

Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования

Никулина К.В., Воробьева О.В., Фатеева В.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Широкое применение статинов с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений обуславливает важность тщательного изучения их воздействия на организм. До сих пор отсутствует однозначное мнение относительно влияния статинов на когнитивные функции (КФ).

Цель исследования — оценить влияние 12-недельного курса статинов на параметры окислительного стресса и КФ у больных с церебральным атеросклерозом (ЦА) и умеренными когнитивными нарушениями.

Пациенты и методы. В исследование включено 106 пациентов в возрасте 45–75 лет с ЦА и сосудистыми рисками, которые в течение 12 нед получали стабильную терапию, включающую антигипертензивные, ноотропные средства, антиагреганты и статины с неизменными дозой и комбинацией препаратов. Исходно и через 12 нед лечения оценивали параметры окислительного стресса с помощью Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции и когнитивный фенотип с помощью MoCA-теста, включая индексы MoCA, в группах пациентов, получавших (группа 1; $n=34$) и не получавших статины (группа 2; $n=72$).

Результаты и обсуждение. У пациентов группы 1 выявлены более выраженные проявления окислительного стресса и более низкие исходные значения показателей КФ. Проведенная терапия позволила добиться улучшения когнитивных показателей у всех пациентов, а улучшения окислительных показателей — только в группе 1. Положительное влияние статинов на КФ проявлялось в виде значительного прироста показателей, отвечающих за внимание (на 1,5 балла против 0,1 балла; $p<0,05$) и память (на 0,9 балла против 0,2 балла; $p<0,05$), а на окислительный статус — в виде прироста показателя резистентности липопротеинов к перекисному окислению липидов (ПОЛ) на 25,9 с против 3,5 с ($p<0,05$) и снижения активности процессов ПОЛ (–13,6 мВ против 39,1 мВ; $p<0,05$).

Заключение. Курсовое применение статинов в течение 3 мес у пациентов с ЦА и сосудистыми рисками способствует снижению проявлений окислительного стресса и улучшению внимания и мнестической функции.

Ключевые слова: индексы MoCA; когнитивные функции; статины; окислительный стресс; церебральный атеросклероз.

Контакты: Ксения Владимировна Никулина; ksenikk@mail.ru

Для ссылки: Никулина КВ, Воробьева ОВ, Фатеева ВВ. Оценка влияния статинов на показатели окислительного стресса и когнитивные функции у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-25-32

Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study

Nikulina K.V., Vorobieva O.V., Fateeva V.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia*

The widespread use of statins for cardiovascular complications prevention makes it important to study their effects on the body. There is still no unambiguous opinion regarding the effect of statins on cognitive functions (CF).

Objective: to evaluate the effect of a 12-week course of statins on the parameters of oxidative stress and CF in patients with cerebral atherosclerosis (CA) and moderate cognitive impairment.

Patients and methods. 106 patients aged 45–75 years with CA and vascular risks were included, they received stable therapy for 12 weeks, including antihypertensive, nootropic drugs, antiplatelet agents and statins with stable dose and combination of drugs. At baseline and after 12 weeks of treatment, parameters of oxidative stress using Fe^{2+} -induced chemiluminescence and cognitive phenotype, using the MoCA test, including MoCA indices, were assessed in two groups of patients: treated with statins (group 1; $n=34$) and those who did not receive statins (group 2; $n=72$).

Results and discussion. In patients of group 1, more pronounced manifestations of oxidative stress and lower initial values of CF indicators were revealed. The therapy made it possible to achieve an improvement in cognitive performance in all patients, but an improvement in oxidative performance was only in group 1. The positive effect of statins on CF was manifested as a significant increase in attention- (by 1.5 points versus 0.1 points; $p<0.05$) and memory- (by 0.9 points against 0.2 points; $p<0.05$) indicators; and on the oxidative status — an increase of the indicator of resistance of lipoproteins to lipid peroxidation (LPO) by 25.9 sec vs. 3.5 sec ($p<0.05$) and a decrease in the activity of LPO processes (–13.6 mV vs. 39.1 mV; $p<0.05$).

Conclusion. The 3 month therapeutic course of statins in patients with CA and vascular risks helps to reduce the manifestations of oxidative stress and improve attention and mnesic function.

Keywords: MoCA indices; cognitive functions; statins; oxidative stress; cerebral atherosclerosis.

Contact: Ksenia Vladimirovna Nikulina; ksenikk@mail.ru

For reference: Nikulina KV, Vorobieva OV, Fateeva VV. Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-25-32

Статины рассматриваются в качестве средства эффективной и доступной фармакологической терапии, направленной на снижение риска атеросклеротических сосудистых заболеваний [1]. Эти препараты не только снижают концентрацию холестерина в циркулирующей плазме, но и обладают рядом плеiotропных эффектов: противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным и антитромботическим действием, уменьшают эндотелиальную дисфункцию, улучшают ремоделирование сосудов и миокарда и стабилизируют атеросклеротическую бляшку [2, 3].

Возможность влиять на исходы сердечно-сосудистых заболеваний с помощью статинов обуславливает их широкое применение. Так, в настоящее время статины принимают около 10% американцев [1, 4], причем почти половина из них — люди старше 65 лет. По данным российской наблюдательной программы ЭФФОРТ, статины рекомендуются к применению 77% пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца, из них 41,5% пациентов осуществляют их курсовой прием [5]. Повсеместное использование статинов повышает важность тщательного изучения их воздействия на организм. В частности, до сих пор нет однозначного мнения относительно влияния статинов на когнитивные функции (КФ). Результаты проведенных клинических исследований носят противоречивый характер — от однозначно пагубного влияния статинов на внимание, рабочую память и общую умственную работоспособность [6–10] до нейропротективного действия статинов, включая улучшение памяти и снижение риска развития деменции [1, 11–14].

В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) утвердило важные изменения в маркировке безопасности статинов [15]. В частности, в раздел «Информация о нежелательных явлениях» было добавлено, что статины могут вызывать несерьезные и обратимые когнитивные побочные эффекты (потеря памяти, спутанность сознания и т. д.). Тем не менее данные отдельных исследований, таких как «Обоснование использования статинов в первичной профилактике» (JUPITER), «Исследование защиты сердца» (HPS) и «Правастатин у пожилых людей с риском развития сосудистых заболеваний» (PROSPER), подтверждают отсутствие значимой связи между приемом статинов и нарушением КФ [1, 16–18].

Изучение потенциальных механизмов, с помощью которых статины могут приводить как к когнитивным нарушениям (КН), так и к снижению риска развития деменции, является актуальной медицинской задачей. Получение дополнительных сведений о применении статинов в клинической практике может помочь в дальнейшем ма-

ксимизировать положительный эффект статинов и избежать потенциально негативного их воздействия на КФ.

Нами было проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния 12-недельного курса применения статинов на параметры окислительного стресса и КФ у больных с церебральным атеросклерозом (ЦА) и умеренными КН.

Пациенты и методы. В проспективное когортное исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте 45–75 лет с ЦА и сосудистыми рисками, а также умеренными КН — в пределах 18–26 баллов по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест). У всех пациентов выявлены атеросклероз и/или артериальная гипертензия (АГ), подтвержденные ультразвуковыми признаками атеросклеротического поражения цереброваскулярного русла, признаками морфологических изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации; очаговая неврологическая симптоматика в сочетании с общемозговыми симптомами. Все участники исследования подписали информационный листок пациента и форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании и использовали надежный метод контррецепции в ходе исследования.

Пациенты с наличием в анамнезе кровоизлияний, опухолей головного мозга, с деменцией, воспалительными, атрофическими, демиелинизирующими, дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы, декомпенсацией хронических соматических заболеваний, неконтролируемой АГ, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенным менее чем за 6 мес до начала исследования, с оценкой по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS) >1, в исследование не включались.

В течение 12 нед исследования пациенты получали стабильную терапию ЦА и сосудистых рисков с неизменными дозой и комбинацией препаратов. Базовая терапия подбиралась каждому пациенту индивидуально и могла включать антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамо, тиклопидин), статины, ноотропный препарат с антиоксидантным действием (антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и NO-синтазе, аффинно очищенные), которые назначались в соответствии с инструкцией по применению. Пациенты могли принимать лекарственные средства для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением: антигипоксантов, антиоксидантов, ацетилцистеина и его производных, периферических вазодилататоров (включая никотиновую кислоту и ее производные, пурины, алкалоиды спорыньи,

папаверин и пр.), нимодипин, инстенон, антихолинэргические и дофаминэргические средства, психолептики и психоаналептики, препараты, обладающие ноотропным действием, а также глюкокортикоиды для системного применения.

Оценка окислительного стресса проводилась исходно и через 12 нед стабильной терапии с помощью метода хемилюминесценции липопротеинов (ЛП) сыворотки крови, индуцированной ионами двухвалентного железа (Fe^{2+} -индуцированной ХЛ) по методике Т.Н. Федоровой и соавт. [19] с определением резистентности ЛП к перекисному окислению липидов (ПОЛ), уровня преобразованных продуктов ПОЛ и способности ЛП к окислению. Для этого у пациентов проводили забор венозной крови из локтевой вены натощак с последующим отделением фракции ЛП путем центрифугирования. Пробирки с сывороткой транспортировали в замороженном виде в лабораторию нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) для проведения Fe^{2+} -индуцированной ХЛ.

Диагностика и оценка КН проводились исходно и через 12 нед стабильной терапии с помощью MoCA-теста [20] с определением общего балла MoCA (MoCA-Total) и MoCA-индексов исполнительных функций, внимания, речи, ориентации, зрительно-конструктивных навыков и памяти (отсроченного воспроизведения) по ме-

тодике Р. Julayanont и соавт. [21]. Для расчета индекса исполнительных функций (ИИ) использовалась сумма баллов из пунктов: «создание альтернирующего пути», «часы», «внимание», «беглость речи», «абстракция» с максимально возможным значением 13 баллов; индекса зрительно-конструктивных навыков (ИЗ) — сумма баллов из пунктов: «рисование куба», «рисование часов» и «называние животных» (максимально 7 баллов); индекса речи (ИР) — сумма баллов из пунктов: «называние животных», «повторение фразы», «беглость речи» (максимально 6 баллов); индекса внимания (ИВ) — сумма баллов из пунктов: «внимание», «повторение фразы» и «повторение слов» (максимально 18 баллов); индекса ориентации (ИО) — сумма баллов из пункта «ориентация» (максимально 6 баллов); индекс памяти (ИП) рассчитывался путем сложения количества слов, озвученных пациентом при отсроченном воспроизведении без подсказок, с подсказкой по категориям и с подсказкой в виде множественного выбора, умноженного на 3, 2 и 1 соответственно, с оценкой от 0 до 15.

Статистический анализ проводился в программной среде R 3.6.4. Для обработки данных применялись стандартные методы частотного анализа — точный критерий Фишера. Анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием непараметрического критерия Вилкоксона

(для медианных значений) или параметрического t-критерия Стьюдента (для средних значений). Выбор метода проводился по результатам проверки на нормальность критерием Шапиро–Уилка. Приведены величины p-value и доверительные интервалы без поправки на множественность. Оцениваемые показатели описывались в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Проводилось попарное сравнение средних и медианных значений в выделенных подгруппах. Различие между группами $p < 0,05$ принималось как значимое.

Результаты. Всего в исследование включено 106 пациентов (средний возраст — $60,7 \pm 7,6$ года; 73,6% составили женщины). Болезни сосудов (АГ, атеросклероз аорты, варикоз вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, эссенциальная гипертензия) отмечались у 92 (87%) пациентов; болезни сердца (постинфарктный кардиосклероз, постоянная форма фибрилляции предсердий, сердечная недостаточность I–II класса по NYHA, синусовая тахикардия, стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность, экстрасистолия) — у 15 (14%) пациентов; сахарный диабет (СД) 2-го типа — у 8 (7,5%); ОНМК (не более 1 балла по mRS) — у 15 (14%) пациентов; дислипидемия — у 30 (28,3%) пациентов; заболевания щитовидной железы (аутоим-

Таблица 1. *Исходные демографические показатели, частота сопутствующих заболеваний и препараты базовой терапии в подгруппах пациентов, принимавших и не принимавших статины*

Table 1. *Baseline demographics, comorbidities, and underlying medications in statin and non-statin subgroups*

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=72)	Различия между группами, p
Возраст, годы:			
$M \pm SD$	$63,8 \pm 5,15$	$60,0 \pm 5,92$	$>0,05$
Me	65,5	60	
минимум	45,0	45,0	
максимум	74,0	73,0	
[25-й; 75-й перцентили]	[57,0; 67,0]	[57,0; 68,0]	
Пол, n (%):			
женщины	23 (67,6)	55 (76,4)	$>0,05$
мужчины	11 (32,4)	17 (23,6)	
Сопутствующая патология, количество пациентов, n (%):			
болезни сосудов	29 (85,3)	63 (87,5)	$>0,05$
болезни сердца	5 (14,7)	10 (13,8)	$>0,05$
СД 2-го типа	6 (17,6)	2 (2,7)	$<0,05$
дислипидемия	23 (67,6)	7 (9,7)	$<0,05$
перенесенное ОНМК*	11 (32,4)	4 (5,5)	$<0,05$
заболевания щитовидной железы	2 (5,6)	6 (8,3)	$>0,05$
Терапия, количество пациентов, n (%):			
антигипертензивные препараты	34 (100)	72 (100)	$>0,05$
антикоагулянты и гемостатические препараты	11 (32,3)	24 (33,3)	$>0,05$
препараты для лечения СД (метформин, гликлазид)	6 (17,6)	2 (2,8)	$<0,05$
ноотропная терапия	18 (52,9)	34 (47,2)	$>0,05$

Примечания. * — не более 1 балла по mRS. Возраст пациентов анализировался с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнение групп по полу, сопутствующей патологии и принимаемой терапии проводилось с помощью точного критерия Фишера. Me — медиана.

мунный тиреоидит, гипотиреоз, диффузный эутиреоидный зоб, узловой зоб, эутиреоидный зоб) — у 7 (7,5%) пациентов. Значительно реже (менее чем в 5% случаев) отмечались заболевания дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, репродуктивной системы и молочных желез, хронические инфекции и др.

Все пациенты (100%) получали в качестве базовой терапии антигипертензивные препараты, 35 (33%) — антикоагулянты и гемостатические препараты, 34 (32%) — статины, 10 (9,4%) — метморфин или гликлазид, 55 (51,2%) — ноотропную терапию.

Оценка влияния статинов на показатели окислительного статуса и КН пациентов проведена с помощью ретроспективного анализа, с этой целью были выделены две группы. Основную группу (группа 1) составили 34 пациента, принимавших статины в составе комплексной терапии, группу сравнения (группа 2) — 72 пациента, получавших стабильную комплексную терапию ЦА и сосудистых рисков без применения статинов.

Из 34 пациентов группы 1 аторвастатин кальция получали 23 (67,6%) пациентов, симвастатин — 3 (8,8%), розувастатин кальция — 8 (23,4%). Большинство пациентов (61,8%) получали средние дозы статинов, 23,4% — высокие, 14,8% — низкие.

Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту и полу ($p>0,05$). Среди сопутствующих заболеваний у пациентов группы 1 чаще встречались СД 2-го типа, дислипидемия и перенесенное ОНМК ($p<0,05$); эти пациенты чаще, чем пациенты группы 2, получали метморфин и гликлазид ($p<0,05$; табл. 1).

Оценка влияния статинов на окислительные показатели. Исходные значения показателей как уровня предобразованных продуктов ПОЛ, так и способности ЛП

к окислению у всех пациентов превышали показатели нормы (71,7 мВ при норме 57,0–65,0 мВ и 1005,3 мВ при норме 937,0–983,0 мВ соответственно) и не различались в группах 1 и 2 (табл. 2). Исходное значение показателя резистентности ЛП к ПОЛ у всех пациентов было ниже нормальных показателей (41,6 с при норме 54,0–95,0 с), при этом у пациентов группы 1 данный показатель был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы 2 (на 8,6 с; $p<0,05$). Через 12 нед стабильной терапии в группе 1 показатель резистентности ЛП к ПОЛ увеличился на 25,9 с ($p<0,05$), достигнув нормальных значений, а в группе 2 — увеличился лишь на 3,5 с ($p>0,05$), так и не достигнув нижней границы нормы (рис. 1).

Уровень предобразованных продуктов ПОЛ не изменился через 12 нед терапии в обеих группах ($p>0,05$ по сравнению как с исходным значением, так и с результатами после лечения между группами). Изменение показателя «способность ЛП к окислению» в сравниваемых группах носило разнонаправленный характер. В группе 1 данный показатель уменьшился с 983 до 969 мВ ($p=0,081$), а в группе 2 — повысился с 1021 до 1060 мВ ($p=0,075$); при этом различия между показателями после лечения между группами достигли статистической значимости (см. рис. 1, табл. 2).

Оценка влияния статинов на когнитивные показатели. Исходный суммарный показатель МоСА составил $22,2\pm 3,2$ балла. При оценке когнитивного фенотипа исходно выявлены мультидоменные расстройства КФ в виде преимущественного снижения показателей памяти, исполнительных функций, внимания, зрительно-конструктивных навыков и речи. Так, средние значения индексов составили: $7,4\pm 2,6$ балла (ИП), $8,9\pm 2,7$ балла (ИИ), $13,7\pm 3,3$ балла (ИВ), $4,6\pm 1,8$ (ИР), $5,5\pm 1,7$ балла (ИЗ) и $5,9\pm 0,8$ балла (ИО). У пациентов группы 1 исходные значения общего балла МоСА-

Таблица 2. Показатели окислительного стресса у пациентов, принимавших и не принимавших статины (исходно и после лечения), Fe^{2+} -индуцированная ХЛ
Table 2. Indicators of oxidative stress in patients taking and not taking statins (at baseline and after treatment), Fe^{2+} -induced chemiluminescence

Показатель	До лечения		После лечения	
	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)
Резистентность ЛП к ПОЛ, с: M $\pm$ SD Me [25-й; 75-й перцентили]	35,95 $\pm$ 8,3 35,85 [30; 40]*	44,5 $\pm$ 11,32 43 [37,38;50]	61,82 $\pm$ 13,89 60 [52,62; 70]**	48,03 $\pm$ 11,47 49 [40; 55]*
Норма — 54,0–95,0 с				
Уровень предобразованных продуктов ПОЛ, мВ: M $\pm$ SD Me [25-й; 75-й перцентили]	69,96 $\pm$ 10,46 70 [63; 76]	72,31 $\pm$ 13,94 69,5 [64; 76,5]	67,12 $\pm$ 10,75 66,5 [58,62; 73]	69,07 $\pm$ 12,78 66,5 [59; 77,12]
Норма — 57,0–65,0 мВ				
Способность ЛП к окислению, мВ: M $\pm$ SD Me [25-й; 75-й перцентили]	982,94 $\pm$ 218,85 1021,5 [914,72; 1153,5]	1021,78 $\pm$ 236,88 1044,15 [907,75; 1184,58]	969,31 $\pm$ 235,15 977,25 [789,88; 1168,75]	1060,84 $\pm$ 212,76* 1095,35 [956,5; 1227,38]
Норма — 937,0–983,0 мВ				

Примечания. * — различия исходных показателей между группами 1 и 2, $p<0,05$; ** — внутригрупповые различия показателей после лечения, $p<0,05$; * — различия показателей после лечения между группами 1 и 2, $p<0,05$. Анализ проведен с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

теста, а также индексов исполнительных функций и внимания были ниже, чем у пациентов группы 2 ($p < 0,05$; табл. 3). По остальным когнитивным доменам группы между собой не различались.

После лечения отмечено повышение показателя ИЗ в группе 2 ($p < 0,05$); ИВ и ИП в группе 1 ($p < 0,05$) и ИР и МоСА-total в обеих группах ($p < 0,05$). При сравнении результатов на фоне лечения (дельта показателей) выявлены статистически значимые различия между группами по показателям ИВ и ИП (увеличение на 1,5 и 0,9 балла в группе 1 против увеличения на 0,1 и 0,2 балла в группе 2, $p < 0,05$, соответственно; рис. 2).

Обсуждение. Проведенное проспективное исследование позволило оценить эффективность стабильной терапии сосудистых рисков у пациентов с ЦА. Отмечено, что базовая 12-недельная терапия с неизменными дозой и комбинацией препаратов, включающая применение статинов с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений, имеет преимущества в отношении коррекции окислительных и когнитивных нарушений по сравнению с терапией без применения статинов. Из 106 включенных в исследование пациентов 34 человека принимали статины (группа 1). У них чаще встречались СД 2-го типа, дислипидемия и перенесенное ОНМК, по сравнению с группой 2, пациенты которой не принимали статины ($p < 0,05$); при этом по числу пациентов, принимавших ноотропные, антигипертензивные и антикоагулирующие (гемостатические) препараты, группы не различались.

У пациентов из группы 1 выявлены более выраженные проявления окислительного стресса, что проявлялось значительным снижением исходного значения медианного показателя резистентности ЛП к ПОЛ (35,85 с против 43 с в группе 2; $p < 0,05$). Также у них определялись более

низкие исходные значения показателей КФ: медианный показатель общего балла МоСА-теста составил 22 и 23 балла ($p < 0,05$), ИИ – 8 и 9 баллов ($p < 0,05$), ИВ – 13 и 15 баллов ($p < 0,05$) для пациентов групп 1 и 2 соответственно.

Проведенная терапия позволила добиться улучшения когнитивных показателей в обеих группах и улучшения окислительных показателей только в группе 1. Так, у пациентов группы 1 отмечено статистически значимое превосходство в отношении увеличения длительности латентного периода ХЛ (дельта показателя резистентности ЛП к ПОЛ составила 25,9 с против 3,5 с; $p < 0,05$) и статистически значимое превосходство в отношении снижения способности ЛП к окислению (дельта показателя составила -13,6 мВ против 39,1 мВ; $p < 0,05$) для групп 1 и 2 соответственно. Первый показатель отражает эндогенный антиоксидантный потенциал, его прирост свидетельствует о способности применяемой терапии защищать ЛП плазмы крови от Fe^{2+} -индуцированного липидного перекисления, в то время как динамика второго показателя демонстрирует снижение активности процессов ПОЛ на фоне лечения [22].

Полученные результаты согласуются с имеющимися данными литературы о том, что статины обладают способностью повышать продукцию NO [23], ингибировать прооксидантные ферменты (НАДФН-оксидазу) [24, 25], активировать антиоксидантные ферменты (каталазу [26], глутатионпероксидазу [27], супероксиддисмутазу [28–30]) и снижать синтез высокореактивного соединения малонового диальдегида в результате ПОЛ полиненасыщенных жирных кислот [23]. Известно, что более высокие циркулирующие концентрации антиоксидантных ферментов связаны со значительным снижением риска ишемической болезни сердца [31]. Таким образом, динамика окислительных показателей, отмеченная в проведенном исследовании, может быть обусловлена в том числе регуляцией активности про- и антиоксидантных ферментов на фоне применения статинов.

Результаты исследования также свидетельствуют о том, что в группе 1 прирост показателей, отвечающих за внимание и отсроченное воспроизведение (память), был значительно выше, чем в группе 2, и составил 1,5 балла против 0,1 балла для ИВ ($p < 0,05$) и 0,9 балла против 0,2 балла для ИП ($p < 0,05$) для групп 1 и 2 соответственно. Такое положительное влияние статинов на КФ может быть обусловлено реализацией не только гиполипидемического, но и антиоксидантного и противовоспалительного действия, что в совокупности может приводить к снижению тяжести цереброваскулярных заболеваний [1, 13]. Ряд ранее проведенных исследований показал, что статины уменьшают воспаление и окислительное повреждение нервной системы [12], а также обладают нейропротекторным действием: сохраняют послеоперационную память и увеличивают выживаемость и функцию нейронов при повреждении головного мозга [11]. Кроме того, в недавнем исследовании было обнаружено, что повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов связаны со снижением показателей исполнительной функции, устойчивого внимания, скорости обработки информации, показателей памяти и суммарного показателя КФ [1, 14].

Полученные в данном исследовании свидетельства положительного влияния 12-недельного курса статинов

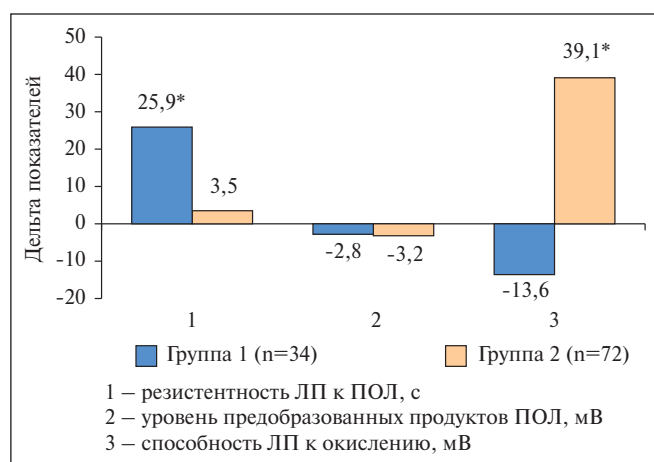


Рис. 1. Динамика показателей окислительного стресса на фоне стабильной терапии сосудистых рисков в течение 12 нед, Fe^{2+} -индуцированная ХЛ.

* – статистически значимые различия показателей между группами, $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of indicators of oxidative stress against the background of stable therapy for cardiovascular risks for 12 weeks, Fe^{2+} -induced chemiluminescence.

* – statistically significant differences in indicators between groups, $p < 0.05$

(преимущественно в средних дозах) на показатели внимания и памяти могут быть использованы для формирования целевой группы пациентов с ЦА, нуждающихся в терапии

сосудистых рисков. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты старше 75 лет, с психическими заболеваниями и злоупотребляющие алкоголем, а именно у этой категории пациентов был выявлен повышенный риск КН на фоне терапии статинами [32–35].

Таблица 3. Оценка когнитивного фенотипа у пациентов, принимавших и не принимавших статины (исходно и после лечения), MoCA-тест

Table 3. Assessment of cognitive phenotype in patients taking and not taking statins (at baseline and after treatment), MoCA test

Показатель	Исходно		После лечения	
	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)	группа 1 (n=34)	группа 2 (n=72)
МОСА-total, баллы				
M±SD	21,71±2,18	22,88±2,13	25,12±2,75	26,04±2,32
Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [20; 24]*	23 [22; 24]	25 [23; 28]**	27 [25; 28]**
ИИ, баллы:				
M±SD	8,26±1,88	9,12±1,63	8,68±1,47	9,06±1,5
Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [7; 9]*	9 [8; 10]	9 [7; 9,75]	9 [8; 10]
ИЗ, баллы:				
M±SD	5,59±1,08	5,82±0,98	5,94±1,13	6,19±0,85
Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [5; 6]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	6 [6; 7]**
ИВ, баллы:				
M±SD	13,44±1,81	14,47±1,45	14,91±1,82	14,55±2,17
Me [25-й; 75-й перцентили]	13 [12; 15]*	15 [13; 16]	15 [14; 16]**	15 [13; 17]
ИР, баллы:				
M±SD	4,59±0,56	4,72±0,92	4,97±0,58**	5,1±0,77**
Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 5]	5 [4; 5]	5 [5; 5]	5 [5; 6]
ИП, баллы:				
M±SD	7,61±0,57	7,53±0,43	8,49±0,29**,*	7,68±0,31
Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [6; 6]	6 [6; 6]	6 [6; 6]	6 [6; 6]
ИО, баллы:				
M±SD	7,59±1,26	7,5±1,65	8,47±1,88	7,71±2,69
Me [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [7; 8]	7 [6; 8]	8 [7,25; 9,75]	7 [6; 9]

Примечание. * — различия исходных показателей между группами 1 и 2, $p < 0,05$; ** — внутригрупповые различия показателей после лечения, $p < 0,05$; * — различия показателей после лечения между группами 1 и 2, $p < 0,05$.

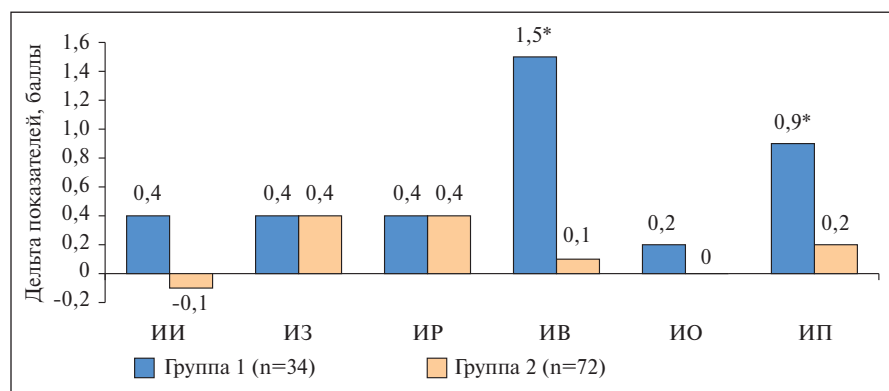


Рис. 2. Динамика индексов MoCA-теста на фоне 12 нед лечения в группах пациентов, получавших (группа 1) и не получавших (группа 2) статины.

* — статистически значимые различия показателей между группами, $p < 0,05$

Fig. 2. Dynamics of MoCA test indices during treatment in groups of patients who received (group 1) and did not receive statins (group 2).

* — statistically significant differences in indicators between groups, $p < 0,05$

Ранее упоминалась возможность повышения риска обратимых КН на фоне приема липофильных, но не гидрофильных статинов [1, 36]. Среди 34 пациентов, принимавших статины в нашем исследовании, подавляющее большинство (29 человек; 85,3%) принимали аторвастатин и симвастатин, которые легче проникают через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, полученные результаты исследования показали позитивное влияние статинов, в том числе относящихся к гидрофильной группе.

Следует отметить, что результаты, свидетельствующие о положительном влиянии статинов в составе стабильной 12-недельной комплексной терапии сосудистых рисков на когнитивные и окислительные показатели у пациентов с ЦА, полученные с применением метода Fe^{2+} -индуцированной ХЛ и индексов MoCA, получены впервые.

Заключение. У больных с ЦА и сосудистыми рисками отмечены окислительные нарушения в виде снижения показателя резистентности ЛП к ПОЛ (41,6 с при норме 54,0–95,0 с), повышения показателя уровня преобразованных продуктов ПОЛ (71,7 мВ при норме 57,0–65,0 мВ) и повышения показателя способности ЛП к окислению (1005,3 мВ при норме 937,0–983,0 мВ).

Применение статинов в составе стабильной 12-недельной комплексной терапии оказывает положительное влияние на КФ и ослабляет повреждающее действие окисленных ЛП на сосудистую стенку у пациентов среднего возраста с ЦА по сравнению с пациентами, не принимавшими статины, что проявляется значительным приростом показателей КФ, отвечающих за внимание (на 1,5 балла против 0,1 балла; $p < 0,05$) и память (на 0,9 балла против 0,2 балла; $p < 0,05$), а также повышением эндогенного антиоксидантного потенциала (прирост показателя резистентности ЛП к ПОЛ на 25,9 с против 3,5 с; $p < 0,05$) и изменением активности процессов ПОЛ на -13,6 мВ против 39,1 мВ ($p < 0,05$) соответственно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener.* 2018;7:5. doi: 10.1186/s40035-018-0110-3. Epub 2018 Feb 27.
- Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, et al. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int.* 2021 Mar 30;2021:5548310. doi: 10.1155/2021/5548310. eCollection 2021.
- Сергиенко ИВ, Семенова АЕ, Масенко ВП и др. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2007;47(8):4-7. [Sergiyenko IV, Semenova AE, Masenko VP, et al. Effect of statin therapy on dynamics of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2007;47(8):4-7 (In Russ.)].
- Tuohy CV, Dodson J. Statins for Primary Prevention in Older Adults. *Am J Cardiol.* 2015. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/03/10/07/46/statins-for-primary-prevention-in-older-adults>
- Бубнова МГ, Аронов ДМ, Деев АД. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018;1(30):5-16. [Bubnova MG, Aronov DM, Deyev AD. Statin therapy in real clinical practice in elderly patients with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program EFFORT. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2018;1(30):5-16 (In Russ.)].
- Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med.* 2004;117:823-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.07.041
- Berk M, Kapczynski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:804-17. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2015;30:348-58. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3
- Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe. *Drug Saf.* 2007;30:195-201. doi: 10.2165/00002018-200730030-00003
- Evans MA, Golomb BA. Statin-Associated Adverse Cognitive Effects: Survey Results from 171 Patients. *Pharmacotherapy.* 2009;29:800-11. doi: 10.1592/phco.29.7.800
- Wang H, Lynch JR, Song P, et al. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2007 Jul;206(1):59-69. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.03.031. Epub 2007 Apr 27.
- Alexandre PC, Reis PA, D'Avila J, et al. Atorvastatin and simvastatin protects cognitive impairment in an animal model of sepsis. *Crit Care.* 2013;17:1-59. doi: 10.1186/cc13007
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453-63. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
- Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(1):215-28. doi: 10.3233/JAD-160826
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Consumer Health Information: FDA Expands Advice on Statin Risks. 2012. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x
- Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) – can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol.* 2006 Jan 16;97(2A):33A-41A. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.014. Epub 2005 Dec 1.
- Heart protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
- Федорова ТН, Максимова МЮ, Варакин ЮЯ и др. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;1(8):30-3. [Fedorova TN, Maksimova MYu, Varakin YuYa, et al. Oxidation of blood lipoproteins in patients with cerebrovascular accidents. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii.* 2014;1(8):30-3 (In Russ.)].
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, et al. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr;62(4):679-84. doi: 10.1111/jgs.12742. Epub 2014 Mar 17.
- Федорова ТН, Ус КС, Островская РУ. Оценка антиоксидантного действия ноотропного дипептида ноопепт на модели Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови человека *in vitro.* *Нейрохимия.* 2007;24(1):69-73. [Fedorova TN, Us KS, Ostrovskaya RU. Evaluation of the antioxidant effect of the nootropic dipeptide Noopept on the model of Fe²⁺-induced chemiluminescence of human serum lipoproteins *in vitro.* *Neyrokimiya.* 2007;24(1):69-73 (In Russ.)].
- Margaritis M, Sanna F, Antoniadis C. Statins and oxidative stress in the cardiovascular system. *Curr Pharm Des.* 2017;23:7040-7. doi: 10.2174/1381612823666170926130338
- Colucci R, Fornai M, Duranti E, et al. Rosuvastatin prevents angiotensin II-induced vascular changes by inhibition of NAD(P)H oxidase and COX-1. *Br J Pharmacol.* 2013 Jun;169(3):554-66. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02106.x
- Rueckschloss U, Galle J, Holtz J, et al. Induction of NAD(P)H oxidase by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells: Antioxidative potential of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy. *Circulation.* 2001 Oct 9;104(15):1767-72. doi: 10.1161/hc4001.097056
- Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Nov;30(11):2205-11. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.210500. Epub 2010 Aug 12.
- Yilmaz MI, Baykal Y, Kilic M, et al. Effects of statins on oxidative stress. *Biol Trace Elem Res.* 2004 May;98(2):119-29. doi: 10.1385/BTER:98:2:119
- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: Pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation.* 2005 May 10;111(18):2356-63. doi: 10.1161/01.CIR.0000164260.82417.3F. Epub 2005 May 2.
- Carrepeiro MM, Rogero MM, Bertolami MC, et al. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women. *Atherosclerosis.* 2011 Jul;217(1):171-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.013. Epub 2010 Dec 23.

30. Li H, Horke S, Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Jun;34(6):313-9. doi: 10.1016/j.tips.2013.03.007. Epub 2013 Apr 19.
31. Flores-Mateo G, Carrillo-Santisteve P, Elosua R, et al. Antioxidant enzyme activity and coronary heart disease: Meta-analyses of observational studies. *Am J Epidemiol.* 2009 Jul 15;170(2):135-47. doi: 10.1093/aje/kwp112. Epub 2009 May 22.
32. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, et al. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* 2003 Jul;23(7):871-80. doi: 10.1592/phco.23.7.871.32720
33. Cham S, Koslik HJ, Golomb BA. Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series. *Drug Saf Case Rep.* 2016 Dec;3(1):1. doi: 10.1007/s40800-015-0024-2
34. Suraweera C, de Silva V, Hanwella R. Simvastatin-induced cognitive dysfunction: two case reports. *J Med Case Rep.* 2016 Apr 5;10:83. doi: 10.1186/s13256-016-0877-8
35. Golomb BA, Criqui MH, White HL, et al. The UCSD Statin Study: A randomized controlled trial assessing the impact of statins on selected noncardiac outcomes. *Control Clin Trials.* 2004 Apr;25(2):178-202. doi: 10.1016/j.cct.2003.08.014
36. Sahebzamani FM, Munro CL, Marroquin OC, et al. Examination of the FDA Warning for Statins and Cognitive Dysfunction. *Aust J Pharm.* 2014;2:141.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.03.2022/29.06.2022/01.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Никулина К.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-3638>

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Фатеева В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9935-3962>