

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-108-113

CC BY 4.0

Дискуссионные вопросы противоопухолевых эффектов статинов при гемобластозах

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Противоопухолевое лекарственное лечение гемобластозов всегда учитывает коморбидный фон пациента. В связи с частой сердечно-сосудистой патологией и атеросклерозом пациентам наряду с противоопухолевым лечением приходится принимать статины. В экспериментальных работах было показано, что статины ингибируют синтез холестерина (необходимого для жизнедеятельности злокачественных клеток), изопренилирование онкогенов *RAS* и *RHO*, пролиферацию лейкемических клеток. Кроме этого, отмечены потенцирование статинами эффекта противоопухолевых препаратов, сенситизирование клеток лейкоза и лимфом к их воздействию. При проведении мета-анализа установлено, что смертность среди больных гемобластозами, принимающих статины, ниже по сравнению с группой пациентов, не получающих статины. Вероятно, данный факт объясняется не только улучшением показателей холестерина обмена, но и косвенными противоопухолевыми эффектами данной группы лекарственных препаратов.

Ключевые слова: апоптоз, гемобластоз, злокачественное новообразование, лейкоз, мевалонатный путь, пренилирование, статины, холестерин

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Дискуссионные вопросы противоопухолевых эффектов статинов при гемобластозах. Онкогематология 2022;17(3):108–113. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-108-113

Disputable questions of statins antitumor effects in hemoblastoses

R. N. Mustafin

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

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Antitumor drug treatment of hemoblastoses always takes into account the patient comorbidity. Due to the frequent cardiovascular pathology and atherosclerosis, patients have to take statins along with antitumor treatment. Experimental studies have shown that statins inhibit the cholesterol synthesis (necessary for the vital activity of malignant cells), isoprenylation of the *RAS* and *RHO* oncogenes, and the proliferation of leukemic cells. In addition, the potentiation of antitumor drugs effect by statins, sensitization of leukemia and lymphomas cells to their effects were noted. When conducting a meta-analysis, it was found that mortality among patients with hematological malignancies taking statins is lower compared with the group of patients not receiving statins. This fact is probably explained not only by the improvement in cholesterol metabolism, but also by indirect antitumor effects of this group of drugs.

Keywords: apoptosis, hemoblastosis, malignancy, leukemia, mevalonate pathway, prenylation, statins, cholesterol

For citation: Mustafin R.N. Disputable questions of statins antitumor effects in hemoblastoses. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):108–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-108-113

Введение

Гемобластоzy являются самыми распространенными злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей, занимая 1-е место. Превалирующий вариант гемобластозов у детей — острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), при котором получены наиболее высокие показатели многолетней выживаемости, достигающей

90,4 ± 2,6 % [1, 2]. Интенсивная полихимиотерапия сопровождается развитием осложнений, не последнее место среди которых занимает сосудистая патология. Даже у детей с ОЛЛ, получающих программную терапию, отмечено значительное утолщение интимы сосудов по сравнению со здоровым контролем, что свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза [3].

У взрослых больных гемобластозами проблема сопутствующего атеросклероза стоит наиболее остро. Особенно данная проблема значима у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), возраст которых, как правило, превышает 65 лет. Для больных ХЛЛ с учетом возраста характерна высокая частота встречаемости гиперхолестеринемии. В то же время липопротеины низкой плотности способствуют усиленной пролиферации клеток ХЛЛ [4], что может косвенно свидетельствовать об общих патогенетических звеньях гемобластозов и атеросклероза. Выявлен достоверно повышенный риск развития атеросклероза у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [5], хроническим миеломоноцитарным лейкозом (выше в 3 раза) [6] и лимфомой Ходжкина [7, 8]. В связи с высоким риском развития атеросклероза у больных гемобластомами актуальным является вопрос о возможном применении ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статинов) в комплексном лечении больных [9].

Первое экспериментальное применение статинов было продемонстрировано в 1976 г., когда японские производители фармацевтических препаратов А. Endo и соавт. впервые описали ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы ML-236А и ML-236В (мева-статин) грибов из культуры *Penicillium citrinum*, которые снижали уровни холестерина в крови у крыс, кур и собак [10]. В 1980 г. группой американских исследователей из культуры гриба *Aspergillus terreus* был выделен метаболит мевинолин (ловастатин), также являющийся ингибитором гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, который показал свою эффективность в снижении уровня холестерина в экспериментах на крысах и собаках [11]. Метаболит ML-236В был использован А. Yamamoto и соавт. в 1980 г. в клинических исследованиях с участием 11 больных, страдающих первичной гиперхолестеринемией. После 4–8-недельного приема ML-236В в дозе 50–150 мг/сут было отмечено снижение уровня холестерина в крови больных в среднем на 27 % (от 11 до 37 %) [12]. Таким образом, клиническое применение статинов в мире насчитывает уже 42 года.

Необходимо отметить, что помимо снижения уровня холестерина в дальнейших исследованиях неожиданно были открыты и другие механизмы действия статинов, обусловленные плеiotропным эффектом препаратов. Перспективность возможного использования ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы в лечении гемобластозов обусловлена вероятными противоопухолевыми свойствами статинов, которые подавляют синтез холестерина, необходимого для образования стероидных гормонов и поддержания целостности клеточных мембран опухолевых клеток. Более того, статины ингибируют пренилирование белков (обязательный этап для образования активных форм онкогенов *RHO* и *RAS*), трансляцию матричной РНК и синтез коэнзима Q (необходим

для синтеза аденозинтрифосфата в активно пролиферирующих опухолевых клетках), что подавляет рост и развитие опухолей [9]. При лейкозах, лимфомах и множественной миеломе активация мевалонатных путей связана с изменением обмена веществ, поскольку в опухолевых клонах происходят соматические мутации в генах гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, опухолевого супрессора *TP53*, белка регуляции стеролов SCAP (sterol-regulatory element binding protein (SREBP) cleavage-activating protein), с активацией транскрипционных факторов (SREBP, HIF-1 (фактор, индуцируемый гипоксией 1)) и протеинкиназы B, а также с подавлением 5'АМФ-активируемой протеинкиназы [13]. О возможном применении статинов в комплексной терапии гемобластозов свидетельствуют результаты клинических исследований больных и здоровых лиц, экспериментов на животных и клеточных культурах.

Клинические исследования роли статинов в сопроводительном лечении гемобластозов

В 2012 г. в исследованиях, проведенных в Дании, был выявлен более низкий уровень смертности у больных, регулярно получающих статины, с различными типами ЗНО – 18 721 против 277 204 пациента, принимающих стандартную противоопухолевую терапию без использования статинов. Авторами отмечено, что применение статинов, вероятно, приводит к снижению смертности, связанной именно со ЗНО [14]. В 2020 г. проведен метаанализ данных об эффективности статинов в комплексной терапии различных типов ЗНО у 233 322 получающих статины больных (233 322 лица контрольной группы не принимали данные препараты). В результате выявлена роль статинов в снижении смертности, обусловленной ЗНО, прогрессирования и возникновения рецидивов независимо от варианта ЗНО [15].

Применение статинов снижает смертность не только за счет предотвращения и коррекции сердечно-сосудистых осложнений, но и, вероятно, путем подавления роста опухолевой популяции клеток [14, 15]. Так, в проведенном в 2021 г. исследовании с участием 16 098 больных неходжкинскими лимфомами и ХЛЛ, из которых 20 % принимали статины на момент постановки диагноза, не показано влияния данных препаратов на смертность, связанную с заболеванием. Однако достоверно установлена ассоциация приема статинов с меньшей летальностью от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений, что свидетельствовало о целесообразности приема этих препаратов [16]. Данное обстоятельство позволяет предположить возможность использования статинов не только у взрослых, но и у детей с гемобластомами, поскольку выявлена ассоциация развития атеросклероза с ОЛЛ [3], ОМЛ [5] и хроническим миеломоноцитарным лейкозом [6].

Помимо эффективности в комплексном лечении ЗНО использование статинов ассоциировано с пониженным

риском развития опухолей. В 2015 г. метаанализ данных 14 исследований показал достоверную отрицательную корреляцию применения статинов с развитием всех гематологических ЗНО, включая лейкозы и неходжкинские лимфомы [17, 18]. В исследовании, проведенном в 2002–2015 гг. с включением 17 737 пациентов, получавших статины, и 13 412 лиц контрольной группы, была определена протективная роль препаратов в общей заболеваемости различными типами ЗНО [19]. Необходимо отметить, что различные варианты статинов отличаются противоопухолевой активностью. Так, согласно проведенному в 2019 г. масштабному контролируемому исследованию, низкий риск развития ХЛЛ определен лишь у лиц, регулярно принимавших липофильные статины с низкой активностью (ловастатин и флувастатин), тогда как гидрофильные (розувастатин и правастатин) и высокоактивные липофильные (симвастатин и аторвастатин) не показали достоверного отличия от контрольной группы [20].

Экспериментальные доказательства противоопухолевого действия статинов

Еще в 2003 г. на линии клеток В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза было показано, что симвастатин значительно снижает выживаемость опухолевых клеток за счет индукции в них апоптоза (путем воздействия на митохондриальную каспазу 9, которая опосредованно активирует каспазы 3 и 8) [21]. В 2008 г. опубликованы результаты экспериментальных работ, согласно которым наибольшим цитотоксическим эффектом в отношении линии клеток HL-60 острого промиелоцитарного лейкоза обладает симвастатин, далее в порядке убывания активности следуют аторвастатин, церивастатин и флувастатин. Симвастатин вызывал апоптоз за счет активации прокаспазы 9, а также путем истощения изопреноидов для пренилирования малых ГТФаз, необходимых для передачи клеточных сигналов [22]. В 2011 г. было показано, что статины ингибируют адгезию, миграцию и хемотаксис опухолевых клеток острого Т-лимфобластного лейкоза за счет блокирования пренилирования специфических белков с ГТФазной активностью (Rap1b) [23]. В отношении клеток хронического миелолейкоза (ХМЛ) было выявлено, что аторвастатин ингибирует экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR4), NF-κB, фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкинов 1β и 6 [24].

На линии клеток ОЛЛ было продемонстрировано, что за счет ингибирования мевалонатного пути статины способствуют аутофагии, связанной со снижением уровня протеинкиназы Akt в липидном слое мембран. В результате подавлялась активация mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) [25]. В культуре клеток ОМЛ была показана способность симвастатина оказывать цитотоксический эффект, а также усиливать апоптоз и вызывать остановку клеточного цикла [26]. Статины оказывали цитотоксический и антипролифе-

ративный эффект на линии клеток НК-клеточного лимфобластного лейкоза за счет ингибирования геранилгеранилдифосфата [27]. Кроме этого, статины подавляют жизнеспособность клеток ОЛЛ за счет нарушения везикулярного транспорта, который нуждается в координации белками, подвергающимися модификации с помощью геранилгеранилирования [28].

На линиях клеток ОМЛ, ХМЛ и острого Т-лимфобластного лейкоза было показано, что симвастатин оказывает цитотоксический эффект за счет ингибирования пренилирования белков RAS с нарушением их локализации на мембранах и подавлением активности ERK. В комбинации с ингибитором фарнезилтрансферазы (типифарнибом) симвастатин подавлял активацию каспазного каскада и антиапоптозного белка Mcl-1 [29]. Аторвастатин и флувастатин оказывали эффект на дифференцировку и апоптоз клеток линии острого промиелоцитарного лейкоза за счет активации малых G-белков Rac1/Cdc42 и пути c-JunNH(2)-концевой киназы, которая необходима для проапоптозного ответа [30]. В эксперименте на клетках ОМЛ выявлено, что симвастатин подавляет пролиферацию, апоптоз и миграцию клеток путем ингибирования экспрессии микроРНК miR-19a-3p. Мишенью данной микроРНК является белок HIF-1α, который индуцирует транскрипцию генов, необходимых для пролиферации и выживаемости клеток [31].

Роль статинов в потенцировании эффектов противоопухолевых препаратов

Способность статинов усиливать эффект цитостатиков свидетельствует о возможной перспективе разработки новых схем лечения, особенно для ЗНО с плохим прогнозом. К таким заболеваниям относится агрессивный НК-клеточный лейкоз, при котором средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет менее 2 мес. Было показано, что флувастатин и аторвастатин ингибируют пролиферацию опухолевых клеток агрессивного НК-клеточного лейкоза за счет подавления киназного пути ERK MAP, а также повышают эффективность химиотерапии лейкоза [32]. Одним из механизмов химиорезистентности ОМЛ оказался гомеостаз холестерина. Поэтому комплексное применение статинов в лечении ОМЛ, вероятно, могло бы позволить преодолеть лекарственную устойчивость, равно как это достигается при использовании эпигенетических агентов [28, 33]. В эксперименте на культуре ОМЛ было показано, что симвастатин действует синергетически с ингибитором MEK AZD6244, подавляя пролиферацию клеток значительно сильнее, чем монотерапия препаратом AZD6244 [26].

В клиническом исследовании больных ХЛЛ было достоверно подтверждено, что регулярный прием статинов усиливает эффект химиопрепаратов (флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба) и за счет этого повышает показатели выживаемости пациентов [34].

С помощью методов системной биологии и искусственного интеллекта показано, что наиболее эффективным при ХЛЛ является симвастатин, который подавляет пролиферацию, выживание и адгезию опухолевых клеток, а также потенцирует действие венетоклакса и ибрутиниба [35]. При анализе результатов лечения 408 больных ХМЛ отмечено, что статины значительно усиливают противоопухолевое действие ингибиторов тирозинкиназ (иматиниба мезилата) и не оказывают эффектов на нормальные лейкоциты [36].

На линии клеток диффузной В-крупноклеточной лимфомы, устойчивой к терапии по схеме СНОР, симвастатин способствовал сенсibilизации опухолевых клеток к химиопрепаратам схемы СНОР [37]. В клинических исследованиях с участием 4913 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой также доказана эффективность статинов в потенцировании противоопухолевого действия химиотерапии, поскольку определена достоверно большая выживаемость больных при использовании статинов [38]. В экспериментальных работах выявлено потенцирование симвастатином влияния ингибиторов фарнезилтрансферазы на клетки ОМЛ, ХМЛ и острого Т-лимфобластного лейкоза [30]. Статины также снижали резистентность клеток острого промиелоцитарного лейкоза к третиноину (полностью транс-ретиноевой кислоте) [22, 30].

Заключение

Гемобластозы – важная медико-социальная проблема, поскольку, несмотря на существенные успехи в лечении, большинство больных страдают от развившихся непосредственных и отдаленных нежелательных

эффектов противоопухолевого лечения [39, 40]. В связи с этим актуальной задачей является поиск препаратов, способствующих снижению нежелательных реакций терапии и повышению эффективности лечения. В научной литературе накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о возможном применении статинов в комплексной терапии гемобластозов. Использование статинов может снижать риск смертности путем предотвращения ассоциированных с лейкозами сердечно-сосудистых осложнений, а также за счет непосредственного ингибирующего воздействия статинов на клетки опухоли и усиления эффекта противоопухолевых препаратов. Метаанализы клинических исследований показали возможность снижения риска развития гемобластозов у лиц, регулярно принимающих статины. В эксперименте продемонстрирован плейотропный эффект статинов в отношении опухолевых клеток, что позволяет предположить возможность их применения при гемобластозах. Более того, доказано, что статины усиливают действие противоопухолевых препаратов и сенсibilизируют устойчивые к химиотерапии злокачественные клетки. Поскольку для разных вариантов статинов показан различный противоопухолевый эффект, возможно дальнейшее исследование модификаций статинов для создания оптимальных препаратов в лечении ЗНО.

В любом случае необходим дифференцированный подход к выбору специфических статинов в каждом конкретном случае, поскольку более выраженным противоопухолевым действием могут обладать статины, менее эффективные в отношении снижения уровня холестерина (жирорастворимые препараты).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия* 2016;3(4):302–8. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2016;3(4):302–8. (In Russ.).]
2. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология* 2020;15(3):12–26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Oncohematology* 2020;15(3):12–26. (In Russ.).] DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
3. Chow S., Buckstein R., Spaner D.E. A link between hypercholesterolemia and chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(4):797–802. DOI: 10.3109/10428194.2015.1088651
4. McCaw L., Shi Y., Wang G. et al. Low density lipoproteins amplify cytokine-signaling in chronic lymphocytic leukemia cells. *EBioMedicine* 2017;15:24–35. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.11.033
5. Militaru A., Avram A., Cimpean A.M. et al. The assessment of left ventricle function and subclinical atherosclerosis in patients with acute myeloid leukemia. *In Vivo* 2018;32(6):1599–607. DOI: 10.21873/invivo.11420
6. Elbaek M.V., Sorensen A.L., Hasselbalch H.C. Cardiovascular disease in chronic myelomonocytic leukemia: do monocytosis and chronic inflammation predispose to accelerated atherosclerosis. *Ann Hematol* 2019;98(1):101–9. DOI: 10.1007/s00277-018-3489-0
7. Wethal T., Nedregaard B., Andersen R. et al. Atherosclerotic lesions in lymphoma survivors treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;110(3):448–54. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.10.029
8. Cepelova M., Kruseova J., Luks A. Accelerated atherosclerosis, hyperlipoproteinemia and insulin resistance in long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence. *Neoplasma* 2019;66(6):978–87. DOI: 10.4149/neo_2019_190115N45
9. Mullen P.J., Rosemary Yu., Longo J. et al. The interplay between cell signaling and the mevalonate pathway in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(11):718–31. DOI: 10.1038/nrc.2016.76
10. Endo A., Kuroda M., Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976;72(2):323–6. DOI: 10.1016/0014-5793(76)80996-9
11. Alberts A.W., Chen J., Kuron G. et al. Mevinolin: a highly potent competitive

- inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77(7):3957–61.
DOI: 10.1073/pnas.77.7.3957
12. Yamamoto A., Sudo H., Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1980;35(3):259–66.
DOI: 10.1016/0021-9150(80)90124-0
 13. Bathaie S.Z., Ashrafi M., Azizian M., Tamanoi F. Mevalonate pathway and human cancers. *Curr Mol Pharmacol* 2017;10(2):77–85. DOI: 10.2174/1874467209666160112123205
 14. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367(19):1792–802.
DOI: 10.1056/NEJMoa1201735
 15. Yang J., Li C., Shen Y. et al. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(14):e19596.
DOI: 10.1097/MD.00000000000019596
 16. Branvall E., Ekberg S., Eloranta S. et al. Statin use and survival in 16098 patients with non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2021;195(4):552–60.
DOI: 10.1111/bjh.17733
 17. Pradelli D., Soranna D., Zamboni A. et al. Statins use and the risk of all and subtype hematological malignancies: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Med* 2015;4(5):770–80.
DOI: 10.1002/cam4.411
 18. Ye X., Mneina A., Johnston J.B., Mahmud S.M. Associations between statin use and non-Hodgkin lymphoma (NHL) risk and survival: a meta-analysis. *Hematol Oncol* 2017;35(2):206–14.
DOI: 10.1002/hon.2265
 19. Kim J., You N.Y., Lee J.W. et al. Inverse association between statin use and overall cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Asia Pac J Public Health* 2019;31(2):136–46.
DOI: 10.1177/1010539519830235
 20. Righolt C.H., Zhang G., Ye X. et al. Statin use and chronic lymphocytic leukemia incidence: a nested case-control study in Manitoba, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(9):1495–501.
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0107
 21. Chapman-Shimshoni D., Yuklea M., Radnay J. et al. Simvastatin induces apoptosis of B-CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp Hematol* 2003;31(9):779–83.
DOI: 10.1016/s0301-472x(03)00192-9
 22. Tomiyama N., Matzno S., Kitada C. et al. The possibility of simvastatin as a chemotherapeutic agent for all-trans retinoic acid-resistant promyelocytic leukemia. *Biol Pharm Bull* 2008;31(3):369–74.
DOI: 10.1248/bpb.31.369
 23. Infante E., Heasman S.J., Ridley A.J. Statin inhibit T-acute lymphoblastic leukemia cell adhesion and migration through Rap1b. *J Leukoc Biol* 2011;89(4):577–86.
DOI: 10.1189/jlb.0810441
 24. Yang S.S., Li R., Qu X. et al. Atorvastatin decreases Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human monocytic leukemia cells. *Cell Immunol* 2012;279(1):96–102.
DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.09.008
 25. Vilimanovich U., Bosnjak M., Bogdanovic A. et al. Statin-mediated inhibition of cholesterol synthesis induces cytoprotective autophagy in human leukemic cells. *Eur J Pharmacol* 2015;765:415–28.
DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.004
 26. Jiang J., Lee J., Jang J.H. et al. Anti-leukemic effects of simvastatin on NRAS^{G12D} mutant acute myeloid leukemia cells. *Mol Biol Rep* 2019;46(6):5859–66.
DOI: 10.1007/s11033-019-05019-8
 27. Crosbie J., Magnussen M., Dornbier R. et al. Statins inhibit proliferation and cytotoxicity of a human leukemic natural killer cell line. *Biomark Res* 2013;1(1):33.
DOI: 10.1186/2050-7771-1-3
 28. Krosil J., Bordeleau M.E., Moison C. et al. Vesicular trafficking is a key determinant of the statin response in acute myeloid leukemia. *Blood* 2022;6(2):509–14.
DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006047
 29. Ahmed T.A., Hayslip J., Leggas M. Simvastatin interacts synergistically with tipifarnib to induce apoptosis in leukemia cells through the disruption of RAS membrane localization and ERK pathway inhibition. *Leuk Res* 2014;38(11):1350–7.
DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.002
 30. Sassano A., Katsoulidis E., Antico G. et al. Suppressive effects of statins on acute promyelocytic leukemia cells. *Cancer Res* 2007;67(9):4524–32.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3686
 31. Tian H., Qiang T., Wang J. et al. Simvastatin regulates the proliferation, apoptosis, migration and invasion of human acute myeloid leukemia cells via miR-19a-3p/HIF-1 α axis. *Bioengineered* 2021;12(2):11898–908.
DOI: 10.1080/21655979.2021.1999552
 32. Henslee A.B., Steele T.A. Combination statin and chemotherapy inhibits proliferation and cytotoxicity of an aggressive natural killer cell leukemia. *Biomark Res* 2018;6:26.
DOI: 10.1186/s40364-018-0140-0
 33. Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алескерова Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. *Современная онкология* 2019;21(4):15–20. [Seregin G.Z., Lifshits A.V., Aleskerova G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy for acute myeloid leukemia in children. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2019;21(4):15–20. (In Russ.)].
 34. Chae Y.K., Trinh L., Jain P. et al. Statin and aspirin use is associated with improved outcome of FCR therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123(9):1424–6.
DOI: 10.1182/blood-2013-07-517102
 35. Gimenez N., Tripathi R., Giro A. et al. Systems biology drug screening identifies statins as enhancers of current therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Sci Rep* 2020;10(1):22153.
DOI: 10.1038/s41598-020-78315-0
 36. Jang H.J., Woo Y.M., Naka K. et al. Statins enhance the molecular response in chronic myeloid leukemia when combined with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5543.
DOI: 10.3390/cancers13215543
 37. Ageberg M., Rydstrom K., Linden O. et al. Inhibition of geranylgeranylation mediates sensitivity to CHOP-induced cell death of DLBCL cell lines. *Exp Cell Res* 2011;317(8):1179–91.
DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.02.006
 38. Smyth L., Blunt D.N., Gatov E. et al. Statin and cyclooxygenase-2 inhibitors improve survival in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a large population-based study of 4913 subjects. *Br J Haematol* 2020;191(3):396–404.
DOI: 10.1111/bjh.16635
 39. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив* 2015;87(7):4–14. [Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorob'ev V.I. et al. Twelve-year experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):4–14. (In Russ.)].
 40. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(4):35–41. [Valiev T.T. Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy* 2020;99(4):35–41. (In Russ.)].

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.