

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-59-64

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЛЕЧЕНИИ

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Частота встречаемости атеросклероза значительно растет с увеличением возраста, равно как и заболеваемость злокачественными новообразованиями. Сопутствующая патология (в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы) влияет на выбор программы противоопухолевого лечения, ограничивая применение кардиотоксичных (но высокоэффективных) лекарственных препаратов. Статины занимают основное место в лечении атеросклероза, но по мере изучения механизма их действия стало понятно, что регуляция обмена холестерина влияет на процессы жизнедеятельности опухолевой клетки. Согласно результатам метаанализов клинических исследований, регулярное употребление статинов снижает уровень смертности у больных раком мочевого пузыря, предстательной железы, почки, яичников, легкого и молочной железы, колоректальным раком как за счет уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений, так и благодаря усилению эффекта противоопухолевых препаратов. В ряде исследований отмечено снижение риска развития рака печени, пищевода, эндометрия, почки, желудка и поджелудочной железы в группе больных, принимающих статины.

Противоопухолевые эффекты статинов, вероятно, обусловлены снижением синтеза холестерина, который используется опухолевыми клетками для полноценного функционирования и синтеза их мембран. Кроме того, статины инактивируют онкогены RAS и RHO вследствие подавления их изопренилирования, ингибируют пролиферацию опухолевых клеток. Отмечена роль статинов в активации противоопухолевого иммунитета, усилении ферроптоза и аутофагии. Статины активируют апоптоз, воздействуя на прокаспазу-9 митохондрий, ингибируют экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR4), NF-κB, фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 1β и 6, подавляют путь mTOR. Таким образом, многогранные прямые и опосредованные противоопухолевые эффекты статинов убеждают в необходимости более внимательно рассмотреть данную группу препаратов в качестве компонента противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: аутофагия, злокачественные новообразования, мевалонатный путь, онкогены, солидные опухоли, статины, холестерин

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Возможности применения статинов в комплексном противоопухолевом лечении. MD-Onco 2022;2(3):59–64. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-59-64

POSSIBILITIES OF USING STATINS IN COMPREHENSIVE ANTITUMOR TREATMENT

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Frequency of atherosclerosis significantly increases with age, same as malignant tumor morbidity. Concurrent pathology (including in the cardiovascular system) affects selection of antitumor treatment limiting use of cardiotoxic (though highly effective) drugs. Statins are the main treatment for atherosclerosis but their study showed that regulation of cholesterol metabolism affects functioning of tumor cells. According to the results of clinical trial meta-analyses, regular use of statins decreases mortality in patients with bladder, prostate, renal, ovarian, lung, breast, and colorectal cancer both due to decreased risk of cardiovascular complications and increased effectiveness of antitumor drugs. In some studies, decreased risk of liver, esophageal, endometrial, renal, gastric, and pancreatic cancers was observed in patients taking statins.

Antitumor effects of statins are supposedly mediated by decreased cholesterol production which is used by tumor cells for functioning and membrane synthesis. Additionally, statins inactivate RAS and RHO oncogenes by suppressing their isoprenylation, inhibit proliferation of tumor cells. Statins also contribute to activation of antitumor immunity, increased ferroptosis and autophagy. Statins activate apoptosis by interacting with mitochondrial procaspase 9, inhibit expression of toll-like receptors (TLR4), NF-κB, tumor necrosis factor α, interleukins 1β and 6, suppress the mTOR pathway. Therefore, multifaceted direct and indirect antitumor effects of statins show that these pharmaceuticals should be more intently considered as a component of antitumor therapy.

Keywords: autophagy, malignant tumor, mevalonate pathway, oncogenes, solid tumors, statins, cholesterol

For citation: Mustafin R.N. Possibilities of using statins in comprehensive antitumor treatment. MD-Onco 2022;2(3):59–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-59-64

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) встречаются в любом возрасте. Риск возникновения ЗНО и атеросклероза повышается по мере старения. С возрастом увеличивается и смертность как от сердечно-сосудистой, так и от опухолевой патологии. Изменения сосудистой стенки происходят и при атеросклерозе, и при ЗНО солидной природы, что диктует необходимость поиска лекарственных препаратов, нормализующих морфофункциональное состояние сосудистой стенки [1]. В настоящее время статины являются наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами при атеросклеротических изменениях сосудов. Было показано, что статины назначаются более чем 1/4 всех людей старше 40 лет [2] в связи с их эффективностью в лечении сердечно-сосудистых, эндокринных и метаболических заболеваний [3]. В ряде работ была продемонстрирована достоверная связь между ЗНО, методами противоопухолевого лечения и развитием атеросклероза. И несмотря на существенные успехи, полученные в лечении ряда злокачественных опухолей, частота летальных исходов достоверно выше среди онкологических больных, страдающих атеросклерозом [4].

В развитие атеросклероза вносят вклад возраст, образ жизни, питание, генетические факторы, а у онко-

логических больных также и проводимое противоопухолевое лечение: химио-, гормоно-, иммуно-, таргетная, лучевая терапия [5, 6]. При этом эндотелиальная дисфункция при атеросклерозе косвенно способствует метастазированию ЗНО за счет опосредованного Е-селективным взаимодействием эндотелиоцитов с опухолевыми клетками [7]. Более того, была обнаружена ассоциация развития атеросклероза (при сравнении со здоровыми лицами) с риском развития рака предстательной железы [8], молочной железы [9], колоректального рака [10] и рака легкого [11], что свидетельствует о возможной перспективности внедрения статинов в комплексное лечение больных ЗНО.

Статины, являясь ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-Р) [3], вызывают метаболический блок мевалонатного пути, который необходим не только для синтеза холестерина (участвующего в синтезе стероидных гормонов и поддержании целостности клеточных мембран), но также для пренилирования белков, N-гликозилирования, трансляции мРНК и синтеза коэнзима Q (рис. 1). Ингибирование данных механизмов негативно влияет на метаболизм пролиферирующих опухолевых клеток. Например, пренилирование – необходимый этап посттрансляционной модификации протоонкогенов

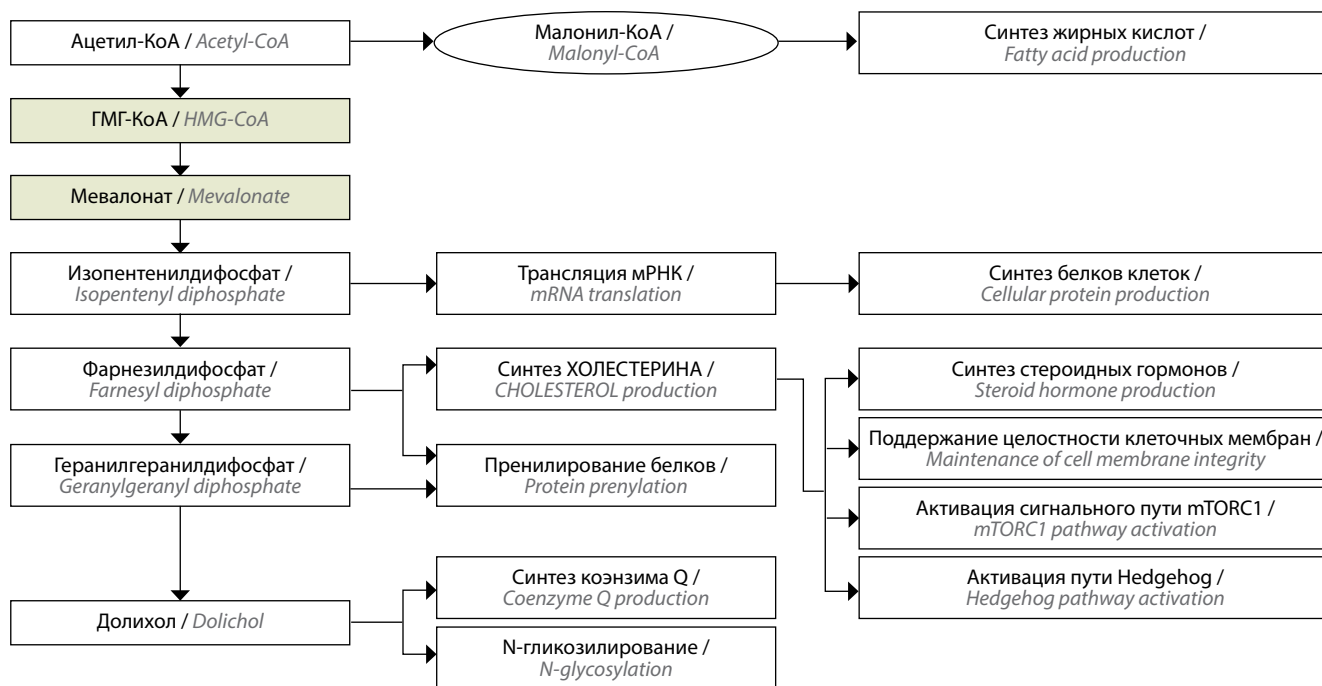


Рис. 1. Схема влияния путей мевалоната на клеточный метаболизм. Ацетил-КоА – ацетил-коэнзим А; малонил-КоА – малонил-коэнзим А; ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А

Fig. 1. Diagram of the effects of mevalonate pathways on cell metabolism. Acetyl-CoA – acetyl coenzyme A; malonyl-CoA – malonyl coenzyme A; HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A

RAS и RHO, которые участвуют в канцерогенезе. Коэнзим Q крайне важен для образования аденозинтрифосфорной кислоты в опухолевых клетках [12]. Статины могут быть гидрофильными (правастатин, розувастатин) и липофильными (ловастатин, церивастатин, симvastатин, аторvastатин) молекулами, каждая из которых характеризуется специфическими фармакокинетическими свойствами и диапазоном терапевтических доз в связи с особенностями их химической структуры. Гидрофильные препараты обладают большей гепатоселективностью, тогда как липофильные способны проникать в различные ткани организма, достигая в них высоких концентраций [13].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ

Проведенный в 2015 г. метаанализ, включивший исследования с участием 76 851 пациента с колоректальным раком, показал снижение смертности, непосредственно обусловленной ЗНО (cancer-specific mortality), у больных, употребляющих статины, независимо от времени начала их приема (до и/или после постановки диагноза) [14]. В 2016 г. метаанализ результатов лечения 75 684 пациентов с раком молочной железы выявил не только лучшую общую выживаемость, но и меньший риск развития рецидивов опухоли при использовании липофильных статинов [15]. Аналогичные результаты получены в 2019 г. в Швеции в отношении 20 559 больных раком молочной железы женщин [16]. Показатели эффективности статинов в комплексной терапии рака легкого могут свидетельствовать о перспективности дальнейших исследований возможностей применения ингибиторов ГМГ-КоА-Р в онкологии. В 2019 г. метаанализ результатов лечения 99 297 больных раком легкого определил достоверно лучшую общую выживаемость и меньший риск развития рецидивов у употребляющих статины пациентов [17]. Повышение раковоспецифической выживаемости (cancer-specific survival) у пациентов, регулярно применяющих статины, установлено в проведенных в 2015–2018 гг. метаанализах исследований, включавших больных раком мочевого пузыря [18], предстательной железы [19], почки [20] и яичника [21].

Помимо снижения общей смертности при различных вариантах ЗНО, исследования с участием здоровых людей, принимающих статины, продемонстрировали уменьшение риска возникновения ЗНО по сравнению с общей популяцией. Проведенные в 2019 г. метаанализы с использованием результатов клинических исследований показали, что у людей, употребляющих статины, достоверно снижен риск развития рака печени и пищевода [22], а также поджелудочной железы [23]. При изучении состояния здоровья 161 808 женщин в постменопаузе было установлено, что применение ста-

тинов снижает риск развития рака эндометрия [24]. В 2020 г. описан достоверно более низкий риск развития почечноклеточного рака у 14 067 регулярно принимающих статины людей по сравнению с 56 268 индивидами из контрольных групп [25]. В том же году опубликованы результаты продолжительного исследования, проводимого с 2002 по 2015 г. Показано, что в группе из 17 737 человек, регулярно принимавших статины, достоверно ниже риск развития рака желудка по сравнению с группой из 13 412 человек, не принимавших статины [26].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ

Статины оказывают антипролиферативный, проапоптотический и антиинвазивный эффекты, а также повышают чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии. Ингибирование статинами ГМГ-КоА-Р приводит к блоку метаболизма мевалоната [3], продукты которого необходимы для развития активно пролиферирующих клеток ЗНО (рис. 2). Образующийся из мевалоната изопентенилдифосфат участвует в трансляции мРНК, соответственно, его дефицит приводит к нарушению синтеза белков [12]. Опухоли поддерживают повышенные внутриклеточные концентрации холестерина, поскольку он необходим для поддержания целостности клеточных мембран и активности сигнальных путей. Холестерин непосредственно вызывает активацию онкогенных сигнальных путей Hedgehog и mTORC1 (основной супрессор аутофагии – мишень рапамицина у млекопитающих) [27]. Таким образом, статины оказывают противоопухолевый эффект за счет блокирования сигнального пути AMPK-mTOR [13]. Для обеспечения необходимого уровня холестерина клетки ЗНО активно экспрессируют рецепторы липопротеинов низкой плотности, ядерные рецепторы стерола, онкогенные рецепторы EGFR (epidermal growth factor receptor) и MUC1 (Mucin 1, cell surface associated) [28].

За счет влияния на мевалонатный путь статины ингибируют синтез геранилгеранилдифосфата, необходимого для пренилирования онкогенных белков, таких как RAS и RHO [29], BCL-2, NF-κB [12], что вызывает последовательные реакции клеточного стресса и аутофагии. В результате активируется врожденный инфламмасомозависимый противоопухолевый иммунитет, опосредованный каспазой-1. Поскольку мутации в гене TP53, наблюдаемые в большинстве sporadических ЗНО, вызывают активацию мевалонатного пути, который блокируется ингибиторами ГМГ-КоА-Р, статины влияют на важнейшие пути канцерогенеза. Они стимулируют противоопухолевый иммунитет за счет индукции выработки интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли α (TNF-α) эндотелиоцитами, интерлейкина 2 дендритными клетками CD56⁺, TNF-α макрофагами,

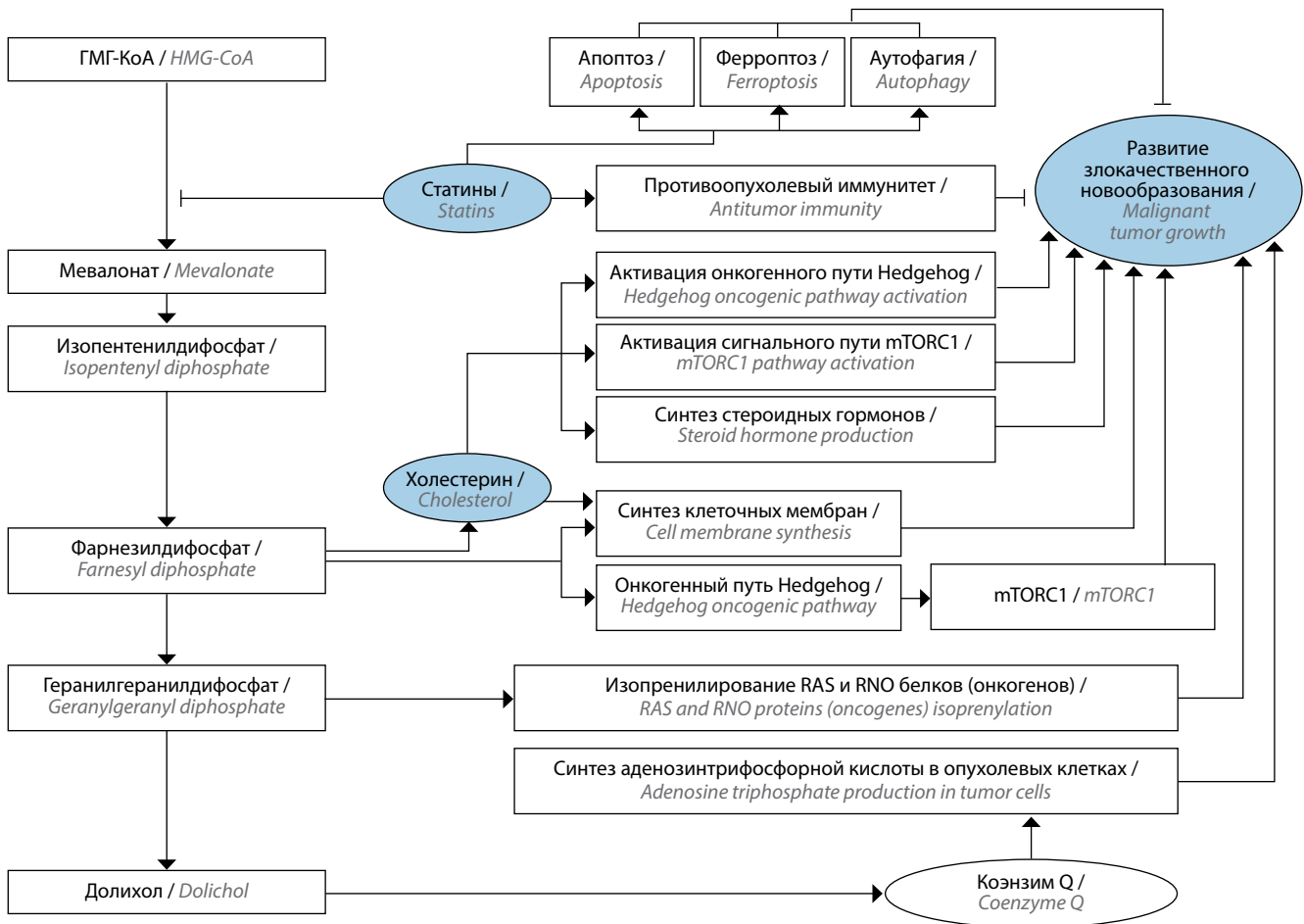


Рис. 2. Схема противоопухолевых механизмов действия статинов. ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
Fig. 2. Diagram of antitumor effects of statins. HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A

интерлейкинов 6, 12 и TNF- α дендритными клетками костного мозга, а также интерферона γ Т-лимфоцитами [30].

Статины оказывают противоопухолевое действие также за счет активации аутофагии и ферроптоза (гибели клеток, зависимой от железа и обусловленной окислением липидов). Они вызывают прямое и косвенное ингибирование фермента репарации липидов глутатионпероксидазы-4 (GPX4), что, в свою очередь, приводит к накоплению гидропероксидов липидов, нарушающих целостность клеток [31]. Статины стимулируют апоптоз за счет активации каспазы-3, Bim (Bcl-2-like protein 11) и PARP (Poly[ADP-ribose] polymerase 1) [13]. Помимо этого, они способствуют апоптозу за счет ингибирования сигнальных путей RAF/MAPK/ERK. Кроме того, показано, что статины снижают экспрессию toll-подобного рецептора 4 в моноцитах крови и концентрацию TNF- α за счет воздействия на сигнальные пути PI3K/AKT [32]. Различные механизмы противоопухолевого действия статинов (см. рис. 2)

более детально изучены с помощью исследований на культурах клеток ЗНО и на животных моделях.

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ СТАТИНОВ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Использование культуры клеток феохромоцитомы мышей и более агрессивных МТТ (mouse tumor tissue-derived cells) позволило определить способность статинов ингибировать сигнальные пути митоген-активируемой киназы MAPK1 и фосфорилирование. За счет этого статины подавляют пролиферацию и способствуют апоптозу клеток [33]. Изолированное воздействие аторвастатина индуцировало аутофагию клеток рака молочной железы линии MDA-MB-231 [34]. В эксперименте на линии клеток рака шейки матки аторвастатин индуцировал апоптоз и аутофагию в опухолевых клетках [13]. Ингибиторы ГМГ-КоА-Р вызывали ферроптоз клеток тройного негативного рака молочной железы [31]. При исследовании клеток метастатического рака поджелудочной железы мыши было выявлено, что статины подавляют пластичность клеток, способствуя их

переходу в мезенхимальноподобное состояние за счет подавления обратного мезенхимально-эпителиального перехода, что свидетельствует об ингибирующем действии на метастазы [2]. В экспериментах на мышках с аденомами и аденокарциномами легкого было показано, что аторвастатин ингибирует злокачественное перерождение за счет подавления рекрутирования протумогенных макрофагов в опухолевое микроокружение. Один из путей реализации данного механизма – влияние статинов на RAC-опосредованную секрецию лиганда CCR1 [35].

Помимо наличия у статинов собственного противоопухолевого эффекта, в ряде работ было отмечено потенцирование статинами действия других противоопухолевых препаратов. Было показано, что статины усиливают эффект ингибиторов МАРК на клетки рака поджелудочной железы, которые нуждаются в пути мевалоната для синтеза коэнзима Q и окислительно-восстановительного гомеостаза [36]. Определено также взаимное потенцирование противоопухолевого эффекта ингибиторов ГМГ-КоА-Р с другими препаратами. Так, антиагреганты дипиридамол и цилостазол усиливают вызванный статинами апоптоз клеток ЗНО. Данные препараты подавляют индуцированную статинами активацию SREBP2 (связывающего регуляторный элемент стерола белка), который модулирует чувствительность к статинам независимым от циклического аденозинмонофосфата способом [37]. Обнаружено, что симвастин усиливает противоопухолевое действие доксорубина [38]. В эксперименте комбинация ловастатина и ингибиторов фарнезилтрансферазы оказалась эффективной в подавлении пролиферации клеток злокачественных опухолей из оболочек нервов, тогда как изолированное применение данных препаратов не оказывало эффекта [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные новообразования у взрослых характеризуются частой коморбидностью с атеросклерозом. Более того, применяемые методы лечения ЗНО значительно повышают риск развития атеросклероза, что подтверждает необходимость приема статинов пациентами с атеросклерозом и ЗНО. При анализе общей выживаемости пациентов с атеросклерозом и ЗНО, получающих статины вместе с противоопухолевым лечением, было отмечено повышение показателей выживаемости по сравнению с группой больных, не принимавших статины. Данные препараты, помимо снижения смертности у онкологических больных от сердечно-сосудистых осложнений, характеризуются противоопухолевым действием, которое способствует повышению общей выживаемости больных. Об этом свидетельствуют результаты метаанализов клинических исследований с участием больных раком яичника, молочной железы, предстательной железы, почки, мочевого пузыря, легкого и колоректальным раком. Противоопухолевый эффект статинов доказан в экспериментальных исследованиях. Было обнаружено, что статины подавляют пролиферацию опухолевых клеток за счет снижения уровня холестерина, необходимого для синтеза клеточных мембран и активации онкогенных сигнальных путей Hedgehog и mTORC1. Кроме того, статины подавляют пренилирование белковых продуктов онкогенов, стимулируя аутофагию и ферроптоз. Выявлена также способность статинов потенцировать эффект противоопухолевых препаратов. Все эти данные позволяют предположить необходимость более подробного анализа эффективности специфических статинов в лечении ЗНО с целью их внедрения в клиническую практику лечения онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol* 2018;9:586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586
2. Dorsch M., Kowalczyk M., Planque M. et al. Statins affect cancer cell plasticity with consequences for tumor progression and metastasis. *Cell Rep* 2021;37(8):110056. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110056
3. Zhu P.F., Wang M.X., Chen Z.L., Yang L. Targeting the tumor microenvironment: a literature review of the novel anti-tumor mechanism of statins. *Front Oncol* 2021;11:761107. DOI: 10.3389/fonc.2021.761107
4. Roubin S.R., Cordero A. The two-way relationship between cancer and atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(6):487–94. DOI: 10.1016/j.rec.2018.12.010
5. Mladosevicova B., Petrikova L., Valaskova Z. et al. Atherosclerosis in cancer patients. *Bratislav Lek Listy* 2019;120(9):636–40. DOI: 10.4149/BLL_2019_105
6. Inno A., Chiampan A., Lanzoni L. et al. Immune checkpoint inhibitors and atherosclerotic vascular events in cancer patients. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:652186. DOI: 10.3389/fcvm.2021.652186
7. Mensah S.A., Nersesyan A.A., Ebong E.E. Endothelial glycocalyx-mediated intercellular interactions: mechanisms and implications for atherosclerosis and cancer metastasis. *Cardiovasc Eng Technol* 2021;12(1):72–90. DOI: 10.1007/s13239-020-00487-7
8. Помешкин Е.В., Брагин-Мальцев А.И., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Рак предстательной железы и атеросклероз. *Урология* 2020;5:122–6. DOI: 10.1865/urology.2020.5.122-126
9. Pomeshkin E.V., Bragin-Maltsev A.I., Pomeshkina S.A., Barbarash O.L. Prostate cancer and atherosclerosis. *Urologiya = Urology* 2020;5:122–6. (In Russ.) DOI: 10.1865/urology.2020.5.122-126
10. Филатова А.Ю., Виценя М.В., Потехина А.В. и др. Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы. *Кардиология* 2019;59(15):43–52. DOI: 10.18087/cardio.2585
11. Filatova A.Yu., Vitsenya M.V., Potekhina A.V. et al. Atherosclerosis of brachiocephalic arteries and arterial stiffness in patients with breast cancer. *Kardiologiya = Cardiology* 2019;59(15):43–52. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2585

10. Nehme F. An intimal relationship between atherosclerosis and colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci* 2020;65(6):1588–9. DOI: 10.1007/s10620-020-06046-3
11. Bintein F., Yannoutsos A., Chatellier G. et al. Patients with atherosclerotic peripheral arterial disease have a high risk of lung cancer: systematic review and meta-analysis of literature. *J Med Vasc* 2021;46(2):53–65. DOI: 10.1016/j.jdmv.2020.12.005
12. Mullen P.J., Yu R., Longo J. et al. The interplay between cell signaling and the mevalonate pathway in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(11):718–31. DOI: 10.1038/nrc.2016.76
13. Sheng B., Song Y., Zhang J. et al. Atorvastatin suppresses the progression of cervical cancer via regulation of autophagy. *Am J Transl Res* 2020;12(9):5252–68.
14. Ling Y., Yang L., Huang H. et al. Prognostic significance of statin use in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(25):e908. DOI: 10.1097/MD.0000000000000908
15. Manthravadi S., Shrestha A., Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016;139(6):1281–8. DOI: 10.1002/ijc.30185
16. Borgquist S., Broberg P., Tojjar J., Olsson H. Statin use and breast cancer survival – a Swedish nationwide study. *BMC Cancer* 2019;19(1):54. DOI: 10.1186/s12885-018-5263-z
17. Chen Y., Li X., Zhang R. et al. Effects of statin exposure and lung cancer survival: a meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2019;141:357–65. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.016
18. Luo Y., She D.L., Xiong H. et al. The prognostic effect of statin use on urologic cancers: an updated meta-analysis of 35 observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1523. DOI: 10.1097/MD.0000000000001523
19. Zhong S., Zhang X., Chen L. et al. Statin use and mortality in cancer patients: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* 2015;41(6):554–67. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.005
20. Nayan M., Punjani N., Juurlink D.N. et al. Statin use and kidney cancer survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;52:105–16. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.009
21. Li X., Zhou J. Impact of postdiagnostic statin use on ovarian cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(6):1109–20. DOI: 10.1111/bcp.13559
22. Jeong G.H., Lee K.H., Kim J.Y. et al. Effect of statin on cancer incidence: an umbrella systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(6):819. DOI: 10.3390/jcm8060819
23. Zhang Y., Liang M., Sun C. et al. Statin use and risk of pancreatic cancer: an updated meta-analysis of 26 studies. *Pancreas* 2019;48(2):142–50. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001226
24. Desai P., Wallace R., Anderson M.L. et al. An analysis of the association between statin use and risk of endometrial and ovarian cancers in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol* 2018;148(3):540–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.006
25. Chou Y.C., Lin C.H., Wong C.S. et al. Statin use and the risk of renal cell carcinoma: national cohort study. *J Investig Med* 2020;68(3):776–81. DOI: 10.1136/jim-2019-001209
26. You H.S., You N., Lee J.W. et al. Inverse association between statin use and stomach cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, from the 2002–2015 NHIS-HEALS date. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(3):1054. DOI: 10.3390/ijerph17031054
27. Ding X., Zhang W., Li S., Yang H. The role of cholesterol metabolism in cancer. *Am J Cancer Res* 2019;9(2):219–27.
28. Gabitova L., Gorin A., Astasurov I. Molecular pathways: sterols and receptor signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(1):28–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0122
29. Bathaie S.Z., Ashrafi M., Azizian M., Tamanoi F. Mevalonate pathway and human cancers. *Curr Mol Pharmacol* 2017;10(2):77–85. DOI: 10.2174/1874467209666160112123205
30. Thurnher M., Nussbaumer O., Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents. *Clin Cancer Res* 2012;18(13):3524–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0489
31. Yao X., Xie R., Cao Y. et al. Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy. *J Nanobiotechnology* 2021;19(1):311. DOI: 10.1186/s12951-021-01058-1
32. Ampuero J., Romero-Gomez M. Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: role of statins and metformin. *World J Hepatol* 2015;7(8):1105–11. DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1105
33. Fliedner S.M., Engel T., Lendvai N.K. et al. Anti-cancer potential of MAPK pathway inhibitor in paragangliomas-effect of different statins on mouse pheochromocytoma cells. *PLoS One* 2014;9(5):e97712. DOI: 10.1371/journal.pone.0097712
34. Hu M.B., Zhang J.W., Gao J.B. et al. Atorvastatin induces autophagy in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Ultrastruct Pathol* 2018;42(5):409–15. DOI: 10.1080/01913123.2018.1522406
35. Kamata T., Dujaily E.A., Alhamad S. et al. Statins mediate anti- and pro-tumorigenic functions by remodeling the tumour microenvironment. *Dis Model Mech* 2022;15(2):dmm.049148. DOI: 10.1242/dmm.049148
36. Cordes T., Metallo C.M. Statins limit coenzyme Q synthesis and metabolically synergize with MEK inhibition in pancreatic tumors. *Cancer Res* 2020;80(2):151–2. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3415
37. Longo J., Pandya A.A., Stachura P. et al. Cyclic AMP-hydrolyzing phosphodiesterase inhibitors potentiate statin-induced cancer cell death. *Mol Oncol* 2020;14(10):2533–45. DOI: 10.1002/1878-0261.12775
38. Mangelinck A., Habel N., Mohr A. et al. Synergistic anti-tumor effect of simvastatin combined to chemotherapy in osteosarcoma. *Cancer (Basel)* 2021;13(22):5869. DOI: 10.3390/cancers13225869
39. Wojtkowiak J.W., Fouad F., LaLonde D.T. et al. Induction of apoptosis in neurofibromatosis type 1 malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines by a combination of novel farnesyl transferase inhibitors and lovastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326(1):1–11. DOI: 10.1124/jpet.107.135830

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 11.07.2022. **Принята к публикации:** 01.08.2022.

Article submitted: 11.07.2022. **Accepted for publication:** 01.08.2022.