

УДК 616.12-009.72: 616.13.002.2-004.6-036.8: 616.153.922:
615.272.4

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/39>

СТАТИНЫ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

©*Чаулин А. М.*, ORCID ID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-код: 1107-0875,
Самарский государственный медицинский университет, Самарский областной клинический
кардиологический диспансер, г. Самара, Россия, alekseymichailovich22976@gmail.com
©*Ваньков В. А.*, ORCID ID: 0000-0001-5724-5621, SPIN-код: 2833-8636, канд. мед. наук,
Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, vva_samara@mail.ru

STATINS AND OXIDATIVE STRESS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

©*Chaulin A.*, ORCID ID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-code: 1107-0875,
Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara State Medical University,
Samara, Russia, alekseymichailovich22976@gmail.com
©*Vankov V.*, ORCID ID: 0000-0001-5724-5621, SPIN-code: 2833-8636, Ph.D.,
Samara State Medical University, Samara, Russia, vva_samara@mail.ru

Аннотация. Статины являются высокоэффективным классом гиполипидемических препаратов для профилактики риска развития сердечно-сосудистой патологии. Основной механизм действия статинов основан на ингибировании образования холестерина, что приводит к снижению сывороточных уровней общего холестерина и атерогенных липопротеинов низкой плотности. Однако, помимо основного гиполипидемического действия, статины обладают и значимым влиянием на окислительный стресс. В данной статье подробно рассмотрено влияние статинов на окислительный стресс и значение для сердечно-сосудистой патологии.

Abstract. Statins are a highly effective class of lipid-lowering drugs for the prevention of the risk of developing cardiovascular pathology. The main mechanism of action of statins is based on the inhibition of cholesterol formation, which leads to a decrease in serum levels of total cholesterol and atherogenic low-density lipoproteins. However, in addition to the main hypolipidemic effect, statins also have a significant effect on oxidative stress. This article discusses in detail the effect of statins on oxidative stress and its significance for cardiovascular pathology.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, окислительный стресс, статины.

Keywords: cardiovascular diseases, oxidative stress, statins.

Сердечно-сосудистые патологии занимают лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения, поэтому изучение механизмов развития сердечно-сосудистых патологий, поиск новых биомаркеров для ранней диагностики и мишеней для терапевтических воздействий считаются наиболее приоритетными направлениями здравоохранения [1-5]. Гиполипидемическая терапия является частью комплексного подхода для ведения пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией [6-12].

За последние два десятилетия класс ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-Коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, широко известных как статины, стал одним из наиболее эффективных терапевтических средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [12-15]. Серия рандомизированных контролируемых исследований четко установила эффективность этого класса препаратов для пациентов либо со стабильной ишемической болезнью сердца (вторичная профилактика) [3, 8, 11], либо с лицами из группы риска, но без предшествующей истории ишемической болезни сердца (первичная профилактика) [12, 13] с широким спектром профилей риска. Совсем недавно также была продемонстрирована эффективность применения статинов в контексте острого коронарного синдрома. Для этих пациентов с очень высоким риском раннее назначение интенсивной терапии статинами привело к явному преимуществу результата по сравнению с теми, кто получал относительно менее эффективные статины уже в течение 30 дней после начала лечения [16]. В совокупности эти исследования твердо установили полезность статинов для профилактики сердечно-сосудистых событий как в краткосрочной перспективе, то есть в условиях острого коронарного синдрома, так и в течение от умеренного до долгосрочного периода для стабильных пациентов. Кроме того, механизмы снижения сывороточных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и риск сердечно-сосудистой патологии, в отношении которого лечение статинами эффективно, продолжают расширяться по мере накопления новых данных [17-20].

Основной механизм действия статинов при лечении атеросклеротических сердечно-сосудистых патологий, в том числе ишемической болезни сердца, основан на их эффективности в снижении циркулирующего уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, ограничивающего скорость эндогенного синтеза холестерина [21]. Пропорционально его уровню в плазме, циркулирующие частицы ЛПНП могут проходить через эндотелиальный слой и находиться в субэндотелиальном пространстве, подвергаясь окислительным модификациям, что имеет решающее значение для инициации сложного набора клеточных и молекулярных процессов атерогенеза [22-24]. Однако, помимо снижения уровня ЛПНП, многочисленные исследования показывают, что статины могут также оказывать свое кардиопротекторное и антиоксидантное действие посредством различных прямых, не связанных с липопротеинами механизмов. Данные механизмы часто обозначаются как *плейотропные эффекты статинов*. В этой статье мы сосредоточимся на влиянии статинов на окислительную модификацию тканей и липидов и его значении для сердечно-сосудистых заболеваний.

Модуляторы окислительного стресса

Сосудистая оксидаза и эндогенные антиоксидантные системы. Образование активных форм кислорода (АФК) повсеместно встречается у видов млекопитающих, и несколько исследований представили доказательства того, что эти высокореактивные промежуточные продукты играют важную роль в передаче сигналов клетками и в модуляции экспрессии генов. Однако, накопление этих молекул в избытке способствует химическим модификациям клеточных липидов, белков и нуклеиновых кислот, что приводит к клеточной дисфункции. В стенке артерии был обнаружен ряд ферментативных систем, которые способны опосредовать восстановление молекулярного кислорода до супероксида ($O_2^{\cdot-}$), которые включают NAD(P)H оксидазу, ксантиноксидазу, липоксигеназу, циклооксигеназу, глюкозооксидазу, NO-синтазы и митохондриальную систему переноса электронов [23, 24]. В свою очередь, при его образовании ферментативными системами супероксидный радикал может быть преобразован

как внутри, так и внеклеточными супероксиддисмутазами (СОД) в перекись водорода (H_2O_2), которая, в свою очередь, может метаболизироваться до воды и молекулярного кислорода каталазой. При патологических состояниях O_2^- и H_2O_2 , образующиеся в избытке, могут стать важным источником окислительного стресса. Полученная таким образом перекись водорода может стать субстратом для других окислительных систем, которые включают миелопероксидазу (МПО) и глутатионпероксидазу (GSH-пероксидазу). Анионы супероксида могут стехиометрически реагировать с оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$) и широкого спектра последующих реакционноспособных форм азота [25]. Эти реакционноспособные соединения способны изменять структуры и функции различных липидов, белков и нуклеиновых кислот.

В отличие от каталазы, другие пероксидазные системы, которые включают глутатионпероксидазу (GSH-пероксидазу), гем-пероксидазы и миелопероксидазу, способны не только метаболизировать H_2O_2 , но и другие перекиси липидов. Глутатионпероксидаза может восстанавливать пероксиды и превращать глутатион (GSH) в его дисульфидную форму (GSSG), которая обладает потенциалом для регулирования сигнальных систем путем стимулирования S-тиолирования ключевых белковых тиолов (RSH) [26]. Однако при высокой концентрации O_2^- этот свободный радикал может быть источником высокореактивных «гидроксильных радикалоподобных соединений», способствующих повреждению тканей, связанному с окислительным стрессом [27, 28]. Еще одной важной метаболической судьбой O_2^- является его готовность вступать в реакцию с локально образующимся оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$). Кинетика этой реакции такова, что NO может конкурировать с СОД при концентрации в наномолярном диапазоне. Пероксинитрит является богатым источником диоксида азота (NO_2), который вместе с другими химически активными формами азота может играть важную роль в передаче сигналов. Однако протонирование пероксинитрита приводит к образованию пероксинитрозных кислот, которые при гемолитическом расщеплении могут давать гидроксиподобные и NO_2 -радикалы, которые также являются сильными окислителями [29-31].

Система NAD(P)H-оксидазы

NAD(P)H оксидаза катализирует восстановление молекулярного O_2 путем передачи электрона от NADH или NADPH для получения O_2^- . Эта ферментативная система первоначально была описана как основная оксидазная система в лейкоцитах с ее основной функцией генерировать всплески супероксидных анионов для облегчения бактерицидной активности во время инфекции. На сегодняшний день несколько вариантов NAD(P)H-оксидазы были описаны в других типах клеток, в первую очередь в артериальной стенке, как основная ферментативная система для образования супероксида. Было показано, что NAD(P)H-оксидаза, возможно, наиболее важный источник генерируемого сосудистыми клетками O_2^- , присутствует в эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры сосудов (ГМС), а также в фибробластах адвентиции [32]. Макрофаги при атеросклеротических поражениях также содержат аналогичную оксидазную систему для производства супероксида. Ферментативная система по существу состоит из ряда мембраносвязанных белковых компонентов, которые включают gp91phox (или p91 в клетках ГМС) и p22phox. Активация системы требует скоординированной транслокации цитозольных компонентов p47phox после его фосфорилирования (например, протеинкиназой C) и белка Rac1 после изопренилирования в его форму Rac1-GTP [33]. Активация NAD(P)H-оксидазы и образование АФК дополнительно индуцируют пренилирование Rac1 посредством прямой активации рецептора эпидермального фактора роста и фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K) [24]. Потенциальная

важность системы NAD(P)H-оксидазы в атерогенезе подчеркивается наблюдениями, что она активируется рядом известных проатерогенных стимулов, которые включают ангиотензин II, эндотелин, окислительно модифицированные ЛПНП, физические нагрузки и провоспалительные цитокины.

Значение NAD(P)H оксидазы в атерогенезе

Несколько исследований свидетельствуют о том, что NAD(P)H оксидазы играют важную роль в развитии атеросклероза. Во-первых, NAD(P)H-оксидаза пораженных макрофагов вместе с липоксигеназой 12/15 и миелопероксидазой могут способствовать продолжающейся окислительной модификации ЛПНП, увековечивая прогрессирование атеросклеротического поражения [34-36]. Внутриклеточное высвобождение активных форм кислорода (АФК) из системы NAD(P)H-оксидазы может опосредовать действие факторов роста и цитокинов, способствуя гипертрофии сосудов и воспалению [37]. Данные исследований на животных моделях также показали последовательные результаты. У кроликов, которых длительное время кормили диетой с высоким содержанием холестерина, наблюдалось увеличение продукции O_2^- в сосудах и эндотелиальной дисфункции [38]. Потенциальная роль NAD(P)H оксидазы в раннем атерогенезе дополнительно подтверждается наблюдением, что колебательное напряжение сдвига, но не ламинарное напряжение сдвига вызывает устойчивое увеличение производной NAD(P)H оксидазы- O_2^- [39-42]. Эти результаты могут объяснить, по крайней мере частично, склонность к образованию атеросклеротических поражений в местах бифуркации сосудов [43]. В дополнение к нарушению кровотока, было показано, что ряд факторов роста и цитокинов, которые, как известно, способствуют атерогенезу, включая интерлейкин-6 (IL-6), ангиотензин II и фактор некроза опухоли (TNF- α), активируют NAD(P)H-оксидазы [44]. В свою очередь, было показано, что O_2^- , производный от NAD(P)H-оксидазы, активирует нижестоящие внутриклеточные сигнальные пути, включая p38MAPK (митогенез), Akt/ПКВ (киназу выживания клеток) и провоспалительные маркеры, включая молекулы сосудистой адгезии и моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) [45]. Также было показано, что пролиферация и миграция клеток гладких мышц сосудов, как две важные особенности атерогенеза, усиливаются за счет продукции O_2^- посредством NAD(P)H оксидазы [44-47].

Клинические данные, подтверждающие роль NAD(P)H-оксидазы в атерогенезе, впервые были представлены Guzik и соавт. [48]. Эти авторы представили ранние доказательства того, что NAD(P)H-оксидазы являются источниками супероксидных анионов. Они также сообщили о корреляции между ферментативной активностью в коронарных эксплантах человека во время процедур реваскуляризации с количеством клинических факторов риска, выявленных у пациентов. В серии вскрытий Azumi и др. сообщалось о заметном увеличении экспрессии субъединицы p22phox NAD(P)H-оксидазы, как с помощью иммуногистохимии, так и вестерн-блоттинга, в основном в неоинтима и медиа (средней оболочке) бляшек, но лишь незначительно в адвентициальных слоях здоровых сегментов [49]. Совсем недавно эксплантаты коронарных артерий, выделенные во время трансплантации сердца, были исследованы на активность NAD(P)H-оксидазы. Наблюдалась сильная корреляция между тяжестью атеросклеротического поражения и уровнями матричных РНК (мРНК) субъединиц gp91phox и p22phox [37]. Эти авторы также отметили дифференциальную экспрессию различных гомологов мембраносвязанной субъединицы gp91phox в макрофагах по сравнению с гладкомышечными клетками в атеросклеротических артериях. В проспективном исследовании Heitzer и соавт. показали, что как эндотелиальная дисфункция, так и сосудистый окислительный стресс являются предикторами сердечно-сосудистых событий у пациентов с

ишемической болезнью сердца [50], что еще больше усиливает потенциальную роль окислительного стресса в атерогенезе.

Роль миелопероксидазы в окислительном стрессе и атерогенезе

Несколько экспериментальных данных свидетельствуют о том, что миелопероксидаза (МПО) играет важную роль в атерогенезе, опосредуя окислительную модификацию белков. Миелопероксидаза, гем-содержащий белок, секретируемый активированными фагоцитарными лейкоцитами, использует H_2O_2 в качестве субстрата для получения множества более цитотоксичных окислителей [51, 52]. Иммуногистохимический анализ выявил совместную локализацию МПО с макрофагами в атеросклеротических поражениях человека, особенно в подверженных разрывам областях бляшек [53]. Сходство между паттерном иммуноокрашивания МПО и паттерном продуктов окисления при промежуточных и поздних атеросклеротических поражениях также согласуется с утверждением о причинной роли МПО в опосредовании окислительной модификации поврежденных ЛПНП [54]. Биологическая значимость МПО была дополнительно подтверждена обнаружением окисленных белковых фрагментов, специфичных для этого фермента, а именно образованием хлоротирозина в ответ на уникальный химический продукт МПО – гипохлорусную кислоту [51, 52, 55]. В недавнем исследовании сообщалось о резком увеличении содержания 3-хлортирозина в модифицированных ЛПНП по сравнению с циркулирующими ЛПНП, что наводит на мысль об окислительном повреждении белков ЛПНП в стенке артерии из-за повышенной активности МПО [56, 57].

Влияние статинов на окислительные пути

Статины и оксидазные системы. Было показано, что статины ослабляют активность сосудистой NAD(P)H-оксидазы с помощью ряда механизмов. В клеточной модели пупочных вен (HUVEC) Ipoue и соавт. продемонстрировали дифференциальный эффект двух липофильных статинов в понижающей регуляции уровня мРНК субъединиц p22phox в сочетании с понижающей регуляцией экспрессии провоспалительных цитокинов и повышающей регуляцией PPAR α [58]. С другой стороны, такое подавление мРНК p22phox статинами не наблюдается в клетках ГМС [59]. Воздействие аторвастатина на клетки ГМС привело к снижению уровня мРНК pox1 (вариант gp91phox) на 26%, эффект, который обратим с помощью мевалоната [59].

Также было показано, что статины ингибируют активацию и транслокацию белка Rac. Ингибируя синтез мевалоната, статины также предотвращают синтез других важных изопреноидных промежуточных продуктов пути биосинтеза холестерина, таких как фарнезилпирофосфат (FPP) и геранилгеранилпирофосфат (GGPP). Эти промежуточные соединения служат важными липидными связями для посттрансляционной модификации множества белков, включая небольшой GTP-связывающий белок Ras и Ras-подобные белки, такие как Rho и Rac [60, 61]. Воздействие на клетки ГМС аторвастатина привело к значительному сдвигу паттерна иммуноокрашивания с преимущественно мембранозного на цитозольный, что свидетельствует о значительном снижении активной мембранозной формы Rac-1 [59]. Это открытие *in vitro* было подтверждено аналогичным наблюдением в том же отчете *in vivo*, показывающим перераспределение Rac-1 из активной формы в клеточной мембране в тканях аорты у крыс со спонтанной гипертензией. Эффект также был обратимым под действием мевалоната, но не 25-гидроксихолестерина, что дополнительно подтверждает механизм, заключающийся в основном в ингибировании пренилирования белка. Было также показано, что отмена статинов влияет на выработку активных форм кислорода на моделях грызунов. У мышей, получавших ежедневные инъекции аторвастатина и церивастатина с

последующей острой отменой лечения, наблюдалось значительное увеличение продукции супероксида в аорте, потеря благоприятного влияния статина на функцию эндотелия в сочетании с увеличением транслокации Rac1 в клеточную мембрану [62]. Этот ответ не наблюдался у мышей с дефицитом gp91phox. Эти результаты согласуются с представлением о том, что лечение статинами улучшает функцию эндотелия, по крайней мере частично, за счет снижения продукции супероксида, опосредованного NAD(P)H оксидазой, что приводит к увеличению биодоступности оксида азота.

Экспериментальные данные на людях и животных моделях были последовательны в демонстрации положительного влияния статинов на усиление экспрессии и активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в стенке сосуда. Однако для полного устранения эндотелиальной дисфункции требуется восполнение тетрагидробиоптерина (BH4). Было показано, что пищевые добавки BH4 эффективны как у людей, так и на животных моделях. Nattori и др. показали, что статины могут также непосредственно повышать BH4, индуцируя экспрессию ГТФ-циклогидролазы I (GTPCH), фермента, ограничивающего скорость стадии синтеза BH4 de novo, на уровне транскрипции [63]. Кроме того, сопутствующее усиление регуляции eNOS и GTPCH статинами связано со снижением пренилирования геранилгеранилпирофосфата и Rho-белка, что наводит на мысль о механистической связи, включающей путь пренилирования.

Статины и миелопероксидазный путь

Тесные связи между образованием супероксида и H₂O₂ оксидазными системами и последующим превращением этих промежуточных продуктов МПО в другие окислители делают выделение влияния статинов на активность МПО весьма сложной задачей [64]. Однако, в свете уникальности хлорноватистой кислоты как продукта реакции МПО, Shishehbor и др. были представлены убедительные доказательства положительного влияния статинов на ослабление окислительного стресса через путь МПО [65], независимо от его воздействия на систему NAD(P)H-оксидазы. Группа здоровых взрослых с гиперхолестеринемией получала лечение аторвастатином в течение 12 недель, и по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения, в группе лечения наблюдались значительные изменения в ряде модифицированных белковых фрагментов, некоторые из которых специфичны для окислительного пути, который его генерирует [65]. Эти изменения не зависят от индуцированного статинами снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, аполипопротеина В100 и изменений маркеров воспаления. Было установлено, что хлоротирозин (Cl-Tyr) может быть сильным специфическим модифицированным белковым маркером изменений, вызванных МПО, при окислительном стрессе. Значительное снижение Cl-Tyr наблюдалось в когорте, получавшей статины, по сравнению с плацебо. Кроме того, было обнаружено, что это снижение связано с изменениями в нитро-тирозине, вызванном окислительным повреждением, вызванным оксидом азота.

Статины при метаболическом синдроме и диабетической дислипидемии

Потенциальное благотворное воздействие статинов на лиц из группы риска с дислипидемией, связанной с метаболическим синдромом или диабетом 2 типа, можно легко оценить с помощью множества механизмов. Во-первых, как указывалось ранее, статины могут снижать активность сосудистой NAD(P)H-оксидазы непосредственно, индуцируя понижающую регуляцию уровней мРНК отдельных белковых компонентов, а также снижение пренилирования Rac1. Во-вторых, статин может эффективно увеличивать клиренс ЛПНП, небольших плотных ЛПНП и даже ЛПОНП, и все это за счет усиления регуляции рецептора ЛПНП и, возможно, белка, связанного с рецептором ЛПНП. Было задокументировано

значительное снижение всех фракций липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (apoB), особенно небольших плотных фракций ЛПНП и остатков хиломикрона [66, 67]. Этот гиполипидемический эффект статинов, вероятно, будет клинически полезным, несмотря на тот факт, что препараты не смогли значительно снизить скорость секреции apoB/ЛПОНП [68]. Следовательно, снижая уровни в плазме как плавучих, так и малых плотных ЛПНП, статины эффективно снижают окисленную ЛПНП-опосредованную активацию оксидазных систем [69, 70]. Эти антиокислительные действия статинов также дополняют эффект статинов в повышении активности eNOS в сосудах, еще больше смещая баланс в биодоступности NO и снижении образования супероксида. Ожидается, что все эти вышеупомянутые эффекты будут сочетаться с хорошо известным противовоспалительным действием статинов в его общем воздействии на ослабление атерогенеза.

В случае перекрестного взаимодействия рецептора ангиотензина-1 (AT1R) и рецептора инсулина ингибирование образования супероксида и АФК через AT1R статинами, следовательно, также будет повышать чувствительность сигнального пути инсулина в различных типах клеток. На этой теоретической основе препараты статинов могут быть сильным кандидатом для нацеливания на множественные фенотипы при лечении различных признаков метаболического синдрома. Эта связь может также объяснить, по крайней мере частично, наблюдение снижения частоты впервые возникшего сахарного диабета 2 типа, наблюдаемого в когорте исследования WOSCOB в ходе последующего анализа [71]. В этом исследовании было обнаружено, что частота новых случаев диабета была на 30% ниже в группе, получавшей статины, по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p = 0,042$). Альтернативным объяснением могло бы быть то, что противовоспалительное действие статинов также могло сыграть свою роль [72-74]. Будущие исследования по установлению эффективности статинов в профилактике сахарного диабета 2 типа и установлению связи по-прежнему представляют большой интерес.

Статины и регуляция параоксоназы-1 (PON1)

В свете сильной физической связи между параоксоназой (PON1) и циркулирующим ЛПВП представляет интерес исследовать, могут ли статины влиять на активность PON1 независимо от его эффекта повышения уровня ЛПВП. Недавнее исследование Deakin и др. [75] предполагают, что статины могут усиливать регуляцию мРНК PON1 в модельной системе клеток гепатоцитов HepG2. В этой работе повышение активности промотора гена PON1 в ответ на лечение симвастатином было предотвращено в присутствии мевалоната, изопреноидных липидов и сквалена. Кроме того, авторы также сообщили о присутствии элементов стероидного ответа в промоторе PON1, который связывает стерол-регуляторный элемент-2 (SREBP2). Следовательно, предполагается, что лечение статинами посредством истощения клеточного стерола стимулирует реакцию SREBP2, которая в последующем связывается с промотором PON1 и трансктивирует экспрессию PON1. Усиление регуляции печеночного гена PON1 статинами согласуется с клиническим наблюдением увеличения активности PON1 у пациентов, получавших статины, хотя наблюдаемое увеличение может частично быть связано с повышением уровня ХС ЛПВП [76]. Наблюдения Deakin и др. не согласовались с другим сообщением, предполагающим, что статины снижают экспрессию PON1 [77]. Противоположные результаты нелегко объяснить, и поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше определить природу регуляции гена PON1, чтобы в полной мере использовать его потенциально полезные эффекты.

Заключение

В последние годы статины превратились в высокоэффективный класс терапевтических средств, как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистых смертей и, в некоторых исследованиях, общей смертности. Способы действия статинов расширились от первоначальной гипотезы о его эффективности в снижении уровня сывороточных липопротеинов, особенно фракции ХС-ЛПНП, до широкого спектра плеiotропных эффектов, включая антиоксидантные механизмы. Хотя в нескольких крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что использование низкомолекулярных антиоксидантов, включая витамин Е с витамином С и без витамина С, бета-каротин, неэффективно для улучшения сердечно-сосудистых исходов, новые данные свидетельствуют о том, что в инициации и прогрессировании атерогенеза могут быть задействованы несколько различных окислительных путей. Весьма интересно, что эти окислительные пути могут быть вовлечены в перекрестные связи с сигнальными путями инсулина и механизмами развития сахарного диабета, выявляя вероятные общие связи между сосудистыми и гемодинамическими факторами риска и факторами, способствующими резистентности к инсулину. Статины, по-видимому, благотворно влияют на эти окислительные пути независимо от их гиполипидемического эффекта. Будущая работа в этой области позволит понять не только то, как статины могут взаимодействовать с другими классами терапевтических препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, но и изучить потенциальную новую парадигму лечения для этого уникального класса терапевтических средств.

Список литературы:

1. Chaulin A. M. Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: a review from the historical and modern points of view // Orvosi Hetilap. 2022. V. 163. №1. P. 12-20.
2. Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019. Т. 59. №11. С. 66-75. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>
3. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A., Rouleau J. L., Rutherford J. D., Cole T. G., Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // New England Journal of Medicine. 1996. V. 335. №14. P. 1001-1009. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401>
4. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination // Vascular health and risk management. 2021. №17. P. 299–316. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S300002>
5. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Ч. 1 // Клиническая практика. 2020. Т. 11. №3. С. 75-84. <https://doi.org/10.17816/clinpract34284>
6. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25 №12 С. 3923. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>
7. Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение // Российский кардиологический журнал. 2020. №25. С. 4061. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>

8. Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., MacFarlane, P. W., McKillop, J. H., & Packard, C. J. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*, 333(20), 1301–1307. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511163332001>
9. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. 2020. №25. С. 4140. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>
10. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // *Медицина в Кузбассе*. 2020. №2. С. 34-41. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10015>
11. Pedersen T. R., Kjekshus J., Pyörälä K., Olsson A. G., Cook T. J., Musliner T A., Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *American Journal of Cardiology*. 1998. V. 81. №3. P. 333-335. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00904-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00904-1)
12. Downs J. R., Clearfield M., Weis S., Whitney E., Shapiro D. R., Beere P. A., Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS // *Jama*. 1998. V. 279. №20. P. 1615-1622. <https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615>
13. Sever P. S., Dahlöf B., Poulter N. R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *The Lancet*. 2003. V. 361. №9364. P. 1149-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
14. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. №10. С. 186-205. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21>
15. Chaulin A. M., Grigoryeva Yu. V., Duplyakov D. V. About the role of immunoinflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis // *European Journal of Natural History*. 2020. №5. С. 2-6. <https://doi.org/10.17513/ejnh.34123>
16. Cannon C. P., Braunwald E., McCabe C. H., Rader D. J., Rouleau J. L., Belder R., Skene A. M. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *New England journal of medicine*. 2004. V. 350. №15. P. 1495-1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>
17. Чаулин А. М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1. // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98. №11-12. С. 739-744. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744>
18. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. О роли PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // *Молекулярная медицина*. 2021. Т. 19. №2. С. 8-15. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-02>
19. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В. Роль Биопрепаратов в профилактической кардиологии // *Научное обозрение. Биологические науки*. 2021. №2. С. 10-16.
20. Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) // *Комплексные*

проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. №4. С. 103-115.
<https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115>

21. Brown M. S., Goldstein J. L. Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors // *The New England journal of medicine*. 1981. V. 305. №9. P. 515–517.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198108273050909>

22. Lusic A. J. Genetics of atherosclerosis // *Trends in genetics: TIG*. 2012. V. 28. №6. P. 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.03.001>

23. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. Т. 24. №1. С. 42–45. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-00>

24. Harrison D., Griendling K. K., Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis // *The American journal of cardiology*. 2003. V. 91. №3A. P. 7A–11A. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03144-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03144-2)

25. O'Donnell V. B., Freeman B. A. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease // *Circulation research*. 2001. V. 88. №1. P. 12–21. <https://doi.org/10.1161/01.res.88.1.12>

26. Wolin M. S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000. V. 20. №6. P. 1430–1442. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.6.1430>

27. Yang M. X., Cederbaum A. I. Role of cytochrome b5 in NADH-dependent microsomal reduction of ferric complexes, lipid peroxidation, and hydrogen peroxide generation // *Archives of biochemistry and biophysics*. 1995. V. 324. №2. P. 282–292. <https://doi.org/10.1006/abbi.1995.0041>

28. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers // *International Journal of Biomedicine*. 2020. V. 10. №3. P. 198–205. [https://doi.org/10.21103/Article10\(3\)_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(3)_RA3)

29. Beckman J. S., Beckman T. W., Chen J., Marshall P. A., Freeman B. A. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990. V. 87. №4. P. 1620–1624. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.4.1620>

30. Yang G., Candy T. E., Boaro M., Wilkin H. E., Jones P., Nazhat N. B., Saadalla-Nazhat R. A., Blake D. R. Free radical yields from the homolysis of peroxynitrous acid // *Free radical biology & medicine*. 1992. V. 12. №4. P. 327–330. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90120-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90120-6)

31. Chaulin A. M. Biology of Cardiac Troponins // *Emphasis on Metabolism. Biology*, 2022. V. 11. №3. P. 429. <https://doi.org/10.3390/biology11030429>

32. Griendling K. K., Ushio-Fukai M. NADH/NADPH Oxidase and Vascular Function // *Trends in cardiovascular medicine*. 1997. V. 7. №8. P. 301–307. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(97\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(97)00088-1)

33. Münzel T., Hink U., Heitzer T., Meinertz T. Role for NADPH/NADH oxidase in the modulation of vascular tone // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999. №874. P. 386–400. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09253.x>

34. Chisolm G. M., Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview // *Free radical biology & medicine*. 2000. V. 28. №12. P. 1815–1826. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00344-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00344-0)

35. Chaulin A. M. Cardiac troponins: current information on the main analytical characteristics of determination methods and new diagnostic possibilities // *Medwave*. 2021. V. 21. №11. P. e8498. <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.11.002132>

36. Chaulin A. Clinical and Diagnostic Value of Highly Sensitive Cardiac Troponins in Arterial Hypertension // *Vascular health and risk management*. 2021. №17. P. 431–443. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S315376>
37. Sorescu D., Weiss D., Lassègue B., Clempus R. E., Szöcs K., Sorescu G. P., Valppu L., Quinn M. T., Lambeth J. D., Vega J. D., Taylor W. R., Griendling K. K. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis // *Circulation*. 2002. V. 105. №12. P. 1429–1435. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012917.74432.66>
38. Miller F. J., Jr, Gutterman D. D., Rios C. D., Heistad D. D., Davidson B. L. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis // *Circulation research*. 1998. V. 82. №12. P. 1298–1305. <https://doi.org/10.1161/01.res.82.12.1298>
39. Chaulin A. Current characteristics of methods for determining cardiac troponins and their diagnostic value: a mini-review // *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*. 2021. V. 78. №4. P. 415–422. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n4.32988>
40. De Keulenaer G. W., Alexander R. W., Ushio-Fukai M., Ishizaka N., Griendling K. K. Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle // *The Biochemical journal*. 1998. V. 329. Pt. 3. P. 653–657. <https://doi.org/10.1042/bj3290653>
41. Topper J. N., Cai J., Falb D., Gimbrone M. A., Jr Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996. V. 93. №19. P. 10417–10422. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.19.10417>
42. Inoue N., Ramasamy S., Fukai T., Nerem R. M., Harrison D. G. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells // *Circulation research*. 1996. V. 79. №1. P. 32–37. <https://doi.org/10.1161/01.res.79.1.32>
43. Ku D. N., Giddens D. P., Zarins C. K., Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress // *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*. 1985. V. 5. №3. P. 293–302. <https://doi.org/10.1161/01.atv.5.3.293>
44. Griendling K. K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease // *Circulation research*. 2000. V. 86. №5. P. 494–501. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.494>
45. Griendling K. K., Ushio-Fukai M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling // *Regulatory peptides*. 2000. V. 91. №1-3. P. 21–27. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(00\)00136-1](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(00)00136-1)
46. Sundaresan M., Yu Z. X., Ferrans V. J., Irani K., Finkel T. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction // *Science (New York, N.Y.)*. 1995. V. 270. №5234. P. 296–299. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.296>
47. Moldovan L., Moldovan N. I., Sohn R. H., Parikh S. A., Goldschmidt-Clermont P. J. Redox changes of cultured endothelial cells and actin dynamics // *Circulation research*. 2000. V. 86. №5. P. 549–557. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.549>
48. Guzik T. J., West N. E., Black E., McDonald D., Ratnatunga C., Pillai R., Channon K. M. UltraRapid communications : vascular superoxide production by NAD(P)H Oxidase Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors // *Circulation research*. 2000. V. 86. №9. P. 1008. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.9.1008>

49. Azumi H., Inoue N., Takeshita S., Rikitake Y., Kawashima S., Hayashi Y., Itoh H., Yokoyama M. Expression of NADH/NADPH oxidase p22phox in human coronary arteries // *Circulation*. 1999. V. 100. №14. P. 1494–1498. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.14.1494>
50. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2001. V. 104. №22. P. 2673–2678. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099485>
51. Hurst J. K., Barrette W. C., Jr Leukocytic oxygen activation and microbicidal oxidative toxins // *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 1989. V. 24. №4. P. 271–328. <https://doi.org/10.3109/10409238909082555>
52. Harrison J. E., Schultz J. Studies on the chlorinating activity of myeloperoxidase // *The Journal of biological chemistry*, 1976. V. 251. №5. P. 1371–1374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/176150>
53. Daugherty A., Dunn J. L., Rateri D. L., Heinecke J. W. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions // *The Journal of clinical investigation*. 1994. V. 94. №1. P. 437–444. <https://doi.org/10.1172/JCI117342>
54. Rosenfeld M. E., Palinski W., Ylä-Herttuala S., Butler S., Witztum J. L. Distribution of oxidation specific lipid-protein adducts and apolipoprotein B in atherosclerotic lesions of varying severity from WHHL rabbits // *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*. 1990. V. 10. №3. P. 336–349. <https://doi.org/10.1161/01.atv.10.3.336>
55. Hazen S. L., Hsu F. F., Mueller D. M., Crowley J. R., Heinecke J. W. Human neutrophils employ chlorine gas as an oxidant during phagocytosis // *The Journal of clinical investigation*. 1996. V. 98. №6. P. 1283–1289. <https://doi.org/10.1172/JCI118914>
56. Heinecke J. W. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis // *Atherosclerosis*. 1998. V. 141. №1. P. 1–15. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00173-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00173-7)
57. Hazen S. L., Heinecke J. W. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima // *The Journal of clinical investigation*. 1997. V. 99. №9. P. 2075–2081. <https://doi.org/10.1172/JCI119379>
58. Inoue I., Goto S., Mizotani K., Awata T., Mastunaga T., Kawai S., Nakajima T., Hokari S., Komoda T., Katayama S. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells // *Life sciences*. 2000. V. 67. №8. P. 863–876. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00680-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00680-9)
59. Wassmann S., Laufs U., Müller K., Konkol C., Ahlbory K., Bäumer A. T., Linz W., Böhm M., Nickenig G. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002. V. 22. №2. P. 300–305. <https://doi.org/10.1161/hq0202.104081>
60. Takemoto M., Liao J. K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001. V. 21. №11. P. 1712–1719. <https://doi.org/10.1161/hq1101.098486>
61. Chaulin A. M. Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis // *International Journal of Biomedicine*. 2021. V. 11. №3. P. 250–259. [https://doi.org/10.21103/Article11\(3\)_RA2](https://doi.org/10.21103/Article11(3)_RA2). http://ijbm.org/v11i3_2.htm

62. Vecchione C., Brandes R. P. Withdrawal of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induces endothelial dysfunction in mice // *Circulation research*. 2002. V. 91. №2. P. 173–179. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000028004.76218.b8>

63. Hattori Y., Nakanishi N., Akimoto K., Yoshida M., Kasai K. HMG-CoA reductase inhibitor increases GTP cyclohydrolase I mRNA and tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003. V. 23. №2. P. 176–182. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000054659.72231.a1>

64. Chaulin A. M., Grigorieva J. V., Suvorova G. N., Duplyakov D. V. Experimental Modeling of Hypothyroidism: Principles, Methods, Several Advanced Research Directions in Cardiology // *Russian Open Medical Journal*. 2021. V. 10. №e0311. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0311>

65. Shishehbor M. H., Brennan M. L., Aviles R. J., Fu X., Penn M. S., Sprecher D. L., Hazen S. L. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways // *Circulation*. 2003. V. 108. №4. P. 426–431. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080895.05158.8B>

66. Caslake M. J., Stewart G., Day S. P., Daly E., McTaggart F., Chapman M. J., Durrington P., Laggner P., Mackness M., Pears J., Packard C. J. Phenotype-dependent and -independent actions of rosuvastatin on atherogenic lipoprotein subfractions in hyperlipidaemia // *Atherosclerosis*. 2003. V. 171. №2. P. 245–253. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.08.025>

67. Chan D. C., Watts G. F., Barrett P. H., Martins I. J., James A. P., Mamo J. C., Mori T. A., Redgrave T. G. Effect of atorvastatin on chylomicron remnant metabolism in visceral obesity: a study employing a new stable isotope breath test // *Journal of lipid research*. 2002. V. 43. №5. P. 706–712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11971941>

68. Chan D. C., Watts G. F., Barrett P. H., Mori T. A., Beilin L. J., Redgrave T. G. Mechanism of action of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor on apolipoprotein B-100 kinetics in visceral obesity // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002. V. 87. №5. P. 2283–2289. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8455>

69. Chaulin A. M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. // *Life (Basel, Switzerland)*. 2021. V. 11. №9. P. 914. <https://doi.org/10.3390/life11090914>

70. Chaulin A. M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. // *Life (Basel, Switzerland)*. 2021. V. 11. №11. P. 1175. <https://doi.org/10.3390/life11111175>

71. Freeman D. J., Norrie J., Sattar N., Neely R. D., Cobbe S. M., Ford I., Isles C., Lorimer A. R., Macfarlane P. W., McKillop J. H., Packard C. J., Shepherd J., Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation*. 2001. V. 103. №3. P. 357–362. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.3.357>

72. Haffner S. M. Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors // *Circulation*. 2001. V. 103. №3. P. 346–347. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.3.346>

73. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022. Т. 18. №1. С. 103-112. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-11>

74. Муллова И. С., Чаулин А. М., Свечков Н. А., Павлова Т. В., Лимарева Л. В., Дупляков Д. В. Экспериментальные модели тромбоэмболии легочной артерии // *Российский*

кардиологический журнал. 2022. Т. 27. №1S. С. 4887. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4887>

75. Deakin S., Leviev I., Guernier S., James R. W. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003. Т. 23. №11. С. 2083–2089. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000096207.01487.36>

76. Tomás M., Sentí M., García-Faria F., Vila J., Torrents A., Covas M., Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000. V. 20. №9. P. 2113–2119. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.9.2113>

77. Gouédard C., Koum-Besson N., Barouki R., Morel Y. Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins // *Molecular pharmacology*. 2003. V. 63. №4. P. 945–956. <https://doi.org/10.1124/mol.63.4.945>

References:

1. Chaulin, A. M. (2022). Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: a review from the historical and modern points of view. *Orvosi Hetilap*, 163(1), 12–20.

2. Chaulin, A. M., Karslyan, L. S., Bazyuk, E. V., Nurbaltaeva, D. A., & Duplyakov, D. V. (2019). Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*, 59(11), 66–75. (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>

3. Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., ... & Braunwald, E. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 335(14), 1001–1009. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401>

4. Chaulin, A. (2021). Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vascular health and risk management*, 17, 299–316. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S300002>

5. Chaulin, A. M, & Duplyakov, D. V. (2020). Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*, 11(3), 75–84. (in Russian). <https://doi.org/10.17816/clinpract34284>

6. Chaulin, A. M., Grigorieva, Yu. V., Pavlova, T. V., & Duplyakov, D. V. (2020). Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*, 25(12), 3923. (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>

7. Chaulin, A. M., Duplyakova, P. D., & Duplyakov, D. V. (2020). Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*, 25(3S), 4061. (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>

8. Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., MacFarlane, P. W., McKillop, J. H., & Packard, C. J. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. The New England journal of medicine*, 333(20), 1301–1307. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511163332001>

9. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. (2020). Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*, 25(4S), 4140. (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>

10. Chaulin, A. M., Grigorieva, Yu. V., & Duplyakov, D. V. Modern views about the Pathophysiology of Atherosclerosis. Part 1. The Role of impaired lipid metabolism and Endothelial

dysfunction (Literature review). *Medicine in Kuzbass*, 19(2), 34-41. (in Russian).
<https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10015>

11. Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Pyörälä, K., Olsson, A. G., Cook, T. J., Musliner, T. A., ... & Haghfelt, T. (1998). Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *American Journal of Cardiology*, 81(3), 333-335.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00904-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00904-1)

12. Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., Shapiro, D. R., Beere, P. A., ... & AFCAPS/TexCAPS Research Group. (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Jama*, 279(20), 1615-1622. <https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615>

13. Sever, P. S., Dahlöf, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., ... & ASCOT investigators. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 361(9364), 1149-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)

14. Chaulin, A., & Grigoryeva, Ju. (2020). Inflammation in Atherosclerosis: From Theory to Practice. *Bulletin of Science and Practice*, 6(10), 186-205. (in Russian).
<https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21>

15. Chaulin A. M., Grigoryeva Yu. V., Duplyakov D. V. About the role of immunoinflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis // *European Journal of Natural History*. 2020. №5. С. 2-6. <https://doi.org/10.17513/ejnh.34123>

16. Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., Rader, D. J., Rouleau, J. L., Belder, R., ... & Skene, A. M. (2004). Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New England journal of medicine*, 350(15), 1495-1504.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>

17. Chaulin, A. M. (2020). Novye gruppy gipolipidemicheskikh preparatov, osnovannye na ingibirovanii proproteinovoi konvertazy subtilizin-keksinovogo tipa 9 (PCSK9). Chast' 1. *Klinicheskaya meditsina*, 98(11-12), 739-744. (in Russian). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744>

18. Chaulin, A. M., & Duplyakov, D. V. (2021). O roli PCSK9 v razvitii ateroskleroza: molekulyarnye aspekty. *Molekulyarnaya meditsina*, 19(2), 8-15. (in Russian).
<https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-02>

19. Chaulin, A. M., & Grigor'eva, Yu. V. (2021). Rol' Biopreparatov v profilakticheskoi kardiologii. *Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki*, (2), 10-16. (in Russian).

20. Chaulin, A. M., Karslyan, L. S., Grigor'eva, E. V., Nurbaltaeva, D. A., & Duplyakov, D. V. (2019). Osobennosti metabolizma serdechnykh troponinov (obzor literatury). *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*, 8(4), 103-115. (in Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115>

21. Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1981). Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. *The New England journal of medicine*, 305(9), 515-517.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198108273050909>

22. Lusis, A. J. (2012). Genetics of atherosclerosis. *Trends in genetics: TIG*, 28(6), 267-275.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.03.001>

23. Chaulin, A. M., & Duplyakov D. V. (2021). Rol' PCSK9 v regulyatsii transporta lipoproteinov (obzor literatury). *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*, 24(1), 42–45. (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-00>
24. Harrison, D., Griendling, K. K., Landmesser, U., Hornig, B., & Drexler, H. (2003). Role of oxidative stress in atherosclerosis. *The American journal of cardiology*, 91(3A), 7A–11A. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03144-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03144-2)
25. O'Donnell, V. B., & Freeman, B. A. (2001). Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circulation research*, 88(1), 12–21. <https://doi.org/10.1161/01.res.88.1.12>
26. Wolin, M. S. (2000). Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(6), 1430–1442. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.6.1430>
27. Yang, M. X., & Cederbaum, A. I. (1995). Role of cytochrome b5 in NADH-dependent microsomal reduction of ferric complexes, lipid peroxidation, and hydrogen peroxide generation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 324(2), 282–292. <https://doi.org/10.1006/abbi.1995.0041>
28. Chaulin, A. M., & Duplyakov, D. V. (2020). MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *International Journal of Biomedicine*, 10(3), 198-205. [https://doi.org/10.21103/Article10\(3\)_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(3)_RA3)
29. Beckman, J. S., Beckman, T. W., Chen, J., Marshall, P. A., & Freeman, B. A. (1990). Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(4), 1620–1624. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.4.1620>
30. Yang, G., Candy, T. E., Boaro, M., Wilkin, H. E., Jones, P., Nazhat, N. B., Saadalla-Nazhat, R. A., & Blake, D. R. (1992). Free radical yields from the homolysis of peroxynitrous acid. *Free radical biology & medicine*, 12(4), 327–330. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90120-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90120-6)
31. Chaulin, A. M. (2022). Biology of Cardiac Troponins: Emphasis on Metabolism. *Biology*, 11(3), 429. <https://doi.org/10.3390/biology11030429>
32. Griendling, K. K., & Ushio-Fukai, M. (1997). NADH/NADPH Oxidase and Vascular Function. *Trends in cardiovascular medicine*, 7(8), 301–307. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(97\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(97)00088-1)
33. Münzel, T., Hink, U., Heitzer, T., & Meinertz, T. (1999). Role for NADPH/NADH oxidase in the modulation of vascular tone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 874, 386–400. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09253.x>
34. Chisolm, G. M., & Steinberg, D. (2000). The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free radical biology & medicine*, 28(12), 1815–1826. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00344-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00344-0)
35. Chaulin, A. M. (2021). Cardiac troponins: current information on the main analytical characteristics of determination methods and new diagnostic possibilities. *Medwave*, 21(11), e8498. <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.11.002132>
36. Chaulin, A. (2021). Clinical and Diagnostic Value of Highly Sensitive Cardiac Troponins in Arterial Hypertension. *Vascular health and risk management*, 17, 431–443. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S315376>
37. Sorescu, D., Weiss, D., Lassègue, B., Clempus, R. E., Szöcs, K., Sorescu, G. P., Valppu, L., Quinn, M. T., Lambeth, J. D., Vega, J. D., Taylor, W. R., & Griendling, K. K. (2002). Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation*, 105(12), 1429–1435. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012917.74432.66>

38. Miller, F. J., Jr, Gutterman, D. D., Rios, C. D., Heistad, D. D., & Davidson, B. L. (1998). Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Circulation research*, 82(12), 1298–1305. <https://doi.org/10.1161/01.res.82.12.1298>
39. Chaulin, A. (2021). Current characteristics of methods for determining cardiac troponins and their diagnostic value: a mini-review. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 78(4), 415–422. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n4.32988>
40. De Keulenaer, G. W., Alexander, R. W., Ushio-Fukai, M., Ishizaka, N., & Griendling, K. K. (1998). Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *The Biochemical journal*, 329(Pt 3), 653–657. <https://doi.org/10.1042/bj3290653>
41. Topper, J. N., Cai, J., Falb, D., & Gimbrone, M. A., Jr. (1996). Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(19), 10417–10422. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.19.10417>
42. Inoue, N., Ramasamy, S., Fukai, T., Nerem, R. M., & Harrison, D. G. (1996). Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circulation research*, 79(1), 32–37. <https://doi.org/10.1161/01.res.79.1.32>
43. Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K., & Glagov, S. (1985). Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, 5(3), 293–302. <https://doi.org/10.1161/01.atv.5.3.293>
44. Griendling, K. K., Sorescu, D., & Ushio-Fukai, M. (2000). NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circulation research*, 86(5), 494–501. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.494>
45. Griendling, K. K., & Ushio-Fukai, M. (2000). Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. *Regulatory peptides*, 91(1-3), 21–27. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(00\)00136-1](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(00)00136-1)
46. Sundaresan, M., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., Irani, K., & Finkel, T. (1995). Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science (New York, N.Y.)*, 270(5234), 296–299. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.296>
47. Moldovan, L., Moldovan, N. I., Sohn, R. H., Parikh, S. A., & Goldschmidt-Clermont, P. J. (2000). Redox changes of cultured endothelial cells and actin dynamics. *Circulation research*, 86(5), 549–557. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.549>
48. Guzik, T. J., West, N. E., Black, E., McDonald, D., Ratnatunga, C., Pillai, R., & Channon, K. M. (2000). UltraRapid communications : vascular superoxide production by NAD(P)H Oxidase Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circulation research*, 86(9), 1008. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.9.1008>
49. Azumi, H., Inoue, N., Takeshita, S., Rikitake, Y., Kawashima, S., Hayashi, Y., Itoh, H., & Yokoyama, M. (1999). Expression of NADH/NADPH oxidase p22phox in human coronary arteries. *Circulation*, 100(14), 1494–1498. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.14.1494>
50. Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., Meinertz, T., & Münzel, T. (2001). Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 104(22), 2673–2678. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099485>

51. Hurst, J. K., & Barrette, W. C., Jr (1989). Leukocytic oxygen activation and microbicidal oxidative toxins. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 24(4), 271–328. <https://doi.org/10.3109/10409238909082555>

52. Harrison, J. E., & Schultz, J. (1976). Studies on the chlorinating activity of myeloperoxidase. *The Journal of biological chemistry*, 251(5), 1371–1374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/176150/>

53. Daugherty, A., Dunn, J. L., Rateri, D. L., & Heinecke, J. W. (1994). Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation*, 94(1), 437–444. <https://doi.org/10.1172/JCI117342>

54. Rosenfeld, M. E., Palinski, W., Ylä-Herttuala, S., Butler, S., & Witztum, J. L. (1990). Distribution of oxidation specific lipid-protein adducts and apolipoprotein B in atherosclerotic lesions of varying severity from WHHL rabbits. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, 10(3), 336–349. <https://doi.org/10.1161/01.atv.10.3.336>

55. Hazen, S. L., Hsu, F. F., Mueller, D. M., Crowley, J. R., & Heinecke, J. W. (1996). Human neutrophils employ chlorine gas as an oxidant during phagocytosis. *The Journal of clinical investigation*, 98(6), 1283–1289. <https://doi.org/10.1172/JCI118914>

56. Heinecke, J. W. (1998). Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis*, 141(1), 1–15. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00173-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00173-7)

57. Hazen, S. L., & Heinecke, J. W. (1997). 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *The Journal of clinical investigation*, 99(9), 2075–2081. <https://doi.org/10.1172/JCI119379>

58. Inoue, I., Goto, S., Mizotani, K., Awata, T., Mastunaga, T., Kawai, S., Nakajima, T., Hokari, S., Komoda, T., & Katayama, S. (2000). Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life sciences*, 67(8), 863–876. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00680-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00680-9)

59. Wassmann, S., Laufs, U., Müller, K., Konkol, C., Ahlbory, K., Bäumer, A. T., Linz, W., Böhm, M., & Nickenig, G. (2002). Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(2), 300–305. <https://doi.org/10.1161/hq0202.104081>

60. Takemoto, M., & Liao, J. K. (2001). Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(11), 1712–1719. <https://doi.org/10.1161/hq1101.098486>

61. Chaulin, A. M. (2021). Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis. *International Journal of Biomedicine*, 11(3), 250–259. [https://doi.org/10.21103/Article11\(3\)_RA2](https://doi.org/10.21103/Article11(3)_RA2)

62. Vecchione, C., & Brandes, R. P. (2002). Withdrawal of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induces endothelial dysfunction in mice. *Circulation research*, 91(2), 173–179. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000028004.76218.b8>

63. Hattori, Y., Nakanishi, N., Akimoto, K., Yoshida, M., & Kasai, K. (2003). HMG-CoA reductase inhibitor increases GTP cyclohydrolase I mRNA and tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(2), 176–182. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000054659.72231.a1>

64. Chaulin, A. M., Grigorieva, J. V., Suvorova, G. N., Duplyakov, D. V. 2021 Experimental Modeling of Hypothyroidism: Principles, Methods, Several Advanced Research Directions in Cardiology. *Russian Open Medical Journal*, 10, e0311. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0311>
65. Shishehbor, M. H., Brennan, M. L., Aviles, R. J., Fu, X., Penn, M. S., Sprecher, D. L., & Hazen, S. L. (2003). Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation*, 108(4), 426–431. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080895.05158.8B>
66. Caslake, M. J., Stewart, G., Day, S. P., Daly, E., McTaggart, F., Chapman, M. J., Durrington, P., Laggner, P., Mackness, M., Pears, J., & Packard, C. J. (2003). Phenotype-dependent and -independent actions of rosuvastatin on atherogenic lipoprotein subfractions in hyperlipidaemia. *Atherosclerosis*, 171(2), 245–253. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.08.025>
67. Chan, D. C., Watts, G. F., Barrett, P. H., Martins, I. J., James, A. P., Mamo, J. C., Mori, T. A., & Redgrave, T. G. (2002). Effect of atorvastatin on chylomicron remnant metabolism in visceral obesity: a study employing a new stable isotope breath test. *Journal of lipid research*, 43(5), 706–712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11971941/>
68. Chan, D. C., Watts, G. F., Barrett, P. H., Mori, T. A., Beilin, L. J., & Redgrave, T. G. (2002). Mechanism of action of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor on apolipoprotein B-100 kinetics in visceral obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(5), 2283–2289. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8455>
69. Chaulin, A. M. (2021). Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(9), 914. <https://doi.org/10.3390/life11090914>
70. Chaulin, A. M. (2021). Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(11), 1175. <https://doi.org/10.3390/life11111175>
71. Freeman, D. J., Norrie, J., Sattar, N., Neely, R. D., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C., Lorimer, A. R., Macfarlane, P. W., McKillop, J. H., Packard, C. J., Shepherd, J., & Gaw, A. (2001). Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 103(3), 357–362. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.3.357>
72. Haffner S. M. (2001). Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors. *Circulation*, 103(3), 346–347. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.3.346>
73. Chaulin, A. M., & Duplyakov, D. V. (2022). Kardioprotektivnye strategii pri doksorubitsin-indutsirovannoi kardiotoksichnosti: nastoyashchee i perspektivy. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 18(1), 103-112. (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-11>
74. Mullova, I. S., Chaulin, A. M., Svechkov, N. A., Pavlova, T. V., Limareva, L. V., & (2022). Duplyakov, D. V. Eksperimental'nye modeli tromboebolii legochnoi arterii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 27(1S), 4887. (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4887>
75. Deakin, S., Leviev, I., Guernier, S., & James, R. W. (2003). Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(11), 2083–2089. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000096207.01487.36>
76. Tomás, M., Sentí, M., García-Faria, F., Vila, J., Torrents, A., Covas, M., & Marrugat, J. (2000). Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial

hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(9), 2113–2119. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.9.2113>

77. Gouédard, C., Koum-Besson, N., Barouki, R., & Morel, Y. (2003). Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. *Molecular pharmacology*, 63(4), 945–956. <https://doi.org/10.1124/mol.63.4.945>

Работа поступила
в редакцию 16.04.2022 г.

Принята к публикации
21.04.2022 г.

Ссылка для цитирования:

Чаулин А. М., Ваньков В. А. Статины и окислительный стресс при сердечно-сосудистой патологии // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №6. С. 398-417. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/39>

Cite as (APA):

Chaulin, A., & Vankov, V. (2022). Statins and Oxidative Stress in Cardiovascular Pathology. *Bulletin of Science and Practice*, 8(6), 398-417. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/39>