

В.А. Аладинский^{1,2}, Н.Г. Никифоров^{2,3}, В.А. Орехова^{2,3},
А.А. Мельниченко², В.П. Карагодин², И.А. Собенин^{2,4}, А.Н. Орехов^{2,4}

Прямая антиатеросклеротическая терапия: возможные подходы, результаты клинических исследований

¹ Московский Физико-технический институт (Государственный Университет),
141700, Московская область, г.Долгопрудный, Институтский пер., 9

² Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный Центр Сколково,
143025, Сколково, Московская область, Россия, ул. Новая, 100

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Российской академии медицинских наук, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8

В работе рассмотрены основные подходы к замедлению прогрессирования и регрессии атеросклероза. Описаны липидная и нелипидная терапии атеросклероза. Проанализированы результаты клинических исследований влияния антиатеросклеротических препаратов. Основным показателем являлась толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, измеренная методом ультрасонографии.

Ключевые слова: ангиотензин-конвертирующий фермент, антиатеросклеротическая терапия, атеросклероз, визуализация атеросклероза, кальциевые антагонисты, ЛВП-терапия, статины

V.A. Aladinsky^{1,2}, N.G. Nikiforov^{2,3}, V.A. Orekhova^{2,3},
A.A. Melnichenko², V.P. Karagodin², I.A. Sobenin^{2,4}, A.N. Orekhov^{2,4}

Direct antiatherosclerotic therapy: possible approaches, results of clinical trials

¹ Moscow Institute of Physics and Technology, 9, Institutskij per., Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russia

² Skolkovo Innovations Centre, Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, 143025, 100 Novaya Str., Moscow, Russia

³ Russian Cardiology Research Center, 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia

⁴ The Institute for General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

The paper discusses the main approaches to slowing the progression and epy regression of atherosclerosis. Lipid and non-lipid treatment of atherosclerosis described. The results of clinical studies of the effect of antiatherosclerotic agents are analyzed. The main indicator is the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries as measured by ultrasonography.

Key words: angiotensin-converting enzyme, antiatherosclerotic therapy, atherosclerosis, atherosclerosis imaging, calcium antagonists, HDL therapy, statins

Атеросклероз может оставаться бессимптомным в течение долгого времени. Сложно получить новое представление о процессе заболевания и невозможно оценить эффективность прямой антиатеросклеротической терапии без применения методов, определяющих ранние атеросклеротические изменения. Визуализированные испытания представляют единственный подход в разработке антиатеросклеротической терапии для тестирования эффективности препаратов.

Для корреспонденции: Никифоров Никита Геннадьевич, аспирант ФГБУ «РКНПЦ» Минздрава РФ.
E-mail: nikiforov.mipt@googlemail.com

Визуализация атеросклеротических изменений

Существуют многочисленные методы визуализации, используемые для оценки выраженности атеросклероза [59]. Традиционно преобладающей методикой, применяемой для оценки развития атеросклероза, являлась количественная коронарная ангиография. С помощью этого метода можно получить изображение поперечного разреза сосуда с контрастно выделенным просветом. Эта методика крайне важна в клинической практике, но с ее помощью нельзя получить полезную информацию на ранних стадиях утолщения артериальной стенки до образования атеросклеротической бляшки. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) — инвазивный метод визуализации стенки

и просвета артерии, используемый для идентификации регрессии атеросклероза. Толщина слоя интима-медиа сонной артерии может быть измерена неинвазивно. Этот метод был опробован в гистологических и эпидемиологических исследованиях [67]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сонных артерий также позволяет неинвазивно визуализировать стенку и просвет сосуда без подвергания пациента радиации, хотя с меньшим разрешением изображения, чем при использовании ВСУЗИ. С помощью МРТ можно получить информацию о структуре атеросклеротического поражения. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет оценить уровень поглощения ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы клетками в стенке сосуда, используя компьютерную томографию. По поглощению ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы можно судить о метаболической активности клеток и воспалении в артериальной стенке [2].

Толщина слоя интима-медиа сонной артерии

Атеросклероз поражает большую часть кровяного русла, и неинвазивная визуализация поверхностных артерий при помощи ультразвука рассматривается, как косвенный показатель развития атеросклероза во многих исследованиях. Экстракоронарные атеросклеротические бляшки могут быть быстро и безопасно определены в сонных и бедренных артериях, брюшной аорте. Экстракоронарное атеросклеротическое поражение коррелирует с большим числом стандартных факторов риска и, что важнее, с большим сердечным риском [54]. Атеросклероз сонной артерии наиболее коррелировал с коронарной болезнью сердца [15, 26, 27, 42]. Ультрасонография периферических артерий рассматривается как чувствительный метод обнаружения раннего атеросклероза и может быть полезна при оценке эффективности терапии. Толщина слоя интима-медиа (ТИМ) артериальной стенки — самое раннее анатомическое изменение в развитии атеросклероза, которое можно обнаружить. В-режим ультрасонографии с высоким разрешением широко используется для неинвазивной количественной оценки ТИМ сонной артерии в доклинических стадиях атеросклероза [17]. Предполагается, что ТИМ сонной артерии является маркером атеросклероза [5, 8, 12, 15, 27, 31, 44, 52]. Таким образом, ультразвуковое исследование ТИМ сонных артерий — достаточно информативный метод для наблюдения динамики развития атеросклероза в процессе длительного лечения.

Для сравнения эффективности различных антиатеросклеротических препаратов, выбрано исследование ТИМ сонных артерий методом ультрасонографии. Результаты исследований проанализированы ниже.

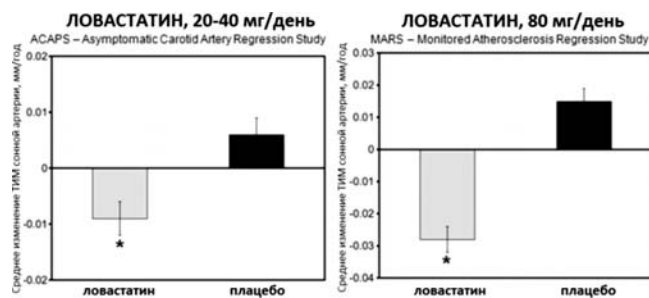


Рис. 1. Антиатеросклеротический эффект ловастатина.

Препараты, влияющие на метаболизм липопротеидов

Большинство исследований атеросклероза проводилось с препаратами, действующими на метаболизм липидов. Это объясняется тем, что единственной теорией, получившей клиническое подтверждение, является холестериновая гипотеза. Эта гипотеза была выдвинута Н.Н. Аничковым более ста лет назад. Изначально, гипотеза Аничкова обосновывалась высоким уровнем общего холестерина в крови. Современные теории содержат только некоторые аспекты этой гипотезы; в особенности, было показано, что атеросклероз связан не с общим уровнем холестерина, а с атерогенным холестерином ЛНП (липопротеиды низкой плотности) и антиатерогенным холестерином ЛВП (липопротеиды высокой плотности). Более того, обсуждается роль различных молекул, участвующих в метаболизме липопротеинов.

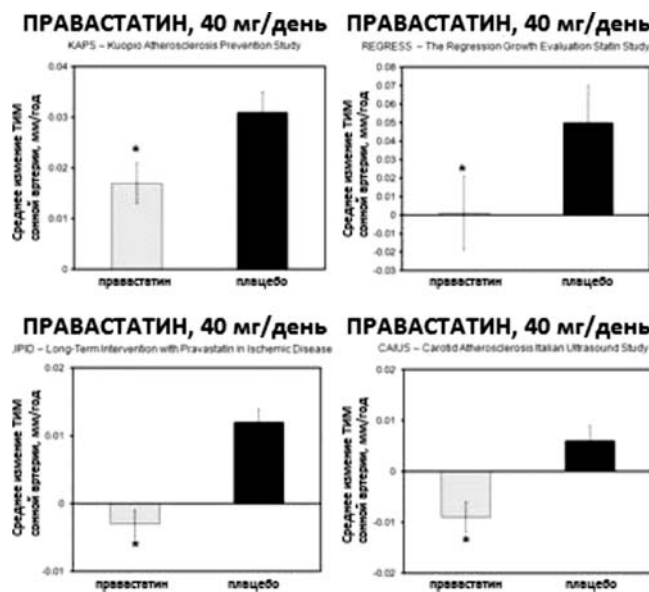


Рис. 2. Антиатеросклеротический эффект правастатина.

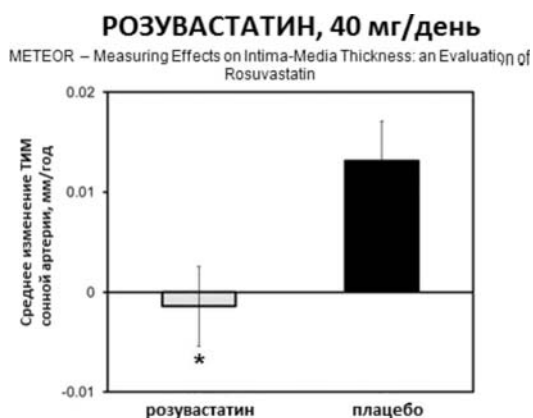


Рис. 3. Антиатеросклеротический эффект розувастатина.

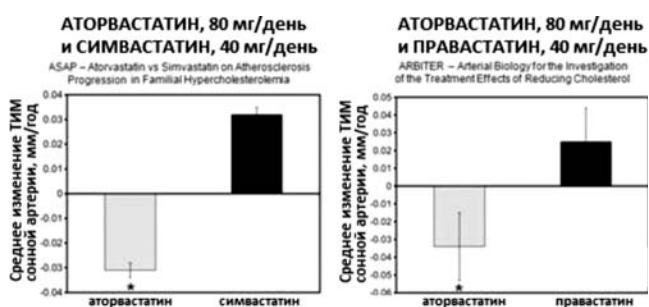


Рис. 4. Антиатеросклеротический эффект статинов.

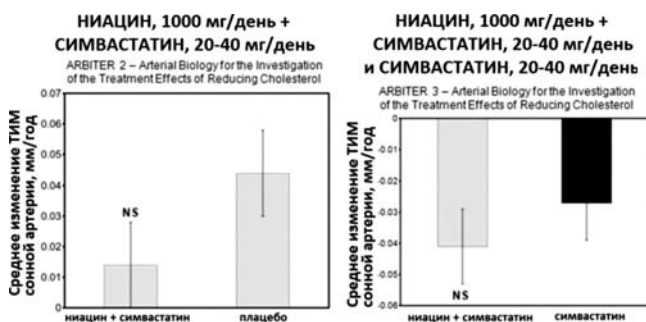


Рис. 5. Антиатеросклеротический эффект симвастатина в комбинации с ниацином.

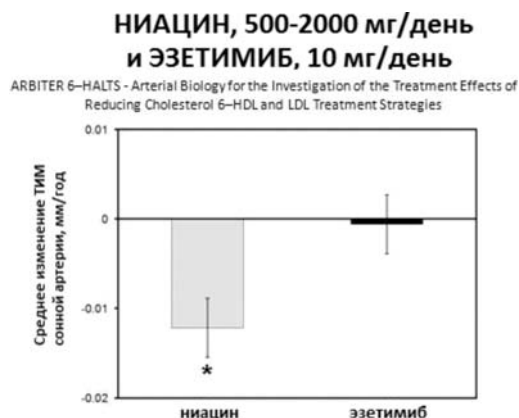


Рис. 6. Антиатеросклеротический эффект ниацина.

Статины были введены в клиническую практику, как препараты, снижающие синтез холестерина и уровень ЛНП. Необходимо отметить, что статины назначаются как липидопонижающие лекарства, но не антиатеросклеротические. В первых клинических исследованиях атеросклероза статины применялись как липидопонижающие агенты для проверки гипотезы, согласно которой, снижение уровня холестерина может вызвать регрессию атеросклероза. Хотя прямой корреляции с регрессией атеросклероза выявлено не было, эти исследования показали антиатеросклеротический эффект статинов. Позже, для объяснения нелипидных, антиатеросклеротических эффектов обсуждалась плеотропная активность статинов [4, 14, 20, 25, 29, 40, 58, 70].

Первым статином, который продемонстрировал антиатеросклеротический эффект, был ловастатин [50]. На рис. 1 показан антиатеросклеротический эффект ловастатина, полученный в двух исследованиях, ASCAR и MARS, с различными дозами ловастатина [38, 50]. Более высокая доза оказывает больший эффект (рис. 1).

Другой статин, правастатин, экстенсивно изучался в клинических испытаниях. Антигиперхолестеринемический эффект правастатина подобен эффекту ловастатина [41]. Однако антиатеросклеротический эффект отсутствовал при приеме доз 20—40 мг в день, как в исследовании PLACII [52], так и в KAPS, REGRESS, LIPID, CAIUS [3, 21, 53, 65]. На рис. 2 видно, что в двух исследованиях (KAPS, REGRESS) правастатин только замедлил развитие атеросклероза, но не способствовал регрессии, а в двух других исследованиях (LIPID, CAIUS) вызвал умеренную регрессию атеросклероза.

У одного из наиболее новых статинов, розувастатина, была выявлена антиатеросклеротическая активность [18]. Было показано, что розувастатин предотвращает прогрессирование атеросклероза (рис. 3).

Также проводились сравнительные исследования антиатеросклеротической эффективности и других статинов [56, 61]. Аторвастатин сравнивался с симвастатином и правастатином. На рис. 4 видно, что аторвастатин более эффективен.

Статины также применялись в комбинации с ЛВП-повышающим агентом, никотиновой кислотой [62, 63, 64]. Комбинация симвастатина с ниацином не индуцировала регрессию атеросклероза и не обладала статистически значимым антиатеросклеротическим эффектом по сравнению с плацебо (рис. 5). Такая комбинация не оказывала более значительного эффекта на регрессию атеросклероза, чем симвастатин отдельно (рис. 5). Другое исследование показало, что использование пролонгированного ниацина вызывает значительную регрессию утолщения интима-медиа сонной артерии при комбинировании со статином (симвастатином или аторвастатином), а также что ниацин эффективнее эзетимиба (рис. 6).

ЛВП-терапия

На данный момент общепризнанно, что разработка лекарственных препаратов, повышающих уровень ЛВП, вероятно, является положительной тенденцией в развитии лечения атеросклероза. Эта гипотеза связана с Фрамингемским исследованием сердца, в котором содержание ЛВП в плазме обратно коррелировало с развитием сердечнососудистых заболеваний, независимо от уровня ЛНП [28]. Повышение уровня циркулирующих ЛВП представляется перспективной терапевтической направленностью.

ЛВП-повышающая терапия может включать введение ЛВП, ЛВП-подобных частиц или апоА-1 схожих пептидов, так же как и лечение ингибиторами белка переноса холестерина эфира (СЕТР). Однако, клинические испытания с апоА-1 Milano/фосфолипид комплексами (ЕТС-206) [43], комплексом нативного апоА-1 и фосфатидилхолина (СЛ-111) [60], делипидированными ЛВП [68] не выявили статистически значимого антиатеросклеротического эффекта по сравнению с плацебо.

Другой подход к повышению уровня ЛВП холестерина — это ингибирование СЕТР. СЕТР осуществляет перенос эфиров холестерина от ЛВП к апоВ-содержащим ЛНП и ЛОНП (липопротеиды очень низкой плотности). Теоретическое обоснование ингибирования СЕТР основывается на том, что ЛВП холестерин в ЛВП фракциях не способен вызывать атеросклероз. С другой стороны, ЛНП доставляют холестерин во все ткани, включая стенки сосудов, и избыточный холестерин в ЛНП фракции является причинным фактором атеросклероза. До настоящего времени, все попытки показать антиатеросклеротический эффект ингибирования СЕТР оказались безуспешными, потому что все известные клинические исследования, связанные с ингибированием СЕТР, были по разным причинам преждевременно остановлены.

Нелипидная антиатеросклеротическая терапия

Кальциевые антагонисты

Одним из стимулов продолжать исследования влияния кальциевых антагонистов на развитие атеросклероза были данные, полученные на животных, о антиатеросклеротической эффективности кальциевых антагонистов [11, 69]. Однако первые испытания кальциевых антагонистов на людях не были успешными [9, 71]. У больных артериальной гипертензией ни исрадипин, ни верапамил не индуцировали регрессию атеросклероза; ни один из этих препаратов значительно не отличался от диуретиков, применяемых в качестве контрольных препаратов (рис. 7).

Единственное успешное исследование с нифедипином [55] продемонстрировало регрессию атеросклероза у больных артериальной гипертензией и значительное различие между лечением нифедипином и диуретиками, которые использовались как контрольный препарат (рис. 8).

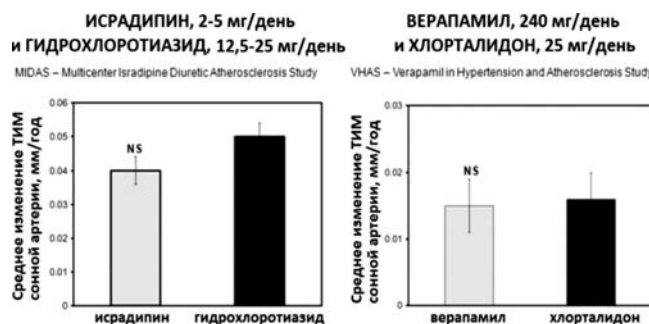


Рис. 7. Антиатеросклеротический эффект кальциевых антагонистов.

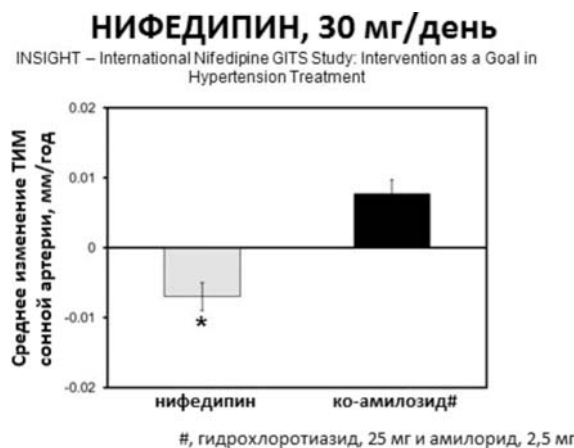


Рис. 8. Антиатеросклеротический эффект нифедипина.

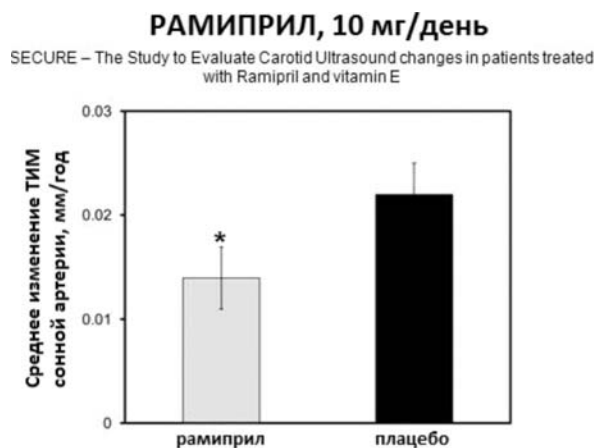


Рис. 9. Антиатеросклеротический эффект рамиприла.

*Ингибирование
ангиотензин-конвертирующего фермента*

Экспериментальные и эпидемиологические данные наводят на мысль, что активация ренин-ангиотензин-альдостерон системы играет важную роль в атерогенезе, а также может быть полезно длительное ингибирование ангиотензин-конвертирующего фермента [36]. В самом деле, длительное лечение рамиприлом (ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента) дало положительный результат в замедлении прогрессирования атеросклероза, по сравнению с плацебо (рис. 9) [37].

**Роль натуральных препаратов
в регрессии атеросклероза**

Развитие атеросклероза происходит в течение многих лет. Натуральные продукты могли бы стать альтернативой обычной медицине, не дающей должного результата при столь продолжительном лечении. Было показано, что накопление липидов сопровождается стимуляцией других проявлений атеросклероза на клеточном уровне, а именно синтезом внеклеточного матрикса и пролиферацией ГМК [46]. А значит, исследование эффекта экстракта чеснока на содержание внутриклеточных липидов связано с изучением механизмов антиатеросклеротических эффектов чеснока.

Алликор (чеснок)

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Мониторирование атеросклероза при снижении атерогенности» (МАСА) (ClinicalTrials.gov Identifier, NCT01734707). Целью данного исследования была оценка влияния Алликора на динамику изменения диффузного утолщения интима медиального слоя сонных артерий [45]. Прием препарата сопровождался снижением атерогенности сыворотки крови, низкий уровень которой в течение эксперимента поддерживался постоянным. У группы принимавшей алликор наблюдалась регрессия поражений и уменьшение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), в сравнение с плацебо-контролируемой группой. После 2-летней терапии наблюдалось значительное различие в сокращении ТИМ. При этом в группе плацебо средняя скорость увеличения ТИМ сонных артерий составила $0,015 \pm 0,008$ мм в год, при средней исходной ТИМ $0,931 \pm 0,009$ мм, а в основной группе изменения составили $-0,022 \pm 0,007$ мм в год, что существенно отличается от группы плацебо ($p=0,002$). Положительный эффект лечения Алликором был более выражен в течение первого года приема и составил $-0,028 \pm 0,008$ мм в первый год и $-0,016 \pm 0,007$ мм — во второй. Результаты данного эксперимента в основном совпадают с проведенным ранее исследованием Koscielny с соавторами [33]. После 4 лет лечения пре-

паратом Kwai (содержащем чеснок), рост атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях замедлился на 5—18%. В данном эксперименте было обнаружено, что размер атеромы при лечении чесноком уменьшился на 6—13% за 4 года. Однако в возрасте между 50 и 80 годами (когда наблюдался наибольший размер атеросклеротической бляшки) при терапии чесночным препаратом, размер бляшки оставался примерно постоянным [32]. Также уменьшение ТИМ, продемонстрированное в МАСА, сравнимо с наиболее успешными клиническими испытаниями других соединений [6, 7, 16, 30, 48, 53, 56, 70]. При этом в этих исследованиях использовались мощные липидснижающие агенты или антагонисты кальция, механизм действия которых связан со снижением уровня холестерина ЛНП, основным фактором риска для развития атеросклероза, а также гемодинамическим стрессом сосудистой стенки.

Прямое влияние чеснока на развитие атеросклероза обсуждалось в ряде работ [24, 33, 34, 49, 51]. Антиатеросклеротическое действие чеснока может быть обусловлено его способностью снижать уровень холестерина в крови [13, 51]. Этот эффект достигается путем ингибирования гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы) [66].

Было также изучено *in vitro* антиатеросклеротическое и антиатерогенное действие алликора. Клетки были выделены из очага атеросклеротического поражения и из непораженной интимы аорты человека. В культуре нормальных клеток было инициировано проявление атеросклероза (добавлением в нее атерогенной сыворотки больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом). Чеснок способствовал снижению уровня триглицеридов, свободного и этерифицированного холестерина в клетках, выделенных из пораженной интимы, и предупреждал вызванное атерогенной сывороткой накопление липидов в клетках, выделенных из здоровой интимы. Результат исследования показал прямое антиатеросклеротическое и антиатерогенное действие алликора.

Инфламинат (календула, бузина, фиалка)

Атеросклероз обладает элементами антисептического воспаления, соответственно роль воспалительных цитокинов в развитии атеросклероза играет не последнюю роль [1, 19, 35]. А значит, лекарства, обладающие противовоспалительным эффектом, могут быть использованы в качестве профилактики атеросклероза. Инфламинат был изучен в пилотном клиническом исследовании по протоколу, применявшемся в описанном ранее исследовании МАСА (ClinicalTrials.gov Identifier, NCT01723404). При сравнении группы принимавшей инфламинат с плацебо-контролируемой, было показано, что инфламинат способствует регрессии атеросклероза [45].

Каринат (продукт, богатый фитоэстрогенами)

Заместительная гормональная терапия у женщин, в качестве профилактики атеросклероза после менопаузы дала негативные результаты в ряде исследований: WHI, PEPI и HERS [10, 22, 23, 39, 47, 57]. Фитоэстрогены могли бы стать хорошей альтернативной заменой такому лечению. Проводился скрининг многих продуктов, богатых фитоэстрогенами. Большой антиатеросклеротический потенциал показали чеснок, экстракт виноградных косточек, листья зеленого чая и шишки хмеля. На основании данных продуктов была разработана биологически активная добавка «Каринат». Этот препарат продемонстрировал антиатерогенный эффект на клеточных моделях. Для оценки лечения Каринатом было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием женщин в пери- и постменопаузальном периоде (ClinicalTrials.gov, NCT01741974 и NCT01742000). Основным параметром была скорость изменений ТИМ за год, а вторичным — динамика протекания климактерического синдрома, это параметр учитывался только у перименопаузальных женщин. В результате данных исследований выяснилось, что скорость развития атеросклероза у женщин в постменопаузальный период крайне высока: увеличение ИМТ составило 13% в год, а рост бляшек 40% в год. В группе принимавшей Каринат средняя ТИМ не изменилась (статистически незначимое увеличение на 6 мкм в год, т.е. менее 1%). Тем не менее, было зафиксировано торможение роста бляшек (27% за год).

Использование фитоэстрогенного комплекса женщинами в период менопаузы полностью подавляет образование новых атеросклеротических поражений, а также в 1,5 раза замедляет развитие существующих бляшек [45].

Заключение

Таким образом, существуют теоретически и экспериментально обоснованные подходы к регрессии и предотвращению атеросклероза. Опираясь на результаты клинических испытаний, можно сделать вывод о возможности регрессии атеросклероза при использовании антиатеросклеротических препаратов. Показано, что статины — ловастатин, правастатин, розувастатин, аторвастатин — проявляют антиатеросклеротическую активность. Кальциевый антагонист нифедипин вызывает регрессию атеросклероза. Применение ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента рамиприла приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза. Рассмотрены антиатеросклеротический и антиатерогенный эффекты препаратов, основанных на экстрактах натуральных продуктов.

Список литературы

1. *Aidinian G., Weiswasser J.M., Arora S., Abularrahe C.J., Singh N., Sidawy A.N.* Carotid plaque morphologic characteristics // *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* — 2006. — 18(1). — P. 63–70.
2. *Arsenault B.J., Kritikou E.A., Tardif J.C.* Regression of atherosclerosis // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2012. — Aug. — 14(4). — P. 443–449.
3. *Baldassarre D., Veglia F., Gobbi C.* et al. Intima-media thickness after pravastatin stabilizes also in patients with moderate to no reduction in LDL-cholesterol levels: the carotid atherosclerosis Italian ultrasound study // *Atherosclerosis*. — 2000. — Aug. — 151 (2). — P. 575–583.
4. *Bellosta S., Bernini F., Ferri N.* et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors // *Atherosclerosis*. — 1998. — Apr. — 137. — Suppl. — S101-9.
5. *Blankenhorn D.H., Hodis H.N.* George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal // *Arterioscler. Thromb.* — 1994. — 14. — P. 177–192.
6. *Blankenhorn D.H., Selzer R.H., Crawford D.W.* et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound // *Circulation*. — 1993a. — 88(11). — P. 20–28.
7. *Blankenhorn D.H., Azen S.P., Krams D.M.* et al. MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) // *Ann. Intern. Med.* — 1993b. — 119(10). — P. 969–976.
8. *Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J.* et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study // *Circulation*. — 1997. — 96. — P. 1432–1437.
9. *Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A.* et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial // *JAMA*. — 1996. — Sep. 11. — 276(10). — P. 785–791.
10. *Burger H.G., MacLennan A.H., Huang K.E., Castelo-Branco C.* Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health // *Climacteric*. — 2012. — 15(3). — P. 281–287.
11. *Catapano A.L.* Calcium antagonists and atherosclerosis // *Experimental evidence* // *Eur. Heart J.* — 1997. — Jan. 18. — Suppl. A. — A80-6.
12. *Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R.* et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — 146. — P. 483–494.
13. *Chen Z.Y., Jiao R., Ma K.Y.* Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods // *J. Agric Food Chem.* — 2008. — 56(19). — P. 8761–8773.
14. *Comparato C., Altana C., Bellosta S.* et al. Clinically relevant pleiotropic effects of statins: drug properties or effects of profound cholesterol reduction? // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2001. — Oct. — 11(5). — P. 328–343.
15. *Craven T.E., Ryu J.E., Espeland M.A.* et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study // *Circulation*. — 1990. — 82. — P. 1230–1242.
16. *Crouse J.R. 3rd, Byington R.P., Bond M.G.* et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-??) // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — 75(7). — P. 455–459.
17. *Crouse J.R. 3rd, Craven T.E., Hagaman A.P., Bond M.G.* Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery // *Circulation*. — 1995. — 92. — P. 1141–1147.

18. **Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A.** et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // *JAMA*. — 2007. — Mar. 28. — 297 (12). — P. 1344–1353.
19. **Daugherty A., Webb N.R., Rateri D.L., King V.L.** Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage functions in atherogenesis // *J. Lipid Res.* — 2005. — 46(9). — P. 1812–1822.
20. **Davignon J.** Methods and endpoint issues in clinical development of lipid-acting agents with pleiotropic effects // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Apr. 23. — 81(8A). — 17F–24F.
21. **De Groot E., Jukema J.W., Montauban van Swijndregt A.D.** et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Jun. — 31 (7). — P. 1561–1567.
22. **De Villiers T.J., Stevenson J.C.** The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention // *Climacteric*. — 2012. — 15(3). — P. 263–266.
23. **Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J.** et al. Randomized phase 3 neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype — ACOSOG Z1031 // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — 29(17). — P. 2342–2349.
24. **El-Sayyad H.I., Abou-El-Naga A.M., Gadallah A.A., Bakr I.H.** Protective effects of *Allium sativum* against defects of hypercholesterolemia on pregnant rats and their offspring // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2010. — 3(2). — P. 152–163.
25. **Farmer J.A.** Pleiotropic effects of statins // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2000. — May. — 2(3). — P. 208–217.
26. **Geroulakos G., O’Gorman D.J., Kalodiki E.** et al. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease // *Eur. Heart J.* — 1994. — 15. — P. 781–785.
27. **Geroulakos G., O’Gorman D., Nicolaidis A.** et al. Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score // *J. Intern. Med.* — 1994. — 235. — P. 431–433.
28. **Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C.** et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study // *Am. J. Med.* — 1977. — May. — 62(5). — P. 707–714.
29. **Gotto Jr A.M. Jr, Farmer J.A.** Pleiotropic effects of statins: do they matter? // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — Aug. — 12(4). — P. 391–394.
30. **Hodis H.N.** Reversibility of atherosclerosis — evolving perspectives from two arterial imaging clinical trials: the cholesterol lowering atherosclerosis regression study and the monitored atherosclerosis regression study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — 25. — Suppl. 4. — S25–S31.
31. **Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L.** et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — 128. — P. 262–269.
32. **Koscielny J., Klussendorf D., Latza R.** et al. The anti-atherosclerotic effect of *Allium sativum* // *Atherosclerosis*. — 1999. — 144(1). — P. 237–249.
33. **Lavu M., Bhushan S., Lefer D.J.** Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2011. — 120(6). — P. 219–229.
34. **Lei Y.P., Liu C.T., Sheen L.Y.** et al. Diallyl disulfide and diallyl trisulfide protect endothelial nitric oxide synthase against damage by oxidized low-density lipoprotein // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2010. — 54. — Suppl. 1. — S42–S52.
35. **Libby P.** Inflammation and cardiovascular disease mechanisms // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — 83(2). — P. 456–460.
36. **Lonn E.M., Yusuf S., Jha P.** et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection // *Circulation*. — 1994. — 90. — P. 2056–2069.
37. **Lonn E., Yusuf S., Dzavik V.** et al. SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation*. — 2001. — Feb. 20. — 103(7). — P. 919–925.
38. **Mack W.J., Krauss R.M., Hodis H.N.** Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — May. — 16 (5). — P. 697–704.
39. **Masood D.E., Roach E.C., Beauregard K.G., Khalil R.A.** Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease // *Curr. Drug Metab.* — 2010. — 11(8). — P. 693–714.
40. **McFarlane S.I., Muniyappa R., Francisco R., Sowers J.R.** Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Apr. — 87(4). — P. 1451–1458.
41. **McTavish D., Sorkin E.M.** Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia // *Drugs*. — 1991. — Jul. — 42 (1). — P. 65–89.
42. **Mitchell J.R., Schwartz C.J.** Relationship between arterial disease at different sites // *Br. Med. J.* — 1962. — 1. — P. 1293–1301.
43. **Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M.** et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2003. — 290. — P. 2292–2300.
44. **O’Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A.** et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — 340. — P. 14–22.
45. **Orekhov A.N., Sobenin I.A., Korneev N.V.** et al. Anti-Atherosclerotic Therapy Based on Botanicals // *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* — 2012.
46. **Orekhov A.N., Tertov V.V., Pokrovsky S.N.** et al. Blood serum atherogenicity associated with coronary atherosclerosis. Evidence for non-lipid factor providing atherogenicity of low-density lipoproteins and an approach to its elimination // *Circ. Res.* — 1988a. — 62(3). — P. 421–429.
47. **Pellegrini C.N., Vittinghoff E., Lin F.** et al. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial // *Heart*. — 2009. — 95(9). — P. 704–708.
48. **Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D.** et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PRE-VENT Investigators // *Circulation*. — 2000. — 102(13). — P. 1503–1510.
49. **Prasad K.** Natural products in regression and slowing of progression of atherosclerosis // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2010. — 11(8). — P. 794–800.
50. **Probstfield J.L., Margitic S.E., Byington R.P.** et al. Results of the primary outcome measure and clinical events from the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Sep. 28. — 76 (9). — 47C–53C.
51. **Reinhart K.M., Talati R., White C.M., Coleman C.I.** The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis // *Nutr. Res. Rev.* — 2009. — 22(1). — P. 39–48.
52. **Salonen J.T., Salonen R.** Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression // *Circulation*. — 1993. — 87. — P. 1156–1165.

53. *Salonen R., Nyssonen K., Porkkala-Sarataho E., Salonen J.T.* The Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): effect of pravastatin treatment on lipids, oxidation resistance of lipoproteins, and atherosclerotic progression // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Sep. 28. — 76 (9). — 34C-39C.
54. *Simon A., Giral P., Levenson J.* Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men. Association with coronary risk profile // *Circulation.* — 1995. — 92. — P. 1414-1421.
55. *Simon A., Garipey J., Moyses D., Levenson J.* Differential effects of nifedipine and co-amiloride on the progression of early carotid wall changes // *Circulation.* — 2001. — Jun. 19. — 103(24). — P. 2949-2954.
56. *Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H.* et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial // *Lancet.* — 2001. — Feb. 24. — 357 (9256). — P. 577-581.
57. *Smith N.L., Wiley J.R., Legault C.* et al. Effect of progestogen and progestogen type on hemostasis measures in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Study // *Menopause.* — 2008. — 15(6). — P. 1145-1150.
58. *Takemoto M., Liao J.K.* Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Nov. — 21(11). — P. 1712-1719.
59. *Tardif J.C., Lesage F., Harel F.* et al. Imaging biomarkers in atherosclerosis trials // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2011. — 4. — P. 319-333.
60. *Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L.* et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2007. — 297. — P. 1675-1682.
61. *Taylor A.J., Kent S.M., Flaherty P.J.* et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness // *Circulation.* — 2002. — Oct. 15. — 106 (16). — P. 2055-2060.
62. *Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J.* et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins // *Circulation.* — 2004. — Dec. 7. — 110 (23). — P. 3512-357.
63. *Taylor A.J., Lee H.J., Sullenberger L.E.* The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3 // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — Nov. — 22 (11). — P. 2243-2250.
64. *Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J.* et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Nov. 26. — 361(22). — P. 2113-2122.
65. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Nov. 5. — 339 (19). — P. 1349-1357.
66. *Vidyashankar S., Sambaiah K., Srinivasan K.* Regression of preestablished cholesterol gallstones by dietary garlic and on- ion in experimental mice // *Metabolism.* — 2010. — 59. — P. 1402-1412.
67. *Verhamme P., Kerkhof F., Buyschaert I.* et al. Carotid intima-media thickness: more than a research tool? // *Acta Cardiol.* — 2010. — Feb. — 65(1). — P. 59-66.
68. *Waksman R., Torguson R., Kent K.M.* et al. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusions in patients with acute coronary syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — 55. — P. 2727-2735.
69. *Weinstein D.B., Heider J.G.* Antiatherogenic properties of calcium antagonists // State of the art // *Am. J. Med.* — 1989. — Apr. 17. — 86(4A). — P. 27-32.
70. *Werner N., Nickenig G., Laufs U.* Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors // *Basic Res. Cardiol.* — 2002. — Mar. — 97(2). — P. 105-116.
71. *Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palu C.* et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness // *J. Hypertens.* — 1998. — Nov. — 16(11). — P. 1667-1676.

Поступила 25.04.13

Сведения об авторах:

Аладинский Владимир Александрович, студент МФТИ

Карагодин Василий Петрович, канд. биол. наук, НИИ Институт атеросклероза, Инновационный Центр Сколково
Мельниченко Александра Александровна, канд. биол. наук, НИИ Институт атеросклероза, Инновационный Центр Сколково

Орехова Варвара Александровна, канд. мед. наук, НИИ Институт атеросклероза, Инновационный Центр Сколково
Орехов Александр Николаевич, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Собенин Игорь Александрович, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИОПП» РАМН, НИИ атеросклероза РАЕН