2	2,9±0,3*#
8,5 мг/кг (n=10)	127,3±2,8	87,1±1,9	2,3±0,5*#
ЭИЭД + Аторвастатин 1,1 мг/кг(n=10)	115,1±3,0*	86,7±2,0	3,5±0,4*
2,2 мг/кг(n=10)	121,6±2,9	82,9±2,3	2,7±0,4*#
4,3 мг/кг(n=10)	130,0±3,3	85,8±2,2	2,1±0,3*#
ЭИЭД + Розувастатин 2,2 мг/кг (n=10)	118,9±3,3*	87,3±2,8	3,3±0,3*
4,3 мг/кг (n=10)	127,0±3,9	86,0±2,0	2,4±0,4*#
8,5 мг/кг (n=1)	135,0±3,8	83,1±2,1	1,7±0,5*#
ЭИЭД + Нанопартикулированный розувастатин 3 мг/кг (n=10)	120,1±4,0	87,0±2,0	3,2±0,3*
Нанопартикулированный розувастатин 6,3 мг/кг (n=10)	127,9±3,3	84,1±2,1	2,5±0,3*#
Нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	129,6±4,3	84,9±2,0	1,5±0,2*#

Примечание: САД – систолическое артериальное давление (мм.рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм.рт.ст.), КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.), \* – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); #- достоверное различие с группой эндотоксин-индуцированная модель ЭД (ЭИЭД) (p<0,05).

Таблица 2

**Влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на динамику показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (M±m, n=10).**

Table 2

**Effects of HMG-Co-A reductase inhibitor Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin and nanoparticulated Rosuvastatin on dynamics of contractility during exercise testing in animals with endotoxin-induced endothelial dysfunction (M ± m, n = 10)**

Группа животных	Адренореактивность (мм. рт. ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
1	2	3
Интактные	201,5±9,4	112,7±10,9
Эндотоксининдуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	240,3±8,7*	79,4±3,9*
ЭИЭД + Симвастатин 2,2 мг/кг(n=10)	245,1±10,5*	79,9±4,2*
4,3 мг/кг (n=10)	240,1±9,7*	82,1±3,9*
8,5 мг/кг (n=10)	232,0±8,9*	87,4±3,7*
ЭИЭД + Аторвастатин 1,1 мг/кг(n=10)	239,9±9,0*	81,7±4,0*
2,2 мг/кг(n=10)	230,3±9,7*	85,0±3,6*
4,3 мг/кг(n=10)	222,1±8,5*#	97,0±4,9*

1	2	3
ЭИЭД +Розувастатин 2,2 мг/кг (n=10)	238,9±9,8*	89,0±4,9*
4,3 мг/кг (n=10)	232,4±9,7*	95,7±5,8*
8,5 мг/кг (n=1)	221,0±8,4*#	109,4±5,7*#
ЭИЭД + Нанопартикулированный розувастатин 3 мг/кг (n=10)	232,9±9,3*	90,3±5,0*
Нанопартикулированный розувастатин 6,3 мг/кг (n=10)	225,3±7,6*	95,3±5,7*
Нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	219,1±8,7*#	99,9±6,3*#

Примечание: \* – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); # - достоверное различие с группой эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (p<0,05).

Таблица 3

**Влияние ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на динамику значений биохимических маркеров (Тотал NO, Экспрессия eNOS, С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО) у животных с эндотоксининдуцированной эндотелиальной дисфункцией (M±m, n=10)**

Table 3

**Effects of HMG-Co A reductaseinhibitor Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin and nanoparticulated Rosuvastatin on dynamics of values of biochemical markers (Total NO, expression of eNOS, C-reactive protein, IL-6, TNF) in animals with endotoksininduced endothelialdysfunction (M ± m , n = 10)**

Группа животных	NOx	Экспрессия eNOS	Уровень СРБ	ИЛ-6	ФНО
Интактные	116,8±10,3	5,4±0,21	0,05±0,01	0,43±0,17	8,42±2,51
Эндотоксининдуцированная эндотелиальная дисфункция (ЭИЭД) (n=10)	182,3±12,4*	0,04±0,01*	0,38±0,01*	6,87±1,93*	17,83±3,79*
ЭИЭД + Симвастатин 2,2 мг/кг(n=10)	180,1±9,9*	0,09±0,01*	0,33±0,01*	5,13±1,07*	15,45±3,09*
4,3 мг/кг (n=10)	141,1±10,0*#	0,13±0,02*#	0,19±0,02*#	3,17±0,95*#	12,81±2,12*#
8,5 мг/кг (n=10)	122,9±8,4*#	1,93±0,12*#	0,08±0,01*#	1,03±0,62*#	10,76±1,70*#
ЭИЭД + Аторвастатин 1,1 мг/кг(n=10)	189,3±13,7*	0,12±0,01*	0,32±0,02*	4,12±0,91*	16,12±2,95*
2,2 мг/кг(n=10)	152,9±11,2*	1,23±0,15*#	0,18±0,01*#	2,34±0,43*#	12,14±2,71*#
4,3 мг/кг(n=10)	130,0±10,9*#	2,07±0,21*#	0,09±0,01*#	1,27±0,33*#	9,89±1,79*#
ЭИЭД +Розувастатин 2,2 (n=10)	171,1±14,2*	0,39±0,02*	0,30±0,03*	5,95±1,29*	17,01±2,99*
4,3 (n=10)	142,0±10,1*#	2,24±0,15*#	0,17±0,02*#	3,82±0,90*#	12,76±1,95*#
8,5 (n=10)	122,1±9,9*#	3,04±0,35*#	0,11±0,01*#	1,17±0,33*#	10,80±1,99*#
ЭИЭД + Нанопартикулированный розувастатин 3 мг/кг (n=10)	179,2±12,0*	0,64±0,03*	0,31±0,02*	6,1±1,43*	19,13±3,69*
Нанопартикулированный розувастатин 6,3 мг/кг (n=10)	161,7±11,7*	3,09±0,23*#	0,21±0,01*#	2,43±0,95*#	12,36±2,46*#
Нанопартикулированный розувастатин 11,6 мг/кг (n=10)	132,1±10,3*#	4,01±0,56*#	0,18±0,01*#	1,48±0,24*#	9,56±1,87*#

Примечание: NOx – конечные метаболиты NO (мкмоль/л); экспрессия eNOS (%); уровень СРБ – С-реактивного белка (мг/л); ИЛ-6 – интерлейкин 6 (пг/мл) ФНО – фактор некроза опухоли (пг/мл), \* – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); # - достоверное различие с группой эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (ЭИЭД) (p<0,05).