УДК 614.1/.27+31+616.12-008.64-036.12-06+611.018.74+616-008.9-085+612.015.32

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

© *Кристина Александровна Лосева*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Кристина Александровна Лосева — клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kristina03lsv@gmail.com

Поступила: 05.05.2021 ***Одобрена: 05.06.2021*** ***Принята к печати: 21.06.2021***

РЕЗЮМЕ. Статины активно внедряются в клиническую практику, поскольку позволяют существенно снизить риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре рассмотрены механизмы действия статинов, их гиполипидемические и плейотропные эффекты, пути воздействия на функциональное состояние эндотелия. Использование статинов в комплексной терапии кардиоваскулярной патологии позволит замедлить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, значительно улучшить прогноз и качество жизни кардиологических пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: статины; эндотелиальная дисфункция; гиполипидемические эффекты статинов; плейотропные эффекты статинов.

THE IMPACT OF STATINS ON THE STATE OF THE ENDOTHELIUM

© *Kristina A. Loseva*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Kristina A. Loseva — Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman. E-mail: kristina03lsv@gmail.com

Received: 05.05.2021 ***Revised: 05.06.2021*** ***Accepted: 21.06.2021***

SUMMARY. Statins are being actively introduced into clinical use, since they represent an opportunity to reduce the risk of development and progression of cardiovascular diseases. Mechanisms of action of statins, their hypolipidemic and pleiotropic effects, routes of exposure to the functional state of the endothelium have been discussed. The use of statins in combination therapy of cardiovascular diseases is able to slow down the progression of cardiovascular diseases.

KEY WORDS: statins; endothelial dysfunction; hypolipidemic effects of statins; pleiotropic effects of statins.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одними из самых востребованных препаратов, широко применяемых в современной медицине, являются статины. Внедрение в клиническую практику статинов позволяет существенно замедлить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, улучшить прогноз кардиологических пациентов, повысить качество их жизни. Интерес к статинам обусловлен не только за счет оказываемых гиполипидемических механизмов, но и за счет их плейотропных (негиполипидемических) эффектов.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СТАТИНАХ

Первый ингибитор биосинтеза холестерина был получен из экстрактов грибов *Penicillium citrinum* в 1976 году: полученное вещество ML-236B, позже названное компактином, или мевастатином, является конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (HMG CoA) редуктазы — фермента,

активирующего синтез холестерина [32]. На современном этапе в зависимости от способа получения выделяют природные, полусинтетические и синтетические статины. Природные статины (ловастатин, правастатин) получают из разных видов нитчатых грибов. Так, например, ловастатин продуцируется штаммами *Aspergillus terreus*. Полусинтетические статины (симвастатин) синтезируют путем химической модификации боковой цепи ловастатина. Синтетические статины, такие как аторвастатин, церивастатин, розувастатин, флувастатин и питавастатин, полностью получают синтетическим путем [25]. По способности проникать через клеточные мембраны выделяют липофильные и гидрофильные статины. Механизм действия липофильных статинов (ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и питавастатин) заключается в пассивном диффундировании как в гепатоциты, так и в другие клетки тканей. Гидрофильные статины (розувастатин и правастатин) более гепатоселективные, поскольку проникают в гепатоциты путем активного транспорта за счет пептида, транспортирующего органические анионы (organic anion transporting polypeptide — OATP) [11].

Основным показанием к назначению статинов является дислипидемия, служащая предиктором развития и прогрессирования атеросклероза. Регулируя липидный профиль плазмы крови, статины способствуют снижению общего холестерина и холестерина в ЛПНП (липопротеинах низкой плотности), некоторому повышению уровня холестерина в ЛПВП (липопротеинах высокой плотности), а также снижению уровня триглицеридов [9].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ

Наиболее интенсивно синтез холестерина происходит в гепатоцитах, где реакция превращения ацетил-коэнзима А (КоА) в мевалоновую кислоту, промежуточный метаболит синтеза холестерина, катализирует гидрокси-метилглютарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) [29]. Принцип действия статинов заключается в ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы путем связывания с рецептором коэнзима А, куда прикрепляется ГМГ-КоА-ре-

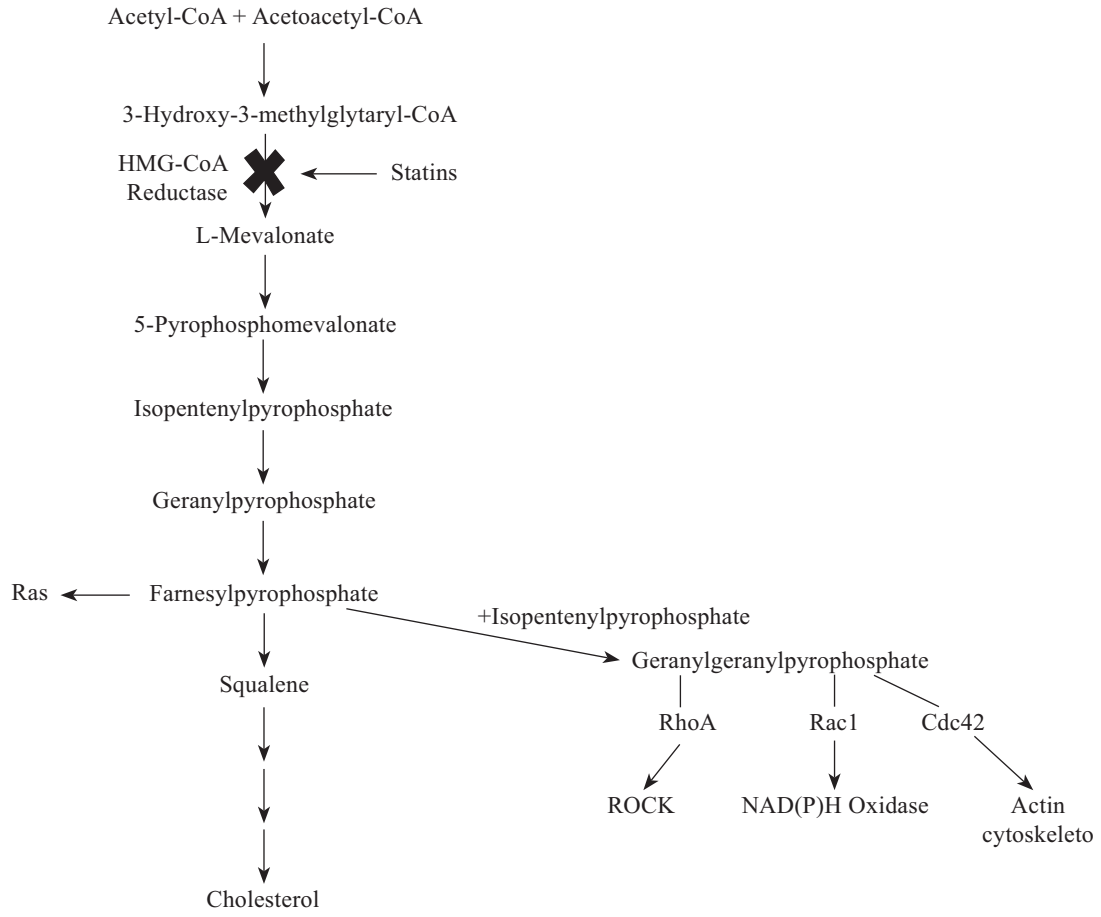


Рис. 1. Механизм действия статинов [26]

дуктаза. Молекулы статинов, взаимодействуя с активным центром ГМГ-КоА-редуктазы, изменяют конформацию фермента за счет сходства структуры ГМГ-КоА-редуктазы с лактоновым кольцом статинов. В результате снижается уровень внутриклеточного холестерина, а также компенсаторно повышается активность рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и, как следствие, ускорение катаболизма холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [14]. На рисунке 1 представлена схема действия статинов [26].

Помимо гиполипидемических статины оказывают нелипидные (плейотропные или дополнительные) эффекты, за счет которых достигается положительное влияние на прогноз кардиологических пациентов. В настоящее время описано не менее десятка плейотропных (от греч. pleio — множественный и tropos — действие) эффектов статинов: влияние на эндотелий, антитромботический, антипролиферативный, противовоспалительный, антиаритмический, регресс гипертрофии левого желудочка, тенденция к снижению онкогенности, предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых изменений, иммунодепрессивный, предотвращение остеопороза, переломов костей, снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней [2].

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Изучением роли эндотелия занимались и занимаются исследователи практически во всем мире, в том числе и в России [2–4, 6, 8, 13, 20, 23]. Особо следует отметить, что одними из первых обратили внимание на ключевую роль эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний российские (советские) ученые Боткинской научной школы [7]. Интерес к эндотелию обусловлен выполнением таких важных функций, как регуляция сосудистого тонуса, контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе, регуляция адгезии лейкоцитов, участие в воспалительных процессах, а также регуляция ангиогенеза [10]. Нарушение функционального состояния эндотелия является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Немедикаментозные и фармакологические способы воздействия на дисфункциональный эндотелий позволяют предотвратить развитие и прогрессирование различных кардиоваскулярных патологий [5].

Воздействие статинов на функциональное состояние эндотелия, являющееся, пожалуй, наиболее важным из плейотропных эффектов, осуществляется за счет блокировки синтеза промежуточных изопреноидов, таких как фарнезилпирофосфат (FPP) и геранилгеранилпирофосфат (GGPP). FPP и GGPP опосредуют посттрансляционную модификацию Rho ГТФаз, клеточных сигнальных G-белков, таких как RhoA, Rac1, Cdc42, регулирующих пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реорганизацию цитоскелета [26]. Активация Rho ГТФаз способствует последующему их воздействию на актиновые микрофиламенты — филоподии, ламелоподии и сократительные актомиозоновые волокна (т.е. стрессовые волокна), ответственные за сокращение гладкомышечных и эндотелиальных клеток [28].

Активированный RhoA, перемещаясь к наружной мембране клетки, активирует Rho-киназу (RhoK, ROCK), относящуюся к семейству серин/треониновых протеинкиназ. ROCK способствует усилению сократительного ответа за счет активации поступления Ca^{2+} в гладкомышечные и эндотелиальные клетки, повышения активности потенциал-управляемых Ca^{2+}-каналов и неселективных ионных каналов [12]. Статины, регулируя процесс активации Rho ГТФаз и ROCK, ингибируют сокращение гладкомышечных и эндотелиальных клеток, тем самым осуществляя сосудорасширяющий эффект. Влияние статинов на повышение продукции NO, эндотелиального релаксирующего фактора, осуществляется путем инактивации каскада Rho/ROCK, который подавляет экспрессию и активность eNOS, тем самым снижая продукцию оксида азота [29]. Ингибируя ROCK, статины снижают активность аргиназы-2, фермента, конкурирующего с eNOS за L-аргинин [27]. В исследованиях S. Ryoo и соавт. (2011) продемонстрировано влияние статинов на активность аргиназы-2: предварительная инкубация эндотелиальных клеток аорты человека (HAEC) с ловастатином или с симвастатином (в концентрации 10 мкМ в течение трех минут) приводила к инактивации аргиназы в эндотелиоцитах, стимулированной окисленным ЛПНП (OxLDL) — данный эффект опосредуется за счет ингибирования HMG-CoA редуктазы и последующего ограничения активации RhoA [27]. Влияние статинов на активность аргиназы-2 обусловлено также ингибированием экспрессии лектин-подобного рецептора-1 окисленного липопротеина низкой

плотности (LOX-1) и захвата окисленного липопротеина низкой плотности (ox-LDL) эндотелиальными клетками, что доказано в работе D.Y. Li и соавт. [22]. В данном исследовании эндотелиальные клетки аорты человека предварительно обрабатывали симвастатином или аторвастатином (1 и 10 мкМ), а затем подвергали воздействию ox-LDL в течение 24 часов. Было обнаружено, что два разных статина, таких как симвастатин и аторвастатин, снижали экспрессию LOX-1, индуцированную ox-LDL, ингибировали захват ox-LDL в эндотелиальных клетках, при этом действие высоких концентраций (10 мкМ) этих статинов было более эффективным, чем действие низких концентраций (1 мкМ) [22].

Влияние статинов на эндотелиальную функцию обусловлено также ингибированием кавеолина-1. Кавеолин-1 — это мембранный белок, участвующий в регуляции активности различных ферментов, в том числе eNOS. Связываясь с eNOS, кавеолин удерживает фермент в неактивном состоянии. За счет внешней стимуляции eNOS диссоциирует от кавеолина, связывается с кальцием/кальмодулином или белком теплового шока 90, за счет чего активируется и увеличивает продукцию NO [33]. В опытах на крысах лечение розувастатином (10 мг/кг в день) в течение 8 недель приводило к снижению экспрессии белка кавеолина-1 в эндотелиальных клетках аорты, что обеспечивало повышение фосфорилирования eNOS без изменений экспрессии eNOS в эндотелии [33].

Ингибирование статинами RhoA и Rho-киназы приводит к повышению активности протеинкиназы Akt, оказывающей активирующее воздействие на eNOS по сайту Ser-1177 [36]. Статины, посредством активации серин/треонинкиназы Akt, участвующей в ангиогенезе, способствуют повышению уровней циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (EPC), осуществляют их дифференцировку и мобилизацию к месту вновь формирующихся кровеносных сосудов [19]. В исследовании Y. Kureishi и соавт. (2000) введение кроликам симвастатина в дозе 0,1 мг/кг в течение 40 дней после резекции бедренной артерии способствовало образованию коллатеральных сосудов в ишемизированных конечностях за счет активации протеинкиназы Akt в эндотелиальных клетках [21]. M. Vasa и соавт. (2001) в своей работе подсчитывали концентрацию EPC до и после лечения аторвастатином у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) [34]. В результате 4-недельного курса лечения аторвастатином в дозе 40 мг выявлено не только троекратное повышение концентрации EPC, но и усиление их миграционной способности [34]. В ходе исследования A.O. Spiel и соавт. (2008) выявлено значительное увеличение уровня циркулирующих EPC (в 1,9–3,5 раза) на фоне лечения статинами здоровых добровольцев мужского пола, получавших три курса лечения, состоящего из пятидневного приема очень высоких доз симвастатина (80 мг/день), высоких доз розувастатина (40 мг/день) и плацебо [30].

Восстановление функционального состояния эндотелия обусловлено и регулирующим влиянием ингибиторов HMG-CoA редуктазы на процессы свертывания крови. Например, действие статинов направлено на снижение активации и агрегации тромбоцитов, что наблюдается при гиперхолестеринемии. Показано, что аторвастатин и симвастатин снижают индуцированный коллагеном синтез тромбоксана A2 и агрегацию тромбоцитов [24]. Статины регулируют экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и активатора плазминогена тканевого типа (tPA) в гладких мышцах сосудов (SMC) и эндотелиальных (EC) клетках человека. Функционирование активатора плазминогена тканевого типа (tPA), участвующего в протеолитической деградации белков эндотелиальных клеток, зависит от ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). В нормальных физиологических условиях PAI-1 контролирует протеолитическую активность tPA и таким образом поддерживает гемостаз ткани [16]. В исследовании T. Bourcier и соавт. (2000) симвастатин снижал уровни PAI-1, высвобождаемого из SMC и EC, стимулированных фактором роста тромбоцитов или трансформирующим фактором роста бета, при этом уровень tPA, секретируемого эндотелиальными клетками, увеличился в 2 раза в ответ на те же концентрации симвастатина, ингибирующие высвобождение PAI-1 [15].

Улучшение функционального состояния эндотелия обусловлено антиоксидантным действием статинов. Доказано, что ингибирование оксидативного стресса достигается не только путем снижения уровня ЛПНП. Подавление экспрессии рецептора ангиотензина (AT1), ингибирование Rac1-опосредованной активности NADH-оксидазы способствует снижению образования активных форм кислорода, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции [26]. По результатам

исследования S. Wassmann и соавт. (2001), 30-дневное лечение крыс со спонтанной гипертензией аторвастатином приводило к подавлению экспрессии мРНК рецептора AT_1 аорты, мРНК основной субъединицы NAD(P)H оксидазы p22phox, повышению экспрессии NO-синтазы эндотелиальных клеток [35]. Ингибирование окисления ЛПНП опосредуется также путем влияния статинов на активность супероксиддисмутазы, эндогенной антиоксидантной системы [17].

Действие статинов, направленное на ингибирование развития атеросклеротического процесса, осуществляется путем снижения экспрессии молекул эндотелиальной адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин, когда запускается механизм инактивирующего влияния статинов на интерферон-гамма (IFN-гамма), участвующего в повышении экспрессии молекул адгезии, активации макрофагов и Т-лимфоцитов, инициирующих атеросклеротический процесс в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [18].

АТОРВАСТАТИН КАК НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗ

Аторвастатин — это синтетический липофильный ингибитор HMG-CoA редуктазы, метаболизируется при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и выводится большей частью печенью [1]. В той или иной степени плейотропные эффекты присущи всем статинам, но наиболее изученным является аторвастатин. В исследовании на крысах [37] продемонстрировано влияние аторвастатина на восстановление функционального состояния эндотелия. В результате 4-недельного лечения аторвастатином наблюдалось улучшение липидного профиля, а также снижение продукции асимметричного диметиларгинина, являющегося ингибитором эндогенной синтазы оксида азота [37].

Согласно клиническим рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации (2013), высокие дозы аторвастатина (40 и 80 мг) снижают ЛПНП на 50% и более, умеренные дозы (10 и 20 мг) — на 30–50% [31]. Исследование А.С. Галенко и С.Н. Шуленина (2005) продемонстрировало влияние низких доз аторвастатина, принимаемого в суточной дозе 10 мг в течение месяца, на функциональное состояние эндотелия у больных со стабильной стенокардией напряжения (СН) II и III функциональных классов. Через 1 месяц после лечения аторвастатином, в дополнение к стандартной терапии ИБС, у пациентов значительно нормализовался липидный спектр крови, улучшились показатели велоэргометрии и эндотелийзависимой вазодилатации, а также снизился уровень эндотелиемии [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные гиполипидемические и плейотропные механизмы действия статинов демонстрируют их практическую значимость и необходимость применения в комплексной терапии больных с кардиоваскулярной патологией. Статины улучшают прогноз не только у пациентов с атеросклеротическим поражением крупных артерий, но и у пациентов, не имеющих отклонений в липидном профиле, что объясняется влиянием этих препаратов на уменьшение дисфункции эндотелия, а следовательно, и на предупреждение прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева И.А., Сергиенко И.В. Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; (3): 23–32.
2. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. Рос. мед. журн. 2001; 9(13): 578–82.
3. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013; 4(1): 122–7. DOI: 10.17816/PED41122-127.
4. Галенко А.С., Захаров Д.В., Лосева К.А. Роль и функции эндотелия — краткая характеристика вопроса и вклад отечественных ученых в его изучение. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 46–54.
5. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Применение аторвастатина в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II и III функциональных классов и его влияние на функциональное состояние эндотелия. ФАРМиндекс-Практик: журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. 2005; 9: 19–26.
6. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. ФАРМиндекс-Практик. 2006; 10: 2–10.
7. Галенко А.С., Лосева К.А. Вклад ученых Боткинской школы в изучение функций эндотелия. Боткинские чтения: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2020 года. Под редакцией В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская обще-

ственная организация «Человек и его здоровье». 2020: 59–60.
8. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
9. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. СПб.: СпецЛит. 2019: 446.
10. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2003: 4–38.
11. Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; (2): 4–18.
12. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. Артериальная гипертензия. 2017; 23(5): 383–94.
13. Трашков А., Брус Т., Васильев А. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Russian Biomedical Research. 2017; 2(4): 11–7.
14. Яковенко Е.И., Мамедов М.Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2012; (2): 85–90.
15. Bourcier T., Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20(2): 556–62. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.556. PMID: 10669656.
16. Camelia Stancu, Anca Sima. Statins: mechanism of action and effects. Journal of Cellular and Molecular Medicin. 2007.
17. Chen L., Haught W.H., Yang B. et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. J Am Coll Cardiol. 1997; 30(2): 569–75. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00158-7. PMID: 9247534.
18. Chung H.K., Lee I.K., Kang H. et al. Statin inhibits interferon-gamma-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vascular endothelial and smooth muscle cells. Exp Mol Med. 2002; 34(6): 451–61. DOI: 10.1038/emm.2002.63. PMID: 12526087.
19. Dimmeler S., Aicher A., Vasa M. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. J Clin Invest. 2001; 108(3): 391–7. DOI: 10.1172/JCI13152.
20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endotelium and growth factors in vascular remodelling of hypertension. Hypertension. 1991; 18(5): 115–21.
21. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. 2001; 7(1): 129. Nat Med. 2000; 6(9):1004–10. DOI: 10.1038/79510.
22. Li D.Y., Chen H.J., Mehta J.L. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation. Cardiovasc Res. 2001; 52 (1): 130–5. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00371-6. PMID: 11557241.
23. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiol. 1997; 20(2): 3–10.
24. Moscardó A., Vallés J., Latorre A., Madrid I., Santos M.T. Reduction of platelet cytosolic phospholipase A2 activity by atorvastatin and simvastatin: biochemical regulatory mechanisms. Thromb Res. 2013; 131(4): 154-159. doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.007. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352311.
25. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. Int J Mol Sci. 2020; 21(22): 8745. DOI: 10.3390/ijms21228745.
26. Oesterle A., Liao J.K. The Pleiotropic Effects of Statins — From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. Curr Vasc Pharmacol. 2019; 17(3): 222–32. DOI: 10.2174/1570161116666180817155058.
27. Ryoo S., Bhunia A., Chang F. et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. Atherosclerosis. 2011; 214(2): 279–87. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.044. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21130456; PMCID: PMC3031764.
28. Sadok A., Marshall C.J. Rho GTPases: masters of cell migration. Small GTPases. 2014; 5: e29710. DOI: 10.4161/sgtp.29710.
29. Sawada N., Liao J.K. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. Antioxid Redox Signal. 2014; 20 (8):1251–67. DOI: 10.1089/ars.2013.5524.
30. Spiel A.O., Mayr F.B., Leitner J.M. et al. Simvastatin and rosuvastatin mobilize Endothelial Progenitor Cells but do not prevent their acute decrease during systemic inflammation. Thromb Res. 2008; 123(1): 108–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.03.007. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18433844.
31. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Journal of the American College of Cardiology; 2013.
32. Stossel T.P. The discovery of statins. Cell. 2008; 134(6): 903–5. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.008. PMID: 18805080.
33. Suh J.W., Choi D.J., Chang H.J. et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation

of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. J Korean Med Sci. 2010; 25(1): 16–23. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.1.16. Epub 2009 Dec 26. PMID: 20052342; PMCID: PMC2800001.
34. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K. et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. Circulation. 2001; 103(24): 2885–90. DOI: 10.1161/hc2401.092816. PMID: 11413075.
35. Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. Hypertension. 2001; 37(6): 1450–7. DOI: 10.1161/01.hyp.37.6.1450. PMID: 11408394.
36. Wolfrum S., Dendorfer A., Rikitake Y. et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24(10): 1842–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000142813.33538.82. Epub 2004 Aug 19. PMID: 15319269; PMCID: PMC2649731.
37. Zheng D., Liang Q., Zeng F. et al. Atorvastatin protects endothelium by decreasing asymmetric dimethylarginine in dyslipidemia rats. Lipids Health Dis. 2015; 14: 41. DOI: 10.1186/s12944-015-0041-2. PMID: 25934565; PMCID: PMC4428246.

REFERENCES

1. Alekseeva I.A., Sergienko I.V. Rol' atorvastatina vo vtorichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij v svete sovremennyh rekomendacij. [The role of atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of current recommendations]. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; (3): 23–32. (in Russian)
2. Aronov D.M. Pleotropnye jeffekty statinov. [Pleotropic Effects of Statins]. Ros. med. zhurn. 2001; 9 (13): 578–82. (in Russian)
3. Babichev A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmah gemostaza [The role of the endothelium in the mechanisms of hemostasis]. Pediatr. 2013; 4(1): 122–7. DOI: 10.17816/PED41122-127 (in Russian)
4. Galenko A.S., Zaharov D.V., Loseva K.A. Rol' i funkcii jendotelija – kratkaja harakteristika voprosa i vklad otechestvennyh uchenyh v ego izuchenie. [The role and function of the endothelium is a brief description of the issue and the contribution of domestic scientists to its study]. University Therapeutic Journal. 2020; 2 (2): 46–54. (in Russian)
5. Galenko A.S., Shulenin S.N. Primenenie atorvastatina v kompleksnoj terapii stabil'noj stenokardii naprjazhenija II i III funkcional'nyh klassov i ego vlijanie na funkcional'noe sostojanie jendotelija. [The use of atorvastatin in the complex therapy of stable exertional angina of II and III functional classes and its effect on the functional state of the endothelium]. FARMindeks-Praktik: zhurnal po klinicheskoj farmakologii i racional'noj farmakoterapii. 2005; 9: 19–26. (in Russian)
6. Galenko A.S., Shulenin S.N. Sposoby nemedikamentoznoj i farmakologicheskoj korrekcii jendotelial'noj disfunkcii. [Methods for non-drug and pharmacological correction of endothelial dysfunction]. FARMindeks-Praktik. 2006; 10: 2–10. (in Russian)
7. Galenko A.S., Loseva K.A. Vklad uchenyh Botkinskoj shkoly v izuchenie funkcij jendotelija. [The contribution of scientists from the Botkin School to the study of endothelial functions]. Botkinskie chtenija: Sbornik tezisov Vserossijskogo terapevticheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg, 29–30 aprelja 2020 goda. Pod redakciej V.I. Mazurova, E.A. Trofimova. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaja obshhestvennaja organizacija «Chelovek i ego zdorov'e». 2020: 59–60. (in Russian)
8. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyh vidov sporta [The role of endothelium-damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. Pediatr. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62 (in Russian)
9. Mihajlov I.B. Klinicheskaja farmakologija. [Clinical pharmacology]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ. 2019: 446. (in Russian)
10. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologiya I patofiziologiyaendoteliya [Physiology and pathophysiology of the endothelium]. In: Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Disfunktsiyaendoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskayakorrektsiya [Dysfunction of endothelium. Etiology, mechanisms, pharmacological correction]. Sankt-Peterburg: SPbGMU Publ.; 2003: 4–38. (in Russian)
11. Semenova A.E., Sergienko I.V. Farmakologicheskie aspekty terapii statinami. [Pharmacological aspects of statin therapy]. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013; (2): 4–18. (in Russian)
12. Tarasova O.S., Gajnullina D.K. Rho-kinaza kak kljuchevoj uchastnik reguljacii tonusa sosudov v norme i pri sosudistyh rasstrojstvah. [Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in health and in vascular disorders]. Arterial'naja gipertenzija. 2017; 23(5): 383–94. (in Russian)
13. Trashkov A., Brus T., Vasil'ev A. i dr. Endotelial'naya disfunkciya v patogeneze nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u krys i metody ee korrekcii [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. Russian Biomedical Research. 2017; 2(4): 11–7 (in Russian)
14. Jakovenko E.I., Mamedov M.N. Vlijanie metabolicheskih jeffektov statinov na klinicheskie projavlenija ateroskleroza. [The influence of the metabolic effects

of statins on the clinical manifestations of atherosclerosis]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012; (2): 85–90. (in Russian)
15. Bourcier T., Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20(2): 556–62. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.556. PMID: 10669656.
16. Camelia Stancu, Anca Sima. Statins: mechanism of action and effects. Journal of Cellular and Molecular Medicin. 2007.
17. Chen L., Haught W.H., Yang B. et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. J Am Coll Cardiol. 1997; 30(2): 569–75. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00158-7. PMID: 9247534.
18. Chung H.K., Lee I.K., Kang H. et al. Statin inhibits interferon-gamma-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vascular endothelial and smooth muscle cells. Exp Mol Med. 2002; 34(6): 451–61. DOI: 10.1038/emm.2002.63. PMID: 12526087.
19. Dimmeler S., Aicher A., Vasa M. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. J Clin Invest. 2001; 108(3): 391–7. DOI:10.1172/JCI13152.
20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endotelium and growth factors in vascular remodelling of hypertension. Hypertension. 1991; 18(5): 115–21.
21. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. 2001; 7(1): 129. Nat Med. 2000; 6(9):1004–10. DOI:10.1038/79510.
22. Li D.Y., Chen H.J., Mehta J.L. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation. Cardiovasc Res. 2001; 52 (1): 130–5. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00371-6. PMID: 11557241.
23. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiol. 1997; 20(2): 3–10.
24. Moscardó A., Vallés J., Latorre A., Madrid I., Santos M.T. Reduction of platelet cytosolic phospholipase A2 activity by atorvastatin and simvastatin: biochemical regulatory mechanisms. Thromb Res. 2013; 131(4): 154-159. doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.007. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352311.
25. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. Int J Mol Sci. 2020; 21(22): 8745. DOI: 10.3390/ijms21228745.
26. Oesterle A., Liao J.K. The Pleiotropic Effects of Statins — From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. Curr Vasc Pharmacol. 2019; 17(3): 222–32. DOI: 10.2174/1570161116666180817155058.
27. Ryoo S., Bhunia A., Chang F. et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. Atherosclerosis. 2011; 214(2): 279–87. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.044. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21130456; PMCID: PMC3031764.
28. Sadok A., Marshall C.J. Rho GTPases: masters of cell migration. Small GTPases. 2014; 5: e29710. DOI: 10.4161/sgtp.29710.
29. Sawada N., Liao J.K. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. Antioxid Redox Signal. 2014; 20 (8):1251–67. DOI:.10.1089/ars.2013.5524.
30. Spiel A.O., Mayr F.B., Leitner J.M. et al. Simvastatin and rosuvastatin mobilize Endothelial Progenitor Cells but do not prevent their acute decrease during systemic inflammation. Thromb Res. 2008; 123(1): 108–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.03.007. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18433844.
31. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Journal of the American College of Cardiology; 2013.
32. Stossel T.P. The discovery of statins. Cell. 2008; 134(6): 903–5. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.008. PMID: 18805080.
33. Suh J.W., Choi D.J., Chang H.J. et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. J Korean Med Sci. 2010; 25(1): 16–23. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.1.16. Epub 2009 Dec 26. PMID: 20052342; PMCID: PMC2800001.
34. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K. et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. Circulation. 2001; 103(24): 2885–90. DOI: 10.1161/hc2401.092816. PMID: 11413075.
35. Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. Hypertension. 2001; 37(6): 1450–7. DOI: 10.1161/01.hyp.37.6.1450. PMID: 11408394.
36. Wolfrum S., Dendorfer A., Rikitake Y. et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24(10): 1842–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000142813.33538.82. Epub 2004 Aug 19. PMID: 15319269; PMCID: PMC2649731.
37. Zheng D., Liang Q., Zeng F. et al. Atorvastatin protects endothelium by decreasing asymmetric dimethylarginine in dyslipidemia rats. Lipids Health Dis. 2015; 14: 41. DOI: 10.1186/s12944-015-0041-2. PMID: 25934565; PMCID: PMC4428246.