

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.2: 619.9-036.22

Статины: неожиданная помощь при COVID-19

Д. Ф. Гареева¹, Т. И. Мусин¹, В. Н. Павлов¹,
П. А. Давтян¹, В. Ш. Ишметов¹, М. Р. Плотникова¹,
А. В. Павлов¹, Кай Бенжи², П. Стрикер³, К. Карвальо³,
Н. Ш. Загидуллин¹

¹ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

² Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай

³ Исследовательский институт Пеле Пекено Принципи и факультет Пекено Принципи, Куритиба, Бразилия

Контактная информация:

Гареева Диана Фирдавиевна,
ФГБОУ ВО «БГМУ»
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа,
Россия, 450008.
E-mail: danika09@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.08.20 и принята к печати 06.08.20.

Резюме

Пандемия COVID-19 оказала беспрецедентное воздействие на здоровье миллионов людей во всем мире. К сожалению, затягивается процесс создания эффективных противовирусных препаратов и вакцины. Поэтому исследуются уже имеющиеся в наличии лекарственные препараты, которые могут оказать эффект при COVID-19. В связи с тем, что вирусная инфекция часто поражает сердечно-сосудистую систему, вызывая инфаркты миокарда, вирусные миокардиты, тахикардии и стрессовые кардиомиопатии, была выдвинута теория, что ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — статины — способны снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В последние годы данный класс препаратов был предложен в том числе при вирусных инфекциях, таких как вирус гриппа или MERS-CoV. В обзоре обсуждаются как последние клинические данные об эффективности статинов при COVID-19, так и их плеiotропные механизмы, способные ограничить патогенное действие вирусов на организм. В частности, статины могут действовать на липидные клеточные рафты (субдоменов плазматической мембраны), снижая в них концентрацию липидов; ограничивать взаимодействие вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 и CD-147; обладают противовоспалительным эффектом (блокировка молекулярных механизмов воспаления, включая NF-κB и NLRP3); ограничивают развитие «цитокинового шторма» у тяжелых пациентов с COVID-19; могут ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2, влиять на коагуляцию, ограничивать симпатическую активность нервной системы и так далее. В двух крупных когортных наблюдательных исследованиях (96032 и 13981 больных) у госпитализированных пациентов с COVID-19, принимающих статины, было показано снижение внутрибольничной смертности и смертности через 28 дней после начала госпитализации. Таким образом, данная группа препаратов может занять свое место в лечении COVID-19.

Ключевые слова: статины, плеiotропные эффекты, COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, CD 149, смертность, липидные рафты, воспаление

Для цитирования: Гареева Д. Ф., Мусин Т. И., Павлов В. Н., Давтян П. А., Ишметов В. Ш., Плотникова М. Р., Павлов А. В., Кай Бенжи, Стрикер П., Карвальо К., Загидуллин Н. Ш. Статины: неожиданная помощь при COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):509–517. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-509-517

Statins: unexpected help in COVID-19

D. F. Gareeva¹, T. I. Musin¹, V. N. Pavlov¹,
P. A. Davtyan¹, V. Sh. Ishmetov¹, M. R. Plotnikova¹,
A. V. Pavlov¹, Benzhi Cai², P. Stricker³, K. Carvalho³,
N. Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Harbin Medical University, Harbin, China

³ Pelé Pequeno Príncipe Research Institute and Pequeno Príncipe Faculty, Curitiba, Brazil

Corresponding author:

Diana F. Gareeva,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008 Russia.
E-mail: danika09@mail.ru

Received 1 August 2020;
accepted 8 August 2020.

Abstract

The COVID-19 pandemic has had a huge impact on the health of millions of people around the world on an unprecedented scale. Unfortunately, the process of creating effective antiviral drugs and vaccines is being delayed. Therefore, drugs that are already available and may have an effect on COVID-19 are being investigated. Due to the fact that viral infection often affects the cardiovascular system, causing myocardial infarction, viral myocarditis, tachyarrhythmias and stress cardiomyopathies, a theory was put forward that HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase) inhibitors (statins) can reduce the risk of cardiovascular complications in these patients. In recent years, this class of drugs has been proposed, including for viral infections, such as the influenza virus or MERS-CoV. The review discusses both the latest clinical data on the efficacy of statins in COVID-19 and the pleiotropic mechanisms of statins that can limit the pathogenic effect of viruses. In particular, statins can act on lipid cell rafts (subdomains of the plasma membrane), decreasing their lipid concentration; limiting the interaction of the virus with the receptors of angiotensin-converting enzyme-2 and CD-147. Statins have an anti-inflammatory effect (blocking the molecular mechanisms of inflammation, including NF-κB and NLRP3), limit the development of a “cytokine storm” in severe patients with COVID-19; can inhibit SARS-CoV-2 basic protease; influence coagulation, limit sympathetic activity and have other effects. In two large cohort observational studies (n = 96032 and n = 13981), hospitalized patients with COVID-19 who were taking statins showed a decrease in hospital mortality and mortality 28 days after the admission to the hospital. Thus, statins can play a role in the treatment of COVID-19.

Key words: statins, pleiotropic effects, COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, CD 147, mortality, lipid rafts, inflammation

For citation: Gareeva DF, Musin TI, Pavlov VN, Davtyan PA, Ishmetov VSh, Plotnikova MR, Pavlov AV, Cai Benzhi, Stricker P, Carvalho K, Zagidullin NSh. Statins: unexpected help in COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(5):509–517. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-509-517

Введение

Коронавирус, индуцирующий острый тяжелый респираторный синдром (SARS-CoV-2) и вызвавший пандемию COVID-19, представляет собой огромный вызов системе здравоохранения во всем мире. В настоящее время действенного патогенетического лечения COVID-19 не существует, и наиболее эффективной превентивной стратегией является предотвращение контакта с вирусом [1, 2]. Стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чрезвычайно важ-

ны при пандемии COVID-19. Уже очевидно, что разработка патогенетической терапии и вакцин против вируса займет много времени. Одной из самых результативных стратегий лечения может быть максимально эффективное использование уже имеющихся в наличии препаратов, которые могут показать антиковидную активность. В настоящее время запущено более 850 клинических исследований с использованием имеющихся в наличии лекарственных средств для лечения COVID-19. Статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-

кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) представляют собой группу препаратов, обычно используемых для снижения уровня холестерина в сыворотке крови путем предотвращения его синтеза в печени [3, 4]. Помимо хорошо известных антилипидемических свойств, статины обладают полезными плеiotропными эффектами, регулируя многочисленные биологические пути, участвующие в антиоксидантных, противовоспалительных или противоопухолевых клеточных реакциях [3]. Совсем недавно появились данные проспективных клинических исследований, которые показали эффективность статинов в снижении смертности и улучшении течения новой коронавирусной инфекции.

В данном обзоре представлены данные положительного действия статинов при COVID-19 и раскрыты их некоторые патофизиологические протективные механизмы.

COVID-19 и поражение сердечно-сосудистой системы

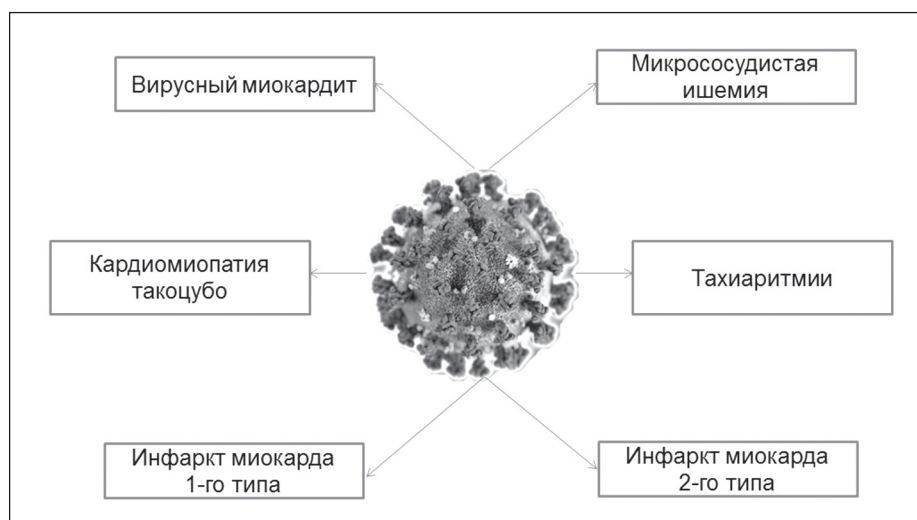
Известно, что у пациентов с ССЗ имеется высокий риск тяжелого течения вирусной инфекции и летальности [5]. С другой стороны, получено достаточно доказательств того, что вирусные инфекции, в частности COVID-19, могут вызывать поражения сердечно-сосудистой системы (рис. 1) [6, 7–9]. В нескольких независимых исследованиях были обнаружены признаки повреждения миокарда у 7,2–29 % пациентов [8, 9]. В частности, T. Guo и соавторы (2020) идентифицировали повреждение миокарда у 27,8 % пациентов с COVID-19 [6]. По мнению S. Shi и соавторов (2020), острый воспалительный ответ, характерный для COVID-19, усиливает воспалительную активность внутри атеросклеротических бляшек, вызывает эндоте-

альную дисфункцию, что приводит к атеротромботическим осложнениям, усугубляет имеющуюся ишемию миокарда и вызывает повреждение миокарда [8]. В верхней части рисунка 2 представлены некоторые патогенетические механизмы, которые влияют на поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19: гипотензия, системная воспалительная реакция, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипоксия, ишемия, эндотелиальная дисфункция, дисфункция ренин-ангиотензиновой системы, цитокиновый шторм, симпатикотония, которые уже достаточно хорошо описаны [10]. Соответственно, осложнениями вирусной инфекции со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть инфаркт миокарда 1-го и 2-го типов, вирусный миокардит, индукция тахикардий и развитие стрессовой кардиомиопатии [6, 7–9, 11].

Эффекты статинов за пределами снижения липидов

Статины являются липидснижающими препаратами первой линии с относительно небольшим количеством побочных эффектов, имеют низкую стоимость и широко доступны во всем мире. Мощные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы позволяют предположить, что они могут быть полезны для противодействия коронавирусным инфекциям, в том числе при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [12]. В дополнение к его эффектам снижения уровня холестерина и ограничения роста атеросклеротических бляшек плеiotропные эффекты статинов включают снижение хронического неиммунного воспаления, в том числе в сосудистой стенке [13, 14]. Эти эффекты могут быть полезны для предотвращения «цитокинового шторма», вызванного COVID-19 [5].

Рисунок 1. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19



Противовоспалительные нелипидные эффекты статинов были подтверждены в крупных рандомизированных клинических исследованиях, таких как AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) или JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в которых статины снижали уровень С-реактивного белка независимо от липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [15]. Кроме того, исследование JUPITER показало, что лечение розувастатином может снизить частоту возникновения пневмонии у здоровых взрослых людей с низким уровнем ЛПНП (< 130 мг/дл) и высоким С-реактивным белком $\geq 2,0$ мг/дл [16]. Таким образом, имеется научное обоснование для исследования предположительной эффективности статинов при COVID-19.

COVID-19, респираторные заболевания и статины

С момента открытия статинов они были предложены в качестве терапевтических агентов при различных заболеваниях, включая вирусные инфекции, такие как вирус сезонного гриппа или MERS-CoV [17, 18]. Исследование у 1055 взрослых пациентов с вирусной пневмонией выявило более низкие показатели смертности и частоты интубации при применении статинов в течение всего пребывания в стационаре (отношение шансов (ОШ) 0,26; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,08–0,81) [19]. Метаанализ V. Chopra и соавторов (2012) показал, что применение статинов было связано с более низкой смертностью после пневмонии (ОШ 0,62, 95 % ДИ: 0,54–0,71) [20]. D. Makris и соавторы (2011) исследовали влияние терапии правастатином на частоту и смертность у пациентов с искусственной вентиляцией легких [21]. В группе правастатина значительно увеличилась вероятность выживания по сравнению с контрольной группой в течение 30-дневного периода лечения ($p = 0,04$), а частота вентилятор-ассоциированной пневмонии снизилась (25,3 % против 38,2 %). Другие исследования, посвященные терапии статинами для предотвращения сепсиса против внебольничных инфекций [22], подтвердили положительную роль этих препаратов при тяжелых инфекциях.

COVID-19, липидные рафты и статины

Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, покрытый липидной оболочкой. Вирус имеет четыре структурных белка: нуклеокапсидный белок, мембранный белок, белок оболочки и белок шипа (S-гликопротеин), который обеспечивает прикрепление к рецептору ангиотен-

зинпревращающего фермента-2 (АПФ2) и CD 147 [23]. Необходимо рассмотреть взаимодействие вируса с мембраной клеток для понимания возможной роли статинов в противодействии вирусу.

Липидные рафты (участки) — это субдомены плазматической мембраны клеток, обогащенные холестерином и гликофинголипидами. Сообщалось о важной роли мембранных липидов в прикреплении вирусов, включая некоторые коронавирусы, к клеткам-хозяевам [24, 25], а также о том факте, что повышение концентрации холестерина в липидных рафтах увеличивает вирусную инфекционность [26]. Липидные рафты играют роль во взаимодействии S-белка («шипа») и рецептора АПФ2, а также для процессов вирусного эндоцитоза [27]. Роль холестерина в проникновении вируса была изучена для нескольких коронавирусов, включая SARS-CoV [27]. Холестерин, присутствующий в клеточной мембране и вирусной оболочке, способствует репликации коронавируса, выступая в качестве ключевого компонента в проникновении вируса [6, 23]. В то же время замечено, что уровень холестерина у пациентов с COVID-19 был чрезвычайно изменчив. В частности, в острую фазу COVID-19 резко снизились уровни общего холестерина и ЛПНП по сравнению с базовым уровнем [28]. С другой стороны, при SARS-CoV резкое снижение уровня холестерина привело к значительному уменьшению концентрации вирусной микроРНК [29] и нарушению слияния вируса с мембраной клетки [27].

Статины ингибируют биосинтез холестерина путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и модулируют состав липидов клеточной мембраны. Аторвастатин обращал вспять многие из связанных с липидными рафтами изменений, вызванных системной красной волчанкой [30]. В связи с этим есть основания предполагать, что использование статинов для предотвращения изменений липидной мембраны в клетках-хозяевах, вызванных инфекцией COVID-19, может снизить степень вирусной репликации.

COVID-19, рецепторы вируса АПФ2 и CD 147 и статины

Хотя АПФ2 особенно распространен в сердце и почках [31], где играет важную роль в контроле артериального давления [32], он также присутствует в других тканях, включая легкие [31]. По этой причине дисрегуляция уровней АПФ2 может привести к нежелательным и даже фатальным результатам. Например, нарушение экспрессии АПФ2 увеличивало проницаемость сосудов и отек легких, способствуя дальнейшему прогрессированию повреждения легких [33]. Поэтому предлагаются лечебные страте-

гии, основанные на взаимодействии вируса с АПФ2 и другими рецепторами [34]. В частности, известно, что статины повышают уровень АПФ2 в тканях — в модели экспериментального атеросклероза аторвастатин повышал уровни белка АПФ2 в сердце и почечной ткани [35]. Клеточный рецептор CD 147 может также связываться с S-гликопротеином — «шипом» коронавируса SARS-CoV-2 [36]. Соответственно, еще одним плеiotропным эффектом статинов является модуляция экспрессии, структуры и функции CD 147. Аторвастатин снижал уровни CD 147 и увеличивал стабильность атеросклеротических бляшек в модели экспериментального атеросклероза [37]. Таким образом, имеются данные о том, что статины, модулируя рецепторы CD 147 и АПФ2 в клетках человека, могут нарушать способность вируса к инфицированию.

COVID-19, воспаление и статины

Одним из наиболее характерных плеiotропных эффектов статинов является их противовоспалительное действие [3]. Считается, что ограничение сосудистого воспаления в дополнение к их гиполипидемическому действию способствует благоприятному воздействию статинов на сердечно-сосудистые исходы [38]. Аторвастатин ингибирует активацию NF-κB-опосредованной индукции цитокинов, индуцированную ангиотензином II или фактором некроза опухоли-α [39]. Несколько исследований показали способность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы регулировать инфламмасомное NLRP3 воспаление [40]. Также у пациентов с ССЗ лечение статинами подавляло экспрессию цитокинов NLRP3 и интерлейкина 18 (ИЛ-18) и ИЛ-1β [41]. Следовательно, противовоспалительное действие статинов, в частности, в отношении NF-κB и инфламмасомного NLRP3 путей, будет являться важным компонентом плеiotропного эффекта данных препаратов при COVID-19.

COVID-19, коагуляция и статины

Система коагуляции может ограничивать распространение патогенных микроорганизмов во время тяжелых инфекций, примером чего может служить большое количество вирусов, таких как ВИЧ, вирус Денге или Эбола [42]. Тем не менее при острой вирусной инфекции часто встречается нарушение коагуляции. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-1, наблюдались повреждение эндотелия сосудов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, глубокий венозный тромбоз и легочная эмболия, приводящие к инфаркту легких [43]. В частности, у больных определялось повышение активированного частичного тромбопластинового и протромби-

нового времени и D-димера [44]. Основываясь на этих данных, было начато профилактическое и терапевтическое применение антитромботических препаратов, и в настоящее время низкомолекулярные гепарины входят во все протоколы лечения тяжелых больных с COVID-19. Среди широкого спектра плеiotропных эффектов статинов необходимо отметить модуляцию активации системы свертывания и каскада коагуляции. Флувастатин и розувастатин блокируют активность тканевого фактора и, следовательно, влияют на процесс коагуляции [45]. Таким образом, одним из потенциальных механизмов эффективности статинов могут быть предполагаемые антитромботические эффекты.

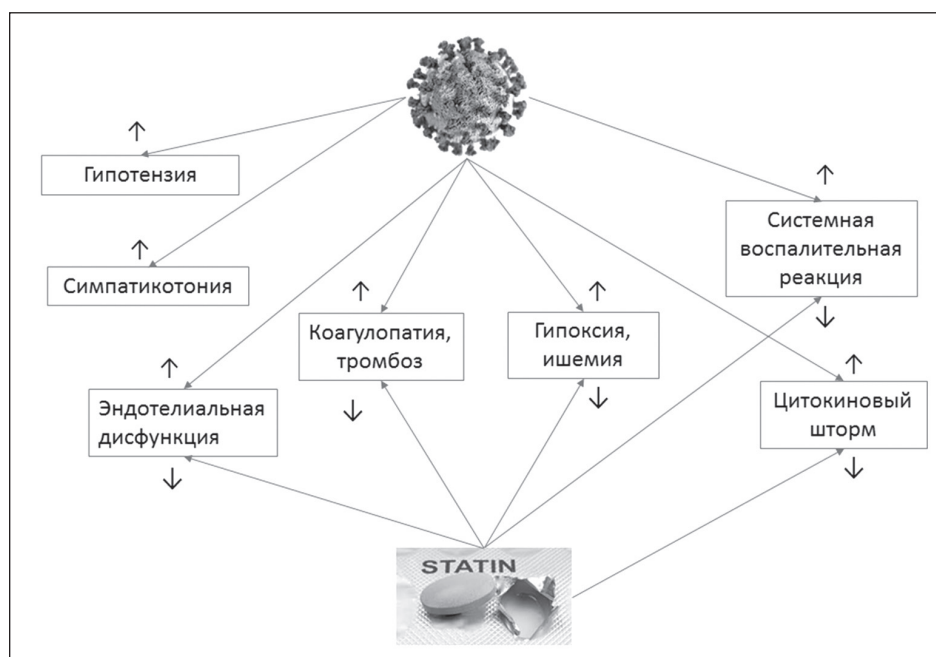
Влияние статинов на смертность при COVID-19

В недавнем когортном исследовании с 96032 госпитализированными пациентами с COVID-19 было показано благоприятное воздействие статинов на смертность. В группе с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы было больше выживших пациентов, чем без них (10,0% против 6,9%, $p < 0,0001$). Использование статинов было независимым предиктором низкой внутрибольничной смертности (относительный риск, 95% ДИ: 0,793, 0,736–0,855) [46]. Самым последним свидетельством эффективности данных препаратов стало крупное ретроспективное когортное исследование у 13981 пациентов с COVID-19 для определения связи применения статинов с клиническими исходами в стационаре (1219 принимали статины и 12762 не принимали препараты данного класса) [47]. Поскольку исследование было неконтролируемым, то и группы отличались по возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Из статинов чаще всего использовали аторвастатин (83,2% от всех статинов) и розувастатин (15,6%). В результате летальность к 28-му дню наблюдения от момента госпитализации оказалась меньше в группе статинов (5,5% против 6,8% соответственно, $p = 0,046$).

Обсуждение

Статины могут использоваться в клинической практике в качестве патогенетического или дополнительного метода лечения как при дислипидемии и ишемической болезни сердца, так и при сахарном диабете, нарушениях мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, различных видах рака, ревматоидном артрите, астме, хронической обструктивной болезни легких и даже некоторых инфекционных заболеваниях (малярия, лихорадка Эбола, заболевания, связанные с вирусом гриппа, или MERS) [48] в рамках основных показаний к этому классу препаратов.

Рисунок 2. Статины и патофизиологические процессы COVID-19



Поэтому на основании большого количества плеiotропных эффектов и широкого использования во всем мире ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы появилось предположение о возможном положительном эффекте терапии данными препаратами у пациентов с COVID-19. В данном обзоре нами рассмотрены некоторые плеiotропные эффекты статинов, такие как модуляция рецепторов АПФ2 и CD 147, липидных клеточных рафтов, ограничение воспалительного ответа и гиперкоагуляции (рис. 2). В дополнение к обсужденным вопросам можно отметить и снижение симпатического тонуса на фоне применения препаратов данного класса [49], и тот факт, что некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут служить потенциальными ингибиторами основной протеазы SARS-CoV-2 [50]. В двух когортных исследованиях при приеме статинов у пациентов с COVID-19 было показано снижение летальности [46, 47]. Тем не менее на текущий момент применение статинов при COVID-19 все еще попадает под категорию “off-label”. В настоящее время проводится несколько рандомизированных клинических исследований с больными COVID-19 с использованием симвастатина в сочетании с ингибитором JAK-1/2 руксолитинибом (NCT04348695) и аторвастатином (NCT04380402) для подтверждения данной теории. Тем не менее нужно помнить о возможном появлении мышечных симптомов при COVID-19, что может мимикрировать побочный эффект данной группы препаратов. Таким образом, на основании вышеописанных механизмов действия статинов начало терапии дан-

ными препаратами может быть эффективным у пациентов с высоким риском при тяжелом течении COVID-19, что безусловно требует подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Dolinski D, Dolinska B, Zmaczynska-Witek B, Banach M, Kulesza W. Unrealistic optimism in the time of coronavirus pandemic: may it help to kill, if so-whom: disease or the person? *J Clin Med*. 2020;9(5):1464. doi:10.3390/jcm9051464
2. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M, Sahebkar A, Banach M. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? *J Clin Med*. 2020;9(6):1909. doi:10.3390/jcm9061909
3. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89–118. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748
4. Rodrigues Diez R, Rodrigues-Diez R, Lavozy C, Rayego-Mateos S, Civantos E, Rodriguez-Vita J et al. Statins inhibit angiotensin II/Smad pathway and related vascular fibrosis, by a TGF- β -independent process. *PLoS One*. 2010;5(11):e14145. doi:10.1371/journal.pone.0014145
5. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):1–8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
6. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis DP. Lipid-lowering therapy and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the era of the COVID-19 pandemic. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):485–489. doi:10.5114/aoms.2020.94503
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020]. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

8. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020]. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, an Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020;8(4): e26]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
10. Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Ишметов В. Ш., Павлов А. В., Плотникова М. Р., Пушкарева А. Э. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247. [Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247. In Russian].
11. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality [published online ahead of print, 2020]. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105
12. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):258–259. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa042
13. Pirro M, Simental-Mendia LE, Bianconi V, Watts GF, Banach M, Sahebkar A. Effect of statin therapy on arterial wall inflammation based on 18F-FDG PET/CT: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *J Clin Med.* 2019;8(1):118. Published 2019. doi:10.3390/jcm8010118
14. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharmacol Res.* 2018;135:230–238. doi:10.1016/j.phrs.2018.08.014
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
16. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, Almog Y, Glynn RJ, Ridker PM. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ.* 2012;184(7):E367–E372. doi:10.1503/cmaj.111017
17. Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2006;43(2):199–205. doi:10.1086/505116
18. Phadke M, Saunik S. COVID-19 treatment by repurposing drugs until the vaccine is in sight [published online ahead of print, 2020]. *Drug Dev Res.* 2020;81(5):541–543. doi:10.1002/ddr.21666
19. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31(4):419–423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293
20. Chopra V, Rogers MA, Buist M, Govindan S, Lindenauer PK, Saint S et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(11):1111–1123. doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.011
21. Makris D, Manoulakas E, Komnos A, Papakrivou E, Tzovaras N, Hovas A, Zintzaras E et al. Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: open-label, randomized study. *Crit Care Med.* 2011;39(11):2440–2446. doi:10.1097/CCM.0b013e318225742c
22. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014;2014:872370. doi:10.1155/2014/872370
23. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-CoV-2 infectivity? *Acta Biomed.* 2020;91(1):161–164. doi:10.23750/abm.v91i1.9402
24. Choi KS, Aizaki H, Lai MM. Murine coronavirus requires lipid rafts for virus entry and cell-cell fusion but not for virus release. *J Virol.* 2005;79(15):9862–9871. doi:10.1128/JVI.79.15.9862–9871.2005
25. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011;19(7):368–375. doi:10.1016/j.tim.2011.03.007
26. Jeon JH, Lee C. Cholesterol is important for the entry process of porcine deltacoronavirus. *Arch Virol.* 2018;163(11):3119–3124. doi:10.1007/s00705-018-3967-7
27. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;369(2):344–349. doi:10.1016/j.bbrc.2008.02.023
28. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. [Published online ahead of print 21 February 2020]. doi:10.2139/ssrn.3544826.
29. Li GM, Li YG, Yamate M, Li SM, Ikuta K. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. *Microbes Infect.* 2007;9(1):96–102. doi:10.1016/j.micinf.2006.10.015
30. Jury EC, Isenberg DA, Mauri C, Ehrenstein MR. Atorvastatin restores Lck expression and lipid raft-associated signaling in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2006;177(10):7416–7422. doi:10.4049/jimmunol.177.10.7416
31. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi:10.1038/nm1267
32. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002;417(6891):822–828. doi:10.1038/nature00786
33. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112–116. doi:10.1038/nature03712
34. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
35. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5): H1084–H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020
36. Wang K, Chen W, Zhou Y, Lian J, Zhang Z, Du P et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* 2020.03.14.988345. [Published online ahead of print 14 March 2020]. doi:10.1101/2020.03.14.988345
37. Liang X, Yang LX, Guo R, Shi Y, Hou X, Yang Z et al. Atorvastatin attenuates plaque vulnerability by downregulation of EMMPRIN expression via COX-2/PGE2 pathway. *Exp Ther Med.* 2017;13(3):835–844. doi:10.3892/etm.2017.4062
38. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *J Am Med Assoc.* 2001;286(1):64–70. doi:10.1001/jama.286.1.64

39. Ortego M, Gómez-Hernández A, Vidal C, Sánchez-Galán E, Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce I kappa B kinase activity induced by oxidative stress in monocytes and vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;45(5):468–475. doi:10.1097/01.fjc.0000159042.50488.e5

40. Parsamanesh N, Moossavi M, Bahrami A, Fereidouni M, Barreto G, Sahebkar A. NLRP3 inflammasome as a treatment target in atherosclerosis: a focus on statin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2019;73:146–155. doi:10.1016/j.intimp.2019.05.006

41. Altaf A, Qu P, Zhao Y, Wang H, Lou D, Niu N. NLRP3 inflammasome in peripheral blood monocytes of acute coronary syndrome patients and its relationship with statins. *Coron Artery Dis.* 2015;26(5):409–421. doi:10.1097/MCA.0000000000000255

42. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014;123(17):2605–2613. doi:10.1182/blood-2013-09-526277

43. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol.* 2005;18(1):1–10. doi:10.1038/modpathol.3800247

44. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–2040. doi:10.1182/blood.2020060600

45. Panes O, González C, Hidalgo P, Valderas JP, Acevedo M, Contreras S et al. Platelet tissue factor activity and membrane cholesterol are increased in hypercholesterolemia and normalized by rosuvastatin, but not by atorvastatin. *Atherosclerosis.* 2017;257:164–171. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.019

46. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online ahead of print, 2020] [retracted in: *Lancet.* 2020]. *Lancet.* 2020; S0140–6736(20)31180–6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6

47. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19 [published online ahead of print, 2020]. *Cell Metab.* 2020; S1550–4131(20)30316–8. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015

48. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? [published online ahead of print, 2020]. *Br J Pharmacol.* 2020;10.1111/bph.15166. doi:10.1111/bph.15166

49. Загидуллин Н. Ш., Michels G., Загидуллин Ш. З. Статины и их антиаритмическая активность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(8):116–121. [Zagidullin NS, Michels G, Zagidullin SZ. Statins and their antiarrhythmic activity. *Cardiovasc Ther Prev.* 2007;6(8):116–121. In Russian].

50. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. doi:10.5114/aoms.2020.94655

Информация об авторах

Гареева Диана Фирдавиевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–1874–8661, e-mail: danika09@mail.ru;

Мусин Тимур Ильгамович — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–9927–6626, e-mail: tyrannyah@gmail.com;

Павлов Валентин Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО

«БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0003–0132–3269, e-mail: pavlov@bashgmu.ru;

Давтян Паруйр Артакович — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–5972–6418, e-mail: davtyanparuir@gmail.com;

Ишметов Владимир Шамилович — доктор медицинских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–5527–4477, e-mail: ishv75@mail.ru;

Плотникова Марина Раилевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0001–9627–5508, e-mail: plotnikovam.r@yandex.ru;

Павлов Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–9455–1801; e-mail: docpavlov1976@gmail.com;

Кай Бенжи — профессор кафедры фармакологии при Китайской государственной ведущей лаборатории по биомедицине/фармацевтике, при Китайской государственной ведущей лаборатории по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, Фармацевтический колледж, Харбинский медицинский университет (Китай), ORCID ID: 0000–0002–6342–4930, e-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn;

Стрикер Присцила Элиас Феррейра — аспирант кафедры регенеративной медицины, клеточной терапии и биотехнологий Исследовательского института Пеле Пекено Принципи и факультета Пекено Принципи (Куриitiba, Бразилия), ORCID ID: 0000–0002–2582–137X, e-mail: priscilaeferreira@gmail.com;

Де Карвальо Катрин Атаиде Тейсейра — профессор кафедры Исследовательского института и регенеративной медицины, клеточной терапии и биотехнологий Исследовательского института Пеле Пекено Принципи и факультета Пекено Принципи (Куриitiba, Бразилия), ORCID ID: 0000–0003–4860–2855, e-mail: katherinecarv@gmail.com;

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института «Кардиология», заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0003–2386–6707, e-mail: znaufal@mail.ru.

Author information

Diana F. Gareeva, MD, PhD, Assistant, Department of Propaeutics of Internal Diseases, Cardiologist, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–1874–8661, e-mail: danika09@mail.ru;

Timur I. Musin, MD, Cardiologist, PhD Student, Department of Internal Diseases Propaeutics, Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000–0002–9927–6626, e-mail: tyrannyah@gmail.com;

Valentin N. Pavlov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Urology Department, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0003–0132–3269, e-mail: pavlov@bashgmu.ru;

Paruir A. Davtyan, MD, Resident, Department of Internal Diseases Propaeutics, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–5972–6418, e-mail: davtyanparuir@gmail.com;

Vladimir Sh. Ishmetov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Cardiovascular and X-ray Surgery, Clinic, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–5527–4477, e-mail: ishv75@mail.ru;

Marina R. Plotnikova, MD, PhD, Head, Cardiology Department, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0001–9627–5508, e-mail: plotnikovam.r@yandex.ru;

Aleksey V. Pavlov, MD, PhD, Head, Department of Cardiac Surgery, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–9455–1801; e-mail: docpavlov1976@gmail.com;

Benzhi Cai, Professor, Department of Pharmacology (the State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics, China Key Laboratory of Cardiovascular Research, Ministry of Education), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin, China, ORCID ID: 0000-0002-6342-4930, e-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn;

P. Stricker, MSc, PhD Student, Cell Therapy and Biotechnology in Regenerative Medicine Department, Pelé Pequeno Príncipe Research Institute and Pequeno Príncipe Faculty, Curitiba, Paraná, Brazil, ORCID ID: 0000-0002-2582-137X, e-mail: priscilaeferreira@gmail.com;

K. Carvalho, MD, MSc, PhD, Professor, Cell Therapy and Biotechnology in Regenerative Medicine Department, Pelé Pequeno Príncipe Research Institute and Pequeno Príncipe Faculty, Curitiba, Paraná, Brazil, ORCID ID: 0000-0003-4860-2855, e-mail: katherinecarv@gmail.com;

Naufal Sh. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Cardiology, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000-0003-2386-6707, e-mail: znaufal@mail.ru.