

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- 13 Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- 19 Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе
- 26 Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- 34 Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- 41 Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- 56 Мустафин Р.Н.
Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- 68 Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- 77 Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- 84 Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- 93 Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- 100 Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- 106 Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Мустафин Р.Н.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Контактный адрес:
Рустам Наилевич Мустафин
Эл. почта: ruji79@mail.ru

Ключевые слова: атеросклероз, вирусы, мевалонатный путь, ретроэлементы, статины.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, помимо подавления синтеза холестерина, обладают противовирусным действием, которое показано в отношении вирусов COVID-19, HCV, HBV, RSV, ВИЧ, вирусов гриппа в клинических исследованиях. Экспериментально подтверждено ингибирование статином COVID-19, вирусов гриппа, RSV, ВИЧ, а также вирусов Эбола, Зика, Денге, Коксаки, ротавирусов, ADV, HDV, HHV. Помимо этого, для статинов характерна способность усиливать действие противовирусных препаратов, повышая их эффективность в лечении инфекций. В связи с этим возможно перспективным является использование статинов в терапии вызываемых вирусами заболеваний. Выявлена также роль вирусов гриппа, гепатитов В и С, папилломы человека, Т-клеточного лейкоза, ВИЧ и герпесвирусов в развитии атеросклероза, поэтому применение статинов возможно имеет позитивный эффект на коррекцию эндотелиальной дисфункции, возникающей под влиянием вирусов. Поскольку при старении повышается активность ретроэлементов, эволюционно взаимосвязанных с экзогенными вирусами, сделано предположение, что ретротранспозоны также могут быть мишенями для воздействия статинов. Об этом свидетельствует изменение экспрессии под действием статинов некодирующих РНК, ключевыми источниками которых являются ретроэлементы. Данное свойство может быть дополнительным фактором назначения статинов для увеличения продолжительности жизни, помимо профилактики и лечения атеросклероза, поскольку патологическая активация ретроэлементов является одной из причин старения. Вирусы, подобно ретроэлементам, вовлечены в патогенез злокачественных новообразований, в лечении которых статины показали свою эффективность и способность усиливать действие противоопухолевых препаратов, преодолевая химиорезистентность (подобно потенцированию противовирусных препаратов). Одним из механизмов данной активности статинов может служить их влияние на ретроэлементы и вирусы.

Review

Prospects for the use of statins in antiviral therapy

Mustafin R.N.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Contacts:
Rustam N. Mustafin
E-mail: ruji79@mail.ru

Key words: atherosclerosis, viruses, mevalonate, retroelements, statins.

Conflicts of interest: author reports no conflicts of interest relevant to this article.

Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, in addition to suppressing cholesterol synthesis, have an antiviral effect. Clinical studies have shown antiviral efficacy of statins against COVID-19, HCV, HBV, RSV, HIV, influenza viruses. The ability of statins to inhibit influenza viruses, COVID-19, RSV, HIV, as well as Ebola, Zika, Dengue, Coxsackie, rotaviruses, ADV, HDV, HHV was experimentally confirmed. Statins can also enhance the effects of antiviral drugs, making them more effective in treating infections. Therefore, the use of statins in the complex therapy of viral infections is promising. In addition, the role of influenza viruses, T-cell leukemia and herpesviruses, HIV, HBV, HCV, HPV in the development of atherosclerosis has been identified, so the use of statins in complex treatment is also necessary to correct endothelial dysfunction that occurs under the influence of viruses. Since the activity of retroelements that are evolutionarily related to exogenous viruses increases with aging, it has been suggested that retrotransposons can also be targets for statins. This is evidenced by a change in the expression of non-coding RNAs under the action of statins, since the key sources of non-coding RNAs are retroelements. This property may be an additional factor in the prescription of statins to increase life expectancy, in addition to the prevention and treatment of atherosclerosis, since pathological activation of retroelements are the causes of aging. Viruses, like retroelements, are involved in the pathogenesis of malignant neoplasms, in the treatment of which statins have shown their effectiveness and the ability to enhance the effect of anticancer drugs, overcoming chemoresistance (similar to the potentiation of antiviral drugs). One of the mechanisms of this activity of statins may be their effect on retroelements and viruses.

Мустафин Р.Н.

Введение

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины) эффективно используются для снижения уровня холестерина у больных атеросклерозом (АС). Они вызывают метаболический блок путей биотрансформации мевалоната, включая нарушение пренилирования белков, N-гликозилирование, трансляцию мРНК, синтез коэнзима Q (Рисунок 1) [1]. Помимо снижения уровня холестерина, статины обладают выраженным противовоспалительным, антиоксидативным, антитромботическим и иммуномодуляторным эффектами. За счет усиления защитных свойств организма и ингибирования патологического воспаления, статины могут быть использованы в лечении инфекционных болезней. На клеточном уровне они препятствуют уклонению патогенов от иммунного ответа [2]. Поскольку многие вирусы, такие как цитомегаловирус (CMV) [3], вирусы простого герпеса (HSV-1, HSV-2) [4], гепатита С (HCV) [5] и В [6], папилломы человека (HPV) [7] и ВИЧ [8], могут инициировать и поддерживать развитие атеросклероза, противовирусная активность статинов [2] является основанием для рекомендации их назначения в комплексной терапии различных инфекционных заболеваний. В представленной обзорной статье подробно рассмотрены данные в пользу данного предложения, поскольку эффективность статинов в лечении гриппа [9] и гриппоподобных болезней [10], гепатита С [11] и В и их осложнений [12], ВИЧ [13] определена в клинических исследованиях. В экспериментах подтверждена активность статинов как в отношении данных вирусов [14–16], так и ряда других, включая вирусы денге [17], Коксаки [18], Эбола [19], Зика [20], гепатита D [21], ротавирусы [22], респираторно-синцитиальный вирус [23].

Необходимо отметить, что плейотропное действие статинов выражается также в том, что они усиливают локальное формирование костной ткани, стимулируя раннюю экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и костного морфогенетического белка (BMP-2) [24]. Помимо влияния на пути мевалоната, статины могут непосредственно связываться со структурами генома. С помощью спектроскопии и молекулярного докинга установлено взаимодействие ловастатина с малой бороздкой различных фрагментов ДНК тимуса, ведущее к их конформационным изменениям [25]. Аторвастатин и розувастатин могут связываться с вызывающим гибель клеток эффектором А, подобным фактору фрагментации ДНК (CIDEA), образуя комплекс, участвующий в метаболизме липидов и регуляции апоптоза [26]. Статины оказывают регуляторное воздействие на ингибиторы дифференцировки Id1, Id3, которые вовлечены в контроль клеточного цикла, старения, дифференцировки клеток и ангиогенеза [27]. Кроме того, статины могут ингибировать метилтрансферазы гистонов и ДНК, влияя на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов и различных микроРНК [28], а также оказывают эффект на гены, участвующие в разных стадиях обратного транспорта хо-

лестерина (выход холестерина из тканей, метаболизм ЛПВП в плазме, усвоение холестерина в печени) [29].

Поскольку вирусы эволюционно связаны с ретроэлементами (РЭ) [30], можно предположить значение последних в патогенезе АС. Действительно, в развитии АС важную роль играют генетические факторы с кумулятивным эффектом множественных рисков аллелей, большинство из которых расположено в некодирующих областях генома человека, богатых ретроэлементами семейства *Alu*. Предполагается, что индивидуальные особенности *Alu* отражаются на экспрессии специфических генов, вовлеченных в воспалительные процессы при АС, поскольку вторичные структуры *Alu* оказывают регуляторное влияние на белок-кодирующие гены. Кроме того, *Alu* служат губками для микроРНК и интерферируют с регуляторной сетью ядерного фактора каппа В (NF-κB) [31]. *Alu* занимают 11% всей ДНК человека (более 1 млн копий) и являются неавтономными ретроэлементами SINE (short interspersed nuclear elements). К автономным РЭ в составе генома человека относятся содержащие длинные концевые повторы (LTR) эндогенные ретровирусы (HERV – human endogenous retroviruses) и не содержащие их (LINE – long interspersed nuclear elements). Все РЭ перемещаются внутри генома путем обратной транскрипции их мРНК и встраивания образованной кДНК в новый локус [32].

Согласно парадигме иммунного старения, макрофаги с возрастом становятся дисфункциональными и высвобождают провоспалительные факторы, что связано с потерей дегидроэпиандростерона. При этом пенцистые CD14+CD16+ макрофаги продуцируют частицы HERV-K10, оказывающие тренирующий эффект для иммунной системы против внутриклеточных патогенов и опухолей. Однако данные макрофаги стимулируют развитие АС [33]. Действительно, АС ассоциирован с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит [34], противовоспалительный эффект в лечении которого оказывают статины [35].

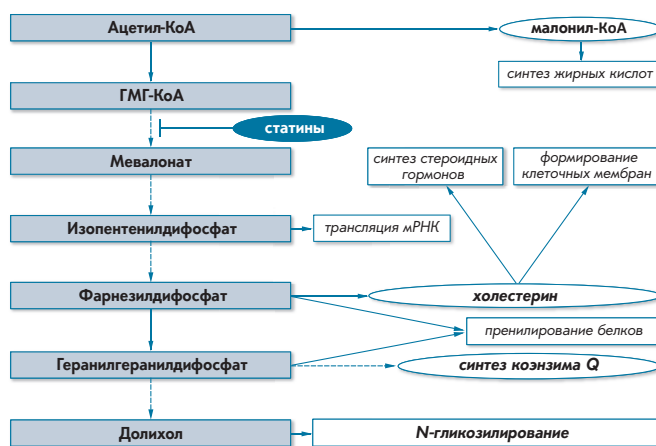


Рисунок 1. Схема влияния статинов на мевалонатный путь

Кроме того, показана роль патологической активации РЭ при старении [32], что также связано с воспалением, поскольку белковые продукты HERV могут распознаваться толл-подобными рецепторами как патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMP), индуцируя выработку интерферона I типа [36]. Во время старения отмечается также дисрегуляция противовирусного иммунного ответа, опосредованная интерферонами [37], что может быть фактором развития АС с возрастом. Поскольку статины оказывают ингибирующее воздействие на вирусы, которые эволюционно связаны с РЭ [30], можно предположить влияние статинов на РЭ, что потенциально является основой для разработки препаратов для замедления процессов старения.

Возможность широкого применения статинов ограничена развитием побочных эффектов у некоторых пациентов, что связано с генетическими особенностями ферментов их биотрансформации. Поэтому наиболее приемлемо генотипирование больных перед началом длительной и комплексной терапии. У части пациентов (1,5 – 5%) статины вызывают миотоксический эффект, в большинстве случаев в виде миалгий, нечасто – миопатий и редко – рабдомиолиза. В отдельных случаях возникает антистатиновая позитивная иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. Факторами, предрасполагающими к развитию миотоксичности, являются пожилой возраст, коморбидность (хронические заболевания печени и почек, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гипотиреоз, дефицит витамина Д), употребление грейпфрутового сока (ингибирует CYP3A), сопутствующий прием лекарств (кортикостероидов, ингибиторов CYP3A и CYP2C9). Генетическая предрасположенность развития тяжелого миотоксического и рабдомиолиза эффекта статинов связана с наличием аллельного варианта rs4149056 в гене *SLCO1B1* (кодирует печеночный синусоидальный транспортер OATP1B1), экспрессией микроРНК miR-499-5p, miR-145. Риск рабдомиолиза связан с вариантами генов *CACNA1S*, *CPT2*, *LPIN1*, *RYR1*. Вовлечение иммунной системы в миотоксичности статинов обусловлено вариантом rs12975366 гена *LILRB5* и гаплотипом HLA-DRB1*11:01. Для прогнозирования рисков развития побочных эффектов рекомендуется фармакогенетическое генотипирование вариантов генов, участвующих в 1 фазе их биотрансформации: *CYP3A4**22 (rs35599367 интронный альтернативный сплайсинговый вариант *22, 522-191C>T), *CYP3A5**3 (rs776746 вариант 6986G>A), *CYP2D6* (*5, *10, *14), *CYP2C9**3; а также во 2 фазе: *UGT1A3**2, *UGT1A1**28 [38]. Было доказано, что на фармакокинетические и фармакодинамические механизмы биотрансформации статинов влияют полиморфные варианты генов, кодирующих транспортеры, переносящие субстрат в клетку (ген *SLCO1B1*), из клетки (гены *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*), аполипопротеины (гены *APOE*, *APOA5*), цитохромы P450, кинезины (ген *KIF6*), рецепторы липопротеинов низкой плотности (ген *LDLR*), липопротеины (ген *LPA*), протеазы (ген *PCSK9*), полипренилтрансферазу коэнзима Q2 (ген *COQ2*), переносчики сложных эфиров

холестерина (ген *CEPT*) [39]. Индивидуальные особенности аллельных вариантов этих генов могут влиять на гепатотоксичность статинов. Согласно данным полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), для прогноза данного эффекта наиболее перспективно исследование генов, кодирующих транспортеры, цитохромы P450, полипептиды-транспортеры органических анионов (OATP), *ABCB1*, *ABCC1* [40]. Важными генетическими маркерами могут быть микроРНК, такие как miR-146a, miR-148a, miR-15a, miR-192, miR-21, изменения экспрессии которых коррелируют с повышением уровней аланинаминотрансферазы при приеме статинов. Исследования микроРНК показали нормализацию их уровней и нивелирование гепатотоксического эффекта статинов с помощью приема убихинона [41]. МикроРНК могут быть также использованы для модуляции побочных эффектов в качестве мишени. Выявлено, например, что аторвастатин усиливает экспрессию miR-124a, которая вызывает посттранскрипционный сайленсинг гена *GAMT* (кодирует гуанидинацетатметилтрансферу) в гепатоцитах. Соответственно, воздействие на miR-124a может нормализовать экспрессию *GAMT* [42]. У мышей статины усиливали экспрессию в печени фосфоенолпируваткарбоккиназы и глюкозо-6-фосфатазы. Данный эффект предотвращался при сверхэкспрессии Sirt6. При этом статины стимулировали miR-495, которая подавляет экспрессию Sirt6, что приводило к усилению FoxO1 опосредованный глюконеогенез в печени. Открытие данного механизма может стать основой для предотвращения статин-индуцированной гипергликемией с использованием в качестве мишеней микроРНК [43].

Вероятная роль вирусов и ретроэлементов в развитии атеросклероза

Ассоциация АС с вирусами отражены в публикациях ряда авторов. Так, риск развития острого инфаркта миокарда в 7 раз выше в течение 7 дней после лабораторно подтвержденного гриппа (в 10 раз – для вируса гриппа В, в 5 раз – для вируса гриппа А, в 3,5 раза – для респираторного синцитиального вируса и в 2 раза – для других вирусов) по сравнению со здоровым контролем. Вероятной причиной этого является эндотелиальная дисфункция, обусловленная воздействием вируса [44]. Еще в 1993 г. в контролируемом клиническом исследовании пациентов кардиоваскулярной хирургии была показана достоверно более выраженная ассоциация АС с антителами к CMV (70% больных) по сравнению с контрольной здоровой группой без АС (43%) [45]. В дальнейшем выявлен повышенный риск рестеноза коронарных артерий у инфицированных CMV по сравнению с серонегативными пациентами после коронарной атерэктомии [46]. Была также подтверждена ассоциация уровней IgG против CMV и EBV с атеросклерозом и его прогрессированием [47]. Проведенный в 2017 г. метаанализ 30 исследований, включивший 3328 инфицированных CMV и 2090 здоровых людей, подтвердил значительную ассоциацию развития АС и CMV [3]. В другом метаанализе

был показан значительно повышенный риск развития АС у инфицированных HSV-1 и HSV-2 людей [4].

В когортном исследовании 803 человек было достоверно определено, что хронический гепатит, вызванный вирусом HCV, ассоциирован с каротидным АС, в том числе у лиц более молодого возраста, со стеатозом и без него [48]. Проведенный в последующем метаанализ показал, что риск развития атеросклеротических каротидных бляшек у больных гепатитом С в 3,94 раз выше, чем у неинфицированных людей [5]. Это связано со способностью вирусов HCV входить в эндотелиальные клетки (которые экспрессируют функциональные рецепторы для HCV), что позволяет вирусу проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать поражение головного мозга [49]. Более того, клинические исследования показали улучшение эндотелиальной функции (со снижением уровней растворимых маркеров адгезии е-селектина, эндотелиальных и тромбоцитарных апоптических микрочастиц, внеклеточной ДНК, молекулы адгезии клеток сосудов) при эффективном лечении больных вирусным гепатитом С [50].

Развитие раннего (до 50 лет) АС и каротидных бляшек достоверно ассоциировало с хроническим вирусным гепатитом В ($n = 49$) по сравнению с неактивными носителями HBV ($n = 152$) и здоровым контролем ($n = 201$) [6]. Лонгитюдное исследование 82459 ВИЧ-инфицированных в течение в среднем 5,9 лет показало повышенный на 50% риск острого инфаркта миокарда по сравнению со здоровыми людьми, что связано с развитием АС под влиянием ВИЧ [8]. Достоверно определена ассоциация инфекции вирусом Т-клеточного лейкоза-1 с утолщением интимы каротидных сосудов независимо от других факторов риска АС [51]. Выявлена также позитивная корреляция инфицирования HPV с коронарной болезнью сердца при исследовании женщин в 2011 [52], 2015 [53] и 2019 гг. [7].

Экзогенные вирусы эволюционно тесно связаны с РЭ, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов человека [30]. Поскольку АС является заболеванием, ассоциированным со старением [54, 55], в развитии которого важную роль играет патологическая активация РЭ [32, 36], можно предположить роль РЭ в патогенезе АС. На это указывают также данные о ключевой роли дисрегуляция микроРНК [54, 55] в механизмах АС, поскольку РЭ служат важными источниками возникновения микроРНК человека [56]. Так, эндотелиальное воспаление ассоциировано с повышенными уровнями miR-126, miR-221/222 и низкими уровнями miR10a, miR-155, miR-181a, miR-221/222, что ведет к апоптозу, остановке клеточного цикла, выработке активных форм кислорода. При старении эндотелия наблюдается усиление экспрессии miR-217, miR-34; снижение выработки miR-92a, miR-216a, что сопровождается повышением концентраций VCAM (vascular cell adhesion protein), ICAM (intercellular adhesion molecule), MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), CXCL12 (chemokine (C-X-C motif) ligand 12) [54]. Ассоциированная со старением miR-217 оказалась вовлеченной в развитие АС и

сердечнососудистой дисфункции путем подавления сети активаторов эндотелиальных синтетаз оксида азота, включая VEGF (vascular endothelial growth factor) и пути рецептора апеллина [55].

РЭ являются также основными источниками длинных некодирующих РНК (lncRNA) в эволюции, составляя основную часть их кодирующих и регуляторных последовательностей [57, 58]. Более того, HERV [59] и LINE-1 [60] непосредственно транскрибируются в функциональные lncRNA, играющие ключевую роль в регуляции эмбриогенеза. То есть РЭ являются непосредственными источниками lncRNA, роль которых в развитии АС отражает влияние РЭ на данный процесс. Действительно, было показано, что *Alu* элементы взаимодействуют с lncRNA ANRIL, вовлеченной в развитие АС [31]. ANRIL связывается с генами *Alu* в составе генома [61], которые располагаются в областях промоторов их генов-мишеней, оказывая проатерогенный эффект [62]. ANRIL является антисмысловой для гена ингибитора циклин-зависимой киназы 2В (*CDKN2B*) и разделяет с ним двунаправленный промотор с альтернативной открытой рамкой считывания. ANRIL непосредственно рекрутирует белки группы поликомб (в промоторах которых располагаются *Alu*), такие как PRC-1 и PRC-2 для модификации эпигенетического состояния хроматина и ингибирования генной экспрессии в цис-регуляции [61].

Помимо *Alu* в геноме человека, ANRIL связывается со специфическими локусами, такими как CCCTC-связывающий фактор, E2F транскрипционный фактор 1 (E2F1), за счет чего обеспечивается транс-регуляция. ANRIL влияет на апоптоз, пролиферацию и адгезию клеток, воспаление и развитие АС [61], как и некоторые другие lncRNA, которые могут стать потенциальными терапевтическими мишенями для лечения АС. К ним относится lncRNA-RAP1A, которая экспрессируется на высоких уровнях макрофагами при прогрессировании АС, стимулируя их пролиферацию и подавляя апоптоз. В эксперименте *in vivo* было показано, что ингибирование RAP1A не только подавляет прогрессирование АС, но оказывает также атеропротективное действие наподобие аторвастатина в отношении уже сформированных атеросклеротических бляшек [63].

При исследовании 132 пациентов с ИБС было выявлено значительное повышение экспрессии lncRNA AWPPH по сравнению с контролем (50 человек). Важно отметить также влияние статинов на изменение транскрипции lncRNA, что может быть обусловлено взаимодействием этих препаратов с РЭ. Так, уровни AWPPH оказались наиболее высокими у принимающих розувастатин больных [64]. Было показано, что lncRNA RP1-13D10.2 может служить посредником влияния симвастатина на изменение уровня холестерина [65]. Аторвастатин подавлял экспрессию lncRNA MEG3 [66], усиливал экспрессию lncRNA ARSR, CHROME [67], LASER [68], H19 [69], NEXN-AS1 [70]. Повышение экспрессии lncRNA LISPR1 [71], MANTIS [72] определено под влиянием как аторвастатина, так и серивастатина, флувастатина и симвастатина.

Клинические исследования противовирусных свойств статинов

В 2012 г. проведено ретроспективное исследование 3043 больных гриппом (с подтвержденным диагнозом). Для 1013 из них, употреблявшие статины статистически достоверно снижало смертность по сравнению с контрольной группой, не употреблявших данных препаратов [9]. В 2017 г. были опубликованы данные о снижении на 27% случаев госпитализации применяющих статины больных гриппоподобными заболеваниями (5181 человек) по сравнению с не использовавшими статины людьми (5181 человек) [10]. Проведенный в 2019 г. сравнительный анализ результатов лечения 526 больных гриппом показал меньшее количество осложнений у пациентов, употребляющих статины, несмотря на наличие у них большего количества коморбидной патологии. Одним из механизмов протективной роли статинов оказалось их противовоспалительное действие участвующее в кардиопротективном эффекте [73].

Несмотря на наличие гепатотоксического действие у части употребляющих статины людей [40], наличие гепатита С не является противопоказанием для их применения. Более того, в ряде клинических исследований было доказано улучшение состояния пациентов с заболеваниями печени под влиянием статинов в связи с угнетением пролиферации HCV. Инфицированные HCV пациенты подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, который уменьшается благодаря приему статинов, что является дополнительным основанием включения их в комплексном лечении [74]. В лонгитюдном исследовании 7248 больных гепатитом С, для употребляющих статины определена более эффективная противовирусная терапия, снижение прогрессирования цирроза и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [75]. Проведенный в 2017 г. метаанализ 123445 пациентов с вирусными гепатитами показал значительное снижение риска (на 51%) развития цирроза печени при использовании статинов [11]. Анализ накопленных научных данных показал более низкую частоту встречаемости декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы, более высокую выживаемость пациентов с хроническими заболеваниями печени, связанными с вирусными гепатитами В и С, неалкогольным жировым гепатозом и алкогольным поражением печени, даже при развившемся фиброзе и циррозе [12]. Проведенный в 2020 г. метаанализ 519707 больных вирусными гепатитами В и С также показал независимую ассоциацию более низкого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у регулярно употребляющих липофильные статины пациентов [76].

Важно отметить, что статины ингибируют связывание антигена лейкоцитов LFA-1 (leukocyte function-associated antigen-1) с внутриклеточной молекулой адгезии ICAM-1, что препятствует проникновению ВИЧ в клетки. Соответственно, у инфицированных ВИЧ, принимающих статины, определяются более низкие титры РНК вируса и увеличение количества CD4+ Т-клеток [13]. При срав-

нительном ретроспективном когортном исследовании 166439 больных, инфицированных одновременно ВИЧ и HCV, с инфицированными только вирусом HCV, был выявлен более низкий риск любого острого повреждения печени в обеих группах для употреблявших статины по сравнению с не использующими данные препараты [77].

Влияние статинов на COVID-19

Проведенный в 2020 г. метаанализ 8990 больных COVID-19 показал значительное снижение риска тяжелого и смертельного течения болезни при использовании статинов по сравнению с не принимавшими их пациентами. Одним из механизмов данного эффекта может служить ингибирование статинами MYD88 (белка первичного ответа миелоидной дифференцировки, участвующего в развитии выраженного воспаления при COVID-19). Кроме того, статины повышают экспрессию ACE2, обеспечивая таким образом защитное влияние на поражение ткани легкого и сосудов [78]. Сходные результаты о снижении тяжести заболевания и смертности под влиянием статинов были получены в другом метаанализе 13981 больных COVID-19 [79]. В эксперименте было показано, что аторвастатин усиливает ацетилирование гистона H3 в промоторной области гена ACE2, усиливая экспрессию данного гена [80], что свидетельствует о протективном эффекте статинов в отношении тяжести инфекции, вызванной SARS-CoV-2, рецептором которого служит белок ACE2 [81], поскольку истощение этого белка вследствие связывания с вирусом препятствует защитной функции ACE в отношении сосудов. Это способствует прогрессированию патологии с индукцией гиперкоагуляции вследствие увеличения уровней фибриногена, IL-6 и тканевых факторов свертывания [82].

Результаты компьютерного моделирования показали, что статины могут оказывать непосредственное ингибирующее воздействие на основную протеазу (Mpro) SARS-CoV-2 [81]. Эффективность статинов в лечении COVID-19 связана с их антитромботическим эффектом. Они значительно снижают концентрацию D-димера, действуют на митоген-активируемые протеинкиназы и кальций, подавляя синтез тромбосана A2, за счет чего ингибируют цитозольную фосфолипазу A2 тромбоцитов. Кроме того, статины ослабляют активность 1, 2, 5 и 13 плазменных факторов свертывания крови, активируют экспрессию тромбомодулина (который ингибирует каскад коагуляции), что ведет к подавлению NF-κB [83].

Таким образом, помимо антитромботического действия, статины оказывают противовоспалительный эффект, что предотвращает развитие цитокинового шторма при COVID-19, который может быть обусловлен патологической активацией макрофагов [84]. Статины угнетают пролиферацию макрофагов [85]. Проведенный в 2021 г. метаанализ на 147824 пациентов с COVID-19 статистически значимо показал ассоциацию приема статинов с пониженным риском смертности от болезни [86]. Поскольку статины хорошо зарекомендовали себя для профилактики и комбинированной терапии COVID-19,

их можно использовать для улучшения свойств вакцины против SARS-CoV-2. Об этом свидетельствуют результаты использования симвастатина в качестве эффективного адьюванта для противогриппозной вакцины. Угнетая пренилирование белков, симвастатин способствовал лучшему удержанию антигена, его презентацию и активацию Т-лимфоцитов [87].

Экспериментальные исследования противовирусных свойств статинов

Подобно внутриклеточным бактериям, которые используют систему пренилирования эукариот для модификации активности и надлежащей внутриклеточной локализации своих белков, вирусам также свойственно пренилирование их субстратов. С помощью экспериментального моделирования *in silico* было подтверждено пренилирование белков, кодируемых цитомегаловирусом (белки IRL9, NS5A), герпесвирусами и ВИЧ-1 (Nef), аденовирусом (ADV) человека 1 (E1A), гриппа (PB2), парагриппа 3 (HN), вирусом африканской чумы свиней (L831), контактного моллюска (MC155R) [16]. Этим можно объяснить противовирусную эффективность статинов (Рисунок 2). Так, на клеточных линиях фибробластов и эндотелиоцитах аорты человека была продемонстрирована эффективность статинов для снижения титров цитомегаловируса HCMV [15]. В эксперименте показано, что симвастатин поддерживает жизнеспособность инфицированных вирусом гриппа А клеток и значительно уменьшает вирусную нагрузку. При этом в 2 раза снижается патологическая экспрессия провоспалительных цитокинов интерферона- γ , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α . Кроме того, симвастатин подавлял пренилирование Rab и RhoA и липидирование белка LC3, за счет чего подавлял репликацию вируса [14].

В исследованиях *in vitro* показано, что статины снижают продукцию вирусов Эбола в первичных макрофагах и клеточной линии гепатоцитов Huh7 за счет предотвращения процессинга гликопротеина и встраивания в вирусные частицы [19]. Кроме того, статины препятствуют проникновению вируса Эбола через клеточную стенку из-за обеднения мембран холестерином (который связывается с трансмембранным гликопротеином вируса) [88]. Липофильные статины могут подавлять образование частиц вируса Зика [20]. Показано, что ловастатин ингибирует репликацию вируса денге в моноцитах периферической крови человека [17]. В эксперименте на эндотелиальных пупочных клетках человека показано снижение экспрессии рецепторов к вирусу Коксаки и ADV под влиянием ловастатина (необходимые для проникновения в клетки хозяев), а также подавление репликации вируса Коксаки-3 под влиянием препарата [18].

На культурах клеток тонкой кишки человека была показана способность статинов оказывать значительное ингибирующее действие на репликацию ротавирусов, которая зависит от биосинтеза холестерина хозяевами [22]. Помимо снижения вирусной нагрузки ВИЧ за счет

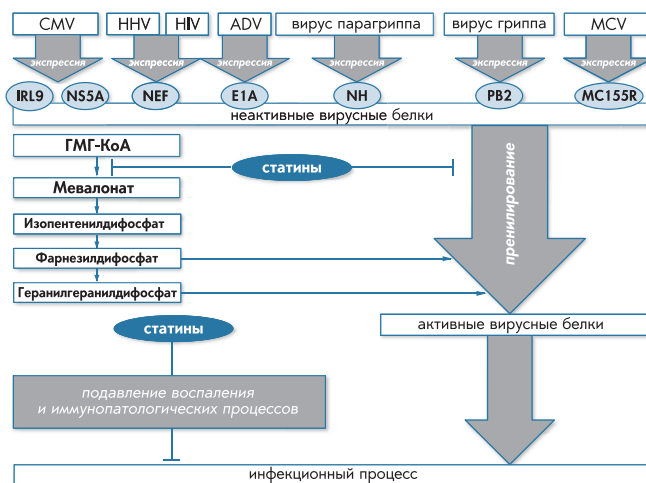


Рисунок 2. Механизм противовирусного действия статинов за счет влияния на мевалонатные пути

подавления слияния оболочки вируса с мембранами клеточных мишеней (путем подавления пренилирования Rho-белков) [89], выявлено плеiotропное противовирусное действие статинов в отношении вируса. В исследованиях *in vitro* на Т-хелперах, инфицированных ВИЧ, было показано, что аторвастатин снижал маркеры иммунной активации CD38, HLA-DR, Ki67, тем самым подавляя корецептор CCR-5 ВИЧ. При этом увеличивалось количество регуляторных Т-клеток (Treg) с повышением экспрессии Т-клеточного иммуноглобулина и ITIM домена, что усиливало супрессивную активность Treg. Кроме того, аторвастатин активировал p21 (известный также как *cip-1* или *waf-1*) в CD4 Т-лимфоцитах, тем самым делая их менее восприимчивыми к ВИЧ-1 [90]. Кроме того, статины уменьшают вероятность сердечно-сосудистых осложнений у ВИЧ-инфицированных [91].

На линии клеток HEp-2 было выявлено, что статины способны подавлять инфекцию RSV за счет угнетения пренилирования белков RhoA, которые необходимы для связывания с гликопротеином F вируса [23]. Лечение мышей, зараженных RSV, подавляло инфекцию и прогрессирующее снижение веса животных, вызванное вирусом. Ловастатин ингибировал также межклеточное слияние в культуре пораженных вирусом клеток HEp-2 [92]. На линии клеток HeLa показано также ингибирование синтеза РНК вируса полиомиелита (PV) симвастатином. Препарат способствовал образованию пузырьков на внутренних мембранах, которые не позволяли поддерживать синтез вирусной РНК [93].

Вирус гепатита D (HDV), который способствует хронизации гепатита В или переходу его в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, кодирует антигены S-HDAg и L-HDAg. Последний пренилируется и способствует эпителиально-мезенхимальному переходу за счет активации промотора Twist и TGF- β . Данный механизм объясняет протективный эффект статинов (поскольку они ингибируют пренилирование) в отношении развития индуциро-

ванной вирусами гепатоцеллюлярной карциномы [21]. На линии лимфобластоидных клеток, трансформированных вирусом EBV, было показано, что симвастатин ингибирует образование плотных скоплений и индуцирует апоптоз клеток. Данный эффект опосредован взаимодействием симвастатина с доменом LFA-1 (leukocyte function antigen 1). Симвастатин нарушает связывание латентного мембранного белка EBV с липидным слоем клеток, что приводит к подавлению активности NFκB и индукции апоптоза. В связи с этим введение симвастатина мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом с последующей инокуляцией лимфобластоидных клеток приводило к замедленному развитию EBV-индуцированных лимфом и увеличению выживаемости животных [94]. Таким образом, одним из механизмов противоопухолевого действия статинов является непосредственное влияние на метаболизм вирусов, вызывающих злокачественные новообразования (ЗНО). Данный аспект актуален в связи с тем, что от 12 до 15% всех ЗНО обусловлены вирусными инфекциями [95, 96], а также в связи с ролью в развитии новообразований РЭ [97], которые характеризуются эволюционным родством с экзогенными вирусами и возможностью их взаимопревращений [30].

Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Помимо противоопухолевой и собственно противовирусной активности, статины обладают способностью потенцировать действие антивирусных препаратов. У пациентов, принимающих статины, наблюдается более выраженный вирусологический ответ на терапию рибавирином и пэгинтерфероном по сравнению с контролем при лечении гепатита С [75, 98]. Усиление противовирусного действия пэгинтерферона различными статинами (за исключением правастатина) на HCV показано также в эксперименте на клеточной культуре [99]. Кроме того, статины усиливают действие антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных [91]. Статины не только потенцируют противовирусные препараты, но в комбинации с некоторыми препаратами (не применяемыми для лечения инфекций) приобретают выраженное ингибирующее действие на вирусы, сравнимое со специфическими лекарствами. Это было подтверждено в экспериментах на животных. У мышей, зараженных вирусом гриппа H5N1, H3N2 и H1N1 комбинация статинов с кофеином эффективно снижала повреждение легких и подавляла репликацию вирусов с той же эффективностью, что и осельтамивир и рибавирин [100]. Полученные результаты говорят о необходимости дальнейших разработок в данном направлении, поскольку комбинация статинов с определенными лекарствами может стать основой для изобретения новых комбинаций, обладающих выраженными противовирусными свойствами

В связи с эволюционной связью вирусов с РЭ [30], которые являются ключевыми индукторами канцерогенеза

[97] можно предположить, что подобно влиянию на противовирусные препараты, статины могли бы повышать эффективность противоопухолевой химиотерапии. Об этом свидетельствует проведенный в 2019 г. метаанализ 99297 больных раком легкого, среди которых выявлена выраженная ассоциация регулярного использования статинов с отсутствием рецидивов и лучшей выживаемостью на фоне проводимой химиотерапии [101]. Сходные данные получены в метаанализах 76851 пациентов с колоректальным раком [102], 75684 больных раком молочной железы в 2016 г. [103] и 20559 женщин – в 2019 г. [104]. На клеточных линиях одного из самых агрессивных и химиорезистентных ЗНО – злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов было обнаружено, что комбинация ловасататина с ингибитором фарнезилтрансферазы вызывала апоптоз и подавляла пролиферацию клеток, тогда как монотерапия ингибитором фарнезилтрансферазы оказалась неэффективной [105]. На клетках V79 китайского хомяка показана способность ловасататина усиливать генотоксичность доксорубицина за счет нековалентного связывания с ДНК, прилегающей к участкам связывания с доксорубицином [106]. Статины усиливали эффект ингибиторов MAPK на клетки рака поджелудочной железы, которые нуждаются в пути мевалоната для синтеза коэнзима Q и окислительно-восстановительного гомеостаза [107].

В отношении клеток агрессивного лейкоза НК-клеток (при котором средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет менее 2 месяцев) была выявлена способность флувастатина и аторвастатина повышать эффективность химиотерапии путем ингибирования киназного пути ERK MAP [108]. Показана способность статинов преодолевать химиорезистентность (связанную с гомеостазом холестерина) острого миелолейкоза [109], промиелоцитарного лейкоза к третиноину (транс-ретиноевой кислоте) [110]. На культуре клеток острого миелолейкоза симвастатин действовал синергетически с ингибитором MEK AZD6244, подавляя пролиферацию клеток значительно сильнее, чем монотерапия данным препаратом [111]. Симвастатин подавлял пролиферацию, выживание и адгезию опухолевых клеток хронического лимфолейкоза, а также потенцировал действие венетоклакса и ибрутиниба [112]. Помимо экспериментальных данных, в клиническом исследовании больных хроническим лимфолейкозом было достоверно подтверждено, что регулярный прием статинов усиливает эффект химиотерапии (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб) и повышает показатели выживаемости [113]. Исследование результатов лечения 408 больных хроническим миелолейкозом показало значительное усиление статинами противоопухолевого действия ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб) в отношении злокачественных клеток [114].

Заключение

Статины обладают противовирусным действием, что подтверждено в ряде клинических и экспериментальных

работ. Данный эффект связан как с ингибированием мевалонатного пути, так и с непосредственным взаимодействием статинов со специфическими молекулами, в том числе локусами ДНК. Противовирусное действие статинов усиливает его антиатеросклеротический эффект, так как вирусы инициируют и поддерживают развитие АС. Поскольку ретроэлементы эволюционно связаны с вирусами и сохраняют их свойства, сделано предположение об их роли в развитии АС, что является одним из механизмов их влияния на механизмы старения. В связи с этим статины могут быть рассмотрены в качестве ге-

ропротекторных лекарств, а их воздействие на ретроэлементы требует дальнейших экспериментальных исследований для возможной разработки комплексных препаратов. Подтверждением данного предположения являются данные о влиянии статинов на некодирующие РНК, основными источниками которых являются РЭ. Кроме того, статины ингибируют рост злокачественных новообразований и потенцируют действие противоопухолевых препаратов, что также может быть связано с их влиянием на ретроэлементы и вирусы, которые вовлечены в канцерогенез.

Литература

- Mullen P.J., Yu R., Longo J., Archer M.C., Penn L.Z. The interplay between cell signaling and the mevalonate pathway in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(11):718-731. DOI: 10.1038/nrc.2016.76
- Parihar S.P., Guler R., Brombacher F. Statins: a viable candidate for host-directed therapy against infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:104-117. DOI: 10.1038/s41577-018-0094-3
- Jia Y.J., Liu J., Han F.F., Wang Z.R., Gong L.L., Liu H., et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis risk: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2017;89(12):2196-2206. DOI: 10.1002/jmv.24858
- Wu Y.P., Sun D.D., Wang Y., Liu W., Yang J. *Herpes simplex virus type 1 and type 2 infection increases atherosclerosis risk: evidence based on a meta-analysis*. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2630865. DOI: 10.1155/2016/2630865
- Olubamwo O.O., Onyeka I.N., Miettola J., Kauhanen J., Tuomainen T.P. Hepatitis C as a risk factor for carotid atherosclerosis – a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36:249-260. DOI: 10.1111/cpf.12229
- Riveiro-Barciela M., Marcos-Fosch C., Martinez-Valle F., Bronte F., Orozco O., Sanz-Pérez I., et al. Naïve hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients are at risk of carotid atherosclerosis: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2021;27:5112-5125. DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5112
- Brito L.M.O., Brito H.O., Corrêa R.G.C.F., de Oliveira Neto C.P., Costa J.P., Monteiro S.C.M., et al. Human papillomavirus and coronary artery disease in climacteric women: is there an association? *Sci World J*. 2019;2019(1872536):1-6. DOI: 10.1155/2019/1872536
- Freiberg M.S., Chang C.C., Kuller L.H., Skanderson M., Lowy E., Kraemer K.L. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med*. 2013;173:614-622. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3728
- Vandermeer M.L., Thomas A.R., Kamimoto L., Reingold A., Gershman K., Meek J., et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis*. 2012;205:13-19. DOI: 10.1093/infdis/jir695
- Brassard P., Wu J.W., Ernst P., Dell’Aniello S., Smiechowski B., Suissa S. The effect of statins on influenza-like illness morbidity and mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:63-70. DOI: 10.1002/pds.4142
- Ma X., Sun D., Li C., Ying J., Yan Y. Statin use and virus-related cirrhosis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41:533-542. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.07.004
- Marrache M.K., Rockey D.C. Statins for treatment of chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37:200-207. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000716
- Gilbert C., Bergeron M., Methot S., Giguere J.F., Tremblay M.J. Statins could be used to control replication of some viruses, including HIV-1. *Viral Immunol*. 2005;18:474-489. DOI: 10.1089/vim.2005.18.474
- Mehrbod P., Hair-Bejo M., Ibrahim T.A.T., Omar A.R., Zowalaty M.E., Ajdari Z., et al. Simvastatin modulates cellular components in influenza A virus-infected cells. *Int J Mol Med*. 2014;34:61-73. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1761
- Ponroy N., Taveira A., Mueller N.J., Millard A. Statins demonstrate a broad anti-cytomegalovirus activity *in vitro* in ganciclovir-susceptible and resistant strains. *J Med Virol*. 2015;87:141-153. DOI: 10.1002/jmv.23998
- Marakasova E.S., Eisenhaber B., Maurer-Stroh S., Eisenhaber F., Baranova A. Prenylation of viral proteins by enzymes of the host: virus-driven rationale for therapy with statins and FT/GGT1 inhibitors. *Bioessays*. 2017;39(10). DOI: 10.1002/bies.201700014
- Rothwell C., Lebreton A., Ng C.Y., Lim J.Y.H., Liu W., Vasudevan S., et al. Cholesterol biosynthesis modulation regulates dengue viral replication. *Virology*. 2009;389:8-19. DOI: 10.1016/j.virol.2009.03.025
- Werner B., Dittmann S., Funke C., Uberla K., Piper C., Niehaus K., et al. Effect of lovastatin on coxsackievirus B3 infection in human endothelial cells. *Inflamm Res*. 2014;63:267-276. DOI: 10.1007/s00011-013-0695-z
- Shrivastava-Ranjan P., Flint M., Bergeron E., McElroy A.K., Chatterjee P., Albarino C.G., et al. Statins suppress Ebola virus infectivity by interfering with glycoprotein processing. *mBio*. 2018;9(3):e00660-18. DOI: 10.1128/mBio.00660-18
- Espano E., Nam J.H., Song E.J., Song D., Lee C.K., Kim J.K. Lipophilic statins inhibit Zika virus production

- in Vero cells. *Sci Rep.* 2019;9:11461. DOI: 10.1038/s41598-019-47956-1
21. Liang Y.J., Sun C.P., Hsu Y.C., Chen Y.W., Wang I.A., et al. Statin inhibits large hepatitis delta antigen-Smad3-twist-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and hepatitis D virus secretion. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):65. DOI: 10.1186/s12929-020-00659-6
 22. Ding S., Yu B., van Vuuren A.J. Statins significantly repress rotavirus replication through downregulation of cholesterol synthesis. *Gut Microbes.* 2021;13:1955643. DOI: 10.1080/19490976.2021.1955643
 23. Malhi M., Norris M.J., Duan W., Moraes T.J., Maynes J.T. Statin-mediated disruption of Rho GTPase prenylation and activity inhibits respiratory syncytial virus infection. *Commun Biol.* 2021;4:1239. DOI: 10.1038/s42003-021-02754-2
 24. Wong R.W., Rabie A.B.M. Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005;43(1):46-50. DOI: 10.1016/j.bjoms.2004.08.014
 25. Chen C.B., Chen J., Wang J., Zhu Y.Y., Shi J.H. Combined spectroscopic and molecular docking approach to probing binding interactions between lovastatin and calf thymus DNA. *Luminescence.* 2015;30(7):1004-1010. DOI: 10.1002/bio.2851
 26. Barreto G.E., Gonzalez J., Reiner Z., Jamialahmadi T., Echeverria V., Ashraf G.M., et al. *In silico* interactions of statins with cell death-inducing DNA fragmentation factor-like effector A (CIDEA). *Chem Biol Interact.* 2021;345:109528. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109528
 27. Pammer J., Reinisch C., Kaun C., Tschachler E., Wojta J. Inhibitors of differentiation/DNA binding proteins Id1 and Id3 are regulated by statins in endothelial cells. *Endothelium.* 2004;11(3-4):175-180. DOI: 10.1080/10623320490512192
 28. Allen S.C., Mamotte C.D.S. Pleiotropic and adverse effects of statins – do epigenetics play a role. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(2):319-326. DOI: 10.1124/jpet.117.242081
 29. Cerda A., Hirata M.H., Hirata R.D.C. Molecular mechanisms underlying statin effects on genes involved in the reverse cholesterol transport. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012;27:101-111. DOI: 10.1515/dmdi-2012-0007
 30. Mustafin R.N. Hypothesis of the origin of viruses from transposons. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2018;33(4):223-232. DOI: 10.3103/S0891416818040067
 31. Hueso M., Cruzado J.M., Torras J., Navarro E. *ALU*minating the path of atherosclerosis progression: chaos theory suggests a role for *Alu* repeats in the development of atherosclerotic vascular disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1734. DOI: 10.3390/ijms19061734
 32. Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech Ageing Dev.* 2018;174:30-46. DOI: 10.1016/j.mad.2018.02.002
 33. Laderoute M. The paradigm of immunosenescence in atherosclerosis-cardiovascular disease (ASCVD). *Discov Med.* 2020;29(156):41-51. PMID: 32598862.
 34. Szekanecz Z., Kerekes G., Vegh E., Kardos Z., Barath Z., Tamasi L., et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: how it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):756-769. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.03.014
 35. Li G.M., Zhao J., Li B., Zhang X.F., Ma J.X., Ma X.L., et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):215-225. DOI: 10.1066/j.autrev.2017.10.013
 36. Autio A., Nevalainen T., Mishra B.H., Jylha M., Flinck H., Hurme M. Effect of aging on the transcriptomic changes associated with the expression of the HERV-K (HML-2) provirus at 1q22. *Immun Ageing.* 2020;17:11. DOI: 10.1186/s12979-020-00182-0
 37. Feng E., Balint E., Poznanski S.M., Ashkar A.A., Loeb M. Aging and interferons: impacts on inflammation and viral disease outcomes. *Cells.* 2021;10(3):708. DOI: 10.3390/cells10030708
 38. Turner R.M., Pirmohamed M. Statin-related myotoxicity: a comprehensive review of pharmacokinetic, pharmacogenomic and muscle components. *J Clin Med.* 2019;9:22. DOI: 10.3390/jcm9010022
 39. Guan Z.W., Wu K.R., Li R., Yin Y., Li X.L., Zhang S.F., et al. Pharmacogenetics of statins treatment: efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44:858-867. DOI: 10.1111/jcpt.13025
 40. Licata A., Giammanco A., Minissale M.G., Pagano S., Petta S., Averna M. Liver and statins: a critical appraisal of the evidence. *Curr Med Chem.* 2018;25(42):5835-5846. DOI: 10.2174/0929867325666180327095441
 41. Pek S.L., Tavintharan S., Woon K., Lin L., Ong C.N., Lim S.C., et al. MicroRNAs as biomarkers of hepatotoxicity in a randomized placebo-controlled study of simvastatin and ubiquinol supplementation. *Exp Biol Med.* (Maywood). 2016;241(3):317-330. DOI: 10.1177/1535370215605588
 42. Phulukdaree A., Moodley D., Khan S., Chuturgoon A.A. Atorvastatin increases miR-124a expression: a mechanism of Gamt modulation in liver cells. *J Cell Biochem.* 2015;116(11):2620-2627. DOI: 10.1002/jcb.25209
 43. Shi M.Y., Bang I.H., Han C.Y., Lee D.H., Park B.H., Bae E.J. Statin suppresses sirtuin 6 through miR-495, increasing FoxO1-dependent hepatic gluconeogenesis. *Theranostics.* 2020;10:11416-11427. DOI: 10.7150/thno.49770
 44. Peretz A., Azrad M., Blum A. Influenza virus and atherosclerosis. *QJM.* 2019;112(10):749-755. DOI: 10.1093/qjmed/hcy305
 45. Melnick J.L., Adam E., Debakey M.E. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 1993;14:30-38. PMID: 8131785.
 46. Zhou Y.F., Leon M.B., Waclawiw M.A., Popma J.J., Yu Z.X., Finkel T. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med.* 1996;335:624-630. DOI: 10.1056/NEJM199608293350903
 47. Al-Ghamdi A. Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis. *Pak J Pharm Sci.* 2012;25(1):89-97. PMID: 22186314.
 48. Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R., Guerrero B., Lonnard A., Ruggiero L., et al. Chronic HCV infection is a risk for atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis.* 2012;221:496-550. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051
 49. Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J., Hu K., Lewis A., Reynolds G.M., et al. Hepatitis C virus infects the

- endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142(3):634-643. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.028
50. Munoz-Hernandez R., Ampuero J., Millan R., Gil-Gomez A., Rojas A., Macher H.C., et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral agents improves endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis: HEPICAR study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(8):e00203. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000203
 51. Yamanashi H., Koyamatsu J., Nagayoshi M., Shimizu Y., Kawashiri S.Y., Kondo H., et al. Human T-Cell leukemia virus-1 infection is associated with atherosclerosis as measured by carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling older people. *Clin Infect Dis*. 2018;67(2):291-294. DOI: 10.1093/cid/ciy168
 52. Kuo H.K., Fujise K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the national health and nutrition survey, 2003 to 2006. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):2001-2006. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.038
 53. Lawson J.S., Glenn W.K., Tran D.D., Ngan C.C., Dufloy J.A., et al. Identification of human papilloma viruses in atheromatous coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2(17):1-6. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00017
 54. Menghini R., Stohr R., Federici M. MicroRNAs in vascular aging and atherosclerosis. *Ageing Res Rev*. 2014;17:68-78. DOI: 10.1016/j.arr.2014.03.005
 55. de Yebenes V.G., Briones A.M., Martos-Folgado I., Mur S.M., Oller J., Bilal F., et al. Aging-associated miR-217 aggravates atherosclerosis and promotes cardiovascular dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(10):2408-2424. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314333
 56. Wei G., Qin S., Li W., Chen L., Ma F. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2016;13:1155-1160. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767
 57. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959-976. DOI: 10.1261/rna.044560.114
 58. Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J., Zhuo X., Ramsay L.A., Bourque G., et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003470. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003470
 59. Lu X., Sachs F., Ramsay L., Jacques P.E., Goke J., Bourque G., et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol*. 2014;21:423-425. DOI: 10.1038/nsmb.2799
 60. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev Cell*. 2018;46(20):132-134. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
 61. Chi J.S., Li J.Z., Jia J.J., Zhang T., Liu X.M., Yi L. Long non-coding RNA ANRIL in gene regulation and its duality in atherosclerosis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;7(6):816-822. DOI: 10.1007/s11596-017-1812-y
 62. Holdt L.M., Hoffmann S., Sass K., Langenberger D., Scholz M., Krohn K., et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet*. 2013;9(7):e1003588. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003588
 63. Sun C., Fu Y., Gu X., Xi X., Peng X., Wang C., et al. Macrophage-enriched lncRNA RAPIA: a novel therapeutic target for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(6):1464-1478. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313749
 64. Tang T.T., Wang B.Q. Clinical significance of lncRNA-AWPPH in coronary artery diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(22):11747-11751. DOI: 10.26355/eurrev_202011_23826
 65. Mitchel K., Theusch E., Cubitt C., Dosé A.C., Stevens K., Naidoo D., et al. RP1-13D10.2 is a novel modulator of statin-induced changes in cholesterol. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:223-230. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001274
 66. Su J., Fang M., Tian B., Luo J., Jin C., Wang X., et al. Atorvastatin protects cardiac progenitor cells from hypoxia-induced cell growth inhibition via MEG3/miR-22/HMGB1 pathway. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2018;50:1257-1265. DOI: 10.1093/abbs/gmy133
 67. Paez I., Prado Y., Ubilla C.G., Zambrano T., Salazar L.A. Atorvastatin increases the expression of long non-coding RNAs ARSR and CHROME in hypercholesterolemic patients: a pilot study. *Pharmaceuticals*. 2020;13:382. DOI: 10.3390/ph13110382
 68. Li C., Hu Z., Zhang W., Yu J., Yang Y., Xu Z., et al. Regulation of cholesterol homeostasis by a novel long non-coding RNA LASER. *Sci Rep*. 2019;9:7693-7705. DOI: 10.1038/s41598-019-44195-2
 69. Huang P., Wang L., Li Q., Tian X., Xu J., Xu J., et al. Atorvastatin enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells-derived exosomes in acute myocardial infarction via up-regulating long non-coding RNA H19. *Cardiovasc Res*. 2019;116:353-367. DOI: 10.1093/cvr/cvz139
 70. Wu L.M., Wu S.G., Chen F., Wu Q., Wu C.M., Kang C.M., et al. Atorvastatin inhibits pyroptosis through the lncRNA NEXN-AS1/NEXN pathway in human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2020;293:26-34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.033
 71. Josipovic I., Pflüger B., Fork C., Vasconez A.E., Oo J.A., Hitzel J., et al. Long noncoding RNA LISPR1 is required for S1P signaling and endothelial cell function. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;116:57-68. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.01.015
 72. Leisegang M.S., Bibli S.-I., Günther S., Pflüger-Müller B., Oo J., Höper C., et al. Pleiotropic effects of laminar flow and statins depend on the Krüppel-like factor-induced lncRNA MANTIS. *Eur Heart J*. 2019;40:2523-2533. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz393
 73. Atamna A., Babitch T., Bracha M., Sorek N., Haim B.Z., Elis A., et al. Statins and outcomes of hospitalized patients with laboratory-confirmed 2017-2018 influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:2341-2348. DOI: 10.1007/s10096-019-03684-y
 74. Rzuq F., Alahdab F., Olyae M. Statins and hepatitis C virus infection: an old therapy with new scope. *Am J Med Sci*. 2014;348:426-430. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000291
 75. Butt A.A., Yan P., Bonilla H., Abou-Samra A.B.,

- Shaikh O.S., Simon T.G., et al. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: results from ERCHIVES. *Hepatology*. 2015;62:365-374. DOI: 10.1002/hep.27835
76. Li X., Sheng L., Liu L., Hu Y., Chen Y., Lou L. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:98. DOI: 10.1186/s12876-020-01222-1
 77. Sutton S.S., Magagnoli J., Cummings T.H., Hardin J.W. Association between statin use, intensity and acute liver injury in human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and uninfected US veterans. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:103-112. DOI: 10.1007/s40256-020-00404-2
 78. Kow C.S., Hasan S.S. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;134:153-155. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004
 79. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X., Shen L., Zhao Y.C., Yuan Y., et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32:176-187. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655
 80. Tikoo K., Patel G., Kumar S., Karpe P.A., Sanghavi M., Malek V., et al. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochem Pharmacol*. 2015;93:343-351. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.11013
 81. Reiner Z., Hatamipour M., Banach M., Pirro M., Al-Rasadi K., Jamialahmadi T., et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16:490-496. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655
 82. Qi X., Keith K.A., Huang J.H. COVID-19 and stroke: a review. *Brain Hemorrhages*. 2020;2:76-83. DOI: 10.1016/j.hest.2020.11.001
 83. Ferrari F., Martins V.M., Teixeira M., Santos R.D., Stein R. COVID-19 and thromboinflammation: is there a role for statins. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2518. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2518
 84. Soy M., Atagunduz P., Atagunduz I., Sucak G.T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021;41:7-18. DOI: 10.1007/s00296-020-04636-y
 85. Hardtner C., Kornemann J., Krebs K., Ehlert C.A., Jander A., Zou J., Pieterman E.J., et al. Inhibition of macrophage proliferation dominates plaque regression in response to cholesterol lowering. *Basic Res Cardiol*. 2020;115:78. DOI: 10.1007/s00395-020-00838-4
 86. Diaz-Arocutipa C., Melgar-Talavera B., Alvarado-Yarasca A., Saravia-Barta M.M., Cazorla P., Belzusarri I., Hernandez A.V. Statins reduce mortality in patients with COVID-19: an updated meta-analysis of 147824 patients. *Int J Infect Dis*. 2021;110:374-81. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.08.004
 87. Xia Y., Xie Y., Yu Z., Xiao H., Jiang G., Zhou X., et al. The mevalonate pathway is a druggable target for vaccine adjuvant discovery. *Cell*. 2018;175:1059-1073. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.070
 88. Lee J., Kreutzberger A.J.B., Odongo L., Nelson E.A., Nyenhuis D.A., Kiessling V., et al. Ebola virus glycoprotein interacts with cholesterol to enhance membrane fusion and cell entry. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28:181-189. DOI: 10.1038/s41594-020-00548-4
 89. del Real G., Jimenez-Branda S., Mira E., Lacalle R.A., Lucas P., Gomez-Mouton C., et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med*. 2004;200(4):541-547. DOI: 10.1084/jem.20040061
 90. Elahi S., Weiss R.H., Merani S. Atorvastatin restricts HIV replication in CD4+ T cells by upregulation of p21. *AIDS*. 2016;30(2):171-183. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000917
 91. Goody P.R., Jansen F., Nickenig G. Of vesicles and viruses: why statins are good for HIV patients. *Circ Res*. 2019;125:821-823. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315908
 92. Gower T.L., Graham B.S. Antiviral activity of lovastatin against respiratory syncytial virus *in vivo* and *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1231-1237. DOI: 10.1128/AAC.45.4.1231-1237.2001
 93. Liu S., Rodriguez A.V., Tosteson M.T. Role of simvastatin and methyl-beta-cyclodextrin [corrected] on inhibition of poliovirus infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;347:51-59. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.06.107
 94. Katano H., Pesnicak L., Cohen J.I. Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV) transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4960-4965. DOI: 10.1073/pnas.0305149101
 95. Gaglia M.M., Munger K. More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses. *Curr Opin Virol*. 2018;32:48-59. DOI: 10.1016/j.coviro.2018.09.003
 96. He G., Ding J., Zhang Y., Cai M., Yang J., Cho W.C., et al. microRNA-21: a key modulator in oncogenic viral infections. *RNA Biol*. 2021;22:1-9. DOI: 10.1080/15476286.211880756
 97. Mustafin R.N. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: a review. *Journal of modern oncology*. 2021;23(4):666-673. Russian. (Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. Современная онкология. 2021;23(4):666-673.) DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199
 98. Harrison S.A., Rossaro L., Hu K.Q., Patel K., Tillmann H., Dhaliwal S., et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology*. 2010;52:864-874. DOI: 10.1002/hep.23787
 99. Ikeda M., Kato N. Life style-related diseases of the digestive system: cell culture system for the screening of anti-hepatitis C virus (HCV) reagents: suppression of HCV replication by statins and synergistic action with interferon. *J Pharmacol Sci*. 2007;105:145-150. DOI: 10.1254/jphs.fm0070050
 100. Liu Z., Guo Z., Wang G., Zhang D., He H., Li G., et al. Evaluation of the efficacy and safety of a statin/caffeine combination against H5N1, H3N2 and H1N1 virus infection in BALB/c mice. *Eur J Pharm Sci*. 2009;38:215-223. DOI: 10.1016/j.ejps.2009.07.004
 101. Chen Y., Li X., Zhang R., Xia Y., Shao Z., Mei Z. Effects of statin exposure and lung cancer survival: a meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res*. 2019;141:357-365. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.016

102. Ling Y., Yang L., Huang H., Hu X., Zhao C., Huang H., et al. Prognostic significance of statin use in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(25):e908. DOI: 0.1097/MD.0000000000000908
103. Manthravadi S., Shrestha A., Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;139(6):1281-1288. DOI: 10.1002/ijc.30185
104. Borgqujst S., Broberg P., Tojjar J., Olsson H. Statin use and breast cancer survival – a Swedish nationwide study. *BMC Cancer*. 2019;19:54. DOI: 10.1186/s12885-018-5263-z
105. Wojtkowiak J.W., Fouad F., LaLonde D.T., Kleinman M.D., Gibbs R.A., Reiners Jr J.J., et al. Induction of apoptosis in neurofibromatosis type 1 malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines by a combination of novel farnesyl transferase inhibitors and lovastatin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):1-11. DOI: 10.1124/jpet.107.135830
106. Snyder R.D. Lovastatin enhances the genotoxicity of doxorubicin in Chinese hamster V79 cells via noncovalent DNA binding. *Drug Chem Toxicol*. 2009;32(1):17-20. DOI: 10.1080/01480540802433948
107. Cordes T., Metallo C.M. Statins limit coenzyme Q synthesis and metabolically synergize with MEK inhibition in pancreatic tumors. *Cancer Res*. 2020;80(2):151-152. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3415
108. Henslee A.B., Steele T.A. Combination statin and chemotherapy inhibits proliferation and cytotoxicity of an aggressive natural killer cell leukemia. *Biomark Res*. 2018;6:26. DOI: 10.1186/s40364-018-0140-0
109. Kros J., Bordeleau M.E., Moison C., MacRae T., Boivin I., Mayotte N., et al. Vesicular trafficking is a key determinant of the statin response in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(2):509-514. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006047
110. Tomiyama N., Matzno S., Kitada C., Nishiguchi E., Okamura N., Matsuyama K. The possibility of simvastatin as a chemotherapeutic agent for all-trans retinoic acid-resistant promyelocytic leukemia. *Biol Pharm Bull*. 2008;31(3):369-374. DOI: 10.1248/bpb.31.369
111. Jang J., Lee J., Jang J.H., Jung C.W., Park S. Anti-leukemic effects of simvastatin on NRAS^{G12D} mutant acute myeloid leukemia cells. *Mol Biol Rep*. 2019;46(6):5859-5866. DOI: 10.1007/s11033-019-05019-8
112. Gimenez N., Tripathi R., Giro A., Rosich L., Lopez-Guerra M., Lopez-Oreja I., et al. Systems biology drug screening identifies statins as enhancers of current therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Sci Rep*. 2020;10(1):22153. DOI: 10.1038/s41598-020-78315-0
113. Chae Y.K., Trinh L., Jain P., Wang X., Rozovski U., Wierda W.G., Keating M.J., et al. Statin and aspirin use is associated with improved outcome of FCR therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(9):1424-1426. DOI: 10.1182/blood-2013-07-517102
114. Jang H.J., Woo Y.M., Naka K., Park J.H., Han H.J., Kim H.J., et al. Statins enhance the molecular response in chronic myeloid leukemia when combined with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5543. DOI: 10.3390/cancers13215543