

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Аракелянц А.А. , Горохова С.Г.

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра семейной медицины

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время во всем мире насчитывается более 150 млн. больных диабетом, и каждые 10-15 лет число больных сахарным диабетом удваивается. Экспертная оценка распространенности сахарного диабета позволяет считать, что к 2010г. в мире будет насчитываться более 230 млн. больных сахарным диабетом, 80-90% которых составят больные диабетом 2 типа [1]. Социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с сосудистыми осложнениями, в числе которых — микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия) и макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), невропатии [1]. Наиболее частой причиной смерти больных сахарным диабетом является сердечно-сосудистая патология. Риск развития ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом возрастает более чем в 2 раза, а частота инфаркта миокарда в 3-5 раз выше, чем в общей популяции. При этом смертность больных сахарным диабетом 2 типа от ИБС и инфаркта миокарда в 2-4 раза превышает соответствующий показатель в общей популяции [2]. Помимо инфаркта миокарда, при сахарном диабете часто наблюдаются и другие изменения в сердечно-сосудистой системе: сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, тромбоз коронарных сосудов, артериальная гипертензия и атеросклероз [3, 4]. Так, по данным Фрамингемского исследования, риск развития сердечной недостаточности в 2,4 раза выше у мужчин и в 5,1 раза выше у женщин, страдающих диабетом [5]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 20% из всех больных с сердечной недостаточностью составляют больные сахарным диабетом, и они относятся к наиболее тяжелой группе больных с сердечной недостаточностью [6].

Как основную причину сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете традиционно рассматривают атеросклероз. Доказано, что сахарный диабет и атеросклероз представляют собой интегративно связанные заболевания с нарушенным метаболизмом липидного и углеводного обмена, сопровождающиеся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и снижением содержания ЛПВП [7].

Пусковым механизмом развития сосудистых осложнений при сахарном диабете является генетический дефект, определяющий дисфункцию эндотелия. Эндотелий является ключевой структурой, поддер-

живающей баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, тромборезистентность. Как показали исследования последних лет, дисфункция эндотелия во многом обусловлена нарушением синтеза и биологической активности основного вазодилатора, выделяемого клетками эндотелия — оксида азота (NO). Развитие атеросклеротического процесса сопряжено со снижением активности NO, обусловленным усиленным его разрушением [7]. При этом выявлен агент, разрушающий NO — анион супероксида, образование которого нарастает при гиперхолестеринемии, хронической гипергликемии. Взаимодействие супероксида и NO ведет к образованию радикала пероксинитрита — высокоактивной молекулы, способной повреждать мембраны клеток и участвовать в окислении ЛПНП [8-10].

Дисфункция эндотелия также включает в себя ускоренное слушивание эндотелия капилляров, ослабление межклеточных соединений, нарушение синтеза белков, а также нарушение экспрессии и образования гликопротеидов адгезии на эндотелиоцитах. Это способствует прикреплению моноцитов и лейкоцитов, а также их миграции через эндотелий. Кроме того, гипергликемия задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток путем усиления окислительных процессов и гликозилирования (гликооксидации). Неферментативное присоединение глюкозы к белкам изменяет структуру аполипопротеида В, который служит медиатором захвата липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рецепторами. В результате окисленные ЛПНП распознаются не классическими рецепторами к ЛПНП, а, так называемыми, рецепторами-мусорщиками на макрофагах [6]. Окисленные ЛПНП начинают интенсивно поглощаться макрофагами с превращением их в атерогенные “пенистые” клетки, которые составляют основной компонент жировых полос в ранней стадии атеросклероза [7, 11, 12]. Таким образом, воздействие гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через развитие генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и усиление окислительного стресса [12].

В последнее время большое внимание уделяют еще одному фактору патогенеза атеросклероза, который характерен именно для больных сахарным диабетом 2 типа. Это — абдоминальное ожирение. Различной степени выраженности, оно выявляется у подавляющего числа больных этой группы. Висцеральная жировая ткань, располагающаяся вокруг сальника и брыжейки, относительно резистентна к антили-

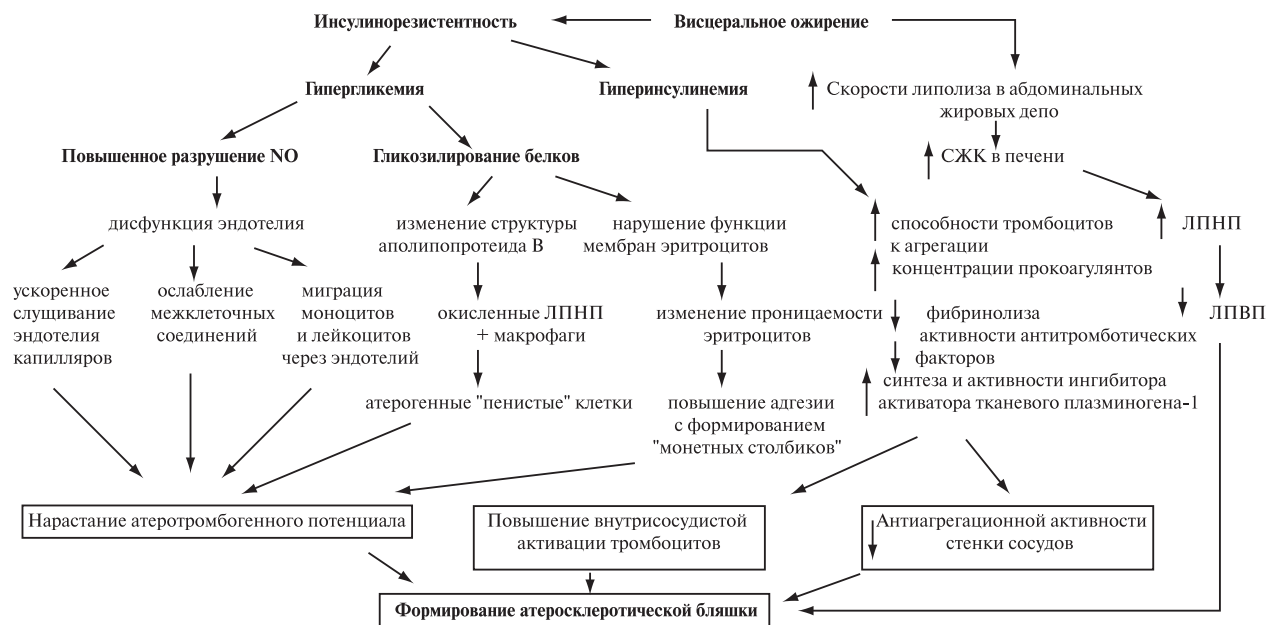


Рис. Схема патогенеза атеросклероза.

политическому действию инсулина, что объясняется меньшей плотностью рецепторов к инсулину на поверхности клеток жировой ткани брыжейки и сальника [13, 14]. Это приводит к значительному увеличению скорости липолиза в абдоминальных жировых депо, в результате чего в систему воротной вены поступает большое количество свободных жирных кислот, высвобождаемых в период липолиза, которые непосредственно поступают в печень и служат субстратом для синтеза повышенного количества липопротеинов и их чрезмерного поступления в эндотелиальные клетки, мышечные клетки, что ускоряет процесс развития атеросклероза [11, 13, 14]. Повышенный уровень жирных кислот в кровообращении способствует развитию инсулинорезистентности скелетной мускулатуры из-за конкуренции между глюкозой и свободными жирными кислотами в цикле глюкоза - жирные кислоты. Кроме того, повышенное содержание свободных жирных кислот подавляет очищение крови от инсулина печенью [6].

Воздействие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие атеросклероза в значительной степени обусловлено их влиянием на процессы свертывания крови. Под воздействием гиперинсулинемии увеличивается способность тромбоцитов к агрегации, повышаются концентрации прокоагулянтов, снижается фибринолиз, уменьшаются концентрация и активность антитромботических факторов, повышается синтез и активность ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 [15, 16]. Такая повышенная внутрисосудистая активация тромбоцитов и сниженная антиагрегационная активность стенки сосудов приводят к нарушению микроциркуляции и

способствуют формированию атеросклеротической бляшки [13, 17]. "Пенистые" клетки, выделяя факторы, обладающие проатерогенной, провоспалительной и протромбогенной активностью, способствуют активации энзимов деградации [12], приводя к образованию нестабильной, склонной к разрывам, атеросклеротической бляшки, так называемой, "бляшки-убийцы". Повышенное содержание "бляшек-убийц" весьма характерно для больных сахарным диабетом 2 типа [12]. Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, приводя к появлению диффузного повреждения эндотелия, формированию дислипидемии и окислительному стрессу, вызывая многоступенчатые нарушения в процессах коагуляции и фибринолиза, приводят к возникновению атеросклеротических бляшек, клеточная и интерстициальная структура которых способствует разрывам ее фиброзной капсулы [12, 18]. Как следствие — развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов [12, 19]. Известно, что именно разрыв и кровоизлияние в бляшку с образованием тромбоза провоцируют внезапную смерть или формирование клинической картины острого коронарного синдрома [11, 12]. Подобные разрывы встречаются в 3 раза чаще у больных сахарным диабетом 2 типа, чем у лиц без диабета [12].

Несмотря на безусловную важность атеросклероза в генезе поражения сердца, в ряде экспериментальных и клинических исследований установлено, что у больных сахарным диабетом нарушения функции миокарда выявляются и при его отсутствии. Поражение сердца, независимое от атеросклеротического

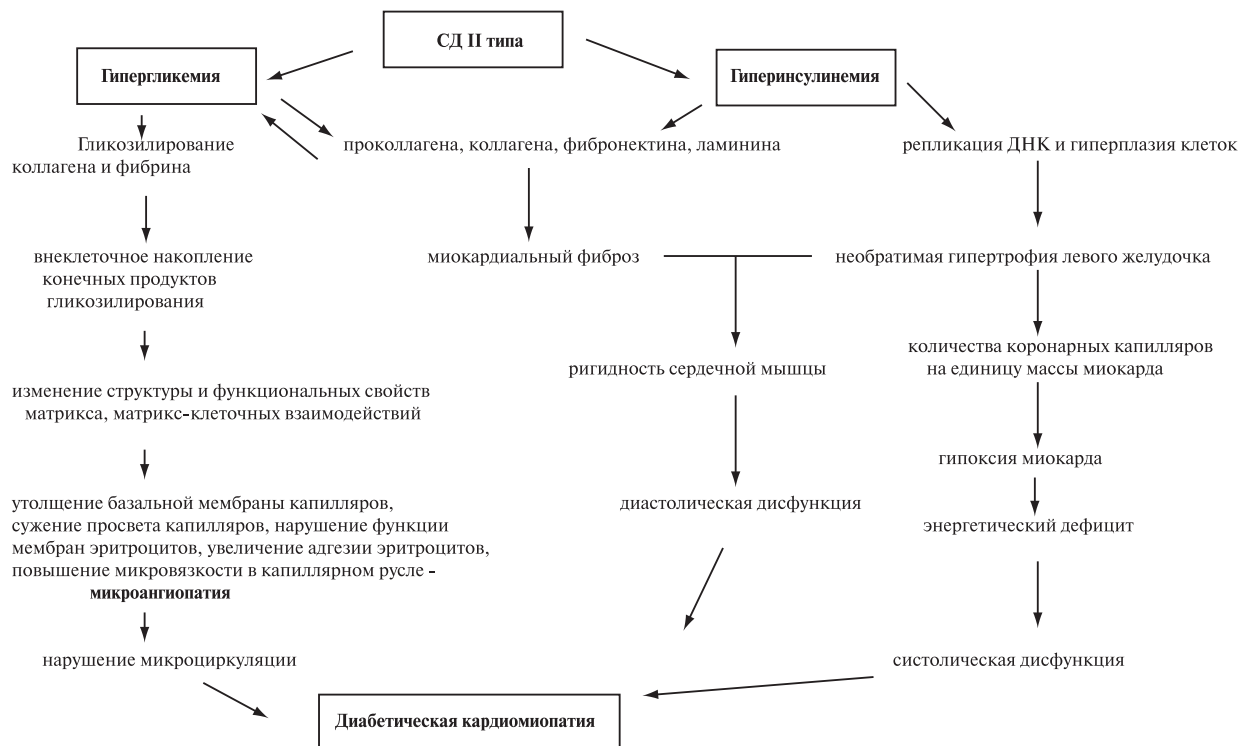


Рис. 2. Схема патологических процессов в сердце при сахарном диабете.

поражения коронарных сосудов, получило название диабетической кардиопатии [1, 3]

Патофизиологически, диабетическая кардиопатия представляет собой изменения сосудов сердца в виде микроангиопатий, что сопровождается нарушениями микроциркуляции с морфологическими и функциональными изменениями миокарда. Кроме поражения сосудов, предполагается определенный вклад в формирование диабетической кардиопатии неврогенной дисрегуляции сердца в связи с диабетической вегетоневропатией [20].

Основными механизмами в развитии микроангиопатий являются генетические дефекты сосудистой стенки и диабетические нарушения обмена веществ. Известно, что хроническая гипергликемия ответственна за развитие процессов выраженного гликозилирования белков, что приводит к образованию необратимых в химических реакциях веществ, получивших название конечных продуктов гликозилирования [21, 22]. Гликозилирование коллагена в базальных мембранах нарушает функцию капилляров, сопровождается их утолщением и сужением просвета [3]. Гликозилированию подвергаются и основные компоненты свертывающей системы крови, вследствие чего нарастает тромбогенный потенциал. В результате гликозилирования коллагена нарушается функция мембран эритроцитов, изменяется их проницаемость, увеличивается адгезия, усиливается микровязкость и образование «монетных столбиков» [23]. Присоединение глюкозы к фибрину угнетает его дег-

радацию, способствует накоплению продуктов деградации в различных тканях у больных СД [3]. Внеклеточное накопление конечных продуктов гликозилирования изменяет структуру и функциональные свойства матрикса, матрикс-клеточных взаимодействий. Гликозилирование протеинов вызывает их структурные и функциональные изменения, которые, с одной стороны, касаются нарушений в сосудистой стенке и прилежащих тканях, с другой стороны, — изменяется структура самой мембраны: она утолщается, уменьшается ее эластичность. Эти поражения, в свою очередь, сопровождаются изменением тонуса и структуры сосудов микроциркуляторного русла, нарушением реологических свойств крови, снижением кислородного баланса тканей, расстройствами сосудистой проницаемости и резистентности. Таким образом, неферментативное гликозилирование является важным звеном в патогенетической цепи процессов, ведущих к развитию микроангиопатий.

Морфологически диабетическая кардиопатия характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов и миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков [1, 20]. Повышенный уровень как инсулина, так и глюкозы способствуют увеличению проколлагена, коллагена, фибронектина, ламинина [24]. Инсулин вызывает репликацию ДНК, а, значит, необратимую гипертрофию левого желудочка. Представляется, что влияние инсулина на процессы роста и ре-

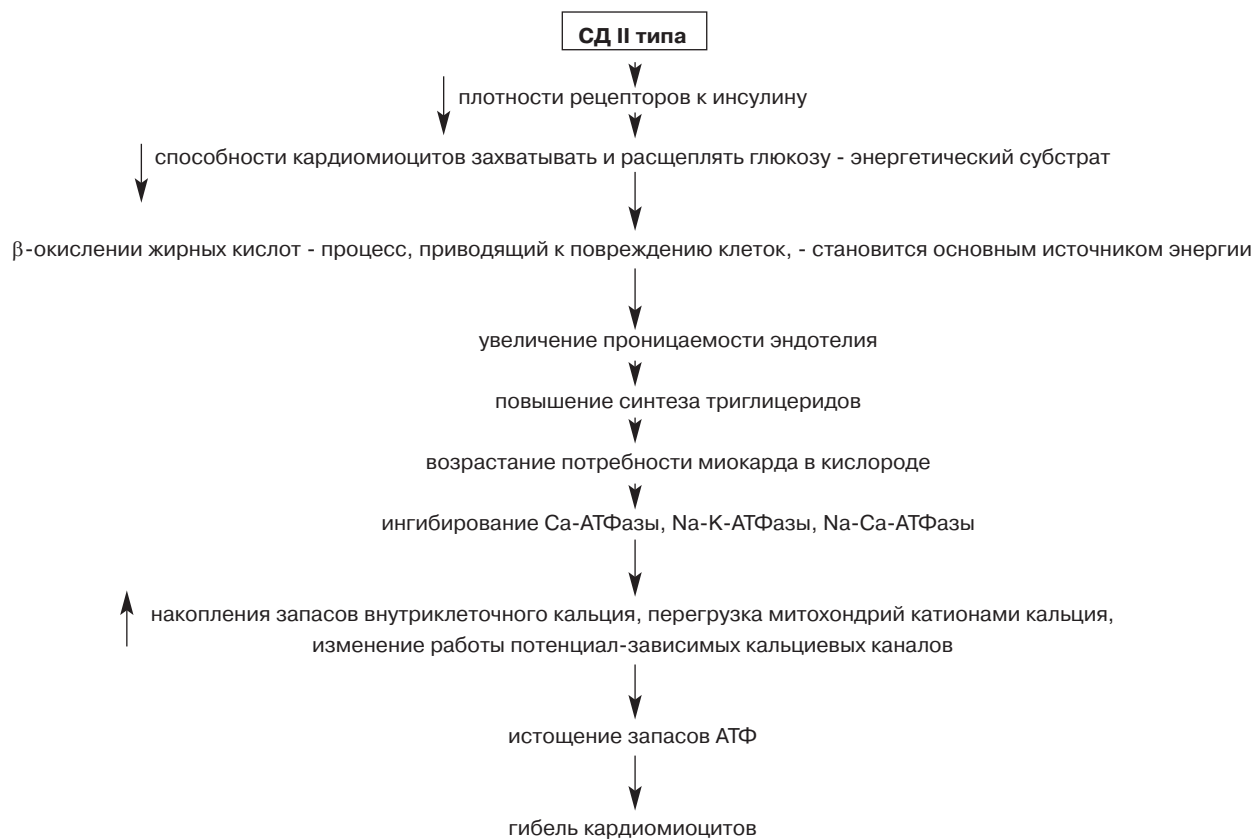


Рис. 3. Нарушение метаболизма в сердечной мышце при СД II типа.

моделирования в сердечно-сосудистой системе осуществляется как через прямое активирование рецепторов инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и стимуляцию синтеза ИФР-1 в гладкомышечных клетках сосудов и в сердце [25, 26], так и опосредованно — через активацию симпатической нервной системы. Инсулин и ИФР-1 структурно сходны, к ним имеются общие рецепторы. Известно, что инсулин не образуется в ткани сердечно-сосудистой системы, и поэтому должен пройти сквозь эндотелий прежде, чем подействовать, ИФР-1 синтезируется самими этими клетками, и поэтому он с большей вероятностью действует посредством аутокринного / паракринного механизма [6, 25, 26]. Таким образом, усиленная экспрессия и синтез ИФР-1 играют важную роль в гиперплазии мезангия и гипертрофии левого желудочка [24, 27, 28].

Повышенное содержание коллагена в сердечной мышце, а также гипертрофия левого желудочка приводят к потере эластичности и появлению “жесткости” или ригидности сердечной мышцы. Повышается диастолическое давление и уменьшается ударный объем, что отражается на способности миокарда полноценно расслабляться и наполняться кровью во время диастолы. Именно дезорганизация мышечных волокон гипертрофированного миокарда влечет за собой нарушение диастолического расслабления. Кроме того, несбалансированный рост миофибрилл при

гипертрофии миокарда у больных СД 2 типа сопровождается отставанием роста числа артериол и капилляров. В результате число коронарных капилляров на единицу массы миокарда уменьшается. При гипертрофии миокарда на фоне снижения общего числа коронарных капилляров происходит увеличение диффузионной дистанции кислорода и, соответственно, возникает гипоксия миокарда [3,29]. Ограничения транспортно-трофического обеспечения клеток миокарда приводят к их энергетическому дефициту. Исследования, проведенные с использованием электронной микроскопии, демонстрируют значительные ультраструктурные изменения в сердечной мышце при сахарном диабете. Наиболее типичными являются изменения структур, обеспечивающих основную функцию — сокращение [30]. По данным Е.И.Соколова, при морфологическом исследовании образцов, полученных от больных сахарным диабетом, обращали на себя внимание лизис миофибрилл, изменение саркоплазматического ретикула [31], а также резкое уменьшение размеров митохондрий при увеличении их числа и электронной плотности матрикса, их разобщенность, чрезвычайный полиморфизм [32]. Можно сделать предположение, что, так называемый, микромитохондриоз является морфологическим эквивалентом снижения уровня энергетического метаболизма кардиомиоцитов. Этот тезис подтверждается рядом эксперимен-

тальных исследований, в которых зарегистрировано биохимически снижение дыхательной активности митохондрий, а также синтеза макроэргических соединений при сахарном диабете [3,32]. Все это не может не отразиться на работе саркоплазматического ретикулума и сократительной способности кардиомиоцитов. Нарушение компенсаторно-приспособительных механизмов в кардиомиоцитах в сочетании с энергетическим дефицитом и ускоренным износом органелл создают благоприятную почву для развития и прогрессирования ишемии миокарда [32]. Неадекватное транспортно-трофическое обеспечение тканей миокарда, регенераторная недостаточность сократительных клеток истощают адаптационные возможности, создавая условия для развития сердечной недостаточности [33]. Таким образом, при сахарном диабете нарушаются не только процессы расслабления, но и сокращения.

Необходимо также остановиться на нарушении метаболизма в сердечной мышце. В нормальных условиях энергия, необходимая для деятельности сердца, образуется в результате окисления липидов, и лишь 20-40% необходимой энергии является следствием метаболизма субстратов углеводного обмена [3]. Однако окисление глюкозы играет важную роль в поддержании функциональной активности кардиомиоцитов: 1) образующаяся в процессе гликолиза АТФ используется преимущественно для обеспечения активного ионного транспорта; по этой причине снижение скорости гликолиза и возникающий при этом дефицит АТФ приводят к повреждению мембранных структур клетки; 2) эффективная работа пируватдегидрогеназного комплекса препятствует накоплению в клетке продуктов гидролиза (в первую очередь — молочной кислоты, вызывающей лактацидоз); 3) для окисления жирных кислот требуется больше кислорода, чем для окисления глюкозы [34]. При сахарном диабете 2 типа снижается способность кардиомиоцитов захватывать и расщеплять глюкозу, что может быть следствием уменьшения количества рецепторов к инсулину [2]. В результате, основным источником энергии в клетках миокарда становится бета-окисление жирных кислот — процесс, приводящий к повреждению клеток. Избыток свободных жирных кислот приводит к развитию таких нежелательных электрофизиологических, биохимических и механических эффектов, как повышение проницаемости эндотелия, усиление синтеза триглицеридов в тканях, повышение потребности миокарда в кислороде, ингибирование активности важнейших ферментативных систем: Са-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, Na,K-АТФ-азы, Na/Ca-обмена, снижение концентрации АТФ в миокарде, изменение работы потенциал-зависимых кальциевых каналов, повышение риска возникновения аритмий [35]. Пе-

речисленные эффекты приводят к увеличению накопления запасов внутриклеточного кальция, нарушению общей Са-реактивности кардиомиоцитов, перегрузке митохондрий катионами кальция, приводящей к истощению клеточных запасов АТФ, сократительной недостаточности и, наконец, гибели клеток с развитием дисфункции миокарда [2, 36] (рис. 3).

Как было сказано ранее, диабетическое сердце формируется не только вследствие микрососудистого поражения, но и изменений нервной регуляции сердца. Наличие автономной кардиальной диабетической невропатии резко ухудшает возможность выживания больных диабетом [2].

В норме функция сердца в основном находится под контролем парасимпатической нервной системы, тогда как в периоды, когда требуется мобилизация энергии (стрессовые ситуации), функция контролируется соответствующим тонусом симпатической нервной системы. Известно, что инсулин повышает активность симпатической нервной системы, что подтверждено дозо-зависимым увеличением концентрации норадреналина в плазме [37]. Повышение тонуса симпатической нервной системы приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови, что, по принципу обратной регуляции, снижает количество бета-адренорецепторов и их аффинность, способствуя развитию дефектов в образовании цАМФ в рецепторе с последующим снижением адренергического влияния на миокард [2]. Кроме того, повышенные концентрации катехоламинов вызывают увеличение активности ферментов, участвующих в их окислении, и таким образом способствуют избыточному образованию свободных радикалов и адренохромов, которые повреждают кардиомиоциты. При этом не следует забывать о нарушениях микроциркуляции, обусловленных гормонально-метаболическими нарушениями [37-39]. Микроангиопатии, являющиеся причиной нарушения микроциркуляции, занимают ведущее место в патогенезе диабетической невропатии. Патологическое изменение обмена липидов ведет к нарушению синтеза миелина, а накопление продуктов полиольного пути обмена глюкозы — к развитию окислительного стресса, снижению уровня эндоневрального кровотока, гипоксии нервов и снижению микроциркуляции в *vasa nervorum* [20,40,41].

Таким образом, в развитии поражения сердца при сахарном диабете участвуют несколько патогенетических механизмов, основными из которых являются макроангиопатия (атеросклероз коронарных сосудов) [12], нарушение метаболизма сердечной мышцы, а также диффузный, генерализованный патологический процесс, поражающий всю систему микроциркуляции — диабетическая микроангиопатия [42]. Ишемия миокарда, грубые нарушения ме-

таболизма кардиомиоцитов, преобладание анаэробного обмена в сочетании с гипокалиемией миокарда сопровождаются значительным снижением энергообразования, способствуют развитию гипоксии миокарда, нарушению расслабления гипертрофированной сердечной мышцы и процессов сокращения [35]. Раннее и прогрессирующее развитие атеросклеротического процесса у больных сахарным диабетом, вне зависимости от половой принадлежности, приводит к возникновению ишемической болезни сердца, тяжелое течение которой сопряжено с высоким риском развития внезапной смерти, обусловленным электрической нестабильностью и дисфункцией миокарда, гипертрофией левого желудочка, нарушением вегетативных регуляций с преобладанием тонуса симпатической нервной системы, снижением вариабельности синусового ритма [43]. Сердечно-сосудистая патология на фоне сахарного диабета — состояние, при котором эффект имеющихся факторов риска у конкретного больного не просто

суммируется, а умножается. Это позволяет отнести таких больных к категории высокого абсолютного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим несомненно, что такие люди подлежат наиболее агрессивному профилактическому и лечебному воздействию, и что целевые уровни всех имеющихся факторов риска у них должны быть ниже, чем у других людей [37, 44]. Стремительный рост числа больных сахарным диабетом, преобладание среди них пациентов с заболеванием 2 типа, большинство из которых погибает от сердечно-сосудистых осложнений, превращает проблему диабетического поражения сердца в одну из актуальнейших проблем общественного здравоохранения [2, 45]. Лечение этих больных должно включать коррекцию углеводного обмена, тщательный контроль липидного состава крови, а также комплекс мероприятий, направленных на борьбу с ишемией миокарда, с нарушениями его метаболизма и с сердечной недостаточностью.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М., "Медицина", 2000.
2. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов// Consilium Medicum 2001, т.3, 10: 3-7.
3. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М., "Медицина", 2002.
4. Lopaschuk GD Metabolic abnormalities in the diabetic heart // Heart Fail Rev. 2002; 7:149-59.
5. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study// Circulation. 1979, v.59, 1: 8-13.
6. Джеймс Р. Соуэрс, Мелвин А. Лестер. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания// Междунар. Мед. ж. 1999, 11-12: 1-10.
7. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Дислипидемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом// Кардиология. 1999, 8: 59-67.
8. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск// Русск. мед. ж., реферат 2001.
9. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress// Clin. Cardiol. 1997, 20: Suppl 11:11-17.
10. Tribe RM, Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelial vasodilator function? // Vase Med. 1996; 1: 195-206.
11. Соколов Е. И. Сахарный диабет и атеросклероз. М., Наука, 1996.
12. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь "взрывающихся" бляшек// Consilium Medicum. 2001, т.3, 10: 17-25.
13. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала// Кардиология. 2000, т.40, 2: 83-89.
14. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете// Кардиология. 1999, 6: 59-65.
15. Garcia Trade L.J., de la Calle H., Alava I. et al. Diabetes mellitus as an hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage//. Thromb. Res. 47: 533-540, 1987.
16. Ford I., Singh I.P., Kitchen S. et al. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications// Diabet Med. 8: 322-329, 1991.
17. McMillen DE. Development of vascular complications in diabetes// Vase Med. 1997; 2: 132-142.
18. Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyper-insulinemia in development of hypertension and atherosclerosis// J. Lab. Clin. Med. 123: 647-652, 1994.
19. Despres J-P, Lamarche B., Mauriege P. et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease// N. Engl. Med. 334: 952-957, 1996.
20. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А. Клиника диабетической невропатии//Русск. мед. ж. 1998, т.6, 12: 797-801.
21. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications// N. Engl. J. med. 1988, 318: 1315-1321.
22. Gillery P., Mouboisse J.C., Maquart F.X. et al. Glycation of proteins as a source of superoxide// Diabetes Metab. 1988, 14: 25-30.
23. Галенок В.А., Ханыкина И.В. Гликозилированные протеины и реологические свойства эритроцитов при нарушениях углеводного обмена//Тер. архив 1991, 12: 113-116.
24. Maisch B. Ventricular remodeling// Cardiology. 1996, 87 (suppl 1): 2-10.
25. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology// Hypertension 29: 691-699, 1997.
26. Sowers JR. Effects of insulin and IGF-1 on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism// Diabetes 45: 47-51, 1996.
27. Morgan H.E., Baker K.M. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence//Circulation. 1991, 83: 13-25.
28. Рязанов А. С., Смирнова М. Д., Юренев А. П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза// Тер. архив. 2000; 2: 72-77.
29. Liao Y., Cooper R.S., McGee D.L., Mensah G.A. et al. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease and ventricular dysfunction on survival among black adults//JAMA. 1995, 273(20): 1592-1597.
30. Mayer N.J., Rubin S.A. The molecular and cellular biology of heart failure//Cardiol. 1995, 10: 238-245.
31. Соколов Е.И., Зайчикова О.С., Цыпленкова В.Г. Ультраструктура миокарда больных с патологией сердца, осложненной сахарным диабетом// Архив патологии №1, 1998.
32. Stanley W.C. Метаболизм миокарда при сахарном диабете. Анализ проблемы применительно к больным диабетом, страдающим ишемической болезнью сердца// Медикография. 1999, т.21, 2: 7-15.
33. Rodrigues B. Метаболические причины развития сердечной недостаточности при сахарном диабете// Сердце и метаболизм. 1999, 1: 5-9.
34. Rogrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy// Cardiovas. Res. 26: 913-922, 1992.
35. Allard M.F. Энергетический метаболизм в гипертрофированном миокарде// Сердце и метаболизм. 1999, 2: 7-9.

36. Netticadan T., Temsah R.M., Kent A., Elimban V., Dhalla N.S. Depressed levels of Ca²⁺-cycling proteins may underlie sarcoplasmic reticulum dysfunction in the diabetic heart//Diabetes. 2001; 50:2133-8.
37. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X// Кардиология. 1998, 6: 71-82.
38. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики//Кардиология. 1999, 8: 37-41.
39. McDonagh P.F., Hokama J.Y. Microvascular perfusion and transport in the diabetic heart// Microcirculation. 2000;7:163-81
40. Токмакова А.Ю. Диабетическая нейропатия. Современные концепции клинической эндокринологии/ Материалы 1-го Московского съезда эндокринологов. М., 1997, 62-67.
41. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М., 2000.
42. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes//Diabetes. 1995; 44: 721-726.
43. Nerisier A., Brulport-Cerisier V., Isaaz K et al. The extend of coronary artery disease is similar in asymptomatic and symptomatic myocardial ischemia in selected high-risk diabetic population//Eur. Heart J. 1998, v.19 (Abstract Supplement), 551.
44. Lionel H. Opie. "Диабетическое" сердце: взгляд в будущее. Сердце и метабол./ 1999, 1: 7-9.
45. Savage P.J. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: what we know and what we need to know about their prevention// Ann. Intern. Med. 1996, 124: 123-126.

Поступила 9/11-2003

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов

The screenshot displays the CARDIO.MEDI.RU website interface. The top navigation bar includes links for 'File', 'Edit', 'View', 'Favorites', 'Tools', and 'Help'. The address bar shows 'http://cardio.medi.ru/'. The main content area is titled 'Сайт для врачей-кардиологов' and contains several sections:

- Кардиологические программы компаний:** Logos for Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, SCHWARZ PHARMA, and RANBAXY.
- Журналы и сайты:** A section for 'РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ'.
- Сердечно-сосудистые средства:** A list of drugs categorized by their mechanism of action:
 - Ингибиторы АПФ:** Капотен, Коверекс, Моэкс, Моноприл, Тензиомин, экалаприл, Берлиприл 5, Инвори, Корприл, Эналаприл-акри.
 - Антагонисты рецепторов ангиотензина:** Атакан, Тевелен.
 - Бета-адренблокаторы:** Акрипидол, Анаприлин, Атенолол-акри, Вискен, Коргард, Небидет ретард, Обидан, Сандонорм.
- Метопролол:** A separate entry for this drug.

The main text area features several articles, including one about the 28th International Stroke Conference and another about the results of the ALLHAT study.