

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.М. Чаулин^{1, 2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Статины уже давно занимают центральное место в сердечно-сосудистой медицине, являясь неотъемлемым компонентом профилактики и лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца и ее основных клинических форм — стенокардии и инфаркта миокарда; транзиторных ишемических атак; ишемических инсультов и др.). Блокируя ключевой фермент биосинтеза холестерина — 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), статины нормализуют параметры липидного спектра, и в первую очередь сывороточные уровни атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности. Однако, помимо благоприятных эффектов, статинам свойственны и побочные реакции, которые являются значимой проблемой в современной клинической практике в связи с тем, что могут вызывать опасные нарушения, вынуждая врачей снижать дозировки или полностью отменять данные препараты. Понимание побочных эффектов и механизмов, лежащих в основе их формирования, имеет важную роль для улучшения мероприятий по раннему выявлению, профилактике и лечению нарушений. В данном обзоре рассматриваются такие побочные эффекты статинов, как миотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, и обсуждаются их патогенетические механизмы. Особое внимание уделяется влиянию статинов на окислительный стресс, механизмы окислительного повреждения клеточных макромолекул (липидов, белков и ДНК) и их потенциальную роль в развитии миотоксичности, гепатотоксичности и нефротоксичности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; холестерин; липопротеины низкой плотности; статины; побочные эффекты; миотоксичность; гепатотоксичность; нефротоксичность; окислительный стресс; клиническая практика.

Для цитирования: Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике. Клиническая практика. 2022;13(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108076>

Поступила 20.05.2022

Принята 30.05.2022

Опубликована 18.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Статины, так же известные как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), являются наиболее важным классом гиполипидемических препаратов, которые снижают синтез холестерина у пациентов с гиперхолестеринемией путем регулирования выработки липопротеинов плазмы [1]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы блокируют синтез холестерина в печени, вызывая тем самым компенсаторные реакции, которые приводят к снижению уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Наше понимание этого механизма снижения ЛПНП исходит, в первую очередь, из исследований на клеточных культурах и экспериментальных исследований на животных [2].

Статины хорошо зарекомендовали себя при лечении гиперхолестеринемии и заняли центральное

место в сердечно-сосудистой медицине из-за их доказанной пользы как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Статины включают липофильные и гидрофильные типы: так, симвастатин, ловастатин, церивастатин, флувастатин, питавастатин и аторвастатин являются липофильными статинами, тогда как правастатин представляет собой гидрофильные статины [3–5]. По сравнению с большинством других статинов розувастатин является относительно гидрофильным, сходным в этом отношении с правастатином [6]. Структурные различия статинов могут определять их различия в функциях и побочных эффектах.

Статины широко используются для снижения заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, для профилактики нестабильной стенокардии и ин-

THE MAIN SIDE EFFECTS OF STATINS IN CLINICAL PRACTICE

A.M. Chaulin^{1, 2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

Statins have long occupied a central place in cardiovascular medicine, being an integral component of the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (coronary heart disease and its main clinical forms (angina pectoris, myocardial infarction), transient ischemic attacks, ischemic strokes, etc.). By blocking the key enzyme of cholesterol biosynthesis — 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA-reductase), statins normalize the parameters of the lipid spectrum, and primarily serum levels of atherogenic low-density lipoprotein cholesterol. However, in addition to the beneficial effects of statins, side effects are also characteristic, which are a significant problem in modern clinical practice due to the fact that they can cause dangerous disorders, forcing doctors to reduce dosages or completely cancel these drugs. Understanding side effects and the mechanisms underlying their formation is important for improving measures for early detection, prevention and treatment of disorders. This article discusses such side effects of statins as myotoxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity. The pathogenetic mechanisms underlying these toxic effects of statins are discussed. Particular attention is paid to the effect of statins on oxidative stress, mechanisms of oxidative damage to cellular macromolecules (lipids, proteins and DNA) and their potential role in the development of myotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity.

Keywords: cardiovascular diseases; cholesterol; low-density lipoproteins; statins; side effects; myotoxicity; hepatotoxicity; nephrotoxicity; oxidative stress; clinical practice.

For citation: Chaulin AM. The main side effects of statins in clinical practice. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108076>

Submitted 20.05.2022

Revised 30.05.2022

Published 18.06.2022

фарктов миокарда, а также для уменьшения необходимости хирургической коронарной реваскуляризации [7]; симвастатин также потенциально эффективен в снижении риска развития болезни Альцгеймера [8–10]. Недавние исследования показали взаимосвязь между приемом статинов и снижением риска развития рака [11, 12].

Статины обычно имеют приемлемый профиль безопасности в терапевтических дозах, за исключением церивастатина (Липобай), который был снят с производства в 2001 году из-за его серьезных побочных эффектов [7]. Применение аторвастатина в настоящее время ограничено из-за ряда острых и хронических побочных эффектов, включая печеночную токсичность, почечную токсичность и нейротоксичность, однако аторвастатин является высокоэффективным препаратом, используемым для лечения гиперхолестеринемии [13, 14].

Одним из побочных эффектов лечения статинами является миотоксичность [15–17] с частотой возникновения миотоксических реакций у 1–7% пациентов, получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [18]. Миотоксичность рассматривается как дозозависимая побочная реакция, приводящая к широкому спектру состояний — от легкой миалгии до потенциально летального рабдомиолиза или молниеносного рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью в результате миоглобинурии [19, 20]. Риск развития миозита и рабдомиолиза, которые могут привести к почечной недостаточности, возрастает при сочетании статинов с циклоспорином, гемфиброзилом, клофибратом или ниацином.

Гепатотоксичность статинов проявляется повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови (щелочной фосфатазы, аспартат-аминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) [13, 21–23] и нефротоксичности, весьма характерной для аторвастатина [23, 24].

В целом, статины, по-видимому, обладают сходным профилем побочных эффектов, отличаясь только их максимальной эффективностью.

По эффективности гиполипидемического действия (степень снижения уровней ЛПНП) статины уступают новой группе гиполипидемических агентов, основанных на ингибировании энзима пропротеиновой конвертазы субтилизин кексинового

По эффективности гиполипидемического действия (степень снижения уровней ЛПНП) статины уступают новой группе гиполипидемических агентов, основанных на ингибировании энзима пропротеиновой конвертазы субтилизин кексинового

типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). Группа препаратов-ингибиторов PCSK9 в зависимости от механизма действия условно подразделяется на ряд подгрупп [25–27]. Среди препаратов группы ингибиторов PCSK9 представители подгруппы анти-PCSK9-моноклональных антител (алирокумаб и эволокумаб) недавно были одобрены для практического использования [25], однако их высокая стоимость препятствует широкому назначению этих средств. Учитывая последнее обстоятельство, статины еще долго будут использоваться в качестве основной линии гиполипидемической терапии в клинической практике.

Помимо своего основного эффекта (снижение концентрации холестерина ЛПНП) статины имеют дополнительное терапевтическое воздействие, в частности снижают окислительный стресс путем модуляции окислительно-восстановительных систем. Обнаружено также, что статины приводят к антиоксидантному эффекту при сердечно-сосудистой патологии, такой как ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), транзиторные ишемические атаки, инсульты и др. [28, 29]. Показано, что антиатерогенные эффекты статинов связаны с их плейотропной активностью, особенно с антиоксидантными реакциями организма [30]. В последнее десятилетие описан ряд плейотропных эффектов статинов [31], и их способность подавлять системный окислительный стресс, вероятно, является одним из наиболее важных механизмов, с помощью которых они оказывают свое благотворное воздействие на сердечно-сосудистую систему [32]. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, подтверждают роль окислительного стресса в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Статины снижают окислительный стресс, блокируя образование активных форм кислорода (АФК) и снижая соотношение никотинамиддинуклеотид / никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NAD⁺/NADH) [33]. Эти препараты также активируют синтазу оксида азота, приводят к повреждению биомембран и повышают уровень адипонектина. Возможно, что антиоксидантные свойства статинов способствуют защитному сердечно-сосудистому эффекту, независимо от гиполипидемического действия этих агентов [33].

Влияние на окислительный стресс может быть причиной возможных побочных реакций, вызванных статинами, в частности различных диабетических осложнений [34], миопатии [35] и развития жировой дистрофии печени [36]. Например, воз-

можное неблагоприятное воздействие статинов на гомеостаз глюкозы может быть связано с окислительно-восстановительной системой [34]. При этом в тканях, пораженных атеросклерозом, статины могут играть антиоксидантную роль, тогда как в клетках печени, почек и мышц — вызывать гепатотоксичность, нефротоксичность и миотоксичность в результате окислительного стресса [37].

Появляется все больше свидетельств того, что токсичность статинов тесно связана с окислительным стрессом. Хорошо известно, что недостаточная антиоксидантная защита или перепроизводство свободных радикалов обычно приводит к окислительному стрессу, который может быть инициирован АФК, такими как супероксидный анион (O₂^{•-}), гидроксильный радикал (HO[•]) и пергидроксильный радикал (HOO[•]) [38]. Обнаружено, что АФК образуются во время метаболизма статинов, что приводит к окислительному стрессу и различным токсическим проявлениям, включая токсичность для скелетных мышц и повреждение печени и почек [13, 23, 39]. Учитывая широкое применение статинов во всем мире, всесторонний анализ их побочных эффектов заслуживает большего внимания. В ряде недавних клинических исследованиях изучались побочные эффекты, связанные с влиянием статин-индуцированного окислительного стресса и АФК на миотоксичность, гепатотоксичность и нефротоксичность [13, 22, 23]. Различные исследования *in vitro* на клеточных культурах, а также исследования *in vivo* на морских свинках, крысах и мышах выявили, что окислительный стресс играет решающую роль в токсических эффектах, вызванных статинами.

На сегодняшний день опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов по применению статинов при первичной профилактике венозной тромбоэмболии [40], сахарном диабете 2-го типа [41], по оценке эффективности и безопасности статинов в комбинации с физическими упражнениями [42], в том числе наблюдательные исследования побочных эффектов статинов в общей популяции [43], анализ механизмов гепатотоксичности [44], миотоксичности [35, 45] и других побочных эффектов статинов [46]. Механизмы токсического действия, роль окислительного стресса в миотоксичности, гепатотоксичности, почечной токсичности и нейротоксичности, а также применение антиоксидантов в качестве антагонистов токсичности статинов в последнее время привлекают все более пристальное внимание.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ИЛИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ СТАТИНОВ: МИОТОКСИЧНОСТЬ, ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Наиболее неблагоприятными побочными эффектами, связанными со статинами, являются миопатия и гепатотоксичность, которые диагностируются при помощи исследования уровней мышечных и печеночных ферментов в сыворотке крови. В широко освещаемом исследовании был зарегистрирован 31 летальный исход пациентов от тяжелой миопатии из-за распада поперечнополосатых мышц, обусловленного приемом цериастатина (Липобай), что привлекло широкое внимание к рискам применения статинов [47]. О мышечных симптомах, связанных со статинами, сообщают 10–29% пациентов в клинической практике, что является основной причиной отказа от приема статинов, прекращения приема и замены данных препаратов на другие, менее эффективные классы гиполипидемических средств [48]. Из числа респондентов, использующих статины, примерно 60% сообщили, что испытывали новые или усилившиеся мышечные боли во время приема статинов. При снижении дозировки статинов происходило некоторое облегчение симптомов, связанных с мышцами, которые тем не менее были зафиксированы у 25% пациентов [48].

Недавнее перекрестное исследование, проведенное среди 300 взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих статины и посещавших амбулаторное отделение больницы третичного звена в северной Индии, показало, что такие признаки миопатии, как мышечная боль, судороги и мышечная слабость, были наиболее распространенными побочными эффектами (32; 34 и 47% соответственно), за которыми следовали онемение, покалывание и жжение в конечностях (по 31%). Кроме того, почти у 20% пациентов наблюдались боли в суставах и когнитивные нарушения [49].

В недавнем международном исследовании статин-ассоциированных мышечных симптомов (statin-associated muscle symptoms, SAMS) показано, что 72% общих побочных эффектов были связаны со скелетными мышцами [50]. Хотя частота мышечных симптомов, связанных со статинами, в рандомизированных контролируемых исследованиях относительно низка и аналогична плацебо, распространенность в клинической практике заметно выше, при этом данные наблюдения оценивают показатели от 11 до 29% [50]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях получе-

ны противоречивые результаты при оценке жалоб на мышечные симптомы. Так, по данным некоторых наблюдений, примерно 40% испытуемых сообщают о мышечных симптомах, связанных с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, но не при приеме плацебо [51, 52]. Однако в другом когортном исследовании сообщается о выраженных мышечных симптомах при приеме плацебо, но не при приеме статинов [53]. Подобные результаты, по мнению авторов, обусловлены различием в дизайнах исследований, в частности отсутствием контроля других факторов, вызывающих повреждение скелетных мышц, и субъективностью при оценке мышечных симптомов во время исследований [50].

Для оптимальной диагностики и лечения непереносимости статинов необходимо принять во внимание комплекс мер: помимо опроса пациента оценивать клинический индекс статиновой миалгии, прерывистость терапии, снижение дозировки препаратов, а при тяжелых проявлениях полностью отменять данные препараты. Стоит отметить, что только одного прекращения приема статинов не всегда достаточно для восстановления мышц до состояния, предшествовавшего статин-индуцированному повреждению. Впоследствии неполное восстановление мышц можете перейти в хроническое аутоиммунное воспаление скелетных мышц. Подобные случаи были выявлены у пожилых пациентов, ранее получавших высокие дозы статинов [54]. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для разработки ориентированных на пациента и основанных на фактических данных подходов к лечению мышечных симптомов, связанных со статинами, что особенно важно в свете недавних данных, которые сообщают о повышенном сердечно-сосудистом риске среди тех пациентов, которые прекращают терапию статинами [50, 54].

В ряде исследований показано, что статины могут вызывать гепатотоксичность [55–57]. Гепатотоксичность статинов, в отличие от миотоксичности, практически не зависит от дозы. Так, статины повышают уровень аланинаминотрансферазы с небольшой зависимостью от дозы, и при значительном повышении дозировки препарата уровень аланинаминотрансферазы может повышаться непропорционально дозе или останется прежним [55]. Однако печень играет важную роль в метаболизме статинов, который снижается у пациентов с уже существующими заболеваниями печени. Назначать таким пациентам статины следует с осторожностью.

В дополнение к миопатии и гепатотоксичности обычно используемые статиновые препараты также повышают риск гиперкалиемии [58], а при приеме аторвастатина возможны случаи нефротоксичности [23, 24].

Варианты лечения гиперхолестеринемии у пациентов с непереносимостью статинов и миотонической дистрофией в настоящее время ограничены, при этом у некоторых пациентов вскоре после лечения симвастатином развиваются тяжелые миалгии в проксимальных отделах нижних и верхних конечностей наряду с повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови до 317 Ед/л [59]. У пациентов, получавших различные другие статины, включая розувастатин, впоследствии регистрировались аналогичные результаты [59].

Поскольку многие пациенты обычно получают фармакологическую терапию сопутствующих состояний во время курса лечения статинами, а статины назначаются на долгосрочной основе, их возможное взаимодействие с другими лекарственными средствами заслуживает особого внимания [60]. В последнее время внимание исследований привлекли факторы, которые могут способствовать развитию токсичности статинов. Одними из них являются полиморфизмы, определяющие генетическую предрасположенность к риску развития статин-индуцированной токсичности. Так, по данным метаанализа, полиморфизм гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортный белок, который регулирует захват статинов печенью (*SLCO1B1-521T>C*), может быть фактором риска побочных реакций, вызванных статинами, особенно при терапии симвастатином [61, 62].

Особого внимания при терапии статинами требуют случаи длительного приема препаратов, при которых вероятность побочных эффектов возрастает, а также случаи одномоментного приема статинов с препаратами, ингибирующими их клиренс, что приводит к повышению концентрации статинов в плазме.

СТАТИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Индукцируемая статинами генерация АФК играет решающую роль в миотоксичности, гепатотоксичности и нефротоксичности [13, 22–24]. В исследовании по изучению функции митохондрий и продукции АФК в скелетных мышцах после изнурительных физических нагрузок у крыс, получавших аторвастатин (10 мг/кг массы тела) в течение 2 нед, было

выявлено, что физические нагрузки на фоне приема статина усиливают метаболические нарушения и продукцию АФК [63]. Это позволяет предположить, что физические нагрузки у пациентов, принимающих статины, могут усиливать выработку АФК и статин-ассоциированные мышечные симптомы.

Другое исследование показало, что АФК запускают индуцированную аторвастатином активацию пути митохондриального биогенеза с улучшением антиоксидантных возможностей сердца, в то время как воздействие АФК на мышцы было противоположным: в целом, все указывает на разные роли генерации АФК в защите от сердечно-сосудистой смертности и скелетной миотоксичности [62]. Исследование индуцированного статинами (доза 150 мкмоль/л [μM]) нарушения митохондриальной функции в клетках печени крыс показало, что ловастатин, симвастатин и церавастатин в наибольшей степени нарушают митохондриальное дыхание путем ингибирования окислительного фосфорилирования. Степень (сила) ингибирования окислительного фосфорилирования в митохондриях различными статинными препаратами имела следующую картину: симвастатин > ловастатин > флувастатин = церавастатин > аторвастатин = правастатин [64]. Однако взаимосвязь между индуцированной статинами генерацией АФК и последующим изменением митохондриального дыхания до сих пор неизвестна, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в мышечных и печеночных клетках.

Имеются данные о роли статининдуцированного стресса в развитии фототоксичности препаратов. Так, фототоксичность аторвастатина может быть объяснена образованием синглетного кислорода с фенантреноподобным фотопродуктом в качестве фотосенсибилизатора [65]. Однако фототоксичность статинов в отличие от мио- и гепатотоксичности встречается в клинической практике намного реже и не является основанием для снижения дозировки или отмены этих препаратов.

Индукцированное статинами образование АФК в настоящее время рассматривается как мощный механизм повреждения печени и почек при приеме данных антигиперлипидемических средств. Недавнее исследование показало, что статины (200 μM симвастатина, 200 μM ловастатина и 450 μM аторвастатина) приводили к очень значительному увеличению образования АФК через 1, 2 и 3 ч после обработки ими свежееизолированных гепатоцитов крыс в сравнении с контролем [66]. Другое ис-

следование показало, что аторвастатин приводил к увеличению образования АФК в митохондриях клеток печени после того, как крысы лечили диетой с высоким содержанием жиров, содержащей аторвастатин (0,3% рациона), в течение 8 нед [67]. Недавнее исследование показало, что аторвастатин увеличивал выработку АФК в тканях печени и почек наряду со значительным повреждением почечных канальцев и повреждением печени после введения аторвастатина в суточной дозе 30 мг/кг массы тела в течение 8 нед [23]. S. Pal и др. [13] сообщили, что высокие дозы аторвастатина (10, 30 и 50 мг/кг массы тела) увеличивали выработку АФК наряду с повышением уровней щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы и вызывали повреждение ткани печени после введения мышам высоких доз аторвастатина. В исследовании по оценке цитотоксических эффектов наиболее часто используемых статинов (аторвастатин 250, 450 и 500 μM ; ловастатин 150, 200 и 250 μM ; симвастатин 150, 200 и 250 μM) воздействие на изолированные гепатоциты крыс в течение 1, 2 и 3 ч соответственно показало, что значительное повышение образования АФК сопровождалось значительным уровнем перекисного окисления липидов и деполяризации мембран митохондрий. Это свидетельствует о том, что неблагоприятное воздействие статинов на гепатоциты опосредовано окислительным стрессом, и митохондрии гепатоцитов играют важную роль в токсичности, вызванной статинами [68]. После того как гепатоциты человека линии HepG2 обрабатывали низкими дозами статиновых препаратов (аторвастатин и церивастатин в дозе 10, 100 и 1000 нМ), было выявлено увеличение выработки АФК. Это указывает на то, что даже низкие дозы статинов могут привести к выработке АФК [69]. В исследовании, направленном на выявление механизма гепатотоксичности, вызванной статинами, наблюдалось образование АФК наряду с нарушением функции митохондрий во время обработки гепатоцитов крыс аторвастатином (450 μM), или симвастатином (200 μM), или ловастатином (200 μM) в течение 1, 2 и 3 ч соответственно [70, 71].

Индукцированная статином продукция АФК приводит к гибели клеток различных клеточных линий. Когда клетки рака молочной железы (MCF-7) обрабатывали флувастатином (1,25 μM), симвастатином (2,5 μM) и аторвастатином (40 μM) в течение 2 ч, индуцированное статинами увеличение продукции АФК, ассоциированное с гибелью клеток, снижало пролиферацию клеток, что приводило к снижению

синтеза ДНК и остановке клеточного цикла в фазах G1 и G2 митоза [72]. Это позволяет предположить, что индуцированный статинами цитотоксический эффект опосредован выработкой АФК.

Взяты вместе результаты рассмотренных выше исследований показали, что образование АФК играет решающую роль в индуцированном статинами окислительном стрессе и связанной с ним токсичности. Генерация АФК может способствовать повреждению многих клеток, но наиболее существенное влияние, по-видимому, оказывает на мышцы, печень и почки. Причина различной генерации АФК в кардиомиоцитах и скелетных миоцитах, обуславливающая отсутствие кардиотоксичности, заслуживает дальнейшего изучения.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ, ОПОСРЕДОВАННОЕ СТАТИНАМИ

Индукцируемая статинами генерация АФК может вызвать окислительный стресс и изменение системы антиоксидантной защиты, что может привести к повреждению клеточных макромолекул, таких как липиды, ДНК и белки [68, 70–74]. После окислительного стресса гибель клеток может происходить путем апоптотических или некротических механизмов [74]. Во время окислительного процесса могут наблюдаться усиленное перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение ДНК и окислительное повреждение белков, что приводит к мышечно-, гепато- и нефротоксическим эффектам статинов. Увеличение продукции АФК и дисбаланс антиоксидантного статуса могут индуцировать окисление липидов, белков и ДНК, что приводит к токсичности и апоптозу через различные сигнальные и внутренние митохондриальные пути.

Основные токсические эффекты статининдуцированного окислительного стресса проявляются на уровне таких макромолекул, как липиды, ДНК и белки.

ПОЛ является одним из основных результатов химически индуцированного окислительного повреждения липидов клеточных мембран. Малоновый диальдегид (МДА) и реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты (thiobarbituric acid reacting substances, TRABS) являются основными параметрами, отражающими изменения в ПОЛ. МДА как одна из составляющих TBARS является наиболее распространенным индивидуальным альдегидом, образующимся в результате ПОЛ, причем его уровень служит маркером окисления липидов [38].

Аторвастатин вызывал значительное увеличение уровней МДА как в тканях печени, так и в тканях почек у мышей после 8 нед лечения в дозе 30 мг/кг массы тела [23]. Другое исследование подтвердило индуцированное аторвастатином повышение уровня МДА в печени мышей, а также показало, что гораздо более низкая доза аторвастатина (1 мг/кг массы тела) в течение 8 нед все еще может привести к значительному повышению уровня МДА в печени мышей наряду со значительным повышением уровня щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови экспериментальных мышей. Это свидетельствует о том, что маркеры ПОЛ и уровни печеночных ферментов могут быть чувствительным индикатором в диагностике статининдуцированного повреждения печени [13].

Сообщалось, что когда крыс лечили симвастатином в дозах 20 и 40 мг/кг массы тела в течение 30 дней, наблюдалось заметное повышение уровней МДА в печени в сочетании с повышением уровней ряда ферментов сыворотки крови (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и креатинкиназы) [73]. Аналогичным образом высокие дозы аторвастатина (10 мг/кг массы тела) приводили к повышению уровня МДА в печени, тогда как низкие дозы препарата (2 и 5 мг/кг массы тела) снижали уровни МДА в печени после 21 дня лечения у крыс, что указывает на зависимость воздействия аторвастатина на печень от дозы, и что ПОЛ в печени, а также окислительный стресс играют определенную роль в гепатотоксичности, вызванной аторвастатином [21, 71]. N. Abdoli и соавт. [71] показали, что три представителя статинов (аторвастатин 450 μ M; симвастатин 200 μ M и ловастатин 200 μ M) приводят к значительной цитотоксичности, характеризующейся увеличением гибели клеток, увеличением образования АФК и, следовательно, ПОЛ и нарушением функции митохондрий. Аналогичным образом было обнаружено, что клеточный TBARS значительно повышался, когда свежееизолированные гепатоциты крыс обрабатывали теми же тремя статинами в течение 1–3 ч, что позволяет предположить, что ПОЛ может быть важным маркером в мониторинге связанного с окислительным стрессом неблагоприятного воздействия статинов на гепатоциты [66, 68, 70].

Таким образом, было продемонстрировано, что ПОЛ, как правило, является универсальным и значительным явлением в связанной с окислительным стрессом токсичности статинов *in vivo* и *in vitro*.

Кроме того, различные исследования показали, что индуцированное статинами ПОЛ, по-видимому, зависит от дозы или времени.

ДНК чувствительна к окислительному стрессу, при котором образуется основной продукт окислительного повреждения ДНК — 8-гидроксидезоксигуанозин. Поэтому 8-гидроксидезоксигуанозин является обычно используемым индикатором окислительного повреждения ДНК [75, 76]. Было установлено, что более высокие дозы симвастатина (5 и 10 мкм) могут привести к значительному увеличению степени окислительного стресса ядерной ДНК в клеточной линии гепатоцитов HepG2, а также к повышению уровня 8-гидроксидезоксигуанозина, что позволяет предположить, что высокие дозы статинов могут вызывать повреждение ДНК в результате окислительного стресса [77]. По сравнению с ПОЛ, существует мало сообщений о повреждении ДНК, связанном с окислительным стрессом, и роль этого механизма в токсичности, вызванной статинами, вероятно, невысока. Однако высокие дозы статинов, по-видимому, могут привести к окислительному повреждению ДНК, в связи с чем этот токсический эффект, вызванный статинами, заслуживает дальнейшего изучения.

Белок также является мишенью окислительного стресса: вследствие окисления молекулы белка возникают карбонилы [23]. Карбонилы белка рассматриваются в качестве маркеров системного окисления белка, и они могут генерироваться множеством различных АФК в крови, тканях и клетках [78–80]. Несмотря на то, что было проведено большое количество исследований окислительного стресса, вызванного статинами, о перекисном окислении белков и их связи с токсичностью сообщалось редко. Было обнаружено, что аторвастатин может значительно повышать уровни карбонила белка в тканях печени и почек мышей после 8 нед лечения в дозе 30 мг/кг массы наряду со значительной продукцией АФК в митохондриях, что может привести к повреждению печени и почек. Это указывает на то, что карбонилы белка образуются в результате повышенного образования АФК митохондриями клеток при приеме статинов и могут служить маркером окислительных нарушений при токсичности, вызванной статинами [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статины широко используются в качестве антигиперлипидемических средств во всем мире для профилактики и лечения атеросклеротиче-

ских сердечно-сосудистых заболеваний. Однако данные препараты не лишены токсических (побочных эффектов). Основными и клинически значимыми побочными эффектами статинов являются мышечная токсичность, гепатотоксичность и нефротоксичность. Данные побочные эффекты могут приводить к жизненно опасным осложнениям и нередко вызывают необходимость снижения дозы статинов или их полной отмены, что чревато повышением сердечно-сосудистого риска. Основным механизмом формирования данных побочных эффектов является окислительный стресс вследствие избыточной генерации АФК, которые, в свою очередь, вызывают окислительное повреждение макромолекул (липидов, ДНК и белков). Повреждение клеточных компартментов запускает некротические и апоптотические механизмы, вызывающие гибель клеток.

Изучение механизмов окислительного стресса при действии статинов на клетки организма человека имеет важное значение для ранней диагностики (поиск новых ранних маркеров), ранней терапии (поиск мишеней для терапевтических агентов) и профилактики развития побочных эффектов и осложнений от терапии статинами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (получение и анализ литературных данных, написание статьи, редактирование статьи, полная ответственность за содержание, утверждение окончательной версии для публикации).

Author's contribution. The author confirms the compliance of his authorship with the international ICMJE criteria (obtaining and analyzing literary data, writing an article, editing an article, full responsibility for the content, approval of the final version for publication).

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства автора.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang Z, Li Z, Cao K, et al. Adjunctive therapy with statins reduces residual albuminuria/proteinuria and provides further renoprotection by downregulating the angiotensin II-AT1 pathway in hypertensive nephropathy. *J Hypertens.* 2017;35(7): 1442–1456. doi: 10.1097/HJH.0000000000001325
2. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Recent insights into low-density lipoprotein metabolism and therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(2):120–126. doi: 10.1097/MCO.0000000000000727
3. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(4):518–535. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04139.x
4. Kubota T, Fujisaki K, Itoh Y, et al. Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Pharmacol.* 2004;67(12):2175–2186. doi: 10.1016/j.bcp.2004.02.037
5. Viola G, Grobelny P, Linardi MA, et al. Pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, induces phototoxicity in human keratinocytes NCTC-2544 through the formation of benzophenanthridine-like photoproducts. *Arch Toxicol.* 2012; 86(3):483–496. doi: 10.1007/s00204-011-0772-4
6. Li J, Wang Y, Zhang W, et al. The role of a basolateral transporter in rosuvastatin transport and its interplay with apical breast cancer resistance protein in polarized cell monolayer systems. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(11):2102–2108. doi: 10.1124/dmd.112.045666
7. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(7):517–526. doi: 10.1038/nrd1112
8. Abrahamson EE, Ikonovic MD, Dixon CE, DeKosky ST. Simvastatin therapy prevents brain trauma-induced increases in beta-amyloid peptide levels. *Ann Neurol.* 2009;66(3):407–414. doi: 10.1002/ana.21731
9. Robin NC, Agoston Z, Biechele TL, et al. Simvastatin promotes adult hippocampal neurogenesis by enhancing Wnt/ β -catenin signaling. *Stem Cell Reports.* 2013;2(1):9–17. doi: 10.1016/j.stemcr.2013.11.002
10. Ostrowski SM, Johnson K, Siefert M, et al. Simvastatin inhibits protein isoprenylation in the brain. *Neuroscience.* 2016;329: 264–274. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.053
11. Afzali M, Vatankhah M, Ostad SN. Investigation of simvastatin-induced apoptosis and cell cycle arrest in cancer stem cells of MCF-7. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):725–730. doi: 10.4103/0973-1482.146127
12. Atil B, Berger-Sieczkowski E, Bardy J, et al. In vitro and in vivo downregulation of the ATP binding cassette transporter B1 by the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2016;389(1):17–32. doi: 10.1007/s00210-015-1169-3
13. Pal S, Ghosh M, Ghosh S, et al. Atorvastatin induced hepatic oxidative stress and apoptotic damage via MAPKs, mitochondria, calpain and caspase12 dependent pathways. *Food Chem Toxicol.* 2015;83:36–47. doi: 10.1016/j.fct.2015.05.016
14. Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *PLoS One.* 2011;6(12):e28124. doi: 10.1371/journal.pone.0028124
15. Singh F, Charles AL, Schlagowski AI, et al. Reductive stress impairs myoblasts mitochondrial function and triggers mitochondrial hormesis. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1853(7): 1574–1585. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.03.006
16. Bouitbir J, Singh F, Charles AL, et al. Statins trigger mitochondrial reactive oxygen species-induced apoptosis in glycolytic skeletal muscle. *Antioxid Redox Signal.* 2016;24(2):84–98. doi: 10.1089/ars.2014.6190
17. Bonifacio A, Sanvee GM, Bouitbir J, Krähenbühl S. The AKT/mTOR signaling pathway plays a key role in statin-induced myotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1853(8):1841–1849. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.04.010
18. Goli AK, Goli SA, Byrd RP, Roy TM. Simvastatin-induced lactic acidosis: a rare adverse reaction? *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(4):461–464. doi: 10.1067/mcp.2002.127943

19. Echaniz-Laguna A, Mohr M, Tranchant C. Neuromuscular symptoms and elevated creatine kinase after statin withdrawal. *N Engl J Med*. 2010;362(6):564–565. doi: 10.1056/NEJM0908215
20. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):858–868. doi: 10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00009
21. Farag MM, Mohamed MB, Youssef EA. Assessment of hepatic function, oxidant/antioxidant status, and histopathological changes in rats treated with atorvastatin: Effect of dose and acute intoxication with acetaminophen. *Hum Exp Toxicol*. 2015; 34(8):828–837. doi: 10.1177/0960327114559991
22. Motawi TK, Teleb ZA, El-Boghdady NA, Ibrahim SA. Effect of simvastatin and naringenin coadministration on rat liver DNA fragmentation and cytochrome P450 activity: an in vivo and in vitro study. *J Physiol Biochem*. 2014;70(1):225–237. doi: 10.1007/s13105-013-0296-x
23. Pal S, Sarkar A, Pal PB, Sil PC. Protective effect of arjunolic acid against atorvastatin induced hepatic and renal pathophysiology via MAPK, mitochondria and ER dependent pathways. *Biochimie*. 2015;112:20–34. doi: 10.1016/j.biochi.2015.02.016
24. Annigeri RA, Mani RM. Acute interstitial nephritis due to statin and its class effect. *Indian J Nephrol*. 2015;25(1):54–56. doi: 10.4103/0971-4065.136883
25. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. Т. 24, № 1. С. 42–45. [Chaulin AM, Duplyakov DV. The role of PCSK9 in the regulation of lipoprotein transport (literature review). *Problems Biological, Med Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(1):42–45. (In Russ).] doi: 10.29296/25877313-2021-01-00
26. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. [Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology News Opinions Training*. 2019;7(2):45–57. (In Russ).] doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005
27. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. О роле PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // *Молекулярная медицина*. 2021. Т. 19, № 2. С. 8–15. [Chaulin AM, Duplyakov DV. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular Med*. 2021;19(2):8–15. (In Russ).] doi: 10.29296/24999490-2021-02-02
28. Tissier F, Farhat F, Philouze C, et al. Long-term atorvastatin treatment decreases heart maximal oxygen consumption and its vulnerability to in vitro oxidative stress in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(11):1112–1118. doi: 10.1139/cjpp-2018-0085
29. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:1231–1237. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.118
30. Profumo E, Buttari B, Saso L, Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(22): 2542–2551. doi: 10.2174/1568026614666141203130324
31. Фесенко Э.В., Прощаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статиноотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 2. С. 48. [Fesenko EV, Proshaev KI, Polyakov VI. Pleiotropic effects of statin therapy and their role in overcoming the problem of polymorbidity. *Modern Problems Sci Education*. 2012;(2):48. (In Russ).]
32. Antoniadou C, Channon KM. Statins: pleiotropic regulators of cardiovascular redox state. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20(8):1195–1197. doi: 10.1089/ars.2014.5836
33. Lim S, Barter P. Antioxidant effects of statins in the management of cardiometabolic disorders. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21(10):997–1010. doi: 10.5551/jat.24398
34. Park J, Kwon OS, Cho SY, et al. Chronic administration of atorvastatin could partially ameliorate erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0172751. doi: 10.1371/journal.pone.0172751
35. Du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 2017;175:1–16. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029
36. Hadzi-Petrushev N, Dimovska K, Jankulovski N, et al. Supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid to nonalcoholic fatty liver disease's statin therapy in men. *Adv Pharmacol Sci*. 2018;2018:4673061. doi: 10.1155/2018/4673061
37. Jiao X, Ashtari N, Rahimi-Balaei M, et al. Mevalonate cascade and neurodevelopmental and neurodegenerative diseases: future targets for therapeutic application. *Curr Mol Pharmacol*. 2017;10(2):115–140. doi: 10.2174/1874467209666160112125446
38. Wang X, Wu Q, Liu A, et al. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metab Rev*. 2017;49(4):395–437. doi: 10.1080/03602532.2017.1354014
39. Bouitbir J, Daussin F, Charles AL, et al. Mitochondria of trained skeletal muscle are protected from deleterious effects of statins. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):367–373. doi: 10.1002/mus.23309
40. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4(2):e83–e93. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30184-3
41. Elnaem MH, Mohamed MH, Huri HZ, et al. Statin therapy prescribing for patients with type 2 diabetes mellitus: a review of current evidence and challenges. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017;9(2):80–87. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_30_17
42. Gui YJ, Liao CX, Liu Q, et al. Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(9):907–916. doi: 10.1177/2047487317691874
43. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:51. doi: 10.1186/1741-7015-12-51
44. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*. 2012;56(2):374–380. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.023
45. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):6C–26C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006
46. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives. *Clin Invest Med*. 2001;24(5):258–272.
47. Zeman M, Zák A, Vecka M, Romaniv S. [Long-term hypolipidemic treatment of mixed hyperlipidemia with a combination of statins and fibrates. (In Czech)]. *Cas Lek Cesk*. 2003;142(8):500–504.
48. Jacobson TA, Khan A, Maki KC, et al. Provider recommendations for patient-reported muscle symptoms on statin therapy: Insights from the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education survey. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1): 78–88. doi: 10.1016/j.jacl.2017.09.006
49. Mulchandani R, Lyngdoh T, Chakraborty P, Kakkar AK. Statin related adverse effects and patient education: a study from resource limited settings. *Acta Cardiol*. 2018;73(4):393–401. doi: 10.1080/00015385.2017.1406884
50. Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms-Managing the highly intolerant. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):24–33. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.006
51. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al.; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15): 1580–1590. doi: 10.1001/jama.2016.3608
52. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101

53. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al.; Odyssey Alternative Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the odyssey alternative randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–769. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006
54. Canzonieri E, de Candia C, Tarascio S, et al. A severe myopathy case in aged patient treated with high statin dosage. *Toxicol Rep*. 2017;4:438–440. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.07.009
55. Schulze J, Glass X. Statin hepatotoxicity and the dilemma of causality in rare hepatic adverse drug reactions. *J Hepatol*. 2012;57(3):702–703. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.010
56. Буланова Е.Ю. Статины и печень // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013. № 3. С. 11–16. [Bulanova EY. Statins and liver. *Atherosclerosis Dyslipidemia*. 2013;(3):11–16. (In Russ).]
57. Остроумова О.Д. Статины и печень: взгляд кардиолога // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 10. С. 85–88. [Ostroumova OD. Statins and the liver: a cardiologist's view. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):85–88. (In Russ).] doi: 10.26442/2075-1753_19.10.85-88
58. Deska P, Nowicki M. Short-term changes of serum potassium concentration induced by physical exercise in patient with arterial hypertension treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone or in combination with statin. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(1):133–138.
59. Shakir MK, Shin T, Hoang TD, Mai VQ. Successful treatment of a patient with statin-induced myopathy and myotonic dystrophy type II with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, alirocumab (Praluent). *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1485–1487. doi: 10.1016/j.jacl.2017.08.014
60. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(6):933–946. doi: 10.1517/14740338.2012.712959
61. Jiang J, Tang Q, Feng J, et al. Association between SLCO1B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):1368. doi: 10.1186/s40064-016-2912-z
62. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1397–407. doi: 10.1093/eurheartj/ehr224
63. Bouitbir J, Charles AL, Rasseneur L, et al. Atorvastatin treatment reduces exercise capacities in rats: involvement of mitochondrial impairments and oxidative stress. *J Appl Physiol (1985)*. 2011; 111(5):1477–1483. doi: 10.1152/jappphysiol.00107.2011
64. Nadanaciva S, Dykens JA, Bernal A, et al. Mitochondrial impairment by PPAR agonists and statins identified via immunocaptured OXPHOS complex activities and respiration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;223(3):277–287. doi: 10.1016/j.taap.2007.06.003
65. Montanaro S, Lhiaubet-Vallet V, Ilesce MI, et al. A mechanistic study on the phototoxicity of atorvastatin: singlet oxygen generation by a phenanthrene-like photoproduct. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(1):173–178. doi: 10.1021/tx800294z
66. Abdoli N, Azarmi Y, Eghbal MA. Mitigation of statins-induced cytotoxicity and mitochondrial dysfunction by L-carnitine in freshly isolated rat hepatocytes. *Res Pharm Sci*. 2015;10(2):143–151.
67. Wat E, Ng CF, Wong EC, et al. The hepatoprotective effect of the combination use of Fructus Schisandrae with statin--A preclinical evaluation. *J Ethnopharmacol*. 2016;178:104–114. doi: 10.1016/j.jep.2015.12.004
68. Abdoli N, Heidari R, Azarmi Y, Eghbal MA. Mechanisms of the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013;27(6):287–294. doi: 10.1002/jbt.21485
69. Kromer A, Moosmann B. Statin-induced liver injury involves cross-talk between cholesterol and selenoprotein biosynthetic pathways. *Mol Pharmacol*. 2009;75(6):1421–1429. doi: 10.1124/mol.108.053678
70. Eghbal MA, Abdoli N, Azarmi Y. Efficiency of hepatocyte pretreatment with coenzyme Q10 against statin toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014;65(1):101–108. doi: 10.2478/10004-1254-65-2014-2398
71. Abdoli N, Azarmi Y, Eghbal MA. Protective effects of n-acetyl-cysteine against the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(3):249–254. doi: 10.5681/apb.2014.036
72. Sánchez CA, Rodríguez E, Varela E, et al. Statin-induced inhibition of MCF-7 breast cancer cell proliferation is related to cell cycle arrest and apoptotic and necrotic cell death mediated by an enhanced oxidative stress. *Cancer Invest*. 2008;26(7): 698–707. doi: 10.1080/07357900701874658
73. Motawi TK, Teleb ZA, El-Boghdady NA, Ibrahim SA. Effect of simvastatin and naringenin coadministration on rat liver DNA fragmentation and cytochrome P450 activity: an in vivo and in vitro study. *J Physiol Biochem*. 2014;70(1):225–237. doi: 10.1007/s13105-013-0296-x
74. Costa RA, Fernandes MP, de Souza-Pinto NC, Vercesi AE. Protective effects of L-carnitine and piracetam against mitochondrial permeability transition and PC3 cell necrosis induced by simvastatin. *Eur J Pharmacol*. 2013;701(1-3):82–86. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.001
75. Ihsan A, Wang X, Liu Z, et al. Long-term mequindox treatment induced endocrine and reproductive toxicity via oxidative stress in male Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;252(3): 281–288. doi: 10.1016/j.taap.2011.02.020
76. Shaukat Z, Liu D, Hussain R, et al. The role of JNK signalling in responses to oxidative DNA damage. *Curr Drug Targets*. 2016;17(2):154–63. doi: 10.2174/138945011666615012611055
77. Tavintharan S, Ong CN, Jeyaseelan K, et al. Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: a possible role in statin-induced hepatotoxicity? *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;223(2):173–179. doi: 10.1016/j.taap.2007.05.013
78. Bolton JL, Dunlap T. Formation and biological targets of quinones: cytotoxic versus cytoprotective effects. *Chem Res Toxicol*. 2017;30(1):13–37. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00256
79. Wang X, Martínez MA, Dai M, et al. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environ Res*. 2016;149:86–104. doi: 10.1016/j.envres.2016.05.003
80. Wang X, Martínez MA, Wu Q, et al. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism. *Crit Rev Toxicol*. 2016; 46(10):876–899. doi: 10.1080/10408444.2016.1223014

ОБ АВТОРЕ

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант;
адрес: Россия, 443001, Самара,
ул. Арцыбушевская, д. 171;
e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;
eLibrary SPIN: 1107-0875;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

AUTHOR'S INFO

Aleksey M. Chaulin, graduate student, MD;
address: 171, Artsibyeshevskaya street,
443001 Samara, Russia;
e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;
eLibrary SPIN: 1107-0875;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>