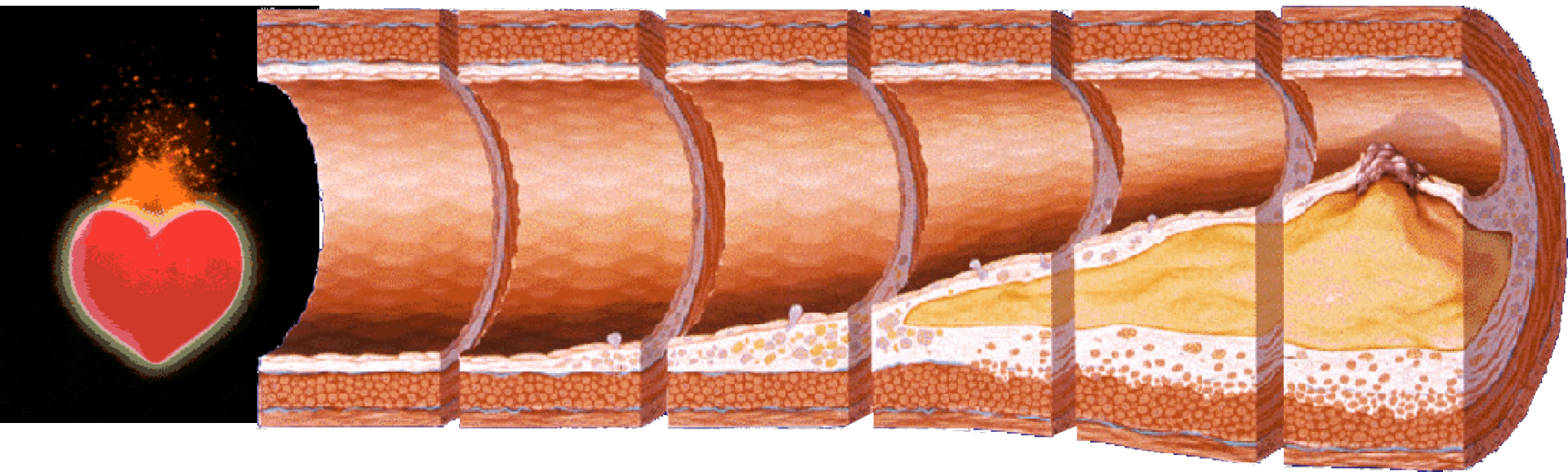
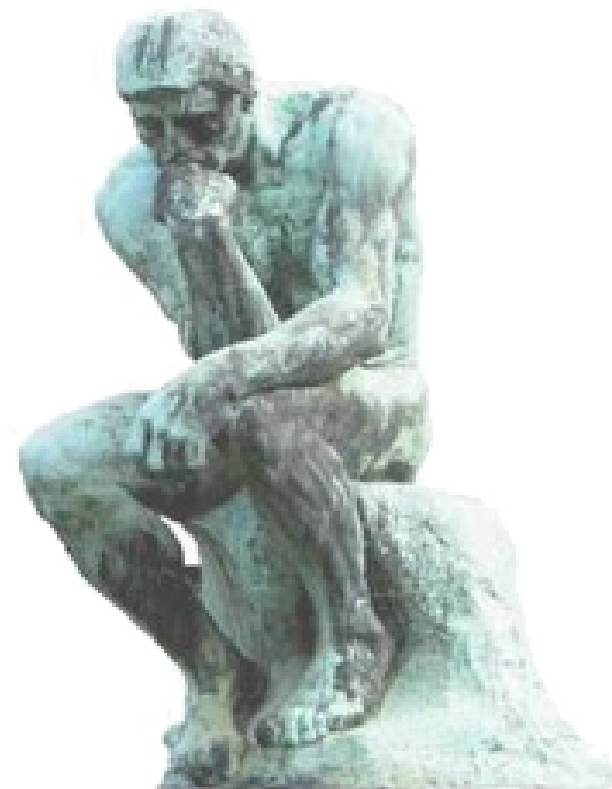


# СЕЛЕКТИВНО ТАРГЕТИРАНЕ НА HDL



# Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations



Randall C Thompson, Adel H Allam, Guido P Lombardi, L Samuel Wann, M Linda Sutherland, James D Sutherland, Muhammad Al-Tohamy Soliman, Bruno Frohlich, David T Mininberg, Janet M Monge, Clide M Vallodolid, Samantha L Cox, Gomaa Abd el-Maksoud, Ibrahim Badr, Michael I Miyamoto, Abd el-Halim Nur el-din, Jagat Narula, Caleb E Finch, Gregory S Thomas

## Summary

**Background** Atherosclerosis is thought to be a disease of modern human beings and related to contemporary lifestyles. However, its prevalence before the modern era is unknown. We aimed to evaluate preindustrial populations for atherosclerosis.

**Methods** We obtained whole body CT scans of 137 mummies from four different geographical regions or populations spanning more than 4000 years. Individuals from ancient Egypt, ancient Peru, the Ancestral Puebloans of southwest America, and the Unangan of the Aleutian Islands were imaged. Atherosclerosis was regarded as definite if a calcified plaque was seen in the wall of an artery and probable if calcifications were seen along the expected course of an artery.

**Findings** Probable or definite atherosclerosis was noted in 47 (34%) of 137 mummies and in all four geographical populations: 29 (38%) of 76 ancient Egyptians, 13 (25%) of 51 ancient Peruvians, two (40%) of five Ancestral Puebloans, and three (60%) of five Unangan hunter gatherers ( $p=NS$ ). Atherosclerosis was present in the aorta in 28 (20%) mummies, iliac or femoral arteries in 25 (18%), popliteal or tibial arteries in 25 (18%), carotid arteries in 17 (12%), and coronary arteries in six (4%). Of the five vascular beds examined, atherosclerosis was present in one to two beds in 34 (25%) mummies, in three to four beds in 11 (8%), and in all five vascular beds in two (1%). Age at time of death was positively correlated with atherosclerosis (mean age at death was 43 [SD 10] years for mummies with atherosclerosis vs 32 [15] years for those without;  $p<0.0001$ ) and with the number of arterial beds involved (mean age was 32 [SD 15] years for mummies with no atherosclerosis, 42 [10] years for those with atherosclerosis in one or two beds, and 44 [8] years for those with atherosclerosis in three to five beds;  $p<0.0001$ ).

**Interpretation** Atherosclerosis was common in four preindustrial populations including preagricultural hunter-gatherers. Although commonly assumed to be a modern disease, the presence of atherosclerosis in premodern human beings raises the possibility of a more basic predisposition to the disease.

Published Online  
March 10, 2013  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60598-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60598-X)

See Online/Comment  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60639-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60639-X)

Saint Luke's Mid America Health Institute, and University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, MO, USA (Prof R C Thompson MD); Al Azhar Medical School, Cairo, Egypt (Prof A H Allam MD); Laboratorio de Paleopatología Catedra Pedro Weiss, and Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru (G P Lombardi MD); Columbia St Mary's Healthcare, Milwaukee, WI, USA (L S Wann MD); Newport Diagnostic Center, Newport Beach, CA, USA (M L Sutherland MD); South Coast Radiologic Medical Group, Laguna Hills, CA, USA (J D Sutherland MD); National Research Center, Giza, Egypt (M Al-Tohamy Soliman PhD);

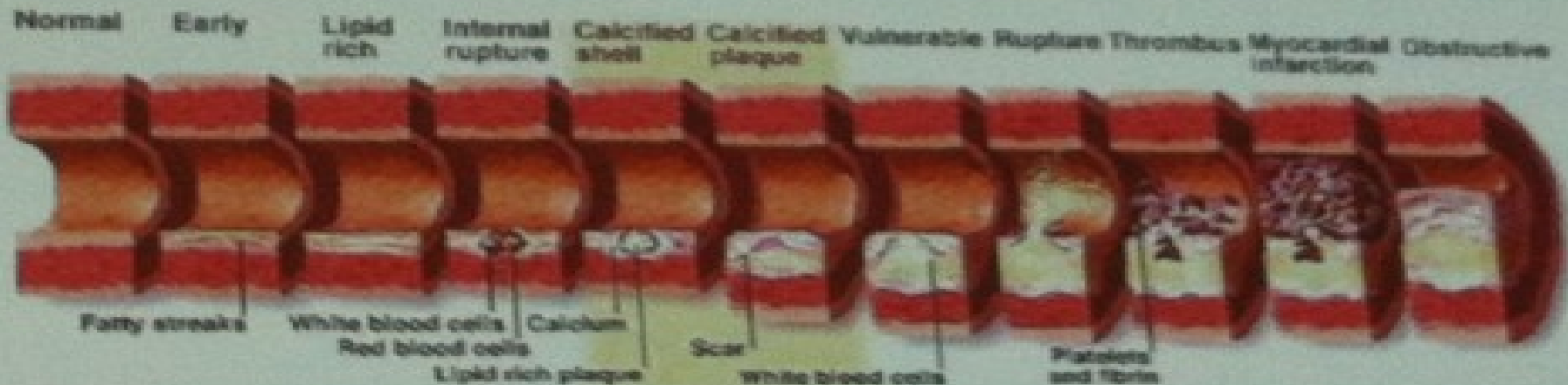
***The presence of atherosclerosis in people of premodern era shows that the disease is an integral component of human aging and characterized a specific diet or lifestyle.***

# АРТЕРИАЛНО СТАРЕЕНЕ

❖ **МЕТАБОЛИТНИ ПРОМЕНИ**

❖ **ФУНКЦИОНАЛНИ ПРОМЕНИ**

❖ **АНАТОМИЧНИ ПРОМЕНИ**



**❖ НЕАДЕКВАТЕН ОТГОВОР – само 30 %, и на  
ВИСОКИ ДОЗИ**

**❖ НЕТОЛЕРИРАНЕ – 5-10 % - алтернативен статин  
или доза**

**❖ ЛИПСА НА КОМПЛАЯНС – 50 %**

**❖ РЕЗИДУАЛЕН РИСК – без ефект от допълнителни  
терапии – езетемиб, фибрат, никотин**

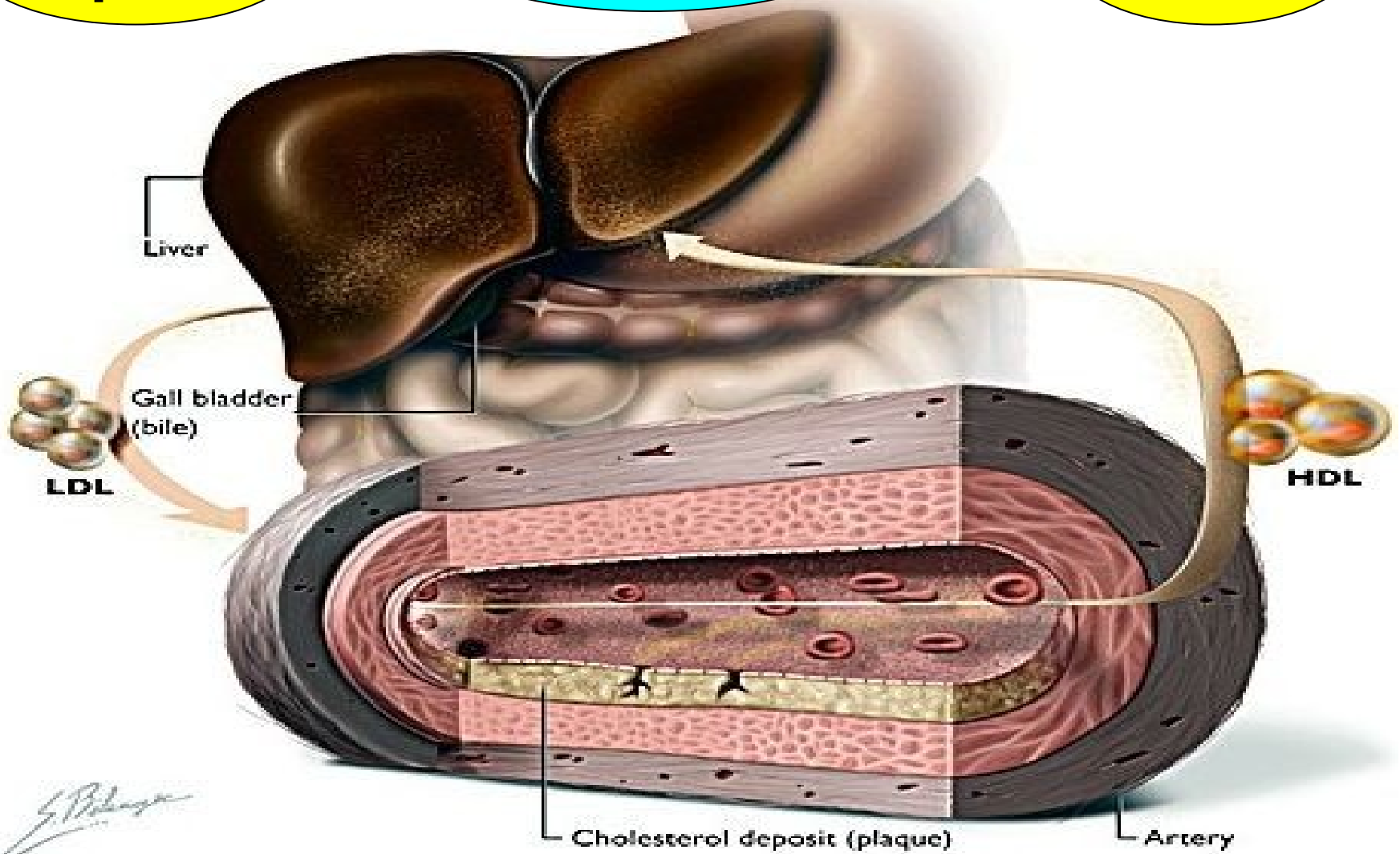
**LDL**

**Apo-B**

OX/HDL, LDL/HDL, TG/HDL,  
(fibrinogen+LDL) / HDL, non-HDL  
*Apo - B / Apo - A<sub>1</sub>*

**HDL**

**Apo-A<sub>1</sub>**



*Conceptis Technologies Inc.*

**LDL-C и HDL-C - сепарирани проблеми?**

**LDL-C / HDL-C - терапевтична цел?**

**Кой е по-важният таргет за интервенция?**

**LDL-C или HDL-C ?**

**Ask The Experts  
March 24-27,  
2007**

**New Orleans, LA**

**В 2007г. : LDL > HDL  
2011 г. - LDL ≥ HDL**

**1%**

намаляване

на LDL-C  
намалява

ИБС

риска с

**1%**

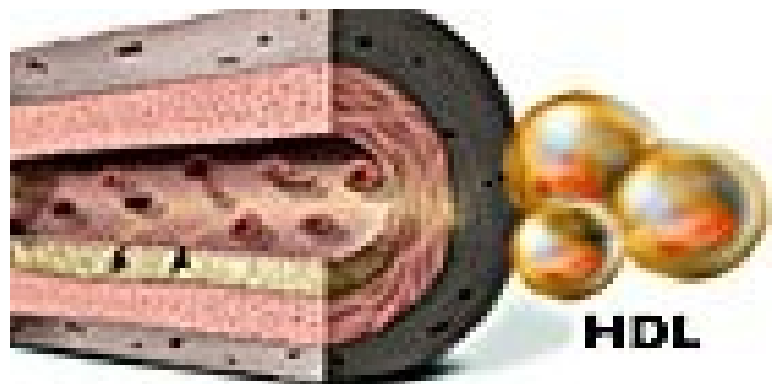
**1%**

повишаване

на HDL-C  
редуцира

ИБС риска с

**3%**



**Ниският НДЛ е най-честата  
липидна  
аномалия при ИБС пациенти**

*HDL < 1,03 mmol/l-маркер за повишен риск от ИБС  
HDL > 1,0 mmol/l -при висок риск от ИБС /възрастни,МС,ЗД/*

***ЕКВИВАЛЕНТЕН НА LDL  
НЕЗАВИСИМ ОТ LDL***

***КОЛКОТО ПО-НИСЪК ПО-ЛОШО,  
КОЛКОТО ПО-ВИСОКО ПО-ДОБРЕ!***



***ТРЯБВА ЛИ ДА  
ТЕРАПЕВТИРАМЕ HDL-  
ХОЛ?***



## **Ниският HDL-холестерол – нерешен терапевтичен таргет**

- Диета
- Никотинова киселина
  - Фибрати
  - Статини
- Комбинирана терапия

➤ **Експлозия** от теоретични база данни за физиологията и патофизиологията на HDL-холестерола, която провокира създаването на нови терапевтични подходи

**Аеробни упражнения**  
важна е продължителността,  
не интензитета

- *Най-важният нефармакологичен метод*
- *За всеки 6.5-8 км на седмица - 0.025 mmol/l*
- *Слабо покачване при изходно ниски нива на HDL-холестерола /под 0.9 mmol/l/*
- *силно покачване при по-високи изходни нива*

**Алкохолна консумация**  
половината успешност се дължи на  
**HDL**

- Умерена консумация – 30-60 грама/дн – 5-10%
  - Увеличава и **HDL 2** и **HDL 3**
  - Увеличеният **HDL** медира антиоксидантната активност и обратния транспорт на холестерола
- Редуцира тромбоцитната агрегация
  - Увеличава фибринолизата

## **АНА 2011:**

**Extended-release niacin does not reduce clinical events in patients with established cardiovascular disease whose LDL-cholesterol is optimally controlled with statin therapy:**

**Results from the AIM-HIGH trial**

**КОМБИНИРАНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ТОЗИ ЕТАП ТРЯБВА ДА СЕ ВЪЗПРИЕМА КАТО ВОДЕЩО ДО ПРОМЯНА НА ПЛАЗМЕНИТЕ ЛИПИДИ, КОЕТО НЕ ВИНАГИ СЕ ТРАНСЛИРА В НАМАЛЯВАНЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ СЪБИТИЯ**

# НОВОЪЗНИКВАЩА СТРАТЕГИЯ ЗА ПОВИШАВАНЕ НА HDL

## HDL functionality



Probucol-like agents (antioxidants):  
Succinobucol (A61-1067)

## HDL composition



Re-infusion of Ex vivo delipidated HDL

## HDL metabolism



SR-B1 overexpression  
ABC1 gene overexpression  
CETP inhibitors  
•Dalcetrapib  
•Anacetrapib  
Non-flushing niacin  
Endothelial-lipase inhibitors  
LCAT activators

## Increase ApoA1



### IV infusion of:

- mutant ApoA1
- plasma-derived wild-type ApoA1 (CSL111)

### Reconstituted HDL:

- Purified native ApoA1/phospholipids (CSL111/112)
- Recombinant ApoA1 milano/phospholipids (ETC-216)

### Oral administration of ApoA1 mimetic peptides

- D4F, ATI 5261

### LXR/RXR agonists

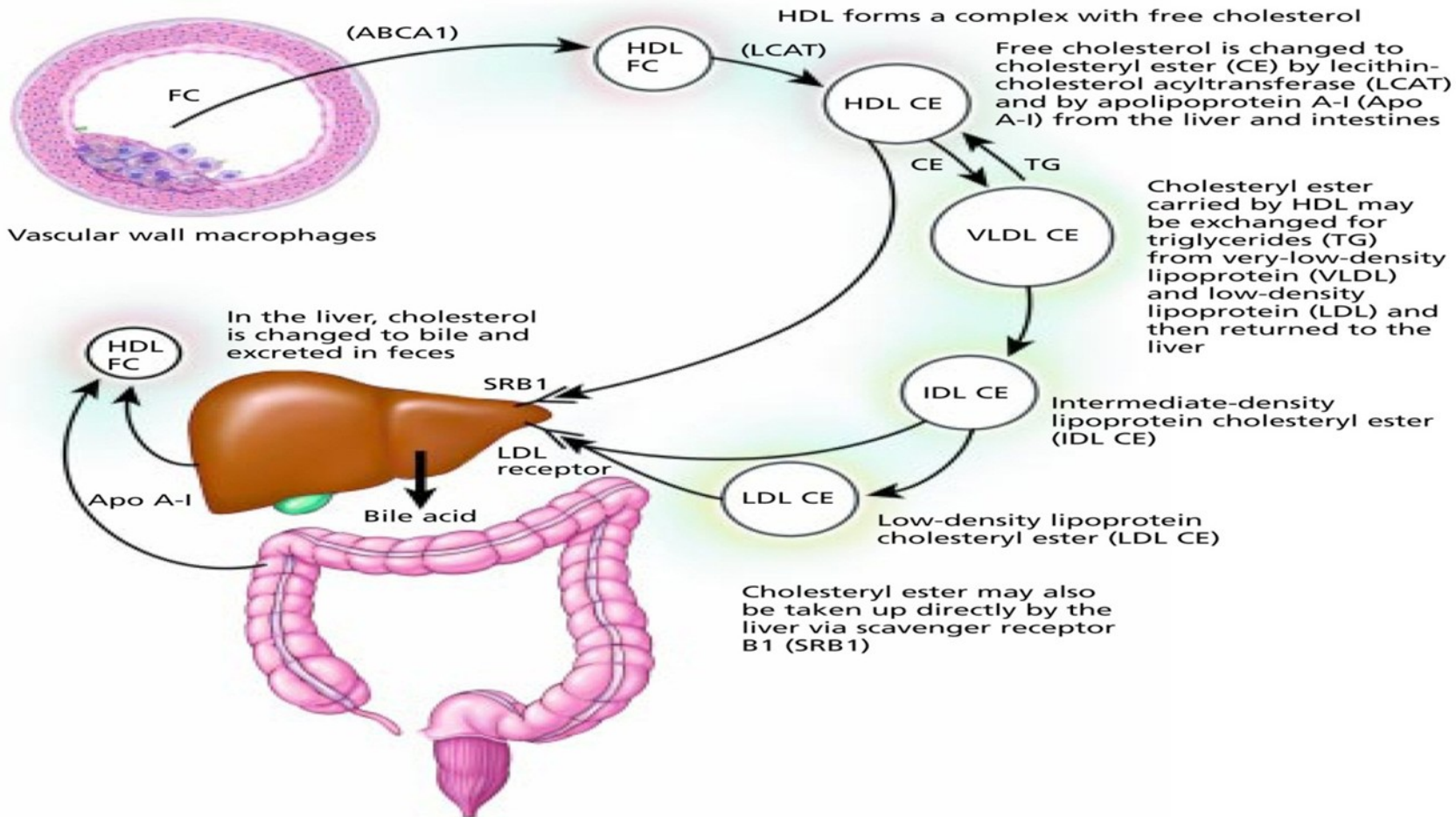
### Oral ApoA1 transcription agonists:

- flavonoids derivatives (RVX-208)

**ПОВЕЧЕТО ОТ ПРОУЧВАНИЯТА СА В  
ПРЕДКЛИНИЧЕН ИЛИ  
РАНЕН КЛИНИЧЕН СТАДИЙ**

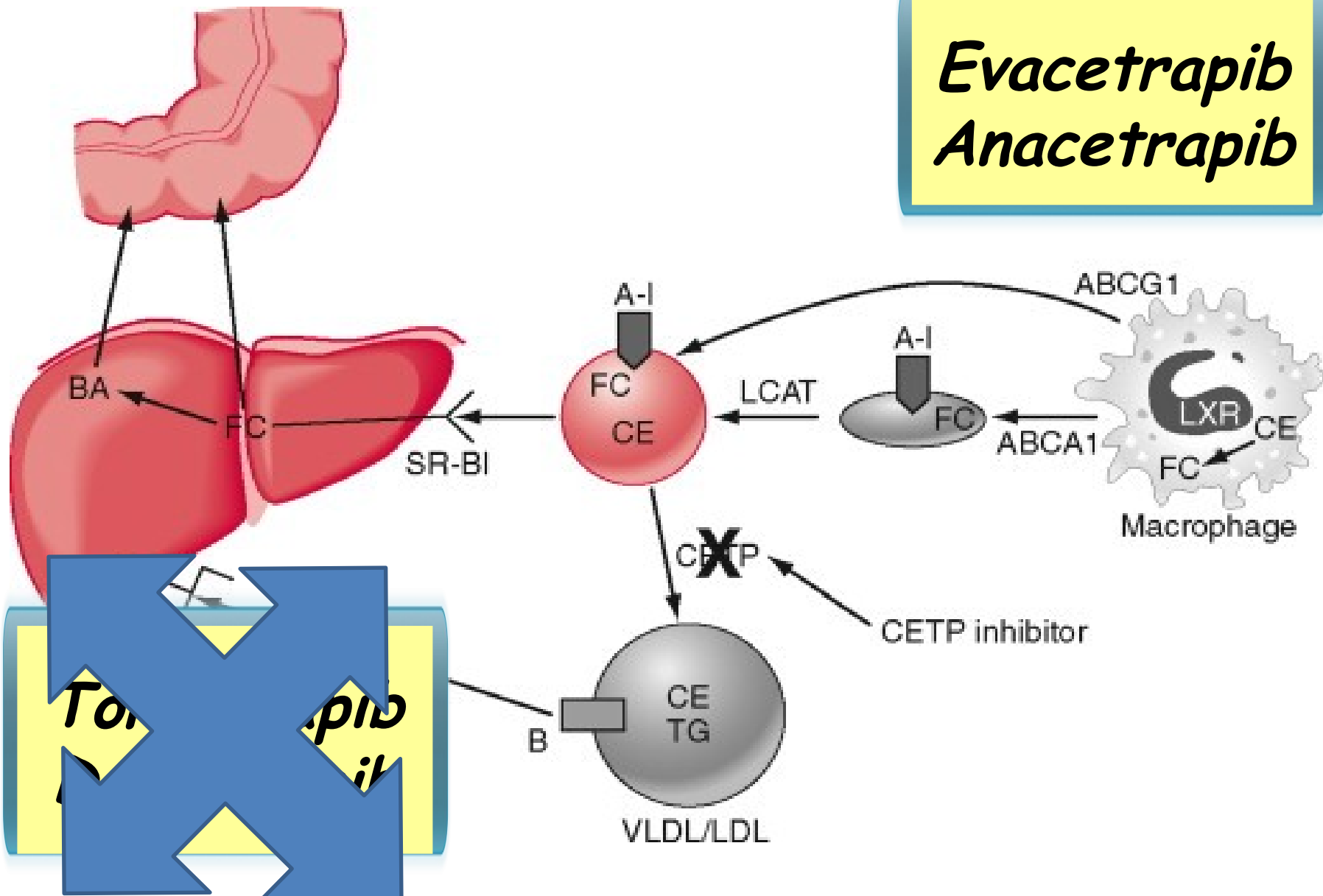
# БАЗОВА КОНЦЕПЦИЯ В ТЕРАПЕВТИЧНОТО ТАРГЕТИРАНЕ НА HDL-ХОЛЕСТЕРОЛОВИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ, ОБРАТЕН ХОЛЕСТЕРОЛОВ ТРАНСПОРТ И HDL-ФУНКЦИЯ

Free cholesterol (FC) is liberated from vascular wall macrophages by ATP-binding cassette protein (ABCA1)



# УВЕЛИЧАВАНЕ НА HDL-ХОЛЕСТЕРОЛА ЧРЕЗ ИНХИБИРАНЕ НА CETP

*Evacetrapib*  
*Anacetrapib*

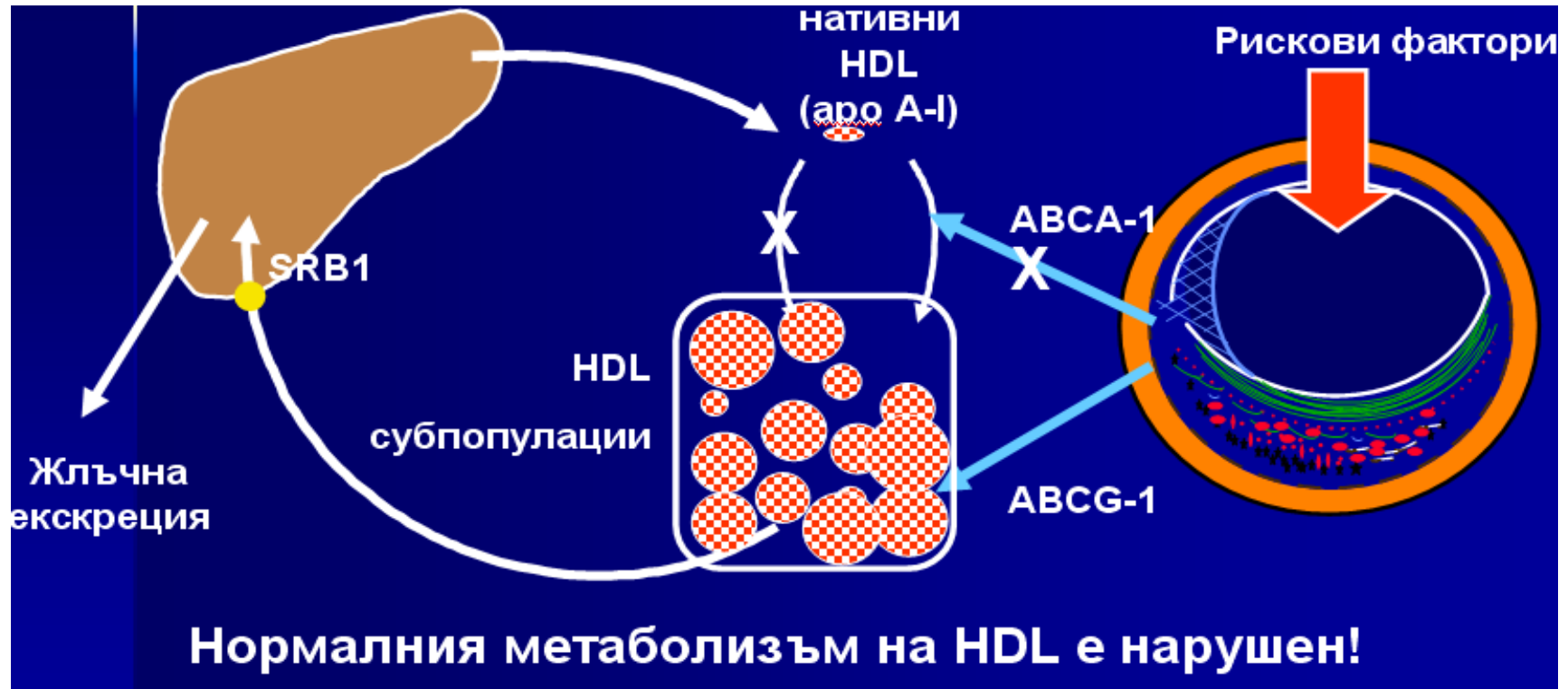


# Провалът на torcetrapib

- **Torcetrapib + atorva:  $\Delta$  60%  $\uparrow$  на HDL-C и  $\Delta$  20%  $\downarrow$  на LDL-C спрямо монотерапия с atorva**
- **$\Delta$  5 mm  $\uparrow$  на артериалното налягане**
- **Повече СС смъртни случаи в *ILLUMINATE***
- **Няма значима промяна в процентния обем на атерома в IVUS проучването *ILLUSTRATE***
- **Няма сигнификантна промяна в максималната IMT на каротидната артерия в *RADIANCE***



# HDL-ефекти и CETP-инхибиция



*Инхибицията на CETP се различава с това, че нарушава нормалния метаболизъм на HDL. В резултат се получават абнормално високи нива на "увреден" HDL без допълнителен ефект върху обема на атерома.*

# Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition, High-Density Lipoprotein Raising, and Progression of Coronary Atherosclerosis

## Insights From ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation)

**Conclusions**—The majority of torcetrapib-treated patients demonstrated no regression of coronary atherosclerosis. Regression was only observed at the highest HDL-C levels. Torcetrapib raised serum sodium and lowered potassium, consistent with an aldosterone-like effect, which may explain the lack of favorable effects in the full study cohort. Accordingly, other cholesteryl ester transfer protein inhibitors, if they lack this off-target toxicity, may successfully slow atherosclerosis progression. (*Circulation*. 2008;118:2506-2514.)

atorvastatin monotherapy, torcetrapib raised HDL-C by 61%, lowered low-density lipoprotein cholesterol by 20%, raised serum sodium ( $0.44 \pm 0.14$  mmol/L,  $P=0.02$ ), and lowered serum potassium ( $0.11 \pm 0.02$  mmol/L,  $P<0.0001$ ). Despite substantial increases in HDL-C, no effect was found of torcetrapib on percent atheroma volume. In torcetrapib-treated patients, an inverse relationship was observed between changes in HDL-C and percentage atheroma volume ( $r=-0.17$ ,  $P<0.001$ ). Participants with regression had greater increases in HDL-C (mean $\pm$ SE,  $62.9 \pm 37.4\%$  versus  $54.0 \pm 39.1\%$ ,  $P=0.002$ ). Compared with the lowest quartile, torcetrapib-treated patients in the highest quartile of HDL-C change showed the least progression ( $-0.31 \pm 0.27$  versus  $0.88 \pm 0.27\%$ ,  $P=0.001$ ). The highest on-treatment HDL-C quartile showed significant regression of percent atheroma volume ( $-0.69 \pm 0.27\%$ ,  $P=0.01$ ). In multivariable analysis, changes in HDL-C levels independently predicted the effect on atherosclerosis progression ( $P=0.001$ ).

**Conclusions**—The majority of torcetrapib-treated patients demonstrated no regression of coronary atherosclerosis. Regression was only observed at the highest HDL-C levels. Torcetrapib raised serum sodium and lowered potassium, consistent with an aldosterone-like effect, which may explain the lack of favorable effects in the full study cohort. Accordingly, other cholesteryl ester transfer protein inhibitors, if they lack this off-target toxicity, may successfully slow atherosclerosis progression. (*Circulation*. 2008;118:2506-2514.)

# ***Dalcetrapib – МОДУЛАТОР НА СЕТР***

## ***DAL-HEART PROGRAM***

намалява на СЕТР дейност с около 49%  
около 31%

увеличи на HLD-C нива от

dal-VESSEL is a completed Phase IIb

dal-OUTCOMES 1

ongoing Phase III mortality and morbidity study evaluating dalcetrapib compared with placebo over 12 weeks initiated 4 weeks after coronary

ongoing Phase III mortality and morbidity study designed to evaluate the effect of dalcetrapib added to standard patient experience acute syndrome

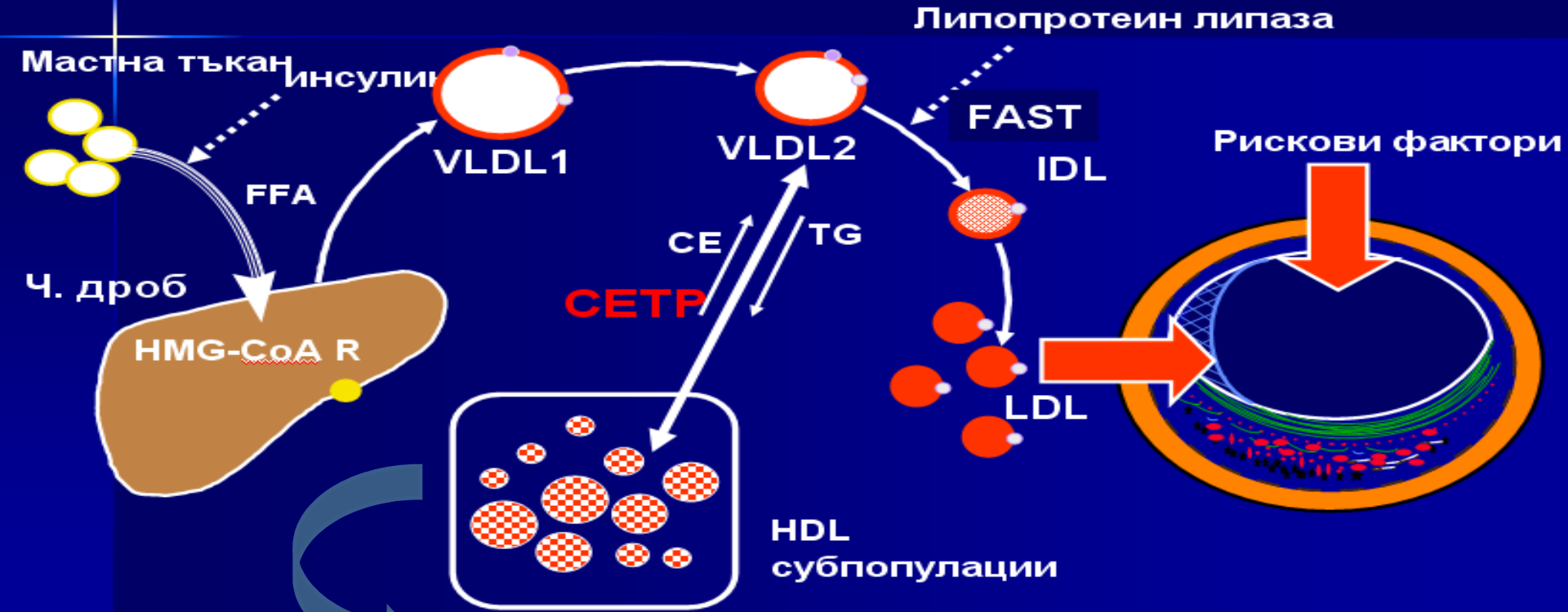
dal-PLAQUE is a completed Phase III imaging study investigating the effect of dalcetrapib on atherosclerosis progression with extrahepatic equivalent future cardiovascular disease. were published in *The Lancet*

dal-PLAQUE 2 is an ongoing Phase III imaging study designed to evaluate the effect of dalcetrapib on atherosclerotic disease progression in patients with coronary artery disease

dal-OUTCOMES 2 is a Phase III mortality and morbidity study currently enrolling patients designed to evaluate the effect of dalcetrapib on cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary heart disease or at risk for cardiovascular disease

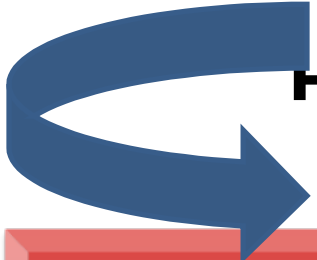
***Провалът на Dalcetrapib  
няма ефект върху ССС***

# Метаболизма на HDL е свързан с LDL чрез CETP (холестерол естер трансферазен протеин)



ИДНО БЕДЕН  
БЕТА HDL - ХОЛЕСТЕРОЛ

HDL 3c - HDL 3b - HDL 3a - HDL 2a - HDL 2b



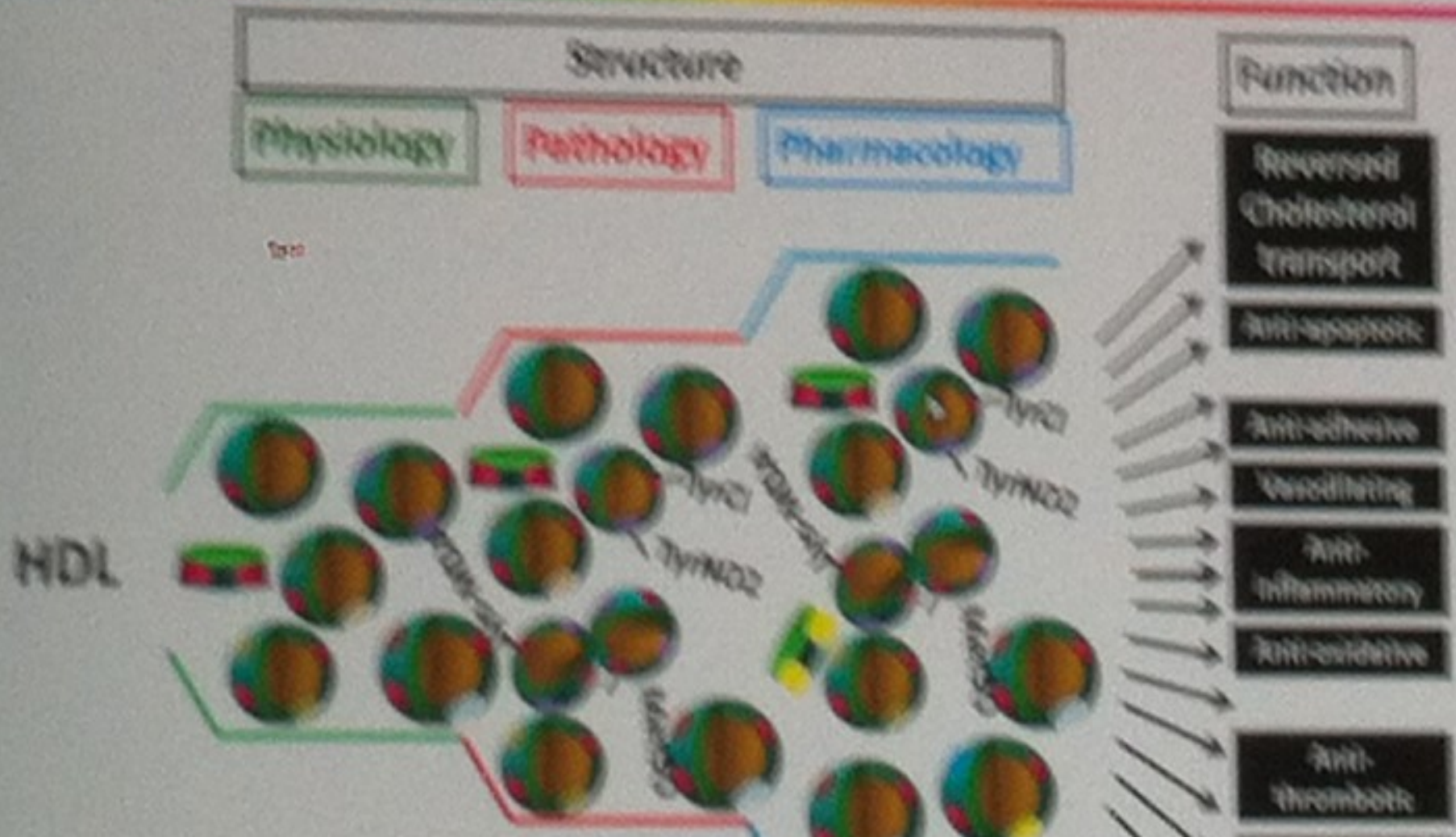
**ИДЕАЛЕН ЗА ПОЕМАНЕ  
НА ХОЛЕСТЕРОЛА**

**CETP**

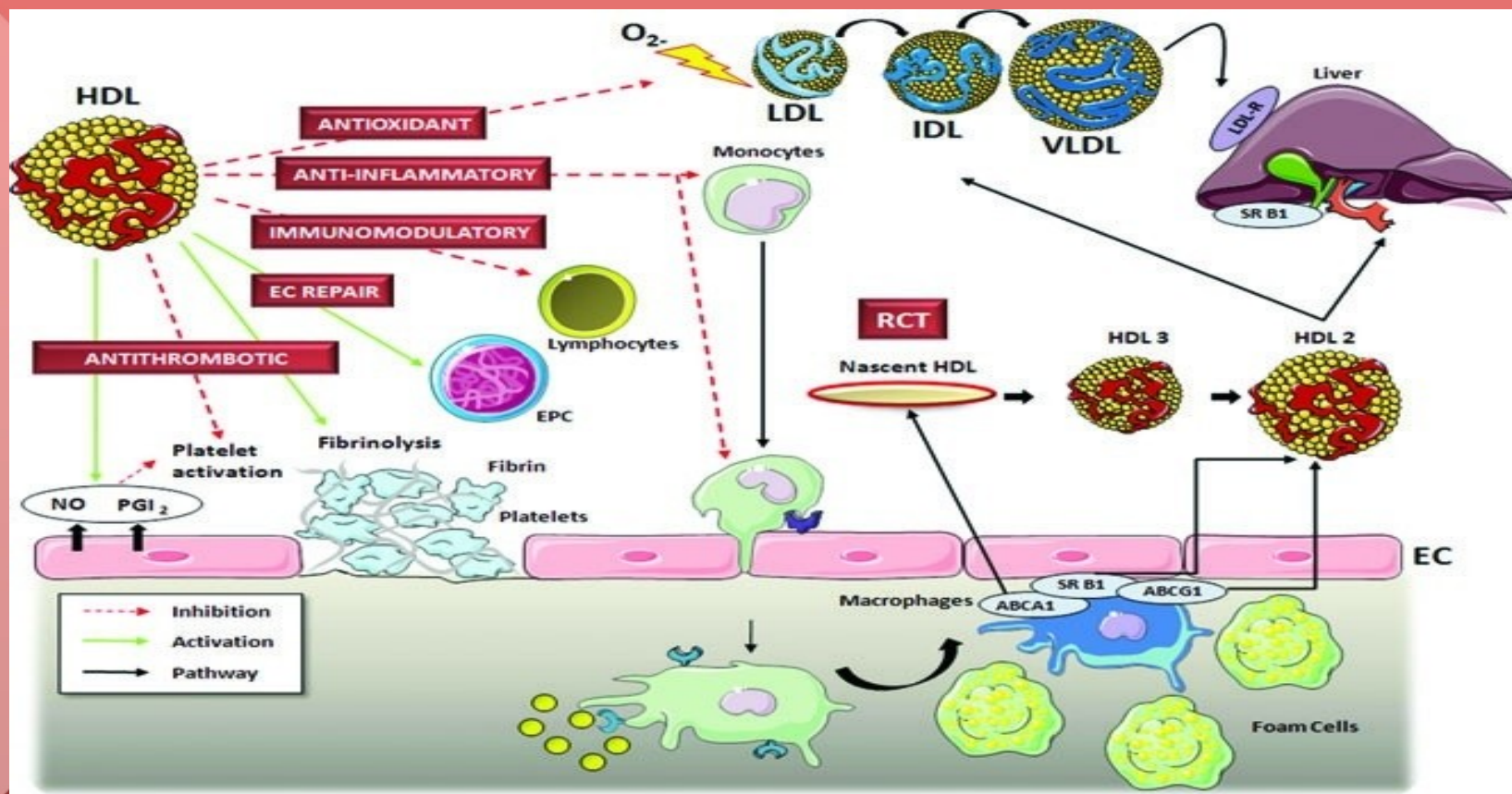


# Новото лице на HDL – хетерогенна група от ЛП

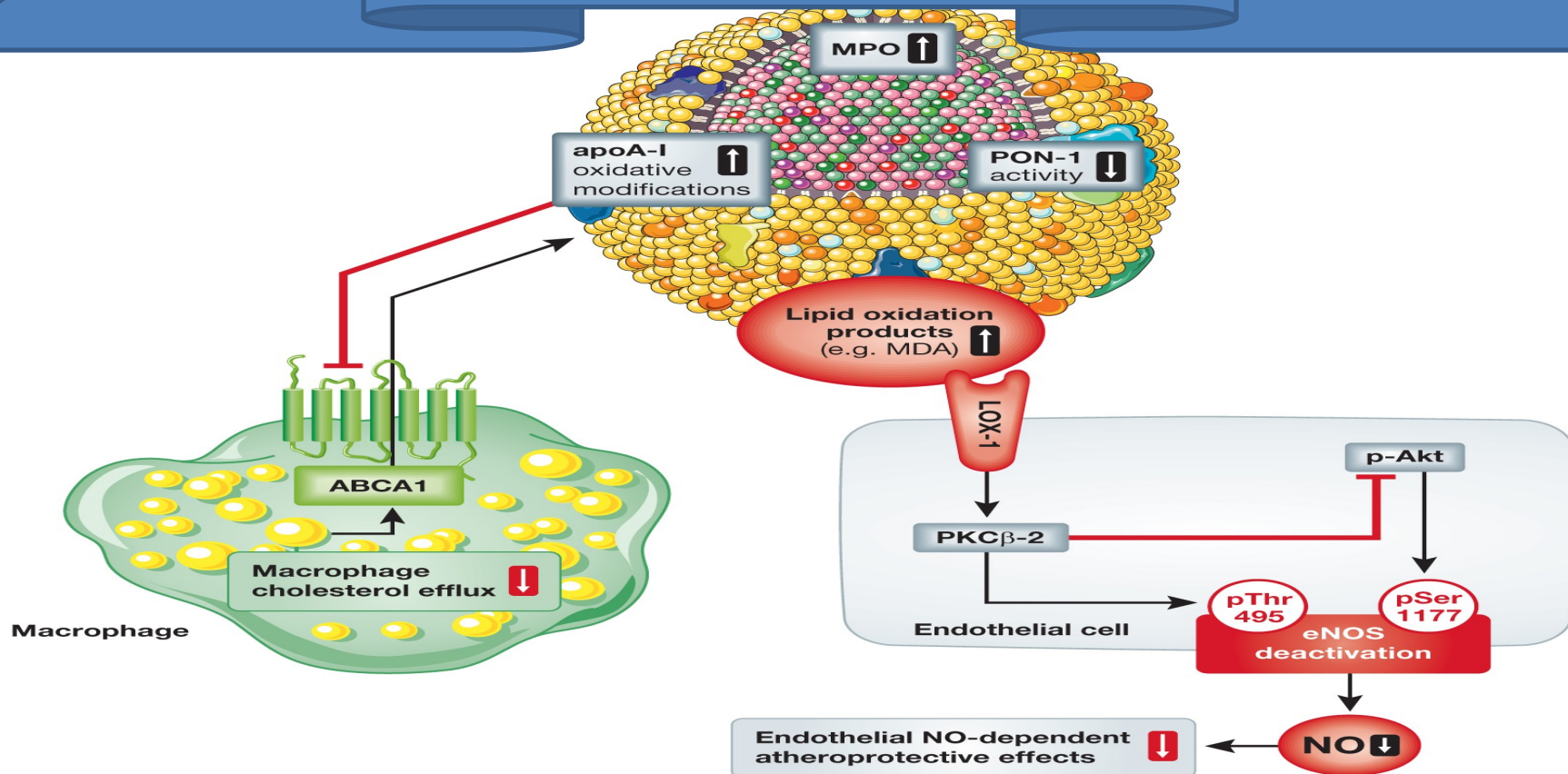
## HDL: Structure-Function Relationships



# СЪДОВИТЕ ЕФЕКТИ НА HDL СА ВИСОКО ХЕТЕРОГЕННИ И СЕ ПРОМЕНЯТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

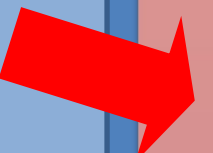
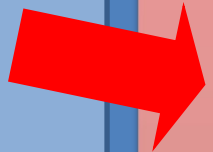
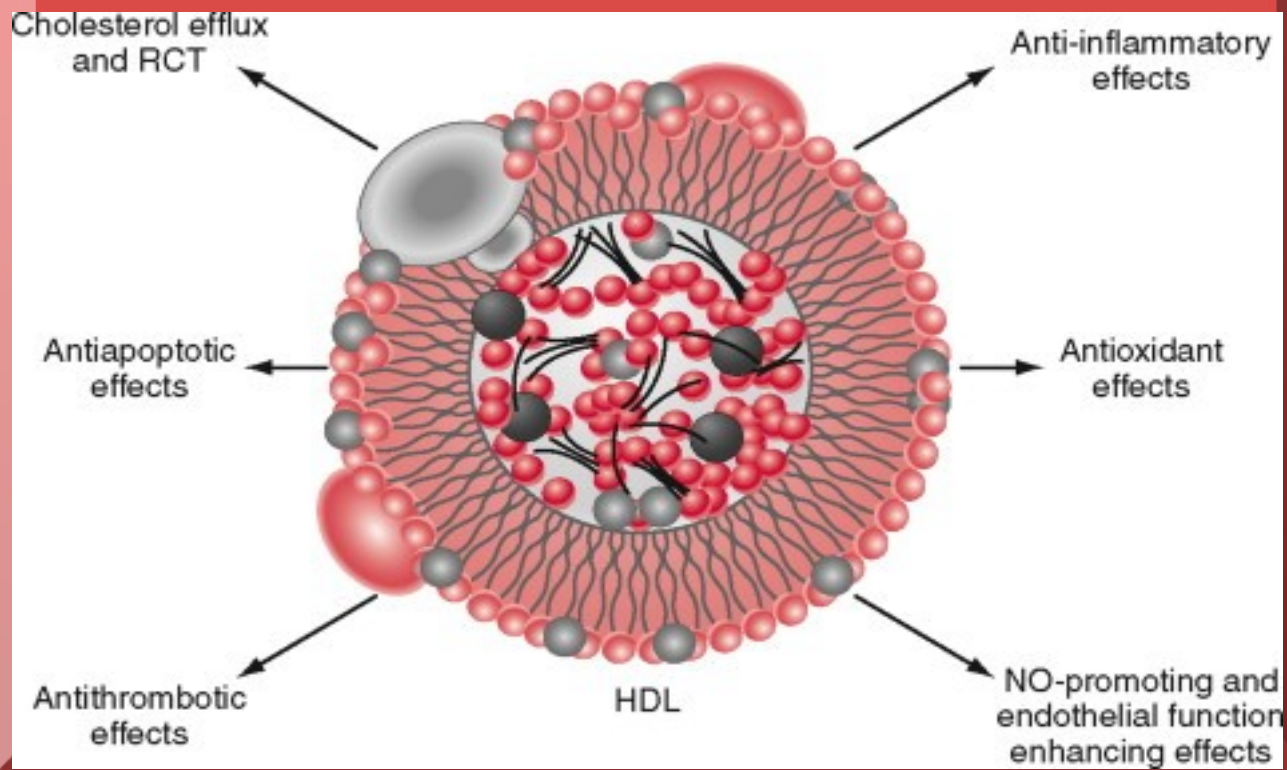


# ДИРЕКТЕН ЕФЕКТ НА HDL ВЪРХУ ПРОИЗВОДСТВОТО НА АЗОТЕН ОКИС



ПРИ ДИАБЕТ И ИБС ДИРЕКТНИЯТ ЕНДОТЕЛЕН ЕФЕКТ Е ЗНАЧИМО ПРОМЕНЕН – ИНХИБИРАНА АЗОТЕН ОКИС ПРОДУКЦИЯ, ЕНДОТЕЛНО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ И АКТИВИРАНО ВЪЗПАЛЕНИЕ







**Доказателства за  
важността на HDL-C  
като терапевтична  
цел: А дали не е  
преекспонирана?**

**СКОРОСТТА НА  
ОБРАТНИЯ  
ХОЛЕСТЕРОЛО  
В ТРАНСПОРТ  
НЕ КОРЕЛИРА С  
HDL-  
КОНЦЕНТРАЦИ  
ЯТА**

➤ Механизмите на  
обратния транспорт  
на холестерол са  
комплексни – няма  
доказателства, че са  
зависими единствено  
от нивата на HDL-C

**“СЕТР –  
АКТИВНОСТТА  
КОРЕЛИРА С  
HDL-  
КОНЦЕНТРАЦИ  
ЯТА**

**ПОТОКЪТ Е ПО-ВАЖЕН ОТ  
СЪДЪРЖАНИЕТО**

**КОЛИЧЕСТВО  
О  
ЧАСТИЦИ  
HDL - АРО-  
А1**



**КАЧЕСТВО НА  
ЧАСТИЦИТЕ  
HDL - АРО-А1**

**КАПАЦИТЕТЪТ НА ОБРАТНИЯТ  
ХОЛЕСТЕРОЛОВ ТРАНСПОРТ –  
ОТ МАКРОФАГИТЕ СИЛНО  
КОРЕЛИРА С ИМТ И ИБС,  
НЕЗАВИСИМО ОТ HDL**

**УВЕЛИЧАВАНЕ НА ТОЗИ  
КАПИЦИТЕТ ПРОМЕНЯ  
СЪДОВАТА СТЕНА. ПО-  
ГОЛЯМА ПРОМЯНА В НЕГО Е  
НЕОБХОДИМА ЗА ПОСТИГАНЕ  
ПРОМЯНА В СЪДОВАТА  
СТЕНА И КЛИНИЧЕН ЕФЕКТ**

# DEFINE ANACETRAPID

- 1623 пациента
- ИБС или висок риск за ИБС
- ЛДЛ-ниво 1.6 ммол/л
- 100 мг за 18 мес.
- ЛДЛ-ниво редуцира с **39 %**
- ХДЛ-ниво с **138 %**
- Не се отчитат странични ефекти
- Силен клиничен ефект –
- първични данни

□ **REVEAL HPS-3 TIMI 55** -  
30 000 пациента – ефект  
върху смъртност и заболеваемост

Table 4. Cardiovascular Events during the Treatment Phase of the Study.\*

Event	Anacetrapib (N=808)	Placebo (N=804)
	number (percent)	
Prespecified, adjudicated cardiovascular safety end point	16 (2.0)	21 (2.6)
Death from cardiovascular causes	4 (0.5)	1 (0.1)
Nonfatal myocardial infarction	6 (0.7)	9 (1.1)
Hospitalization for unstable angina	1 (0.1)	6 (0.7)
Nonfatal stroke	5 (0.6)	5 (0.6)
Death from any cause	11 (1.4)	8 (1.0)
Heart failure	3 (0.4)	4 (0.5)
Revascularization	8 (1.0)	28 (3.5)
PCI	6 (0.7)	25 (3.1)
CABG	2 (0.2)	3 (0.4)

\* The duration of the treatment phase of the study was 76 weeks. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, and PCI percutaneous coronary intervention.

# **2011 - КАПАЦИТЕТ НА HDL ДА ПОЕМА ХОЛЕСТЕРОЛ ОТ МА**

**KHERA 2011** - ТОЙ ОБРАТНО КОРЕЛИРА С ИМТ ПРИ ЗДРАВИ  
И КОРОНАРОГРАФСКИ ДОКАЗАНА ИБС В CASE-CONTROL  
ПРОУЧВАНЕ

**BELLANGER 2011** – FH – РЕДУЦИРАНО ХОЛЕСТЕРОЛОВО  
РАСТВОРВАНЕ ИДЕЗ СВ – АРСС 1 ПЪТИЩА

**ОТКРИТ КРИТИЧЕН ВЪПРОС:**

**ДАЛИ КАПАЦИТЕТА НА HDL ДА ПОЕМА ХОЛЕСТЕРОЛА ОТ МА  
ИЛИ НЯКОЯ ДРУГА АТЕРОПРОТЕКТИВНА ФУНКЦИЯ НА HDL Е  
СВЪРЗАНА С КЛИНИЧНАТА ПРОГРЕСИЯ НА ССЗ И КРАЙНИ СЪБИТИЯ**

# **Новата парадигма на HDL-композиция и функция**

**КАКВА ПРОМЯНА В HDL МЕДИИРА  
РАЗЛИКА В СЪДОВАТА ФУНКЦИЯ?**

**Промяна в композицията, във  
функцията или и на двете?**

**НЕОБХОДИМО Е ДА СЕ ИЗЧАКАТ РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ  
НАСТОЯЩИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА ОБОБЩАВАНЕ НА  
ВЪЗМОЖНОСТТА HDL ДА УПРАВЛЯВА АС ПРОЦЕС**

## ИЗВЕСТНО О

## НЕИЗВЕСТНО

□ Потенциален рисков маркер – чрез HDL ние инсуфициентно измерваме антиатерогенния капацитет на HDL

□ Може да има потенциален успешен съдов ефект

□ Има негативен ефект при специални популации - атеропротективната функция на HDL е хетерогенна

1. Какви са **важните компоненти** на HDL -функцията

1.1. HDL медира макрофагиалния **ОХТ**

1.2. има **директен ендотелен протективен ефект**

### **2. Механизми водещи до дисфункция**

### **3. Измерване на HDL -функцията**

1.1. функционални тестове

1.2. серумни маркери

1.3. стандартизиране и валидизиране на проспективни групи

### **4. Клинична важност**

1. За предикция на риска

2. Лекарствени ефекти

3. Нови терапевтични таргети

Има ли основания да се  
продължи .....

- 1. има много силни аргументи за стратегията на СЕТР-инхибиране**
- 2. Anacetrapib и Evacetrapib са качествено различни**
- 3. Силен клиничен ефект от първичните данни с Anacetrapib в DEFINE проучването**
- 4. Anacetrapib не модифицира пре-бета-НДЛ функционално**
- 5. Anacetrapib намалява средни и малки ЛДЛ-частици и от там ЛДЛ-НИВОТО**

# **ПОСЛАНИЕ ЗА ДОМА.....**

*Torcetrarib и Dalcetrarib увеличават HDL без да намаляват LDL в предклинични модели със зайци*

*Anasetrarib увеличава се капацитета на холестеролово извличане от периферните Ma*

*Anasetrarib увеличава пре-бета HDL при хамстери*

*Anasetrarib увеличава скоростта на ОХТ и излъчването с жлъчката и фекалите*

*Anasetrarib намалява възпалението - КАМ*

*При Anasetrarib няма данни да се образува дисфункционален HDL*



# ***ПРИЧИНИ ЗА НЕУСПЕХА***

**❖ ЛИПСВА ПРИЧИННА ВРЪЗКА?**

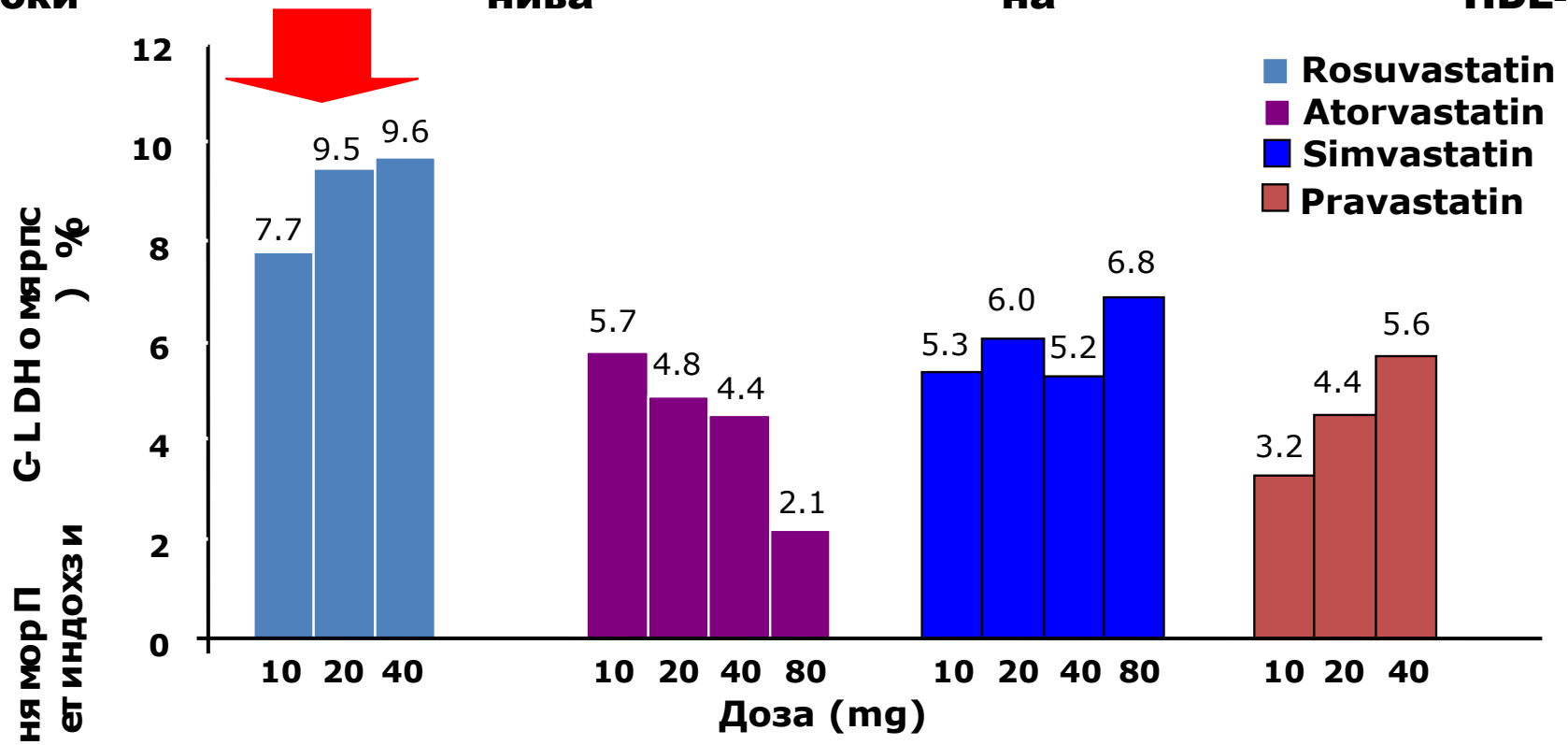
**❖ ТАРГЕТИРАНЕ НА ГРЕШНИЯ ПАЦИЕНТ?**

**❖ ИЗПОЛЗВАНЕ НА ГРЕШНИЯ БИОМАРКЕР?**

**❖ ИЗПОЛЗВАНЕ НА ГРЕШНОТО ЛЕКАРСТВО?**

# Статини. Клиничен ефект въпреки скромното повишаване на HDL-C

- HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици) повишаване на HDL-C нива от средно около 5% до 10%, но клинични проучвания са показали, че те имат по-голямо въздействие върху на ИБС риска
- Във всяка от тези рандомизирани клинични крайна точка проучвания, пациенти с ниско ниво на HDL-C, които са получили статини са имали сърдечно-съдови проценти събития, сравними с тези на плацебо с по-високи нива на HDL-C.



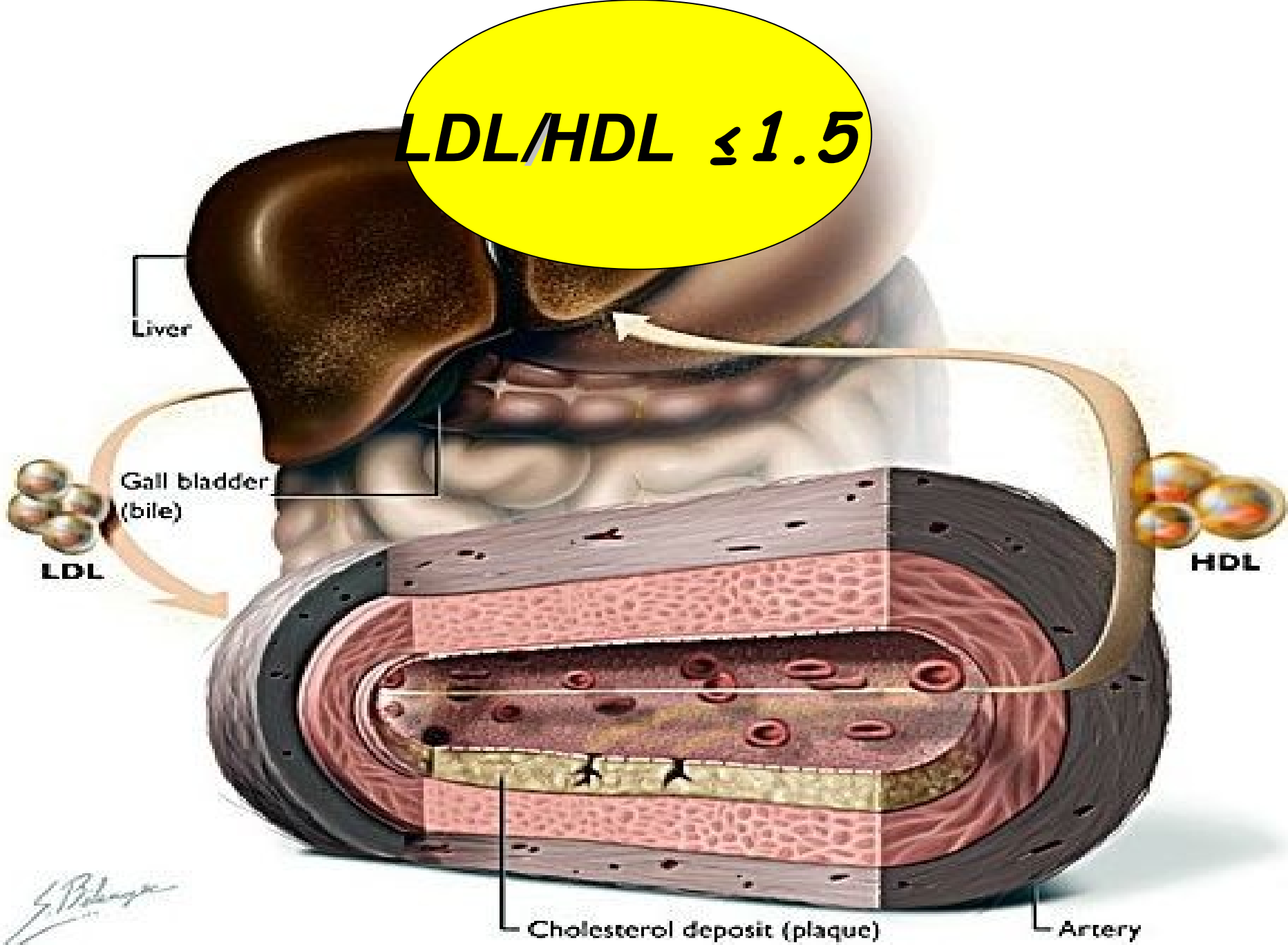
# HDL Ефект на статините

- Статините увеличават HDL, чрез намаление на богатите на триглицериди атерогенни липопротеини
- Активността на CETP се модулира в следствие
- При високи дози се наблюдава неблагоприятен ефект върху HDL, в частност при atorvastatin



Увеличението на нивата на HDL със статини е свързано с клинична полза. Изключение от това правило е atorvastatin

**LDL/HDL  $\leq 1.5$**



*E. P. Bohannon*



**НЕГАТИВНИТЕ КЛИНИЧНИ  
ПРОУЧВАНИЯ СА ДВИЖЕЩА  
СИЛА НА СЪВРЕМЕННАТА  
ПРЕДСТАВА ЗА  
ПАТОГЕНЕЗАТА НА  
АТЕРОСКЛЕРОЗАТА**