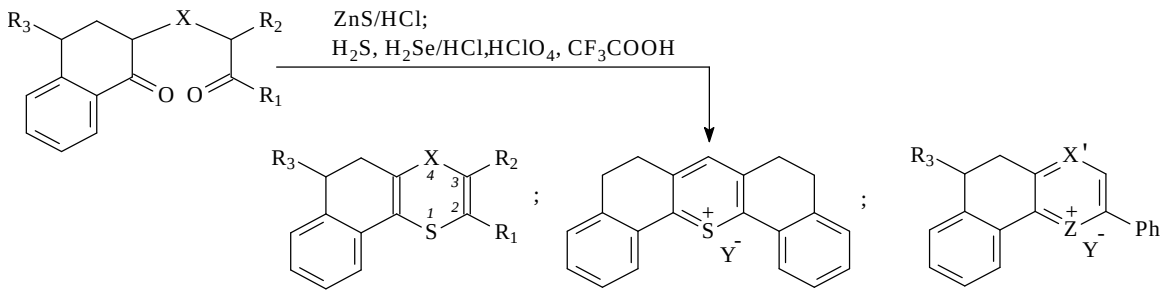

R_1=Ph, R_2=H; R_1+R_2=бензотетраметилен; R_3=H, CH_3;
X, X'=CH_2, S, Se, $SeCl_2$, CHC_6H_4Cl, $CHC_6H_4OCH_3$, $CHC_6H_3(OCH_3)_2$;
Y^-=Cl, ClO_4, CF_3COO; Z=S, Se

В работе использовали метод двукратных серийных разведений в мясо-пептонном бульоне и среде Сабуро (для грибов рода Candida). Антибактериальную активность препаратов оценивали по величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на 5 тест-культурах: S. aureus №906, P. aeruginosa ATCC 27853, E. coli M-17, Proteus mirabilis №18, C. albicans №30. Контролем служили посевы тех же культур в соответствующие питательные среды.

Выявлено, что 1,5-дикарбонильные соединения являются малоактивными веществами (МИК для изученных штаммов составила 50-100 мкг/мл). Синтезированные на их основе бензодигидротиохромные и –тиоксантены обладают более высокой антимикробной активностью: МИК для S. aureus - 0,7 мкг/мл, C. albicans – 0,3 мкг,мл. При этом немаловажную роль, по-видимому, играет жесткость молекулы и электронодонорный заместитель. Бензодигидротиохромен, имеющий при C_4 гетерокольца диметоксифенильный заместитель, интересен в отношении грамотрицательных бактерий (МИК для P. aeruginosa, E. coli, Proteus mirabilis составила 3,12-6,25 мкг/мл). Ароматизация гетероцикла и переход к солям бензогидротиохромилия и –селенахромилия также способствует повышению антимикробной активности соединений в отношении S. aureus и C. albicans (МИК 1,56-3,25 мкг/мл). Введение селена в цикл несколько снижает активность соединений (МИК для указанных микроорганизмов 3,25-12,5 мкг/мл), также как и переход к симметричным солям дибензогидротиахромилия, что видимо определяется стерическими факторами. Однако последние отличаются активностью в отношении фагов: в концентрации 50-250 мкг/мл они задерживают размножение как ДНК (T_6), так и в большей степени РНК (MS-2) содержащих фагов.

Определение антимикробных свойств 15 дикарбонильных соединений и продуктов их гетероциклизации дало нам возможность в известной степени выявить зависимость между химическим строением и антибактериальной активностью этих веществ и отобрать из числа изученных препаратов наиболее активные для дальнейшего более углубленного исследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что введение селена в гетероцикл по сравнению с введением его в алифатическую цепь (1,5-дикетон) повышает антимикробную активность соединений всех испытанных тест-культур. Введение же хлора в молекулы изучаемых соединений значительно повышает их противогрибковую активность.

«Качество жизни» больных ИБС при длительной гиполипидемической фармакотерапии

Маль Г.С., Полякова О.В., Малородова Т.М.
Курский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Курск

Известно, что высокий уровень общего холестерина (ХС) низкий - ХС шпопротеидов высокой плотности (ЛВП) тесно связанны с распространенностью ИБС. Вместе с тем до сих пор нет достоверных сведений о долговременном прогнозе у больных с различными формами ИБС в зависимости от уровня факторов риска, которые могли бы сыграть позитивную роль во вторичной профилактике ИБС.

Особое значение во вторичной профилактике ИБС придается оценке "качества жизни" больных.

Понятие "качество жизни" больных означает оценку человеком своего физического, психического и социального благополучия.

Несмотря на важность изучения качества жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вопросы его объективной количественной оценки пока не решены. Степень снижения "качества жизни" определяется числом фак-

торов, вызывающих у больного отрицательное персональное отношение, а также его индивидуальностью.

Целью настоящего исследования явилось изучение "качества жизни" больных ИБС при длительной гиполипидемической фармакотерапии в целях вторичной профилактики.

Под наблюдением находилось 63 мужчины в возрасте от 41 до 59 лет (52,2±6,8) с ИБС и первичной гиперлипидемией (ГТГ). Первичную ГТГ устанавливали по наличию гиперлипидемии, ксантоматоза, клиническим проявлениям атеросклероза и данным семейного анамнеза после исключения заболеваний, обуславливающих вторичные нарушения липидного обмена. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения и ее функциональный класс определяли по клинической картине и с помощью велоэрюметрических тестов. Средняя длительность заболевания ИБС (от момента верификации диагноза до включения в исследуемую группу) составила 7,2±3,5 года.

Обследованные были распределены в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГТГ, функциональный класс стенокардии напряжения, прием нитратов).

Программа обследования включала:

1. Стандартный опрос (по опроснику Rose). С целью диагностики ИБС использовали стандартный кардиологический опросник ВОЗ и методические рекомендации по многофакторной профилактике ИБС, позволяющие выявить типичную стенокардию напряжения.

2. Для верифицирования артериальной гипертензии использовали критерии, рекомендуемые ВОЗ.

3. Исследование антропометрических данных (рост, масса тела). Избыточную массу тела выявляли с помощью индекса Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату роста в метрах).

Регистрация ЭКГ (в покое, в 12 стандартных отведениях). Диагностику стенокардии проводили на основании классификации Канадской классификации кардиологов в модификации ВКНЦ.

У Всем лицам, составившим 2 группы вмешательства, давались диетические рекомендации, направленные на изменение характера питания: уменьшение потребление жира в целом до 30 % общей калорийности пищи, насыщенных жирных кислот - до 10 % калорийности, ограничения поступления с пищей ХС до 300 мг/сутки и снижение потребления легкоусвояемых углеводов (согласно диете первой ступени Национальной Образовательной программы СШ по холестерину).

Указанные рекомендации составили режим гиполипидемической диетотерапии при коррекции ГТГ. Гиполипидемическая диета осуществлялась во всех группах вмешательства, причем в одной из них - в виде самостоятельного способа коррекции ГТГ, а в другой - через 16 недель от начала исследования одновременно с фармакотерапией. Контроль за соблюдением диетических рекомендаций осуществлялся с помощью диетического опроса на всех последующих этапах исследования. Через 2 месяца диетического периода проводилось расширенное обследование, по результатам которого определялись лица, включаемые в основной период исследования.

У всех больных за 8 недель до обследования отменялись антиангинальные и гипотензивные препараты, кроме сублингвального приема нитроглицерина, пролонгированных нитратов и антагонистов кальция, что было учтено при рандомизации.

Для изучения эффективности гиполипидемических препаратов в коррекции ГТГ согласно рандомизации были сформированы 2 группы лиц: одна с диетическим и одна с» фармакологическим вмешательством, сопоставимые между собой по возрасту и стратификационным признакам. В группе с фармакологической коррекцией пациенты получали монотерапию безафибратом. Выбор диетической и фармакологической эрекции проводился слепым перекрестным плацебо-контролируемым методом.

В контрольные сроки всем больным проводили биохимические исследования – билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, общий белок и его фракции, мочевина, креатин, мочевая кислота, калий, натрий, сахар крови, а также полное клиническое обследование.

Кровь для исследования брали из локтевой вены, утром, натощак, не ранее чем через 12-14 часов после приема пищи.

Содержание в сыворотке крови ХС и ТГ определяли унифицированным методом с помощью автоанализатора.

ХС ЛВП оценивали тем же методом после предварительной марганцево-гепариновой преципитации ЯП низких плотностей.

Содержание ЛОНП и ЛНП определяли расчетным путем по формулам Фривальда: ХС ЛОНП = ТГ/5 (мг/дл), ХС ЛНП = ХС - 0.2ТГ - ХС ЛВП (мг/дл).

Значение ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ТГ выражались в мг/дл.

В качестве границ нормы были использованы уровни, рекомендованные Европейским обществом по изучению атеросклероз, и рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину США.

Нормальными уровнями липидов считали: ХС < 200 мг/дл (5 ммоль/л), ТГ < 200 мг/дл (2,3 ммоль/л), ХС ЛВП > 39 мг/дл (1 ммоль/л).

Оценка "качества жизни" (КЖ) у больных осуществлялась по данным теста многостороннего исследования личности (MMPI), а также по медико-социологической анкете, по "Сиэтлскому опроснику для стенокардии".

В ходе анкетного опроса больному предполагалось выразить свое отношение к каждому из названных в анкете вопросов, выбрав одну из возможных альтернатив.

Результаты обработаны параметрическими методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Анализируя полученные данные теста MMPI, следует отметить определенную дискриминативную валидность анкеты. Нет ни одной представленной в анкете причины КЖ, на которую указало бы меньше 5% больных. Для разных типов ГТГ причинами, которые вызвали изменения КЖ, были следующие: для изолированной гипертриглицеридемии (ГТГ) наиболее частыми причинами переживаний были следующие: 1) необходимость ограничивать физические усилия (84,6%); 2) изменения взаимоотношений с близкими (84,6%); 3) необходимость ограничивать трудовую деятельность (69,2%); 4) необходимость лечиться (61,4%). Для сочетанной ГТГ характерны следующие причины: 1) необходимость лечиться (100%); 2) необходимость ограничивать физические усилия (100%); 3) необходимость избегать ситуаций, ведущих к эмоциональному напряжению (70,3%). При сравнении показателей КЖ лиц, страдающих изолированной и сочетанной ГТГ, установлено, что источники неприятных переживаний практически совпадают, но процент неприятных переживаний выше у лиц с сочетанной ГТГ.

При оценке изменений, наступивших вследствие заболевания, больные чаще всего выбирали ответ "мне это неприятно" (в среднем 50,2%), ответ "отношусь безразлично" (20,8%), "рад этому" (14,5%), "очень переживаю" (15,5%). Определение суммарного показателя КЖ дало следующие результаты: изолированная ГТГ -" досшючно низкое КЖ (более - 10 баллов) было в 30,77% (-11 ± 1,3); низкое КЖ (от -5 до -10 баллов) - 23,08% (-6,2 ± 0,8); удовлетворительное КЖ (от -1 до -5 баллов) -30.77% (-2,5 ± 1,3); высокое КЖ (выше 0 баллов) - 15,39% (+2 ± 0,6). Для сочетанной ГТГ суммарный показатель КЖ распределился следующим образом: достаточно низкое КЖ 33,3% (-12 ± 1,8); низкое КЖ 40,67% (-7,3 ± 1,2); удовлетворительное КЖ 18,3% (-3,2 ± 0,9); высокое КЖ 18,3% (+2 ± 0,6).

После проведения длительной дието- и фармакотерапии были получены следующие результаты. Для изолированной и сочетанной ГТГ отмечено снижение процентных показателей, ухудшающих КЖ. На необходимость ограничивать физические усилия указало 76,9%, ограничивать трудовую деятельность - 53,85%, изменения взаимоотношений с близкими - 69,2%, необходимость лечиться - 30,7% в случаях с изолированной ГТГ. В случаях с сочетанной ГТГ необходимость лечиться составила — 88,9%, ограничивать физические усилия - 81,4%, избегать ситуаций, ведущих к эмоциональному напряжению - 62,9%. Суммарный показатель КЖ у лиц с изолированной ГТГ был более благоприятным: пациенты отмечали свое КЖ как удовлетворительное в 45,8% (-2 ± 0,8), высокая КЖ - 23,08% (+2,3 ± 0,6), низкое КЖ -23,08% (-15,7 ± 0,8), достаточно низкое КЖ - 7,69 (-10,5 ± 0,71) ($p<0,05$). Пациенты с сочетанной ГТГ оценивали свое КЖ как достаточно низкое (по суммарному показателю) 22,2% (-11,2 ± 1,0), низкое - 33,3% (-6,5 ± 1,0), удовлетворительное -37,4% (-2,6 ± 0,9), высокое - 7,4% (+2,0 ± 0,6) ($p<0,05$).

Наряду с оценкой КЖ проводился анализ состояния липид-транспортной системы при фармакотерапии безафибратом.

Динамика спектра ЛП сыворотки крови в условиях коррекции безафибратом прослежена у 30 - с ГТГ и у 33 с ГТГ и ГТГ.

Анализ изменений параметров системы ЛП в группе больных с ГТГ выявил выраженное снижение уровня ТГ на 40,5% (p III - V< 0,001). Наряду с этим произошло достоверное повышение уровня ХС ЛВП на 22,1% (p III - V< 0,001), что, сопровождалось уменьшением КА на 14,3% (p III - V< 0,05). Положительные сдвиги были зарегистрированы и со стороны апопротеинов: уровень апоА1 повысился на 24.4% (p III - V< 0,05), а уровень апоВ снизился на 19,1% (p Ш - V< 0,05).

Гипотриглицеридемический эффект остался стабильным и через 8 недель после отмены безафибрата (VII точка).

Анализ динамики показателей липид-транспортной системы в группе больных с ГТГ и ГХС в результате 16-недельной терапии безафибратом (V точка) выявил достоверное снижение уровня ХС на 24,9% (p III - V< 0,001). Наряду с этими изменениями безафибрат вызвал достоверное снижение уровня ТГ на 37,5% (p III - V< 0,001) и повышение содержания ХС ЛВП на 26,5% (p III - V< 0,001), что сопровождалось уменьшением КА на 40,8% (p Ш - V< 0,001).

Изменение в системе апопротеинов выразились в уменьшении концентрации апоВ на 19,9% (p III - V< 0,05) и повышения концентрации апоА1 на 27,5% (p III - V< 0,05), что привело к снижению соотношения апоВ/апоА на 38,8% (p III - У< 0,001).

Через 8 недель после отмены препарата описанные эффекты сохранялись в отношении ХС, ХС ЛНП и ТГ, уровни которых оставались ниже исходных на 13,5%, 15,1% и 27,8% (р Ш - У< 0,05) соответственно. Описанный эффект частично нивелировался в отношении ХС ЛВП и апопротеинов.

Таким образом, анализ изменений показателей липид-транспортной системы сыворотки крови у больных ИБС с изолированными и сочетанными ГТГ под влиянием 16-недельной фармакотерапии безафибратом выявил благоприятные изменения во всем спектре ЛП и апопротеинов.

Полученные данные свидетельствуют о более тяжелом течении стабильной стенокардии напряжения у лиц с сочетанной ГТГ и более низким показателем КЖ по сравнению с изолированной ГТГ.

В результате длительной дието- и фармакотерапии отмечается снижение процентных показателей по наиболее частым причинам, ведущих к ухудшению КЖ, и рост суммарного показателя КЖ у лиц с изолированной и сочетанной ГТГ. Отмечается четкая корреляционная зависимость между повышением суммарного показателя КЖ и снижением показателей по профильным шкалам и MMPI тенденцией к нормализации психосоциального статуса, что создает определенную перспективу современной и адекватной вторичной профилактике ИБС.

Роль международного договора в регулировании гражданско-правовых отношений с иностранным элементом

Матвеева Т.В.
Институт государства и права РАН, Москва

Международные договоры являются результатом согласования воли различных государств, принимающих в них участие. Объективными предпосылками заключения международных договоров являются факторы экономического и юридического характера, как-то: широкое распространение каких-либо отношений в международном экономическом обороте, в результате чего появляется необходимость унификации данных отношений с помощью международного договора; множественность правовых систем и неспособность урегулирования правоотношений с иностранным элементом с помощью иных средств унификации; потребность в наличии общего режима в определенной сфере отношений и т.д.

Значение международного договора в различных областях международного сотрудничества неодинаково. Конвенция международного частного права приобретает роль основного источника в регулировании тех отношений с иностранным элементом, в которых она не только охватывает широкий круг вопросов, но и при регулировании которых достигается ее цель, задачи, эффект ради которого она заключалась. Значение же конкретного международного договора в регулировании отношений с иностранным элементом объясняется многими причинами и зависит от большого количества факторов.

1. Международный договор играет огромную роль при регулировании следующих гражданско-правовых отношений с иностранным элементом:

- международная купля-продажа,
- международный финансовый лизинг,
- авторские и смежные права,
- права промышленной собственности,
- международные железнодорожные перевозки,
- международные автомобильные перевозки,
- международные воздушные перевозки,
- международные морские перевозки.

Вышеперечисленные правоотношения являются наиболее часто встречающимися и участники международного экономического оборота осознают необходимость создания единого регулирования в этих областях. Именно в этих сферах внешнеэкономических отношений получили широкое распространение материально-правовые нормы универсальных многосторонних конвенций. Метод материально-правовой унификации используется для разработки единых унифицированных норм, предназначенных урегулировать вопросы существа международных отношений, прежде всего прав и обязанностей сторон.

2. Среди гражданско-правовых отношений с иностранным элементом, регулирование которых с трудом поддается унификации с помощью международного договора, можно назвать:

- семейные отношения с иностранным элементом,
- международные наследственные отношения,
- международные трудовые отношения,
- деликтные обязательства.

Регулирование таких правоотношений в меньшей степени подвержено унификации путем создания материально-правовых норм. В таких областях правовые нормы формировались под влиянием исторических особенностей, национальных и религиозных традиций, и потому здесь, как правило, находится центр тяжести международно-правового договорного формирования коллизионных норм. Ряд единообразных