

СТАТИНЫ: ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

Плужников Н.В., Чепур С.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.

Резюме. Статины составляют весьма обширную, глубоко изученную и широко назначаемую группу лекарственных средств для снижения уровня холестерина в плазме крови. Помимо гиполипидемического действия постоянно выявляют все новые и новые биологические эффекты статинов. Они обладают выраженным противовоспалительным действием и антиоксидантной активностью; проявляют антибактериальные свойства и ингибируют метаногенную активность архей; способны предотвращать и купировать стресс эндоплазматического ретикулума, ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход, что определяет их положительное влияние на показатели выживаемости при злокачественных новообразованиях; предотвращать и купировать эндотелиальную дисфункцию. Статины оказывают анаболическое действие на костную систему, минимизируют вероятность прогрессирующего фиброза и декомпенсированного цирроза печени, способствуют сохранению функции почек. Побочное действие статинов сопряжено как с их основной фармакологической активностью, связанной с конкурентным ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ингибированию продукции соединений, синтез которых проходит по мевалонатному пути, падению доступности холестерина для регенерации структур мозга и синтеза половых гормонов и др.), так и проявлениями гепатотоксичного и диабетогенного действия. Статины — относительно безопасные препараты, а

доказанная польза терапии ими гиперлипидемических состояний значительно превышает риск возникновения побочных эффектов.

Ключевые слова: статины, механизм действия, побочные эффекты, ГМГ-СоА-редуктаза.

Для корреспонденции: Чепур Сергей Викторович, e-mail: gniiivm_2@mil.ru.

**STATINS: ACTION CHARACTERISTICS AND ADHERENCE TO
THERAPY**

Pluzhnikov N.V., Chepur S.V.

*Federal state budgetary organization State Research and Testing Institute of
Military Medicine of the Russian Federation's Defense Ministry, 4 Lesoparkovaya
St., St. Petersburg, 195043, Russia*

Abstract: Statins constitute a very extensive, thoroughly studied, and widely prescribed group of pharmacological agents for lowering plasma cholesterol levels. In addition to their lipid-lowering effect, new biological effects of these agents are constantly being identified. Statins have pronounced anti-inflammatory and antioxidant activity; they exhibit antibacterial properties and inhibit the methanogenic activity of archaea. They are able to prevent and relieve endoplasmic reticulum stress and inhibit epithelial-mesenchymal transition, which determines their positive impact on survival rates in malignant neoplasms; prevent and relieve endothelial dysfunction. Statins have an anabolic effect on the skeletal system; minimize the likelihood of progressive fibrosis and decompensated cirrhosis of the liver, and help preserve kidney function. The side effects of statins are associated with both their primary pharmacological activity associated with competitive inhibition of HMG-CoA reductase (inhibition of the production of compounds synthesized via the mevalonate pathway, a decrease in the availability of cholesterol for the regeneration of brain structures and the synthesis of sex hormones, etc.) and manifestations of hepatotoxic and diabetogenic effects. Statins are relatively safe drugs, and the proven benefits of statin therapy for hyperlipidemic conditions significantly outweigh the risk of side effects.

Keywords: statins, mechanism of action, side effects, HMG-CoA reductase.

Corresponding author: Chepur Sergey Viktorovich, e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Введение. Атеросклероз – основная причина смертности от сосудистых заболеваний [1]. Вот уже более 100 лет среди всех теорий патогенеза атеросклероза доминирует предложенная в 1913 г. русским патофизиологом Н.Н. Аничковым липидная инфильтрационная гипотеза патогенеза этого состояния [2]. Открытие Н.Н. Аничкова, пусть и с некоторой задержкой, послужило мощнейшим стимулом изучения вопросов биологического значения холестерина.

За детальное описание этапов реакций синтеза холестерина и жирных кислот в организме животных Конрад Блох (США) и Феодор Линен (Германия) были удостоены Нобелевской премии в 1964 г. [3]. Значение работ К. Блоха и Ф. Линена трудно переоценить. Ещё на Нобелевском банкете в Стокгольме 10 декабря 1964 г. ректор Каролинского института С. Фриберг сделал заявление: «В обозримом будущем Ваши открытия могут дать нам оружие против некоторых из самых тяжелых болезней человечества, прежде всего связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [4]. Эти слова стали пророческими: в 1987 г. на рынок поступил одобренный Food and Drug Administration USA ловастатин – мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, скорость-лимитирующего энзима в каскаде реакций синтеза холестерина), выделенный А. Альбертсом из среды культивирования *Aspergillus terreus* [5].

Многообразие эффектов статинов стало предметом детального изучения, а многие механизмы их реализации полностью не определены. В связи с этим цель настоящего обзора состояла в систематизации сведений о гиполипидемической и иной фармакологической активности статинов, рисках побочных эффектов и подходах к их нивелированию с учетом особенностей действия препаратов этой группы.

Фармакологическая активность статинов. К настоящему времени статины — весьма обширная (коммерчески доступны семь зарегистрированных для медицинского применения средств: розувастатин

(rosuvastatin), питавастатин (pitavastatin), флувастатин (fluvastatin), аторвастатин (atorvastatin), ловастатин (lovastatin), правастатин (pravastatin), симвастатин (simvastatin)), глубоко изученная и широко назначаемая группа фармакологических средств для снижения уровня холестерина в плазме крови [6]. Помимо гиполипидемического действия, связанного с конкурентным ингибированием ГМГ-СоА-редуктазы, постоянно выявляют все новые и новые биологические эффекты этих средств [7]. В частности, статины обладают выраженным противовоспалительным действием, которое опосредовано [8]:

- снижением уровня С-реактивного белка (маркер острой фазы воспаления интимы сосудов) у пациентов с различными типами сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9];

- блокированием активности гистондеацетилаз, подавлением экспрессии TLR2 и TLR4, ингибированием изопренилирования ГТФаз и блокированием сигнального пути TLR4/MyD88/NF-kB, что обеспечивает снижение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF α и IFN γ и, в конечном итоге, переключение иммунной реакции на противовоспалительную траекторию [10].

Противовоспалительное действие статинов отчасти связано с тем, что их мишень, ГМГ-СоА-редуктаза, структурно очень сходна у эукариот, прокариот и архей, поэтому статины, метаболиты микромицетов, обладают антибактериальными свойствами по отношению к различным грамположительным и грамотрицательным бактериям [11] и эффективно ингибируют метаногенную активность архей [12]. Статины, подавляя продукцию метана метаногенными археями (способствует купированию запоров [13]) блокируют, тем самым, утилизацию молекулярного водорода в качестве акцептора электронов в процессе метаногенеза [14]. Молекулярный водород, продуцируемый симбионтной микрофлорой кишечника в процессе

ферментации β -глюканов (пищевых волокон) [15], проявляет выраженное противовоспалительное действие [16].

Статины способны эффективно предотвращать и купировать стресс эндоплазматического ретикулума [17] и ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход [18], что определяет их положительное влияние на показатели общей выживаемости, выживаемость при злокачественных новообразованиях [19] и снижение частоты рецидивов при раке [20].

Статины обладают антиоксидантной активностью, которая реализована посредством нескольких механизмов:

- путем подавления активности NADPH-оксидазы, обеспечивающей при утечке электронов продукцию наиболее агрессивных свободных радикалов – гидроксильных [21], снижение активности митохондриальной NO-синтазы [22];

- вследствие стимулирования экспрессии антиоксидантных ферментов: церулоплазмينا [23], параоксоназы [24], супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы [25], гемоксигеназы-1 [26];

- по причине статин-зависимого увеличения ДНК-связывающей способности фактора транскрипции Nrf2, что стимулирует экспрессию антиоксидантных энзимов [27] и эффектом подавления активации инфламмасом NLRP3 [28].

Эндотелий, по площади, — самый представленный в организме человека клеточный пул, состоящий из триллиона клеток, массой более одного килограмма и покрывающий почти 3 м² у мужчины массой 70 килограммов [29]. Эндотелий выполняет ряд различных функций: поддерживает гемостатический баланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови [30], регулирует тонус сосудов [31] и ангиогенез [32]. Под влиянием хронического стресса, малоподвижности и плохого питания, при инсулинорезистентности и повышенном уровне холестерина в крови может возникать эндотелиальная дисфункция, которая обычно манифестирует в виде

выраженного атеросклероза [33]. Поэтому чрезвычайно значимо, что статины способны эффективно предотвращать/купировать эндотелиальную дисфункцию посредством:

- повышения продукции NO[•] путем отмены цитокин-/тромбин-индуцированного подавления экспрессии мРНК эндотелиальной NO-синтазы [34];
- ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и подавления эндотелиально-мезенхимального перехода [35];
- снижения продукции вазоконстрикторного эндотелина-1 и стимулирования экспрессии белков теплового шока HSP90 и HSP70 [36];
- подавления воспаления в стенке сосудов путем ингибирования адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и иммуномодулирующего воздействия на макрофаги и лимфоциты [37];
- снижения экспрессии клетками стенки сосудов тканевого фактора коагуляции, инициирующего свертывание крови (тромбопластина), посредством ингибирования сигнального пути NF-κB [38], стимулирования продукции тромбомодулина, как антикоагулянтного фактора эндотелиальных клеток [39] и подавления активации тромбоцитов [40], что оптимизирует состояние системы гемостаза и опосредует снижение вероятности возникновения венозной тромбоэмболии [41].

Статины оказывают анаболическое действие на костную систему – благотворно влияют на процессы заживления переломов длинных трубчатых костей и обновление костной ткани посредством стимулирования дифференциации мезенхимальных клеток в остеобласты и снижения активности остеокластов [42].

Ингибиторы ГМГ-СоА-редуктазы минимизируют вероятность прогрессирующего фиброза и декомпенсированного цирроза печени [43], способствуют сохранению функции почек [44].

Механизмы побочного действия статинов. Ингибирование 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы приводит не только к подавлению синтеза холестерина в клетках, но и к ингибированию продукции соединений, синтез которых проходит по мевалонатному пути (коэнзим Q₁₀, изопреноиды) [45]. И это напрямую определяет побочные эффекты статинов при курсовом применении. Наиболее часто регистрируемые неблагоприятные последствия терапии статинами ассоциированы со скелетно-мышечной системой, в частности, миозитом. Мышечные эффекты статинов, по-видимому, ассоциированы с митохондриальной дисфункцией в связи со снижением уровня коэнзима Q₁₀, необходимого для оптимальной энергопродукции [46]. В крайне тяжелых случаях побочный эффект может принимать форму рабдомиолиза – патологического синдрома, характеризующегося разрушением клеток мышечной ткани, миоглобинемией и миоглобинурией [47]. Рабдомиолиз может приводить к гломерулярной почечной недостаточности [48]. Статин-ассоциированные мышечные симптомы (от легких до умеренных болей, от мышечной слабости до потенциально опасного для жизни рабдомиолиза) отмечают у 10–25 % пациентов, получающих статины [49]. Рабдомиолиз при терапии статинами описан относительно редко (менее 0,1 % пациентов) [50], как форма апоптоза миоцитов вследствие нарушения изопренилирования сигнальных G-белков Ras [51] и, возможно, расстройства механизмов гомеостатирования уровня цитозольного кальция [52]. Миопатию, вызванную статинами, следует купировать снижением доз препаратов до уровня, обеспечивающего достижение терапевтических целей и не сопровождающегося побочными эффектами, или их отмены.

Под влиянием статинов падает доступность холестерина. А поскольку холестерин – предшественник биосинтеза половых гормонов, постольку подавление синтеза холестерина при длительном применении статинов с

неизбежностью приводит к значимому снижению уровня тестостерона и сексуальным дисфункциям [53].

Данные клинических исследований подтвердили повышенный риск возникновения сахарного диабета у пациентов, длительно принимающих статины – избыточный риск развития данной патологии составляет 10-20 случаев на 10000 пациентов [45]. В качестве лидирующих патогенетических механизмов статин-индуцированного сахарного диабета предположительно рассматривают:

- статин-зависимое торможение поступления глюкозы в клетки вследствие изменения структуры кавеол [54] при уменьшении содержания холестерина в липидных рафтах и холестерин-ассоциированного снижения плотности кавеол плазматических мембран, нарушения взаимодействия между локализованными в составе кавеол рецепторами инсулина, транспортерами глюкозы GLUT4 и молекулами кавеолина-1, что приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии [55];

- ассоциированная со статинами дисфункция β -клеток поджелудочной железы, характеризующаяся снижением секреции инсулина вследствие дефицита изопреноидов, нарушения пренилирования белков и подавления активности Ca^{2+} -каналов β -клеток [56].

Холестерин определяющим образом влияет на продукцию желчных кислот. Поэтому статины, ингибируя синтез холестерина, подавляют выработку холевых кислот, которые необходимы для всасывания жиров и регулирования структуры кишечного микробиома [57]. При приеме статинов, несмотря на их противомикробное действие, значительно возрастает численность родов *Bacteroides*, *Butyricimonas*, *Mucispirillum* [58]. Вероятно, влияние статинов на улучшение метаболизма (обмена веществ) в организме человека следует рассматривать исходя из динамики структуры кишечного микробиома [59].

При назначении статинов можно проследить и их гепатотоксические эффекты. Обширные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что риск повреждения печени статинами относительно невелик, и описан с частотой менее 1 % и чаще всего манифестирует обратимым бессимптомным повышением уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) в крови и редко острой почечной недостаточностью [60].

Высказано мнение, что статины, скорее всего, не сами по себе вызывают повреждение печени, а способствуют выявлению фоновой, ранее не диагностированной патологии печени и клинические данные в подавляющем большинстве случаев подтверждают безопасность статинов [61].

Мозг человека содержит, примерно, 25 % от общего количества холестерина в организме [62], что составляет до 2 % массы мозговой ткани [63]. В головном мозге взрослого человека холестерин, по большей части, метаболически инертен – только 0,02 % холестерина в течение суток претерпевает метаболическую трансформацию [64], поэтому период полураспада (полузамены) данного соединения в мозге составляет от шести месяцев до пяти лет [63, 64]. И это позволяет предположить, что для проявления любых нейрокогнитивных эффектов, ассоциированных с приемом статинов, может потребовать определенного времени.

Обширный мета-анализ нескольких рандомизированных клинических испытаний показал, что терапия статинами не связана с когнитивными нарушениями [65]. Более того, результаты других объемных клинических исследований свидетельствуют о нейропротективной роли статинов, что опосредует снижение риска возникновения деменции [66]. Но, в то же время Food and Drug Administration USA предупреждает о наличии значительной связи между возникновением нейрокогнитивных расстройств и применением статинов [67].

В клетках эукариот, вероятно, нет такого класса химических соединений, представители которого не участвовали бы в образовании производных с изопреноидами [68]. Изопренелированию подвержены и белки, и нуклеиновые кислоты [69]. Изопренелирование белков включает перенос либо фарнезила, либо геранилгеранильного фрагмента на С-концевые остатки аминокислоты цистеин белковой молекулы [70]. Изопренелирование протеинов обеспечивает правильную локализацию и функциональную активность белков внутри клеток, их вовлеченность в клеточную сигнализацию [71]. Доля белков с присоединенным остатком фарнезилдифосфата или геранилгеранилдифосфата, как показано, составляет до 2 % от всех клеточных белков [72].

Столь обширное участие интермедиатов реакций синтеза холестерина во внутриклеточных метаболических и сигнальных каскадах, конечно, в случаях снижения уровня данных промежуточных продуктов или их отсутствия в цитозоле, не может пройти бесследно для организма человека. Отсутствие побочных эффектов при терапии статинами, произведших революцию в кардиологии, невозможно представить. Но на сегодняшний день справедливо утверждение, что статины — относительно безопасные препараты и, главное, доказанная польза терапии статинами гиперлипидемических состояний значительно превышает риск возникновения побочных эффектов [73]. Более того, в качестве новой стратегии общественного здравоохранения по улучшению здоровья и увеличению продолжительности жизни человека предложено рассматривать широкое использование статинов для уменьшения вероятности возникновения и контроля тяжести многих возрастных заболеваний и некоторых видов рака [74].

Заключение. Анализ рисков «польза-вред» в отношении статинов свидетельствует о необходимости четкого формирования показаний к их длительному курсовому применению с целью коррекции метаболизма холестерина и снижения риска жизнеугрожающих осложнений атеросклероза.

Понимание механизмов формирования побочных эффектов при необходимости определяет не только особенности антилипидемической терапии, но и возможный подбор средств фармакологической коррекции побочных эффектов статинов.

Список литературы

1. Martin S.S., Aday A.W., Allen N.B. et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: a report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation*. 2025; 151 (8): e41-e660. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001345>.
2. Friedman M., Friedland G.W. *Medicine's ten greatest discoveries*. New Haven, CT: Yale University Press; 1998. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7206.389>.
3. Kennedy E.P., Westheimer F.H. Nobel laureates: Bloch and Lynen win prize in medicine and physiology. *Science*. 1964; 146 (3643): 504-506. <https://doi.org/10.1126/science.146.3643.504>.
4. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2010; 86 (5): 484-493. <https://doi.org/10.2183/pjab.86.484>.
5. Alberts A.W. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62 (15): 10J-15J. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90002-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90002-1).
6. Rosenberg J., Lampridou S., Moores A. et al. A Systematic Review Uncovering Modifiable Influences on Statin Adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2025;. 19: 29-48. <https://doi.org/10.2147/PPA.S502645>.
7. Khatiwada N., Hong Z. Potential benefits and risks associated with the use of statins. *Pharmaceutics*. 2024; 16 (2): 214. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020214>.
8. He W.B., Ko H.T.K., Curtis A.J. et al. The effects of statins on cardiovascular and inflammatory biomarkers in primary prevention: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2023; 32 (8): 938-948. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.04.300>.
9. Kandelouei T., Abbasifard M., Imani D. et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm.* 2022; 2022 (1): 8732360. <https://doi.org/10.1155/2022/8732360>.

10. Khan S., Huda B., Bhurka F. et al. Molecular and Immunomodulatory Mechanisms of Statins in Inflammation and Cancer Therapeutics with Emphasis on the NF- κ B, NLRP3 Inflammasome, and Cytokine Regulatory Axes. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (17): 8429. <https://doi.org/10.3390/ijms26178429>.
11. Masadeh M., Mhaidat N., Alzoubi K. et al. Antibacterial activity of statins: a comparative study of atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2012; 11: 13. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-13>.
12. Vogeli B., Shima S., Erb T.J., Wagner T. Crystal structure of archeal HMG-CoA reductase: insights into structural changes of the C-terminal helix of the class-I enzyme. *FEBS Lett.* 2019; 593 (5): 543-553. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13331>.
13. Morales W., Marsh E.S., Yu A. et al. Mo2051 lovastatin improves stool form in *Methanobrevibacter Smithii* colonized rats with constipation. *Gastroenterology.* 2015; 148 (4): S779-S780. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)32660-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)32660-3).
14. Sisek A.A., Szymanska E., Aleksandrak-Piekarczyk T., Cukrowska B. The role of methanogenic archaea in inflammatory bowel disease – a review. *J. Pers. Med.* 2024; 14 (2): 196. <https://doi.org/10.3390/jpm14020196>.
15. Campbell A., Gdanetz K., Schmidt A.W., Schmidt T.M. H₂ generated by fermentation in the human gut microbiome influences metabolism and competitive fitness of gut butyrate producers. *Microbiome.* 2023; 11 (1): 133. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01565-3>.
16. Tian Y., Zhang Y., Wang Y. et al. Hydrogen, a novel therapeutic molecule, regulates oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Front. Physiol.* 2021; 12: 789507. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.789507>.
17. Mollazadeh H., Atkin S.L., Butler A.E. et al. The effect of statin therapy on endoplasmic reticulum stress. *Pharmacol. Res.* 2018; 137: 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.006>.

18. Fan Z., Jiang H., Wang Z., Qu J. Atorvastatin partially inhibits the epithelial-mesenchymal transition in A549 cells induced by TGF- β 1 by attenuating the upregulation of SphK1. *Oncol. Rep.* 2016; 36 (2): 1016-1022. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4897>.
19. Scott O.W., Tin Tin S., Cavadino A., Elwood J.M. Statin use and breast cancer-specific mortality and recurrence: a systematic review and meta-analysis including the role of immortal time bias and tumor characteristics. *Br. J. Cancer.* 2025; 133 (4): 539-554. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-03070-w>.
20. Jia X., Lu Y., Xu Z., Mu Q. Impact of statin use on breast cancer recurrence and mortality before and after diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1256747. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1256747>.
21. Tong H., Zhang X., Meng X. et al. Simvastatin inhibits activation of NADPH Oxidase/p38 MAPK pathway and enhances expression of antioxidant protein in Parkinson disease models. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; 11: 165. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00165>.
22. Parihar A., Parihar M.S., Zenebe W.J., Ghafourifar P. Statins lower calcium-induced oxidative stress in isolated mitochondria. *Hum. Exp. Toxicol.* 2012; 31 (4): 355-363. <https://doi.org/10.1177/0960327111429141>.
23. Buyukhatipoglu H., Sezen Y., Yildiz A. et al. Effects of statin use on total oxidant and antioxidant capacity and ceruloplasmin activity. *Clin. Invest. Med.* 2010; 33 (5): E313-E320. <https://doi.org/10.25011/cim.v33i5.14357>.
24. Ferretti G., Bacchetti T. Effect of statin therapy on paraoxonase-1 status: a systematic review and meta-analysis of 25 clinical trials. *Prog. Lipid Res.* 2015; 60 (Pt 2): 50-73. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.08.003>.
25. Zinellu A., Mangoni A. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on glutathione peroxidase, and superoxide dismutase, and catalase. *Antioxidants.* 2021; 10 (11): 1841. <https://doi.org/10.3390/antiox10111841>.

26. Piechota-Polanczyk A., Jozkowicz A. The role of statins in the activation of heme oxygenase-1 in cardiovascular diseases. *Curr. Drug Targets*. 2017; 18 (6): 674-688. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160401123600>.
27. Mansouri A., Reiner Ž., Ruscica M. et al. Antioxidant effects of statins by modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 signaling in different diseases. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (5): 1313. <https://doi.org/10.3390/jcm11051313>.
28. Tastan B., Arioz B.I., Genc S. Targeting NLRP3 inflammasome with Nrf2 inducers in central nervous system disorders. *Front. Immunol*. 2022; 13: 865772. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.865772>.
29. Augustin H.G., Kozian D.H., Johnson R.C. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioassays*. 1994; 16 (12): 901-906. <https://doi.org/10.1002/bies.950161208>.
30. Yau J.W., Teon H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2015; 15: 130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>.
31. Sandoo A., van Zanten J.J., Metsios G.S. et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc. Med. J*. 2010; 4: 302-312. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>.
32. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int*. 1999; 56 (3): 794-814. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x>.
33. Widmer R.J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob. Cardiol. Sci. Pract*. 2014; 2014 (3): 291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>.
34. Jantzen F., Konemann S., Wolff B. et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells. *J. Physiol. Pharmacol*. 2007; 58 (3): 503-514. PMID: 17928646.

35. Liu C., Shen M., Tan W.L.W. et al. Statins improve endothelial function via suppression of epigenetic-driven EndMT. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2023; 2 (5): 467-485. <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00267-1>.

36. Sahebkar A., Kotani K., Serban C. et al. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2015; 241 (2): 433-442. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.022>.

37. Jamialahmadi T., Reiner Ž., Simental-Mendia L.E. et al. Effect of statins on arterial wall inflammation as assessed by 18F-FDG PET CT: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Inflamm.* 2024; 21 (1): 52. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00421-x>.

38. Hölschermann H., Schuster D., Parviz B. et al. Statins prevent NF-kappaB transactivation independently of the IKK-pathway in human endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2006; 185 (2): 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.019>.

39. Sen-Banerjee S., Mir S., Lin Z. et al. Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. *Circulation.* 2005; 112 (5): 720-726. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525774>.

40. Nenna A., Nappi F., Lusini M. et al. Effect of statins on platelet activation and function: from molecular pathways to clinical effects. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 6661847. <https://doi.org/10.1155/2021/6661847>.

41. Ayodele O., Cabral H.J., McManus D.D., Jick S.S. Risk of venous thromboembolism in statin users compared to fibrate users in the United Kingdom clinical practice research datalink (UK CPRD). *Gold. Clin. Epidemiol.* 2024; 16: 683-697. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S481448>.

42. Issa D.R., Nassar M., Elamrousy W. Immediately placed implants using simvastatin and autogenous tooth graft combination in periodontally compromised sites: a randomized controlled trial. *Clin. Oral. Investig.* 2024; 28 (4): 210. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05596-4>.

43. Imprialos K.P., Stavropoulos K., Doumas M. et al. The potential role of statins in treating liver disease. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12 (4): 331-339. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1439379>.
44. Anjum I., Akmal M., Hasnain N. et al. Statins role in preventing contrast-induced acute kidney injury: a scoping review. *Hong Kong Med. J.* 2019; 25 (3): 216-221. <https://doi.org/10.12809/hkmj187459>.
45. Pinal-Fernandez I., Casal-Dominiguez M., Mammen A.L. Statins: pros and cons. *Med. Clin.* 2018; 150 (10): 398-402. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>.
46. Mantle D., Hargreaves I.P., Domingo J.C., Castro-Marrero J. Mitochondrial dysfunction and coenzyme Q10 supplementation in post-viral fatigue syndrome: an overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (1): 574. <https://doi.org/10.3390/ijms25010574>.
47. Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Intern. Emerg. Med.* 2007; 2 (3): 210-218. <https://doi.org/10.3390/ijms25010574>.
48. Azemawach V., Movahed M.R., Centuori P. et al. State of the art comprehensive review of individual statins, their differences, pharmacology, and clinical implications. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2019; 33 (5): 625-639. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06904-x>.
49. Vinci P., Panizon E., Tosoni L.M. et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (21): 11687. <https://doi.org/10.3390/ijms222111687>.
50. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol. Sin.* 2016; 32 (6): 631-639. <https://doi.org/10.6515/acs20160611a>.
51. Matzno S., Yasuda S., Juman S. et al. Statin-induced apoptosis linked with membrane farnesylated Ras small G protein depletion, rather than geranylated Rho protein. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005; 57 (11): 1475-1484. <https://doi.org/10.1211/jpp.57.11.0014>.

52. Lindsay C., Musgaard M., Russel A.J., Sitsapesan R. Statin activation of skeletal ryanodine receptors (RyR1) is a class effect but separable from HMG-CoA reductase. *Br. J. Pharmacol.* 2022; 179 (21): 4941-4957. <https://doi.org/10.1111/bph.15893>.

53. Yu D., Liao J.K. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovasc. Res.* 2022; 118 (2): 413-423. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab032>.

54. Cohen A.W., Combs T.P., Scherer P.E., Lisanti M.P. Role of caveolin and caveolae in insulin signaling and diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 286 (6): E1151-E1160. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00324.2003>.

55. Grunwald S.A., Haafke S., Grieben U. et al. Statins Aggravate the Risk of Insulin Resistance in Human Muscle. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (4): 2398. <https://doi.org/10.3390/ijms23042398>.

56. Takei S., Nagashima S., Takei A. et al. β -Cell-specific deletion of HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) reductase causes overt diabetes due to reduction of β cell mass and impaired insulin secretion. *Diabetes.* 2020; 69 (11): 2352-2363. <https://doi.org/10.2337/db19-0996>.

57. Fu Z.D., Cui J.Y., Klaassen C.D. Atorvastatin induces bile acid-synthetic enzyme Cyp7a1 by suppressing FXR signaling in both liver and intestine in mice. *J. Lipid. Res.* 2014; 55 (12): 2576-2586. <https://doi.org/10.1194/jlr.M053124>.

58. Kim J., Lee H., An J. et al. Alterations in gut microbiota by statin therapy and possible intermediate effects on hyperglycemia and hyperlipidemia. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1947. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01947>.

59. Sun C., Wang Z., Hu L. et al. Targets of statins intervention in LDL-C metabolism: gut microbiota. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 972603. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.972603>.

60. Zacharia G., Jacob A., Karichery M., Sasibharan A. Impact of statin in the liver: a bane or a boon? *Canad. Liver J.* 2024; 7 (1): 490-499. <https://doi.org/10.3138/canlivj-2023-0028>.

61. Wang B., Huang S., Li S. et al. Hepatotoxicity of statins: a real-world study based on the US Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System database. *Front. Pharmacol.* 2025; 15: 1502791. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1502791>.
62. Bitzur R. Remembering statins: do statins have adverse cognitive effects? *Diabetes Care.* 2016; 39(Suppl 2): S253-S259. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3022>.
63. Dietschy J.M., Turley S.D. Thematic review series: brain lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J. Lipid. Res.* 2004; 45 (8): 1375-1397. <https://doi.org/10.1194/jlr.R400004-JLR200>.
64. Benarroch E.E. Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology.* 2008; 71 (17): 1368-1373. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333215.93440.36>.
65. Ott B.R., Daiello L.A., Dahabreh I.J. et al. Do statin impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2015; 30 (3): 348-358. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3115-3>.
66. Olmastroni E., Molari G., De Beni N. et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer`s disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022; 29 (5): 804-814. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab208>.
67. Xiao M., Li L., Zhu W. et al. Statin-related neurocognitive disorder: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2024; 17 (3): 255-261. <https://doi.org/10.1080/17512433.2024.2311875>.
68. Haney S.L., Holstein S.A. Targeting the Isoprenoid Biosynthetic Pathway in Multiple Myeloma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24 (1): 111. <https://doi.org/10.3390/ijms24010111>.
69. Shamma A., Takegami Y., Miki T. et al. Rb regulates DNA damage response and cellular senescence through E2F-dependent suppression of N-ras

isoprenylation. *Cancer Cell*. 2009; 15 (4): 255-269.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.001>.

70. Liu C., Zuo W., Yan G. et al. Granulosa cell mevalonate pathway abnormalities contribute to oocyte meiotic defects and aneuploidy. *Nat. Aging*. 2023; 3 (6): 670-687. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00419-9>.

71. Wang Y., Tinsley B., Spolitu S. et al. Geranylgeranyl isoprenoids and hepatic Rap1a regulate basal and statin-induced expression of PCSK9. *J. Lipid Res*. 2024; 65 (3): 100515. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100515>.

72. Suen T.K., Al B., Ulas T. et al. Human $\gamma\delta$ T Cell Function Is Impaired Upon Mevalonate Pathway Inhibition. *Immunology*. 2025; 175 (3): 300-322. <https://doi.org/10.1111/imm.13931>.

73. Hussain A., Keler J., Ray S.D. The benefits outweigh the risks of treating hypercholesterolemia: the statin dilemma. *Cureus*. 2023; 15 (1): e33648. <https://doi.org/10.7759/cureus.33648>.

74. Calabrese E., Pressman P. Enhancing the human health and lifespan: a targeted strategy emphasizing statins. *Biogerontology*. 2024; 25 (5): 883-890. <https://doi.org/10.1007/s10522-024-10112-y>.

References

1. Martin S.S., Aday A.W., Allen N.B. et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: a report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation*. 2025;151(8):e41-e660.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001345>.

2. Friedman M., Friedland G.W. *Medicine's ten greatest discoveries*. New Haven, CT: Yale University Press. 1998. 263 p. ISBN 0-300-07598-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7206.389>.

3. Kennedy E.P., Westheimer F.H. Nobel laureates: Bloch and Lynen win prize in medicine and physiology. *Science*. 1964;146(3643):504-506. <https://doi.org/10.1126/science.146.3643.504>.

4. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2010;86(5): 484-493. <https://doi.org/10.2183/pjab.86.484>.
5. Alberts A.W. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am. J. Cardiol.* 1988;62(15):10J-15J. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90002-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90002-1).
6. Rosenberg J., Lampridou S., Moores A. et al. A Systematic Review Uncovering Modifiable Influences on Statin Adherence. *Patient Prefer Adherence.* 2025;19:29-48. <https://doi.org/10.2147/PPA.S502645>.
7. Khatiwada N., Hong Z. Potential benefits and risks associated with the use of statins. *Pharmaceutics.* 2024;16(2):214. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020214>.
8. He W.B., Ko H.T.K., Curtis A.J. et al. The effects of statins on cardiovascular and inflammatory biomarkers in primary prevention: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2023;32(8):938-948. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.04.300>.
9. Kandelouei T., Abbasifard M., Imani D. et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm.* 2022;2022(1):8732360. <https://doi.org/10.1155/2022/8732360>.
10. Khan S., Huda B., Bhurka F. et al. Molecular and Immunomodulatory Mechanisms of Statins in Inflammation and Cancer Therapeutics with Emphasis on the NF- κ B, NLRP3 Inflammasome, and Cytokine Regulatory Axes. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(17):8429. <https://doi.org/10.3390/ijms26178429>.
11. Masadeh M., Mhaidat N., Alzoubi K. et al. Antibacterial activity of statins: a comparative study of atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2012;11:13. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-13>.
12. Vogeli B., Shima S., Erb T.J., Wagner T. Crystal structure of archeal HMG-CoA reductase: insights into structural changes of the C-terminal helix of the

class-I enzyme. *FEBS Lett.* 2019;593(5):543-553. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13331>.

13. Morales W., Marsh E.S., Yu A. et al. Mo2051 lovastatin improves stool form in *Methanobrevibacter Smithii* colonized rats with constipation. *Gastroenterology.* 2015;148(4):S779-S780. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)32660-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)32660-3).

14. Sisek A.A., Szymanska E., Aleksandrak-Piekarczyk T., Cukrowska B. The role of methanogenic archaea in inflammatory bowel disease – a review. *J. Pers. Med.* 2024;14(2):196. <https://doi.org/10.3390/jpm14020196>.

15. Campbell A., Gdanetz K., Schmidt A.W., Schmidt T.M. H₂ generated by fermentation in the human gut microbiome influences metabolism and competitive fitness of gut butyrate producers. *Microbiome.* 2023;11(1):133. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01565-3>.

16. Tian Y., Zhang Y., Wang Y. et al. Hydrogen, a novel therapeutic molecule, regulates oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Front. Physiol.* 2021;12:789507. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.789507>.

17. Mollazadeh H., Atkin S.L., Butler A.E. et al. The effect of statin therapy on endoplasmic reticulum stress. *Pharmacol. Res.* 2018;137:150-158. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.006>.

18. Fan Z., Jiang H., Wang Z., Qu J. Atorvastatin partially inhibits the epithelial-mesenchymal transition in A549 cells induced by TGF- β 1 by attenuating the upregulation of SphK1. *Oncol. Rep.* 2016;36(2):1016-1022. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4897>.

19. Scott O.W., Tin Tin S., Cavadino A., Elwood J.M. Statin use and breast cancer-specific mortality and recurrence: a systematic review and meta-analysis including the role of immortal time bias and tumor characteristics. *Br. J. Cancer.* 2025;133(4):539-554. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-03070-w>.

20. Jia X., Lu Y., Xu Z., Mu Q. Impact of statin use on breast cancer recurrence and mortality before and after diagnosis: a systematic review and meta-

analysis // *Front. Oncol.* 2023;13:1256747.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1256747>.

21. Tong H., Zhang X., Meng X. et al. Simvastatin inhibits activation of NADPH Oxidase/p38 MAPK pathway and enhances expression of antioxidant protein in Parkinson disease models. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:165.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00165>.

22. Parihar A., Parihar M.S., Zenebe W.J., Ghafourifar P. Statins lower calcium-induced oxidative stress in isolated mitochondria. *Hum. Exp. Toxicol.* 2012;31(4):355-363. <https://doi.org/10.1177/0960327111429141>.

23. Buyukhatipoglu H., Sezen Y., Yildiz A. et al. Effects of statin use on total oxidant and antioxidant capacity and ceruloplasmin activity. *Clin. Invest. Med.* 2010;33(5):E313-E320. <https://doi.org/10.25011/cim.v33i5.14357>.

24. Ferretti G., Bacchetti T. Effect of statin therapy on paraoxonase-1 status: a systematic review and meta-analysis of 25 clinical trials. *Prog. Lipid Res.* 2015;60(Pt 2):50-73. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.08.003>.

25. Zinellu A., Mangoni A. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on glutathione peroxidase, and superoxide dismutase, and catalase. *Antioxidants.* 2021;10(11):1841. <https://doi.org/10.3390/antiox10111841>.

26. Piechota-Polanczyk A., Jozkowicz A. The role of statins in the activation of heme oxygenase-1 in cardiovascular diseases. *Curr. Drug Targets.* 2017;18(6):674-688. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160401123600>.

27. Mansouri A., Reiner Ž., Ruscica M. et al. Antioxidant effects of statins by modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 signaling in different diseases. *J. Clin. Med.* 2022;11(5):1313. <https://doi.org/10.3390/jcm11051313>.

28. Tastan B., Arioz B.I., Genc S. Targeting NLRP3 inflammasome with Nrf2 inducers in central nervous system disorders. *Front. Immunol.* 2022;13:865772. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.865772>.

29. Augustin H.G., Kozian D.H., Johnson R.C. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioassays*. 1994;16(12):901-906. <https://doi.org/10.1002/bies.950161208>.
30. Yau J.W., Teon H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2015;15:130. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>.
31. Sandoo A., van Zanten J.J., Metsios G.S. et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc. Med. J*. 2010;4:302-312. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>.
32. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int*. 1999;56(3):794-814. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x>.
33. Widmer R.J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob. Cardiol. Sci. Pract*. 2014;2014(3):291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>.
34. Jantzen F., Konemann S., Wolff B. et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells. *J. Physiol. Pharmacol*. 2007;58(3):503-514. PMID: 17928646.
35. Liu C., Shen M., Tan W.L.W. et al. Statins improve endothelial function via suppression of epigenetic-driven EndMT. *Nat. Cardiovasc. Res*. 2023;2(5):467-485. <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00267-1>.
36. Sahebkar A., Kotani K., Serban C. et al. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):433-442. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.022>.
37. Jamialahmadi T., Reiner Ž., Simental-Mendia L.E. et al. Effect of statins on arterial wall inflammation as assessed by 18F-FDG PET CT: an updated

systematic review and meta-analysis. *J. Inflamm.* 2024;21(1):52.
<https://doi.org/10.1186/s12950-024-00421-x>.

38. Hölschermann H., Schuster D., Parviz B. et al. Statins prevent NF-kappaB transactivation independently of the IKK-pathway in human endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2006;185(2):240-245.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.019>.

39. Sen-Banerjee S., Mir S., Lin Z. et al. Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. *Circulation*. 2005;112(5):720-726.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525774>.

40. Nenna A., Nappi F., Lusini M. et al. Effect of statins on platelet activation and function: from molecular pathways to clinical effects. *Biomed. Res. Int.* 2021;2021:6661847. <https://doi.org/10.1155/2021/6661847>.

41. Ayodele O., Cabral H.J., McManus D.D., Jick S.S. Risk of venous thromboembolism in statin users compared to fibrate users in the United Kingdom clinical practice research datalink (UK CPRD). *Gold. Clin. Epidemiol.* 2024;16:683-697. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S481448>.

42. Issa D.R., Nassar M., Elamrousy W. Immediately placed implants using simvastatin and autogenous tooth graft combination in periodontally compromised sites: a randomized controlled trial. *Clin. Oral. Investig.* 2024;28(4):210.
<https://doi.org/10.1007/s00784-024-05596-4>.

43. Imprialos K.P., Stavropoulos K., Doumas M. et al. The potential role of statins in treating liver disease. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;12(4):331-339. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1439379>.

44. Anjum I., Akmal M., Hasnain N. et al. Statins role in preventing contrast-induced acute kidney injury: a scoping review. *Hong Kong Med. J.* 2019;25(3):216-221. <https://doi.org/10.12809/hkmj187459>.

45. Pinal-Fernandez I., Casal-Dominiguez M., Mammen A.L. Statins: pros and cons. *Med. Clin.* 2018;150(10):398-402.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>.

46. Mantle D., Hargreaves I.P., Domingo J.C., Castro-Marrero J. Mitochondrial dysfunction and coenzyme Q10 supplementation in post-viral fatigue syndrome: an overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(1):574. <https://doi.org/10.3390/ijms25010574>.
47. Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Intern. Emerg. Med.* 2007;2(3):210-218. <https://doi.org/10.3390/ijms25010574>.
48. Azemawach V., Movahed M.R., Centuori P. et al. State of the art comprehensive review of individual statins, their differences, pharmacology, and clinical implications. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2019;33(5):625-639. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06904-x>.
49. Vinci P., Panizon E., Tosoni L.M. et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11687. <https://doi.org/10.3390/ijms222111687>.
50. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol. Sin.* 2016;32(6):631-639. <https://doi.org/10.6515/acs20160611a>.
51. Matzno S., Yasuda S., Juman S. et al. Statin-induced apoptosis linked with membrane farnesylated Ras small G protein depletion, rather than geranylated Rho protein. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005;57(11):1475-1484. <https://doi.org/10.1211/jpp.57.11.0014>.
52. Lindsay C., Musgaard M., Russel A.J., Sitsapesan R. Statin activation of skeletal ryanodine receptors (RyR1) is a class effect but separable from HMG-CoA reductase. *Br. J. Pharmacol.* 2022;179(21):4941-4957. <https://doi.org/10.1111/bph.15893>.
53. Yu D., Liao J.K. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(2):413-423. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab032>.

54. Cohen A.W., Combs T.P., Scherer P.E., Lisanti M.P. Role of caveolin and caveolae in insulin signaling and diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003;286(6):E1151-E1160. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00324.2003>.
55. Grunwald S.A., Haafke S., Grieben U. et al. Statins Aggravate the Risk of Insulin Resistance in Human Muscle. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(4):2398. <https://doi.org/10.3390/ijms23042398>.
56. Takei S., Nagashima S., Takei A et al. β -Cell-specific deletion of HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) reductase causes overt diabetes due to reduction of β cell mass and impaired insulin secretion. *Diabetes.* 2020;69(11):2352-2363. <https://doi.org/10.2337/db19-0996>.
57. Fu Z.D., Cui J.Y., Klaassen C.D. Atorvastatin induces bile acid-synthetic enzyme Cyp7a1 by suppressing FXR signaling in both liver and intestine in mice. *J. Lipid. Res.* 2014;55(12):2576-2586. <https://doi.org/10.1194/jlr.M053124>.
58. Kim J., Lee H., An J. et al. Alterations in gut microbiota by statin therapy and possible intermediate effects on hyperglycemia and hyperlipidemia. *Front. Microbiol.* 2019;10:1947. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01947>.
59. Sun C., Wang Z., Hu L. et al. Targets of statins intervention in LDL-C metabolism: gut microbiota. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:972603. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.972603>.
60. Zacharia G., Jacob A., Karichery M., Sasibharan A. Impact of statin in the liver: a bane or a boon? *Canad. Liver J.* 2024;7(1):490-499. <https://doi.org/10.3138/canlivj-2023-0028>.
61. Wang B., Huang S., Li S. et al. Hepatotoxicity of statins: a real-world study based on the US Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System database. *Front. Pharmacol.* 2025;15:1502791. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1502791>.
62. Bitzur R. Remembering statins: do statins have adverse cognitive effects? *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl 2):S253-S259. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3022>.

63. Dietschy J.M., Turley S.D. Thematic review series: brain lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J. Lipid. Res.* 2004;45(8):1375-1397. <https://doi.org/10.1194/jlr.R400004-JLR200..>
64. Benarroch E.E. Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology.* 2008;71(17):1368-1373. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333215.93440.36>.
65. Ott B.R., Daiello L.A., Dahabreh I.J. et al. Do statin impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2015;30(3):348-358. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-3115-3>.
66. Olmastroni E., Molari G., De Beni N. et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer`s disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022;29(5):804-814. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab208>.
67. Xiao M., Li L., Zhu W. et al. Statin-related neurocognitive disorder: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2024;17(3):255-261. <https://doi.org/10.1080/17512433.2024.2311875>.
68. Haney S.L., Holstein S.A. Targeting the Isoprenoid Biosynthetic Pathway in Multiple Myeloma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):111. <https://doi.org/10.3390/ijms24010111>.
69. Shamma A., Takegami Y., Miki T. et al. Rb regulates DNA damage response and cellular senescence through E2F-dependent suppression of N-ras isoprenylation. *Cancer Cell.* 2009;15(4):255-269. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.001>.
70. Liu C., Zuo W., Yan G. et al. Granulosa cell mevalonate pathway abnormalities contribute to oocyte meiotic defects and aneuploidy. *Nat. Aging.* 2023;3(6):670-687. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00419-9>.

71. Wang Y., Tinsley B., Spolitu S. et al. Geranylgeranyl isoprenoids and hepatic Rap1a regulate basal and statin-induced expression of PCSK9. *J. Lipid Res.* 2024;65(3):100515. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100515>.
72. Suen T.K., Al B., Ulas T. et al. Human $\gamma\delta$ T Cell Function Is Impaired Upon Mevalonate Pathway Inhibition. *Immunology.* 2025;175(3):300-322. <https://doi.org/10.1111/imm.13931>.
73. Hussain A., Keler J., Ray S.D. The benefits outweigh the risks of treating hypercholesterolemia: the statin dilemma. *Cureus.* 2023;15(1):e33648. <https://doi.org/10.7759/cureus.33648>.
74. Calabrese E., Pressman P. Enhancing the human health and lifespan: a targeted strategy emphasizing statins. *Biogerontology.* 2024;25(5):883-890. <https://doi.org/10.1007/s10522-024-10112-y>.