



Воспалительные заболевания кишечника и статины

В.В. Генкель*, И.И. Шапошник

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора. Представить современные данные о возможностях применения статинов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Основные положения. Статины обладают иммуномодулирующими эффектами, изучение которых в лечении ВЗК представляет интерес. Приведены результаты экспериментальных исследований, в которых были продемонстрированы положительные эффекты статинов на различные характеристики течения ВЗК. Применение статинов приводило к снижению гистологической активности на моделях с DSS- и TNBS-индуцированными колитами. Показано снижение эпителиальной проницаемости и уменьшение крипт на фоне применения правастатина. Установлено изменение состава кишечной микрофлоры под действием симвастатина, имеющее потенциальное противовоспалительное действие. Представлены результаты клинических исследований, в которых назначение аторвастатина больным с ВЗК приводило к статистически значимому снижению сыровоточных маркеров воспаления и индексу активности язвенного колита. Ретроспективные клинические исследования показали различное влияние статинов на риск возникновения ВЗК.

Заключение. В настоящее время установлен ряд потенциально протективных эффектов статинов в отношении воспалительных заболеваний кишечника. Необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований, которые позволят оценить эффекты статинов при ВЗК.

Ключевые слова: статины, воспалительные заболевания кишечника, воспаление, колоректальный рак, язвенный колит, болезнь Крона

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Генкель В.В., Шапошник И.И. Воспалительные заболевания кишечника и статины. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):7–13 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-7-13>.

Inflammatory Bowel Disease and Statins

Vadim V. Genkel *, Igor I. Shaposhnik

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. To present up-to-date information on the possibility of using statins in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Highlights. Statins exhibit immunomodulatory effects, which are of particular importance with regard to IBD treatment. Experimental studies, which demonstrate positive effects of statins on various characteristics of the IBD course, were reviewed. The use of statins led to a decrease in the histological activity in models with DSS- and TNBS-induced colitis. Pravastatin was shown to decrease both the epithelial permeability and crypts. Simvastatin changed the composition of the intestinal microflora, which had a potential anti-inflammatory effect. According to the results of clinical studies, atorvastatin administration to IBD patients resulted in a statistically significant decrease in the serum markers of inflammation and the activity index of ulcerative colitis. Retrospective clinical studies demonstrated different effects of statins on the risk of IBD.

Conclusions. A number of potentially protective effects of statins on inflammatory bowel diseases have been identified. However, well-planned randomised clinical trials are needed to evaluate the effects of statins in IBD.

Keywords: statins, inflammatory bowel disease, inflammation, colorectal cancer, ulcerative colitis, Crohn's disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Genkel V.V., Shaposhnik I.I. Inflammatory Bowel Diseases and Statins. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-7-13>.

В последние годы эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) изменяется: отмечается устойчивый рост заболеваемости в странах с наибольшей их распространенностью в Западной Европе и Северной Америке, а также быстрый рост числа новых случаев в Восточной Европе, Азии и Южной Америке [1]. Установлено, что у пациентов с ВЗК отмечается увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с общей популяцией [2]. Это требует разработки и внедрения программ кардиоваскулярной профилактики в данной категории пациентов, что неизбежно приведет к увеличению частоты приема больными с ВЗК препаратов, имеющих доказанное влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность, в т.ч. статинов. Изучение возможных протективных или негативных эффектов статинов в отношении ВЗК представляется в данном контексте актуальной задачей.

Иммуномодуляторные (противовоспалительные) эффекты статинов

Механизм противовоспалительного действия статинов связан с ингибированием скорости-лимитирующего фермента L-мевалонатного пути (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы) и последующим снижением содержания остатков изопrenoидов (фарнезилпирофосфата (FPP) и геранилгеранилпирофосфата (GPP)), которые необходимы для корректного прикрепления маленьких ГТФаз (таких, как Rho, Rac and Ras) к клеточной мембране [3, 4]. Эти белки регулируют проатерогенные и провоспалительные пути. Rho ГТФазы участвуют в экспрессии провоспалительных цитокинов, а также в образовании и поддержании актинового цитоскелета; Ras ГТФазы регулируют пролиферацию и гипертрофию клеток; Rac ГТФазы модулируют генерацию активных форм кислорода [5]. Блокировка изопренилирования (посттрансляционной модификации) статинами приводит к модуляции иммунного ответа на различных уровнях (Т-клеточный сигналинг, презентация антигенов, миграция иммунокомпетентных клеток, продукция провоспалительных цитокинов) [6]. Помимо данного прямого влияния на иммунокомпетентные клетки, статины способны ингибировать экспрессию провоспалительных генов в клетках, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете, эндотелиоцитах и фибробластах. В ряде исследований была установлена возможность симвастина и питавастина ингибировать активацию NF- κ B, индуцированную фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α), что, в свою очередь, подавляет секрецию ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ [7].

В последние несколько лет был предложен новый механизм влияния статинов на иммунокомпетентные клетки посредством модификации их метаболизма. Была установлена необходимость активации пути синтеза холестерина для «иммунологической тренировки» клеток врожденного иммунитета (мевалонат является медиатором «тренировки» миелоидных клеток через активацию IGF1-R и mTOR), а также ее изменение под действием аторвастатина [8–10].

Таким образом, установлено влияние статинов на иммунный ответ на различных уровнях, включая сигналинг, транскрипцию генов, эпигенетические модификации и метаболизм иммунокомпетентных клеток.

Результаты экспериментальных исследований

В целом ряде экспериментальных исследований изучены потенциальные положительные эффекты статинов на течение ВЗК на различных моделях: колит, индуцированный натриевой солью декстран сульфата (dextran sulphate sodium (DSS)), оксалазоном (oxalazone (OXA)), тринитробензолсульфоновой кислотой (trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)), уксусной кислотой; илеит, вызванный *Toxoplasma gondii*.

Снижение гистологической активности ВЗК под действием статинов было установлено в двух исследованиях на моделях с DSS-индуцированным колитом, трех исследованиях на моделях с TNBS-индуцированным колитом, одном исследовании с колитом, вызванным уксусной кислотой, и одном — илеитом, вызванным *Toxoplasma gondii* [12–18]. В работе Y. Naito et al. в качестве терапевтического агента применялся розувастатин в дозе 0,3 мг/кг/день, J. Y. Lee et al., M. Ikeda et al., Y. Abe et al. и S. Bereswill et al. использовали симвастин в различных режимах дозирования (от 5 до 50 мг/кг/день), E. Aktunc et al. и H. Malekinejad — аторвастатин в дозе 5 и 20 мг/кг/день соответственно [12–18]. В работе N. Jahovic et al. не было выявлено существенного влияния на гистологическую активность колита, что, возможно, может быть связано с низкими дозами симвастина (0,1–1,0 мг/кг/день), использовавшимися в данном исследовании [19]. Косвенно об этом свидетельствует дозозависимое влияние статинов на активность кишечного воспаления, зарегистрированное в нескольких исследованиях [14, 15].

M. Sasaki et al. установили протективные эффекты правастатина в дозе 1 мг/кг/день в отношении проницаемости интестинального эпителия на модели DSS-индуцированного колита [20]. Также было отмечено снижение активности воспаления слизистой оболочки кишки, в т.ч. меньшее повреждение крипт на фоне терапии правастатином. Улучшение барьерной функ-

ции кишечного эпителия в результате приема статинов также было выявлено Н. Mirza et al. [21]. Крайне интересны потенциальные эффекты статинов на кишечный микробиом. В работе S. Bereswill et al. прием симвастатина приводил к существенному изменению состава кишечной микрофлоры на модели илеита, вызванном *Toxoplasma gondii* [18]. Применение пробиотических штаммов *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, а также собственная микрофлора обладают противовоспалительными эффектами при экспериментальном колите [22, 23].

Начато изучение потенциальных эффектов статинов для профилактики развития осложнений ВЗК, в т.ч. стриктур и обструкции. N. Jahovic et al. установили снижение содержания коллагена в стенке кишки на модели TNBS-индуцированного колита под действием низких доз симвастатина [19]. Позднее Y. Abe et al. обнаружили предположительный механизм антифибротического действия статинов, заключающийся в дозозависимом снижении содержания CTGF (connective tissue growth factor) — фактора роста, связанного с фиброзом [16].

Эффекты статинов на различные характеристики экспериментально смоделированных ВЗК, вероятно, в большей степени реализуются путем воздействия на различные механизмы (пути) каскада воспаления. В приведенных выше исследованиях на моделях ВЗК, а также в ряде других работ было установлено снижение под действием статинов содержания различных провоспалительных цитокинов и хемокинов: ФНО- α , интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-17, ИЛ-23, интерферона- γ , CXCL-1, MCP-1 [12, 15, 24]. С другой стороны, было выявлено увеличение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и субпопуляции Т-лимфоцитов, имеющих противовоспалительные и иммунорегуляторные эффекты — T_{reg} [1].

Результаты клинических исследований

В нескольких клинических исследованиях было изучено влияние терапии статинами на различные аспекты и характеристики течения ВЗК.

В исследование О. Grip et al. были включены 10 пациентов с болезнью Крона (БК) и увеличением С-реактивного белка (СРБ) более 2 мг/л [25]. Всем пациентам в дополнение к стандартной терапии был добавлен аторвастатин в дозе 80 мг/сутки на 13 недель. У 8 из 10 пациентов было установлено снижение уровня СРБ на 44% ($p = 0,008$) и CXCL-10 на 34% ($p = 0,026$), в то время как содержание других исследуемых маркеров воспаления за время терапии аторвастатином значимо не изменялось [25, 26]. Также у 8 из 10 пациентов было отмечено снижение фекального кальпротектина на 48%, которое, однако, было статистически незначимо ($p = 0,232$).

P. D. Higgins et al. провели рандомизированное исследование, в котором 36 пациентов с язвенным колитом (ЯК) были распределены в группу лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сутки или плацебо в течение 24 недель [27]. В группе пациентов, получающих лечение аторвастатином, у пациентов с незначительной длительностью ЯК было установлено снижение индекса активности болезни Seo на 46 пунктов в сравнении с группой плацебо ($p = 0,02$).

Влияние терапии статинами на ВЗК оценивали в нескольких ретроспективных исследованиях. В исследование по типу «случай-контроль» были включены 56282 пациентов, среди которых новые случаи заболеваемости ВЗК были зарегистрированы у 9617 пациентов («случай»), а группу контроля составили 46665 пациентов без ВЗК [28]. Прием любого препарата из класса статинов по результатам анализа был ассоциирован со статистически значимым снижением относительного риска развития ВЗК на 32% (относительный риск (ОР) 0,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,72), БК на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,59–0,71) и ЯК на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,65–0,76). В таблице 1 приведены данные о риске развития ВЗК в зависимости от того или иного препарата класса статинов. При дополнительном анализе было выяснено, что в наибольшей степени протективный эффект статинов на риск развития ВЗК реализуется в группе пациентов старше 60 лет.

В другом ретроспективном исследовании, проведенном D. Khalil et al., анализировалось влияние терапии статинами на риск развития ВЗК или неинфекционного гастроэнтерита [29]. В анализ были включены 43438 пациентов в возрасте 30–85 лет, среди которых 13626 получали статины (в 73,5% случаев симвастатин). Было установлено, что прием статинов (медиана длительности приема составляла 4,65 года) не влиял существенно образом на риск развития ВЗК (ОР 1,01; 95% ДИ 0,76–1,35) или неинфекционного гастроэнтерита за период наблюдения около 7 лет.

В ретроспективное когортное исследование S. D. Crockett et al. были включены пациенты с ВЗК, среди которых 1986 пациентов получали терапию статинами, 9871 — не получали [30]. Целью работы было изучение влияния статинов на необходимость терапии стероидами, необходимость переключения на лечение блокаторами ФНО- α , а также на риск госпитализации или хирургического вмешательства по поводу ВЗК. Авторами было установлено, что использование статинов у пациентов с ВЗК ассоциировано с уменьшением ОР инициальной терапии стероидами на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,94). При этом только аторвастатин приводил к статистически значимому снижению риска инициальной терапии стероидами (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,96). Данное снижение ОР наблюдалось в группе пациентов с ЯК (ОР 0,75; 95% ДИ 0,62–0,91), но не с БК (ОР 0,91;

Таблица 1. Относительный риск развития ВЗК в зависимости от представителя класса статинов
Table 1. Relative risk of developing IBD depending on the statin class

Препарат Preparation	ВЗК (ОР; 95 % ДИ) IBD (RR; 95% CI)	БК (ОР; 95 % ДИ) CD (RR; 95% CI)	ЯК (ОР; 95 % ДИ) UC (RR; 95% CI)
Симвастатин Simvastatin	0,77 (0,72–0,83)	0,74 (0,66–0,83)	0,78 (0,70–0,86)
Аторвастатин Atorvastatin	0,73 (0,66–0,80)	0,70 (0,60–0,81)	0,74 (0,65–0,85)
Розувастатин Rosuvastatin	0,80 (0,71–0,90)	0,76 (0,62–0,92)	0,86 (0,73–1,01)
Правастатин Pravastatin	0,76 (0,67–0,86)	0,77 (0,64–0,94)	0,76 (0,66–0,91)
Ловастатин Lovastatin	0,76 (0,64–0,90)	0,62 (0,47–0,82)	0,85 (0,68–1,06)

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Note: IBD—inflammatory bowel disease; CD—Crohn’s disease; UC—ulcerative colitis; RR—relative risk; CI—confidence interval.

95% ДИ 0,74–1,12). Не было выявлено статистически значимого снижения ОР инициальной терапии блокаторами ФНО- α , госпитализации или хирургического вмешательства по поводу ВЗК.

Влияние статинов на риск развития колоректального рака у пациентов с ВЗК также служит предметом исследования. A. N. Ananthakrishnan et al. анализировали данные 11001 пациента с ВЗК, получавших медицинскую помощь в госпиталях Бостонской агломерации с 1998 по 2010 год [31]. 12,5% пациентов получали терапию статинами. Среди пациентов, получающих статины, чаще встречались белые курящие мужчины, которые также были значимо старше и имели больше коморбидных заболеваний в сравнении с пациентами, не получающими статины. Использование статинов в течение 9-летнего периода наблюдения ассоциировалось со снижением ОР риска развития колоректального рака на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ 0,24–0,53). При проведении анализа с поправкой на различные вмешивающиеся факторы снижение ОР составляло 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,28–0,62).

Ранее в двух небольших исследованиях также было зарегистрировано снижение ОР развития колоректального рака у пациентов с ВЗК [32, 33]. Напротив, в недавно опубликованном исследовании S. C. Shah et al. не было выявлено значимого влияния терапии статинами на риск развития дисплазии или колоректального рака у пациентов с ВЗК [34]. В исследование были включены 642 пациента с ВЗК (статины принимали 57 больных), период наблюдения составлял около 4 лет, за который больным были выполнены в среднем 3 процедуры колоноскопии. ОР развития дисплазии слизистой оболочки кишки высокой степени или колоректального рака у пациентов с ВЗК, получающих статины, составлял 0,63 (95% ДИ 0,14–2,90; $p = 0,55$).

В литературе описано несколько случаев развития ВЗК у пожилых пациентов (мужчина 65 лет и женщина 80 лет) после назначения терапии симвастатином и правастатином [35, 36]. Ряд авторов предполагает, что это может быть связано со снижением уровня витамина D или с влиянием статинов на соотношение омега-3/омега-6 жирных кислот, что, в свою очередь, может способствовать развитию гастроинтестинального воспаления [37]. Однако за период времени в последние несколько лет нам не удалось найти описаний новых случаев развития ВЗК вследствие приема статинов.

С учетом имеющихся в настоящее время данных следует отметить несколько аспектов, связанных с назначением статинов у пациентов с ВЗК. Во-первых, данные о снижении ОР развития ВЗК у пациентов, получающих статины, получены в обсервационном ретроспективном исследовании, что сопряжено с риском скрытого влияния различных вмешивающихся факторов [38]. Так, например, прием статинов может быть «индикатором» повышенного внимания пациента к своему здоровью и доступности квалифицированной медицинской помощи [36, 39]. Также нельзя исключить влияние факторов, связанных с сердечно-сосудистым заболеванием, по поводу которого пациентам были назначены статины. Во-вторых, по данным одного исследования у пациентов с ЯК прием аторвастатина связан со снижением ОР назначения терапии стероидами.

С учетом результатов других клинических исследований высказываются предположения о наибольшем протективном эффекте аторвастатина над другими представителями класса у пациентов с ВЗК [25, 26, 30]. При этом в исследовании S. D. Crockett et al. симвастатин не оказывал существенного влияния на ОР назначения терапии стероидами [30]. В свою очередь, в работе D. Khalil et al., не продемонстрировавшей снижения часто-

ты развития новых случаев ВЗК на фоне статинов, более 70% получающих статины пациенты принимали именно симвастатин [29]. Информация о средних дозах препаратов отсутствует, однако даже максимальная разрешенная доза симвастатина 40 мг эквивалентна по липидснижающему действию аторвастатину в дозе 15 мг, а по выраженности снижения СРБ — уступает аторвастатину в дозе 10 мг [40, 41]. В-третьих, с учетом данных экспериментальных и клинических исследований обсуждаемые протективные эффекты статинов у пациентов с ВЗК, вероятно, могут иметь дозозависимый характер [14, 15, 30]. Следует отметить, что дозозависимый характер плеiotропных эффектов статинов ранее был установлен в ряде клинических исследований [42, 43].

В-четвертых, данные о снижении риска колоректального рака у пациентов с ВЗК под действием статинов также противоречивы. В систематическом обзоре М. Dobrzyska et al. 2018 года было продемонстрировано улучшение общей и онкоспецифической выживаемости у пациентов с колоректальным раком, получающих статины как до, так и во время лечения новообразования [44]. При этом результаты исследований, включенных в обзор, были крайне неоднородны. В свою очередь, R. Mamtani et al. ранее показали, что снижение риска развития колоректального рака у пациентов, получающих статины, продемонстрированное в исследованиях по типу «случай-контроль», может быть связано с систематической ошибкой, обусловленной вмешивающимися факторами (“indication bias” или “confounding by indication”) [45]. Тем не менее результаты ряда экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать хемопревентивные эффекты статинов, которые, среди прочего, могут реализоваться в группах пациентов высокого риска по развитию колоректального рака, в т.ч. у пациентов с ВЗК [46, 47].

Заключение

В настоящее время установлен ряд потенциально протективных эффектов статинов в отношении воспалительных заболеваний кишечника. Тем не менее характер опубликованных на сегодняшний день исследований и качество полученных данных не позволяют переносить полученные результаты в повседневную клиническую практику. Необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований, которые позволят оценить эффекты статинов при ВЗК.

Литература / References

1. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Bigeh A., Sanchez A., Maestas C., Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2019;S1050-1738(19)30139-2. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.10.001
3. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1):69–75. DOI: 10.1111/imm.12902
4. Tuñón J., Badimón L., Bochaton-Piallat M.L., et al. Identifying the anti-inflammatory response to lipid lowering therapy: A Position Paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2019 Jan 1;115(1):10–9. DOI: 10.1093/cvr/cvy293
5. Antonopoulos A.S., Margaritis M., Lee R., et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1519–30. DOI: 10.2174/138161212799504803
6. Hechinger A.K., Maas K., Dürr C., et al. Inhibition of protein geranylgeranylation and farnesylation protects against GvHD via effects on CD4 effector T cells. *Haematologica*. 2013;98:31–40. DOI: 10.3324/haematol.2012.065789
7. Yoshimura K., Nagasawa A., Kudo J., et al. Inhibitory effect of statins on inflammation-related pathways in human abdominal aortic aneurysm tissue. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):11213–28. DOI: 10.3390/ijms160511213
8. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell* 2018;172:135–46. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.025
9. Domínguez-Andrés J., Joosten L.A., Netea M.G. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol*. 2018;56:10–16. DOI: 10.1016/j.coi.2018.09.001
10. van der Heijden C.D.C.C., Noz M.P., Joosten L.A.B., et al. Epigenetics and Trained Immunity. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(11):1023–40. DOI: 10.1089/ars.2017.7310
11. Côté-Daigneault J., Mehandru S., Ungaro R., et al. Potential Immunomodulatory Effects of Statins in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):724–32. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000640
12. Naito Y., Katada K., Takagi T., et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, reduces the colonic inflammatory response in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Int J Mol Med*. 2006;17:997–1004. DOI: 10.3892/ijmm.17.6.997
13. Lee J.Y., Kim J.S., Kim J.M., et al. Simvastatin inhibits NF-KappaB signaling in intestinal epithelial cells and ameliorates acute murine colitis. *Int Immunopharmacol*. 2007;7:241–8. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.10.013
14. Ikeda M., Takeshima F., Isomoto H., et al. Simvastatin attenuates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis, but not Oxazolone-induced colitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1869–75. DOI: 10.1007/s10620-007-0102-0
15. Aktunc E., Kayhan B., Arasli M., et al. The effect of atorvastatin and its role on systemic cytokine network in treatment of acute experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33:667–75. DOI: 10.3109/08923973.2011.559475
16. Abe Y., Murano M., Murano N., et al. Simvastatin attenuates intestinal fibrosis independent of the anti-inflammatory effect by promoting fibroblast/myofibroblast apoptosis in the regeneration/healing process from TNBS-induced colitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:335–44. DOI: 10.1007/s10620-011-1879-4
17. Malekinejad H., Shafie-Irannejad V., Hobbenaghi R., et al. Comparative protective effect of hawthorn berry hydroalcoholic extract, atorvastatin, and mesalazine on experimentally induced colitis in rats. *J Med Food*. 2013;16:593–601. DOI: 10.1089/jmf.2012.2672
18. Bereswill S., Muñoz M., Fischer A., et al. Anti-inflammatory effects of Resveratrol, Curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *PLoS One*. 2010;5(12):e15099. DOI: 10.1371/journal.pone.0015099

19. Jahovic N., Gedik N., Ercan F., et al. Effects of statins on experimental colitis in normocholesterolemic rats. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:954–62. DOI: 10.1080/00365520600554444
20. Sasaki M., Bharwani S., Jordan P., et al. The 3-hydroxy-3-methylglutarylCoA reductase inhibitor pravastatin reduces disease activity and inflammation in dextran-sulfate induced colitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305:78–85. DOI: 10.1124/jpet.102.044099
21. Mirza H., Wu Z., Teo J.D.W., et al. Statin pleiotropy prevents rho kinase-mediated intestinal epithelial barrier compromise induced by *Blastocystis* cysteine proteases. *Cell Microbiol.* 2012;14:1474–84. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2012.01814.x
22. Toumi R., Soufli I., Rafa H., et al. Probiotic bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* attenuate inflammation in dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(4):615–27. DOI: 10.1177/039463201402700418
23. Reinoso Webb C., Koboziev I., Furr K.L., et al. Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. *Pathophysiology.* 2016;23(2):67–80. DOI: 10.1016/j.pathophys.2016.02.002
24. Oishi M., Tokuhara K., Miki H., et al. Temporal and spatial dependence of inflammatory biomarkers and suppression by fluvastatin in dextran sodium sulfate-induced rat colitis model. *Dig Dis Sci.* 2014;59:2126–35. DOI: 10.1007/s10620-014-3163-x
25. Grip O., Janciauskiene S., Bredberg A. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease. *Br J Pharmacol.* 2008;155(7):1085–92. DOI: 10.1038/bjp.2008.369
26. Grip O., Janciauskiene S. Atorvastatin reduces plasma levels of chemokine (CXCL10) in patients with Crohn's disease. *PLoS One.* 2009;4(5):e5263. DOI: 10.1371/journal.pone.0005263
27. Higgins P.D., Khan T., Mapili J., et al. Atorvastatin decreases Seo Index in patients with short duration of disease in ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology.* 2006;130:A120.
28. Ungaro R., Chang H.L., Côté-Daigneault J., et al. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1416–23. DOI: 10.1038/ajg.2016.233
29. Khalil D., Boktor M., Mortensen E.M., et al. Comparison of frequency of inflammatory bowel disease and noninfectious gastroenteritis among statin users versus nonusers. *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1396–401. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.035
30. Crockett S.D., Hansen R.A., Stürmer T., et al. Statins are associated with reduced use of steroids in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1048–56. DOI: 10.1002/ibd.21822
31. Ananthakrishnan A.N., Cagan A., Cai T., et al. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(7):973–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.017
32. Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D.R., et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2184–92. DOI: 10.1056/NEJMoa043792
33. Samadder N.J., Mukherjee B., Huang S.C., et al. Risk of colorectal cancer in self-reported inflammatory bowel disease and modification of risk by statin and NSAID use. *Cancer.* 2011;117:1640–8. DOI: 10.1002/cncr.25731
34. Shah S.C., Glass J., Giustino G., et al. Statin Exposure Is Not Associated with Reduced Prevalence of Colorectal Neoplasia in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 2019 Jan 15;13(1):54–61. DOI: 10.5009/gnl18178
35. Rea W.E., Durrant D.C., Boldy D.A. Ulcerative colitis after statin treatment. *Postgrad Med J.* 2002;78:286–7. DOI: 10.1136/pmj.78.919.286
36. Dai C., Jiang M., Sun M.J. Statins and the Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1851. DOI: 10.1038/ajg.2016.412
37. Golomb B.A., Evans M.A. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:373–418. DOI: 10.2165/0129784-200808060-00004
38. Hammer G.P., du Prel J.B., Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(41):664–8. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0664
39. Mansi I., Mortensen E. The controversy of a wider statin utilization: why? *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:327–37. DOI: 10.1517/14740338.2013.779667
40. Karlson B.W., Palmer M.K., Nicholls S.J., et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(7):744–7. DOI: 10.1177/2047487315598710
41. Sathyapalan T., Atkin S.L., Kilpatrick E.S. Disparate effects of atorvastatin compared with simvastatin on C-reactive protein concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1948–50. DOI: 10.2337/dc10-0201
42. van der Meij E., Koning G.G., Vriens P.W., et al. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One.* 2013;8(1):e53882. DOI: 10.1371/journal.pone.0053882
43. Fujita M., Morimoto T., Ikemoto M., et al. Dose-dependency in pleiotropic effects of atorvastatin. *Int J Angiol.* 2007;16(3):89–91.
44. Dobrzycka M., Szychalski P., Łachiniński A.J., et al. Statins and Colorectal Cancer – A Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Aug 27. DOI: 10.1055/a-0668-5692
45. Mamtani R., Lewis J.D., Scott F.I., et al. Disentangling the Association between Statins, Cholesterol, and Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. *PLoS Med.* 2016;13(4):e1002007. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002007
46. Sopková J., Vidomanová E., Strnádel J., et al. The role of statins as therapeutic agents in cancer. *Gen Physiol Biophys.* 2017;36(5):501–11. DOI: 10.4149/gpb.2017045
47. Ehrlich A.C., Patel S., Meillier A., et al. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(3):247–55. DOI: 10.1080/14737140.2017.1283987

Сведения об авторах

Генкель Вадим Викторович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: henkel-07@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Шапошник Игорь Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shaposhnik@yandex.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Information about the authors

Vadim V. Genkel* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, South Ural State Medical University.

Contact Information: henkel-07@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Igor I. Shaposhnik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, South Ural State Medical University.

Contact information: shaposhnik@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Поступила: 26.01.2019 Принята: 15.04.2019 Опубликовано: 28.02.2020

Submitted: 26.01.2019 Accepted: 15.04.2019 Published: 28.02.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author