



## **КОРВАЗАН В ТЕРАПИИ СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ И КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**П.Г. Кравчун**  
**О.С. Шевченко**  
**Л.Т. Киричек**  
**М.А. Тучинская**  
**Н.В. Шумова**  
**Л.Г. Кононенко**  
**О.И. Шушляпин**

*Харьковский национальный  
медицинский университет*

*e-mail: oleg\_shu@rambler.ru*

В статье представлены данные по патогенетическому лечению корвазаном артериальной гипертензии (АГ), осложненной сердечной недостаточностью (СН), с сахарным диабетом. Препарат способствовал нормализации углеводного и липидного обмена, снижалась степень инсулинорезистентности с регрессией нарушенного ремоделирования и уменьшения проявлений СН, сопровождающейся снижением цитокининовой активности, альдостерона, мозгового натриуретического пептида, бета-эндорфинов с возрастанием брадикинина на фоне снижения показателей проявлений оксидативного стресса.

Ключевые слова: корвазан, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, цитокины, нейро-гуморальные факторы.

Преимущества применения корвазана (карведилола), как бета-адреноблокатора с одновременным альфа-блокирующим действием, как показали последние исследования, связан с широким спектром его фармакодинамических свойств – антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом, торможением пролиферации и миграции гладкомышечных клеток – факторами, сдерживающими прогрессирование атеросклеротического процесса с одновременным отсутствием неблагоприятных влияний на липидный обмен, предотвращающим эндотелиальную дисфункцию [2, 3].

На фоне развития сахарного диабета 2-го типа, ассоциирующего с такими факторами риска, как артериальная гипертензия, метаболических синдром, поражение почек, повышается риск развития такого осложнения как сердечная недостаточность, что требует выбора такого препарата, который обладал многосторонними фармакологическими свойствами и в то же время не обладал побочными эффектами.

В этих случаях применение корвазана как препарата снижавшего на 25% риск развития инфаркта миокарда и инсульта, уменьшавшего общий показатель смертности при сердечной недостаточности (многоцентровое исследование СОМЕТ).

Более того, было показано (по данным многоцентрового исследования GEMINI), что карведилол снижает инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2-го типа с уменьшением выраженности микроальбуминемии – предиктора, имеющего большое значение в отношении смертности от ИБС, что связано с антиоксидантной и бета-блокирующей его активностью корвазана.

По данным литературы карведилол (корвазан) при лечении сахарного диабета позитивно влияет на течение этого заболевания, связанного со снижением инсулинорезистентности, имеющим особое значение как препарата выбора при артериальной гипертензии, осложненной сердечной недостаточностью и при этом он хорошо переносится и характеризуется низкой вероятностью развития нежелательных побочных действий [5, 6].

Адекватная медикаментозная терапии с применением бета-адреноблокаторов – атенолола, метопролола – при СН показала её некоторую эффективность, но у больных на фоне сахарного диабета II типа развивались побочные эффекты в виде гипергликемии.

В настоящее время все шире стали использоваться новые бета-адренэргические блокаторы, обладающие дополнительными бета-блокирующими свойствами. Новый бета-адренэргический блокатор III поколения – корвазан, по своей структуре представляет комплекс бета-адренэргических и альфа-1-адренэргических блокирующих фармакологических эффектов, а также обладает кардио- и вазопротективным действи-

ем, антипролиферативными и антиоксидантными свойствами, показывает свою высокую эффективность при артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Препарат способен улучшать гемореологию и оказывать благоприятное влияние на обмен глюкозы.

В литературе отсутствуют исследования по использованию корвазана в комплексной терапии артериальной гипертонии, осложненной СН на фоне сахарного диабета 2-го типа, его влияние на ремоделирование, на клиническое течение заболевания, на параметры центральной и периферической гемодинамики, на нейрогормональный и иммуновоспалительный статус, на путях предотвращения инсулинорезистентности [7, 8].

Исследование US Carvedilol trial Program, 1996 показало, что при применении препарата – карведилол (кориол) происходит снижение на 65% смертности от всех причин сердечно-сосудистых заболеваний за среднее время наблюдения 6,7 месяца.

Основной принцип лечения корвазана и другими бета-блокаторами состоит в том, что необходимо начинать с низкой дозы и титровать её медленно (табл. 1).

Таблица 1

**Титрование корвазана в сравнении с метопрололом у больных АГ, осложненной СН при длительном наблюдении**

Бета-адреноблокатор	Первая доза (мг)	Фазы титрования (мг/день)	Целевая доза (мг/день)	Минимальный интервал между каждым увеличением дозы
Корвазан	3, 125 x 2 раза в день; курс – 2 недели	6,25 x 2 р.д./ 12,5 x 2 р.д./ 25 x 2 р.д.; курсы – 4, 6, 8 недель	25 мг 2 раза в день	2 недели
Метопролол	12,5 x 1 раз в день, курсом 1-у не- делю	25/50/100/200 1 раз в день; курсы–2, 3, 4, 5 недель	200 мг 1 раз в день	2 недели

При неосложненной артериальной АГ начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 25 мг один раз в сутки. При необходимости дозу постепенно увеличивают с интервалами не менее 2-х недель до высшей рекомендованной дозы 50 мг в сутки или разделенной на 2 приема.

В этой связи, важна оценка различных лекарственных схем с бета-блокаторами, в которую входит корвазан и применение целенаправленных терапевтических подходов лечения артериальной гипертонии и ИБС, осложненной СН, на фоне сахарного диабета II типа, что позволит определить критерии эффективности патогенетической терапии на основе учёта динамики иммуномодуляторов и нейрогормонов, как маркеров артериальной гипертонии, осложненной СН, до и после курсового её лечения.

**Цель исследования.** Улучшение диагностики и лечения больных артериальной гипертонией и ИБС, осложненной СН с инсулиннезависимым сахарным диабетом с изучением изменения структурно-функциональных особенностей изменений ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ и учета нарушений в нейрогормональном и иммуновоспалительном статусе.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 56 больных артериальной гипертонией (32 больных) и ИБС (24 больных), осложненных СН с верифицированными признаками компенсированного инсулиннезависимого сахарного диабета.

Возраст больных от 36-46 лет был у 13 больных, от 47-57 лет – у 21 больных и от 58-72 лет – у 22 больных.

Обследование включало клинико-лабораторные, инструментальные (эхокардиография, мониторинг АД и холтеровское мониторирование, велоэргометрия), рентгенологические исследования, которые проводились для верификации диагноза.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, концентрация альдостерона, брадикинина, бета-эндорфина и мозгового натрийуретического фактора (МНУФ) определяли иммуноферментным методом, липидный спектр крови – пероксидазным методом, исследование инсулина крови – радиоиммунологическим методом; опреде-

лялась инсулинорезистентность и проводился тест толерантности к глюкозе. Эффекты медикаментозной терапии оценивались при курсовой терапии по истечении 4-6 недель после проведенных исследований.

Изучение динамических особенностей окисления ЛП проводили с помощью медь-индуцированного окисления плазмы с одновременной оценкой липидного спектра крови у больных с диффузным и постинфарктным кардиосклерозом со стенокардией II-III функциональных классов (ФК).

Диагноз ИБС ставился на основании критериев ВОЗ, ФК определяли по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Больные получали нитраты, сердечные гликозиды, ИАПФ, сахароснижающие препараты, корвазан.

Липидный спектр крови определяли по показателям ОХС, ТГ и ХС ЛПВП ферментным методом на автоанализаторе «Мультискан» (Великобритания).

Готовность ЛП к окислению определяли по накоплению первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК) и вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) Анализ кинетики накопления МДА у здоровых и больных показал, что наиболее информативна динамика окисления после 24 часов инкубации с 20 мкМ сульфата меди. Накопление продуктов ПОЛ оценивали путем определения МДА, ДК и SH групп иммуноферментным методом.

Курс лечения составлял 4 – 6 – 8 недель в зависимости от тяжести основного заболевания (АГ), осложнения (СН) и сопутствующей патологии (СД II типа).

Учитывая специфику поражений миокарда и развития артериальной гипертензии, осложненной СН на фоне сахарного диабета II типа лечение корвазаном проводилось на фоне стандартной терапии вазодилататорами (изодинит динитрат), дигоксином, антигипертензивными препаратами (престариум – комби, норваск), мочегонными (фурасемид) и сахароснижающими средствами (амарил, диабетон, новонорм).

Распределение больных в зависимости от основного заболевания, осложнения и сопутствующей патологии представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Распределение больных АГ, СН и сахарным диабетом II типа в зависимости от стадий заболевания (ст.), функционального класса (ФК), степени тяжести СД II типа (ст. тяж.) и форм ИБС**

Ведущая патология Ст., ФК, ст. тяж.	АГ	СН	СД II типа	ИБС
I ст.	5			
II ст.	13			
III ст.	14			
I ФК		2		
II ФК		18		
III ФК		12		
Легкая степень тяжести			15	
Средняя степень тяжести			17	
Ишемическая кардиомиопатия (1-я группа)				10
Постинфарктный кардиосклероз (2-я группа)				14

**Результаты и обсуждение.** Сравнение показателей ремоделирования у больных АГ, осложненной СН, на фоне сахарного диабета II типа в зависимости от величин фракции выброса (ФВ) показали, что её снижение менее 40% приводило к ремоделированию ЛЖ, носившего дезадаптивный характер. Начальные изменения снижения показателей кардиогемодинамики были связаны с гипертрофией миокарда и при присоединении к ним высокого АД на сахарного диабета и выявленных дислиппротеиде-

мий приводило к ремоделированию ЛЖ с прогрессированием миокардиальной дисфункции у больных со II и III классом СН. Полученные данные дают возможность правильно оценивать состояние и прогноз заболевания, а наличие инсулиннезависимого сахарного диабета у больных с АГ и СН дают представление о зависимости поражения сердца от степени нарушенной ФВ и функционального класса (ФК) СН, что в целом дает основание к назначению правильной и своевременной комплексной терапии с позитивным влиянием как на гемодинамику, так и на нейрогормоны, цитокины и липидный спектр крови.

Сравнение показателей гемодинамики у больных АГ, осложненной II ФК СН с III ФК свидетельствовали о более тяжелом течении АГ, осложненной СН с проявлениями инсулиннезависимого сахарного диабета. При наличии сахарного диабета II типа у больных АГ, осложненной III ФК СН возрастали показатели ФНО-альфа и интерлейкин – 1 бета по сравнению с СН II ФК, что указывало на прогрессирование ремоделирования миокарда при наличии гипертрофии миокарда и дилатации ЛЖ у больных со снижением ФВ менее 40%.

У больных артериальной гипертонией, осложненной СН с сахарным диабетом II типа возрастной группы старше 70 лет, отмечено более выраженное нарушение гемодинамики и геометрии миокарда ЛЖ, увеличением его массы на фоне повышения ФНО-альфа и ИЛ-1 бета, что требовало снижение дозы корвазана, разделенных на два приема. При снижении АД дозу корвазана заметно уменьшали или увеличивали период не применения препарата до 3-4 недель.

У больных СН с сахарным диабетом II типа по данным ЭхоКГ развивались преимущественно варианты концентрической гипертрофии ремоделирования ЛЖ и эксцентрической гипертрофии.

Инсулинорезистентность при СН с сахарным диабетом II типа и дислипидемией и нарушение толерантности к глюкозе с наличием активного цитокининового и нейрогормонального статуса представляют единую цепь нарушения морфофункциональной структуры ЛЖ, приводя к прогрессированию СН.

СД II типа при артериальной гипертонии, осложненной СН, проходит несколько последовательных стадий, которые выявлены нами в форме «общей площади под инсулиновой кривой», когда показатели иммунореактивного инсулина после теста толерантности к глюкозе возвращали концентрацию инсулина к норме, характеризуя 1-ю компенсаторную стадию гиперинсулинемии. 2-я стадия субкомпенсированной гиперинсулинемии связана не только с повышением «общей площади под инсулиновой кривой», но и характеризуется повышением инсулина через 2 часа после нагрузки с глюкозой. 3-я декомпенсированная стадия гиперинсулинемии носит стойкий и постоянный характер, что характеризует серьезные нарушения в обмене глюкозы.

Уровни ФНО-альфа, ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и ИЛ-4 при II и III ФК СН были повышены. До лечения и после лечения корвазаном отмечалось достоверное снижение цитокинов у больных АГ, осложненной II ФК СН; в тоже время при АГ, осложненной III ФК СН с сахарным диабетом снижение про-и противовоспалительных цитокинов было ещё более достоверным (табл. 3).

У больных артериальной гипертонией, осложненной СН, создаются условия механической перегрузки миокарда и активация макрофагов, которые продуцируют и экскретируют ФНО-альфа и ИЛ-1 бета, что, в свою очередь, способствует гипертрофии миокарда ЛЖ с проявлением ряда кардиодепрессивных эффектов. Определенную роль играют нейрогормоны, которые вызывают морфологические изменения в миокарде и стимулируют цитокинез.

Так, альдостерон, мозговой натрийуретический пептид по разному способствуют развитию и прогрессированию АГ, осложненной СН, на фоне сахарного диабета II типа. Возрастание в крови указанных нейрогормонов вызывают систолическую дисфункцию, а интрамиокардиальный альдостерон, стимулирующий синтез коллагена и пролиферацию фибробластов в миокарде посредством активации локальных рецепторов минералокортикоидов, способствует ремоделированию ЛЖ.

Влияние нейроиммунотулирующей терапии на эхокардиографические показатели ремоделирования ЛЖ, уровни цитокинов, МНУП, альдостерона исследовались нами в зависимости от фракции выброса (ФВ меньше или больше 40%).

Таблица 3

**Показатели концентрации цитокинов (пг/мл) при артериальной гипертензии, осложненной СН различных функциональных классов (ФК), на фоне сахарного диабета до и после лечения корвазаном**

Цитокины	СН II ФК до лечения	СН II ФК после лечения	СН III ФК до лечения	СН III ФК после лечения
ФНО-альфа	76,5±4,1	63,5±4,5*	86,5±5,3	72,3±4,8*
ИЛ-1-бета	42,8±2,1	39,6±3,8*	58,7±3,4	59,8±3,5*
ИЛ – 6	48,2±2,8	47,2±3,8*	55,7±3,8	62,5±3,5*
ИЛ – 4	59,4±4,8	47,2± 4,6*	73,2±1,9	60,2±2,8*

Примечание: \* р по сравнению до- и после лечения (р меньше 0,05).

При лечении артериальной гипертензии, осложненной СН с сахарным диабетом II типа при ФВ больше 40% применение корвазана в сравнении с метопрололом в течении 4-6 недель, показало достоверное снижение альдостерона на 20%, МНУП – на 30%; отмечалось возрастание брадикинина и снижение бета – эндорфина (табл. 4).

Таблица 4

**Эффекты корвазана на бета-эндорфины и брадикинин (пг/мл) у больных АГ, осложненной сердечной недостаточностью с сахарным диабетом II типа**

Показатели	До лечения корвазаном	После лечения корвазаном
Бета-эндорфин	12,2±4,1	8,8± 3,3*
Брадикинин	15,8±2,4	19,8±3,4*

Примечание: \* р по сравнению до- и после лечения (р меньше 0,05).

У больных с ФВ меньше 40% не отмечалось существенной динамики морфофункциональных показателей при незначительном снижении цитокиновой активности, ХС ЛПНП и альдостерона, что считается следствием дезадаптивного ремоделирования и тяжести исходных поражений миокарда.

Приведенный нами клиничко-патолофизиологический анализ связи между окислительной устойчивостью ЛП и клиническими вариантами коронарного синдрома обосновывает патогенетическую целесообразность дополнительной антиоксидантной терапии ИБС: стенокардии, диффузного и постинфарктного кардиосклероза.

Таблица 5

**Изменение показателей липидного спектра крови у больных с ишемической кардиомиопатией (1-ая группа) и постинфарктным кардиосклерозом (2-ая группа) в динамике курсовой терапии корвазаном**

Показатели липидного спектра	1-я группа	2-я группа
ОХС, прирост в %	- 9,8±0,5	-13±0,7*
ЛПОНП, прирост в %	-3±0,05	2,9±0,03
ЛПНП, прирост в %	-12±0,7	22±0,4*
ЛПВП, прирост в %	+10±	+20±0,6*
ТГ, прирост в %	- 2,8±0,8	-40,7±

Примечание: \* р < 0,05.

Назначение корвазана больным с постинфарктным кардиосклерозом привело к достоверному снижению ОХС, ХС ЛПНП, достоверному увеличению ЛПВП (табл. 5).

Неселективный β- и альфа-адреноблокатор – корвазан позитивно влиял на липидный спектр крови. Механизм влияния на липидный обмен окончательно не установлен, но в некоторых исследованиях показано, что увеличение ЛПВП связано с подавлением им активности лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы [1, 4].

С целью влияния корвазана на процессы свободно-радикального окисления были изучены плазменные уровни ДК и МДА, позволяющие судить об активности и скорости процессов ПОЛ, а также определена активность антиоксидантной системы с помощью системы определения SH-групп.

В процессе проведенного лечения наблюдалось снижение ПОЛ во 2-й группе по сравнению с 1-й (контрольной). В процессе лечения карведилолом происходил достоверный ( $p < 0,05$ ) прирост SH-групп в сравнении с контрольной группой (табл. 6).

Таблица 6

**Содержание продуктов перекисного окисления липидов и SH-групп в динамике терапии корвазаном**

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
SH-группы	15±1,16	17,8±1,5*	15,7±1,6	19±0,8*
МДА, нмоль/мл	2,7±0,19	2,2±0,17*	2,7±0,12	2±0,19*
ДК, нмоль/мл	2±0,06	1,8±0,06*	2,03±0,06	1,6±0,08*

Применение: \*  $p < 0,05$ .

**Выводы.**

1. Целенаправленное применение корвазана в патогенетическом лечении артериальной гипертонии (АГ), осложненной СН, с сахарным диабетом, способствовало нормализации углеводного и липидного обмена, снижению степени инсулинорезистентности с регрессией нарушенного ремоделирования и уменьшению проявлений СН, сопровождающейся снижением цитокининовой активности, альдостерона МНУП, бета-эндорфинов и возрастанием брадикинина.

2. Корвазан является эффективным и безопасным препаратом при лечении сахарного диабета 2-го типа у больных АГ с сердечной недостаточностью. У больных, которые лечились метопрололом, были отмечены ряд побочных эффектов в виде брадикардии, снижения сердечного выброса, ухудшения атриовентрикулярной проводимости, что подтверждает результаты исследования US Carvedilol trial Program, 1996, в котором показано, что бета-блокаторы лучше всего применять для предотвращения усугубления СН, а их роль для устранения резкого прогрессирования СН ограничена; в тоже время преимущества корвазана состоят в том, что положительный эффект может проявляться уже через несколько дней, тогда как положительные эффекты бета-селективных блокаторов постепенно аккумулируются на протяжении недель – месяцев, ухудшая к тому же течение инсулинонезависимого сахарного диабета у больных с АГ, осложненной сердечной недостаточностью.

3. Про- и противовоспалительные цитокины и нейрогормоны, влияющие на дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и его ремоделирование, являются одним из важных биохимических механизмов, ответственным за развитие АГ, осложненной СН на фоне сахарного диабета II типа, тем самым определяя особенность проявлений и течения данного комплексного синдрома и, естественно, требуя новых подходов в его лечении, в частности, применения отечественного препарата – корвазана и выбора новых критериев оценки эффективности лечения и прогноза.

4. Выделен в симптомокомплексе ИБС «свободнорадикальный синдром» – маркер течения патологического атеросклеротического и вазоконстрикторного процесса и назначения на этой основе антиоксидантов в качестве дополнительной комплексной терапии и, в частности, корвазана. Корвазан позитивно влиял на липидный

спектр крови как фактор подавления им активности лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы. Антиоксидантные свойства корвазана по показателям ПОЛ – следствие прямых положительных эффектов данного препарата. Рекомендовано включение корвазана в комплексную терапию стенокардии и диффузного, в том числе и постинфарктного кардиосклероза на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.

### Литература

1. Волков В.И., Тучинская М.А., Серик С.А. Влияние карведилола на липидный спектр крови и процессы перекисного окисления липидов у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – 1. – С. 77-80.
2. Ждан В.М., Стародубцев С.Г., Іваницький І.В. Ефективність карведилолу в лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу // “Здоровя України”. Медицина 21-го століття. Междисциплінарні проблеми та результати дослідження. – 2006 – № 21 (154) – С. 61.
3. Ланкин В.З., Герасимова Е.Н., Касаткина Л.В. и др. Перекиси липидов и атеросклероз. Ферментативная детоксикация перекисей липидов в крови больных ИБС // Кардиология – 1979. – 6. – С. 71-76.
4. Мингазетдинова Л.Н., Максютова Л.Ф., Валеева Л.А. и др. Оценка влияния карведилола на показатели систоло-диастолической функции ЛЖ у больных, перенесших инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 4 (30). – С. 50-56.
5. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion // N. Engl. J. Med. – 1995. – 332. – P. 483-493.
6. Lomi J., Pulkki K., Naveri H. et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure // Eur. Heart J. – 1997. – 18. – P. 1620-1625.
7. Pool-Wilson, Swedberg K., Cleland J. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in pts with chronic heart failure in COMET: randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 7 – 13.
8. Segaline G., Musacchio N., Rocca A. et al. Prevalence on Unrecognized Silent Myocardial Ischemia and its Association with Atherosclerotic Risk Factors in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus // Amer. J. Cardiol. – 1997. – 79. – P 134-139.

## **CORVASAN IN THERAPY OF COMPLEX ENDOCRINE AND CARDIOLOGICAL PATHOLOGY: II TYPE DIABETES MELLITUS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE, COMPLICATED BY CARDIAC INSUFFICIENCY**

**P.G. Kravchun**  
**O.S. Shevchenko**  
**L.T. Kirichuk**  
**M.A. Tuchinskaya**  
**N.V. Shumova**  
**L.G. Kononenko**  
**O.I. Shushleapin**

In the article data of pathogenetic treatment with corvasan of high arterial blood pressure, complicated with cardiac insufficiency on the background of diabetes mellitus, is presented. Treatment led to normalization of carbohydrate and lipid metabolism, decreasing of insulin-resistance level with regression of broken remodelling of heart and diminishing of cardiac insufficiency. These changes were accompanied by decline of cytokines activity, aldosteron and beta-endorphines concentrations with growth of bradykinin level on a background of normalization of oxidative stress index.

Key words: corvasan, high blood pressure, cardiac insufficiency, diabetes mellitus, cytokines, neuro-humoral factors.

*Kharkov National  
 Medical University*

*e-mail: oleg\_shu@rambler.ru*