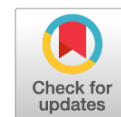


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62227>

Оригинальное исследование



Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго

А.Ю. Давлетшина, К.М. Ломоносов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго — хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью к нарушению пигментации, вызванное разрушением меланоцитов кожи с последующей гипопигментацией. Эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения витилиго составляет в среднем около 40%, поэтому необходим поиск новых эффективных и безопасных методов терапии витилиго, характеризующихся минимальным риском побочного действия и финансовыми затратами пациента. Симвастатин подавляет биосинтез холестерина за счёт ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. Помимо снижения уровня холестерина, статины обладают плеiotропным эффектом, а именно ингибируют различные медиаторы воспаления и цитокины, активируют антиоксидантную систему и снижают уровень активных форм кислорода в меланоцитах.

Цель — разработать патогенетический терапевтический комплекс с применением симвастатина для больных витилиго.

Материал и методы. В исследовании приняли участие больные витилиго ($n=81$). Каждому пациенту определяли форму и стадию заболевания. Эффективность терапии в группах оценивали путём измерения площади репигментации. Первая группа получала лечение симвастатином в сочетании с УФБ-терапией 311 нм, вторая группа — только УФБ-терапию 311 нм. Концентрацию цитокинов определяли иммуноферментным анализом, оценку оксидативного статуса выполняли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Комбинированный метод терапии с включением симвастатина показал следующие клинические результаты: у 6 (12%) пациентов отмечен выраженный положительный эффект, у 34 (69%) — улучшение.

Динамика показателей иммунного профиля: снижение IL-6 с 10 ± 1 до $8,1 \pm 0,6$ пг/мл, TNF- α с $18,8 \pm 2,1$ до $12,9 \pm 1,1$ пг/мл; повышение IL-10 с $3,2 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 0,3$ пг/мл. Динамика оксидативного профиля: МДА с $1,7 \pm 0,12$ до $1,48 \pm 0,11$ нмоль/мл, 8-охо-dGc с $0,30 \pm 0,03$ до $0,23 \pm 0,02$ нг/мл, СОД с 170 ± 3 до 207 ± 7 Ед/мл, глутатион с 697 ± 36 до 942 ± 32 мкмоль/мл.

Заключение. Комбинированный метод терапии витилиго с включением симвастатина является эффективным и безопасным, приводит к стабилизации процесса, клиническому улучшению и выраженному эффекту терапии у 82% больных. Обладает также иммунокорригирующим действием и нормализует показатели оксидативного профиля.

Ключевые слова: витилиго; симвастатин; лечение витилиго.

Для цитирования: Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Патогенетическое обоснование применения симвастатина при комплексной терапии витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 3. С. 227–242. DOI: : <https://doi.org/10.17816/dv62227>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62227>

Original study

Pathogenetic justification of the use of simvastatin in the complex therapy of vitiligo

Alina Yu. Davletshina, Konstantin M. Lomonosov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo is a chronic acquired disease with a genetic predisposition to pigmentation disorder caused by the destruction of skin melanocytes, leading to hypopigmentation. The effectiveness of currently available methods of treatment of vitiligo, on average, is about 40%. Therefore, it is necessary to search for new effective and safe methods of vitiligo therapy, characterized by minimal risk of side effects, and financial costs of the patient. Simvastatin inhibits cholesterol biosynthesis by inhibiting HMC-CoA reductase. In addition to lowering cholesterol, statins have pleiotropic effects, namely, they inhibit various inflammatory mediators and cytokines, activate the antioxidant system, and reduce the level of active forms of oxygen in melanocytes.

AIMS: To develop a pathogenetic therapeutic complex using simvastatin for patients with vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: To participate in the study, 81 patients with vitiligo were examined. Each patient was determined by the form and stage of the disease. The effectiveness of therapy in the groups was evaluated by assessing the area of repigmentation. The first group received treatment — simvastatin in combination with UVB therapy 311 nm, the second group—UVB therapy 311 nm. Studies of cytokines were carried out using enzyme immunoassay. Study of the oxidative status using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. Statistical processing of the research materials was carried out using the SPSS Statistics software package.

RESULTS: The combined method of therapy with the inclusion of simvastatin showed the following clinical results: 6 (12%) had a pronounced positive effect; improvement — in 34 (69%) patients. Dynamics of the immune profile: decrease in IL-6 from 10 ± 1 to 8.1 ± 0.6 ; TNF- α from 18.8 ± 2.1 to 12.9 ± 1.1 ; increase in IL-10 from 3.2 ± 0.4 to 7.3 ± 0.3 . Dynamics of the oxidative profile: malondialdehyde 1.7 ± 0.12 to 1.48 ± 0.11 , 8-oxo-DG 0.30 ± 0.03 to 0.23 ± 0.02 , SOD 170 ± 3 to 207 ± 7 , glutathione 697 ± 36 to 942 ± 32 .

CONCLUSION: The combined method of vitiligo therapy with the inclusion of simvastatin is effective and safe, leading to stabilization of the process, clinical improvement and a pronounced effect of therapy in 82% of patients. It also has an immune-correcting effect and normalizes the indicators of the oxidative profile.

Keywords: vitiligo; simvastatin; treatment of vitiligo.

For citation: Davletshina AY, Lomonosov KM. Pathogenetic justification of the use of simvastatin in the complex therapy of vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(3):227–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62227>

Received: 01.03.2021

Accepted: 21.08.2021

Published: 10.10.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором разрушение меланоцитов кожи приводит к гипопигментации [1]. Заболеваемость витилиго составляет 1% во всём мире; развивается чаще (в 80% случаев) в возрасте до 30 лет; поражает одинаково оба пола [2]. Клинически характеризуется появлением белых пятен из-за потери меланоцитов в результате меланоцитар-рагии или аутоиммунного разрушения [3].

Витилиго, являясь доброкачественным заболеванием, оказывает огромное влияние на психологическое благополучие пациента и может привести к эмоциональному расстройству [2]. Эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения витилиго составляет в среднем около 40%, поэтому необходим поиск новых эффективных и безопасных методов терапии заболевания, характеризующихся минимальным риском побочного действия и финансовыми затратами пациента.

Статины ингибируют биосинтез холестерина *de novo* за счёт подавления ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктаза), что приводит к заметному снижению уровней холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке с повышением уровня липопротеинов высокой плотности [4]. Помимо снижения уровня холестерина, статины также эффективны при лечении различных кардиометаболических расстройств за счёт улучшения эндотелиальных функций, антиоксидантных и противовоспалительных эффектов, которые в совокупности называют плеiotропными эффектами статинов [5].

Симвастатин подавляет путь JAK/STAT при различных воспалительных заболеваниях [6]. Путь STAT-1 необходим для передачи сигналов гамма-интерферона (INF- γ) при витилиго [7]. В настоящее время появляется все больше исследований о роли статинов при лечении различных заболеваний. Так, симвастатин показал отличные результаты в лечении псориаза [8–10] и ревматоидного артрита [11–13]. Найдено несколько работ зарубежных коллег по применению статинов при витилиго [14–16]. Следует подчеркнуть, что хотя подавляющее большинство холестериннезависимых эффектов было установлено в процессе изучения антиатерогенных механизмов действия статинов, они могут носить более универсальный характер. Рассмотрим лишь некоторые из них, которые, по нашему мнению, определяют перспективы применения статинов при витилиго и их влияние на аутопатогенез заболевания.

Роль симвастатина в аутоиммунитете витилиго

Установлено, что статины ингибируют выработку INF- γ , экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС-II) и активацию Т-клеток в эндотелиальных клетках [17]. Дозозависимый эффект симвастатина приводит к значительному ингибированию INF- γ -зависимой экспрессии МНС-II с последующим ингибированием активированных Т-лимфоцитов у пациентов с прогрессирующим витилиго [18]. Иммуномодулирующий эффект статинов может играть важную роль в лечении витилиго.

Статины подавляют высвобождение хемокинов эндотелиальными клетками, блокируют хемокиновые рецепторы Т-клеток, ингибируют естественные клетки-киллеры и ослабляют пролиферацию стимулирующих лейкоцитов [19]. Кроме того, статины ингибируют различные медиаторы и цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины 6 и 1 β (IL-6, IL-1 β), что приводит к значительным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектам при различных формах витилиго [20]. Выделяют следующие противовоспалительные и иммуномодулирующие механизмы статинов:

- путь, зависящий от ГМГ-КоА-редуктазы (ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы приводит к снижению активных воспалительных метаболитов, известных как изопреноиды) [17];
- ГМГ-КоА-редуктаза-независимый путь;
- статины блокируют белок LFA-1, предотвращая активацию лимфоцитов;
- статины подавляют функцию Т-клеток посредством ингибирования пути трансдукции вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-3 β -киназа/Akt [21].

Следовательно, статины могут быть эффективны в терапии различных типов аутоиммунных заболеваний, в том числе при витилиго. Иммуномодулирующий эффект статинов представлен на **рис. 1**.

При витилиго и других аутоиммунных заболеваниях продукция хемокиновых рецепторов (CXCR3) и их лигандов (CXCL10) увеличивается, что приводит к воспалению и повреждению тканей [22]. Высокий уровень CXCR3 и CXCL10 отражает иммунный ответ Th1-лимфоцитов хозяина. INF- γ -специфический иммунный ответ Th1 провоцирует высвобождение CXCL10 и экспрессию CXCR3 на меланоцитспецифичных CD8⁺ Т-клетках, что приводит к повреждению меланоцитов и депигментации. Симвастатин также препятствует пути INF- γ -CXCL10, который активируется у пациентов с витилиго, и, следовательно, может рассматриваться как потенциально новое, направленное на ликвидацию воспаления лечение.

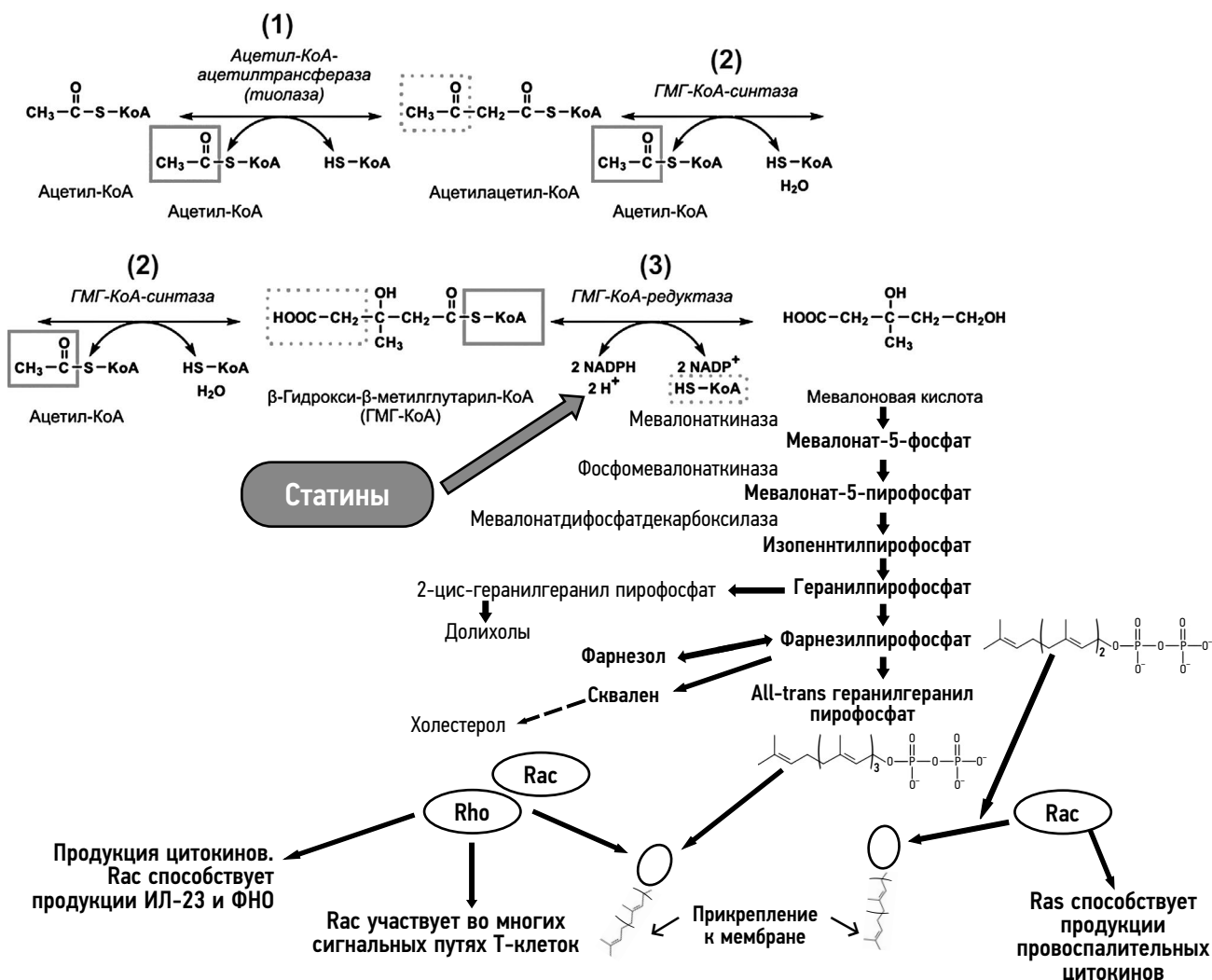


Рис. 1. Иммуномодулирующий эффект статинов.

Fig. 1. Immunomodulatory effect of statins.

Роль симвастатина при окислительном стрессе

Окислительный стресс считается одним из потенциальных патогенных факторов гибели меланоцитов и развития витилиго. Доказательствами окислительного стресса при витилиго являются дисфункция митохондрий из-за высокореактивных форм кислорода, истощение эндогенной антиоксидантной способности и низкие уровни эпидермального тетрагидробиоптерина [23]. Длительное накопление свободных радикалов, вызванных окислительным стрессом, вызывает перекисное окисление белков эпидермальных клеток и липидов, а также повреждение ДНК. Кроме того, ингибирование тиоредоксинредуктазы и высокий уровень внеклеточного Ca^{2+} способствуют индукции эпидермального окислительного стресса. Было показано, что системный окислительный стресс связан

с прогрессированием витилиго [24]. Кроме того, усиление окислительного стресса в меланоцитах приводит к индукции аномального апоптоза и появлению новых aberrантных белков, которые действуют как аутоантигены, обеспечивающие аутоиммунитет [25]. Более того, активные формы кислорода (ROS) активируют $\text{TNF-}\alpha$ и другие провоспалительные цитокины, такие как $\text{TGF-}\beta$ и IL-2 , которые играют роль в ингибировании меланогенеза и стимулируют экспрессию антиапоптотических белков. Окислительный стресс в меланоцитах (рис. 2) приводит к индукции местных воспалительных реакций и врождённого иммунного ответа, которые вместе вызывают специфический иммунный ответ меланоцитов и развитие витилиго у генетически восприимчивых пациентов.

С другой стороны, статины, в основном симвастатин, обладают латентным действием против окислительного стресса за счёт активации антиоксидантной

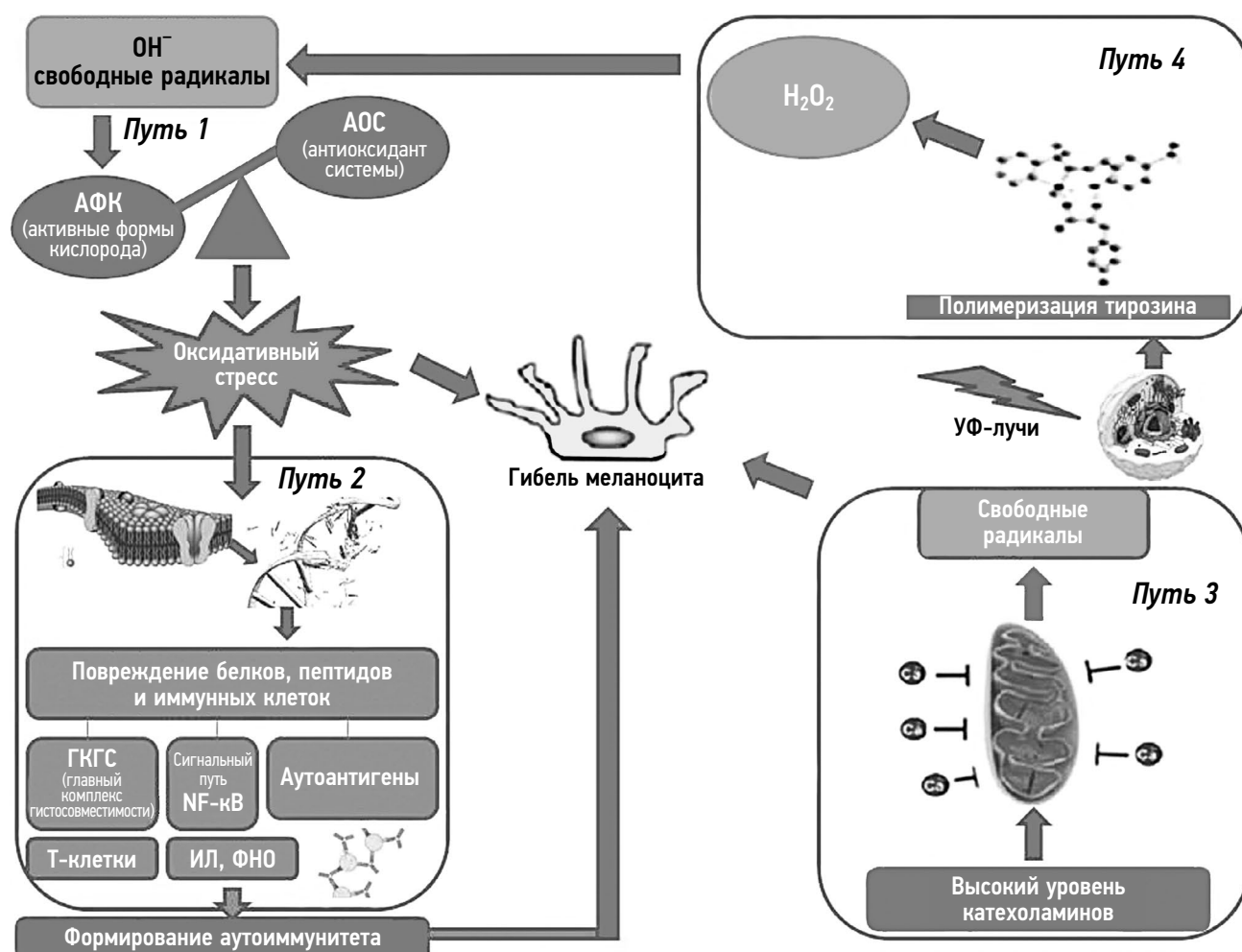


Рис. 2. Окислительный стресс при витилиго.

Fig. 2. Oxidative stress in vitiligo.

системы и снижения высокореактивных форм кислорода в меланоцитах человека. Антиоксидантный стрессовый эффект симвастатина опосредуется активацией фактора, связанного с ядерным эритроидом 2 (Nrf2), в меланоцитах [26]. Кроме того, статины ингибируют TNF-α и другие провоспалительные цитокины, которые участвуют в индукции окислительного стресса и патогенезе витилиго [27].

Цель исследования — изучить роль симвастатина в комплексной терапии витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное когортное сравнительное клиническое исследование.

Условия проведения

Исследование выполнено на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 69 лет; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; согласие на обработку персональных данных; отсутствие противопоказаний к назначению симвастатина; отсутствие противопоказаний к проведению УФБ-311 нм, отсутствие беременности и периода лактации.

Критерии не включения: беременность и период лактации; возраст младше 18 лет и старше 70 лет;

наличие повышенной чувствительности к симвастати-ну в анамнезе; заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности печёночных транс-аминаз неясной этиологии; заболевания скелетной мускулатуры (миопатия); острые инфекционные заболевания.

Критерии исключения из исследования: желание пациента прекратить участие в исследовании; наступление беременности и кормление грудью; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты с витилиго ($n=81$) были рандомизированы на 2 группы. Каждому пациенту определяли форму и стадию заболевания. Стадию устанавливали исходя из анамнеза заболевания и объективного осмотра. Так, на прогрессирующую стадию указывали данные о появлении новых пятен или увеличении в размерах старых в течение последних 6 мес. Характерными признаками стабильной стадии витилиго было отсутствие появления новых пятен и роста имеющихся в течение последних 6 мес.

Клиническое обследование пациентов включало осмотр кожи больного с использованием люминесцентной лампы; измерение площади очагов с использованием линейки. Выраженность клинических проявлений витилиго оценивали у всех больных до и в процессе лечения по основному клиническому признаку — площади депигментации. Оценка эффективности терапии в группах проводили по следующим критериям: 75–100% репигментации — выраженный эффект, 25–75% — улучшение, менее 25% — отсутствие эффекта.

Все пациенты кроме стандартного обследования (клинический и биохимический анализы крови, липидограмма, гормоны щитовидной железы) получили также заключение об отсутствии противопоказаний к назначению статинов.

Пациенты группы 1 получали лечение симвастатином в сочетании с фототерапией ультрафиолетовыми лучами с длиной волны 311 нм (УФБ-терапия 311 нм), пациенты группы 2 (группа сравнения) — только УФБ-терапию 311 нм.

Фототерапия проводилась в кабине для общего облучения (Waldmann UV7002, Германия) с люминесцентными лампами средневолнового диапазона, позволяющими работать в режиме УФБ-терапии 311 нм.

Симвастатин принимали перорально 1 раз/сут, вечером, запивая достаточным количеством воды. Суточная дозировка препарата — 40 мг, длительность приёма — 4 мес.

В качестве сопутствующей терапии использовали метилпреднизолон ацепонат, 0,1% крем, 1 раз/сут в виде аппликаций.

С целью контроля лабораторных показателей была набрана контрольная группа здоровых доноров ($n=21$).

У всех пациентов до лечения и по его завершении анализировалась концентрация IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ , малонового диальдегида (МДА), 8-оксо-дезоксигуанозина (8-охо-dG), супероксиддисмутазы (СОД), глутатиона. Исследование цитокинов проводилось с помощью иммуноферментного анализа, исследование оксидативного статуса — с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 27 (лицензия 00327-30795-53879-AAOEM).

Для описательного анализа признаков использована программа PAST [28], в которой реализованы современные универсальные непараметрические алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло. Для статистического описания количественных признаков проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми доверительными интервалами. Для статистического описания не количественных признаков рассчитывали 95%-ые доверительные интервалы долей по формуле Клоппера–Пирсона.

Перед сравнением данных в трех и двух независимых выборках (группах) проводили проверку согласия с нормальным распределением с помощью критериев Шапиро–Уилка (W), Андерсона–Дарлинга (A), Лиллефорса и Харка–Бера (JB). Для всех критериев, кроме Шапиро–Уилка, использовали оценки p -значений методом Монте-Карло. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, использовали U -критерий Манна–Уитни.

Для статистических сравнений использовали параметрические критерии: критерий Левина для проверки равенства дисперсий, t -критерий Стьюдента для независимых и парных выборок, критерий Уэлча в случае статистически значимо различающихся дисперсий, однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок, критерий Краскела–Уоллиса при нарушении условий нормальности распределения, многофакторный дисперсионный и ковариационный анализы.

Для множественных апостериорных сравнений, когда число сравниваемых выборок (групп) больше двух, использовали критерий Геймса–Хьюэллса с поправкой на множественность сравнений по Холму.

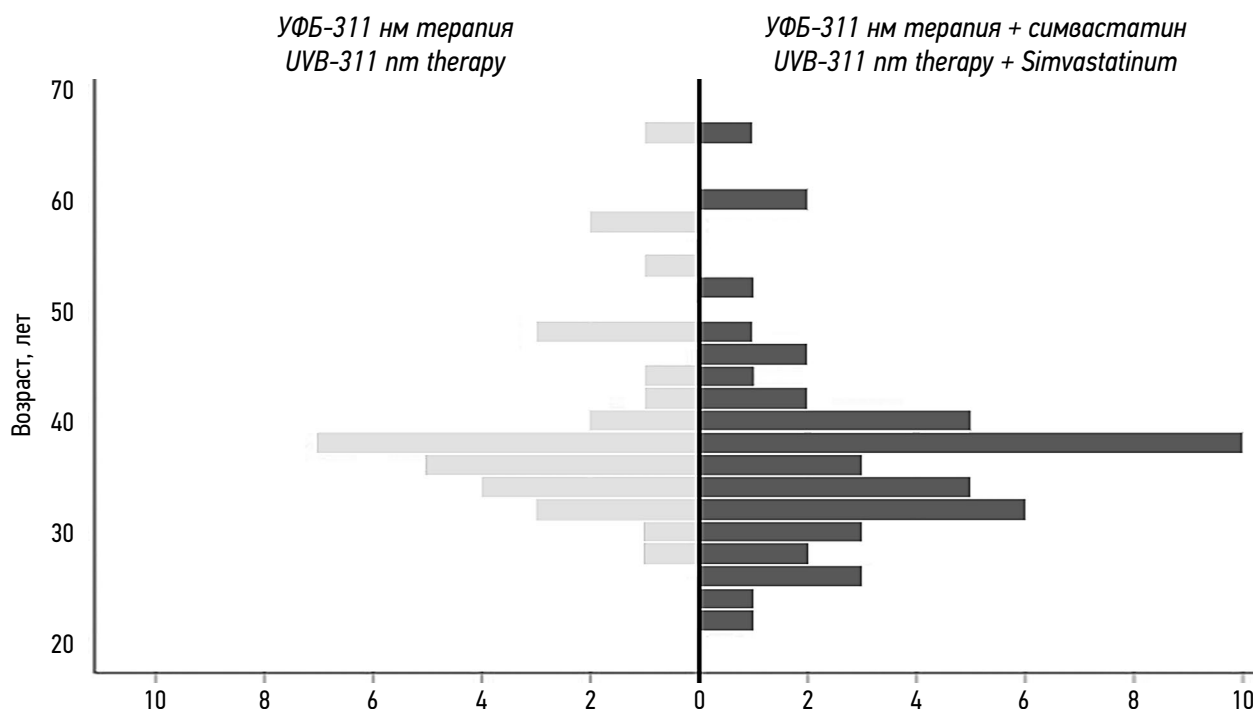


Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту.
УФБ-311 — ультрафиолетовые лучи спектра В длины волны 311 нм.

Fig. 3. Distribution of patients by age.
UVB-311 nm — ultraviolet rays of the B spectrum with a wavelength of 311 nm.

В соответствии с международными рекомендациями (ICMJE, 2013) статистическая значимость наблюдаемых эффектов была проверена не только значениями p , но и доверительными интервалами (ДИ) для оцененных различий. Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый размер эффекта.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 01-19 от 23.01.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании и анализе результатов участвовали 81 пациент с установленным диагнозом витилиго и 21 пациент из контрольной группы здоровых добровольцев.

В группу 1 вошли 49 пациентов в возрасте от 22 до 66 (в среднем 36,7) лет (**рис. 3**), из них 20 (40,8%) мужчин и 29 (59,2%) женщин, с продолжительностью заболевания от 1 до 30 (в среднем 7,1) лет. Среди сопутствующих выявлены заболевания щитовидной железы (у 6; 12,2%), сердечно-сосудистой системы (у 12; 24,5%) и другие (у 8; 16,3%).

В группу 2 вошли 32 пациента в возрасте от 27 до 66 (в среднем 39,8) лет, из них 9 (28,1%) мужчин и 23 (71,9%) женщины, с продолжительностью заболевания от 1 до 30 (в среднем 10,8) лет (см. **рис. 3**). Сопутствующими были заболевания щитовидной железы (у 4; 12,5%), сердечно-сосудистой системы (у 10; 31,8%) и другие (у 2; 6,3%).

Распределение по полу и возрасту в контрольной группе было следующим: мужчин 9 (43%), женщин 12 (57%), возраст пациентов от 30 до 57 (в среднем 39,5) лет.

Распределение пациентов групп исследования по стадиям и формам заболевания представлено в **табл. 1**.

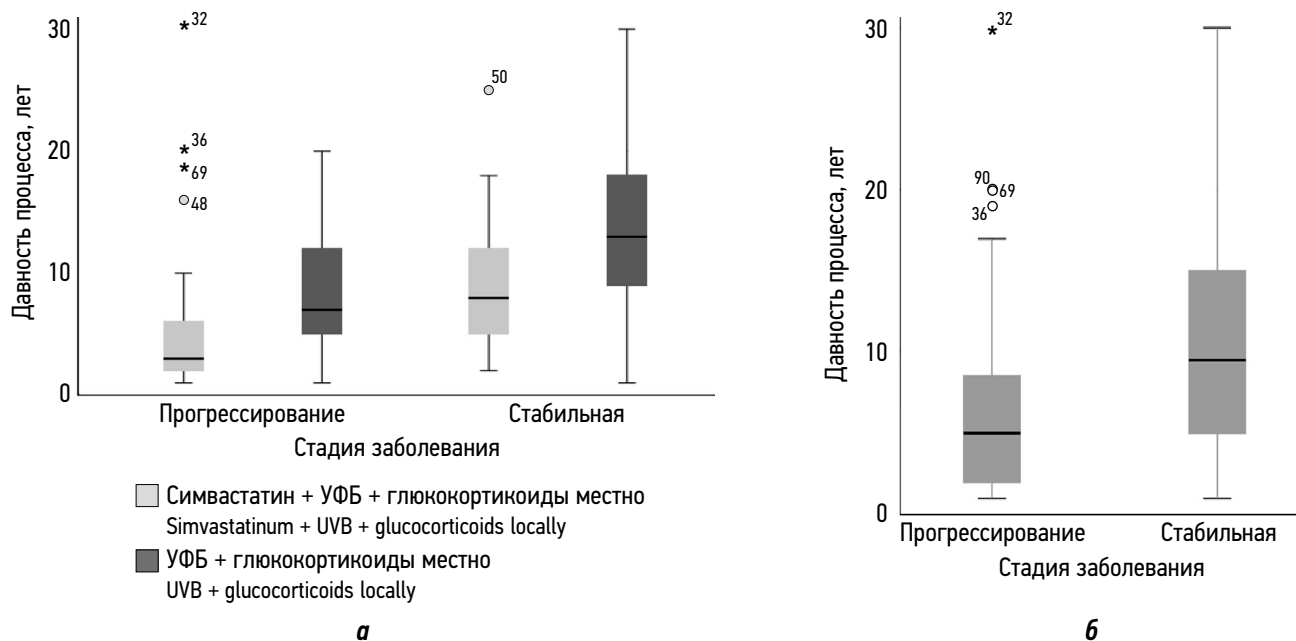
На **рис. 4** приведён анализ взаимосвязи давности и стадии заболевания.

Поскольку давность и стадия заболевания не зависят от выбора лечения, сравнение производится без разделения на группы (**табл. 2**).

Результаты **табл. 2** показывают, что медианные значения давности процесса при разных стадиях заболевания статистически значимо на уровне 0,005 различаются (у стабильной стадии давность процесса больше). Таким образом, давность заболевания витилиго влияет на стадию заболевания, но влияние слабое.

Таблица 1. Распределение пациентов групп исследования по стадиям и формам заболевания**Table 1.** Distribution of patients in study groups by stages and forms of the disease

Группа исследования	Стадия витилиго	Показатель	Форма витилиго			Всего
			генерализованная	сегментарная	acrofacial	
Симвастатин + УФБ-311 нм	Прогрессирование	<i>n</i>	17	4	7	28
		Стадия, %	60,7	14,3	25,0	100,0
		Форма, %	77,3	30,8	50,0	57,1
	Стабильная	<i>n</i>	5	9	7	21
		Стадия, %	23,8	42,9	33,3	100,0
		Форма, %	22,7	69,2	50,0	42,9
	Всего	<i>n</i>	22	13	14	49
		Стадия, %	44,9	26,5	28,6	100,0
		Форма, %	100,0	100,0	100,0	100,0
УФБ-311 нм	Прогрессирование	<i>n</i>	8	1	6	15
		Стадия, %	53,3	6,7	40,0	100,0
		Форма, %	61,5	12,5	54,5	46,9
	Стабильная	<i>n</i>	5	7	5	17
		Стадия, %	29,4	41,2	29,4	100,0
		Форма, %	38,5	87,5	45,5	53,1
	Всего	<i>n</i>	13	8	11	32
		Стадия, %	40,6	25,0	34,4	100,0
		Форма, %	100,0	100,0	100,0	100,0

**Рис. 4.** Ящичные диаграммы давности процесса по отдельным стадиям витилиго с разделением на группы по типу лечения (а) и без разделения на группы (б).

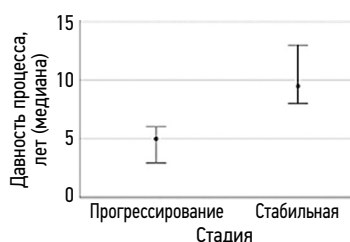
УФБ — ультрафиолетовые лучи спектра В длиной волны 311 нм.

Fig. 4. Box diagrams of the age of the process by individual stages with division into groups according to the type of treatment (a) and without division into groups (b).

UVB — ultraviolet rays of the B spectrum with a wavelength of 311 nm.

Таблица 2. Результаты расчёта *U*-критерия Манна–Уитни для групп по стадиям заболевания

Table 2. The results of calculating the Mann–Whitney *U*-test for groups by stage of the disease

Статистические оценки с 95% ДИ				p	95% ДИ
Давность процесса, лет, Me		Разность медиан Ходжеса–Лемана	Бисериальный коэффициент корреляции		
прогрессирование	стабильное				
5 [4–7]	9,5 [8–13]	4 [1–7]	0,4 [0,17–0,59]	0,002	

Всем пациентам проводили исследование показателей иммунного и оксидативного профиля до и после лечения с целью оценить действие на них симва- статина. Результаты представлены в **табл. 3**.

Результаты табл. 3 показывают, что до лечения все пациенты с витилиго (группы 1 и 2) высоко ста- тистически значимо (на уровне 0,005) отличаются от группы здоровых пациентов по всем показате- лям, кроме INF- γ . Группы с витилиго между собой не различаются по показателям IL-10, 8-охо-dG, глутатион. По показателям IL-6, СОД, INF- γ , TNF- α и МДА есть различия, однако эффект различия сла- бый, поэтому можно считать, что группы с витилиго статистически однородны по этим показателям. По- казатели иммунного и оксидативного профиля можно включать в обследование пациентов с витилиго, так как они статистически значимо отличаются от по- казателей здоровых пациентов.

Для лабораторной оценки влияния проводимой комбинированной терапии с включением симва- статина на течение патологического процесса исследовали состояние иммунного и оксидативного статуса после терапии в динамическом наблюдении.

Из **табл. 4** следует, что в группе включения сим- вастатина наблюдаются высоко статистически зна- чимые изменения после лечения по всем показате- лям по сравнению с картиной до лечения, при этом наибольшие различия характерны для показателей глутатиона и IL-10, средний эффект различий —

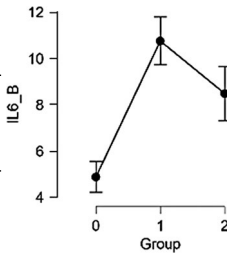
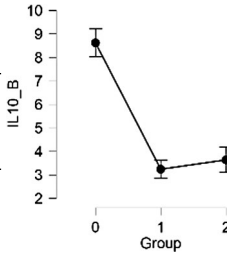
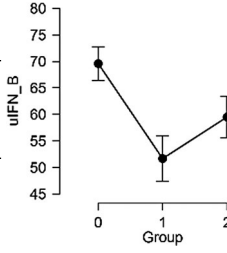
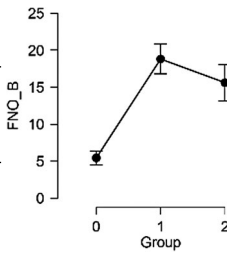
у СОД и TNF- α , у остальных показателей эффект раз- личий слабый. Это означает, что симва-статин в ком- плексе с УФБ-311 нм-терапией повышает уровень антиоксидантной системы, а именно глутатиона и СОД, а также концентрацию противовоспалитель- ного цитокина IL-10 и снижает уровень провоспали- тельного TNF- α .

Спустя 4 мес комбинированной терапии у паци- ентов группы 1 получены следующие результаты: ре- пигментация очагов на 75–100% — у 6 (12%); появ- ление диффузной и точечной репигментации в центре и по периферии очагов витилиго, уменьшение пло- щади очагов на 25–75%, расценённые как улучше- ние, — у 34 (69%). В 9 (18%) случаях эффекта не от- мечено, при этом ни у одного пациента с витилиго не наблюдалось ухудшения патологического про- цесса в коже. Каких-либо побочных эффектов тера- пии также не зафиксировано. Длительность лечения при выраженном положительном эффекте у пациен- тов составила 4 мес приёма симва-статина и 2 курса УФБ-311 нм (в среднем 12 нед.).

Анализ результатов лечения пациентов группы 2 показал репигментацию очагов на 75–100% у 3 (9%); улучшение в виде выраженной диффузной и точеч- ной репигментации в центре и по периферии очагов витилиго, уменьшения площади очагов на 25–75% у 18 (56%). Отсутствовал эффект от проводимой тера- пии у 11 (34%) пациентов, преимущественно с сегмен- тарной формой.

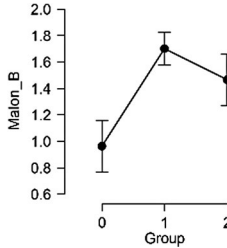
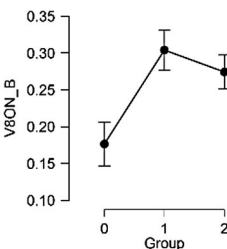
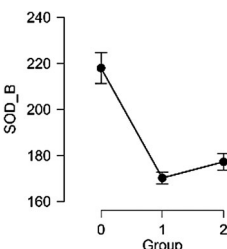
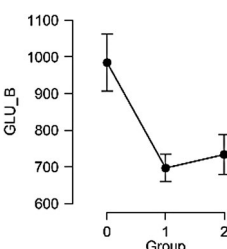
Таблица 3. Результаты попарных сравнений показателей иммунного и оксидативного профиля в контрольной группе и у пациентов с витилиго до лечения

Table 3. Results of pairwise comparisons of indicators of the immune and oxidative profiles in the control and in patients with vitiligo in groups 1 and 2 before treatment

Группа	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравнивае- мые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Козну	Скорректированная значимость p_{holm} , фактор Байеса	График средних значений с 95% ДИ*
IL-6						
0	4,3 4,9 5,5	0 и 1	4,6 5,9 7,1	1,9	$5,8 \cdot 10^{-10}$	
1	9,8 10,8 11,7	0 и 2	2,3 3,6 5,0	1,3	$2,1 \cdot 10^{-4}$	
2	7,4 8,5 9,6	1 и 2	0,5 2,3 3,8	0,7	0,002	
IL-10						
0	8,1 8,6 9,2	0 и 1	4,7 5,4 6,0	4,1	$6,7 \cdot 10^{-27}$	
1	2,9 3,2 3,6	0 и 2	4,2 5,0 5,8	3,5	$9,6 \cdot 10^{-23}$	
2	3,1 3,6 4,2	1 и 2	-0,4 -1,1 0,1	-0,3	0,202	
INF-γ						
0	67 70 72	0 и 1	13 18 23	1,4	$6,2 \cdot 10^{-7}$	
1	47 52 56	0 и 2	6 15 10	1,1	0,009	
2	56 60 63	1 и 2	2 8 13	0,6	0,009 $BF_{10}=4$	
TNF-α**						
0	4,6 5,4 6,2	0 и 1	11,4 13,3 15,5	2,2	$4,3 \cdot 10^{-12}$	
1	16,9 18,8 20,7	0 и 2	7,9 10,1 12,6	1,9	$3,1 \cdot 10^{-9}$	
2	13,4 15,6 17,9	1 и 2	0,2 3,2 6,2	0,5	0,047 $BF_{10}=1,4$	

Продолжение таблицы 3 на стр. 237

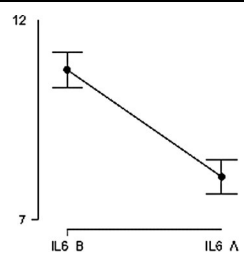
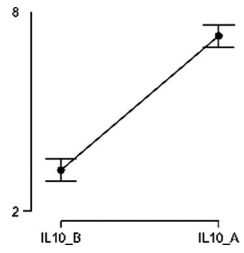
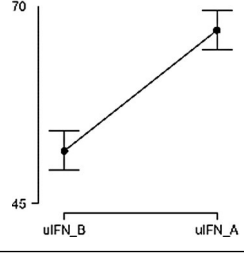
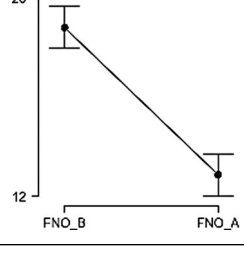
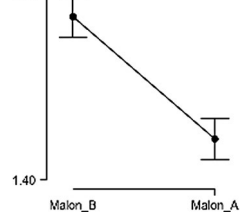
Продолжение таблицы 3.
Начало на стр. 236

Группа	Среднее значение изменения с 95% ДИ	Сравнивае- мые группы	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизованный эффект по Козну	Скорректированная значимость p_{holm} , фактор Байеса	График средних значений с 95% ДИ*
МДА (малоновый диальдегид)						
0	0,79 0,96 1,15	0 и 1	0,52 0,73 0,95	1,7	$7,4 \cdot 10^{-8}$	
1	1,58 1,70 1,82	0 и 2	0,23 0,54 0,76	1,0	$4,4 \cdot 10^{-4}$	
2	1,3 1,5 1,6	1 и 2	0,02 0,20 0,44	0,5	0,029 $BF_{10}=1,8$	
8-oxo-dG						
0	0,15 0,18 0,20	0 и 1	0,08 0,12 0,16	1,5	$6,5 \cdot 10^{-8}$	
1	0,28 0,30 0,33	0 и 2	0,06 0,10 0,13	1,5 бол	$7,9 \cdot 10^{-5}$	
2	0,25 0,27 0,30	1 и 2	-0,0 0,03 0,06	0,4	0,107	
СОД (супероксиддисмутаза)						
0	211 218 224	0 и 1	41 48 55	4,4	$1,9 \cdot 10^{-31}$	
1	168 170 173	0 и 2	34 41 48	3,4	$1,6 \cdot 10^{-24}$	
2	174 177 181	1 и 2	3 7 11	0,8	0,004	
ГЛУ (глутатион)						
0	913 984 1056	0 и 1	196 290 362	2,0	$4,9 \cdot 10^{-11}$	
1	662 697 734	0 и 2	152 252 332	1,6	$3,1 \cdot 10^{-8}$	
2	684 734 786	1 и 2	-111 -35 19	-0,3	0,265	

Примечание. * 0 — контрольная группа; ** — попарные сравнения выполнены с помощью непараметрического критерия Данна с коррекцией на множественные сравнения Холма.

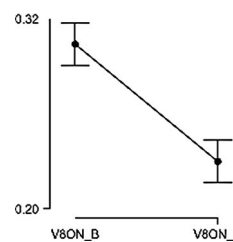
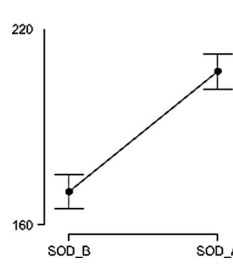
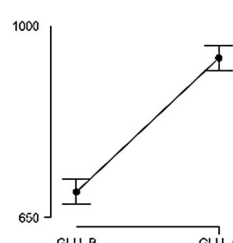
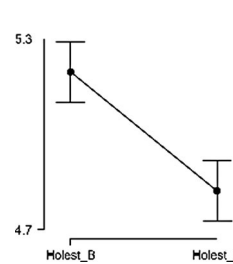
Таблица 4. Результаты расчёта парных критериев Стьюдента и Вилкоксона для зависимых выборок (до и после лечения) в группе 1 (n=49)

Table 4. Results of calculating paired Student's and Wilcoxon's tests for dependent samples (before and after treatment) in group 1 (n=49)

Признак	Статистические оценки с 95% ДИ				p	Средние значения в группах с 95% ДИ
	среднее значение		средняя разность, MD*	стандартизированный эффект по Козну*		
	до лечения, MB	после лечения, MA				
IL-6	9,8 10,8 11,7	7,5 8,1 8,7	2,1 2,7 3,3	0,9 1,3 1,6	1,4•10 ⁻¹¹	
IL-10	2,9 3,2 3,6	7,0 7,3 7,6	3,6 4,0 4,5	1,8 2,4 2,9	1,5•10 ⁻²¹	
INF-γ	47,4 51,7 55,6	64,9 67,0 69,1	11,8 15,3 18,8	0,9 1,3 1,6	1,6•10 ⁻¹¹	
TNF-α	16,9 18,8 20,7	11,8 12,9 14,0	4,7 5,9 7,1	1,0 1,4 1,8	2,8•10 ⁻¹³	
			4,4 5,5 6,8	1,0 1,0 1,0	1,3•10 ⁻⁹	
MDA	1,58 1,70 1,82	1,37 1,48 1,59	0,17 0,23 0,28	0,8 1,2 1,6	4,9•10 ⁻¹¹	

Продолжение таблицы 4 на стр. 239

Продолжение таблицы 4.
Начало на стр. 238

Признак	Статистические оценки с 95% ДИ				p	Средние значения в группах с 95% ДИ
	среднее значение		средняя разность, MD*	стандартизированный эффект по Козну*		
	до лечения, MB	после лечения, MA				
8-охо-dG	0,28 0,30 0,33	0,21 0,23 0,25	0,06 0,07 0,09	0,8 1,1 1,5	3,9•10 ⁻¹⁰	
			0,06 0,07 0,09	0,9 1,0 1,0	6,8•10 ⁻⁹	
СОД	168 170 173	200 207 214	29 37 44	1,0 1,4 1,8	4,5•10 ⁻¹³	
			26 33 43	1,0 1,0 1,0	1,1•10 ⁻⁹	
ГЛУ	662 697 734	910 942 974	213 245 276	1,7 2,2 2,7	2,2•10 ⁻²⁰	
Холестерин	4,9 5,2 5,5	4,7 4,8 5,0	0,24 0,37 0,51	0,5 0,8 1,1	1,2•10 ⁻⁶	

Примечание. * Для показателей TNF-α, 8-охо-dG и СОД при расчёте рангового критерия Вилкоксона приведена оценка медианы разности Ходжеса–Лемана; ** для показателей TNF-α, 8-охо-dG и СОД при расчёте рангового критерия Вилкоксона приведён ранговый бисериальный коэффициент корреляции.

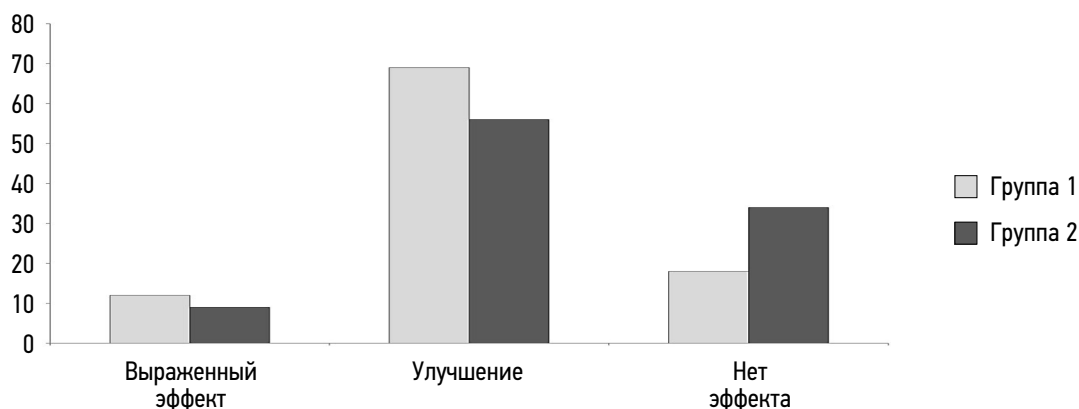


Рис. 5. Сравнение клинических результатов терапии в группах.

Fig. 5. Comparison of clinical results of therapy in groups.

На **рис. 5** показаны различия в результатах лечения групп 1 и 2.

Таким образом, статины оказывают влияние на несколько звеньев патогенеза витилиго, и, следовательно, могут стать препаратами выбора в терапии витилиго.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование подтвердило потенциальную роль симвастатина в лечении витилиго, как генерализованного, так и локализованного, за счёт значительного подавления окислительного стресса, аутоиммунитета и воспалительных реакций. Двухнаправленное действие статинов на окислительный и аутоиммунный воспалительные пути демонстрирует новый метод лечения витилиго. Следовательно, статины могут использоваться в качестве адъювантной терапии при витилиго.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benzekri L., Hmamouchi I., Gauthier Y. Possible patterns of epidermal melanocyte disappearance in nonsegmental vitiligo: a clinicopathological study // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172, N 2. P. 331–336. doi: 10.1111/bjd.13160
2. Mattoo S.K., Handa S., Kaur I., et al. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2002. Vol. 16, N 6. P. 573–578. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00590.x
3. Nirmal B., Antonisamy B., Peter C.V., et al. Cross-Sectional study of dermatoscopic findings in relation to activity in vitiligo: BPLFoSK criteria for stability // *J Cutan Aesthet Surg*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 36–41. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_75_18
4. Kadhim S.S., Al-Windy S.A., Al-Nami M.S., et al. Possible Role of Statins on the inflammatory biomarkers in patients with periodontal disease: a cross-sectional study // *Dental Hypotheses*. 2019. Vol. 10, N 3. P. 70–75.
5. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. Effects of rosuvastatin on metabolic profile: Versatility of dose-dependent effect // *J Adv Pharm Technol Res*. 2019. Vol. 10, N 1. P. 33–38. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_330_18
6. Al-Rasheed N.M., Al-Oteibi M.M., Al-Manee R.Z., et al. Simvastatin prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through modulation of the JAK/STAT pathway // *Drug Des Devel Ther*. 2015. Vol. 9. P. 3217–3229. doi: 10.2147/DDDT.S86431

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт бюджетных средств организации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was supported by the organization's budgetary funds.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

7. Samaka R.M., Basha M.A., Menesy D. Role of Janus kinase 1 and signal transducer and activator of transcription 3 in vitiligo // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019. Vol. 12. P. 469–480. doi: 10.2147/CCID.S210106
8. Ramesur R., Gill D. The effect of statins on severity of psoriasis: A systematic review // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017. Vol. 83, N 2. P. 154–161. doi: 10.4103/0378-6323.188655
9. Faghihi T., Radfar M., Mehrabian Z., et al. Atorvastatin for the treatment of plaque-type psoriasis // *Pharmacotherapy*. 2011. Vol. 31, N 11. P. 1045–1050. doi: 10.1592/phco.31.11.1045
10. Chua S.H., Tioleco G.M., Dayrit C.A., et al. Atorvastatin as adjunctive therapy for chronic plaque type psoriasis versus betamethasone valerate alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017. Vol. 83, N 4. P. 441–447. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_425_16
11. Soulaïdopoulos S., Nikiphorou E., Dimitroulas T., Kitas G.D. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis // *Front Med (Lausanne)*. 2018. Vol. 5. P. 24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024
12. Navarro-Millán I., Goyal P., Safford M.M. Lipid screening and statins alongside disease-modifying anti-rheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Vol. 58, N 6. P. 933–934. doi: 10.1093/rheumatology/key302
13. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins // *Immunology*. 2018. Vol. 154, N 1. P. 69–75. doi: 10.1111/imm.12902
14. Iraj F., Banihashemi S.H., Faghihi G., et al. A Comparison of betamethasone valerate 0.1% cream twice daily plus oral simvastatin versus betamethasone valerate 0.1% cream alone in the treatment of vitiligo patients // *Adv Biomed Res*. 2017. Vol. 6. P. 34. doi: 10.4103/2277-9175.203159
15. Nguyen S., Chuah S.Y., Fontas E., et al. Atorvastatin in combination with narrowband UV-B in adult patients with active vitiligo: a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2018. Vol. 154, N 6. P. 725–726. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6401
16. Noël M., Gagné C., Bergeron J., et al. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo // *Lipids Health Dis*. 2004. Vol. 3. P. 7. doi: 10.1186/1476-511X-3-7
17. Alizadeh J., Zeki A.A., Mirzaei N., et al. Mevalonate cascade inhibition by simvastatin induces the intrinsic apoptosis pathway via depletion of isoprenoids in tumor cells // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 44841. doi: 10.1038/srep44841
18. Kwak B., Mulhaupt F., Veillard N., et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells // *Swiss Med Wkly*. 2001. Vol. 131, N 3–4. P. 41–46.
19. Al-kuraishy H., Al-Gareeb A., Al-Buhadilly A. Rosuvastatin improves vaspin serum levels in obese patients with acute coronary syndrome // *Diseases*. 2018. Vol. 6, N 1. P. 9. doi: 10.3390/diseases6010009
20. Diamantis E., Kyriakos G., Quiles-Sanchez L.V., et al. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: An updated review of the literature // *Curr Cardiol Rev*. 2017. Vol. 13, N 3. P. 209–216. doi: 10.2174/1573403X13666170426104611
21. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Buhadilly A.K. Rosuvastatin as forthcoming antibiotic or as adjuvant additive agent: In vitro novel antibacterial study // *J Lab Physicians*. 2018. Vol. 10, N 3. P. 271–278. doi: 10.4103/JLP.JLP_170_17
22. Wang X.X., Wang Q.Q., Wu J.Q., et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 174, N 6. P. 1318–1326. doi: 10.1111/bjd.14416
23. Pande S., Gupta M. Study of oxidative stress in vitiligo panacea // *J Med Sci*. 2017. Vol. 7. N 2. P. 89–91.
24. Wu Q., Fung A.H., Xu M.L., et al. Microphthalmia-associated transcription factor up-regulates acetylcholinesterase expression during melanogenesis of murine melanoma cells // *J Biol Chem*. 2018. Vol. 293, N 37. P. 14417–14428. doi: 10.1074/jbc.RA118.003729
25. Shi Q., Zhang W., Guo S., et al. Oxidative stress-induced overexpression of miR-25: The mechanism underlying the degeneration of melanocytes in vitiligo // *Cell Death Differ*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 496–508. doi: 10.1038/cdd.2015.117
26. Chang Y., Li S., Guo W., et al. Simvastatin protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative stress by activating Nrf2 // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 6. P. 1286–1296. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.020
27. Haendeler J., Hoffmann J., Zeiher A.M., Dimmeler S. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: A novel vasculoprotective function of statins // *Circulation*. Vol. 110, N 7. P. 856–861. doi: 10.1161/01.CIR.0000138743.09012.93
28. Natural History Museum. Past 4 — the Past of the Future. Режим доступа: www.nhm.uio.no/english/research/infrastructure/past. Дата обращения: 15.04.2021.

REFERENCES

1. Benzekri L., Hmamouchi I., Gauthier Y. Possible patterns of epidermal melanocyte disappearance in nonsegmental vitiligo: a clinicopathological study. *Br J Dermatol*. 2015;172:331–336. doi: 10.1111/bjd.13160
2. Mattoo SK, Handa S, Kaur I, et al. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(6):573–578. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00590.x
3. Nirmal B, Antonisamy B, Peter CV, et al. Cross-Sectional study of dermatoscopic findings in relation to activity in vitiligo: BPLFoSK criteria for stability. *J Cutan Aesthet Surg*. 2019;12(1):36–41. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_75_18
4. Kadhim SS, Al-Windy SA, Al-Nami MS, et al. Possible role of statins on the inflammatory biomarkers in patients with periodontal disease: a cross-sectional study. *Dental Hypotheses*. 2019;10(3):70–75.
5. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Effects of rosuvastatin on metabolic profile: Versatility of dose-dependent effect. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019;10(1):33–38. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_330_18
6. Al-Rasheed NM, Al-Oteibi MM, Al-Manee RZ, et al. Simvastatin prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through modulation of the JAK/STAT pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3217–3229. doi: 10.2147/DDDT.S86431
7. Samaka RM, Basha MA, Menesy D. Role of Janus kinase 1 and signal transducer and activator of transcription 3 in vitiligo. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:469–480. doi: 10.2147/CCID.S210106
8. Ramesur R, Gill D. The effect of statins on severity of psoriasis: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):154–161. doi: 10.4103/0378-6323.188655. PMID: 27549870

9. Faghihi T, Radfar M, Mehrabian Z, et al. Atorvastatin for the treatment of plaque-type psoriasis. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11):1045–1050. doi: 10.1592/phco.31.11.1045
10. Chua SH, Tioleco GM, Dayrit CA, et al. Atorvastatin as adjunctive therapy for chronic plaque type psoriasis versus betamethasone valerate alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(4):441–447. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_425_16
11. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T, Kitas GD. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024
12. Navarro-Millán I, Goyal P, Safford MM. Lipid screening and statins alongside disease-modifying anti-rheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):933–934. doi: 10.1093/rheumatology/key302
13. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1):69–75. doi: 10.1111/imm.12902
14. Iraj F, Banihashemi SH, Faghihi G, et al. A comparison of betamethasone valerate 0.1% cream twice daily plus oral simvastatin versus betamethasone valerate 0.1% cream alone in the treatment of vitiligo patients. *Adv Biomed Res*. 2017;6:34. doi: 10.4103/2277-9175.203159
15. Nguyen S, Chuah SY, Fontas E, et al. Atorvastatin in combination with narrowband UV-B in adult patients with active vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):725–726. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6401
16. Noël M, Gagné C, Bergeron J, et al. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis*. 2004;3:7. doi: 10.1186/1476-511X-3-7
17. Alizadeh J, Zeki AA, Mirzaei N, et al. Mevalonate cascade inhibition by simvastatin induces the intrinsic apoptosis pathway via depletion of isoprenoids in tumor cells. *Sci Rep*. 2017;7:44841. doi: 10.1038/srep44841
18. Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(3-4):41–46.
19. Al-kuraishy H, Al-Gareeb A, Al-Buhadilly A. Rosuvastatin improves vaspin serum levels in obese patients with acute coronary syndrome. *Diseases*. 2018;6(1):9. doi: 10.3390/diseases6010009
20. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, et al. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: An updated review of the literature. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13:209–216. doi: 10.2174/1573403X13666170426104611
21. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Buhadilly AK. Rosuvastatin as forthcoming antibiotic or as adjuvant additive agent: In vitro novel antibacterial study. *J Lab Physicians*. 2018;10(3):271–278. doi: 10.4103/JLP.JLP_170_17
22. Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1318–1326. doi: 10.1111/bjd.14416
23. Pande S, Gupta M. Study of oxidative stress in vitiligo panacea. *J Med Sci*. 2017;7(2):89–91.
24. Wu Q, Fung AH, Xu ML, et al. Microphthalmia-associated transcription factor up-regulates acetylcholinesterase expression during melanogenesis of murine melanoma cells. *J Biol Chem*. 2018;293(37):14417–14428. doi: 10.1074/jbc.RA118.003729
25. Shi Q, Zhang W, Guo S, et al. Oxidative stress-induced overexpression of miR-25: The mechanism underlying the degeneration of melanocytes in vitiligo. *Cell Death Differ*. 2016;23(3):496–508. doi: 10.1038/cdd.2015.117
26. Chang Y, Li S, Guo W, et al. Simvastatin protects human melanocytes from H₂O₂-induced oxidative stress by activating Nrf2. *J Invest Dermatol*. 2017;137(6):1286–1296. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.020
27. Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM, Dimmeler S. Anti-oxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: A novel vasculoprotective function of statins. *Circulation*. 2004;110(7):856–861. doi: 10.1161/01.CIR.0000138743.09012.93
28. Natural History Museum. Past 4 — the Past of the Future. Available from: www.nhm.uio.no/english/research/infrastructure/past. Accessed: April 15, 2021.

ОБ АВТОРАХ

* Давлетшина Алина Юрьевна;

адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-7551>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: alina-mitrakova@yandex.ru

Ломоносов Константин Михайлович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* Alina Yu. Davletshina;

address: 8 bul. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-7551>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: alina-mitrakova@yandex.ru

Konstantin M. Lomonosov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence