



ՄԵՀՐԱԲՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏԻ

**ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ**



**ВЕСТНИК**

МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА  
ИМ. Г. МЕГРАБЯНА

**BULLETIN  
OF THE MEDICAL INSTITUTE  
AFTER G. MEHRABYAN**

**VOL. 5 TOM**

ԵՐԵՎԱՆ

2009

YEREVAN



Dear reader,

With great satisfaction I was informed about the encouraging initiative of the Medical Institute after Mehrabyan of publishing a "Bulletin of the Medical Institute after Mehrabyan". Due to the development of the latest technologies, the achievements of which are introduced in the field of medicine, new prospects are opened for the effective curing of the diseases which are health and life threatening. Revolutionary movements are developed and are observed in all the medicinal fields, and the 21st century promises to be a century of victory towards many incurable diseases. And such a scientific elucidation of the dramatic developments gets an important meaning both from the view point of the inculcation upon the latest knowledge, and from the view point of the inculcation upon the scientific achievements. The birth of the new Bulletin can be considered a significant event in the field of the development of the Armenian medicinal thought, especially as it is considered to be a result of the cooperation between Armenia and our close friend Bulgaria.

I heartily congratulate the creators of the Bulletin and particularly all the readers, being convinced that it will become a herald and standard-bearer of fresh and useful thoughts.

Wish you fruitful activity.

**Emil Gabrielyan**  
**Academician**

**Director of the Scientific Centre of Drug  
and Medical Technology Expertise of RA**  
**The winner of Kalinga International  
Award of UNESCO**



Dear friends and colleagues,

We are happy to share with you a sample of the nursing research carried out in southern Sweden. We also wish you the best of luck in building up your research in this area. Nursing research, alike other areas of health research is extremely important in promoting the health of people of any country. The role of such research is to inform health care practice and health promotion of the people. We hope you will have a fruitful development in your strive for better health for your population.

*Sincerely*

**Ingalill Rahm Hallberg**  
**Department of Health Sciences**  
**President of EANS**  
**(European Academy of Nursing Science)**  
**Head of the Institute of Health Sciences**



This Bulletin has been made possible by the support of the American People through the United States Agency for International Development (USAID). The contents of this Bulletin are the sole responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of USAID or the United States Government.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆ

ՄԵՀՐԱԲՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ  
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏԻ  
**ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ**

**ВЕСТНИК**

МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА  
ИМ. Г. МЕГРАБЯНА

**BULLETIN**

OF THE MEDICAL INSTITUTE  
AFTER G. MEHRABYAN

**VOL. 5 TOM**

YEREVAN 2009 ЕРЕВАН

## **Выходит два раза в год**

### **на русском, армянском и английском языках**

Գ.Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ գլխավոր խմբագիր, Հայաստան, Երևան  
Լ.Գ. ՄԵՀՐԱԲՅԱՆ գլխավոր խմբագրի տեղակալ, Հայաստան, Երևան  
Ա. ԿԼԻՍՍԱՐՈՎԱ գլխավոր խմբագրի տեղակալ, Բուլղարիա, Վառնա

### **ԽՍՐԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՈՒՐԴ**

ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ Գ.Ա.(ԿԳՂ, պրոֆեսոր, Երևան), ՇՈՒՔՈՒՐՅԱՆ Ա.Կ. (ԲԳՂ, պրոֆեսոր, Երևան), ԱՊՐԻԿՅԱՆ Ս.Վ. (ԿԳՂ, պրոֆեսոր, Երևան), ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ Է. Ա. (ԲԳՂ, պրոֆեսոր, Երևան ), ՄՆԱՑԱԿԱՆՅԱՆ Վ. Հ. (ԲԳՂ, պրոֆեսոր, Երևան ), ՂԱԶԱՐՅԱՆ Ս. Հ. (ԲԳԹ, դոցենտ, պատասխանատու խմբագիր, Երևան ), Վլադիմիր ՕՎՉԱՐՈՎ (Բուլղարիա, թղթակից-անդամ, պրոֆեսոր)  
ГЕВОРКЯН Г.А. – главный редактор, Армения, Ереван  
МЕГРАБЯН Л. Г. – заместитель главного редактора, Армения, Ереван  
КЛИССАРОВА А. – заместитель главного редактора, Болгария, Варна

### **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

ГЕВОРКЯН Г.А. (ԴԲՆ, профессор, Ереван), ШУКУРЯН А. К. ( ԴՄՆ, профессор, Ереван), АПРИКЯН С.В. (ԴԲՆ, профессор, Ереван), МАРКАРЯН Э. А.( ԴՄՆ, профессор, Ереван), МНАЦАКАНЯН В. А. (ԴՄՆ, профессор, Ереван), КАЗАРЯН С. А. (ԿՄՆ, доцент, ответственный редактор, Ереван), д-р ВЛАДИМИР ОВЧАРОВ (Болгария, член-корреспондент, профессор)

### **EDITORIAL COUNCIL**

KEVORKIAN G. A. – Editor-in-chief, Armenia , Yerevan  
MEHRABYAN L. G. – Deputy Editor, Armenia, Yerevan  
KLISSAROVA A. – Deputy Editor, Bulgaria, Varna

### **EDITORIAL COUNCIL**

KEVORKIAN G. A., (DBS, Professor, Yerevan), SHUKURYAN A. K, (DMS, Professor, Yerevan), APRIKYAN S.V. (DBS, Professor, Yerevan), MARGARYAN E.A. (DChS, Professor, Yerevan), MNATSAKANYAN V.H. (DChS, Professor, Yerevan), GHAZARYAN S.H. (PhD, Docent, Executive Editor, Yerevan), D-r VLADIMIR OVCHAROV(BULGARIA, Corresponding Member, Professor)



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
**МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**ДО**  
**РЪКОВОДСТВОТО НА**  
**МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ „МЕГРАБЯН“**

**УВАЖАЕМИ КОЛЕГИ,  
СКЪПИ СТУДЕНТИ,**

За мен е голяма чест чрез Армено-българския научен бюлетин да отправя своите най-сърдечни поздравии към ръководството, преподавателския състав и студентите на Медицинския институт "Меграбян" и да изразя искрените си пожелания към вас за много успехи!

Искам да изразя своето уважение към всички преподаватели в ръководения от Вас Медицински институт за високото ниво и значимост на научната, изследователската и преподавателската работа. Високият професионализъм и квалификация на академичния състав и възпитаниците му са доказателство за вашия упорит и всеотдаен труд през годините.

Пожелавам Ви и занапред да работите с професионализъм, творчество, енергия и ентузиазъм за развитието на медицинската наука и за подобряването на здравната система.

На Вас, млади специалисти, желая сили, всеотдайност и упоритост по пътя на утвърждаването Ви като добри професионалисти в избраното поприще. Нека с всяко ваше действие да издигате авторитета и името на медицинския институт, чийто възпитаници сте, да следвате примера на Вашите преподаватели, които неуморно и всеотдайно Ви предаваха своите знания и опит, да защитавате престижа на най-хуманната професия в света – на лечителя.

***Уважаеми колеги от медицинския институт „МЕГРАБЯН“,***

Използвам дадената ми възможност и за да ви уверя, че медицинската общност на Армения може винаги да разчита на партньорството на колегите си в България. Министерството на здравеопазването и всички наши здравни институции, научни институти, национални центрове в областта на здравеопазването, лечебни заведения са отворени за обмяна на опит, за реализиране на съвместни проекти, за търсене на съвременни решения и добри практики.

Смятам, че това сътрудничество ще е ползотворно и перспективно, имайки предвид и опита, който нашата страна натрупа в процеса на присъединяване към Европейския съюз и членството си в него.

От 1 януари 2007 г. България е пълноправен член на Общността, което ни изправя пред нови реалности, предизвикателства и отговорности. Те са свързани най-вече с успешната реализация на стратегическите цели за подобряване здравето на българските граждани, за повишаване качеството на медицинското обслужване.

Пълноправното членство на страната ни несъмнено поставя начало на нови предизвикателства пред българската медицинска практика, наука и медицинско образование, на нови възможности за реализация и професионално развитие на българските медицински специалисти.

Министерството на здравеопазването формулира стратегическите цели в здравната политика на правителството в Национална здравна стратегия 2008 - 2013 година. Те са насочени към подобряване на функционирането на здравната система, към предоставянето на по-качествени и гарантирани здравни услуги, към оптимизиране и модернизиране на здравната мрежа, към усъвършенстване на дейността на лечебните заведения и начините на финансиране. Пред нас стои задачата за увеличаване на средствата в системата, както и за повишаване на ефективността, отговорността и контрола върху тяхното разходване.

Не на последно място бих искал да подчертая пред вас, че един от дългосрочните приоритети на Министерството на здравеопазването е постигането на финансова стабилност и устойчивост на лечебните заведения при съблюдаване на изискванията - солидарност, равнопоставеност, достъпност, своевременност и високо качество на медицинската дейност. Това е едно важно условие за гарантиране на качествено здравеопазване, отговарящо на потребностите на българските граждани и на ангажиментите на страната ни с оглед на пълноправното ни членство в Европейския съюз.

Убеден съм, че подобни цели отговарят и на политиката в областта на здравеопазването на Армения, в чисто реализиране вис, колективът и възпитаниците на Медицинския институт «МЕГРАБЯН» участват активно.

На всички вас желая ви много здраве, ползотворна работа, лични и професионални успехи!



**ПРОФ. Д-Р РАДОСЛАВ ГАЙДАРСКИ  
МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО  
НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**

София 2008г.

# **Pharmaceutical sector**

## **MAIN CONCEPTS OF DRUG POLICY**

*Emil Gabrielyan*

*Academician, Director of the Scientific Centre of Drug and  
Medical Technology Expertise of RA*

---



The development of the drug regulation has a national, social and economic importance. To supply the public with safe, efficacy, quality and available medicinal products, is one of the most important problems, as drugs, being a disease preventing and a main curing factor, besides having high quality must as well be effective. Besides, a drug has high toxicity, it displays numerous side effects, demands special conditions for transportation and protection, a credible information based on proofs, consultation of an experienced stuff and certain medical intelligence from the side of the consumer. As to the number and circulation of drugs, it increases annually, are increased the spheres of drug application, and simultaneously with the development of technologies is developed the production of false drugs, as being a source of great income they are tempting for falsification and for gaining benefits by illegal circulation.

The mentioned peculiarities of a drug have stimulated states to cultivate and found a national drug policy, adopt separate laws concerning drugs, create conditions for providing control over every biocycles of drugs, creating drug regulation and drug security structures, the roles of which are important in the contemporary conditions of the development of the modern science, and particularly in the development of pharmacogenetics and in the conditions of possibilities of misuse of new drugs for the purposes of terrorism.

For the realization of the National Drug Policy, it is necessary to have legislative and normative bases, which will correspond to the guarantees and demands of the World Health Organization (WHO) and European Council.

Drug regulation can be considered complete, if it contains the following functions:

- Drug expertise, evaluation and registration
- Control over drug import

- Periodical control over national production of drugs quality(according to GMP)
- Constant professional control over drug circulation
- Constant control over the efficacy and safety of application of the authorized drugs.

The drug legislation is the main section in the system of the official drug regulation. For the purpose of registration, according to the adopted list, the documents presented by the manufacturer and the drugs specimen undergo an expertise. Are valuated the preclinical, clinical and toxicological results, the technological processes and standard-analytic documents. Meanwhile, the drugs' specimen undergo laboratory expertise. If necessary, an expertise of the production of the applicant may be realized. The application for the registration is withdrawn if the drug safety, efficacy and quality are not affirmed. In the result of a positive conclusion of the registration expertise, an authorization is given for a period of 5 years. In the case of changes in the active ingredients, the production technology, instructions, drug forms, drug dosages, is demanded a new registration.

In all the countries the expertise, evaluation, official registration and post-registration control are obligatory, as:

- The control body of each country is responsible for the quality and safety for its country only, without being registered in the country of the manufacturer.
- During the use of drug on the large population, may occur such adverse reactions, which have not been discovered up to that moment (cancerogenic, teratogenic, etc.), which must be observed constantly.
- Drugs, depending on the population genotype, can display different reactions (e.g., the sensitivity of an Asian nation towards some cardiovascular drugs is very high).

Thus, the drug registration is the main obstacle towards the prevention of the circulation of unqualified, not efficacy, dangerous and false drugs in any country and the base of the quality assuring system. The other components of the system, such as the production and the import authorization, the professional control, the observation of the side effects and others, are tightly connected with the drugs' registration. As a result of the drug state registration and the constant contact with the manufacturer, is founded a bank of datas, which is used for the assurance of credible and objective information about the drugs, advertisement control, as well as for the post-marketing drug surveillance. The specimen of the imported or circulated doubt-provoking drugs are compared with the standards, affirmed as such in the result of a state registration, which enables the country market to be free from the penetration and circulation of false drugs. These approaches, adopted internationally, within the scope of the convention signed between the World Health organization and RA, were set in Armenia as well, and are reflected in the RA drug legislation.

In respect to WHO guarantees, in 1992 in our country was founded the RA Centre of Drugs Expertise, as an organization which has control over drug circulation and drug policy. The laboratory of the Expertise Centre got an ISO 9001-2000 certificate for the quality assurance system by a Swiss SGS company in 2003, and is included in WHO and in the list of the leading laboratories of the International Federation of Pharmacists.

The centre realizes:



- An expertise for the purpose of authorizing the imported and exported medicinal products.
- An expertise for the purpose of registering drugs and things having pharmaceutical importance
- Authorization of Narcotics and Psychotropic Substances, determination of quota
- Specialized expertise of pharmaceutical activity
- An expertise of clinical trials of the substances
- Monitoring and expertise of the side effects of drugs
- The evaluation of drugs' efficacy studies
- Development of the legislative documents, projects

Close cooperation with WHO European Office brought to life a number of important trends, such as the implementation of the essential drugs concept, foundation of hospital pharmacotherapeutic committees, development of pharmacotherapeutic standard treatment, organization of scientific treatment-training guidelines, etc.

For its activity in the sphere of monitoring of the side effects of the drugs, the centre was included in the international project, which monitors the side effects of the drugs (the Centre-Upsala, Sweden) in 1997 and was given the status of a national drugs' Monitoring Centre.

One of the most important trends of the Centre is to supply the wide pharmaceutical public with objective information concerning drugs and new methods of treatment. For that purpose, since 1993 has been constantly published the scientific-medical information in Armenian and Russian. Has been worked out and published the first "Armenian national register of drugs", which contains a complete and universal information. In the field of biology the publication of the "National register of herbal drugs" is a real innovation.

The Centre employs more than 80 experts of pharmacology, clinical pharmacology, pharmacy, toxicology, chemistry and biotechnology.

The activity of the Centre has been highly evaluated by WHO and other international organizations.

# **PHARMACEUTICAL SECTOR DEVELOPMENT AND OPPORTUNITIES FOR ARMENIAN COMPANIES**

*Frans Stobbelaar*

---



*Since the beginning of this century pharmaceutical manufacturing has emerged as a new growth sector in Armenia. The main firms are medium sized demonstrating impressive growth rates in domestic and export sales and collectively having 350 domestic and 200 foreign registrations. Current export markets are mainly Russia, Belarus and the Central Asian Republics (CAR). Growth is expected in CAR as well as in the emerging Middle Eastern markets. The current private business development program undertaken by the USAID<sup>1</sup> funded CAPS<sup>2</sup> program provides guidance to the strategic development of the Armenian pharmaceutical sector by working on quality improvements (GMP – Good Manufacturing Practice), an upgraded policy and regulatory framework, marketing and market research, workforce development, and through the development of business services and sustainable associations. The success of the Armenian pharmaceutical industry depends on the strategic choices being made in the coming years, on investments in quality production and products, and on a regulatory and business environment that stimulates growth.*

## **The sector**

The pharmaceutical sector in Armenia consists of 6 medium sized producers of generic products: Arpimed, Esculap, Liqvor, Pharma-Tech, Vitamax-E, and Yerevan CPC. Then there are an additional 10 upcoming new players and smaller producers with a narrow product portfolio, another 10 smaller biotechnology firms and 10-15 producers of herbal products (medicines and non-medicines). In addition Armenia has three research institutes implementing contract research for – mostly – foreign companies or partner research institutes. The distribution channel consists of four pharmacy chains, and over 1,000 pharmacies. These are

---

<sup>1</sup> USAID U. S. Agency for International Development, [www.usaid.gov](http://www.usaid.gov), [www.usaid.am](http://www.usaid.am)

<sup>2</sup> CAPS Competitive Armenian Private Sector, [www.caps.am](http://www.caps.am)

supplied by 4-6 fully assorted wholesalers and 100 smaller wholesalers or agents. The total workforce in the sector is estimated to be over 5,000 people, of which more than 600 are employed in the manufacturing industry.

Local manufacturers are mainly producing generic drugs (there are also 4-5 brand drugs) and probiotic complexes. The product range covers: sterilized liquid preparations, including intravenous infusion liquid, antiseptic preparations (largely to cover local demand), cardiovascular medicines, galenic preparations, herbal extractions and liquid preparations, ophthalmologic medical preparations, probiotic complexes, bioactive food additives. Three companies are ISO certified and 2 companies audited for GMP.

Foreign direct investments are taking up: the European bank for Reconstruction and Development (EBRD) has 2 investments, one in production and one in a pharmacy chain. One other production company received investments from abroad, while others are largely domestically financed and owned.

## **The markets**

The Armenian domestic market, although relatively small with \$100 million (2006), offers a substantial growth potential for the domestic industry. Currently this market is dominated by imported products where Armenian manufactured products only cover approximately 8% of the market. A CAPS sponsored survey investigating the position of the domestic industry in the perception of the patients, pharmacists, physicians and institutional buyers revealed that the producers have to put more efforts into distribution channel marketing and in corporate and sector wide communication. Where the quality of the products is comparable with other generic imports, the perception and awareness of the local products and producers need further encouragement. Given the current position and the anticipated growth of the Armenian pharmaceutical market, the domestic producers could reach a market share of no less than 20% in 2012, which implies a considerable growth of between 30 and 50% per annum.

On the export markets the neighboring country – Georgia – is a major client, as are Russia, Belarus, and selected Central Asian Republics. The Armenian pharmaceutical industry collectively has approximately 200 registrations in foreign markets, a number that is increasing with 15-20% per year. The export sales increased on a year-by-year basis by 45% annually, where some companies reach growth levels of 70% per annum and more. In the coming years growth is likely to come from growing and emerging markets in Central Asia and the Middle East. Depending on the product profile, on the therapeutic areas covered by these products, on the competitive arena, and on the type of buyers (institutional, tenders, retail pharmacies) each company needs to work out its own export strategy that includes a registration policy, a market entry and distribution strategy, and an export marketing communication strategy. Also in this area improvements are possible; the strengthening of the export marketing capacities is crucial to achieve the export targets in the coming years.

Opportunities for Armenian companies on export markets will be identified in an analysis matching export market characteristics and the competitive profile of the individual companies.

**Table 1 Selected export market indicators**

Population						
	Y2000	Y2015	Change	Growth		
Caucasus	17.1	17.3	1%	Stable		Unspecified
Central Asia	56.8	65.6	15%	Growing		Mother & Child Care
Eastern Europe	64.1	57.2	-11%	Decline		Elderly
Russian Federation	145.5	133.3	-8%	Decline		Elderly
Near / Middle East	117.8	155.8	32%	Growing		Mother & Child Care
Imports of pharmaceuticals						
	Imports		CAGR <sup>3</sup>	Growth		
	in \$ million	per capita	2001-2007			
Russian Federation	6,221	43	31%	High		
Ukraine	1,385	28	32%	High		
Kazakhstan	494	30	33%	High		
Belarus	376	37	9%	Low		
Georgia	160	30	19%	Medium		
Moldova	115	27	16%	Medium		
Kyrgyzstan	82	17	20%	Medium		
Azerbaijan	48	6	3%	Low		

Preliminary analysis points at Central Asia and the Middle East as potential growth opportunities, based on population profile and growth and on economic growth. Further market research is conducted in 2009.

### Good Manufacturing Practice Quality Standards

The importance of the export markets in the revenues of all major Armenian producers stimulates the drive to comply with international quality standards – Good Manufacturing Practice or GMP. All exporters fully understand and subscribe to introducing GMP quality management systems in their production, and several companies are embarking on an investment program to upgrade or rebuild their production facilities and to build contemporary quality systems. Some companies have already received ISO certification. The switch from the

---

<sup>3</sup> CAGR Compound Annual Growth Rate

traditional control based quality environment to a GMP quality assurance system is a major step for the companies that have to re-invent their manufacturing processes, document these properly with standard operating procedures (SOP's) and a adequate and systematic process recording. In particular the step from the control based system to basic GMP is major change in culture, operations, staff development, and management. Table 1 illustrates the differences between traditional control based systems, GMP in its basic form and cGMP for more advanced production environments.

**Table 2 Stages in quality systems for pharmaceutical manufacturing**

Dimension	Control based	Basic GMP	Advanced cGMP
<b>Overall pharmaceutical development</b>	Empirical Non-transparent	Systematic Transparent	Systematic Transparent Design quality PAT <sup>4</sup> tools
<b>Manufacturing process</b>	Fixed procedure Focus on reproducibility Validation by sample each batch	Fixed with optimization Focus on optimization Validation based on full batches	Adjustable within design Continuous process validation Process control technologies
<b>Process controls</b>	In-process controls Off-line analysis	In-process controls Optimization Offline analysis	PAT tools Process tracked online Continuous improvements
<b>Product specification</b>	Primary control each batch Comparative data from registration batch	Control of sample batches + historic data	Control based on desired product performance data
<b>Quality control</b>	End-product testing	Critical points in product and process	Risk-based for product and process Real-time monitoring reduces end-product testing
<b>Lifecycle management</b>	Reactive (correct problems)	Optimization (based on critical points)	Preventive (continual improvements)

Introducing GMP in a country requires substantial changes in the companies, but also in the regulatory framework and in the operations of the national regulatory authority. Armenia is preparing the necessary regulatory changes in the form of a new Drug Law, and the adoption of the EU GMP code in the national regulations. This process is foreseen to be completed in the course of 2009.

---

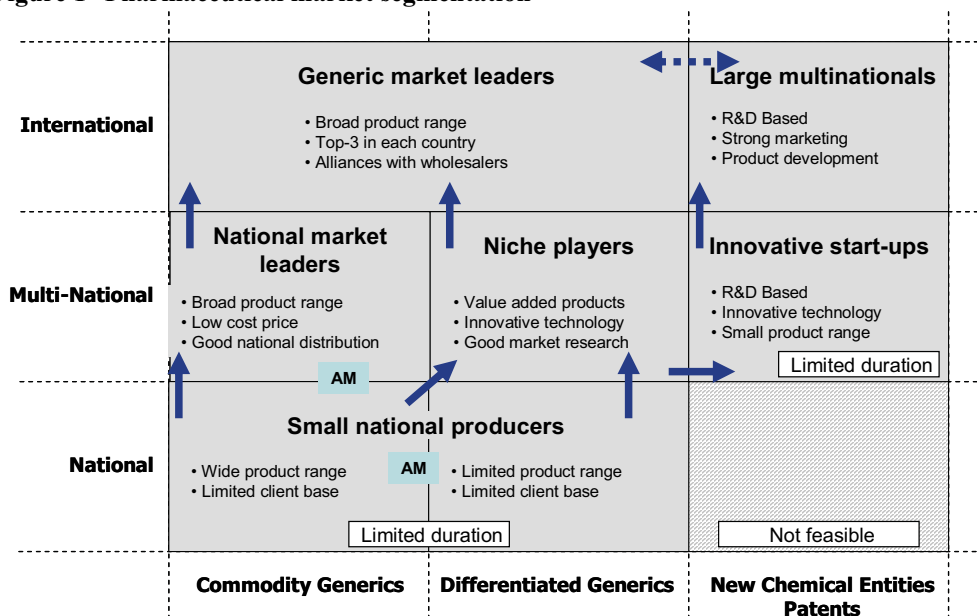
<sup>4</sup> PAT Process Analytical Technology

The objective of reaching GMP standards is reached by a multi-dimensional approach consisting of five crucial elements: 1) developing the regulatory framework, 2) capacity building in companies, 3) investments in facilities and equipment, 4) regulatory capacity building (inspectorate), and 5) improvements in the education system. It is clear that such a process can only be successful when the public sector and the private sector are intensively collaborating.

## Pharmaceutical market segments

The pharmaceutical markets can be distinguished by various segments. The innovative multinational global industry is of course the best known segment, while the generic producers are another – fast growing - segment that is consolidating and scaling up at a large pace. To understand the movements in the pharmaceutical industry it is necessary to identify and characterize the different segments determined by the global dimension (local, multi-national and global players) and by the type of products (commodity generics, differentiated generics, and innovative or patented products). Mapped in this way the following segments emerge: large multinationals, multinational generic market leaders, innovative start-ups, national market leaders (generic) and niche players (generic specialized), and small national producers.

**Figure 1 Pharmaceutical market segmentation**



The arrows in Figure 1 indicate movements of companies; for example small national players either entering into partnerships with stronger regional companies or specializing in value added products in a certain therapeutic area. Some positions are or limited duration, as markets evolve and develop so should companies. Based on their product range, competitive

position and distribution power smaller players have to make choices. One segment is not sustainable: national companies with new patents, as the product development, clinical trials require substantial resources that mostly are not available at this level; for these investments to pay of such companies need a multi-market development – which again is a capital intensive operation (registrations, additional trials, market development, promotion, etc.).

The Armenian companies are currently at the point that they have to make strategic choices. The options are: a) become a multi-national export-based player with a broad product range, low cost price, and strength in distribution, b) become a niche player in certain therapeutic areas with value added products, innovative approaches and good market research, or c) join a multinational group as one of their global manufacturing sites.

## **Strategic objectives**

The current and future position of the Armenian pharmaceutical industry is not only determined by product portfolios and market strength. The geographic situation of Armenia, land-locked and a small home market plays an important role. This has implications for all Armenian products, not only pharmaceuticals. The consequence is that Armenian producers need to focus on a) exports to generate sufficient income, b) high added value and / or low volume goods (transaction and transport costs relatively low), and c) quality and innovative products in niche markets with a competitive advantage in information and user convenience. In addition general strategies should be applied to each company's direction and choices, such as:

- Focus strategy. Market expansion for a limited set of products.
- Differentiation strategy. Extend product range with a given market coverage.
- Contract manufacturing. Producing for other brands; agree on market coverage.
- Licensing out. Innovative products to be produced by others in markets that are difficult to enter.
- Licensing in. Search for products that are currently not marketed in the region (Armenia) or too expensive and build a consistent and coherent portfolio.

Strategy is determining the direction of a company's development. It is about creating focus and thereby strength. Very often strategy is most difficult when decisions need to be made on "What not to do". However, such decisions are necessary to create a defendable competitive position in core markets.

## **Innovation and research**

Armenia has several research institutes that perform research for foreign companies and some pharmaceutical companies have connections with universities and hospitals. However, an infrastructure bringing research and production together does not exist. Examples in countries that are successful in private sector development show that such an infrastructure can be an important contributor to economic development and growth. Bringing innovative ideas to the market requires a translation from research results into tangible and sellable products and services. This in turn requires meeting points for researchers, producers, and marketers that

stimulate the creative process. Such places are often called incubators, innovation centers, or technology centers and mostly include venture capitalists.

Without pretending to create such centers an effort will be made to bring the industry, research, marketing, and finance together and discuss ways of cross-fertilization and institutionalization of this effort. International expertise, strategic partners (universities, research institutes, government programs), and companies are brought together to list innovative ideas, identify possible technology transfers, and draw up an innovation program.

## **The CAPS cluster approach to business development**

The ultimate objective of the efforts currently undertaken in the Armenian pharmaceutical sector is to generate sustainable growth in revenues and employment. Economic research demonstrates that innovation and entrepreneurship are key elements for economic growth. These two elements then consist of five necessary components with several layers interacting with each other at individual, company and country level. The components are: **human resources** - the level of education, skills and experience directly influence performance, but also has a positive impact on taking initiatives, on the desire to become an entrepreneur, and on the performance of companies; **business environment** - the total of available resources in a society, actual or virtual, including networks, relations, and institutions is a public good requiring collaboration and exchange of information, to create common values and increase confidence; the business environment is crucial for companies to flourish; **knowledge base** - research and development, technological innovation, spin-offs and the translation to useful products and services for companies create new profitable directions; **finance** - as innovation and private sector development are risk-intensive by nature, a variety of financial instruments, venture capital and government support (state guarantees) are often crucial; **entrepreneurship** - this implies the acceptance of the private sector as a crucial economic driver, and the existence of a private sector culture and risk taking entrepreneurship as a positive element in society. The USAID funded CAPS program has embraced the successful cluster approach to stimulate the development of the pharmaceutical private sector in Armenia. This technical assistance program combines efforts in different areas and with all key players to improve and develop all necessary drivers of growth. The program has grouped its activities as follows:

1. Cluster approach to combine efforts. Joint working groups and task forces, business services, sector wide events and communication, facilitation of public private dialogue.
2. International quality standards. Good Manufacturing Practice (GMP), Good Distribution Practice (GDP) and ISO standards.
3. Market development of both domestic and of export markets. Identification of market opportunities, capacity building, collective promotion, and market research.
4. Enhance business environment by strengthening associations, encouraging business services to companies in various functional areas, building a sustainable business and management culture, supporting business events and trainings. Focal areas are human



resource development, quality management, marketing, management skills, financial management, strategic business planning.

5. Develop human capital. Enhancing the information and knowledge base in Armenia, revise education curricula, support training courses in less developed subjects, gap analysis between industry needs and the education system, practical job classification systems, and human resource management capacity building in companies.

This cluster approach is a highly collaborative way of working with strong involvement of local partners to ensure ownership and sustainability.

## **Conclusion**

The Armenian pharmaceutical manufacturing sector has a promising growth potential, both on the domestic and export markets. The industry is knowledge and technology based offering employment for a well-educated workforce, supporting the strategic development in the direction of high value, low volume products. The sector is transparent and has a collaborative attitude. In addition the drug agency and regulatory framework are amongst the best developed in the region, and with foresee improvements contributing to compliance with international GMP standards.

The coming years are crucial in the development of the manufacturing industry. Achieving GMP certification will provide a good basis for export growth and for entering new promising markets. Yet, companies have to make strategic choices to become sustainable players with a strong competitive profile and position. To achieve this capacity building in various functional areas is crucial, in particular in (export) marketing, human resource development, and in quality management. CAPS is assisting the industry in this endeavor.

---

This article was presented on the 1<sup>st</sup> Armenian Pharmaceutical Development and International Standards Conference (GMP, GDP compliance) in Yerevan on 12 and 13 November 2008 and organized by CAPS in collaboration with the World Health Organization, the Ministry of Health of Armenia and the Scientific Center of Drug and Medical Technology Expertise (National Drug Agency), and the Union of Medicine Producers and Importers (MPI).

Frans Stobbelaar is an international consultant in pharmaceutical management based in The Netherlands with a diploma in Econometrics. Frans previously worked for the World Health Organization and for Deloitte Management Consultants (strategy and management). His expertise includes strategic planning, business plans, pharmaceutical supply chain management, GMP implementation & investment programs, pharmaceutical pricing and reimbursement, market development, project management, monitoring and evaluation. Frans has contributed to the development of the CAPS assistance to the Armenian pharmaceutical cluster.

# **ISSUES IN THE TRAINING OF INDUSTRIAL PHARMACISTS: DO CURRENT UNIVERSITY CURRICULA FULFIL INDUSTRY EXPECTATIONS?**

***Michael B. Kimber, Alain Kupferman, Frans Stobbelaar  
Competitive Armenian Private Sector Program, Yerevan***

---



Address for correspondence:  
Michael B. Kimber  
PhD (JCU), MA BusResearch (Macq), DipPharm (Wits)  
James Cook University,  
School of Pharmacy and Molecular Sciences,  
Townsville, Australia  
Michael.Kimber@jcu.edu.au

## **Abstract**

Pharmaceuticals are one of the fastest growing business sectors in Armenia and recent development trends and current company investments have created a sound basis to ensure further growth of the sector. Workforce development is a key factor in developing this important industry. This study is aimed at identifying industry expectations relating to the education of pharmacists by schools of pharmacy in Armenia.

## **Issues to be addressed**

The object of the study was to identify key issues relating to industry expectations of the ability of pharmacists to undertake key roles in the Armenian pharmaceutical manufacturing.

## **Importance of issues**

Industrial pharmacy, as a profession, does not appear to be a key driver for students to undertake study to achieve a degree in pharmacy and, as a result, universities offering pharmacy degree courses have placed more emphasis on training pharmacists for hospital and clinical activities rather than industrial pharmacy. Students also often have the perception that pharmacists will mainly work in clinical activities in a community or hospital setting and may not have any awareness of career opportunities in the pharmaceutical industry (Kirby-Smith et al, 2008).

## **Brief topic background**

A study by Kirby-Smith, et al of industry pharmacists working in the United Kingdom suggests that many industrial pharmacists feel that industrial roles offer a wide range of opportunities for pharmacists to provide a valuable contribution to the industry, particularly in view of their breadth of knowledge (Kirby-Smith et al, 2006). However, in a further study by Kirby-Smith, et al final year students from five UK schools of pharmacy were surveyed on their views on career choices. The results indicated that, of the 219 responses received, 47 per cent of students had no interest in a career in the pharmaceutical industry and although 39 per cent of students thought that industrial pharmacy might be a career choice worth exploring, 77 per cent wanted a career which would provide direct contact with patients. Of the respondents, 20 per cent expressed interest in a career in laboratory research and 16 per cent had an interest in the manufacture of medicines (Kirby-Smith et al, 2008).

There are 17 licensed pharmaceutical manufacturers in Armenia, 20 wholesalers and more than 800 retailers. Armenia has a long history of educational excellence and this has resulted in a skilled and qualified workforce. Literacy is almost 100% and Armenia has one the highest percentages of graduates in the former Soviet Union. There are 6 universities and 5 colleges providing degree programs in pharmaceutical related disciplines. R&D is conducted largely by state-owned research institutions (Armenian Pharmaceutical Industry Investment Handbook, 2008).

There is no standard curriculum for pharmacy degrees in Armenia and although some universities are in the process of adopting the Bologna approach, there is still some way to go before a common curriculum is adopted and a national accreditation system for pharmacy schools is established. As a result of the studies undertaken to produce the Pharmaceutical Investment Handbook, qualitative research was undertaken to identify the needs of the Armenian pharmaceutical industry for pharmacists.

## **Methodology and Research Methods**

When selecting an appropriate qualitative research (QR) design for this study, investigation was undertaken into a number of alternative research methodologies. QR is most often carried out by the researcher engaging directly in intense, prolonged contact and experiences in the field (Parker, 2003).

Grounded theory, as originally developed by Glaser and Strauss (Glaser and Strauss, 1967) and subsequently modified by Strauss and Corbin (Strauss and Corbin, 1990), requires the researcher to approach the study without a deductively predetermined theory about the phenomenon and then to collect field data with the objective of allowing theoretical constructs to deductively emerge. The study did not suit this methodology.

Field based case study research requires the researcher to gather primary evidence directly through in depth contact with participants (actors) over a longitudinal period of time (Parker, 2003). Since the study comprised only a limited number of interviews with executives from

each company this methodology was also not appropriate, although it may well be significant for future research should further studies be undertaken with a wider focus.

The action research method of QR, originally conceptualised by social psychologist Kurt Lewin, requires iterative cycles comprising both parallel and serial stages of activity (Dickens and Watkins, 1999) and therefore is also not applicable to this study.

An ethnographic participant observation method using a semi-structured interview form was employed for this study. The ethnographic approach is described as the ideal approach (Elliott and Jankel-Elliott, 2003) as it attempts to minimise the effect of the researcher on the researched and maximises the depth of information that is obtained. The most identifiably ethnographic research technique is participant observation (Spradley, 1980). Ethnographic approach involves the researcher participating in the setting under study to develop an understanding of the daily activities and culture of the participants. Ethnographic research is concerned with studying the culture of societies or groups within particular societies. Ethnography, according to (Spradley, 1980, p.3) “is the work of describing a culture”. In order to gain an understanding of the cultural phenomena, rules and norms of different groups, it places emphasis on understanding the context within which daily life occurs for members of a society (Hammersley and Atkinson, 1983). The strength of the methodology employed lies in the fact that it has an holistic focus, allowing for flexibility and the attainment of a deeper, more valid understanding of the subject than could be achieved through a more rigid approach (Carr, 1994).

Ethnographic research is highly compatible with the goals of process evaluation, with a key advantage of its holistic approach to understand behaviour in context (Hong et al., 2005). Morgan and Symon note that qualitative interviews vary by depth, structure and time and that we should consider them as a new symbolic form of “oral-text” exchange, with strengths and weaknesses that should be considered, as with any other method, in relation to the research purpose (Cassell and Symon, 2004).

## **Design of the study**

Executives from five pharmaceutical companies in Yerevan were interviewed in this study. The study was undertaken by the Competitive Armenian Private Sector Program (CAPS).

The semi-structured interview had 16 individual sections whereby the opinions of the interviewees were recorded. Observations of the workplace and the interaction between participants were also noted during the study. The focus of this section of the overall study was concerned with personnel.

## **Results**

Company executives noted that there was a gap between university curricula and company needs and although companies tried to close this gap with internal training programmes, the quality of the in-company training was unclear. It was further noted that competence and skill mix according to a standardized job classification scheme would be helpful to the companies

and that recruitment procedures and staff appraisal systems required development. It was also noted that basic engineering training was generally lacking in pharmacy graduates.

## **Discussion**

Commonly cited pharmacy curriculum based upon the Royal Society of Great Britain's indicative curriculum for a registrable pharmacy degree indicates that it is a requirement that pharmacists are trained in a range of pharmacy subjects which may be applicable to pharmacists employed in the pharmaceutical industry (Accreditation Criteria, 2005). Of particular interest to pharmaceutical industry employers engaged in manufacturing are the subjects which cover the following topics:

- Materials used in formulations and devices for the delivery of drugs, their biological, chemical and physical properties, and the development and application of standards.
- Biopharmaceutics, developmental pharmaceutics, pre-formulation and formulation studies; design and standardization of medicines for administration to the body by different routes and for delivery to specific target sites.
- The influence of manufacture and distribution on product quality with respect to biological safety, bioavailability (including bioequivalence), dosage uniformity and stability.
- Packaging and labelling; purpose, design and evaluation.
- Quality assurance of pharmaceutical products and processes, including Good Laboratory Practice and Good Manufacturing Practice.
- Microbiological contamination: sources, determination, consequences and control.
- Sterilisation procedures and aseptic procedures in the preparation of pharmaceutical products and medical devices; monitoring of sterilisation processes.
- Environmental control in manufacturing facilities and in the supply chain.
- Degradation of medicines; evaluation and control of biological, chemical and physical degradation.

The above competencies, whilst comprehensive, do not include basic engineering training and therefore this omission should be corrected since this was a common knowledge deficiency noted in pharmacy graduates.

## **Conclusion**

The study by Kirby-Smith indicated that pharmacists in industry in the United Kingdom are employed in a wide variety of jobs due to their broad knowledge base. The CAPS study of the Armenian pharmaceutical industry indicated that there was a gap between university curricula and company needs and the universities that are currently training pharmacists should therefore critically review their courses to ensure that their teaching meets the requirements of the industry.

## **Acknowledgement**

This study was made possible by support from the United States Agency for International Development (USAID) and the Competitive Armenian Private Sector Program.

## References

1. ACCREDITATION CRITERIA (2005). Accreditation of Pharmacy Degree Courses in Australia and New Zealand. New Zealand and Australian Pharmacy Schools Accreditation Committee, Canberra.
  2. ARMENIAN PHARMACEUTICAL INDUSTRY. Investment Handbook (2008). USAID, CAPS, MPI Armenian Development Agency, Yerevan.
  3. CARR, L. (1994) The strengths and weaknesses of quantitative and qualitative research: what method for nursing? *Journal of Advanced Nursing*, 20, 716-721.
  4. CASSELL, C. & SYMON, G. (2004) *Essential guide to qualitative methods in organizational research*, London ; Thousands Oaks, SAGE Publications.
  5. DICKENS, L. & WATKINS, K. (1999) *Action Research: Rethinking Lewin*. *Management Learning*, 30, 127-140.
  6. ELLIOTT, R. & JANKEL-ELLIOTT, N. (2003) Using ethnography in strategic consumer research. *Qualitative Market Research: An International Journal*, 6, 215-223.
  7. GLASER, B. & STRAUSS, A. (1967) *The Discovery of Grounded Theory: Strategies for Qualitative Research*, New York, Aldine Publishing Co.
  8. HAMMERSLEY, M. & ATKINSON, P. (1983) *Ethnography, principles in practice*, London; New York, Tavistock.
  9. HONG, Y., MITCHELL, S., PETERSON, J., LATKIN, C., TOBIN, K. & GANN, D. (2005) Ethnographic process evaluation: Piloting an HIV prevention intervention program among injection drug users. *International Journal of Qualitative Methods*.
  10. PARKER, L. (2003) Qualitative Research in Accounting and management: the emerging Agenda. *Journal of Accounting and Finance*, 2, 15-30.
  11. SPRADLEY, J. P. (1980) *Participant observation*, New York, Holt Rinehart and Winston.
  12. STRAUSS, A. L. & CORBIN, J. M. (1990) *Basics of qualitative research: grounded theory procedures and techniques*, Newbury Park, Calif, Sage Publications.
-

# **ТРАДИЦИИ И ПУТИ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ В АРМЕНИИ**

***В.О. Топузян***

***Д.х.н., директор ИТЦОФХ НАН РА***

---



Область химии, именуемая химией физиологически активных веществ, или фармацевтической химией, в Армении связана с именем академика А.Л. Мнджояна, который основал Институт тонкой органической химии НАН РА. Традиционно фундаментальные работы института были посвящены проблемам исследования связи между химической структурой и биологической активностью органических, синтетических веществ. Такой подход дал свои результаты, что подтверждается внедрением в жизнь более 15 препаратов, нашедших применение в различных областях медицины. В последние годы институтом созданы еще 10 препаратов, прошедших предклинику и готовых к клиническим исследованиям. Все это говорит о том, что ИТОХ-ом выбрано плодотворное и перспективное направление. Сегодняшние новейшие методы фармацевтической химии – компьютерный скрининг, а также комбинаторная химия находят свое применение в лабораториях ИТОХ. Начаты работы по изучению влияния ультразвука, в качестве катализирующего фактора, на органические реакции. Увеличение возможностей синтеза и фармакологических исследований – таковы требования сегодняшней фармацевтической химии.

Для создания лекарственных средств особое место занимает область изыскания физиологически активных соединений на основе природного сырья. Учитывая богатую и разнообразную флору Армении, а также древние народные лечебные традиции, можно ожидать, что исследования различных лечебных средств на основе животного и растительного сырья могут привести к новым эффективным средствам для борьбы с различными недугами человека. В связи с этим, помимо синтетических средств целесообразно сфокусировать внимание также и на возможности создания лекарственных средств природного происхождения. На наш взгляд, такой подход может привести к ощутимым результатам, особенно в таких странах, которые богаты различными лечебными растениями и народными традициями, как Армения.

## TRADITIONS AND WAYS OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY DEVELOPMENT IN ARMENIA

*V. O. Topuzyan, ScD, Director of STCOPC, NAS RA*

The field of chemistry, referred to as the chemistry of physiologically active compounds or pharmaceutical chemistry in Armenia is associated with the name of Academician A.L. Mndjoyan, who founded the Institute of Fine Organic Chemistry, NAS RA. The traditional fundamental researches in the Institute were devoted to the problems of investigation of the connections between the chemical structure and biological activity of the organic synthetic substances. Such an approach gave its results that are confirmed by the application of more than 15 preparations in various fields of medicine. For the last years, 10 more preparations have been produced in the Institute, which passed the preclinical trials and are ready for the clinical researches.

All this proves that IFOC has chosen a fruitful and perspective direction. The current up-to-date methods of pharmaceutical chemistry - computer screening as well as the combinatorial chemistry are used in the laboratories of IFOC. Researches on the study of the effect of ultrasound as a catalyzing factor on organic reactions have launched. Increase of facilities for the synthesis and pharmacological investigations is the demand of today's pharmaceutical chemistry.

To produce drugs, particular place occupies the field of search for physiologically active compounds based on the natural raw materials. Taking into account the rich and diverse flora in Armenia, as well as the ancient national therapeutic traditions, it is expected that the investigation of the various therapeutic agents based on animal and vegetable raw materials may bring to new effective substances for the struggle against human's various diseases. In this connection it is also advisable to focus attention on the possibility to create drugs of natural origin in addition to synthetic substances. In our opinion, such an approach can lead to evident results especially in such countries that are rich in various medicinal plants and national traditions like Armenia.

---



# **НЕОБХОДИМОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ (GMP EU) ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ФАРМОТРАСЛИ АРМЕНИИ**

***С.Р. Матевосян, А.П. Казарян***  
***Фармацевтическая компания «Ликвор»***

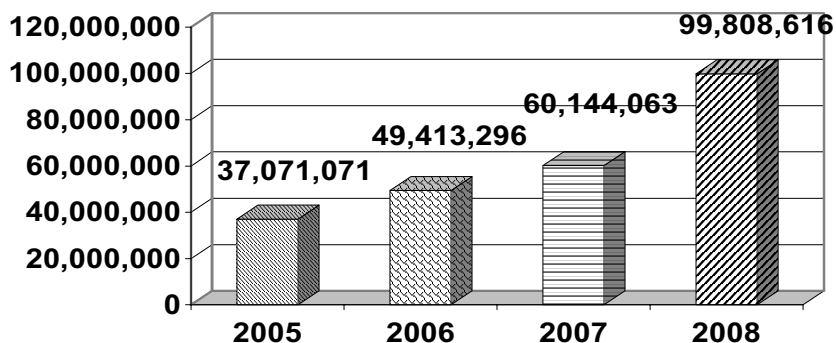
---



Решение основополагающих задач фармацевтической отрасли остается одной из актуальных проблем практической и теоретической медицины. Не секрет, что ни одна страна в мире не производит полный ассортимент лекарств, но каждая из них стремится к достижению соотношения 50:50 в производстве и импорте. Это особенно актуально для стран постсоветского периода, в частности и для Армении, учитывая ее геополитическое положение. Также для любого государства одной из важнейших задач является организация производства на месте большинства наименований из Списка эссенциальных лекарственных средств, так как они должны быть доступны населению в любое время и в востребованном количестве.

Что же происходит на фармацевтическом рынке Армении (см. рис.1).

USD



**Рис. №1.** Товарооборот лекарств, импортируемых в РА.

По данным Службы национальной статистики на 2007г, в Армению было ввезено лекарств на сумму около 100 млн. долларов США, что составляет 90% от общего товарооборота и только 10% от продаж производится в РА. По сравнению с 178 импортерами лекарств в нашей республике действуют всего лишь 17 лицензированных местных производителей, с общим товарооборотом на сумму около 10 млн. долларов США. Из 3500 зарегистрированных наименований лекарств в РА только 500 являются местного производства. Как можно заметить, темпы роста импорта в несколько раз превышают темпы производства внутри страны.

Анализируя данную ситуацию, можно заключить, что растущая зависимость от импорта лекарств в РА превосходит все установленные нормы. Соответственно, при чрезвычайных ситуациях (войны, эпидемии, природные катаклизмы, которые, кстати, за последние 20 лет случались неоднократно) наше национальное здравоохранение может оказаться в безвыходной ситуации. Именно здесь хотелось бы выяснить отношение государства к отрасли фармпроизводства, поскольку та является стратегической, которая нуждается в серьезном государственном содействии. По нашему мнению, в отношении развития фармотрасли должна быть разработана государственная программа, а сама отрасль должна рассматриваться стратегической, для обеспечения национальной безопасности страны.

В рамках Ассоциации импортеров и производителей лекарств Армении мы готовы принять активное участие в разработке такой программы. По нашему мнению главными направлениями развития отрасли фармпроизводства являются:

1. Законодательное регулирование (речь идет в первую очередь о новом Законе о лекарствах, который более 5 лет находится в Национальном Собрании, так же как и утверждение Национального стандарта GMP EU на правительственном уровне.
2. Замена импортируемой продукции на лекарства отечественного производства для лечения сердечно-сосудистых, онкологических, легочных, инфекционных и других болезней социального характера.
3. Непосредственное участие местных производителей в бюджетных программах.
4. Рост потенциала экспорта фармпроизводства Армении.

Осуществление такой программы для армянских производителей невозможно без быстрого перехода к стандартам GMP. Вопрос имеет более чем двадцатилетнюю историю.

В советский период в основном действовали крупные научно-производственные центры и опытные производства, которые выпускали фармацевтическую и биотехнологическую продукцию и экспортировали продукцию во все республики Союза. В 70-е годы прошлого века в бывшем СССР действовал государственный документ, регулирующий данную отрасль: «Основные требования к организации производства и контроля качества готовых лекарственных средств». В последствии был принят еще ряд нормативных документов. Последний из них это постановление правительства № 747 «Действующие поправки к порядку лицензирования фармацевтических предприятий», по данным которого, начиная с 01.07.2008 года, действующие предприятия в Армении обязаны организовать производство лекарственных средств согласно требованиям Надлежащей Производственной Практики

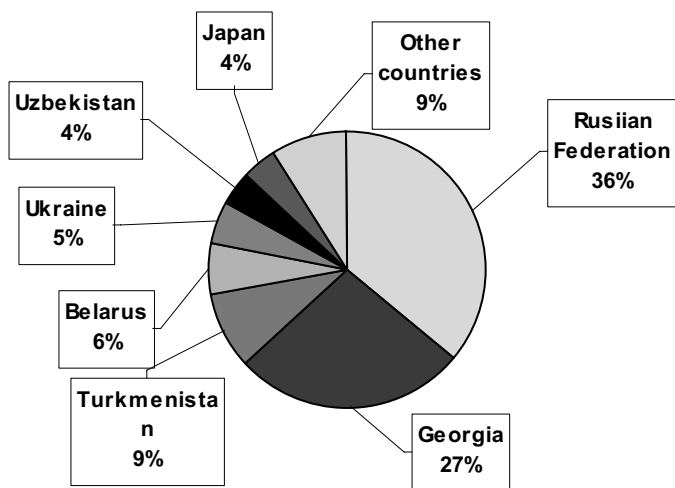
(GMP), а новосозданные уже должны полностью соответствовать стандартам GMP. Тем не менее, ознакомившись с вышеупомянутым документом, возникает вопрос - какой из действующих стандартов GMP должен быть принят в Армении и почему это необходимо?

В таблице №1 представлены 6 передовых армянских организаций по производству лекарственных средств, которые также экспортируют свою продукцию почти во все страны СНГ.

**Таблица №1.** Армянская фармацевтическая отрасль - ведущие производители.

<b>Company</b>	<b>Product line</b>	<b>Established</b>	<b>Export markets</b>
<b>Arpimed CJSC</b>	<b>Different kinds of tablets, ointments, capsules, solutions, disinfectants, Dietary Supplements, Veterinary preparations</b>	<b>2001</b>	<b>Belarus, Georgia, Uzbekistan, Ukraine</b>
<b>Esculap LLC</b>	<b>Different kinds of tablets, ointments, capsules, solutions, Herbal solutions, etc.</b>	<b>1998</b>	<b>Georgia</b>
<b>Liqvor Pharmaceuticals CJSC</b>	<b>Intravenous, injection and ophthalmic solutions</b>	<b>1991</b>	<b>Russia, Kazakhstan, Belarus, Georgia, Moldova, Uzbekistan, Tajikistan</b>
<b>PharmaTech CJSC</b>	<b>Intravenous infusion solutions, Eye drops</b>	<b>1997</b>	<b>Georgia</b>
<b>Vitamax-E LLC</b>	<b>Different kinds of probiotics (capsulated, tablets, powder, fruit, vegetable and meat powder, baby foods, etc.)</b>	<b>1997</b>	<b>Japan, USA, Belarus, Ukraine, Baltic States</b>
<b>Yerevan Chemical Pharmaceutical Firm CJSC</b>	<b>Injection preparation, solid and liquid medicine</b>	<b>1967</b>	<b>Georgia, Uzbekistan, Russia, Turkmenistan</b>

Эти организации сегодня создают более чем 90% местного лекарственного производства, из которых 30% экспортируется.



**Рис. №2.** Объемы экспорта фармацевтической отрасли Армении.

В течение последних 3-х лет со стороны отдельных производителей были предприняты активные шаги, направленные на сертификацию, проведение аудита в соответствии с требованиями стандартов GMP и соответствия стандартам ISO-9001-2000 известными консалтинговыми организациями, такими как TUV и SGS. Некоторые организации спроектировали и начали строительство новых заводов, согласно стандартам GMP EC. Эти факты, конечно, вдохновляют, но они не могут служить выходом для всей действующей отрасли. В том случае, когда в России и на Украине процесс принятия GMP и создания национального инспектората уже подошел к завершению и идея активно распространяется по всей территории СНГ, Армения не может оставаться в стороне. Нельзя ограничиваться принятием стандартов GMP только для производства лекарств. Параллельно необходимо внедрять также требования GDP (Надлежащая дистрибьюторская практика), GSP (Надлежащая практика хранения лекарств), GPP (Надлежащая аптечная практика) и другие действующие стандарты, что даст возможность охватить весь процесс оборота лекарственных средств в Армении.

Особенно важным становится создание Национального Инспектората. Это является неотъемлемой частью процесса реорганизации области фармпроизводства Армении. Только Национальный Инспекторат имеет законное право выдавать местным фармпроизводителям сертификат соответствия стандартам GMP. Армения с принятием GMP EC примкнет к странам СНГ, действующим по тем же стандартам. Со стороны Центра экспертизы лекарств уже осуществлен нотариальный перевод этого документа на армянский язык, который пока имеет необходимость в доработке.

По нашему мнению, самым слабым звеном местных предприятий из всех требований, предъявляемых GMP EU, является часть «Производственные площади и оборудование». К сожалению, большинство местных производств занимает площади, не соответствующие требованиям GMP. Это часто либо бывшие административные здания, либо бывшие склады ангарного типа, или просто реконструированные старые постройки. Оборудование, в основном, уже морально устарело. Учитывая все это,

организации, являющиеся членами Ассоциации производителей и импортеров лекарств, обратились к правительству Армении со следующими предложениями:

1. Установить, что в РА действуют правила GMP EU в сфере производства лекарственных препаратов.
2. Создать Национальный Инспекторат с независимыми и высококвалифицированными специалистами.
3. Разработать и представить на утверждение министру здравоохранения РА порядок осуществления контроля за соблюдением правил GMP.
4. Для процесса перехода к правилам GMP со стороны местных фармпроизводителей установить переходный период от 01.01.2009 - 01.01.2014 гг.
5. Установить, что в переходный период Национальный Инспекторат должен быть уполномочен предоставлять соответствующий сертификат организациям, добровольно предъявившим заявку на получение сертификата (в случае соответствия).

Считаем, что этот подход удовлетворит все стороны, вовлеченные в процесс реализации проекта GMP. Таким образом, мы можем предоставить возможность и время всем действующим организациям подготовиться и постепенно внедрить стандарт в ежедневную деятельность производственных предприятий.

Основной целью осуществления данного проекта является сохранение здоровья нашего народа и укрепление конкурентоспособности фармотрасли Армении на международном рынке.

---

## **NECESSITY OF GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) IN THE COMPETITIVE ACTIVITY OF ARMENIAN PHARMACEUTICAL FIELD**

*S.R. Matevosyan, A.P. Ghazaryan - "Liquor" pharmaceutical company*

In the article is represented the present situation of Armenian pharmaceutical market, basic directions of drug production development, indices, evaluating the states of major pharmaceutical companies, as well as possible ways and major tasks of strengthening the competitiveness of Armenian pharmaceutical field.

---

### **Պատշաճ արտադրական գործունեության (ՊԱԳ) անհրաժեշտությունը Հայաստանի դեղագործական ոլորտի մրցունակության բարձրացման գործում**

*Ս.Ռ. Մաթևոսյան, Ա.Պ. Հազարյան  
«Լիկվոր» դեղագործական ձեռնարկություն*

Հոդվածում ներկայացված են Հայաստանի դեղամիջոցների շուկայի արդի վիճակը, դեղարտադրության զարգացման հիմնական ուղղությունները, դեղագործական խոշոր արտադրական կազմակերպությունների վիճակը գնահատող ցուցանիշները և Հայաստանի դեղագործական ոլորտի մրցունակության ամրապնդման հնարավոր ուղիներն ու հիմնախնդիրները:

**ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОКК**  
**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ: ЗАДАЧИ И**  
**ФУНКЦИИ, ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА, ОБЯЗАННОСТИ**  
**ПЕРСОНАЛА ОТДЕЛА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА,**  
**ОТВЕТСТВЕННОСТЬ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ**  
**ОТДЕЛАМИ ПРЕДПРИЯТИЯ**

*Э.К. Диланян*

*К. ф.-м. н. – Гл. директор ООО «Витамакс-Е»*

*Р.И. Григорян*

*К.т.н. – Заместитель гл. директора по качеству ООО «Витамакс-Е»*

---



## **1. Введение**

Для оценки технического уровня производства и качества лекарственных средств Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) («World Health Organization» - WHO) была создана «Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле», действующий в настоящее время вариант которой был принят в 1992 г.

Для участия в Системе необходимо наличие в стране трех условий:

- Государственная регистрация лекарственных средств;
- Регулярное государственное инспектирование фармацевтических предприятий;
- Соответствие действующих производств требованиям правил GMP («Good manufacturing practice» - «Правила правильного производства»).

В настоящее время к Системе присоединилось 193 государств. Армения является участником данного соглашения, хотя не на всех предприятиях страны производство соответствует требованиям правил GMP. Необходимо подчеркнуть, что при регистрации вновь создаваемых или импортируемых лекарственных средств должен быть представлен сертификат на производство, которое должно соответствовать правилам GMP.

Правила GMP являются общим руководством, устанавливающим порядок организации производственного процесса и проведения контроля и содержащим минимальные практические указания по современному правильному ведению производства. В развитие правил GMP в разных странах создаются документы и стандарты, регламентирующие и конкретизирующие условия организации и ведения процесса производства отдельных видов фармацевтической продукции.

В России правила GMP («Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учетом действующих в то время международных, региональных и национальных правил разных стран. В настоящее время взамен РД 64-125-91, приказом Минздрава РФ и Минэкономики РФ от 3 декабря 1999 г. № 432/512 введено в действие отраслевой стандарт ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)».

В Армении пока еще отсутствуют документы и национальные стандарты, конкретизирующие условия организации и ведения процесса производства отдельных видов фармацевтической продукции. Каждое фармацевтическое предприятие по своему решает свои проблемы.

В соответствии с ОСТ 42-510-98 "Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" предприятия - производители лекарственных средств должны иметь в своей структуре отдел контроля качества(ОКК). ОКК должен быть самостоятельным и независимым структурным подразделением фармацевтического предприятия и его должен возглавлять квалифицированный специалист с достаточным стажем работы. К отделу контроля качества относятся одна или несколько контрольных лабораторий. Для выполнения своих функций отдел должен быть обеспечен всеми необходимыми ресурсами. В своей работе ОКК руководствуется государственными и отраслевыми документами, регламентирующими его деятельность. В Директиве 91/356/ЕЕС (ст. 11) законодательно установлено, что отдел контроля качества фирмы - производителя лекарственных средств должен быть независим от других отделов. Во многих зарубежных странах лицо, претендующее на должность руководителя ОКК, должно иметь сертификат специалиста, выданный Министерством здравоохранения. В ряде стран независимость руководителя ОКК (обычно его принято называть уполномоченным специалистом или квалифицированным лицом) закреплена законодательно. Его можно отстранить от должности лишь при согласовании с Министерством здравоохранения. Это весомая гарантия обеспечения качества производимых лекарственных средств.

## **2. Управление качеством**

Под управлением качеством (Quality Management) в фармацевтической промышленности понимают обеспечение качества, надлежащего производства и контроля качества на всех этапах процесса производства лекарственных препаратов.

Понятия «Обеспечение качества» (Quality Assurance), «Правила правильного производства (GMP)» и «Контроль качества» (Quality Control) являются взаимосвязанными частями управления качеством.

## 2.1. Обеспечение качества

2.1.1. Обеспечение качества - это широко распространенная концепция, включающая комплекс мероприятий, которые оказывают влияние на качество готового продукта и гарантируют соответствие его требованиям нормативной документации. Система обеспечения качества включает в себя выполнение требований данных Правил, в том числе и производственный контроль качества, а также другие требования, не включенные в них, а именно, «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств» («Good Laboratory Practice» - GLP), «Правила проведения клинических испытаний» («Good Clinical Practice» - GCP).

2.1.2. Система обеспечения качества предназначена для того, чтобы фармацевтическое предприятие могло гарантировать, что:

- разработка, испытания и изготовление лекарственных препаратов проведены с учетом требований GLP, GCP и GMP;
- производство обеспечено утвержденными технологическими регламентами и методиками и/или инструкциями, учитывающими требования настоящих Правил;
- четко определена ответственность руководящего персонала за качество готового продукта, что должно быть установлено должностными инструкциями;
- контроль качества исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов проведены на стадиях их изготовления и/или поставки и перед применением в производстве;
- проведена регистрация всех производимых контрольных испытаний сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовых продуктов, постадийного контроля процесса производства, калибровки приборов и валидации;
- готовый продукт произведен в соответствии с утвержденными технологическими регламентами;
- реализация готового продукта осуществлена только после получения соответствующего разрешения руководителя отдела контроля качества;
- имеется документация, позволяющая контролировать условия хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке и до реализации.

2.1.3. Предприятие-производитель должно нести ответственность за качество выпускаемых им лекарственных средств и гарантировать соответствие их требованиям нормативной документации. Ответственность за производство готовых лекарственных средств необходимого качества возлагается на руководящий персонал и персонал,



занятый на всех стадиях производства и контроля, что должно быть определено и зафиксировано в соответствующих нормативных документах предприятия.

## 2.2. «Правила правильного производства (GMP)»

2.2.1. Настоящий стандарт является составной частью системы обеспечения качества, гарантирующей, что производство и контроль осуществляются на предприятии согласно требованиям соответствующей документации. Правила позволяют свести к минимуму риск производственных ошибок, которые не могут быть устранены или предотвращены только посредством контроля качества готового продукта. Наиболее часто встречаются ошибки двух типов:

- перекрестная контаминация;
- смешивание и/или перепутывание готовых продуктов.

### 2.2.2. Правила предусматривают:

- четкую регламентацию всех производственных процессов и контроля процесса для подтверждения его пригодности для выпуска готовых лекарственных средств требуемого качества;

- проведение валидации всех стадий производства, которые могут оказывать влияние на качество продуктов и всех существенных изменений в нем;

- обеспеченность производства должным образом обученным и квалифицированным персоналом, необходимыми помещениями, соответствующим оборудованием и обслуживанием, сырьем, вспомогательными, упаковочными и маркировочными материалами необходимого качества, а также хранение сырья и материалов в соответствующих условиях и надлежащая транспортировка;

- наличие написанных четко и однозначно технологических регламентов и инструкций для каждого конкретного производства;

- обучение персонала надлежащему выполнению технологических операций;

- регистрацию всех этапов производства, подтверждающую, что все требуемые по регламенту операции были выполнены, а полученные продукты по количеству и качеству соответствуют установленным требованиям. Все отклонения должны быть тщательно зарегистрированы и изучены;

- хранение текущей производственной документации (отчетов о серии, маршрутных карт и др.), включая документацию по реализации готового продукта, что делает возможным в течение определенного времени проследить прохождение каждой серии продукции, в доступной форме в определенном месте;

- хранение и реализацию готового продукта таким образом, чтобы свести к минимуму возможность риска снижения качества;

- порядок возврата при необходимости любой серии готового лекарственного средства на стадии продажи или поставки с последующим анализом причин нарушения его качества и для предупреждения повторения выявленных недостатков.

## 2.3. Контроль качества

2.3.1 Контроль качества - это мероприятия по обеспечению качества, позволяющие определить количественные и качественные показатели свойств и характеристик изделий и процессов. Контроль качества осуществляют путем измерений количественных и качественных характеристик и сравнения полученных показателей качества с требованиями нормативно-технической и эксплуатационной документации для определения степени их соответствия. В соответствии с Руководством GMP ЕС к контролю качества предъявляются следующие основные требования:

- наличие надлежащих средств, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;
- при необходимости контроль окружающей среды в целях выполнения GMP;
- отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом контроля качества;
- методы испытаний должны пройти валидацию;
- должны быть составлены протоколы (рукописным способом и/или с помощью записывающего устройства), подтверждающие, что все требуемые мероприятия (по отбору проб, контролю и методикам испытаний и т. д.) действительно проведены, любые отклонения запротоколированы и исследованы;
- в состав готовой продукции должны входить действующие вещества, соответствующие торговой лицензии по качественному и количественному составу;
- продукция имеет требуемую чистоту, вложена в надлежащие упаковки и правильно маркирована;
- протоколы, составленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть официально составлены в соответствии с требованиями спецификаций;
- оценка качества продукции должна включать в себя экспертизу соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных методик;
- ни одна серия готовой продукции не может быть разрешена для продажи или поставки до того, как Уполномоченное лицо (ОКК) удостоверит ее соответствие требованиям торговой лицензии;
- необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и продукции, которое позволяет проводить испытание продукции в процессе хранения. Продукция должна храниться в окончательной упаковке, кроме исключительно больших упаковок.

## 3. Валидация

3.1. Валидация заключается в документированном подтверждении соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества

полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

3.2. Основными элементами валидации являются:

- оценка монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования, в том числе компьютерных систем;
- оценка условий и параметров технологического процесса;
- оценка предела возможного отклонения в ведении процесса;
- оценка методов анализа;
- составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс.

3.3. Валидация должна проводиться для:

- каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство;
- существующих процессов производства стерильных лекарственных средств (валидация технологического процесса и оборудования);

3.4. Повторная валидация (ревалидация) проводится в случаях:

- изменения нормативной документации на готовое лекарственное средство, сырье, вспомогательные, упаковочные или маркировочные материалы;
- изменения технологической документации;
- замены или ремонта оборудования;
- переоборудования производственных помещений и/или вспомогательных систем (отопительной, вентиляционной, кондиционирования и др.);
- выявления нерегламентированных отклонений при проведении технологического процесса;
- плановой валидации с учетом соответствующих графиков.

3.5. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за проведение валидации, который формирует рабочую группу и назначает ее руководителя. Руководитель рабочей группы составляет план проведения валидации с максимальным учетом накопленной ранее информации. План должен быть согласован всеми заинтересованными подразделениями (проектные, конструкторские, научно-исследовательские, производственные, по контролю за качеством) и утвержден сотрудником, ответственным за проведение валидации.

3.6. Рабочая группа и представители заинтересованных подразделений, выполняющие работу по валидации, несут ответственность за ее проведение в соответствии с планом.

3.7. Персонал, привлекаемый к работе по проведению валидации, проходит соответствующее обучение (инструктаж).

3.8. Отчет о проведении валидации должен содержать:

- цель;
- исходную информацию;
- сведения о калибровке измерительных средств;
- протоколы полученных результатов по проверке соответствия монтажа, работоспособности оборудования и условий и параметров технологического процесса спецификациям и нормативной документации;
- анализ полученных результатов, предложения и выводы;
- требования по проведению повторной проверки.

3.9. На основании полученных результатов руководитель рабочей группы составляет отчет о проведении валидации. Сотрудник, ответственный за проведение валидации, утверждает отчет и выдает заключение о соответствии объекта (оборудование, технологический процесс и т.д.) требованиям нормативной и/или технологической документации.

#### **4. Основные требования, предъявляемые к ОКК**

4.1 Надлежащие средства, обученный персонал и утвержденные методики отбора проб, анализов и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, методики контроля окружающей производственной среды с целью выполнения правил GMP.

4.2 Отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом контроля качества.

4.3 Методики испытаний должны быть валидированы.

4.4 Должны составляться протоколы (рукописные или с помощью регистрирующих приборов), демонстрирующие, что все требуемые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены и что любые отклонения полностью запротоколированы и исследованы.

4.5 Готовая продукция должна содержать действующие вещества, соответствующие по качественному и количественному составу препарату, описанному в регистрационном досье; исходные ингредиенты должны иметь требуемую чистоту, находиться в надлежащих упаковках и быть правильно маркированы.

4.6 По результатам контроля и испытаний исходного сырья и материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции должны быть составлены протоколы в соответствии со спецификациями, оценка продукции включает обзор и оценку отклонений от установленных процедур.

4.7 Ни одна серия готовой продукции не может быть реализована или поставлена прежде, чем уполномоченное лицо удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье.

4.8 Должно сохраняться достаточное количество образцов исходного сырья и продукции, позволяющее при необходимости провести их анализ

4.9 Сохраняемая продукция должна содержаться в конечной упаковке.

#### **4. Задачи работы ОКК**

ОКК проводит мониторинг всех количественно измеримых параметров сырья и материалов, полупродуктов и готового продукта, а также персонала, оборудования, помещений и окружающей среды с целью отделения (изъятия из процесса) того, что не будет признано соответствующим спецификациям и другим нормативным документам. Функции, выполняемые ОКК, следующие:

- Входной контроль сырья и материалов
- Операционный контроль промежуточных продуктов (полупродуктов)
- Контроль качества готовой продукции
- Контроль микробной контаминации рук персонала
- Контроль микробной контаминации технологической одежды
- Испытание стерилизующей способности мембранных фильтров
- Контроль стерильности материалов первичной упаковки
- Контроль материалов первичной упаковки на содержание механических включений
- Контроль порошкообразных стерильных лекарственных веществ на содержание механических включений
- Определение эффективности воздушных фильтров
- Контроль чистоты воздуха и классификация производственных помещений
- Контроль микробной контаминации воздуха производственных помещений
- Контроль микробной контаминации производственных помещений и оборудования
- Контроль микробиологической чистоты дезинфицирующих растворов
- Выдача разрешений на применение сырья и материалов в производстве/ на перемещение полупродуктов на следующую стадию технологического процесса, на передачу готовой продукции на склад готовой продукции
- Контроль правильности выполнения и регистрации процедур производственного процесса

4.2 Операционный контроль промежуточных продуктов(полупродуктов) или контроль процесса производства (текущий контроль) - включает в себя постадийный контроль, выполняемый во время производства, для наблюдения за производственным процессом (при необходимости корректировки технологических параметров). Целью

является обеспечение соответствия качества готового продукта требованиям нормативной документации. Контроль окружающей среды и чистоты оборудования - это части контроля процесса производства.

4.3 Контроль микробиологической чистоты лекарственных средств – это контроль качества лекарственных средств, основанный на определении и изучении микрофлоры сырья, субстанций и готовых лекарственных препаратов, с целью недопущения превышения нормированных пределов (количественных и видовых показателей) их обсемененности. Микробиологический контроль применяют для испытания всех лекарственных средств независимо от их природы и лекарственной формы. Таблетки, капсулы, гранулы, растворы, экстракты, сиропы, мази и другие лекарственные формы, не стерилизуемые в процессе производства, обязательно подвергаются проверке на микробиологическую чистоту с количественным определением жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявления определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных средствах.

## **5. Взаимодействие с руководством**

5.1 Представление кандидатур для приема на работу, перемещения по службе, вынесения поощрений и наказаний, увольнения, предложения по приобретению дорогостоящего оборудования для отдела, исполнение приказов и распоряжений.

## **6. Взаимодействие с уполномоченным лицом**

6.1 Доклады и информация совместно с ООК о несоответствиях и чрезвычайных происшествиях в сфере качества.

## **7. Взаимодействие с отделом(группой) обеспечения качества**

7.1 Доклады и информация о ходе текущего (оперативного) контроля качества, выборочного контроля, аудита отдела, несоответствиях, отбраковке, рекламациях по входному контролю, расследовании рекламаций, исполнение поручений и заданий.

## **8. Взаимодействие с производственными подразделениями**

8.1 Согласование порядка отбора проб и других контрольных процедур, информация о результатах текущего (оперативного) контроля.

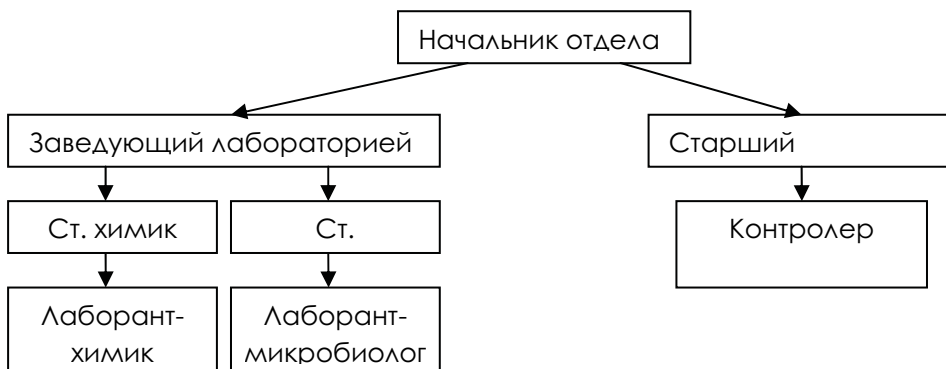
## **9. Обязанности начальника ОКК**

- Обеспечивать проведение первичного, периодического, экстренного и специального обучения персонала отдела

- Обеспечивать проведение всех необходимых испытаний сырья, полупродуктов и готового продукта
- Обеспечивать составление и утверждать СОП (Стандартная операционная процедура по отбору проб), тестированию сырья, материалов, полупродуктов и готового продукта, других СОП по контролю качества
- Осуществлять контроль за состоянием помещений отдела, оборудованием, контрольно-измерительными приборами и их техническим обслуживанием
- Осуществлять проведение расследования случаев несоответствия сырья и продукта требованиям Спецификации
- Обеспечивать проведение валидации аналитических методик и контрольного оборудования, используемого отделом
- Одобрять или отклонять, если он считает это необходимым, сырье, упаковочные и маркировочные материалы, а также полупродукты и готовый продукт
- Обеспечивать проведение контроля санитарной обработки производственных помещений, очистки технологического оборудования и контроля производственного процесса
- Обеспечивать проведение контроля микробной контаминации технологической одежды, рук персонала, «чистых» помещений, оборудования, окружающей среды в «чистых» помещениях
- Обеспечивать проведение контроля стабильности продукта
- Принимать участие в расследовании рекламаций
- Утверждать Спецификации на сырье, материалы, полупродукты и готовый продукт

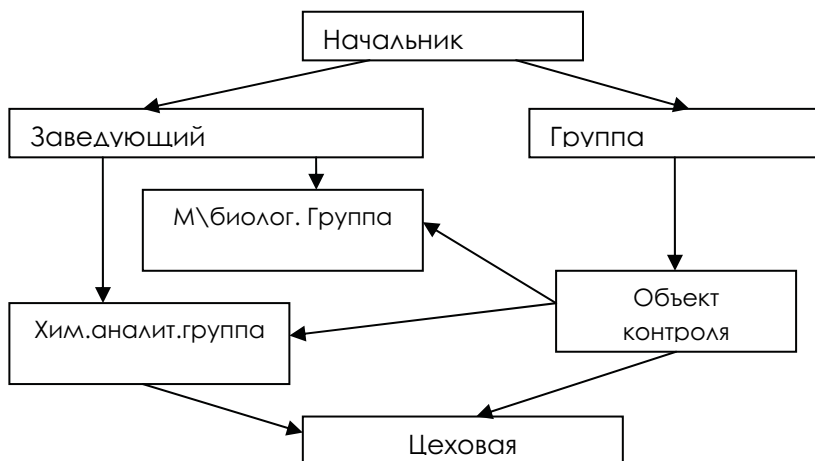
## 10. Штат отдела

10.1 Для предприятия численностью от 50 до 100 человек, производящего лекарственные препараты, штат отдела выглядит примерно так:



## 11. Содержание работы по контролю качества

### 11.1 Задачи, решаемые начальником отдела контроля качества при повседневной деятельности



#### Библиографические данные:

1. Отраслевой стандарт ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)
2. МУ64-01-001-2002.Производство лекарственных средств. Термины и определения. Методические указания.
3. Положение об отделе технического контроля предприятия, комбината, производственного, научно-производственного объединения Минмедбиопрома СССР (Утверждено приказом Минмедбиопрома СССР от 17.12.86 г. № 967).
4. Шилова С.В., Пузакова С.М., Назаров А.Д., Никульшина Н.И., Граковская Л.К. «Организация производства лекарственных средств с учетом правил GMP». Хим.-фарм. производство. Обзорная информация, вып.2, М., ВНИИСЭНТИЮ, Минмедпром СССР, 1990, с.1-26.
5. Шилова С.В., Пузакова С.М., Граковская Л.К., «Валидация как первый этап сертификации фармацевтических производств». В сб. докладов 4-ой конференции АСИНКОМ. Июнь 1994, С.-П., с.41 -
6. ISO 9000-9004 standards for quality systems. International Organization for Standardization. 1987-1990.
7. МВ 640-1-97 «Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества». Киев, Госкоммедбиопром Украины, 1997.
8. Good Manufacturing Practice: Guidelines on the validation of manufacturing processes. Annex 6. WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. 1996.
9. Мешковский А.П. «Заместитель директора фармацевтического предприятия по качеству: роль и функции». Ж. Фарматека, 1997, № 4, с.6 - 8.



**REQUIREMENTS TO THE ORGANIZATION AND ACTIVITY QCD OF THE  
PHARMACEUTICAL ENTERPRISE:  
(TASKS AND FUNCTIONS, ORGANIZATIONAL STRUCTURE, DUTIES OF THE  
PERSONNEL OF A DEPARTMENT OF QUALITY SURVEILLANCE, THE  
RESPONSIBILITY, INTERACTION WITH OTHER DEPARTMENTS OF THE  
ENTERPRISE)**

*E.K.Dilanyan, Cand. Phys. Math.Sci. (PhD) - General Director "Vitamax-E" LLC*

*R.I.Grigoryan, Cand.Tech.Sci. (PhD) - Quality Manager "Vitamax-E" LLC*

**Summary**

The question of necessity of translation of the Armenian pharmaceutical industry on the international rails was discussed repeatedly and at various levels. However, systematic work in this direction was not carried out until now. There are no documents and national standards clarifying the conditions of the organization and introduction of manufacturing process for separate kinds of pharmaceutical production. There are no methodical recommendations providing support for the introduction of GMP standard (requirements on the organization of the quality control service, the instruction on validation, etc.).

The Ministry of Health of Armenia offered the terms of stage-by-stage translation of all manufactures of medical products on requirements of GMP standards. The priority and support for domestic manufacturers was declared, since bringing our pharmaceutical manufactures in accordance with modern requirements is a vital task.

In the present article an attempt was made to concretize the concepts: "Maintenance of quality", "Rules of correct manufacture (GMP)" and "Quality control", which are the interconnected parts of product quality control.

The requirements to the organization and activity of the Department of Quality Control are specified, the problems and functions are pointed out, as well as the organizational structure, the duties of the personnel of the Department of Quality Control, the responsibilities and interaction with other departments for the small enterprise number from 50 up to 100 persons are clarified.

---

դեղագործական ձեռնարկություններում ՈՀԼ-ի կազմակերպման և գործունեության վերաբերյալ ներկայացվող պահանջները (խնդիրները և անելիքները, կազմակերպչական ենթակառուցվածքը, անձնակազմի պարտականությունները, պատասխանատվությունը, համագործակցությունը այլ բաժինների հետ)

*Դիլանյան Է.Կ. – Ֆիզ-մաթ. գ. թ., ՄՊԸ "Վիտամաքս-Ե" Գլխ. տնօրեն  
Գրիգորյան Ռ.Ի. – տ. գ. թ., ՄՊԸ "Վիտամաքս-Ե" Գլխ. տնօրենի տեղակալ  
Որակի գծով*

### **Ռեզյումե**

"Պատշաճ արտադրական գործունեության" (GMP) կիրառումը հայկական դեղագործության մրցունակության համար շատ կարևոր պայման է, քանի որ այն ապահովում է դեղորայքի՝ որակի չափանիշներին համապատասխան հետևողական արտադրություն և վերահսկում, ինչպես նաև հնարավորություն է ընձեռնում դիրքեր ապահովել համաշխարհային շուկայում:

Սույն հոդվածում փորձ է արված հստակեցնել GMP կանոններին վերաբերվող այնպիսի հասկացություններ, ինչպիսին են "Որակի ապահովումը", "Պատշաճ արտադրության կանոնները" և "Որակի հսկողությունը", որոնք իրենց հերթին հանդիսանում են արտադրանքի որակի կառավարման շաղկապված մասերը: Հստակեցված են նաև Որակի հսկման բաժնի կազմակերպման և գործունեության վերաբերյալ ներկայացված պահանջները՝ 50-ից մինչև 100 աշխատակից ունեցող դեղագործական ձեռնարկությունների համար:

Փորձ է արված պարզաբանել այն խնդիրները և անելիքները, որոնք դեղագործական ձեռնարկությունների համար ունեն կարևոր նշանակություն՝ ստեղծելու Որակի հսկման բաժին, որը բոլոր ցուցանիշներով համապատասխանում է միջազգային նորմերին:

---

## **THE PERSPECTIVES OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN ARMENIA**

*Armen Aghayants*

*Executive Director*

*Union of Medicine Producers and Importers*

---



I'm going to represent our small and mountainous country pharmaceutical industry and its development opportunities. I said our small country but on the other hand I remember the speech of our great poet Hamo Sahyan that said: "...if we give a topographic shape to our country I mean spreading the mountains into one flat then we will not be so tiny as it seems to be.


***The consolidation of industry entrepreneurship around the Union is the guarantee for sustainability and reliability.***



- Union of Medicine Producers and Importers
- Established in 2003
- Mission: support the development of a competitive Armenian pharmaceutical industry by representing and protecting the interests of its members
- Members: 10, of which 6 are producers
- Producer member companies manufacture over 80% of local production
- Importer-members represent approximately 60% of the market











Drug production started in Armenia at the beginning of 90s. At first, the industry developed slowly but growth has quickly taken pace. Today, the pharmaceutical market in Armenia is largely private sector driven. This is why the need for unification of companies in an association, which will regulate the legal relations between its member companies and the public and private institutions, arose. The main mission of the Union is to contribute to the development of a competitive pharmaceutical industry in Armenia through the representation and advocacy of the Union members. Today, the Union represents 10 Armenian major pharmaceutical companies with 6 producers (“Esculap” is also an importer and has a network of pharmacies) and 5 importers.

The six producer members make up almost 80% of local production, while the market share of the five importer members is 60%.



## Our Members

---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alfa-Farm</b> Major importer, the company has contemporary warehouses.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Arpimed</b> Major producer. GMP and ISO certified company.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>YrCPF</b> Major producer, functioning from USSR times, privatized in 1995. Main products are injection preparations, solid and liquid medicines.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Esculap</b> Importer, producer and retailer. Main products are tablets, ointments, capsules, solutions.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Farm Gohar</b> Importer, the distributor of several Swiss and Arabian producers.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lambrown</b> Major importer, established in 1998 and collaborating with Gedeon Richter.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Liquor</b> Major producer. Main products are ophthalmological preparations, injection solutions.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mediqal-Horyzon</b> Producer, main products are suppositories and syrups.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tonus-les</b> Major importer and the distributor of several major international producers.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vitamax-E</b> Major producer, main products are various probiotics and NARINE</li> </ul>

It is known that the whole people voice is more available than a single person’s voice. Everything that is being performed now by the MPI union reflects the interests of the pharmaceutical market and actually supports the development of this marketing. Therefore, all the parties of the marketing get own benefit.

**Through active collaboration with CAPS**

- Development of Union's Strategic Development plan for upcoming 3 years
- Creation of web portal for Pharmaceutical Industry
- Establishment of GMP Center of Excellence to provide training and information on industry-related issues, such as Good Manufacturing Practices

**Active collaboration with Armenian Development Agency**

Nowadays the Union actively cooperates with local and international institutions. In particular, our members have been involved in several temporary groups (commissions) established by the Ministry of Health of the Republic of Armenia, such that "Inexpedience of the VAT's implementation on the whole drug circulation", "GMP European rules application expedience", and in several others. We also cooperate with the Scientific Centre of Drug and Medical Technologies Expertise (JSC) and with international institutions of USAID CAPS project whose aim is to develop the pharmaceutical clusters in Armenia.

Within the framework of the CAPS cooperation a three-year Union strategic action plan has been worked out and is on the way of conclusion.

Today the major targets of the Union closed future activity are already available. In particular, the creation of the GMP and GDP excellence center is the most important targets for training and retraining.

To achieve this aim, invitation of the best qualified and well known specialists is planned in order to organize the training of the educational centre stuff. The formers have to pass the process of the necessary compulsory certification in order to get rights to train GMP and GDP specialists. Within the framework of this project the educational centre will be supplied a quite rich and strict necessary library. The Union companies efforts are directed toward the resolution of this problem and discussions keep going with the responsables of CAPS projects that have already expressed own readiness for supporting the Union in resolving the mentioned problem provided available resources.

I think that there is always a need for a permanent and professionally serious rehearsal in pharmaceutical sphere. This necessity will become obvious soon after having worked out the

Educational center business plan that will point to the need for a permanent educational center within the framework of our Union.

These researches must answer to some important questions revealing the enterprises demands concerned with the training in the pharmaceutical sphere

- Demand for Trainings
- Requirements for trainers,
- Types of trainings,
- Fee to be paid,
- Number of participants,
- Frequency of participation,
- Professional library,
- Certification of trained personn

It has been planned that the GMP and GDP educational centre will be open in 2009 and thus will be available for all the specialists needed for a rehearsal.

As the Union member companies invest serious efforts and resources for implementing mentioned problems, these companies will have privileges in getting some services

The GMP standards investment is one of the general directions for supporting the Armenian pharmaceutical progress.

It is known that every producer needs for high qualified specialists in order to resolve the major problem of quality management.

Universities educating specialists for the Armenian pharmaceutical industry, contribute to the improvement of the professionalism of the industry workforce. The graduates of these universities are provided with employment opportunities in our member companies with high salaries and qualified managers. The fact that some directors of companies hold scientific degrees further fosters the development of the pharmaceutical and fine chemical industries in Armenia. The companies also provide young specialists with favorable work conditions to stimulate creativity and innovation.

I would also like to mention that the current authorities of the Republic of Armenia are open to more reforms in the industry. As a result the MPI union has already started the collaboration with ADA.

Within the framework of this collaboration a report about “**The Perspectives of Pharmaceutical Industry in Armenia**” was represented in the conference “Doing Business With Armenia“ on September 16, 2009 USA ,Los Angeles, and Armtech- 2008 Conference on October 4, 2008. The report has been placed on the French well-known science- technical web site, [http://www.gab-ibn.com/article.php3?id\\_article=469](http://www.gab-ibn.com/article.php3?id_article=469)

Soon the rules about the pharmaceutical sphere marketing Ethics will be worked out. Hope that these rules will be accepted by the serious pharmaceutical marketing performers.

As a result all the acting pharmaceutical companies will gain and hope the Armenian pharmaceutical product, that is as good as their international analogues, will occupy new markets in the closed future. Also the pharmaceutical market will become one of the best samples of the proper distributorship activity.

---

***Միության շուրջ ոլորտի գործարարության համախմբումը հանդիսանում է  
կայունության և հուսալիության գրավական:***

Մեր երկրում դեղերի արտադրությունը սկսվեց 90-ականների սկզբից՝ նախ շատ դանդաղ, այնուհետև շատ բարձր տեմպերով սկսեց զարգանալ: Այսօր, ՀՀ-ում դեղաշուկան գրեթե ամբողջությամբ մասնավոր սեկտորում է, և այդ պատճառով էլ, արդեն 2003-ին կարիք առաջացավ մի խումբ ընկերությունների միավորման արդյունքում ունենալ Հայաստանի Դեղ Արտադրողների և Ներմուծողների միությունը(MPI union /Medicine Producers & Importers union/), որը կոչված է կարգավորելու միության անդամ ընկերությունների և պետական ու ոչ պետական այլ կառույցների միջև իրավահարաբերությունները: Այն, ինչ արվում է նշված ձեռնարկությունների համախմբման արդյունքում ձևավորված միության կողմից արվում է ընդհանուր ոլորտի շահերից ելնելով և ի նպաստ Հայաստանում դեղաշուկայի զարգացմանը, այսինքն ըստ էության շահում են ոլորտի բոլոր խաղացողները:

Միության հիմնական առաքելությունն է նպաստել Հայաստանում մրցունակ դեղագործական ոլորտի կայացմանն ու զարգացմանը՝ միության անդամների շահերի ներկայացման և պաշտպանության միջոցով: Այսօր, միության կազմի մեջ են ՀՀ-ում դեղագործական խոշորագույն տաս կազմակերպություններ, որոնցից վեցը արտադրողներ են («Էսկուլապ» ընկերությունը մաս ներմուծող է, և ունի դեղատնային ցանց), իսկ հինգը՝ ներմուծողներ:

Միության կազմի մեջ մտնող 6 դեղարտադրող ընկերությունների արտադրանքը կազմում է ՀՀ-ում դեղարտադրության ընդհանուր ծավալի շուրջ 80%-ը, իսկ 5 ներմուծողների ծավալները՝ համապատասխանաբար շուրջ 60%-ը:

Միության առաջիկա գործունեության հիմնական թիրախներից, պետք է կարևորել ՊԱԳ և ՊԴԳ (GXP) գերազանցության կենտրոնի ստեղծումը, ուր կիրականացվի ուսումնական և մասնագիտական վերապատրաստում: Այս նպատակի իրականացման համար նախատեսվում է հրավիրել արտասահմանյան լավագույն, բարձրակարգ և միջազգային ճանաչում ունեցող մասնագետների, ովքեր կպատրաստեն ուսումնական կենտրոնի վերապատրաստող մասնագետներին՝ թրեներներին, ովքեր պետք է անցնեն պարտադիր հավաստագրման պրոցես, որպեսզի իրավունք ունենան պատրաստել և վերապատրաստել ՊԱԳ և ՊԴԳ մասնագետներ: Այս ծրագրի շրջանակներում մեր ուսումնական կենտրոնը կունենա մասնագիտական բավականին հարուստ և խիստ անհրաժեշտ գրադարան: Միության ընկերությունների ջանքերն ուղղված են այս խնդիրների լուծմանը և քննարկումներ են գնում ՄՄՀՀ ծրագրի պատասխանատուների հետ, ովքեր դրական գնահատական տալով միության առաջարկներին, մաս պատրաստականություն են հայտնում, ռեսուրսների առկայության դեպքում, աջակցել միությանը՝ մասն այս կարևորագույն խնդրի իրագործման գործում: Իսկ, որ դեղագործական ոլորտում մասնագիտական լուրջ և անընդհատ վերապատրաստման կարիքը կա, կարծում են մասն շուտով կփաստվի ՄՄՀՀ-ի հետ իրականացվող ուսումնական կենտրոնի բիզնես պլանի մշակումից հետո, որից

հետո արդեն անխուսափելի կլինի մշտական գործող ուսումնական կենտրոն ունենալը՝ մեր միության շրջանակներում:

Այս ուսումնասիրությունը պետք է պատասխանի մի քանի կարևոր հարցերի՝ վեր հանելով թրեմինգների նկատմամբ դեղագործական ոլորտի ձեռնարկությունների պահանջարկը.

- թրեմների նկատմամբ առաջադրվող պահանջները,
- թրեմինգների տեսակները,
- վճարվելիք գումարը,
- մասնակիցների քանակը,
- մասնակցության հաճախականությունը:

Նախատեսվում է 2009թ.-ի սկզբին ավարտել նաև ուսումնական կենտրոնի բիզնես պլանը և հենց 2009-ին, ՄՄՀԴ ծրագրի հետ համագործակցության արդյունքում ՊԱԳ և ՊԴԳ ուսումնական կենտրոնն իր դռները կբացի վերապատրաստվել ցանկացող մասնագետների առջև: Այն նաև հասանելի պետք է լինի վերապատրաստման ցանկություն ունեցող այլ մասնագետների համար:

Միության անդամ ընկերությունները լուրջ ջանքեր և ռեսուրսներ են ներդնում նշված խնդիրների իրականացման համար, ուստի հետագայում կունենան որոշ ծառայություններից օգտվելու արտոնություններ:

Հայաստանի դեղագործական ոլորտի մասնագետներ պատրաստող ԲՈՒՀ-երի շրջանավարտներն, ի դեմս մեր միության ընկերությունների, գտնում են իրենց աշխատանքային տեղերը՝ բարձր աշխատավարձով և բարձր որակավորում ունեցող ղեկավարներով: Միայն այն փաստը, որ ընկերությունների ղեկավարների մի մասն ունեն նաև գիտական աստիճաններ, անշուշտ, նպաստում է Հայաստանում դեղագործության և նուրբ-օրգանական քիմիայի զարգացմանը, իսկ այդտեղ աշխատող երիտասարդ կադրերի համար ստեղծված են շատ նպաստավոր պայմաններ՝ ստեղծագործաբար աշխատելու և նորարական առաջարկների համար:

Շուտով կնշակվեն նաև ոլորտի մարկետինգի էթիկայի կանոնները, ինչը հուսով ենք կորդեգրվի դեղաշուկայում լուրջ դերակատարություն ունեցող ընկերությունների կողմից:

Արդյունքում կօգտվեն դեղաշուկայում գործող բոլոր ընկերությունները և հուսով են, որ շատ մոտ ապագայում **դեղերի հայկական արտադրանքը, որն արդեն չի զիջում իր միջազգային անալոգներին, կգրավի նորանոր շուկաներ:** Իսկ դեղաշուկան՝ կդառնա պատշաճ դիստրիբյուտորական գործունեության լավագույն օրինակներից մեկը:

Ակնհայտորեն պետք է արձանագրել, որ դեղագործական արտադրանքի հայկական արտադրողները գտնվում են առաջընթացի ճանապարհի վրա, ինչը շատ լավ հիմք կարող է հանդիսանալ բնագավառում զարգացման ծրագրերի իրականացման համար:

---



# **ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ В РА**

*Бегларян М.Г., Акопян А.А.*

*ЕрГМУ, Кафедра менеджмента и маркетинга фармации*

---



Физическая и финансовая доступность лекарств – серьезная проблема во всем мире. Она особенно актуальна в странах, имеющих низкие и средние доходы. Если проблема их физической доступности регулируется возможностями, предоставленными свободным хозяйствованием, когда лекарство – всего лишь товар торговли, то их финансовая доступность в течении многих лет остается нерешенной проблемой. Если в развитых странах широко применяются многие механизмы, обеспечивающие финансовую доступность лекарств, то в странах, имеющих низкие и средние доходы из-за отсутствия или недостаточности финансовых средств, они или не применяются, или же носят декларативный характер. В итоге повышается заболеваемость населения этих стран, ухудшается качество жизни, сокращается средняя продолжительность жизни. Преобразования в системе здравоохранения республики с самого начала охватили сферу оборота лекарств. В этой отрасли, начиная с 1995-1996гг. была принята свободная лекарственная политика, в контексте которой были предприняты следующие мероприятия:

- в октябре 1995г. был принят национальный документ осуществления лекарственной политики, что соответствует рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ),
- в 1998г. был принят закон РА “О лекарствах”, а в дальнейшем – следующий из него более чем один десяток нормативных актов,
- осуществилась государственная регистрация лекарств, лицензирование экспорта и импорта,
- была разработана “политика” основных лекарств, и теперь постоянно обновляются и утверждаются со стороны МЗ РА списки основных и контролируемых лекарств,
- на общественном уровне осуществляются государственные закупки лекарств, в том числе – международные, централизованное распределение открытых и закрытых лекарств,
- при содействии международных организаций осуществляется лекарственное обеспечение ряда здравоохранительных программ, имеющих общественное значение

(иммунизации, восстанавливающие, противомаларийные, противотуберкулезные и др.).

- распределение лекарств осуществляется также путем гуманитарной помощи посредством центральной гуманитарной базы МЗ РА и WHO, UAF, UNICEF, ICRC, MSF, UMCOR, USAID, OXFAM и других организаций.

Из 170 исследованных сельских населенных пунктов 90% либо не имели аптек, либо аптеки не действовали. Причем, приблизительно 77% этого населения вынуждено приобретать лекарства из аптек, находящихся от них на расстоянии 6 км и более. Как свидетельствуют результаты исследований, проведенных в течении 2003-2004гг. со стороны Оксфам, в четырех марзах республики, отсутствие аптек в сельских местностях заставляет около 2/3 жителей сел пользоваться аптеками городов марзов, а 10-25% - еще и аптеками столицы.

Естественно, что проблема физической недостижимости лекарств, не ограничивается лишь наличием аптеки. При сопоставлении результатов ряда исследований следует, что из немногочисленных действующих сельских общин не только невозможно приобрести те необходимые лекарства, которые назначены врачом, но и большую часть включенных в “Список основных лекарств”<sup>5</sup>, которые население обычно приобретает без назначения врача. Более того, как констатируют специалисты Оксфам-а, ассортимент сельских аптек включает в себя соответственно в 1,4 и 4 раза менее дорогих лекарств, то есть – ассортимент лекарств, требующих меньше затрат, чем ассортимент городов марзов и столицы, причем не по полному списку<sup>6</sup> основных лекарств.

Таким образом, в вопросе доступности лекарств одной из особенностей страны в сельских местностях и в некоторой степени еще и в малых и средних городах является физическая недоступность лекарств, проявляемая полным отсутствием аптек или в виде “скудного ассортимента лекарств”.

Многочисленные исследования показывают, что при беспрецедентных ценах лекарств и в обстоятельствах их полнейшего нерегулирования финансовая недоступность лекарств более, чем физическая недостижимость, стала серьезной проблемой пользования медпомощью населения.

Физическая и финансовая недоступность лекарств еще более углубляет психологический барьер обращения помощи, так как в случае болезни одной из основных мотивировок не обращения к врачу является та, что после обращения к врачу, процесс лечения непременно потребует приобретения соответствующих лекарств, что

---

<sup>5</sup> “Список основных лекарств” разрабатывается министерством здравоохранения РА, начиная с 1992 года, принимая за основу виды лекарств, необходимые для предотвращения и лечения состояний, угрожающих здоровью, и для наиболее распространенных болезней в Армении. Включенные в список лекарства выбираются из дженерических (воспроизведенных) лекарств, учитывая их результативность, безопасность, качество и цену. Этот список переутверждается один раз в два года. В настоящее время действует утвержденный указом 1325-Н от 28.12.2004г. министра здравоохранения РА и зарегистрированный министерством юстиции РА список, который включает в себя 297 лекарств.

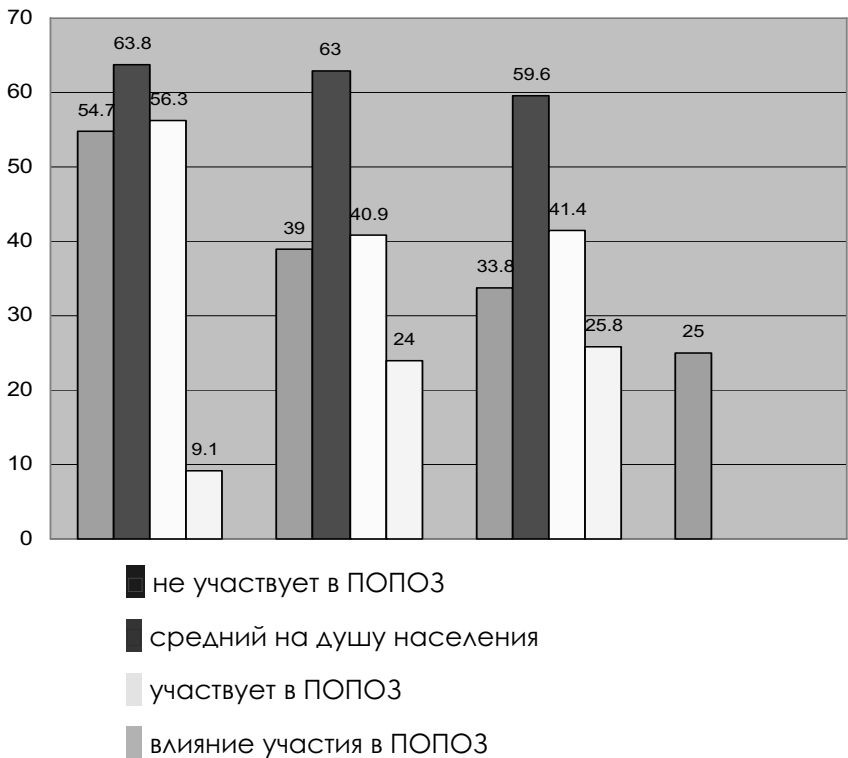
<sup>6</sup> “Мониторинг и оценка состояния оросительной воды и первичной медпомощи в марзах Ширака, Вайоц Дзора и Сюника”, Прак 6 “Массовое исследование” OXFAM, Ереван, 2004.

они не в состоянии выполнить. В этих обстоятельствах многие предпочитают “установку страуса”: лучше не знать о своей болезни, чем, узнав, - оказаться не в состоянии ее вылечить из-за недоступности лекарств.

Результаты исследований свидетельствуют, что ситуация неблагоприятна особенно в сельских местностях. Важной характеристикой сельских медицинских услуг является степень доступности лекарств. На рис.1 дана численность тех сельских жителей, которые могут удовлетворить запросы лекарств своих семей. Даны средние оценки марзов таких семей, те же оценки – для тех семей, которые участвуют в “Первичной общинной программе охраны здоровья” (ПОПОЗ), а также влияние ПОПОЗ в разных марзах, то есть: при участии в ПОПОЗ какой прирост происходит в численности тех семей, которые могут удовлетворить свои запросы лекарств. Из рис.1 очевидно, что при участии в ПОПОЗ возрастают возможности семей по удовлетворению своих запросов лекарств.

Таким образом, в сельских общинах осуществление предстраховых и страховых программ оставляет положительное влияние на два компонента доступности первичной медпомощи:

- а) поднимает доступность первичной медуслуги и необходимых для этого лекарств,
- б) уменьшает общие затраты на здравоохранение семей, сокращая уровень необходимости больничного лечения.



**Рис. 1. Численность семей, которые могут удовлетворить**

## свои запросы лекарств

Финансовая доступность цен на лекарства характеризуется также следующими данными. Для лечения средней ежедневной дозой лекарства с сформировавшимися ценами для лечения бренд лекарствами самый малооплачиваемый специалист в органах государственного управления для лечения брендом в среднем должен работать 36 дней, для лечения наиболее продаваемым дженериком - 17 дней, для лечения дженериком с низкой ценой – 15 дней. Сделанными затратами для лечения брендом он может купить 77 кг риса или 83 кг сахарного песка, в случае лечения самым продаваемым лекарством – 36 кг риса или 39 кг сахарного песка, а в случае наиболее дешево продаваемого лекарства – 33 кг риса или 35 кг сахарного песка, что в несколько раз превышает его годовой спрос на эти пищевые продукты.

Таким образом, рассмотренные все, даже самые дешевые лекарства, практически финансово недоступны для большей части населения республики.

Во время встреч с населением становится ясным еще одно важное обстоятельство: бесплатные лекарства отпускаются редкими аптеками, которые или физически недостижимы, или их точный список и адреса для многих – неизвестны. При этих обстоятельствах считаем, что с точки зрения как для организации информирования, так и для обеспечения полнейшей доступности будет оправдан отпуск таких лекарств доверить только тем аптекам, которые находятся в поликлиниках и /или/ с которыми заключили соответствующие договоры, а также семейным врачам. Последних, особенно в сельских местностях, лицензированных медработников, необходимо обеспечить не только бесплатными и дающими на льготных условиях лекарствами, но и заранее определенным количеством необходимых лекарств для скорой медпомощи.

Обеспечению услуг здравоохранения и доступности лекарств должны заниматься органы местного самоуправления (ОМС). Однако руководители общин в основном не причастны к нуждам здравоохранения своего населения, не улавливая связи между плохим здоровьем и социальной необеспеченностью. Недоступность услуг здравоохранения, как один из важных 5 факторов, обуславливающих бедность в общине, отметили всего руководители 32 общин, или 18,8%. Причем, только один из них посчитал этот фактор самым важным.

Учитывая предложение в направлении расширения и усиления сети семейных врачей, в том числе – в направлении насыщения техникой и оборудованием в сельских местностях, особое внимание нужно уделить поднятию ответственности ОМС в вопросе охраны здоровья населения общины. Осуществление последнего видим в особенности в законодательстве о ОМС в сфере здравоохранения посредством закрепления их обязательного полномочия и предоставления соответствующих финансовых источников ОМС. При этом ОМС будет обязан обратить особое внимание содействию здравоохранительных организаций, расположенных на территории ОМС и семейным врачам, находящихся под его ведомством, обеспечив их лечебными принадлежностями первой необходимости, лекарствами, хозяйственными предметами и т.д. Наиболее

важно финансово-психологическое содействие в сельских общинах, где семейный врач – не местный.

В республике при условиях средней зарплаты и средней пенсии и пособия социально необеспеченные слои населения на практике не могут своими жалкими доходами лечить болезни.

Из вышеназванного следует: чтобы сделать лекарства финансово доступными для населения республики, в первую очередь крайне необходимо:

- отменить применение налога на добавленную стоимость в сфере лекарственного оборота;
- законодательно закрепить разные механизмы компенсации затрат лекарств;
- осуществить действенные механизмы обеспечения бесплатного и (или) с некоторыми скидками лекарствами социально необеспеченное население и компенсации их цен;
- с целью лечения наиболее распространенных и имеющих социальное особое значение отдельных болезней за счет средств государственного
- упорядочить приток лекарств, поступающих по каналам гуманитарной помощи;
- принять закон РА “О здравоохранении”, новый вариант закона РА “О лекарствах”, в соответствии с ними разработать нормативные правовые акты;
- поощрять и контролировать правильные и целевые назначения полученных в республике государственную регистрацию результативных, безопасных и качественных лекарств;
- внедрить и контролировать применение оптимальных схем лекарственного лечения болезней;
- в сельских общинах с целью повышения доступности лекарств проанализировать в отдельных марзах осуществленную разными донорами (в частности – организацией Великобритании Оксфам) программу общинных лекарственных оборотных основных капиталов и изучить этот опыт, с целью распространения его в других марзах.

Однако, эти мероприятия, будучи необходимыми, отнюдь не достаточны для решения проблемы. С этой целью крайне важно, чтобы зарплата населения республики была повышена до того уровня потребительской корзины, после чего можно было бы подумать не только о финансовой доступности лекарств, но и о достойном образе жизни населения республики.

---

## MAIN PROBLEMS OF INACCESSIBILITY OF DRUGS IN RA

*Beglaryan M., Hakobyan A.*

*YSMU, Chair of Management and Marketing in Pharmacy*

Financial and physical access to drugs is a serious problem in the world. It is more evident in low and middle income countries. If physical accessibility of drugs is regulated through free markets where drugs are traded as goods then the issue of physical accessibility to drugs remains unsolved for many years. While developed countries have instituted number of mechanisms enabling financial access to drugs, countries with low and middle income lack implementation of such mechanisms as a result of financial scarcity or do have the mechanisms but those mechanisms are not in place and thus bear declarative nature. As a result the population of those countries becomes vulnerable to diseases, the quality of life suffers, and the average life expectancy declines. The formulation of the health care system in Armenia took over the sphere of drug flow as its first start. In this industry starting from 1995 a free drug policy was adopted including the national document on drug policy implementation based on WHO recommendations, the law on “Drugs” followed by more than a dozen of normative acts, the state registry of drugs including export and import, the policy on vital drugs periodically updated and approved by Ministry of Health of RA as a list of vital and tested drugs, and other activities.

---

Դեղերի ֆիզիկական և ֆինանսական մատչելիությունը լուրջ հիմնախնդիր է ամբողջ աշխարհում: Այն հատկապես արդիական է այն երկրներում, որոնք ունեն ցածր կամ միջին եկամուտներ: Ուսումնասիրվել են Հայաստանի հանրապետության, հատկապես գյուղացիական բնակչության համար դեղերի ֆիզիկական և ֆինանսական մատչելիության հիմնախնդիրները, որի հիման վրա առաջարկվել են մի շարք միջոցառումներ՝ իրավիճակը բարելավելու համար:

## **РУКОВОДИТЕЛЬ ПО БИЗНЕС РАЗВИТИЮ КОМПАНИИ** **WORLD MEDICINE**

*Г. Манасян*

---



### **ЗДОРОВЬЕ – СОКРОВИЩЕ, КОТОРЫМ МЫ ДЕЛИМСЯ С ВАМИ!**

Фармацевтическая компания «World Medicine» была основана в 90-ых годах прошлого века в США, в штате Дакота и начала свою деятельность с небольшой группы препаратов, прежде чем стать крупномасштабной компанией. Параллельно с расширением своей деятельности, компания открыла головной офис в Великобритании, в городе Кембридж, откуда координируются европейские офисы. В настоящий момент компания «World Medicine» имеет свои представительства в 38 странах Европы, Америки, Азии, Африки, Ближнего Востока и СНГ, где она представляет более чем 150 препаратов различной терапевтической направленности. По сути говоря, компания «World Medicine» занимается исследованием лекарственных препаратов, их регистрацией и продвижением, является посредником между производителем лекарств и потребителем, учитывая их нужды и требования. Такая модель бизнеса имеет свои особенности, и залогом его успешного развития стало длительное и эффективное сотрудничество с заводами-производителями лекарственных препаратов, широко признанных во всем мире и руководствующимися такими показателями качества, как GMP, GLP, GSR и такими стандартами качества как ISO 9001, ISO 14001, являющимися важнейшими критериями в фармацевтическом бизнесе.

Самым большим залогом 16-летней успешной деятельности являются те люди, которые не поколебались на пути к прогрессу и, разделяя и преодолевая трудности, сегодня гордятся значительными успехами компании. Несмотря на успехи, проявившиеся за относительно короткое время, планы компании «World Medicine» на ближайшее будущее более объемлемы. В глобальном смысле компания поставила целью стать одной из крупнейших и известных во всем мире фармацевтических компаний, войдя на рынки 40 новых стран и удвоив количество лекарственных препаратов, доведя их до 300 наименований.

Представительство компании «World Medicine» в Армении начало свою деятельность всего 3 года назад и за столь короткое время смогла утвердить свои позиции на фармацевтическом рынке страны. На сегодняшний день оно находится в первой десятке зарубежных фармацевтических представительств по показателям спроса на препараты. Более того, были проведены крупномасштабные маркетинговые и исследовательские работы с целью обеспечения плодотворной деятельности на армянском фармацевтическом рынке. Сегодня с гордостью можем заявить, что представительство компании «World Medicine» в Армении имеет репутацию надежного партнера. Всего этого удалось добиться благодаря сильной команде высокопрофессиональных специалистов, которая основывает свою деятельность на грамотной работе, результативных стратегических решениях и эффективных методах их реализации.

Представительство компании «World Medicine» в Армении сотрудничает с 4-мя крупнейшими дистрибьюторскими компаниями страны, их общий среднегодовой прирост продаж за 2008 год по сравнению с 2007 по разнопрофильным лекарственным препаратами фирмы составил 33 %. Это стало возможным как благодаря выявлению важнейших векторов развития бизнеса, долгосрочным реформам стратегического значения, разработанным и внедренным руководством фирмы, так и благодаря осуществлению плодотворных тактических решений. На динамично развивающемся фармацевтическом рынке Армении также придается значение тому факту, что возрастающий с каждым днем интерес медицинского персонала к препаратам фирмы способствует расширению круга внутрикорпоративных исследований данных препаратов и созданию серьезных предпосылок для изыскания новых лекарственных препаратов, предлагающих эффективные решения здравоохранительных задач населения, и представления их медицинскому кругу Армении. В конце концов сверхзадачей нашей компании является улучшение здоровья населения и повышение качества жизни. В частности, в последнее время специалисты компании проводят непрерывные работы по исследованию настоящих требований фармацевтического рынка Армении, при проведении которых выявляются эффективные лекарственные средства, которые являются достаточно востребованными со стороны врачей и населения. С целью восполнения этого сегмента компания «World Medicine» скоро внедрит на фармацевтический рынок нашей страны около 10 новых лекарственных препаратов, которые прошли серьезные испытания в различных странах мира, и настало время, чтобы наш потребитель также имел возможность их использовать. Как уже было отмечено, наши будущие планы достаточно обширны и, учитывая уже упомянутый ряд бизнес-развивающих прецедентов, мы предусматриваем расширить рамки деятельности в 2009- 2010 годах вступлением в региональные и международные проекты, так как только таким образом станет возможным овладеть всеми областями развития и научными достижениями, происходящими в фармацевтическом мире, поднимая качество нашей работы и выиграв доверие врачей и населения.

---



## **THE HEALTH IS A TREASURE WE SHARE WITH YOU**

The article addresses current achievements and future prospects of business development issues of one of the famous pharmaceutical companies in the world - World Medicine. Particularly, the main focus in this article is upon the global achievements and multifaceted reforms implemented by the top management of company's Armenian representative. The business development manager of the company Mr. Hayk Manasyan discusses some interesting points that served as a driving force for the company's effective and promising development focusing both on qualitative and purely business results of such a policy. Finally, the author shares some ideas and initiatives concerning future plans and strategies - plans that are very ambitious and challenging.

---

## **НОВОЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ В АРМЕНИИ**

### *Шаге Кассис* *Технический менеджер*

---



Компания Медикал Оризон была основана в 2005 году. Завод изначально был спланирован и построен специально для производства лекарств по требованиям стандартов Надлежащей Производственной практики (GMP). Серийное производство началось с января 2008 года и в настоящее время налажены две основные линии производства:

- суппозитории (ректальные, вагинальные)
- жидкие лекарственные формы для приема внутрь (капли, суспензии, сиропы)

Кроме этого, выпускаются также новые для рынка Армении продукты, такие как: деионизированная вода (для разведения лекарственных порошков и детского питания), ароматизированные растительные масла, растворы для спринцеваний (для женской гигиены).

Новейшее производственное оборудование изготовлено из нержавеющей стали 316L, которое специально предназначено для производства лекарств. Производственная линия автоматизирована так, что исключается контакт оператора с продуктом с самого начала процесса производства до получения конечного продукта.

Лаборатория контроля качества обеспечивает проведение аналитических и микробиологических тестов, используя новейшее оборудование и технологии. Контроль качества конечного продукта проводится до розлива (в котле), после розлива (выборочно), а также через каждые три месяца до истечения срока годности.

Служащие завода прошли полное медицинское обследование, а также необходимые тренинги для обеспечения производства безопасных и качественных препаратов.

Используемая в процессе производства вода проходит через устройство очистки с фильтрами различных видов и диаметров, а также обратным осмосом.

Микронизированная технология производства активных компонентов обеспечивает более безопасное и эффективное применение.

Активные и вспомогательные вещества импортируются в основном из Европы.

В результате вышеперечисленных факторов, полученные препараты не уступают по качеству, эффективности и безопасности импортируемым аналогам, а также выгодно отличаются по своей доступности и цене.

Предприятие имеет высокий производственный потенциал, который может обеспечить необходимый объем для внутреннего рынка и экспорта.

Компания Медикал Оризон планирует расширить ассортимент продукции, предлагая новые лекарственные формы и педиатрические дозы.

Медикал Оризон – безграничный горизонт Вашего здоровья.

---

### **Medical Horizon Company was established in 2005 year**

Serial production has been started since January 2008. It corresponds to Good Manufacturing Practice standards by its construction, layout, assembly line, machinery and equipment. Two main assembly lines are currently in use: one for suppositories (rectal and vaginal) and the other for oral liquids (drops, suspensions, syrups). The use of micronized raw materials, mostly imported from Europe, enables to produce medicines of higher safety and efficacy.

The organization of manufacturing process allows avoiding cross-contamination, i.e. contamination of one product by active, intermediate or finished product of the other.

Medical Horizon – endless horizon of your health.

Ph. Shahe Kassis  
Technical manager  
Medical Horizon Ltd.

---

### **Մեդիկալ Հորիզոն ընկերությունը հիմնվել է 2005թ.:**

Սերիական արտադրությունը սկսվել է 2008թ. հունվարից: Շինությամբ, հոսքագծերով, սարքերով եւ սարքավորումներով համապատասխանում է Պատշաճ Արտադրական Գործունեության պահանջներին: Առայժմ գործում են երկու հիմնական հոսքագծեր՝ մոմիկների (ուղիղաղիքային եւ հեշտոցային) եւ ներքին ընդունման հեղուկների (կաթիլներ, դեղակախություններ, օշարակներ) արտադրության համար: Մեծամասամբ Եվրոպայից ներմուծված միկրոնիզացված հումքերի կիրառումը հնարավորություն է տալիս ստանալ ավելի անվտանգ եւ արդյունավետ դեղեր:

---

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «ЭГИС»**

*Назик Саркисян*

*Директор представительства ЭГИС ОАО в Армении.*

---



Сегодня Фармацевтический завод «ЭГИС» представляет собой современное производство, все технологические линии которого соответствуют европейским стандартам качества и аттестованы по системе GMP. Все лекарственные средства, которые производит завод, а производит он 114 препаратов в 212 лекарственных формах, имеют сертификаты GMP, а многие из них сертифицированы и Комиссией по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA), что свидетельствует о признании безупречного качества препаратов.

Завод выпускает препараты по лицензии таких известных компаний как Сервье, Мундифарма, Астра, Новартис, Байер. С первых дней создания «Эгис» занимается не только производством дженериков, но и уделяет большое внимание научной и исследовательской деятельности по разработке новых лекарственных средств. Наиболее успешными оригинальными разработками завода стали: ГАЛИДОР (бенциклан) – миотропный спазмолитик с центральным действием, экспортируемый более чем в 50 стран мира; ГРАНДАКСИН (тофизопам) – уникальный анксиолитик и вегетокорректор, не имеющий адекватных аналогов и экспортируемый более чем в 25 стран мира.

Визитной карточкой качества и надежности препаратов “ЭГИС” на протяжении 50 лет продолжает оставаться СУПРАСТИН. Важным шагом в развитии “ЭГИС” стал альянс с крупнейшим концерном – фармацевтической группой Сервье. Приоритетом научно-производственного сотрудничества двух фирм являются разработки в области препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний ЦНС.

«ЭГИС» экспортирует свои лекарственные препараты и субстанции более, чем в 50 стран мира, в том числе в страны Восточной Европы, Францию, США, Японию. Вот уже 50 лет компания «ЭГИС» активно работает на фармацевтическом рынке Республики Армения и стран СНГ. В настоящее время в Армении зарегистрировано 26 препаратов в более чем 60 лекарственных формах, причем с каждым годом увеличивается количество препаратов, относящихся к современным фармакологическим классам. За время работы компании «ЭГИС» на армянском рынке сформировался определенный ассортимент

лекарственных средств, пользующихся устойчивым спросом. Исторически приоритетными направлениями фармацевтического производства Эгис являются антигистаминные средства. Это СУПРАСТИН, ПИПОЛЬФЕН, ПЕРИТОЛ. СУПРАСТИН является визитной карточкой завода. Нет врача в нашей стране, который не знал бы о СУПРАСТИНЕ. «ЭГИС», компания №1 в лечении аллергии, вывела на фармацевтический рынок нашей республики новые антигистаминные препараты 2-го поколения ЭРОЛИН и ПАРЛАЗИН. Кардиологическая программа “ЭГИС” представлена препаратами самых разных фармакологических групп. Совершенно незаменимым для оказания скорой помощи при приступеенокардии является НИТРОМИНТ – аэрозольная форма нитроглицерина, действующая быстро и эффективно. ЭГИЛОК – селективный  $\beta$ 1-адреноблокатор, который признан препаратом №1 во всем мире для лечения болезней сердечно-сосудистой системы занимает достойное место среди кардиологических препаратов, выгодно отличаясь доступной ценой и высоким качеством. В 2003 году компания зарегистрировала ЭГИЛОК Ретард и так же новый антагонист кальция 3-го поколения КАРДИЛОПИН (амлодипин).

В 2006 году на фармацевтическом рынке Армении появился препарат новый бета-блокатор третьего поколения ТАЛЛИТОН – карведилол фармацевтической компании «Эгис», при разработке которого применены инновационные подходы. И именно благодаря инновационности удалось создать высоко очищенную субстанцию. «Эгис» усовершенствовал технологический процесс синтеза, который отличается от оригинального препарата: конечный выход действующего вещества субстанции в процессе синтеза у оригинального препарата составляет 43%, технология «Эгис» позволяет получить выход карведилола 71%, что практически в 1,7 раза выше. Кроме того, при таком высоком выходе готовой субстанции степень чистоты «эгисовской» субстанции карведилола очень высока. Она намного выше, чем установленные нормы по производству субстанции карведилола. Например, загрязненность по классу С, куда входят самые опасные примеси, которые очень жестко регламентируются Европейской фармакопеей, составляет менее 50% допустимых норм. А это дает возможность пациенту, принимающему Таллитон, значительно снизить степень дополнительной нежелательной химической нагрузки на организм. Ведь лечение сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, предполагает одновременный прием нескольких препаратов. Это также послужило веской причиной номинирования Таллитона на получение Большой Венгерской Инновационной Премии. В 2006 году компания ЭГИС начала поставлять в Армению ингибитор АПФ ХАРТИЛ (рамиприл), который не только обеспечивает устойчивое снижение артериального давления в течение суток при однократном приеме, но и значительно снижает риск смерти, инфаркта миокарда и инсульта у широкого круга больных высокого риска.

Психотропная программа «ЭГИС» представлена следующими препаратами: ТИЗЕРЦИН – нейролептик, который используется врачами с 1969 года, однако, до сих пор не утратил своего значения в психиатрической практике; МЕЛИПРАМИН – первый клинически изученный антидепрессант; ЛУЦЕТАМ – ноотропный препарат, который поставляется в больших дозировках (800 и 1200мг); анксиолитик ГРАНДАКСИН -

оригинальная разработка «ЭГИС», который не обладает снотворным действием и не вызывает привыкания, - специалисты называют этот препарат стратегией преодоления стресса в современных условиях. Среди препаратов разных фармакологических групп особого внимания заслуживают препараты так называемой гинекологической программы компании «ЭГИС». БЕТАДИН – универсальный антисептик широкого спектра действия, который сочетает в себе бактерицидные свойства при отсутствии развития резистентности патогенной флоры и с успехом применяется для лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний. БЕТАДИН представлен различными лекарственными формами: вагинальные суппозитории, раствор, мазь. СОРБИФЕР ДУРУЛЕС широко известен специалистам как препарат, обеспечивающий современное, эффективное, безопасное и экономичное лечение железодефицитных состояний и анемий.

КЛОСТИЛБЕГИТ – признан специалистами, как наиболее физиологическое соединение для лечения гормонального бесплодия. Миссия Фармацевтического завода ЭГИС заключается в распространении широкого спектра общепризнанных, современных и инновационных лекарственных препаратов высочайшего качества, представленных на внутреннем и экспортном фармацевтических рынках. ЭГИС выполняет свою миссию посредством постоянного внедрения и развития продуктов, поддержания высокого качества продукции и успешного сотрудничества с медицинским сообществом. Деятельность Фармацевтического завода ЭГИС базируется на производстве и распространении наиболее востребованных продуктов, высокопрофессиональном научном, производственном и коммерческом коллективе, корпоративной культуре и моральных принципах. ЭГИС – это лекарственные средства самых разных фармакологических групп, которые были, есть и будут на защите здоровья человека. Используя колоссальный опыт, накопленный на протяжении многих лет, компания безостановочно движется вперед, внедряя новые технологии, что позволяет Фармацевтическому заводу ЭГИС с уверенностью смотреть в будущее.

## **ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ - LETTER TO THE EDITORIAL BOARD**

Побольше таких мероприятий в нашем регионе.

Заметки о фармацевтической конференции по внедрению международных стандартов в Армении

***Marina Giorgobiani***

***Sanofi aventis group General Manager Georgia&Armenia***

---



Конференция, которая проходила 12-13 ноября 2008 года в Ереване, была очень актуальной и очень интересной для специалистов, которые занимаются в этой отрасли. Главной темой конференции было понимание и понятие Надлежащей Фармацевтической Практики, которая включает в себя - производство, дистрибуцию, аптечную, лабораторную и клиническую практику. Все эти элементы делают отрасль фармации надлежащим и отвечающим всемирным требованиям. Эти вопросы актуальны для всех стран бывшего Советского Союза и в том числе для Грузии. Поэтому я с удовольствием участвовала в этой конференции и извлекла для себя, как фармацевт, много важного.

Кроме этого у меня, как представителя крупнейшей французской компании «Санофи-авентис», была возможность пообщаться с ключевыми армянскими фармацевтическими производителями, дистрибьюторами, правительственными представителями, деловыми ассоциациями, университетскими лекторами, дипломированными специалистами и неправительственными организациями и дала возможность обсудить меры для достижения фармацевтического рынка Армении - развитой, современной и конкурентоспособной.

Из выступления большого количества докладчиков стало ясно, что фармацевтический рынок Армении имеет вдохновляющий потенциал, чтобы развиваться. “Однако, важно, что Армения вводит качественные стандарты, чтобы гарантировать далее успешное развитие”.

Для меня очень важно, что в странах бывших союзных республик процесс импорта и дистрибуции лекарств более-менее стандартизирован по рекомендациям всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Что касается производства, эксперты промышленности полагают, что лекарства, произведенные в Армении, должны также отвечать требованиям «надлежащей производственной практики», чтобы преодолеть существующую конкуренцию.

Двухдневная конференция также подняла вопросы образования, кадровые проблемы и развитие группы кластера фармацевтов, и вопросы политики фармацевтической промышленности.

Я хотела бы выразить благодарность всем, кто организовал эту конференцию, что дало возможность разным участникам фармацевтического рынка пообщаться и обсудить вопросы развития фармации в Армении на всех уровнях - производства, дистрибуции, исследования и др. Желаю, чтобы таких конференций и встреч было побольше в наших странах и такая активность обязательно внесет свою лепту для развития фармацевтического рынка в наших странах.

---

### **MORE SUCH ACTION IN OUR REGION OF A NOTE ON PHARMACEUTICAL CONFERENCE ON INTRODUCTION OF THE INTERNATIONAL STANDARDS IN ARMENIA**

Conference which took place on November, 12-13th, 2008 in Yerevan was very actual and very interesting to experts which are engaged in this branch. The main theme of conference was understanding and concept of Appropriate Pharmaceutical Practice which includes manufacture, distribution, pharmaceutical, laboratory and clinical practice. All these elements form an appropriate branch of pharmacy, which meets world requirements. These questions are actual for all countries of the former Soviet Union including Georgia. Therefore I participated in this conference with pleasure and have learnt as pharmacist a lot of important information.

Besides that as the representative of the largest French company "Sanofi-aventis" I had an opportunity to communicate with largest Armenian pharmaceutical manufacturers, distributors, the government representatives, business associations, the university lecturers qualified experts, nongovernmental organizations and was able to discuss measures for achievement of the pharmaceutical market of Armenia - developed, modern and competitive.

Listening to the moderators and all the speakers, it was clear that the pharmaceutical market of Armenia has inspiring potential to develop. "However, it is important, that Armenia inputs qualitative standards to guarantee further successful development".

For me it is very important that in the former soviet countries the process of import and distribution of medicine is more or less standardized according to recommendations of the World Health Organization. As to manufacture, the experts of industry believe, that the medicine, made in Armenia should meet the requirements also of "an appropriate industrial practice" to go through an existing competition.

During the two days of the conference were also raised the questions of formation, personnel problems and the development of cluster group of pharmacists, as well as the questions of policy of a pharmaceutical industry.

I would like to express gratitude to all who have organized this conference and have enabled different participants of the pharmaceutical market to communicate and discuss questions of development of pharmacy in Armenia at all levels: manufacture, distribution, research, etc. I wish that such conferences and meetings were more in our countries and such activity will necessarily advance the development of pharmaceutical market in our countries.

---



# **Pharmaceutical chemistry sector**

## **ANTHOCYANINS AND THE BRAIN**

*Stefka Valcheva-Kuzmanova*

*Medical Doctor, PhD in Pharmacology, Associate Professor in the  
Department of Medico-biological Sciences, Faculty of Dental Medicine,  
Medical University - Varna, Bulgaria  
E-mail: stefkavk@yahoo.com*

---



### **Abstract**

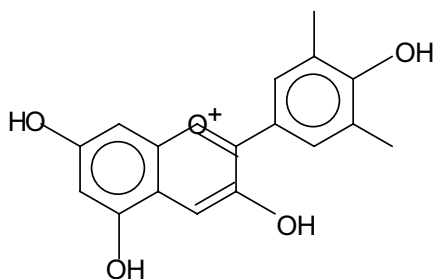
Anthocyanins are widely distributed natural substances with phenolic structure. They are found mainly in berries, cherries, grapes and red cabbage. Their biological activities in many diseases and disease models are well-established. The aim of this review is to give an overview of the literature on anthocyanins as memory enhancing, anxiolytic, antidepressant and neuroprotective agents both in animal and human studies.

**Key words:** anthocyanins, brain, memory enhancing, anxiolytic, antidepressant, neuroprotective

### **Anthocyanins – structure, dietary sources and bioavailability**

Anthocyanins are water-soluble polyphenolics that confer the characteristic red, blue and purple colours to many dietary plants (Winkel-Shirley, 2002). They belong to the class of flavonoids. The main sources of anthocyanins are berries, cherries, grapes and red cabbage. Most frequent in nature are the glycosides of cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, peonidin and petunidin. The basic anthocyanin structure is shown in Figure 1.

This group of natural substances has received attention due to their health benefits related to aging and diseases involving oxidative damage (Galli et al., 2002a; Kahkonen and Heinonen, 2003; Wang et al., 1997).



**Figure 1. The basic anthocyanin structure**

Anthocyanins are absorbed in their unchanged glycosylated forms in humans (Milbury, 2002). They enter the circulation and increase the antioxidant capacity of serum in humans and other mammals (Bitsch et al., 2004; Mazza et al., 2002; Talavéra et al., 2004; Tsuda et al., 1999; Wu et al., 2002). Dietary consumption of anthocyanins in some individuals has been estimated to be up to 200 mg/day, which is higher than that of other flavonoids (23 mg/day) such as quercetin (Scalbert and Williamson, 2000; Frank et al., 2002; McGhie et al., 2003).

### **Do anthocyanins cross the blood-brain barrier?**

Anthocyanins are able to cross the rat blood–brain barrier after blueberry (Andrés-Lacueva et al., 2005) and blackberry (Talavera et al., 2005) supplementation, as well as after a single administration (Youdim et al., 2003; Passamonti et al., 2005) suggesting that these compounds can feasibly have a direct effect on brain processes.

Several anthocyanins (cyanidin-3-O-galactoside, cyanidin-3-O-glucoside, cyanidin-3-O-arabinose, malvidin-3-O-galactoside, malvidin-3-O-glucoside, malvidin-3-O-arabinose, peonidin-3-O-arabinose and delphinidin-3-O-galactoside) have been found in the cerebellum, cortex, hippocampus or striatum of rats. These findings are the first to suggest that anthocyanins localize in various brain regions important for learning and memory (Andres-Lacueva et al., 2005).

### **Anthocyanins as memory enhancing agents**

A study of Ramirez et al. (2005) has demonstrated that lyophilised berries rich in anthocyanins, applied for 30 days to rats (approximately 3.2 mg anthocyanins/kg) significantly enhance short-term memory, but not long-term memory. The authors conclude that lyophilised berries may be beneficial in the prevention of memory deficits, one of the symptoms related to Alzheimer's disease. It has been observed that anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory (Andres-Lacueva et al., 2005). This study has shown a relation between improvement of spatial learning and memory in blueberry supplemented rats and the total number of anthocyanin compounds found in the cortex.

The mechanisms underlying the memory enhancing effect of anthocyanins are not exactly understood, although they may be linked to antioxidant actions, modulation of signaling pathways and anti-apoptotic effects.

The antioxidant actions of anthocyanins are most well studied. Cho et al. (2003) have observed memory enhancing effects of anthocyanin prepared from purple sweet potato, which might be associated with its antioxidant properties. The treatment with anthocyanins reduces spatial memory deficits caused by oxidative stress in experimental animals (Drenska et al., 2008). Barros et al. (2006) have observed memory enhancing effect of a lyophilized *Vaccinium ashei* berries extract in mice as well as protective effects against free radical-induced DNA damage in the brain. Possible mechanisms for these effects include protection of DNA from alkylation or formation of anthocyanin-DNA complexes, which stabilize the molecule against oxidative attack. The long-term effects of blueberry supplementation could also be partly explained by neuronal preservation due to antioxidant activity (Joseph et al., 2005).

Long-term potentiation is widely considered to be one of the major mechanisms underlying memory acquisition, consolidation and storage in the brain and is known to be controlled at the molecular level by the activation of a number of neuronal signaling pathways. Cell signaling pathways or signal transduction pathways are the complex cascades of events that lead to changes in the expression of specific genes. These pathways regulate numerous cell processes, including growth, proliferation and death (apoptosis). Four signaling pathways are important for long-term memory: (1) cAMP-dependent protein kinase (protein kinase A), (2) calcium-calmodulin kinases, (3) protein kinase C, and (4) mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Spencer, 2008). All four pathways converge to signal to the cAMP-response element binding protein (CREB), a transcription factor responsible for increasing the expression of a number of neurotrophins important in long-term potentiation and memory (Impey et al., 2004; Barco et al., 2006). One such neurotrophin is the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is known to be crucial in controlling synapse growth, in promoting an increase in dendritic spine density and in enhancing synaptic receptor density. There is considerable interest in identifying safe effective agents that enhance the activity of CREB, as these may lead to an improvement in memory.

Recent studies suggest that blueberry supplementation enhances several signaling pathways which have been widely shown to be important in memory formation, including hippocampal protein kinase C $\alpha$  (PKC $\alpha$ ) and extracellular-regulated kinase (ERK) (Joseph et al., 2003; Youdim et al., 2004). The ERK pathway is one of the best characterised MAPK pathways. A study of Williams et al. (2008) has shown that supplementation with a blueberry diet for 12 weeks improves the performance of aged animals in spatial working memory tasks. Memory performance correlates well with the activation of CREB and the increase in BDNF in the hippocampus. Changes in CREB and BDNF in aged blueberry-supplemented animals is accompanied by increases in the phosphorylation state of ERK1/2, rather than that of calcium calmodulin kinase or protein kinase. The measurement of anthocyanins and flavanols in the brain following blueberry supplementation indicates that changes in spatial working memory in aged animals are linked to the effects of flavonoids on the ERK-CREB-BDNF pathway (Williams et al., 2008).

The study of Wu et al. (2008) suggests that memory impairment and synaptic protein loss in d-galactose-treated mice may be improved by treatment with purple sweet potato color, a class of naturally occurring anthocyanins used to color food (E163). Blueberries extracts supplementation for 4 weeks reduces the volume of infarction in the cerebral cortex and increases the post-stroke locomotor activity (Wang et al., 2005). Moreover, rats receiving blueberries extracts have significantly lower caspase-3 activity in the ischemic hemisphere (Wang et al., 2005), demonstrating that the extracts could protect the brain against apoptosis. Blueberries extracts-supplemented diets in rats for 6 weeks could also protect against neuronal loss in the CA1 and CA2 regions of hippocampus after cerebral ischemia (Sweeney et al., 2002). Taken together, these studies demonstrate that blueberries extracts-supplemented diets could prevent the decrease of cognitive functions and protect against neuronal loss caused by different insults through anti-apoptotic effects.

### **Anthocyanins as anxiolytic agents**

Numerous studies have demonstrated that flavonoids act as anxiolytic agents via the activation of gamma-aminobutyric acid (GABA<sub>A</sub>) receptors. Barros et al. (2006) have shown that the rich in anthocyanins *Vaccinium ashei* extract has an anxiolytic affect in mice. There are no data in literature whether anthocyanins act as GABA<sub>A</sub> receptor agonists like other flavonoids.

### **Anthocyanins as antidepressant agents**

Medical plant therapies may be effective alternatives in the treatment of depression and their investigation has progressed significantly in the past decade (Zhang, 2004). Numerous studies of plant extracts with high contents of flavonoids have demonstrated antidepressant activities. There are just a few investigations demonstrating antidepressant-like activity of anthocyanins. Such are the studies of Varadinova et al. (2007a, 2007b) which have shown that anthocyanins display an antidepressant-like activity in experimental depression with light stress in rats and in experimental depression in ovariectomised female rats.

### **Anthocyanins as neuroprotective agents**

Numerous reports have demonstrated multiple benefits associated with the consumption of berry fruits, including a decreased vulnerability to oxidative stress, reduced ischemic brain damage, protection of neurons from stroke-induced damage and the reversal of age-related changes in brain and behaviour. Of all organs, the brain is most susceptible to oxidative damage due to its high oxygen demand (Halliwell, 1992). Recent research has also indicated that increased vulnerability to oxidative stress may be the major factor involved in central nervous system functional declines in aging and age-related neurodegenerative diseases and that antioxidants may ameliorate or prevent these declines. Nutritional intervention with fruits and vegetables may play an important role in preventing and reversing the deleterious effects

of aging on neuronal function (Joseph et al., 1998; Joseph et al., 1999; Galli et al., 2006). Blueberry supplementations are effective in antagonizing age-related changes in brain and behavior (Joseph et al., 1999; Galli, et al., 2002). The anthocyanins are the blueberry polyphenolic components with the greatest efficacy in penetrating the cell membrane and in providing antioxidant protection.

There is strong evidence that oxidative stress participates in the etiology of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's diseases. By protecting against oxidative and nitrosative stress anthocyanins limit the damage of brain cells at the protein, membrane lipid and DNA levels (Wang and Mazza, 2002; Amorini et al., 2003). Polyphenols in blueberries, cranberries and blackcurrants have the ability to enhance neuronal functioning and restore the brain's ability to generate a neuroprotective response to stress (Shukitt-Hale, 2005). Emotional stress effects in the central nervous system (CNS) play a vital role in homeostasis. The protective effect of anthocyanins on the cerebral oxidative stress has been studied in mice using the whiskers cut model by Rahman et al. (2008). Orally administered anthocyanins, an extract of *Vaccinium myrtillus* L., suppress cerebral oxidative stress and dopamine abnormalities in distressed mice. Kim et al. (2005) have demonstrated that cherry phenolics protect neuronal cells (PC12) from cell-damaging oxidative stress in a dose-dependent manner mainly due to anthocyanins. Heo et al. (2005) have investigated the neuroprotective activity of strawberries in vitro on neuronal cells (PC12) treated with hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ). Strawberry phenolics significantly reduce oxidative stress-induced neurotoxicity. Anthocyanins in strawberries seem to be the major contributors for this protective effect. A similar study of Kang et al. (2006) has shown the neuroprotective effects that cyanidin-3-O-beta-d-glucopyranoside in mulberry fruit extract on the PC12 cells exposed to  $H_2O_2$  in vitro and on cerebral ischemic damage in vivo. Similar are the results of Tarozzi et al. (2007) who have demonstrated that pretreatment of a human neuronal cell line (SH-SY5Y cells) with cyanidin 3-O-glucopyranoside (Cy-3G), cyanidin (Cy) and the cyanidin metabolite protocatechuic acid (PA) inhibits the  $H_2O_2$ -induced reactive oxygen species formation at different cellular levels: Cy-3G at membrane level, PA at cytosolic level and Cy at both membrane and cytosolic levels. Interestingly, both Cy and PA, but not Cy-3G, could inhibit  $H_2O_2$ -induced apoptotic events, such as mitochondrial functioning loss and DNA fragmentation. These results suggest that Cy and PA may be considered as neuroprotective molecules and may play an important role in brain health promotion.

Another mechanism contributing to the neuroprotective effects of anthocyanins is probably their effect on inflammation. Phytonutrients (e.g., anthocyanins and other flavonoids) contained in the fruits and vegetables have been shown to antagonize arachidonic acid transport (Krischer et al., 1997) and suppress the 5-lipoxygenase pathway (Mirzoeva and Calder, 1996) and thus reduce inflammatory responses (Formica and Regelson, 1995). Microglia is the major protector of the immune system in the CNS. Pathological activation of microglia has been demonstrated to contribute to the progressive damage in neurodegenerative diseases such as stroke, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and human immunodeficiency virus (HIV)-associated dementia. This occurs via the sustained up-regulation of microglial genes to inflammation and the generation of various proinflammatory mediators including

nitric oxide (NO), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ). The study of Lau et al. (2005) has shown that treatment with blueberry extracts significantly and dose-dependently reduces the lipopolysaccharide (LPS)-induced NO production in conditioned media from BV2 murine microglial cells. Reactive oxygen species release is also reduced in blueberry-treated LPS-activated BV2 cells. In addition, blueberry extracts significantly attenuate the protein expression of the inducible NO synthase and cyclo-oxygenase-2 in the LPS-activated BV2 cells. Furthermore, blueberry treatment inhibits the secretion of the inflammatory cytokines IL-1  $\beta$  and TNF-  $\alpha$  into the conditioned media from the LPS-activated BV2 cells. The results from this study suggest that blueberry polyphenols attenuate inflammatory responses of the brain microglial cells and could be used to modulate inflammatory conditions in the CNS (Lau et al., 2005).

The amyloid-beta (A beta) peptide (1-42) aggregation into oligomeric and fibrillar species affects neuronal viability, having a causal role in the development of Alzheimer's disease. Among dietary anthocyanins, cyanidin 3-O-glucoside (Cy-3G) and its metabolites, such as protocatechuic acid (PA), have gained attention as potential neuroprotective agents. A study of Tarozi et al. (2008) *in vitro* has demonstrated that Cy-3G, but not PA, can inhibit A beta1-42 spontaneous aggregation. Furthermore, treatment of human neuronal SH-SY5Y cells with Cy-3G during oligomeric and fibrillar A beta1-42 treatment prevents neuronal viability loss. These protective effects are still evident when Cy-3G treatment is initiated after the appearance of oligomeric A beta1-42 neurotoxicity. Taken together, these results suggest that Cy-3G may protect and rescue the neuronal cells from toxicity induced by A beta1-42 (Tarozi et al., 2008).

The study of Dreiseitel et al. (2008) has investigated proteasome inhibition as a further mechanism by which anthocyanins may exert health-promoting effects. Proteasome inhibition may contribute to their known anticarcinogenic, antioxidative, anti-inflammatory and neuroprotective activities, rationalizing dietary supplementations with anthocyanins in the prevention and treatment of chronic diseases, including neurodegenerative disorders.

## **Conclusions**

Anthocyanins are plant polyphenolics with a wide range of activities. Studies that have demonstrated their penetration in the brain have encouraged the investigation of their effects on CNS functions. Anthocyanins have shown beneficial effects in memory impairments, in anxiety and depression, in stress- and age-related changes in brain and behaviour as well in neurodegenerative conditions. It appears likely that these effects are mediated by different mechanisms among which are their abilities to act as antioxidants, to interact with cell signaling cascades and to suppress neuroinflammation.

## References:

1. Amorini AM, Lazzarino G, Galvano F, Fazzina G, Tavazzi B, Galvano G (2003) Cyanidin-3-*O*-beta-glucopyranoside protects myocardium and erythrocytes from oxygen radical-mediated damages. *Free Radic Res* 37: 453-460.
2. Andrés-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli RL, Jauregui O, Lamuela-Raventos RM, Joseph JA (2005) Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci* 8: 111-120.
3. Barco A, Bailey CH, Kandel ER (2006) Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J Neurochem* 97: 1520–1533.
4. Barros D, Amaral OB, Izquierdo I, Geracitano L, Raseira MCB, Henriques AT, Ramirez MR (2006) Behavioral and genoprotective effects of *Vaccinium* berries intake in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 84(2): 229-234.
5. Bitsch I, Janssen M, Netzel M, Strass G, Frank T (2004) Bioavailability of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of elderberry extract and blackcurrant juice. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42: 293-300.
6. Cho J, Kang JS, Long PH, Jing J, Back Y, Chung KS (2003) Antioxidant and memory enhancing effects of purple sweet potato anthocyanin and cordyceps mushroom extract. *Arch Pharm Res* 26(10): 821-825.
7. Dreiseitel A, Schreier P, Oehme A, Locher S, Rogler G, Piberger H, Hajak G, Sand PG (2008) Inhibition of proteasome activity by anthocyanins and anthocyanidins. *Biochem Biophys Res Commun* 372(1): 57-61.
8. Drenska D, Vardinova M, Bozhilova-Pastirova A, Boyadjieva N (2008) Effects of anthocyanins on memory and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-diaphorase expression in CA3-hippocampal area of rats under oxidative stress. *Comp Rend Acad Bulg Sci* 61(2): 275-280.
9. Formica JV, Regelson W (1995) Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxic* 33: 1061-1080.
10. Frank J, Kamal-Eldin A, Lundh T, Määttä K, Törrönen R, Vessby B (2002) Effects of dietary anthocyanins on tocopherols and lipids in rats. *J Agric Food Chem* 50: 7226-7230.
11. Galli RL, Bielinski DF, Szprengiel A, Shukitt-Hale B, Joseph JA (2006) Blueberry supplemented diet reverses age-related decline in hippocampal HSP70 neuroprotection. *Neurobiol Aging* 27: 344-350.
12. Galli RL, Shukitt-Hale B, Youdim KA, Joseph JA (2002) Fruit polyphenolics and brain aging: Nutritional interventions targeting age-related neuronal and behavioral deficits. *Ann N Y Acad Sci* 959: 128-132.
13. Halliwell B (1992) Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 59: 1609-1623.
14. Heo HJ, Lee CY (2005) Strawberry and its anthocyanins reduce oxidative stress-induced apoptosis in PC12 cells. *J Agric Food Chem* 53(6): 1984-1989.

15. Impey S, McCorkle SR, Cha-Molstad H, Dwyer JM, Yochum GS, Boss JM, McWeeney S, Dunn JJ, Mandel G, Goodman RH (2004) Defining the CREB regulon: a genome-wide analysis of transcription factor regulatory regions. *Cell* 119: 1041-1054.
16. Joseph JA, Arendash G, Gordon M, Diamond D, Shukitt-Hale B, Morgan D (2003) Blueberry supplementation enhances signaling and prevents behavioral deficits in an Alzheimer's disease model. *Nutr Neurosci* 6: 153-162.
17. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Casadesus G (2005) Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds. *Am J Clin Nutr* 81: 313S-316S.
18. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Bielinski D, Martin A, Bickford PC (1999) Reversal of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive and motor behavioral deficits with diets supplemented with fruit or vegetable extracts high in antioxidant activity. *J Neurosci* 19: 8114-8121.
19. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Prior RL, Cao G, Martin A, Taghialatela G, Bickford PC (1998) Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J Neurosci* 18: 8047-8055.
20. Kahkonen MP, Heinonen M (2003) Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycones. *J Agric Food Chem* 51: 628-633.
21. Kang TH, Hur JY, Kim HB, Ryu JH, Kim SY (2006) Neuroprotective effects of the cyanidin-3-O-beta-d-glucopyranoside isolated from mulberry fruit against cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 391(3): 122-126.
22. Kim DO, Heo HJ, Kim YJ, Yang HS, Lee CY (2005) Sweet and sour cherry phenolics and their protective effects on neuronal cells. *J Agric Food Chem* 53(26): 9921-9927.
23. Krischer SM, Eisemann M, Bock A, Mueller MJ (1997) Protein-facilitated export of arachidonic acid from pig neutrophils. *J Biol Chem* 272: 10601-10607.
24. Lau FC, Bielinski DF, Joseph JA (2005) Inhibitory effects of blueberry polyphenols on the production of proinflammatory mediators in activated microglial cells. *Soc Neurosci Abs Proceed* Abs No. 337.17.
25. Mazza G, Kay CD, Cottrell T, Holub BJ (2002) Absorption of anthocyanins from blueberries and serum antioxidant status in human subjects. *J Agric Food Chem* 50: 850-857.
26. McGhie TK, Ainge GD, Barnett LE, Cooney JM, Jensen DJ (2003) Anthocyanin glycosides from berry fruit are absorbed and excreted unmetabolized by both humans and rats. *J Agric Food Chem* 51: 4539-4548.
27. Milbury PE, Cao G, Prior RL, Blumberg J (2002) Bioavailability of elderberry anthocyanins. *Mech Ageing Dev* 123(8): 997-1006.
28. Mirzoeva OK, Calder PC (1996) The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostag Leuk Essent Fatty Acids* 55: 441-449.
29. Passamonti S, Vrhovsek U, Vanzo A, Mattivi F (2005) Fast access of some grape pigments to the brain. *J Agric Food Chem* 53: 7029-7034.



30. Rahman MM, Ichiyanagi T, Komiyama T, Sato S, Konishi T (2008) Effects of anthocyanins on psychological stress-induced oxidative stress and neurotransmitter status. *J Agric Food Chem* 56(16): 7545-7550.
31. Ramirez MR, Izquierdo I, do Carmo Bassols Raseira M, Zuanazzi JA, Barros D, Henriques AT (2005) Effect of lyophilised Vaccinium berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. *Pharmacol Res* 52(6): 457-462.
32. Scalbert A, Williamson G (2000) Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 130: 2073S-2085S.
33. Shukitt-Hale B, Galli RL, Meterko V, Carey A, Bielinski DF, McGhie T, Joseph JA (2005) Dietary supplementation with fruit polyphenolics ameliorates age-related deficits in behavior and neuronal markers of inflammation and oxidative stress. *Age* 27(1): 49-57.
34. Spencer JPE (2008) Flavonoids: modulators of brain function? *Br J Nutr* 99, E-Suppl. 1: ES60-77.
35. Sweeney MI, Kalt W, MacKinnon SL, Ashby J, Gottschall-Pass KT (2002) Feeding rats diets enriched in lowbush blueberries for six weeks decreases ischemia-induced brain damage. *Nutr Neurosci* 5: 427-431.
36. Talavera S, Felgines C, Texier O, Besson C, Gil-Izquierdo A, Lamaison JL, Remesy C (2005) Anthocyanin metabolism in rats and their distribution to digestive area, kidney, and brain. *J Agric Food Chem* 53: 3902-3908.
37. Talavéra S, Felgines C, Texier O, Besson C, Manach C, Lamaison JL, Rémésy C (2004) Anthocyanins are efficiently absorbed from the small intestine in rats. *J Nutr* 134: 2275-2279.
38. Tarozzi A, Merlicco A, Morroni F, Franco F, Cantelli-Forti G, Teti G, Falconi M Hrelia P (2008) Cyanidin 3-O-glucopyranoside protects and rescues SH-SY5Y cells against amyloid-beta peptide-induced toxicity. *Neuroreport* 19(15): 1483-1486.
39. Tarozzi A, Morroni F, Hrelia S, Angeloni C, Marchesi A, Cantelli-Forti G, Hrelia P (2007) Neuroprotective effects of anthocyanins and their in vivo metabolites in SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 424(1): 36-40.
40. Tsuda T, Horio F, Osawa T (1999) Absorption and metabolism of cyanidin-3-O-beta-D-glucoside in rats. *FEBS Lett* 449: 179-182.
41. Varadinova M, Drenska D, Boyadjieva N (2007a) Antidepressant-like effects of anthocyanins on ovariectomised rats. *Comp Rend Acad Bulg Sci* 60(7): 809-812.
42. Varadinova M, Drenska D, Boyadjieva N (2007b) Effects of anthocyanins on experimental depression in male rats. *Comp Rend Acad Bulg Sci* 60(6): 697-700.
43. Wang H, Cao G, Prior RL (1997) Oxygen radical absorbing capacity of anthocyanins. *J Agric Food Chem* 45: 304-309.
44. Wang J, Mazza G (2002) Inhibitory effects of anthocyanins and other phenolic compounds on nitric oxide production in LPS/IFN-gamma-activated RAW 264.7 macrophages. *J Agric Food Chem* 50: 850-857.
45. Wang Y, Chang CF, Chou J, Chen HL, Deng X, Harvey BK, Cadet JL, Bickford PC (2005) Dietary supplementation with blueberries, spinach, or spirulina reduces ischemic brain damage. *Exp Neurol* 193: 75-84.

46. Williams CM, El Mohsen MA, Vauzour D, Rendeiro C, Butler LT, Ellis JA, Whiteman M, Spencer JP (2008) Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radic Biol Med* 45(3): 295-305.
  47. Winkel-Shirley B (2002) Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Curr Opin Plant Biol* 5: 218-223.
  48. Wu DM, Lu J, Zheng YL, Zhou Z, Shan Q, Ma DF (2008) Purple sweet potato color repairs d-galactose-induced spatial learning and memory impairment by regulating the expression of synaptic proteins. *Neurobiol Learn Mem* 90(1): 19-27.
  49. Wu X, Cao G, Prior RL (2002) Absorption and metabolism of anthocyanins in human subjects following consumption of elderberry or blueberry. *J Nutr* 132: 1865-1871.
  50. Youdim KA, Michael S, Dobbie MS, Kuhnle G, Proteggente AR, Abbott NJ, Rice-Evans C (2003) Interaction between flavonoids and the blood–brain barrier: in vitro studies. *J Neurochem* 85: 180-192.
  51. Youdim KA, Shukitt-Hale B, Joseph JA (2004) Flavonoids and the brain: interactions at the blood–brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free Radic Biol Med* 37: 1683-1693.
  52. Zhang Z (2004) Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. *Life Sci* 75: 1659-1699.
- 

## АНТОЦИАНИНЫ И МОЗГ

Антоцианины - широко распространенные природные вещества с фенольной структурой. Они содержатся в ягодах, вишне, винограде и красной капусте, биологическая активность которых при многих заболеваниях хорошо исследована. Цель данного исследования - дать общий обзор литературы по антоцианинам, как средства, улучшающего память. При исследованиях на животных и людях были установлены анксиолитические, антидепрессивные, а также невропротективные свойства антоцианов.

---

# **ОБМЕН ФОСФОЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ ИОНТРАНСПОРТНЫХ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО НЕЙРОГОРМОНА PRP1**

*<sup>1,2</sup>Асоян А.У., <sup>1,2</sup>Казарян П.А., <sup>1,3</sup>Пепанян А.А., <sup>2</sup>Казарян А.П.  
1 Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна МЗ РА,  
2 Ереванский государственный университет,  
3 Медицинский институт им. Меграбяна*

---



По современным представлениям, ионизирующее облучение характеризуется определенными признаками органического поражения головного мозга (энцефалопатии), развитием дисэнцефальных нарушений (гипоталамический синдром), находящимися в прямой зависимости от частоты и степени тяжести лучевой болезни. При этом гипоталамусу, участвующему в регуляции деятельности различных органов и систем, обмена веществ в организме, в возникновении нейрофизиологических явлений придается первостепенное значение [7, 13, 19]. В механизмах поражения нейронов важная роль отводится компонентам биологических мембран, главным образом фосфолипидам (ФЛ), как соединениям, определяющим многие стороны физиологической активности центральной нервной системы, благодаря их участию в активации мембраносвязанных и лизосомальных ферментов, в проведении нервных импульсов, в переносе электронов в реакциях дыхательной цепи и т.д.. С другой стороны, повреждение мембран, ведущее к сдвигу структурной упорядоченности обменных процессов, нарушению ионного равновесия, работы энергетического аппарата клетки, является важнейшим фактором в развитии биохимических нарушений при облучении [4, 8, 14].

Исходя из вышеизложенного и литературных данных [6, 8] об эффективности гипоталамического нейрого르몬а-цитокина – пролином богатого полипептида («Proline rich peptide – PRP-1») при лучевой патологии, для коррекции нейрофизиологических и метаболических отклонений представляется важным изучение его действия на состояние липидных и белковых компонентов биомембран.

Целью данной работы явилось исследование активности некоторых мембраносвязанных ионтранспортирующих ферментных систем и состояния ФЛ окружения при ионизирующем облучении и после применения PRP в ткани головного мозга.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на белых крысах-самцах массой 140-160 г. Животные подвергались однократному общему облучению в дозе 3 Гр с помощью установки РУМ-17 при силе тока – 18 мА, напряжении – 187 кВ, мощности дозы – 0,26 Гр/мин и кожно-фокусном расстоянии – 60 см. Животных забивали на 10-й день после облучения (в разгар лучевой патологии). В исследованиях использовали микросомальные фракции клеток ткани головного мозга, полученные общепринятым методом дифференциального центрифугирования при 17 000 g.

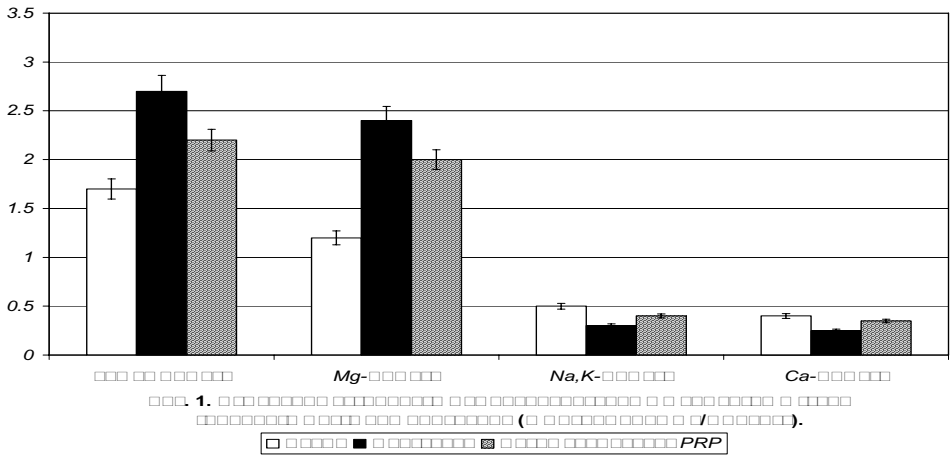
Активность Na/K- и Ca-АТФаз определяли по разнице между общей и Mg-АТФазной активностями. При этом в случае Na/K-АТФазы измерение проводили в присутствии и отсутствии 0,1 мМ убаина, а в случае Ca-АТФазы – в присутствии и отсутствии 0,1 мМ CaCl<sub>2</sub> [22]. Содержание белка в пробах определяли по методу Lowry et al. [18]. Фракционирование ФЛ осуществляли методом одномерной тонкослойной хроматографии [16] в модификации Казаряна П.А. [9] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС (Чехия). Затем определяли содержание липидного фосфора [11]. Количество ФЛ выражали в мг Ф<sub>n</sub>/г ткани. Активность перекисления липидов (ПОЛ) в тканях определяли по выходу малонового диальдегида в реакции с тиобарбитуровой кислотой [12]. Определение активности фосфолипазы А<sub>2</sub> проводили спектрофотометрическим методом [17] в модификации Казаряна П.А. [10] при длине волны 578 нм.

Цифровой материал подвергался статистической обработке с учетом критерия достоверности Фишера-Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Согласно результатам проведенных нами исследований, после воздействия ионизирующего излучения в мозговой ткани наблюдаются существенные изменения активностей некоторых важнейших мембраносвязанных ферментов. Анализ полученных данных выявил заметное повышение общей АТФазной активности на фоне двукратного усиления деятельности Mg<sup>2+</sup>-АТФазы (рис.1). Высокая активность последней возможно связана со снижением концентрации свободного внутриклеточного магния, т.к. установлено, что последний может ингибировать образование комплекса кальций-кальмодулин, тормозя тем самым активность фермента в условиях стресса [20].

В условиях нашего эксперимента наблюдается выраженное (в 1,6 раз) снижение активностей Na/K- и Ca-АТФаз, выступающих в роли ферментативных эквивалентов Na-го и Ca-го насосов. Возможно, нарушение транспорта Na, K и Ca через мембраны клеток головного мозга связано со снижением активности соответствующих АТФаз вследствие развивающегося при облучении энергодифицита, т.к. в норме значительная часть синтезируемого в клетке АТФ расходуется на поддержание трансмембранной асимметрии ионов. Подтверждением этого являются результаты наших предыдущих исследований, свидетельствующие о снижении уровня АТФ при разных сроках облучения [14]. Подавление активности Na/K-АТФазы может произойти и в результате увеличения входящего потока ионов кальция. Торможение Na-насоса ведет к повышению чувствительности нейрональной мембраны к ацетилхолину и ГАМК, что в свою очередь может вызвать гибель нервных клеток, приводя к устойчивому повышению концентрации кальция и активации свободно-радикальных реакций [1]. Эти данные коррелируют с полученными в наших экспериментах результатами, свидетельствующими

(табл. 1) об интенсификации процессов ПОЛ в ткани головного мозга ( $11,8 \pm 0,23$  против контрольного  $7,9 \pm 0,26$ ). Накопление в мембранах продуктов ПОЛ может вызвать конформационные изменения мембранных белков, которые при этом теряют функциональную активность, что в свою очередь сопровождается нарушением деятельности ферментов антиоксидантной защиты. Активация липидной пероксидации приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, которые, оставаясь в бислое мембран, нарушают его целостность, приводя к увеличению проницаемости мембран и пассивного транспорта ионов, в частности  $\text{Ca}^+$ , являющегося специфическим активатором фосфолипаз [4]. Действительно, по нашим данным (табл. 1), под действием ионизирующей радиации в ткани головного мозга происходит более чем двукратное активирование фосфолипазы  $\text{A}_2$ , сопровождающееся накоплением лизофосфолипидов.



**Таблица 1**

**Активность фосфолипазы  $\text{A}_2$  и процессов ПОЛ в головном мозге белых крыс после воздействия ионизирующего облучения (в усл. ед.)**

Показатели	Норма n=18	Облучение n=19	После применения PRP n=17
Фосфолипаза $\text{A}_2$	$0,68 \pm 0,03$	$1,48 \pm 0,11$ $P_1 < 0,001$	$0,70 \pm 0,09$ $P_2 > 0,5; P_3 < 0,001$
ПОЛ	$7,9 \pm 0,26$	$11,8 \pm 0,23$ $P_1 < 0,001$	$8,3 \pm 0,31$ $P_2 > 0,5; P_3 < 0,001$

$P_1$  – достоверность данных облучения по сравнению с контролем

$P_2$  – достоверность данных после применения PRP по сравнению с контролем

$P_3$  – достоверность данных после применения PRP по сравнению с облучением

Трансформация липидного – главным образом ФЛного окружения, является одной из существенных причин пострадиационного нарушения активности ферментов. Известно, что основная физиологическая роль липидной фазы мембранных структур, участвующих в метаболической регуляции возбудимости, проницаемости и синаптической активности нейрона, заключается в создании микроокружения, обеспечивающего конформационную стабильность мембраносвязанных белков-ферментов. Результаты проведенных исследований (табл. 2) свидетельствуют о наличии межфракционных изменений ФЛ ткани головного мозга подопытных животных после воздействия радиации, что проявляется статистически достоверным снижением содержания большинства фракций ФЛ с одновременным уменьшением (на 21,7%) уровня суммарных ФЛ. В этих условиях наблюдается почти двукратное уменьшение содержания ФХ, составляющих большую часть внешнего слоя липидов клеточных и субклеточных мембран [21]. Истощение нейрональных запасов холинсодержащих ФЛ может быть связано с высвобождением холина для синтеза ацетилхолина, используемого в качестве медиатора в холинэргических нейронах и синапсах. При этом снижение уровня ФХ, на фоне двукратного повышения содержания лизофосфатидихолинов (ЛФХ), приводит к почти четырехкратному увеличению величины отношения ЛФХ/ФХ. Одновременно отмечается статистически достоверное снижение содержания фосфатидилэтаноламинов (ФЭ) и фосфатидилсерина (ФС). Указанные изменения являются свидетельством усиления катаболизма мембранных фосфатидов-глицеридов в ткани головного мозга после воздействия радиации. ЛФХ, жирные кислоты и продукты пероксидации, образующиеся в процессе дегградации ФЛ, принимают участие в патологических механизмах ряда заболеваний, в том числе неврологических, вызывая, главным образом, нарушение проницаемости мембран. Они могут осуществлять ингибирование окислительного фосфорилирования, подавление активности Na,K- и Ca-АТФаз, стимуляцию аденилатциклазы, усиление пассивного входа кальция в цитоплазму и т.д.

Необходимо отметить, что при облучении отмечается повышение (на 38,9%) концентраций фосфатидилинозитов (ФИ), которые, наряду с циклическими нуклеотидами, выполняют роль вторичных мессенджеров, участвуя в трансформации энергии в клетке и в регуляции клеточного метаболизма за счет мобилизации Ca и активации аденилат- и гуанилатциклаз [2]. Одновременно увеличивается (на 43,8%) содержание сфингомиелинов (СФМ), участвующих в передаче нервного импульса. Необходимо отметить, что СФМ, являющиеся одними из основных представителей нейтральных липидов миелиновой оболочки, имеют важное функциональное значение для нейрональных мембран. При этом повышенное содержание СФМ, расположенных преимущественно в наружном слое мембраны, на фоне сниженного количества ФХ

приводит к повышению ригидности этого слоя, вызывая снижение проведения нервных импульсов [5, 15, 23]. Вместе с тем, имеются данные [3] об отрицательной корреляционной зависимости между содержанием СФМ в мембранах и активностью Са- и Na,K-АТФаз.

**Таблица 2**

**Изменение абсолютного содержания индивидуальных ФЛ головного мозга при ионизирующем облучении (в мкгФ/г ткани)**

Фракции ФЛ	Норма n=18	Облучение n=12	После применения PRP n=15
<b>ЛФХ</b>	71,4±5,57	147,0±13,4 P <sub>1</sub> <0,001	80,1±6,2 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> <0, 001
ФИ	83,5±5,56	116,0±10, 4 P <sub>1</sub> <0,01	79,4±5,5 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> <0, 01
СФМ	171,2±12,5	246,3±28,2 P <sub>1</sub> <0,02	162,7±13,8 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> <0, 001
ФХ	611,9±30,6	338,7±27,8 P <sub>1</sub> <0,001	501,1±24,9 P <sub>2</sub> >0,02; P <sub>3</sub> <0, 001
ФЭ	545,2±20,4	283,5±21,8 P <sub>1</sub> <0,001	556,2±24,6 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> <0, 001
ФС	78,4±3,9	67,3±5,1 P <sub>1</sub> <0,05	95,2±4,4 P <sub>2</sub> <0,02; P <sub>3</sub> <0, 05
ФГ	70,9±4,3	49,6±4,1 P <sub>1</sub> <0,001	70,3±9,3 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> <0, 01
ФК	60,3±3,7	63,1±2,8 P <sub>1</sub> >0,5	65,4±4,7 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> >0,5
ДФГ	58,9±4,1	60,7±4,6 P <sub>1</sub> >0,5	52,8±5,15 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> >0,5
Сумма	1751,7±90,63	1372,2±118,2 P <sub>1</sub> <0,01	1708,2±98,5 P <sub>2</sub> >0,5; P <sub>3</sub> <0, 01

P<sub>1</sub> – достоверность данных облучения по сравнению с контролем

P<sub>2</sub> – достоверность данных после применения PRP по сравнению с контролем

P<sub>3</sub> – достоверность данных после применения PRP по сравнению с облучением

Таким образом, при радиационном стрессе обнаруживаются количественно-качественные перестройки отдельных представителей фосфатидов-глицеридов, ведущие к развитию конформационных изменений мембранных протеинов.

Последующие исследования касались изучения действия PRP на нарушенные метаболические процессы при ионизирующем облучении. Как показали результаты исследований (см. табл.2), после применения указанного соединения в патологически измененных мембранах клеток головного мозга происходят положительные сдвиги, ведущие к почти полной нормализации концентрации большинства фракций ФЛ, что сопровождается восстановлением общего пула ФЛ до нормы. Важно отметить, что в условиях нашего эксперимента имеет место почти полная нормализация фракций ФЛ, преобладающих нервной ткани, а именно: ФГ и СФМ, что может явиться свидетельством проявления явно выраженной тенденции восстановления функций нейрональной мембраны. Подтверждением этому является и повышение абсолютной концентрации ФХ почти в 1,5 раз. Одновременно наблюдается статистически достоверный рост ФС, играющих существенную роль в функционировании Na/K-АТФазы. Примечательно также снижение (в 1,8 раз) уровня цитотоксичных ЛФХ, что на фоне увеличения ФХ, является свидетельством ингибирования процессов их распада под воздействием PRP. Подтверждением этих данных являются результаты подавления интенсивности ПОЛ и фосфолипазного гидролиза липидов, отражающимися в снижении уровня малонового диальдегида и активности фосфолипазы  $A_2$  (см. табл. 1). По-видимому, взаимодействуя с биологическими мембранами, PRP изменяет их физико-химические свойства, придавая им большую устойчивость к продуктам перекисидации и предохраняет от действия фосфолипазы  $A_2$ .

Дальнейшие исследования посвящены изучению молекулярных механизмов, обуславливающих количественные и качественные изменения мембранных ФЛ в мозге при облучении и после применения PRP.

С целью оценки роли фосфатидогенеза в механизмах нарушения ФЛ-ФЛ соотношений в мембранных образованиях мы исследовали синтез ФЛ головного мозга путем оценки интенсивности включения *in vivo* равномерно меченой  $^{14}C$ -глюкозы в состав отдельных фракций ФЛ при ионизирующем облучении и после применения PRP.

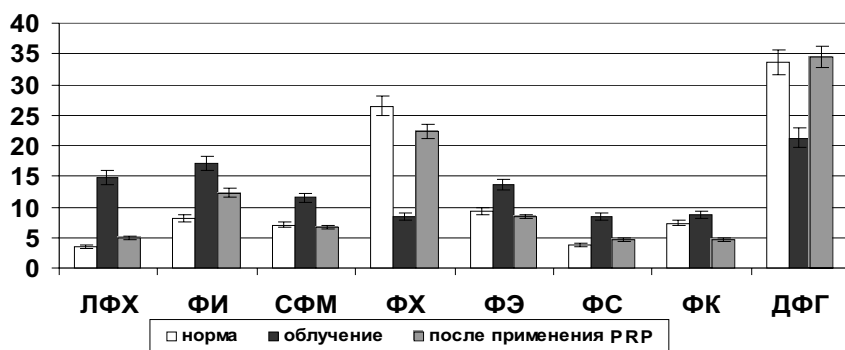


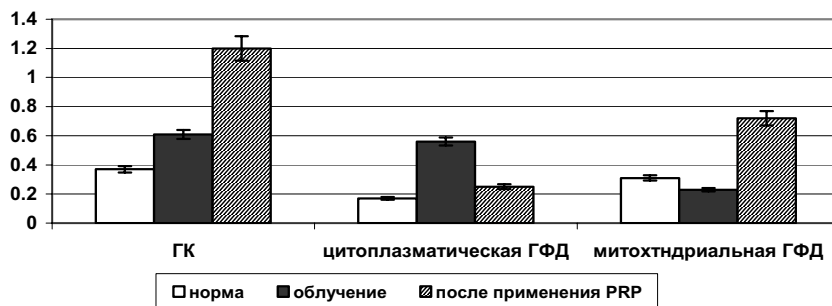
Рис. 2. Включение *in vivo*  $^{14}C$ -глюкозы в состав индивидуальных ФЛ ткани мозга в норме, при облучении и после применения PRP (в % от суммы).



Полученные данные свидетельствуют о том, что в мозговой ткани более чем 80% метки оказывается в составе фосфатидов-глицеридов. Ионизирующее облучение сопровождается значительным снижением интенсивности включения метки в суммарные ФЛ ткани мозга (рис. 2). Наблюдается резкое снижение уровня радиоактивности ФХ и ДФГ с одновременным повышением радиоактивности ФИ, ФЭ, СФМ, ФК и мембранолитических ЛФХ. Полученные данные убедительно доказывают, что уменьшение концентрации указанных фосфатидов-глицеридов в мозге является результатом заметного подавления процессов фосфатидогенеза из углеводных предшественников. Вместе с тем, эти результаты являются доказательством существенных нарушений, развивающихся в деятельности ферментных систем биосинтеза ФЛ при изученной патологии, главным образом, глицерокиназной и глицерофосфатдегидрогеназной реакций.

Под действием PRP наблюдается явно выраженная тенденция к нормализации биосинтеза почти всех классов ФЛ ткани головного мозга. При этом уровень радиоактивной метки ФС, ФК, СФМ и ЛФХ в мозговой ткани полностью нормализуется.

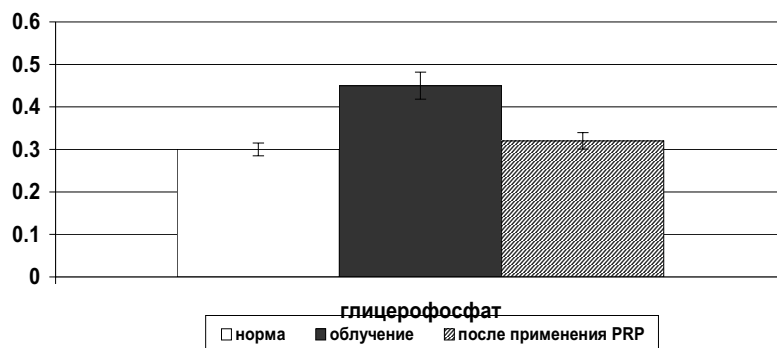
Таким образом, облучение приводит к значительному ингибированию процессов биосинтеза большинства фракций ФЛ мозга с развитием существенных сдвигов в нормальном качественном и количественном наборе ФЛ мембран. Применение же PRP сопровождается определенной нормализацией биосинтеза основных классов фосфатидов-глицеридов путем коррекции скорости включения углеводных предшественников в состав ФЛ мембран клеток мозга, что свидетельствует о его регулирующем действии на процессы фосфатидогенеза при лучевой патологии.



**Рис. 3. Изменение активности ферментов фосфатидогенеза в головном мозге при ионизирующем облучении и после применения PRP (в мкмольх  $\text{NADH}_2/\text{г}$  ткани)**

Ионизирующая радиация приводит также к значительному (61%) повышению активности глицерокиназы (ГК) в мозге (рис. 3). Результаты исследований свидетельствуют также о резком (более, чем в 3 раза) увеличении активности цитоплазматической ГФД в реакции восстановления ДОАФ и ГФ в патологически

измененной ткани мозга (рис. 3). В результате повышения активности ГК и цитоплазматической ГФД заметно (на 36,7%) возрастает уровень глицерофосфата (ГФ) – исходного продукта синтеза ФЛ (рис. 4).



**Рис. 4. Изменение уровня ГФ в головном мозге при ионизирующем облучении и после применения PRP (в мкмольх NADH<sub>2</sub>/г ткани)**

Применение PRP при ионизирующем облучении характеризуется определенной коорекцией нарушенных процессов начальных этапов фосфатидогенеза, что проявляется резким (более чем двукратным) повышением активности ГК в ткани головного мозга. Активность цитоплазматической ГФД в мозге снижается, приближаясь к норме. Аналогичная картина наблюдается и со стороны митохондриальной ГФД (рис. 3). При этом наиболее существенным является усиление глицерикиназного пути образования ГФ в изученных тканях. После применения PRP отмечается почти полная нормализация содержания ГФ, что находит свое отчетливое отражение в коррекции уровня большинства фракций фосфатидов-глицеридов.

Сопоставление результатов изучения включения *iv vivo* <sup>14</sup>C-глюкозы в состав мембранных ФЛ, активности ГК и ГФД, а также уровня ГФ позволяет заключить, что нормализация содержания ФЛ в тканях под действием гипоталамического цитокина PRP обусловлена регуляцией гликолитического и глицерикиназного путей образования ГФ и процессов фосфатидогенеза в целом.

Коррекция ФЛного окружения интегральных белков биомембран под действием PRP, несомненно, сопровождается положительными изменениями деятельности ионтранспортных систем, что проявляется тенденцией к нормализации активностей Ca-, Mg- и Na/K-АТФаз. При этом наиболее выражена нормализация активности Ca<sup>2+</sup>-АТФазы, что, в свою очередь, свидетельствует об усилении активного транспорта ионов Са из клетки и восстановлении сигнальной трандукции в клетках головного мозга.

Таким образом, совокупность полученных данных позволяет заключить, что применение PRP после воздействия радиации сопровождается выраженной коррекцией важнейших функций мембранных образований, включая транспортные и мессенджерные процессы, рецепцию эндогенных метаболитически активных соединений, механизмы

клеточных контактов и др., несомненно, ведущей к нормализации функционального состояния головного мозга при облучении.

### Литература

1. Васильева Е.М. // Биомедицинская химия, 2005, 51, 2: 118-126.
  2. Владимиров Ю.А. Роль нарушений барьерной и матричной функции липидного слоя биологических мембран в патологии. Москва, 1998, 40.
  3. Горбунов Н. В. // Бюлл. эксп. биол. и мед., 1993, 116(11): 488-491.
  4. Дворецкий А.И., Айрапетян С.Н., Шаинская А.М., Чеботарев Е.Е. Трансмембранный перенос ионов при действии ионизирующей радиации на организм Киев: Наукова думка, 1990, 110.
  5. Дятловицкая Э.В., Кандиба А.Г. // Биохимия, 2006; 71(1): 17-26.
  6. Галоян А.А. и др. // Нейрохимия, 1998, 15, 4: 361.
  7. Жаворонкова Л.А., Холодова Н.Б., Гоготидзе Н.В. // Abstracts of the 3-rd International Conference // International Journal of Radiation Medicine, 2001, 3(1-2): 194.
  8. Казарян П.А., Казарян А.П., Асоян А.У., Галоян А.А. // Кровь, 2005, 1(1): 23-34
  9. Казарян П.А., Элоян Д.В. Хроматографические методы. Москва: ЦОЛИУВ, 1982; 40.
  10. Казарян П.А., Элоян Д.В. Нарушения фосфолипидного обмена. Уч. пособие, Москва, 1985: 34.
  11. Светашев В.И. Автореф дис ... канд хим наук, Владивосток, 1973: 25.
  12. Ланкин В.З., Гуревич С.М., Бурлакова Е.Б. // В кн.: "Биоантиокислители", М., 1975, 34.
  13. Нягу А.И., Логановский К.Н., Юрьев К.Л., Здоренко Л.Л. // International Journal of Radiation Medicine, 1999, 2(2): 3-24.
  14. Пепанян А.А., Казарян П.А., Аветисян А.А. и др. // Нейрохимия, 2002, 19: 235-238.
  15. Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. // Мед., М., 1990.
  16. Хроматография в тонких слоях. Под ред. Э.Шталя, Москва, 1965: 508.
  17. Grassl M., Moellering H. // Z. Anal. Chem., 1969, 243: 416-423.
  18. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et al. // J Biol Chem 1951, 193(1): 265-270..
  19. Nyagu A.I., Loganovsky K.N. // Biological Effects and Regulatory Int. Conf., Spain, 1997, 261-264.
  20. Ohki S.-Y., Iwamoto U., Aimoto S., et al. J. Biol. Chem., 1993, 268(17): 12388-12392.
  21. Parcellati G. // Phospholipids in the nervous system, N-Y., 1985, Raven Press, 2: 1-9.
  22. Ratbun W.B., Betlach M.V. // Analyt Biochem 1969, 28(1): 436-445.
  23. Spiegrl S., Milstein S. // Membrane Biol., 1996, 146, 3: 225-237.
-

# EXCHANGE OF PHOSPHOLIPIDS AND THE ACTIVITY OF ION TRANSFERRING ENZYMATIC SYSTEMS IN A BRAIN AT IRRADIATION AND AFTER HYPOTHALAMIC NEUROHORMONE PRP<sub>1</sub> APPLICATION

*A.H. Asoyan, P.A. Ghazaryan, A.A. Pepanyan, A.P. Ghazaryan*

Ionizing irradiation possesses certain features of the brain organic damage and diencephalic injuries, which depend on the frequency and degree of radiation sickness. The primary role in manifestation of neurophysiological deviations belongs to the hypothalamus. Studying the effect of the hypothalamic neurohormone-cytokine PRP<sub>1</sub> (proline-rich polypeptide-1) on the state of lipid and protein components of the biomembranes at irradiation pathology is important. The goal of the research was to study the activity of several membrane-bound ion-transferring enzymatic systems and the state of phospholipids (PL) at ionizing irradiation and after PRP<sub>1</sub> application in brain tissue.

The obtained data revealed a noticeable increase of the total ATPase activity on the background of the 2-fold increase of Mg-ATPase activity. Simultaneously it is observed a decrease of Na/K- and Ca-ATPases activities. It can be a result of developing energy deficiency at irradiation. Na-pump inhibition induces increase of neuronal membrane sensitivity toward acetylcholine and GABA, which in turn induce death of nervous cells resulting in increase of Ca concentration and activation of free radical reaction. The results of our experiments testify about the intensification of lipid peroxidation (LPO) processes on the background of over 2 fold activation of phospholipase A<sub>2</sub> in brain tissue accompanied with lysoPL accumulation.

Our data in brain shows statistically significant decrease of the majority of PL fraction. Under those conditions almost 2 fold decrease of phosphatidylcholines (PC) content is observed. The exhaustion of neuronal choline-containing PL can refer to the release of choline aiming acetylcholine use as a mediator in cholinergic neurons and synapse. It is observed also an increase of phosphatidylinosites concentration regulation of cellular metabolism Ca mobilization and activation of adenylate- and guanylate cyclases. Increase of shingomyelin (SPM) contents, located mainly in the membrane exterior layer, results in decrease of that layer rigidity in inducing decrease of nervous impulse transmission. There are of negative correlation dependence between SPM in membranes and Ca, Na/K-ATPases activity.

Results of further studies indicate that after PRP<sub>1</sub> use the pathologically changed membranes of brain cells showed positive changes leading to almost complete normalization of the concentration in the majority of PL fraction, which is accompanied with restoration of the total pool of PL up to norm. It is interesting PRP<sub>1</sub> effect on complete normalization of cytotoxic lysophosphatidylcholines level, which together with PC concentration increase, inhibition of LPO and phospholipase A<sub>2</sub> intensity, actually restores structural-functional status of membrane lipid bilayer. Correction of PL surrounding in membrane-bound enzymes is accompanied with positive changes in the activity of ion-transferring systems, which normalize Ca, Mg and Na/K-ATPases activity.

Thus, at ionizing irradiation the change of representatives of PL are observed in brain membranes, which induce development of conformational change of membrane proteins. Application of PRP<sub>1</sub> after irradiation makes obvious correction in structural-functional state of membrane, and, undoubtedly, leads to the normalization of the brain functional status in a whole.

---

**Ֆոսֆոլիպիդների փոխանակությունը և իոնփոխադրող ֆերմենտային համակարգերի ակտիվությունը գլխուղեղում ճառագայթահարման ժամանակ և հիպոթալամուսի նեյրոհորմոն՝ PRP<sub>1</sub>-ի օգտագործումից հետո**

***Ա.Յ.Ասոյան, Պ.Ա.Ղազարյան, Ա.Ա.Պետկանյան, Ա.Պ.Ղազարյան***

Իոնիզացնող ճառագայթահարման ժամանակ գլխուղեղի բջիջների թաղանթներում դիտվում են ֆոսֆատիդներ-գլիցերիդների առանձին ներկայացուցիչների քանակական և որակական տեղաշարժեր, որոնք հանգեցնում են թաղանթային սպիտակուցների կոնֆորմացիայի փոփոխությանը: PRP<sub>1</sub>-ի օգտագործումը ճառագայթահարումից հետո ուղեկցվում է թաղանթների կառուցվածքաֆունկցիոնալ վիճակի արտահայտված շտկմամբ, որն իր հերթին կհանգեցնի գլխուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակի նորմավորմանը:

# **ПОИСК НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ НЕКОТОРЫХ ЭФИРОВ ШИФФ-АМИНОКИСЛОТНЫХ ХЕЛАТОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

*Г.М. Степанян<sup>1</sup>, Р.В. Пароникян<sup>1</sup>, К.П. Григорян<sup>1</sup>, С.А. Казарян<sup>1,2</sup>*

*1. Институт Тонкой Органической Химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА  
пр. Азатутян, 26, Ереван, Армения*

*2. Медицинский институт им. Меграбяна, Армения*

---



Хелаты двухвалентных катионов и переходных металлов обладают широким спектром фармакологической активности[1].

Известно также, что производные некоторых аминокислот, в частности метионина, триптофана, аргинина, серина, аланина и др. обладают выраженной антиоксидантной активностью и подобно известным антиоксидантам, способны ингибировать развитие индуцированных химическими канцерогенами опухолей, заметно снижать токсичность противоопухолевых препаратов [2-4].

Появились новые понятия, обозначаемые терминами «молекулы жизни», «металлы жизни», «лиганды жизни» [5,6]. Ионы металлов в живых организмах образуют многочисленные комплексы с лигандами – органическими соединениями, содержащими донорные атомы, наглядным примером которого является  $(\text{Cu(II)}_2\text{Zn(II)}_2\text{SOD})_2$ , имеющий важное значение для жизнедеятельности любого организма [7,8].

Показана антибактериальная активность некоторых салицилиден аминопроизводных как в отношении грам-положительных (*Staphilococcus aureus*), так и грам-отрицательных (*Escherichia coli*) бактерий путем метода серийных разведений[9-12].

В ряду производных салицилиден-аминокислот и их  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Mn(II)}$ ,  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Zn(II)}$ ,  $\text{Fe(III)}$  хелатов известны данные об их противоопухолевой, антиметастатической, антибактериальной активностях [13-16]. Об антибактериальной активности соединений такого типа имеются скудные данные [17].

Нами исследована антибактериальная активность соединений (1-11, табл.1),  $\text{Zn(II)}$  хелата этилового эфира салицилиден-L-триптофана(1),  $\text{Mn(II)}$  хелата этилового эфира никотонил-DL-тирозина (2),  $\text{Co(II)}$  хелата этилового эфира салицилиден-L-тирозина (3),  $\text{Cu(II)}$  хелата этилового эфира салицилиден-ε-аминокапроновой кислоты (4),  $\text{Co(II)}$  хелата этилового эфира никотонил-DL-тирозина (5),  $\text{Mn(II)}$  хелата этилового эфира

салицилиден-DL-триптофана(6), Co(II) хелата этилового эфира салицилиден-L-гистидина(7), Fe(III) хелата этилового эфира салицилиден-γ-аминомасляной кислоты (8), Mn(II) хелата этилового эфира салицилиден-γ-аминомасляной кислоты (9), Mn(II) хелата этилового эфира никотонил-DL-триптофана(10), Zn(II) хелата салицилиден-L-триптофана(11).

Соединения были изучены методом диффузии в агар и методом серийных разведений на плотной питательной среде (рН=7,2-7,4) при микробной нагрузке 20 млн. микробных тел в 1 мл среды [18-19].

Наиболее активные соединения были изучены также методом генерализованной инфекции белых мышей [20]. В опытах использовались грам-положительные стафилококки(209p, 93) и грам-отрицательные микроорганизмы (Sh. dysenteriae Flexneri 6858, E.coli 0-55). В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат «Фуразолидон» [21].

Табл.1

**Антибактериальная активность соединений в разведении 1:20**

№ соединения	<i>St.aureus</i> 209p	<i>St.aureus</i> 93	<i>Sh. Flexneri</i> 6858	<i>E-coli</i> 0-55
1	15±0.6	15±0.8	15±0.6	16±0.8
2	15±0.6	15±0.6	15±0.6	16±0.8
3	13±0.6	14±0.6	14±0.6	15±0.6
4	13±0.6	13±0.6	14±0.6	13±0.6
5	15±0.8	16±0.8	17±0.8	14±0.6
6	12±0.6	13±0.6	14±0.8	13±0.6
7	---	---	---	---
8	13±0.6	16±0.8	13±0.6	12±0.6
9	14±0.8	16±0.8	14±0.8	13±0.6
10	12±0.6	15±0.8	15±0.8	14±0.8
11	17±0.8	18±0.6	18±0.6	14±0.8
Фуразолидон	22±1.1	22±0.8	22±1.1	20±0.6

Примечание: Приведены средние данные из трех опытов

#### Материал и методы.

В чашки Петри диаметром 9 см разливали расплавленный агар в два слоя. Для нижнего слоя использовали 10 мл незасеянного агара, для верхнего слоя агаровую среду соответствующей тест-культурой в количестве 5 мл разливали на застывшую поверхность первого слоя. Температура расплавленной для засева среды не должна превышать 48-50<sup>0</sup>С.

После застывания засеянного агара на поверхность его были нанесены исследуемые соединения по 0,1 мл из разведения 1:20. Ввиду нерастворимости веществ растворы готовили на диметилсульфоксиде (ДМСО не обладает антибактериальным действием). Учет результатов производили по диаметру (d) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений (в мм) после суточного выращивания в термостате при температуре 37<sup>0</sup>С.

При методе серийных разведений на каждый подопытный микроорганизм состоялись ряды по 6-8 пробирок, содержащие питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ. Первой в ряду ставилась пробирка с четырьмя мл питательной среды – начальная концентрация, а последующие пробирки содержали по 2 мл. Затем стерильно проводились серийные разведения. Два мл из последней пробирки перенесли в пустую пробирку, которая служила контролем стерильности разведения вещества – в нее культура не закапывалась. Опыт учитывался только при отсутствии роста в этой пробирке. Контролем в каждом ряду являлась пробирка со средой той же серии без вещества (контроль роста культуры). Пробирки засеивались одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры. Результаты опыта учитывались после 20-24 часовой инкубации в термостате при температуре 37<sup>0</sup>С.

#### Результаты и обсуждения.

Изучение антибактериальной активности соединений чашечным методом показало, что все они в разведении 1:20 проявляют умеренную бактериостатическую активность в отношении всех использованных штаммов. Зона угнетения роста микробов составляет 12-18 мм в диаметре (табл.1). Однако они отличаются между собой.

Так, соединения 1, 2, 5, 11 оказались несколько активнее других (d=15-18мм). Вместе с тем испытуемые соединения по активности уступают контрольному препарату – «Фуразолидону».

При исследовании антимикробного действия соединений методом серийных разведений было установлено, что испытуемые соединения обладают антибактериальной активностью в отношении стафилококка 209р и дизентерийной палочки. При этом они мало отличаются между собой. Их минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет 1560-3125 мкг/мл (табл 2.). По данным показателям они существенно уступают фуразолидону (МПК = 39 мкг/мл).

Табл.2

#### Минимальная подавляющая концентрация соединения в мкг/мл

Соединения	<i>Stafilococcus aureus</i> 209p	<i>Sh. dysenteriae</i> Flexneri 6858
1	3125	1562
2	3125	1562
5	3125	3125
9	3125	3125
11	1562	1562
Фуразолидон	39	39

Изучено также химиотерапевтическое действие относительно более активных двух соединений (5, 11).

Острую токсичность соединений определяли на белых мышах серии «Вистар» весом 19-20 г при однократном пероральном введении.

Установлено, что их абсолютная смертельная доза составляет 1750-2000 мг/кг, а максимально переносимая доза (МПД) – 800-850 мг/кг.



Химиотерапевтическое действие веществ изучали при генерализованной стафилококковой и дизентерийной инфекции белых мышей весом 17-18г. Инфекцию вызывали путем внутрибрюшинного введения суточной агаровой культуры тест-микроба в виде взвеси в голодном агаре в объеме 1мл. Использовали дозу, вызывающую гибель 100% контрольных животных через 24-48 часов после инфицирования. Стафилококковая инфекция вызывалась штаммом 93, дизентерийная Sh. Flexneri 6858. Соединения вводили внутрь однократно, одновременно с заражением в дозах 1/2 от МПД. Животные находились под наблюдением в течение 10сут. Оценку активности проводили по величине суммарной продолжительности жизни мышей, выраженной в мыше-днях и в процентах по отношению к максимально возможной продолжительности жизни в данной группе животных.

Достоверность различий в продолжительности жизни леченных и нелеченных животных устанавливалась по альтернативной форме учета реакции с вычислением критерия  $\chi^2$  [22].

Установлено, что соединения при однократном введении внутрь в дозах 400-450мг/кг оказывают слабое терапевтическое действие при стафилококковой и дизентерийной инфекциях мышей. Данные вещества повышают продолжительность жизни зараженных животных всего на 20-30%

(таб.3).

#### Химиотерапевтическое действие соединений при генерализованной инфекции

микроорга- низм	соединение	доза мг/кг	кол-во животных	выжило	Суммарная продолжительность жизни животных		
					абсолютная	%	p**
Stafilococcus aureus 93	5		10	2	20/100	20	>0,05
	11		10	3	25/100	25	>0,05
	Фуразолидон	500	10	7	65/100	65	<0,05
	Контроль		5	---	0/50	---	
Sh. dysenteriae Flexneri 6858	5		10	2	20/100	20	>0,05
	11		10	3	30/100	30	>0,05
	Фуразолидон	500	5	3	30/50	60	<0,05
	Контроль		5	---	0/50	---	

Примечание:

\* - Числитель – число мышe-дней в данной группе, знаменатель – максимально возможное число мышe-дней при наблюдении в течении 10 суток

\*\* - Вероятность отсутствия различий между опытом и контролем

В этом отношении значительно уступают действию фуразолидона, который увеличивает продолжительность жизни подопытных мышей на 60-65%.

Таким образом, обобщая полученные результаты, можно констатировать, что соединения обладают умеренной антибактериальной активностью, что указывает на целесообразность поиска новых, более активных соединений в данном ряду.

Исследования проводились при финансовой поддержке программы – Получение новых материалов из природных ресурсов Армении - целевая республиканская программа 041027

### Литература

1. Sorenson J.R.J. "Biology of Copper Complexes". 1987.
2. Krishna A.G., Copala, Probhakeu J.W., Antioxidant efficacy of aminoacides in methyl linoleate at different relative humidities. J. Am. Oil Chem. Soc. 1998, 71(6), p.645-647.
3. Slaga Th.J., Inhibition of skin tumor initiation promotion and progression by antioxidants and related compounds. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1995, 35(12), p. 51-57.
4. Babu E. et al. Cisplatin induced nephrotoxicity and the modulating effect of glutathion ester. Mol. Cell.Biochem. 1995, 144(1), p. 7-11.
5. Уильямс Д. Металлы жизни, М., 1975.
6. Семенов Н.Н. Некоторые аспекты будущего химии. – В кн. Будущее науки. М., 1975.
7. Crouch P.K., Kensler T.W., Oberley, L.W., Sorenson J.R.J. Possible medicinal uses of copper complexes. In: Karlin, K.D., Zubietta, J. Eds. Biological J. Inorganic Copper Chemistry. Guilderland, New York: Adenine Press; p. 139-157, 1985.
8. Flohe, L., Biehl, D; Hafer, H; Kadrnka, F.; Kolbel, R.; Pohl W. Effect of Superoxide Dismutase in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee Joint Results of Double Blind Multicenter Clinical Trial. In: Biological and Clinical Aspects of Superoxide and Superoxide Dismutase. Bannister, W.H.; Bannister, J.V., Eds. Elsevier/North-Holland, New York, p. 424-434, 1980.
9. Sorenson J.R.J. In "Biology of Copper Complexes". "Synthesis and Biocidal Activity of Some copper – tridentate Schiff Bases". p. 533-540.
10. Hodnett E.M., Dunn W.J. J. Med. Chem. 1970, 13, 768.
11. Billman H. J., Schmidgall R.L.; J. Pharm. Sci. 1970, 59, 1191.
12. Donald C.G., Williams A.R., In. Assay Methods of Antibiotics, A Laboratory Manual, Medical Encyclopedia INC, 1955.
13. Valent A., Kohulova M.; Krastmar-Smogrovic J., Mlynarcik D.; Blahova M., Sokolik J., "(N-Salicyliden-L-glutamato)Copper(II) complexes with N-donor ligands". Conf. Coord. Chem. 1993, 14<sup>th</sup>. p. 437-442.
14. Kim, Sun Deuk; Shin, Yun Yeal; Jang, Gi Ho; Syntheses and properties of polydentate Schiff bases and their Cu(II) complexes. J. Korean Chem. Soc. 1994, 38(4), p. 319-327.
15. Guangbin, Wang; Ma Shikum; Jinling, Wang; Fangming, Mino; "Novel complexes of copper(II), zinc(II), nikel(II) and cobalt(II) with the Schiff base derived from 2,4-dihydroxybenzaldehyde and glycyl-DL-alanine". Synth. React. Inorg. Met-org. Chem. 199, 19(6), p.1023-1031.
16. Minasyan S.H., Ghazaryan S.H., Tonoyan V.J., Bajinyan S.A., Grigoryan K.P., Greenaway F.T., Sorenson J.R.J. "Synthesis, characterization and Measurment of antioxidant reactivity of Salicyliden-DL-Tyrosine ethyl esters and copper(II) (Salicylidene

- DL-Tyrosine ethyl esters)<sub>2</sub> in linoleic acid Peroxidation reaction system". Syntheses and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nanometal Chemistry. 2006, 36(5), p.425-434.
17. Feng, Zixian, Chen, Deyu; Yao, Kemin; Yao, Lei. Synthesis and characterization of manganese (III) polynuclear complexes with amino carboxylic acid Schiff Bases. Zhejiang Daxue Xuebao, Xuebao, Zizhan Kexueban. 1995, 29(6), p.680-684.
18. Машковский М.Д. "Лекарственные средства", М. "Медицина" 1986, стр.302.
19. Герольд М. "Антибиотики" М. "Медицина" 1966, стр. 93-101.
20. Егоров Н.С. "Основы учения об антибиотиках", М. "Высшая школа", 1979, стр.168-176.
21. Першин Г.Н. "Методы экспериментальной химиотерапии". М. "Медицина", 1971, стр. 106, 138, 507-522.
22. Бельский М.Л. "Элементы количественной оценки фармакологического эффекта". Рига. 1959, стр. 29-37.
- 

## THE SEARCH OF THE NEW ANTIBACTERIAL ACTIVITY COMPOUNDS IN A NUMBER OF SCHIFF AMINO ACIDIC ESTERS CHELATES OF TRANSITION METALS

*H.M. Stepanyan, R.V. Paronikyan, K.P. Grigoryan, S.H. Ghazaryan*

The antibacterial activity of some transition metals Cu(II), Mn(II), Co(II), Zn(II), Fe(III) Schiff amino acid esters chelates was tested both on gram-positive 209p, 93 (Stafilococcus aureus) and gram-negative Sh. dysenteriae Flexneri6858, Escherichia coli 0-55 bacteria.

It has been found, that the given compounds have antibacterial activity as in vitro, as in vivo conditions, but these compounds yielded "Phurazolidone".

---

## Հակամանրէային հատկությամբ օժտված նոր միացությունների փնտրում անցողիկ մետաղների Շիֆֆ ամինաթթվական էսթերների շարքում

*Հ.Մ.Ստեփանյան, Ռ.Վ. Պարոնիկյան, Կ.Պ. Գրիգորյան, Ս.Հ. Դազարյան*

Կատարվել է անցողիկ մետաղների Cu(II), Mn(II), Co(II), Zn(II), Fe(III) որոշ Շիֆֆ ամինաթթվական էսթերների խելատների հակամանրէային հատկությունների ուսումնասիրություն գրամ-դրական ստաֆիլակոկի 209p, 93 (Stafilococcus aureus) և գրամբացասական (Sh. dysenteriae Flexneri)6858, Escherichia coli 0-55 շտամների վրա:

Պարզվել է, որ տվյալ միացությունները օժտված են հակամանրէային ազդեցությամբ ինչպես in-vitro, այնպես էլ in-vivo պայմաններում, սակայն նրանք զիջում են "Ֆուրազոլիդոն"-ին:

---

# СИНТЕЗ АМИДОВ 6,7-ДИМЕТОКСИ-4-СПИРОЦИКЛОПЕНТАН-3,4-ДИ(И 1,2,3,4-ТЕТРА)ГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГОИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

*А.А. Азгян<sup>1</sup>, Э.А. Маркарян<sup>1,2</sup>, Г.Г. Мкрян<sup>1</sup>, Г.М. Степанян<sup>1</sup>,  
Р.В. Пароникян<sup>1</sup>*

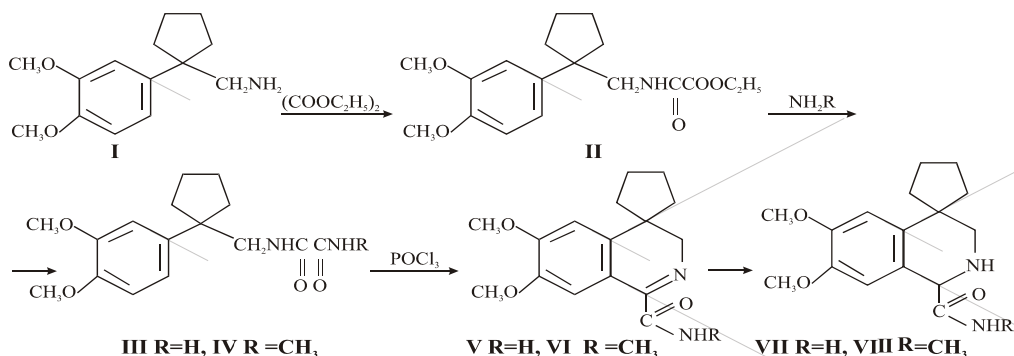
*1. Институт тонкой органической химии НАН РА,  
Ереван, пр. Азатутян 26.*

*2. Медицинский институт им. Меграбяна*



Замещенные в различных положениях производные изохинолина обладают широким спектром биологического действия в зависимости от места и типа заместителей [1-3]. Ранее нами сообщалось о синтезе 4-спироциклоалканзамещенных изохинолинов, содержащих в первом положении метильную группу [4]. В продолжение этих исследований разработан путь синтеза новых производных, содержащих в первом положении карбамидную группу.

Синтез осуществлен по следующей схеме:



Конденсацией 3,4-диметоксифенилциклопентилметиламина [5] (I) с диэтилоксалатом получен амид моноэтилового эфира щавелевой кислоты II, реакцией которого с аммиаком или метиламином выделены несимметричные диамиды III, IV. Последние подвергались циклизации в условиях реакции Бишлера-Напиральского, в результате которой были получены амиды дигидроизохинолин-1-карбоновой кислоты V, VI. Избирательным гидрированием боргидридом натрия двойной связи C=N в соединениях V, VI синтезированы соответствующие амиды тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты.

Чистота синтезированных соединений подтверждена хроматографически, строение – данными ИК и ЯМР спектров.

Фармакологическому исследованию подвергнуты соединения II-VIII.

### **Экспериментальная часть**

ИК спектры сняты на приборе UR-20 (Carl Zeiss) в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометре Varian Mercury 300 (300MHz) в дейтеродиметилсульфоксиде, разбавленном четыреххлористым углеродом, ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254.

Этиловый эфир N-[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил-1-метиламид]щавелевой кислоты (II). К кипящему раствору 14,6г (0,1 моля) диэтилоксалата в 50мл хлороформа прибавляют по каплям 11,8г (0,05 моля) амина I в 30 мл хлороформа и кипятят в течение 10 час. Отгоняют хлороформ и избыток диэтилоксалата, остаток перегоняют. Выход 10г (62,7%); т. кип. 227-230°/1мм, т. пл. 68° (из гексана). Rf 0,51 (бензол-ацетон, 3:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 (NH); 1710 (OC=O); 1640 (NC=O).  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 7,5 м (H, NH); 6,8 м (3H, аром.); 4,2 к (2H, OCH<sub>2</sub>); 3,80 и 3,78 с (6H, 2CH<sub>3</sub>O); 3,3 д (2H, NCH<sub>2</sub>); 2,9 т (3H, CH<sub>3</sub>); 2,0-1,6 м (8H, 4 CH<sub>2</sub>).

N-[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил-1-метил]-N'-диаамид щавелевой кислоты (III). Через охлажденный раствор 6,7г (0,002 моля) амидоэфира II в 50 мл абсолютного спирта пропускают аммиак в течение 0,5 час. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Выход 4г (66,6%); т. пл. 130-131°(спирт.); Rf 0,40 (бензол-ацетон, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3350, 3300, 3290 (NH, NH<sub>2</sub>); 1690 и 1670 (NC=O), 1605, 1600 (C=Саром.).  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 8,45 м (2H, OCNH<sub>2</sub>); 7,45 м (H, CH<sub>2</sub>NHCO); 6,8 м (3H, аром.); 3,80 и 3,75 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>O); 3,4 д (2H, NCH<sub>2</sub>); 2,0-1,7 м (8H, 4 CH<sub>2</sub>).

N-[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил-1-метил]-N'-метилдиаамид щавелевой кислоты (IV). К 6,7г (0,002 моля) амидоэфира II в 50 мл абсолютного спирта прибавляют раствор 1,3г (0,004 моля) метиламина в 50 мл спирта и оставляют на 10 часов при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизуют из этанола. Выход 4,8г (75,2%); т. пл. 125-126°; Rf 0,44 (бензол-ацетон, 3:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3350 (NH); 1693 и 1657 (NC=O); 1610, 1590 (C=Саром.).  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 8,42 м (H, CH<sub>3</sub>NHCO); 7,42 м (H, CH<sub>2</sub>NHCO); 6,8 м (3H, аром.); 3,82 и 3,79 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>O); 2,0-1,7 м (8H, 4 CH<sub>2</sub>).

Амиды 6,7 – диметокси –4-спироциклопентан-3,4-дигидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (V, VI). Смесь 0,01 моля диамида III (или IV), 10 мл POCl<sub>3</sub> в 50 мл

ацетонитрила кипятят 12 часов. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в воде и при охлаждении подщелачивают. Экстрагируют 3 раза по 50 мл бензола, сушат, отгоняют растворитель.

V. Выход 65,5%; т. пл. 132-134°; Rf 0,51 (бензол-ацетон, 1:1,5). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3450 (NH); 1670 (NC=O); 1630 (C=N); 1610, 1600 (C=Саром.). <sup>1</sup>H ЯМР спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 9,0 и 8,2 м (2H, OCNH<sub>2</sub>); 7,2 и 7,0 с (2H, аром.); 4,0 и 3,8 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>O); 3,6 с (2H, NCH<sub>2</sub>); 2-1,8 м (8H, 4 CH<sub>2</sub>).

VI. Остаток, после отгонки растворителя, растворяют в абсолютном эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид VI. Выход 1,1г (36,6%); т. пл. 176-178° (ацетон); Rf 0,55 (бензол-ацетон, 2:1, пары аммиака). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3469 (NH); 1673 (NC=O); 1640 (C=N); 1600, 1590 (C=Саром.). <sup>1</sup>H ЯМР спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 9,88 м (1H, NH); 7,33 и 6,96 с (2H, аром.); 3,89 и 3,84 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>O); 2,82 м (3H, NCH<sub>3</sub>); 1,95-1,80 м (8H, 4 CH<sub>2</sub>).

Амиды 6,7 – диметокси –4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (VII, VIII). К раствору 0,01 моля дигидроизохинолина V (или VI) в 100 мл метанола при перемешивании и охлаждении небольшими порциями прибавляют 1,1г (0,03 моля) боргидрида натрия, поддерживая температуру смеси 0-5°, и оставляют на ночь. Отгоняют растворитель, к остатку добавляют воду и экстрагируют бензолом. Экстракт сушат, отгоняют растворитель и остаток перекристаллизуют из эфира.

VII. Выход 77%; т. пл. 115-116°; Rf 0,45 (бензол-ацетон, 1:2). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3350 (NH); 1675 (NC=O); 1600, 1590 (C=Саром.). <sup>1</sup>H ЯМР спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 7,1 и 6,9 м (2H, OCNH<sub>2</sub>); 6,85 и 6,65 с (2H, аром.); 4,2 с (1H, CHPh); 3,89 и 3,85 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>O); 2,8-2,6 м (2H, CH<sub>2</sub>N); 2-1,6 м (9H, 4 CH<sub>2</sub> O и NH). Т. пл. гидрохлорида 140-142°.

VIII. Выход 66,2%; т. пл. 100-102°; Rf 0,42 (бензол-ацетон, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3300 (NH); 1680 (NC=O); 1605, 1580 (C=Саром.). <sup>1</sup>H ЯМР спектр (ДМСО),  $\delta$ , м.д.: 7,6 м (1H, OCNH); 6,9 и 6,7 с (2H, аром.); 4,25 с (1H, CHPh); 3,78 и 3,75 с (6H, 2 CH<sub>3</sub>O); 2,90-2,82 м (2H, CH<sub>2</sub>N); 2,78 д (3H, NCH<sub>3</sub>); 2,0-1,63 м (9H, 4 CH<sub>2</sub> и NH). Т. пл. гидрохлорида 227-230° (спирт).

### ***Экспериментальная биологическая часть***

Антибактериальную активность соединений II-VIII изучали чашечным методом – метод диффузии в агар при нагрузке  $2 \times 10^6$  микробных тел на 1мл среды [6]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (209p,93) и грамотрицательные палочки (Sh. Flexneri 6858, E. Coli 0-55).

Соединения изучали в разведении 1:10 в диметилсульфоксиде. Из данного разведения по 0,1мл наносили на чашечки Петри с посевами выбранных микроорганизмов. Учет результатов производили по диаметру зон (в мм, d) отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения препарата после суточного выращивания в термостате (при t°=37°С). Исследования показали, что соединения II и IV обладают слабой антибактериальной активностью (d=8-9мм). Несколько большую активность

проявили соединения VI, VIII (d=14-16мм). Остальные вещества лишены антибактериальных свойств.

Острую токсичность и противоопухолевую активность соединений изучали общепринятым методом [7]. Токсичность определяли на белых беспородных мышах весом 18-20г при однократном внутривенном введении. При этом для каждого соединения были установлены абсолютно смертельная (ЛД<sub>100</sub>) и максимально переносимая (МПД) дозы.

Изучение противоопухолевой активности веществ проводили на мышах и крысах с перевивными опухолями: Саркома 37 и Саркома 45. В химиотерапевтических опытах соединения испытывали в дозах 1/15-1/20 от ЛД<sub>100</sub>. Нерастворимые вещества использовали с помощью 0,5% раствора карбоксиметилцеллюлозы. Критерием противоопухолевого эффекта служил процент торможения роста (Т%) опухоли.

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера. При изучении острой токсичности соединений II-VIII установлено, что ЛД<sub>100</sub> растворимых веществ (гидрохлориды V-VIII) составляют 750 мг/кг, а МПД – 350 мг/кг. Для остальных соединений эти показатели равны 1500 и 750 мг/кг соответственно. Химиотерапевтические опыты показали, что испытываемые вещества проявляют достоверную противоопухолевую активность в отношении саркомы 45, угнетая рост опухоли в пределах 33-46% (см. табл.). Следует отметить, что несколько активнее оказались соединения V, VI, VII, VIII – процент торможения роста опухоли составляет 42-46%. В отношении мышинной саркомы 37 соединения проявили слабую антибластическую активность (Т%=33-44%). На этой модели несколько эффективнее оказались только соединения V и VII (Т%=42-44%).

**Таблица**  
Противоопухолевая активность

	Токсичность		Торможение роста опухоли					
	ЛД <sub>100</sub> мг/кг	МПД мг/кг	Саркома 45			Саркома 37		
			Доза мг/кг	Т%	Р	Доза мг/кг	Т%	Р
II	1500	700	70	33,3	=0,05	120	38,3	=0,05
III	1500	700	70	36,5	<0,05	120	34,4	=0,05
IV	1500	650	70	34,8	=0,05	120	37,4	=0,05
V	750	350	30	46,1	<0,05	50	44,5	<0,05
VI	750	350	30	42,3	<0,05	50	31,6	=0,05
VII	750	350	30	46,1	<0,05	50	42,1	<0,05
VIII	750	350	30	43,5	<0,05	50	32,9	=0,05

## ЛИТЕРАТУРА

1. B. Merck Lieb. Ann., v. 66, p.125, 1848
  2. G.L. Grunewald, F.A. Romero, K.R. Griscionie, J. Med. Chem., 48, p.134, 2005
  3. De La Figuera, S. Fiol, S.-C. Fernandez, P. Forns, D.F. Fernez, F. Alberio, J. Syn. Lett., №12, p. 1903, 2006
  4. А.А. Агемян, Л.Ш. Пирджанов, Э.А. Маркарян, “Арм.хим.ж.”,37, №.8, стр.503, 1984
  5. А.Л. Мнджоян, Э.А. Маркарян, Ж.С. Арустамян, Е.С. Марашек, “Химия гетероциклических соединений”, № 5, стр.637, 1971
  6. М. Герольд, “Антибиотики”, М. “Медицина”, стр. 95,1966
  7. В.А. Чернов, “Методы экспериментальной химиотерапии”, М. “Медицина”, стр. 357, 1971
- 

### SYNTHESIS AND STUDIES OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF AMIDES OF 6,7-DIMETHOXY-4-SPIROCYCLOPENTANE-3,4-DI(AND 1,2,3,4-TETRA)HYDROISOQUINOLIN-1-CARBONIC ACID.

*A.A. Aghekyan, E.A. Margaryan, G.G. Mkryan, G.M. Stepanyan, R.V. Paronikyan*

On the basis of dimethoxyphenylcyclopentylmethylamine the synthesis of the amides of 6,7-dimethoxy-4-spirocyclopentane-3,4-di(and 1,2,3,4-tetra)hydroisoquinoline-1-carbonic acid have been worked out. The antibacterial and antitumour properties are investigated.

---

### 6,7-դիմեթօքսի-4-սպիրոցիկլոպենտան-3,4-դի(և1,2,3,4-տետրա)հիդրոիզոկինոլին-1-կարբոնաթթվի ամիդների սինթեզը և նրանց կենսաբանական ակտիվությունները

*Ա.Ա. Աղեկյան<sup>1</sup>, Է.Ա. Մարգարյան<sup>1,2</sup>, Գ.Գ. Մկրյան<sup>1</sup>, Գ.Մ. Ստեփանյան<sup>1</sup>, Ռ.Վ. Պարոնիկյան<sup>1</sup>*

1. ՀՀ ԳԱԱ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ
2. Մեիրաբյանի անվ. Բժշկական ինստիտուտ

3,4-դիմեթօքսիֆենիլցիկլոպենտանմեթիլամինի հիման վրա մշակվել է 6,7-դիմեթօքսի-4-սպիրոցիկլոպենտան-3,4-դի(և1,2,3,4-տետրա)հիդրոիզոկինոլին-1-կարբոնաթթվի ամիդների սինթեզը: Ուսումնասիրվել են նրանց հակաբակտերիալ և հակաուռուցքային հատկությունները:



**РЕГЕНЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ N1-ФЕНИЛ -2-{5-ОКСО-2-  
ФЕНИЛ-4-[(Z)-1-ФЕНИЛМЕТИЛИДЕН]-4,5-ДИГИДРО-1Н-  
ИМИДАЗОЛИЛ}-АЦЕТАМИДА / I / В УСЛОВИЯХ  
ХИМИЧЕСКОГО ОЖОГА**

*Гаспарян Г. В., Казанджян М.М., Мкртчян Г.С., Погосян А. Е.,  
Топузян В.О.*

*Институт тонкой органической химии им. А.Л. Минджояна  
НТЦОФХ НАН РА*

---



Современные методы обработки поверхности ожога различными лекарственными средствами в значительной степени ограничивают разведение микрофлоры, усиливается регенерация эпителиального покрова кожи, где задерживаются процессы гниения, приводя к формированию сухого струпа /1/. Для этого применяют разные влажно-высыхающие повязки йодоформов, представляющие собой соединения йода с поливинилпирролидином.

В другой стадии раневого процесса-регенерации и отторжения струпа, лечение должно быть направлено на создание благоприятных условия для созревания грануляции. С этой целью используют мазевые повязки с антимикробным и ранозаживляющим действием (2% фурациллиновая мазь, метилдиоксилин, винилин, мазь Вишневского и др.) /2/. Изучение поражений при ожоговой болезни не может ограничиваться только исследованием изменений, происходящих в коже и подлежащих тканях. С момента ожога вследствие раздражения рецепторов кожи и последующего непрерывного потока афферентных импульсов, в болезненный процесс вовлекается центральная нервная система (ЦНС). Из обожженных тканей в кровь всасываются продукты распада. Вследствие ожога ткани теряют воду и белки, способствуя истощению органов, иногда приводя организм к смерти /3/. В некротизированных тканях появляется огромное количество микробов, скопление которых может быть обнаружено в гистологических срезах, даже при малом увеличении микроскопа. В подкожной клетчатке околораневой области наблюдаются дистрофические, некробиотические и некротические изменения.

Вместе с тем, учитывая обширную информацию о разновидности ожоговой болезни изучение и изыскание новых эффективных ранозаживляющих средств и их внедрение в медицинскую практику становится довольно актуальным.

В качестве потенциального ранозаживляющего средства при ожоговой болезни в эксперименте нами было использовано новый аналог имидазолин-5-она - N1-фенил-2-{5-оксо-2-фенил-4-[(Z)-1-фенилметилен]-4,5-дигидро-1H-1-имидазол-5-ил}ацетамид (ус.1), синтез которого описано в работе Топузян и авт. /4/.

Известно, что некоторые производные имидазолин-5-онов проявляют противовоспалительные свойства /5/, что и привело нас к изучению регенеративной активности аналогов этих соединений в условиях экспериментальных ожог кожи белых крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Репаративная активность соединения I изучалась на модели острого химического ожога задних бедер крыс, индуцированного ксиолом /6/.

В соответствии с поставленными нами задачами эксперимента, животных разделили на разные группы по 6 крыс в каждой.

Все группы животных содержались в одном помещении, на едином пищевом рационе.

Целью настоящего исследования являлось установить особенности влияния I на течение и динамику фазового развития ожоговой раны кожи в различных сроках эксперимента (24 ч., 48 ч., 96 ч.) как у контрольных, так и у животных обработанных 10 % и 20% мазью I.

После тщательного очищения волосяного покрова обеих бедер животных, приблизительно на 1 см<sup>2</sup>,

У всех животных (очищенные участки) под наркозом, вызванным хлороформом, подвергались аппликации х. ч. ксиолом.

Правые бедра крыс 3-ей и 4-ой группы были обработаны ланолином в качестве контроля. Левое бедро лечили мазью содержащей 10 и 20 % I.

В каждой группе макроскопически оценивали уровень заживления раневой поверхности, а также развитие регенерационных и дисрегенерационных процессов в исследуемых отделах кожи крыс.

Оценка морфофункционального состояния кожи в данном эксперименте базировалась на результатах общеморфологического анализа эпидермиса и дермы кожи животных.

Гистологические исследования проводили на серийных санно-микротомных срезах, окрашенных общепринятыми морфологическими методами. Для оценки общей морфофункциональной состояния кожи, срезы окрашивались гематоксилином-эозином, по методу Ван Гизона /7/. С помощью окулярной измерительной сетки была определена динамика изменений ядро-цитоплазматического коэффициента (ЯЦК) /8/. Эта характеристика состояния эпидермоцитов и меланоцитов кожи, при химических ожогах в литературе не представлена.

### Результаты исследования

Гистологические исследования показали, что после начала 24 ч.-ого ожога как у животных контрольной так и у подопытных групп, в коже наблюдаются заметные расширения капилляров. В эпидермисе обожженная поверхность становится пропущенной и гиперемизированной, с явно выраженными отеками. Отмечается появление серозного экссудата.

Эпидермис наполнен очагами лимфогистиоцитарной инфильтрацией, с наличием эксудата. Кровеносные сосуды расширены и полнокровны. В эпителиальном слое эпидермиса характеризуются появлением эксудата под струпом. По сравнению с предыдущим сроком, после 48 ч. ожога, в раневой ткани кожи отмечается увеличение количества лимфоидных элементов. Усиливаются процессы деструктивных и дистрофических изменений.

Кожные железы местами окружены лимфоидными элементами, которые достигаются до базального слоя эпидермиса. Под струпом наблюдается кровоизлияние ткани и отечность.

Вышеуказанные нарушения умеренно усиливаются после 96 часов от начала эксперимента.

Помимо нарушений многослойного характера эпидермиса, нарушаются также сосочковая и сетчатая формации дермы. Выявляются многочисленные лимфоидные элементы с наличием эксудата. Часто эпидермоциты и меланоциты подвергаются некрозу и кровоизлиянию. Прогрессируют процессы лимфогистиоцитарных инфильтраций. Дистрофические и деструктивные изменения прогрессируют, достигая до максимума /рис.- 2,3,4 /.

Следует отметить, что наряду с выявленными многочисленными нарушениями в кожной ткани крыс, в этом сроке эксперимента местами наблюдаются очаги субституционных репаративных регенераций.

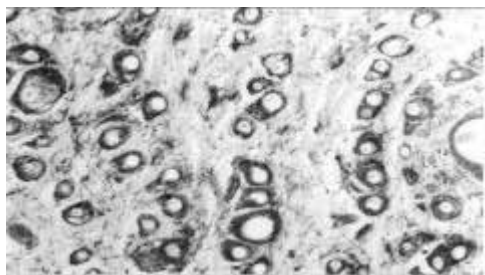


Рис. 1 - интакт. окр. гем. эозином

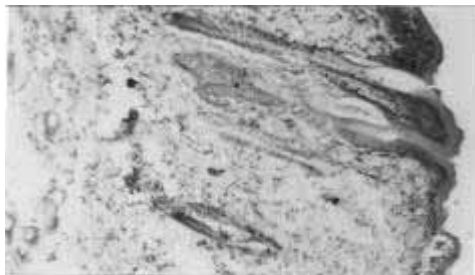


Рис. 2 - контроль- 24ч.

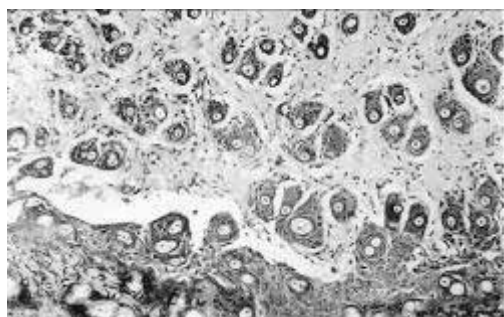


Рис. 3 - контроль-48ч

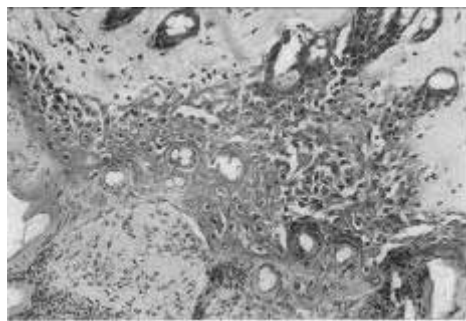


Рис. 4 - контроль-96ч

Таким образом появление ряда патологических изменений при легком химическом ожоге, дали нам возможность апробировать в качестве ожого- ранозаживляющего средства химического соединения I в виде 10 и 20 % мази.

Исследование показали, что на фоне влияния мази содержащей 10% и особенно 20% химического соединения, вышеуказанные патологические процессы умеренно подавляются.

Начиная с 1-ых суток лечение животных указанным средством, наблюдается уменьшения кожных ожоговых реакций. В этом сроке эксперимента под влиянием 20% мази хоть и наблюдается тенденция развития субституционной регенерации, но местами они превращаются в воспалительные очаги эксудативного характера.

Интересно отметить, что на фоне влияния 20 % мази на 2-ие сутки эксперимента намечаются восстановительные процессы структуры сетчатых и сосочковых слоев. Умеренно уменьшается количество и площадь деструктивных очагов / рис -5,6/.

Если у контрольной группы на 48 часа ожога почти у всех животных оставались участки незаживших ран, то у животных, которые получали предлагаемое средство, выявляются активации процессов регенерации. Заметно восстанавливаются клеточные элементы кожи крыс, в некоторых местах хорошо защищены ядра меланоцитов. Наблюдается формирование коллагеновых волокон сетчатого слоя дермы. Визуально уменьшается площадь ожоговой поверхности.

Следует отметить, что наряду с возникновением процессов реституционных регенераций, в некоторых областях кожи выявляются очаги некротического характера, а также участки кровоизлияния.

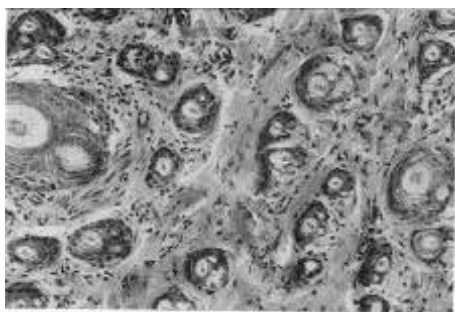


Рис. 5 I-20%- 24 ч.

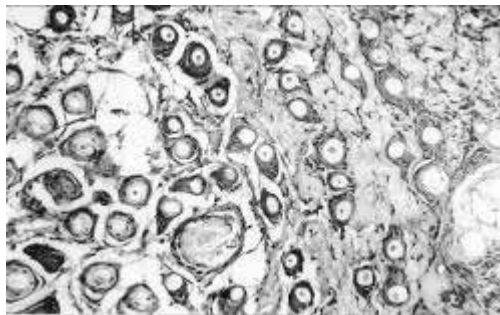


Рис. 6 I-20%-48 ч.

Иная гистологическая картина кожи выявляется на 4-ий день эксперимента. По сравнению с предыдущим сроком, под воздействием 20 % мази, процесс регенерации кожи проходил значительно быстрее. Отмечается образование грануляционной ткани, которая постепенно заполняет раневую часть, наблюдается отторжение струпа и эпителизация раневой поверхности.

По всей поверхности кожи доминирует картина репаративной реституционной регенерации. Наряду с восстановлением сетчатого слоя, инфильтративные, деструктивные и дистрофические очаги в дерме достигают до минимума показателя / рис.- 7, 8 /.

На фоне влияния 20 % I на эпидермисе отмечаются образование демаркационного вала, с последующим формированием грануляционной ткани, то есть восстановление кожной ткани.

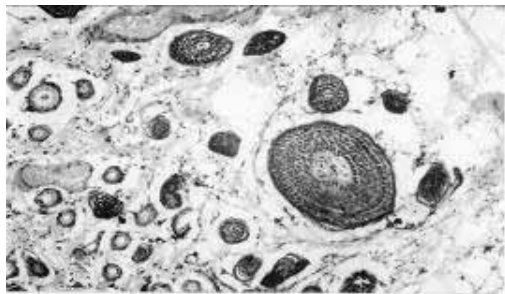


Рис. 11 I-20%-96 ч.

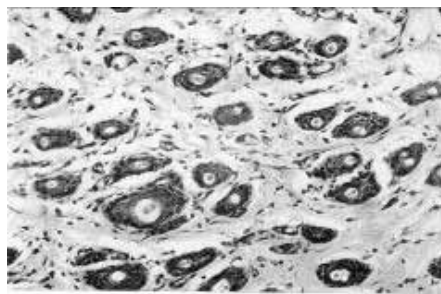


Рис. 12 I-20%-96 ч.

Достоверность полученных гистологических данных подтверждают полученные нами морфометрические данные, при определении ядроцитоплазматического коэффициента. Заметно уменьшаются процессы каротикноза и кариолиза, что приводит к увеличению ЯЦК (табл.1).

Таблица 1.

	24ч.		48ч.		96ч.		%
Интакт	27,6	0,002	27,6	0,002	27,6	0,002	
Контроль	15,2	0,05	13,6	0,05	12,2	0,04	
Основа	16,3	0,003	15,7	0,05	15,8	0,006	29,5%
10 % I	18,2	0,009	17,1	0,004	16,1	0,07	31,96%
20% I	19,6	0,04	20,7	0,003	22,6	0,05	85,2%

Примечание - %-ные соотношения определены у животных III – гр (72ч)

Цитометрические исследования показывают, что ЯЦК у «нелеченных» крыс имеет тенденцию уменьшения, а на фоне влияния 20% мази соединения I, этот показатель приближается к норме.

Таким образом, заживание раневой поверхности в динамике эксперимента свидетельствует о том, что при увеличении длительности эксперимента (12-15 дней), дополнительное изучение некоторых фармакологических свойств предполагаемого средства (антимикробное, кожораздражающее, аллергические и т.д.), можно его предложить, как перспективное репаративное средство, для лечения кожи, при различных ожоговых ситуациях.

### Литература

1. Кочетыгов Н.И. – Ожоговая болезнь. Л. 1973
2. Алексеев А.А., Попов С.В., Кузнецов В.Н. – в кн. – Современные методы местных лечения ожогов. Стр. 197- 203.
3. Гублер Е.В., Хребтобич В.И., Суббота А.Г. В сб. – Термические ожоги и ожоговая болезнь. М. Медицина. 1973, с.380

4. Топузян В.О., Казанджян М.М., Пароникян Р.В. Хим.Ж.Армении, 2008, т.61, No1, с.73. Болезнь. М. Медицина. 1973, с.380.
  5. Kalapana Pande et al. – Some Newer Imidazolines and Their Anti Inflammatory Activiti. Pharmacie 42 / 1987 / , N- 4, p. 269
  6. Hosseinzadeh H., et al.- Iran. J. Med. Sci, 1999, 24, p. 144-147.
  7. Меркулов Г. А. – Курс патологической техники. Л. Медицина, 1969, стр. 162-163.
  8. Автандилов Г.Г.- Введение в количественную патологическую морфологию. М., Медицина, 1973, с. 224-231.
- 

**N1 FENIL – 2-{ 5- OKSO- 2- FENIL – 4-[( Z ) – 1-FENILMETILIDEN] – 4,5-DIHYDRO- 1H IMIDAZOLIL}ATSETAMID / I / THE RESEARCHES OF REGENERATIVE AKTIVITIES UNDER THE CONOLITIONS OF EXPERIMENTAL CHEMIKAL BURNTS.**

*Gasparyan H.V., Khazanchian M.M., Mkrtchyan G.S., Pogosyan A.E., Topuzyan V.O.*

**Axial words** – burnt, inflammations, 5 – imidazolines, reparative regeneration, histologi.

The researches found out that the presence of experimental burnt has been researched by us.

**I** – the chemical combination named conditionally in 20% ointment form shows well expressed rehabilitation qualities.

It turned out that under the influence of above mentioned conditions 20% ointment, the most prolonged periods of the experiment / 96 h. /.

The processes of reactive regenerations are intensified.

It is supposed that when the periods of the experiment is prolonged 12-15 days, then the histostructure of the skin can be rehabilitated reaching up to its normal state.

---

**N 1- ֆենիլ – 2 – ( 5- ՕՔՍԻ – 2 ֆենիլ – 4 [( Z ) – 1 – ֆենիլմետիլիդեն ] – 4,5 դիհիդրո- 1 H – իմիդազոլիլ ) ԱՅԵՏԱՄԻԴԻ (I) ռեգեներատիվ ակտիվության ուսումնասիրությունները էքսպերիմենտալ քիմիական այրվածքների պայմաններում: Գասպարյան Յ.Վ., Ղազանջյան Ս.Ս. , Սկրտչյան Գ.Ս., Պողոսյան Ա.Ե., Թոփուզյան Վ.Օ.**

Առանցքային բառեր - այրվածքներ, բորբոքումներ, 5 – իմիդազոլիններ, ռեպարատիվ ռեգեներացիա, հիստոլոգիա :

Ուսումնասիրությունները պարզեցին, որ էքսպերիմենտալ այրվածքների առկայության պայմաններում մեր կողմից ուսումնասիրված I - պայմանական անունը կրող քիմիական միացությունը 20% քսուքի ձևով դրսևորում է լավ արտահայտված վիրավերականզոն-դական հատկություններ:

Պարզվել է, որ նշված նյութի ազդեցության պայմաններում / 20% քսուք/ էքսպերիմենտի առավել երկար ժամանակահատվածներում /96 ժ./ ինտենսիվանում են ռեպարատիվ ռեգեներացիայի պրոցեսները:

Ենթադրվում է, որ եթե երկարացվի էքսպերիմենտի ժամանակահատվածները մինչև 12 – 15 օր, ապա մաշկի հիստոկառուցվածքը կարող է վերականգնվել՝ հասնելով մինչև նորմայի:

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКО-  
ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА ОТ ПРОНИКАЮЩЕЙ  
РАДИАЦИИ ПРИ ВНЕШНЕМ ЕЕ ВОЗДЕЙСТВИИ**  
(ОБЗОР)

*С.А. Казарян*

*Институт Тонкой Органической Химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА,  
Армения.*

*Медицинский институт им. Меграбяна, Армения.*

---



В целях изыскания новых эффективных средств защиты от поражающего действия радиации было проверено и изучено большое число (более 40 000) различных химических веществ, соединений, биологических препаратов и рецептур, самых разнообразных не только по физико-химическим свойствам, но и по своему фармакологическому действию.

Среди них витамины, антибиотики, нитриты, цианиды, аминокислоты, алкалоиды, флавоноиды, полисахариды, серосодержащие вещества, аналептики, наркотики, стимуляторы центральной нервной системы, холиновые и акридиновые производные, местные анестетики, индолилалкиламины, аминотиолы и др. [1-17].

В условиях лабораторного эксперимента доказана принципиальная возможность как повышать, так и понижать устойчивость организма при помощи химических веществ.

Установление этого чрезвычайно важного в научном и практическом отношении факта следует признать одним из самых блестящих и выдающихся достижений в области радиобиологии [18-24].

Радиопротекторы относятся к самым различным классам химическим соединений, обладающих различными механизмами защитного действия [25-30].

В связи с существованием большого числа радиопротекторов возникает необходимость их классификации. В самом деле, классифицировать радиопротекторы по физико-химическим свойствам невозможно вследствие того, что они принадлежат к разнообразным, далеким друг от друга классам химических соединений. Не представляется возможным систематизировать их по фармакологическим свойствам, поскольку к радиопротекторам относятся и стимуляторы центральной нервной системы,

и наркотики, и симпатомиметики, и холиномиметики, и др. Состояние современных данных по механизму защитного действия также не дает возможности провести классификацию и поэтому признаку. Поэтому достаточно стройной систематизации протекторов пока не существует.

По-видимому, будет более оправданным все радиопротекторы объединить в группы по их целевому назначению:

1. Препараты, предназначенные в качестве индивидуальных средств химической защиты от внешнего воздействия проникающей радиации при сравнительно кратковременном облучении дозой большой мощности (например, при ядерном взрыве или солнечной вспышке).
2. Препараты, предназначенные в качестве индивидуальных средств фармако-химической защиты от внешнего воздействия ионизирующей радиации при длительном облучении дозой малой мощности.
3. Препараты, предназначенные для повышения устойчивости организма к радиации при рентгено-радиотерапии.

Учитывая эти требования, можно заключить, что не всякий препарат, зарекомендовавший себя положительно в опытах на животных, а тем более на одноклеточных организмах, может быть использован в медицинской практике.

Ранее мы обсуждали радиопротекторы, разделяя их по химическим классам [31]. В данном обзоре будут обсуждены радиопротекторные свойства производных аминокислот и пептидов (ацилированные аналоги, холиновые эфиры, соли одновалентных катионов и хелатов переходных металлов) а также радиопротекторные свойства соединений с различной структурой.

## **I. Аминокислоты и их производные**

Среди аминокислот, пептидов и других производных этого ряда впервые радиозащитная активность (РЗА) обнаружена у цистеина при рентгеновском облучении [14,1]. Известно, что цистеин и цистин являются аминокислотами, входящими в состав белков, в том числе гормональных и ферментных, принимающих участие в важнейших процессах метаболизма, продуктами декарбоксилирования которых является цистеамин  $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$  ( $\beta$ -меркаптоэтиламин, бекаптан, меркамин) и его дисульфид-цистамин  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$  ( $\beta, \beta^1$ -диаминодиэтилсульфид). Собаки переносят без серьезных токсических появлений дозы L-цистеина 500 и 820 мг/кг при внутрибрюшинном и внутривенном введении соответственно с небольшим защитным эффектом [32]. Существуют данные, свидетельствующие о чуть высокой РЗА D-изомера цистеина по сравнению с L-изомером [33], однако DL-изоцистеин  $\text{CH}_2\text{-(NH}_2\text{)-CH(SH)-COOH}$  не обладает РЗА [14].

Полагают, что D-изомеры, как чуждые организму соединения могут метаболизировать медленнее, чем L-форма, и следовательно, эффективные их концентрации на период облучения будут удерживаться более продолжительное время.



Гомоцистеин  $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$  являются активным протектором, а метионин  $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$  лишен РЗА, так же как и  $\beta$ -гомоцистеин  $\text{HS-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-CH}_2\text{-COOH}$  [34].

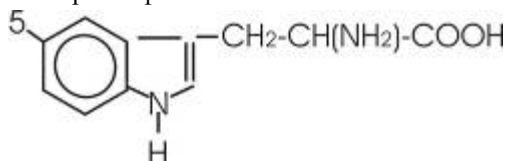
В опытах на мышах и кроликах при парэнтеральном введении активным радиопротектором оказался глутатион, который чуть уступает цистеину [35]. Попытки обнаружить более эффективный радиопротектор среди оптических изомеров глутатиона оказались безуспешными: все возможные изомеры этого соединения показали одинаковую токсичность и защитную активность, эквивалентную естественному глутатиону [33].

Нишимура и сотр. [36] изучали защитное действие S-алкил-L-цистеина, S-алкил-2-метил-DL-цистеина и показали, что эти соединения более активны, чем L-цистеин.

При изыскании эффективных радиозащитных средств аминотиолового ряда были установлены защитные свойства  $\alpha$ -меркаптопропионилглицина ( $\alpha$ -МППГ, тиол, меприл) [37-40]. Это малотоксичное соединения (в/б  $\text{CD}_{50}=2000\text{мг/кг}$ ), в опытах на мышах в малых дозах (20-40мг/кг) обладает противолучевым действием. Однако найдено, что он защищает животных лишь при дозах облучения, приводящих к гибели не более 70% в контрольной партии.  $\alpha$ -МППГ, по данным этих же авторов, как при парэнтеральном, так и при пероральном применении оказывает лечебное действие на людей, подвергнутых рентгенорадиотерапии, при этом наблюдается уменьшение хромосомных поломок в лейкоцитах после дачи препарата. Активность  $\alpha$ -МППГ проверена и рядом других авторов [41-43].

Т.П. Пантев и сотр. [44] синтезировали и изучали защитные свойства тиосульфатного (ТСПГ), изотиуруниевой (ИТПГ), диэтилдитиокарбаматной (ДДТКПГ) и тиофосфатной (ТФПГ) производных  $\alpha$ -МППГ соответственно  $\text{CH}_3\text{-CH(SX)-CONH-CH}_2\text{-COOH}$ , когда  $\text{X} = \text{-SO}_3\text{Na}$  (ТСПГ),  $\text{X} = \text{-C(NH}_2\text{)NH}$  (ИТПГ),  $\text{-C(=S)N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$  (ДДТКПГ),  $\text{-PO}_3\text{Na}_2$  (ТФПГ). Исследования показали, что эти соединения обладают средней активностью. Синтезированы аминокислотные и дипептидные производные АЭТ с изотиуруновой группой [44-46].

Триптофан

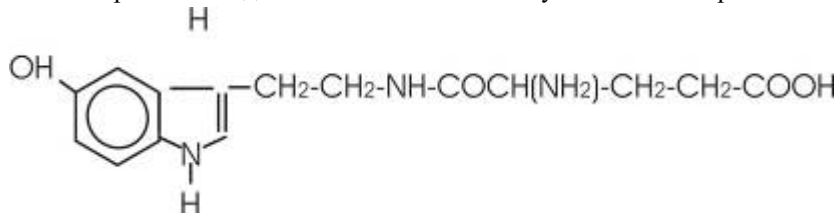


проктически лишен радиозащитной активности [47]. 5-Окситриптофан обладает небольшой РЗА [48]. Таким образом, в отличие от серосодержащих радиопротекторов, где цистеин является высокоэффективным радиопротектором, аминокислоты индольного ряда обладают незначительной активностью по сравнению с аминами.

Специального рассмотрения требует вопрос об ацилировании триптамина [49-54],  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенилэтиламина [55] аминокислотами и пептидами. РЗА N-аминокислотных производных триптамина сильно зависит от природы ацилирующей аминокислоты. В случае алифатических аминокислот, их активность близка к активности исходных

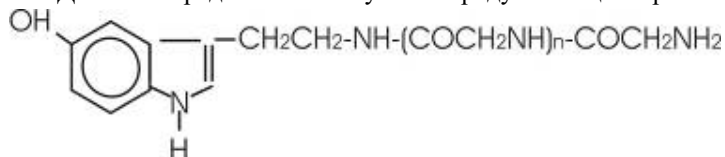
аминов. В случае  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислот РЗА резко падает. N-L- $\alpha$ -глутамил-, N-L-аргинил-производные обладают средней активностью. Чуть сильнее исходного амина действует N-L-цистеинил-5-метокситриптамин.

Интересным соединением оказался L- $\alpha$ -глутамил-5-окситриптамин (глюмитан),



который обладает высокой РЗА и низкой токсичностью. Введение вместо аминокислот пептидов привело к снижению этой активности. Что касается производных  $\alpha$ - и  $\beta$ -фенилэтиламина [55], то авторы указывают, что среди 27 аминокислотных производных, которые содержат остатки L-лизина, L-изолейцина, L-метионина и глицина, не обнаружено соединения с выраженной РЗА.

Данные о средней РЗА получены в ряду N-глицилсеротонинов общей формулы



[49] где  $n=1\div 6$  и кроме глицина в случае других аминокислотных производных [56].

Синтезированы некоторые аминокислотные и пептидные производные серотонина и 5-метокситриптамина, об РЗА которых сведения не имеются где-либо, за исключением публикаций П.Г. Жеребченко [57], Н.Н. Суворова и М.Д. Машковского [58-59].

Из остальных природных аминокислот по имеющимся данным можно сказать, что  $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланин, лишен РЗА [60]. Эта активность обнаружена у некоторых  $\gamma$ -замещенных глутаминовой кислоты  $\text{HOOC-CH(R)-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)COOH}$  [61]. В опытах на мышах неэффективным оказался гистидин [62], хотя он защищал эритроциты от радиационного гемолиза [63].

Известно, что яды змей Средней Азии (кобры, гадюки, щитомордника и эфы) в целом состоянии обладают радиозащитным свойством [64,65]. К настоящему времени из ядов змей в чистом виде выделен ряд белковых компонентов и установлена их первичная структура [66,67]. Один из хорошо изученных компонентов яда кобры *Naja oxiana* Eichwald является полипептид цитотоксин, который содержит 60 аминокислотных остатков и обладает РЗА [68].

Известно, что соединения лития ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) оказывают действие на постлучевую регенерацию кроветворения, а также обладают антиоксидантными и противолучевыми свойствами [69-71].

Фактически, при включении литиевого катиона в молекулу N-замещенных аминокислот и пептидов повышается как РЗА полученных соединений, так и их проникающая способность в отношении мембранного барьера [72,73]. Авторами проведено сравнительное изучение РЗА литиевых солей N-п-пропокси-, бутокси-, N-о-

пропокси-, М-нитро-, о-хлор-бензоил-β-аланинов и γ-аминомасляной кислоты. Анализ результатов показывает, что литиевая соль β-аланина увеличивает выживаемость облученных животных на  $22,5 \pm 4,04\%$ . Введение N-защитных групп приводит к изменению их РЗА. Эта активность зависит от пространственного расположения функционально активных групп в бензольном кольце. Литиевые соли орто-алкоксибензоил-β-аланина увеличивают выживаемость животных до  $36,8 \pm 13,76\%$  (при абсолютной смертности в контрольной группе), а среднюю продолжительность жизни, до  $56,42 \pm 3,8\%$ . РЗА значительно уменьшается при перемещении алкокси-радикала из орто- в пара- положение бензольного кольца, и в этом ряду наиболее активной является литиевая соль с пара-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O- радикалом, которая увеличивала выживаемость животных на  $25,0 \pm 10,0\%$ , увеличивая при этом среднюю продолжительность жизни до  $51,24 \pm 6,48\%$ . Введение хлора в мета- положения орто- и нитро- групп бензольного кольца литиевых солей N-защищенного β-аланина приводит к резкому падению РЗА соединений, однако эти соединения увеличивают среднюю продолжительность жизни(СПЖ) облученных животных до  $49,53 \pm 10,93\%$ . Приблизительно такая же активность наблюдается и в случае холиновых эфиров N-защищенных производных DL-лейцина [74] и β-аланина [75-78].

О радиозащитной активности ацетилхолина, аналогами которого являются вышеизученные соединения (нейромедиаторы холинергических синапсов) впервые указано в работах Л.В. Семенова [79] и в дальнейшем эту гипотезу последовательно развивали также и другие исследователи [80-86].

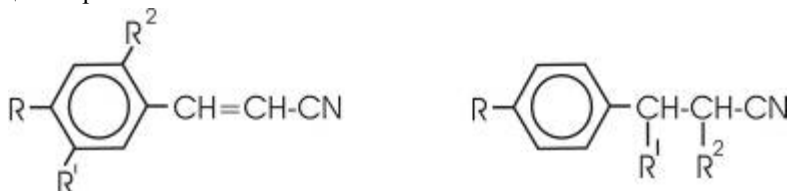
Имеются многочисленные публикации о профилактическом и терапевтическом действии карнозина (β-аланил-L-гистидин) на выживаемость животных и о его влиянии на содержание гистамина и серотонина – биогенных аминов, определяющих радиорезистентность организма в селезенке [87,88]. Путем многостадийного синтеза получены орнитиновые, лизиновые производные меркаптоэтиламина. Показано, что только орнитиновые производные в дозе 150-300 мг/кг при внутрибрюшинном введении проявляют 50-100% выживаемость [89]. Рядом исследователей было показано, что при лучевой болезни использование аминокислот – треонина, валина, лейцина, изо-лейцина, аргинина, таурина, триптофана, ε-аминокапроновой кислоты, аспарагиновой кислоты или аспаргатов калия и магнезума – с пищей частично приводит к восстановлению потери азота в период желудочно-кишечных расстройств, регулирует распад и синтез тканевого белка, нормализует уреогенез, ведет к быстрой нормализации нарушенного кроветворения и увеличивает выживаемость и среднюю продолжительность жизни облученных животных [90,91].

В последние годы возрос интерес к Cu(II), Mn(II), Zn(II), Fe(II), Fe(III) комплексам аминокислотных производных, в частности к этиловым эфирам салицилиден-аминокислот и их хелатов [92-102].

## II. Соединения с различной структурой

В литературе описаны 40 нитрилов - производных малонитрила, содержащие в бензольном кольце в пара-положении гидроксильную группу или хлор. Обнаружено их

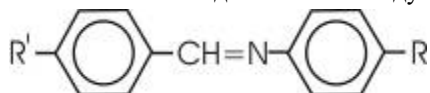
слабое противолучевое действие [103]. С целью повышения радиозащитной активности нитрилов, синтезированы нитрилы замещенных коричных и гидрокоричных кислот, следующего строения.



Исследования показали, среди всех изученных соединений РЗА обладают три соединения: нитрил-пара-метоксикоричной кислоты, нитрил-пара-нитрокоричной кислоты и нитрил- $\alpha$ -хлор-пара-метоксигидрокоричной кислоты [104]. Представляется интересным изучение РЗА  $\beta$ -аминобутиронитрилов

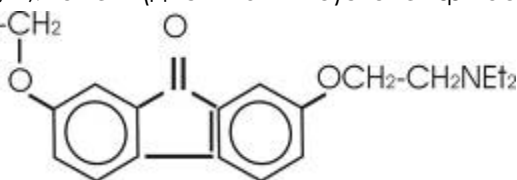
$\text{CH}_3\text{-CH(NH-R)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{N}$  и  $\beta$ -бутиламиноизобутиронитрилов [105]  $\text{C}_4\text{H}_9\text{-NH-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{N}$ .

Аналогичные работы проведены А.Н. Костом [106] и Кохом [107] Радиозащитной активностью обладают анилы следующего строения [108].



где  $\text{R}=\text{H, Me, OMe, NO}_2$ , а  $\text{R}^1=\text{H, OMe, OEt, NO}_2, \text{N(OEt)}_2$

Тилорон, 2,7-бис 2-(диэтиламино)этоксифлюоренон-9-дигидрохлорид



известен как активный индуктор интерферона, как препарат, обладающий противовирусной и противоопухолевой активностью [109-111].

Показано, что при введении млекопитающим перед облучением индукторов интерферона, в частности тилорона [112], увеличивается количество эндогенных и клеточных колоний в селезенке и активизируется восстановление количества клеток в костном мозге, что способствует выживаемости облученных мышей [113].

Гипотеза о значении циклонуклеотидов (ЦН) для радиорезистентности была сформулирована в 1970г. [114]. На разных штаммах *E. coli* ц. АМФ обладает радиосенсибилизирующим эффектом (РСЭ) в логарифмической фазе роста (ЛФ), но радиозащитным эффектом - в стационарной фазе [115-119].

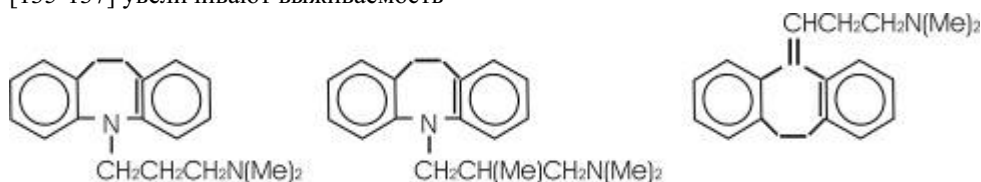
РЗА обладают АДФ и АТФ [120,121]. Опубликована работа о зависимости терапевтического действия ДНК при лучевом поражении от степени ее полимерности [122,123], однако молекулярная масса использованных препаратов ограничивались  $12,5 \cdot 10^6$  дальтон. Выраженным лечебным действием обладают препараты средней

полимерности с молекулярной массой  $5,5 \cdot 10^6 - 13 \cdot 10^6$  дальтон. Выживаемость облученных животных по сравнению с контролем повышается на 15-25% [123].

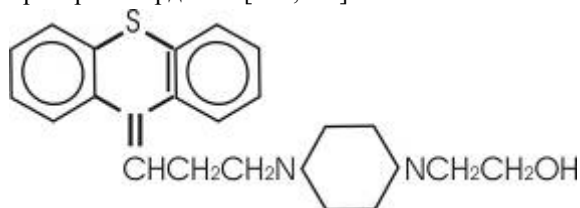
Приводятся результаты исследования действия предшественника синтеза ДНК-тимидина на лучевое повреждение хромосом клеток млекопитающих и показана возможность ослабления повреждения в пострадиационный период [124-126].

Эндотоксины грамотрицательных бактерий обладают широким спектром биологических свойств, включая способность индуцировать развитие неспецифической резистентности по многим повреждающим агентам и оказывать радиозащитный эффект [127,128]. Показано, что препараты эндотоксинов имеют сложный состав и включают компоненты, различающиеся по своему химическому составу и молекулярным параметрам [129]. Значение полисахаридного компонента в радиозащитных свойствах препаратов, полученных из грамотрицательных бактерий, отмечено в работе [130]. Вещества нуклеиновой природы, представленные в форме низкомолекулярных фрагментов нуклеиновых кислот [131], по-видимому, мало влияют на радиопротекторную активность изученных препаратов. Такой же уровень защиты отмечен и для других радиопротекторов полисахаридной природы, например продиоглиозана [132,133]. Имеется единственная публикация о радиозащитной активности витамина группы В, мезоинозита [134].

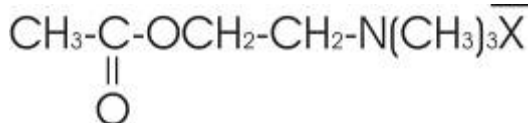
Некоторые психотропные средства, как имипрамин, тримипрамин и нортриптилин [135-137] увеличивают выживаемость



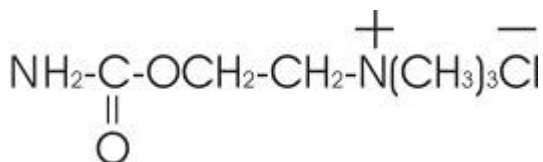
облученных мышей. Выраженную РЗА проявляют некоторые тимолептики фентиазиновой структуры, из них самая высокая активность обнаружена в случае препарата сординол [138,139].



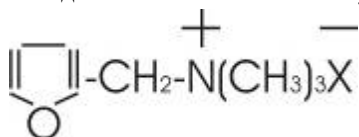
Противолучевым действием обладают медиаторы нервного импульса ацетилхолин



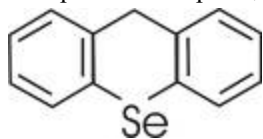
и карбахолин



Честь открытия РЗА ацетилхолина принадлежит Л.Ф. Семенову [140]. Показано, что ацетилхолин по своей активности не уступает гистамину. Еще более высокой РЗА обладает М-холиномиметик Фурамон



и карбахолин. Бромид и хлорид ацетил-β-метилхолина – метахолин



обеспечивает приблизительно 80% выживаемости у мышей [141,142]. По видимому, радиозащитное действие ацетилхолина объясняется его мускариновым эффектом. К сожалению, не изучен радиозащитный эффект самого мускарина. Также нет сведений о РЗА многочисленных холиновых и тиохолиновых эфиров аминокислот и пептидов [143-147].

Румынскими авторами изучена РЗА сополимера ангидрида малеиновой кислоты, N-винилпирролидона с цистамином или 4-амино-5-аминометил-2-метилпиримидином [148]. Овербергером и сотр. [149,150] синтезированы полимеры и сополимеры поливинилмеркаптанов в целях изучения их РЗА.

Определенный интерес представляет производные селена, как возможные радиопротекторы [151-152]. Среди этих соединений 75%-ую выживаемость у крыс обеспечил селеноксантен следующей формулы. Основанием для синтеза селеновых аналогов соответствующих серосодержащих соединений послужило сходство химических свойств селена и серы. Апробирования селеноцистеина, селенометионина, коллоидного селена, селеноксантина, селеноксанта и селенохромона как радиопротекторов в опытах на крысах показали, что все эти препараты действительно, как и ожидалось, оказывают радиозащитное действие и практически не уступают по эффективности цистеину. Однако выраженная токсичность селеносодержащих веществ сразу вывела их из круга интересов радиобиологов.

Проводился поиск средств, которые бы повышали общую устойчивость организма и сопротивляемость инфекциям, а также стимулировали активность кроветворной системы. В настоящее время к обнаруженным веществам с такими свойствами относятся Cu-, Zn- металлокомплексы порфиринов, которые показывают значительный радиосенсибилизирующий эффект [153-156].

Как показали исследования, в ряду N-замещенных производных тиофосфорной кислоты общей формулы  $\text{RNH}(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{PO}_3\text{H}_2$  активные в радиозащитном отношении вещества могут содержать радикалы различного характера (алифатические,

алициклические и гетероциклические). Однако, монозамещенные производные все же более предпочтительны, поскольку замещение второго водорода аминогруппы обычно приводит к снижению и даже к потере противолучевой активности. Алкилирование азотосодержащих групп объемными радикалами в отдельных случаях способствует уменьшению эффективной дозы соединения. Так, путем введения 3,5-диметил-1-адамантилметильного радикала удалось получить препарат, имеющий весьма низкую эффективную дозу (125мг/кг) и значительную широту радиозащитного действия (около 4). Малотоксичным оказался N-адамантоил-меркаптоэтиламин. Не обнаружено эффективных веществ в ряду N-адамантильных производных гамафоса и его аналогов. Адамантильные и адамантоильные производные АЭТ оказались малоактивными [157].

К настоящему времени накоплены данные, которые позволяют рассматривать гипоксию в качестве универсального фактора, обеспечивающего повышение радиорезистентности тканей. Поэтому большое внимание стали уделять веществам, вызывающим гипоксию циркуляторного и транспортного типа. Такими препаратами оказались такие химические соединения, которые обеспечивали развитие гемической гипоксии. К числу последних относятся прежде всего метгемоглобин образователи. Среди этих веществ наиболее изученными были нитриты и производные анилина. Однако применение неорганических нитритов в клинических условиях затруднено из-за наличия у них выраженного гипотензивного действия, которое могло в некоторых случаях привести даже к коллапсу. Более перспективным оказался поиск радиозащитных средств среди метгемоглобино-образователей и числа органических соединений, и прежде всего среди аминифенолов, представители которых обеспечивают повышения содержания метгемоглобина в крови до 30-50% и более и в то же время относительно легко переносятся человеком и крупными лабораторными животными [159,160]. В то же время ряд авторов не обнаружили четкой корреляции между степенью защиты организма и уровнями метгемоглобинемии [161-162].

Внимание ряда специалистов было обращено на биологически активные вещества, такие как АТФ, витамин-аминокислотные комплексы, нуклеиновые кислоты и др. Однако для достижения защитного эффекта эти препараты необходимо было вводить многократно. Было доказано, что одним из немногих средств химической защиты в условиях пролонгированного облучения некоторых видов лабораторных животных является АТФ и его комплексы с МЭА (цитрифос) или с АЭТ(адетурон) [163-165]. Установлено, что экзогенная АТФ снижает пострadiaционный выход хромосомных aberrаций костного мозга облученных мышей, уменьшает степень радиационно-индуцированной деградации ДНК [166,167]. Поэтому особый интерес представляли препараты, которые после однократного введения могли приводить к длительным изменениям гомеостаза. Такими веществами являются некоторые биорегуляторы, это половые гормоны, которые способны стимулировать продукцию гамма-глобулина и активировать систему моноцитарных фагоцитов на многие сутки [168]. Для получения радиозащитного эффекта половые гормоны необходимо было вводить в организм за несколько суток до воздействия радиации. Способность эстрогенов повышать радиорезистентность организма неоднократно подтверждена рядом авторов [169-174].

В последнее время обнаружилось еще одно перспективное направление радиопротекторов – понижение токсичности противоопухолевых химиопрепаратов на основе различия в скорости поступления радиопротектора в нормальные и опухолевые ткани [175]. В основе такого сочетания лежит парадигма: т.е. обычно радиопротекторами могут быть тиолсодержащие соединения, которые обладают свойствами перехватывать радиационно – индуцируемые радикалы; быть донором атома водорода и репарировать свободные радикалы в молекулах – мишенях, например ДНК [176]. Однако радиопротекторная активность открыта у веществ, не имеющих подобных свойств: аналогов серотонина (индолилалкил аминов), цитокинов (факторов роста стволовых клеток), полисахаридов [177], простагландинов [168, 178, 179], естественные антиоксиданты (супероксиддисмутаза, витамины В<sub>12</sub>, Е, А, фолиевая кислота [179-182], селенометионин [183].

Эти данные свидетельствуют о том, что в механизмах радиопротекции играет роль не только такой фактор, как подавление повреждающего действия радиационно – индуцированных радикалов, но и другие. Имеющиеся данные позволяют предположить ряд мишеней для действия протекторов: участие в процессах ферментной репарации ДНК [184], модификация различных путей передачи сигнала (МАРК-зависимых, редокс – зависимых, р53 – зависимых и др.) в аппарате программируемой элиминации поврежденных клеток [185-188].

Среди других участников трансляции танатогенного сигнала в клетках продолжает вызывать растущий интерес оксид азота (NO) [189]. Радиомодифицирующие свойства этого радикала были впервые обнаружены в 1957г. в опытах по радиосенсибилизации гипоксических бактериальных клеток [190]. Последующие эксперименты подтвердили радиомодифицирующие свойства радикала – медиатора и как радиопротектора, и как радиосенсибилизатора [191-193].

Рядом исследователей обнаружено, что ионизирующее излучение потенцирует образование NO как при облучении *in vivo*, так и *in vitro*. NO продуцируется ферментативным путем из L-аргинина за счет окисления азота аминокислотной группы гуанидинового фрагмента при участии как конститутивной, так и индуцибельной изоформ L-аргинин-NO-синтазы [194]. Ими показано, что ионизирующее излучение потенцирует продукцию NO, а L-NAME( $\omega$ -N-нитро-L-аргинина метиловый эфир) ингибирует его образование, то есть обладает радиопротекторным эффектом [195-198].

Таким образом, более 50 лет прошло со времени открытия эффекта защиты животных от действия ионизирующей радиации химическим агентом - цистеином. История поиска радиозащитных средств очень интересна и поучительна. Эта проблема пережила этапы бурного развития и спады. Надежды на скорый успех в поиске эффективных радиопротекторов сменялись периодами глубокого разочарования, особенно в отношении практических перспектив использования радиопротекторов в клинической радиологии.

В заключение обратим внимание, что в зарубежной литературе полностью исчезли (по крайней мере в журналах последних лет) работы по синтезу и апробированию новых потенциальных радиопротекторов среди индолилалкиламинов, метгемоглобинообразователей



и других препаратов, в реализации радиозащитного действия которых, согласно существующим представлениям, преобладают гипоксические механизмы.

Попрежнему самым выдающим радиопротектором пока является WR-2721, S-[N-3-аминопропил)-2-амино-этил]тиофосфорная кислота (амифосин, гаммафос, этиофос) [183].

Фактически, проблема создания эффективных радио- и химиопротекторов попрежнему остается актуальной, и работы в этой области продолжаются достаточно интенсивно. Самое важное, что эти разработки не останавливаются на стадии экспериментальных лабораторных исследований, время от времени переносятся и в клинику, что будет способствовать более быстрому испытанию препаратов на людях и оценке практической значимости наблюдаемых у них свойств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации (пер. с англ.) М., Атомиздат, 1968.
2. Бак З., Александер П., Основы радиобиологии (пер. с англ.) М., ИЛ.1963.
3. Вопросы радиобиологии (пер. с англ.) Бак З., Александер П..(ред.) М., ИЛ. 1956.
4. Жеребченко П.Г., Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М., Атомиздат, 1971.
5. Кузнецов В.И., Танк Л.И., Фармакология и клиническое применение аминотиолов. М. : "Медицина" 1966.
6. Мозжухин А. С., Рагинский Ф.Ю. "Химическая профилактика радиационных поражений" М., Атомиздат, 1964.
7. Радиационная защита и восстановление (пер. с англ.) Холлендер А.(ред), М., Атомиздат.
8. Радиобиология (пер. с англ.) Холлендер А.(ред), М., Медгиз, 1960.
9. Рагозкин В. Д., Белоусов Б.П., Евсеева Н.К., Радиозащитное действие цианистых соединений М.,Медгиз, 1963.
10. Саксонов П.П., Антипов В.В., Давидов Б.И. Очерки космической радиобиологии. "Проблемы космической биологии", 9. М., "Наука". 1968.
11. Химическая защита организма от ионизирующих излучений. Балабуха В.С.(ред.)М., Атомиздат, 1960.
12. Шашков В.С., Анисимиов Б.В., Саксонов П.П. Химические средства профилактики лучевой болезни. В кн.: Проблемы космической биологии, 14 М., "Наука" 1971, с.86-102.
13. Ярмоненко С.П., Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.
14. Patt H. Protective mechanisms in ionizing radiation injury. *Physiol. Rev.*, 1951, 33, N6 p.35-37.
15. Patt H. Protective mechanisms in ionizing radiation injury. *Physiol. Rev.*, 1953, 35, p.35-38
16. Patt H. Chemical approaches to radiation protection in mammals. *Federat. Proc.*, 1960, 19:p.549-551.

17. Patt H., Blecqvold M., Straube R., Effect of X-rays on thymocytes and its modification by cysteine. Proc. Soc. Exptl. Biol. And Med., 1952, 8: p.92-95.
18. Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. Горизонтов П.Д.(ред.) М. Медгиз, 1960.
19. Граевский Э. Я., Константинова М.М. Исследование механизма противолучевого защитного действия некоторых серусодержащих веществ. Докл. АН СССР, 1960, 133, N4, с. 969-971.
20. Граевский Э. Я., Константинова М.М. Противолучевое действие защитных агентов и "кислородный эффект". Радиобиология, 1961, 1, N2, с. 270-272.
21. Патологическая физиология острой лучевой болезни. Горизонтов П.Д.(ред.), М., Медгиз, 1958.
22. Сумаруков Г.В. Окислительное равновесие и радиочувствительность организма, М., Атомиздат, 1970.
23. Фриц-Ниггли Х. Радиобиология, ее основы и достижения (пер. с англ.), М., Госатомиздат, 1961.
24. Элдьярна Л., Пил А. Механизмы защитного и сенсибилизирующего действия. В кн.: Механизмы радиобиологического эффекта (пер. с англ.), Эррера М., Форсберг А. (ред.) М., Атомиздат, 1962, с. 205-209.
25. Кузнецов В. И., Танк Л.И. Фармакология и клиническое применение аминотиолов. М., "Медицина", 1966.
26. Радиационная защита и восстановление (пер. с англ.). Холлендер А.(ред.). М., Атомиздат, 1964
27. Радиобиология (пер с англ.) Холлендер А.(ред.) М., Медгиз, 1960
28. Rogozkin V. D., Белоусов Б.П., Евсеева Н.К. Радиозащитное действие цианистых соединений. М., Медгиз, 1965.
29. Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И. Очерки космической радиобиологии "Проблемы космической биологии" 9. М., "Наука", 1968
30. Химическая защита организма от ионизирующих излучений. Балабуха В.С. (ред.). М., Атомиздат, 1968
31. Казарян С.А. Фармакологически активные химические соединения, обладающие радиопротекторной активностью (обзор). Вестник медицинского института им Меграбяна, 2006, т.1, с. 13-27
32. Яковлев В.Г., Иванов И.И., "Мед. Радиол." 1958, т.3, N 5, с. 14-19
33. Hollender A., Doherty D.C., Radiation Damage and Sulphydryl compounds. Vienna, 1969, p.1-11
34. Robbe Y., Radioprotection, 1973, 7, p.229-233
35. Chapman W., Cronkite E., Proc. Soc. Exptl Biol. And Med. 1950, v.75, p. 318-325
36. Nishimura A., Hashimoto M., Konno K., Ohta Y., Tahara S., Nishimura H., Z. Naturforsch C.: Biosci, 1980, 35c(9-10), p. 726-731
37. Sugahara T., In: Radioprotection: Chemical Compounds, Biological Means. Basel, 1977, p. 53-65

38. Santa A., Mandi E., By Benko, In: European Society for Radiation Biology Annual Meeting, 12<sup>th</sup>. Abstracts Budapest, 1976, p. 126
39. Sugahara T., Japan. Med. News, 1971, N72, p. 11-16
40. Tanaca Y., Sugahara T., J. Rad. Res. 1970, N11, p.166-171
41. Saini M.R., Uma Devi P., Indian J. Exp. Biol. 1979, 17(9), p. 949-955
42. Dev P.K., Gupta S.M., Goyal P.K., Mehta G., Pareek B.P., Strahlentherapie 1981, 157(8), p. 553-560
43. Kumar A., Bhagat R.M., Radiobiol. Radiother., 1981, 22(5), p. 635-642
44. Varteresz V., Sztanyikl., Nador K., 2<sup>nd</sup> Rad. Prot Int Symp., 1969, p.325
45. Русанов А.М., Алексеева С.Н., Колесова М.Б., Станик Л.,Надор К.М., Дьердь Л., Тр. ЦНИИ рентгено- радиол. ин-та 1968, 6, с.124-126
46. Gronger R., Orzalesi H., Robbe Y., Trav. Soc Pharm. Montpellier, 1966, 25, p. 305-308
47. Melching H., Streffer C., In: Jucker's Fotscher. Cl. Arzneimittelforsch. 1966, Bd.9, p. 64-67
48. Sato T., Nakamura W., Nuppon Igaku Hashasen Gakkai Zasshi 1981, 41(9) p. 668. C.A. v96, 64963f(1982)
49. Даванкова Л.А., Дис. М., 1971(МХТИ им. Д.И. Менделеева)
50. Даванкова Л.А., Неклюдов А.Д., Шукина Л.А., Суворов Н.Н., "Журн. Общ. Химии" 1971, т.41, с. 2786-93
51. Неклюдов А.Д., Шукина Л.А., Суворов Н.Н. "Журн. Общ. Химии" 1967, т.37, с. 797-803
52. Шукина Л.А., Суворов Н.Н., Неклюдов А.Д. "Журн. общ. химии" 1967, т.37, с. 578-583
53. Шукина Л.А., Суворов Н.Н., Даванкова Л.А., Неклюдов А.Д. "Журн. общ. химии" 1971, т.41, с. 1626-1632
54. Шукина Л.А., Неклюдов А.Д., Сорокина Н.П., Суворов Н.Н., "Изв. АН СССР Сер. Химии" 1966, N1, с. 107-113
55. Ильченок Т.Ю., Шадурский К.С., Рогожин С.В., Яшунский В.Г., Фригидова Л.М., Бутаева В.И., Давидович Ю.А., Радиобиология, 1982, т.ХХII, в.2., с. 269-274
56. Ильина Г.Н., Понова Г.В., Панфилова В.Б. и др. "Журн. общ. химии" 1974, т. 44, с. 921, 2076
57. Жеребченко П.Г. кн.: "Противолучевые свойства индолилалкиламинов" М., Атомиздат 1971
58. Суворов Н.Н., Машковский М.Д., Неклюдов А.Д., Калинин М.Э., Шукина Л.А., "Биоорганическая химия", 1976, т.2, N 6, с. 729-756
59. Машковский М.Д., Полежаева А.И., "Фармакол. и токсикол." 1966, т. 29, с. 142-149
60. Семенов Л.Ф., М.Л. "Медицина" 1967,с. 65
61. Castle K.N., Takano S., J. Heter. Chem. 1968. p. 89-93
62. Bacq Z. ActaRadiol. 1954, v41, p.47-49
63. Flemming K., Natuwiss, 1957, Bd 44, p. 239-243
64. Халиков С.К., Хамизов Д. Х. тр. 2-й Всес. Конф. по фармакологии противолучевых препаратов, М., 1972, с. 31-34

65. Халиков С.К., Туракулов Я. Х., Рахимов М.М. Радиобиология, 1975, т.XV в. 6, с. 910-915
66. Grishin E.V., Sukhikh A.P., Slobodyan L.M., Ovchinnicov Yu.A., Sorokin V.M., FEBS. Lett 1974, v.45, N1, p.118-125
67. Grishin E.V., Sukhikh A.P., Adamovich T.B., Ovchinnicov Yu.A., Yukelson L.Ya., FEBS. Lett 1975, v.48, N2, p.197-206
68. Мухамеджанов Х.С., Маметов Ф.Ю., Халиков С.К., Худайкулов З.С. "Радиобиология" 1981 т.XXI, в 6, с. 918-926
69. Замощина Т.А., Эксперимент. и клинич. Фармакол. 2000, 63, с. 12-15
70. Максutow К.М., Зурдинов А.З., Назарбеков И.М., Хим. фарм. ж. 1999, 33, с.33-36
71. Погорелый В.Е., Гаевый М.Д., Эксперимент. и клинич. Фармакол., 1999, 62, с.26-28
72. Grigoryan K.P., Azatyan K.V., Kazaryan S.H., Ayrapetyan S.N. Ouabain-Sensitive and Insensitive Acetylcholine Receptors on the Membrane of the Same Neuron in Helix pomatia. Comp Biochem. Physiol.. Partc: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology, 2001, 128:4:511-520
73. Казарян С.А., Григорян К.П., Гевондян А.И., Кобалян Е.В., Минасян С.Г., Баджиян С.А., Малакян М.Г., Погосян А.С., Каспарян Г.Г., Симонян Г.М., Гринвей Ф.Т., Соренсон Дж. Р.Дж.  
Новые антиоксиданты и радиопротекторы на основе аминокислот, пептидов и катионов, необходимых для жизнедеятельности клетки(обзор)
- Сборник трудов Института тонкой органической химии НАН РА. О связи между структурой и биологической активностью химических соединений. Ереван, 2004, с. 153-165
74. Казарян С.А., Согомомян Л.Г., Тер-Погосян Р.А., Мнджоян О.Л., "Холиновые эфиры N-n-бутоксид- и -изобутоксидбензоил-DL- лейцинов и их радиозащитная активность" Авт. Свид. СССР. 1981, N 892867
75. Казарян С.А., Шахбазян Л.В., Герасимян Дж. А., Согомомян Л.Г., Тер-Погосян Р.А., Мнджоян О.Л. "Холиновые эфиры N-n-бутоксид- и -изобутоксидбензоил-β-аланинов, обладающих холиномиметической и радиозащитной активностью" Авт. Свид. СССР. 1982, N1012571
76. Григорян К.П. Диссертация на соискание ученой степени канд. биол. наук "Синтез и спектр биологической активности n-защищенных производных β-аланина, их литиевых солей и холиновых эфиров"
77. Kazaryan S.H., Grigoryan K.P., Gevondyan A.I., Bajinyan S.A., Malakyan M.H., "The analogs of acetyl choline: Choline and thiocholine esters of aminoacides and peptides. "J. Labelled Cpd. Radiopharm. 44, Supple 1(2001), p. S.729
78. Kazaryan S.H., Grigoryan K.P., Gevondyan A.I., Minasyan S.H., Tonoyan V.J., Bajinyan S.A., Pogosyan A.S., Malakyan M.H., Sorenson J.R.J. "Syntheses of new derivatives of amino acids and peptides and studies of their radioprotective activity " J. Labelled Cpd. Radiopharm. 44, Suppl. 1(2001), p. S.703
79. Семенов Л.Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте Л.: Медицина – 1967, 198с.

80. Абурахимов А.А., Абурахимова Г.А., Свердлов А.Г. Исследование некоторых показателей состояния холинергических процессов в сенсомоторной коре и хвостатом ядре головного мозга крыс в ранние сроки после  $\gamma$ -облучения в дозе 150 гр. Радиобиология 1986, т. 26, N 5, с 697-699
81. Бычковская И.Б., Стрелков Р.Б., Парасочко Л.А. Защитное влияние адреналина и ацетилхолина при разных формах лучевой гибели мышей. Радиобиология, 1970, т.10, N 6, с.914-916
82. Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В. Радиопротекторы: структура и функция, Киев, Науково-думка – 1989
83. Кукулянская М.Ф., Мохорева С.И., Орлов Н.М., Хрипченко Н.П. Участие холинергической системы в опосредовании действия ионизирующей радиации в малых дозах на углеводно-энергический обмен в мозге белых крыс. Механизмы действия радиации на биологические мембраны и возбудимые системы: Тбилиси, Мецниереба 1976. с. 41-42
84. Овакимов В.Г., Айрапетян Г.М., Иванов В.Н., Карочкин Б.Б., Айзина Н.Л. Защитное действие биогенных аминов при лучевом клиническом синдроме. Радиобиология. 1970, т.10, N 4, с. 561-564
85. Суворов Н.Н., Шашков В.С. Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений. Атомиздат – 1975
86. Ananeva T.V., Dvoretiskii A.I., Pharmacological approaches to study of choline and GABA-receptor states in neuronal membranes after low doses irradiation. Radiats Biol, Radioecol. -2000. v. 40, N1, p.76-80
87. Северин С.Е., Болдырев А.А., Стволинский С.Л., Бордюков М.М., Гончаренко Е.Н., Малинина И.Е., Кудряшов Ю.Б., Дев Л.И. О радиомодифицирующих свойствах карнозина. Радиобиология – 1990. т.30, N6 с. 745-748
88. Mac Farlane N., McMurray J., O'Dowd J.J., Miller D.J., Synergism of histidyl dipeptides as antioxidants. J. Mol. Cell. Cardiol. 1991, v. 23, N11, p. 105-07
89. Piper J.R., Rose L.M., Laseter A.G., Grenan M.M. N-(2-Mercaptoethyl) derivatives of ornithine and Lysine as antiradiation agents. J. Med. Chem.1974, v. 17, N10, p. 1119-1120
90. Лаптева Т.А., Безкровная Л.А., Цветкова Л.С., Влияние аминокислот с разветвленной цепью на азотистый обмен облученных крыс. Радиобиология 1988, т. 28., N2, с. 276-279
91. Лаптева Т.А., Безкровная Л.А., Исследование противолучевой эффективности аминокислотных смесей различного состава. Радиобиология. – 1989, т29, N3 с. 359-362
92. Баджиян С.А., Казарян С.А., Погосян А.С., Гаспарян Г.Г., Минасян С.Г., Тоноян В.Дж., Малакян М.Г., Гевондян А.И., Григорян К.П., Кобалян Е.В. "Антиоксидантные и радиопротекторные свойства Mn(II) содержащих хелатов производных аминокислот" Москва, Международ. Симп. 2001, с. 409

93. Баджиян С.А., Казарян С.А., Григорян Р.М., Саядян А.В., Саркисян Н.К., Гаспарян Г.Г. Новые хелаты марганца - радиопротекторы и антиоксиданты для клеток *in vitro*. Радиационная биология; Радиационная Экология, 2004, т. 44, N1 с. 74-77
94. Баджиян С.А., Малакян М.Г., Абрамян А.К., Арутюнян Н.К., Петросян Ж.Г., Манукян М.А., Карамян Н.С., Казарян С.А., Григорян К.П., Гевондян А.И., Кобалян Е.В. Исследование регулирующих свойств аминокислотного хелата Mn(II) на некоторые показатели крови при облучении организма ионизирующей радиации. "Здоровье человека". I Респ. нац. Конф. "Тезисы" докладов. Ереван, 2002, с. 178
95. Погосян А.С., Даллакян А.М., Малакян М.Г., Бадырян В.А., Егиазарян Д.Э., Карамян Н.С., Казарян С.А. Цитогенетический скрининг радиомодифицирующих свойств новых химических соединений. "Здоровье человека". I Респ. нац. Конф. "Тезисы" докладов. Ереван, 2002, с. 186
96. Баджиян С.А., Малакян М.Г., Аракелян В.Б., Казарян С.А., Григорян Д.С., Бадырян В.А., Егиазарян Д.Э. Модифицирующее действие хелата Mn(II) с этиловым эфиром салицилидентирозина на некоторые биофизические параметры эритроцитарной мембраны облученного организма. "Радиационная биология. Радиоэкология. 2003, 43(6) с. 670-674
97. Баджиян С.А., Малакян М.Г., Григорян Д.С., Егиазарян Д.Э., Казарян С.А. Модифицирующая роль аминокислотного хелата Mn(II) на структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов при воздействии ионизирующей радиации на организм животных. "Доклады Академии наук России" 2003, т.391, N2, с.1-3.
98. Баджиян С.А., Малакян М.Г., Абрамян А.К., Казарян С.А. Влияние аминокислотного хелата Mn(II) на некоторые физико-химические параметры мембран эритроцитов при радиационном воздействии на организм. "Национальная Академия Наук Армении" Доклады., 2003, т.103, N2, с. 186-190
99. Малакян М.Г., Баджиян С.А., Погосян А.С., Казарян С.А., Петросян Ж.Г., Оганесян Н.М. "Скрининг металлосодержащих аминокислотных производных Шиффовых оснований, как потенциальных радиопротекторов " III съезд радиопротекторных соединений. Киев 2003, с.50
100. Bajinyan S.A., Malakyan M.H., Grigoryan D.S., Yeghiazaryan D.E., Ghazaryan S.H., Modifying Effect of Mn(II) Amino Acid Chelate on Structural and Functional Properties of Erythrocyte Membranes in Animals Exposed to Ionizing Radiation. Doklady Biochemistry and Biophysics. Moscow 2003, v. 391, N1-6, p. 198
101. Bajinyan S.A., Poghosyan A.S. Malakyan M.H., Dallakyan A.M., Badiryan V.A., Ghazaryan S.H. Study of radioprotective activity of the complex compounds of Mn(II), Co(II), Zn(II) and Fe(III) with ethyl esters of N-nicotinil aminoacids. Proceedings of Russian Scientific Conference "Medical-Biological Aspects of Anti-radiation and Anti-chemical Protection" St. Petersburg, 2004, p. 99
102. Malakyan M.H., Pogosyan A.S., Bajinyan S.A., Grigoryan D.S., Yeghiazaryan D.E., Ghazaryan S.H., Pfuller U. Study of Antioxidant and Radioprotective Activity of

- Transition Metals Complexes with N-Substituted Amino Acide Schiff Bases. The 33th Annual Meeting of European Society for Radiation Biology, Budapest, 2004, p.146
103. Harnady F., Kovacs Z.N., Dezci Z., Volgi-Nady T., Acta Biol. (Budapest), 1968, 19, p.257-261
  104. Большакова С.А., Голошапова Ж.А., Тужилкова Т.Н., Гребенюк А.Д., Мякишев В.М., Хим. Фармац. Ж. 1983, N 7, с.795-801
  105. Бабаев Р.А., Ахмедов Р.М., Мехтиев С.И., Кулиев Т.А., Джабаров М.И., Радиобиология 1980, т.20, в.5, с. 125-129
  106. Кост А.Н., Ученые зап. МГУ сер. "Химия" кн.:1950 6, в. 131. с. 37-39
  107. Koch R., Klemm D., Fortchr. Geb Bönntgenstrahlon and Nuklearmed Diagn. Phys. Biol. Therap. 1960, 93, (5) p. 642-647
  108. Kholodenko D.R., Gartman G.A., Izmozherowa E.L., Pak V.D., popv A.N. deposited Doc. 1981, 198, VINITI 1132, 9str. C.A. 1981 v98, 35279m
  109. Kruger R.F., Mayer G.D., Science 1970, 169, 3951-3955
  110. Adamson R.H., J. Nat. Canc. Inst. 1971, 46, N2, p. 431-439
  111. De Clerg E. Top. Curr. Chem.. 1974, 52 N1, p. 173-177
  112. Талош М.Я., Солган Э., В. сб. ст. X симпоз. Соц. Стран участников исследований по космической биологии и мед. Тез. докладов 1977, с. 128, Сухуми
  113. Чертков К.С., Талош М.Я., Мосина З.М., Преображенский Ю.Ю., Радиобиология 1979, т.ХІХ, в 3, с. 455-461
  114. Lehnert Sh. Internat J, Radiat. Biol. 1973, 23, 1. p. 11-18
  115. Kumar S.J., Radteriol 1976, 125, N2, p. 545-553
  116. Swenson P.A., Srhenlly R.L., Joshi J.G. Mol. and Gen. Genet 1978, 159, N2, p. 125-133
  117. Кудряшов Ю.Б., Соболев А.С. Радиобиология 1977, т. ХVІІІ в. 6, с. 687-693
  118. Кулинский В.И., Радиобиология 1978, т. ХVІІІ в. 2, с. 175-181
  119. Кулинский В.И., Михеева Г.А. Зельманович Б.М. Радиобиология 1980, т. ХХ в. 6, с. 190-193
  120. Тихомирова М.В., Рогозкин В.Д., Радиобиология 1979, т. ХІХ в. 2, с. 241-246
  121. Требенюк З.А., Кошеев Н.Н., Романцев Е.Ф. Радиобиология. 1980, т. ХХ, в.4, с. 442-448
  122. Либинзон Р.Е., Рогачева С.А. Русинова Г.Г., Радиобиология 1967, т. VII, в. 3, с. 455-461
  123. Мушкачева Г.С., Турдакова В.А., Рисина Т.Н., Лузанова О.В., Рогачева С.А., Радиобиология. 1979, т. ХІХ в. 2, с. 385-401
  124. Аптикаева Г.Ф., Ганесси Е.Э., Заичкина С.И., Studia Biophys., 1978, v. 72, N2, p. 77-85
  125. Slotova J. Rev roum. Morphol. Embryol. Et physiology, Ser. Physiol. 1980, v. 17, N1, p. 29-37
  126. Аптикаева Г.Ф., Заичкина С.И., Ганесси Е.Э. Радиобиология, 1981. т. ХХІ в. 6, с. 893-898
  127. Ainsworth E., Ferbes P.D. Radiation. Res. 1961, v. 14, N6, p. 767-772

128. Клемпарская Н.Н., Антибактериальный иммунитет и радиорезистентность. М. Мед.-гиз, 1963
129. Шапиро Н.И., Васильева Т.Г., Москвачева И.В., Ж.Микробиол.. 1971, 11, с. 35-39
130. Дуплищева А.П., Иванов К.К., Синилова Н.Г. Радиобиология, 1965, 57, в.2, с. 243-247
131. Колотинская Т.М., Автореф. Канд. Дис. Л. 1977
132. Монастырская Б.И., Антибиотики 1974, 12, с. 1108-1113
133. Ермольева З.В., Вайсберг Г.Е. Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды. М. "Медицина" 1976
134. Перепелкин С.Р., Егорова Н.Д. Радиобиология, 1980, XX в.1, с.137-143
135. Bruoswick D.J., Needolman B., Menedls J. Br. J. Clin. Pharmacol. 1979, 7(4), p. 343-350
136. Uray Z., Furansanu M., Manium M. Agressologie, 1970, 11, p. 135-141
137. Uray Z., Holan T. Radiobiol. Rad. 1968, 9, p.135-142
138. Locker A. Weish P. Deat. Ges. Biophys. Oester., Gemeisame Jahrestage, Tagungsber., 1968, 291, S.A. 73, 73589 (1970)
139. Locjer A., Weish P.; Experiencia, 1970, 26, p. 771-779
140. Семенов Л.Ф. Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте, Л."Медицина" 1967
141. Bunett W., Burke A., Upton A. Amer. J. Physiol. 1953, v. 174, p.254-261
142. Kwiek S., Bitny-Szbachto S. Acta. Pol. Pharm. 1979, 36(2), p. 227-233
143. Мнджоян О.Л., Казарян С.А., Арм. хим. ж. 1973. т.6, N 5, с. 395-399
144. Шамшин В.П., Анисимова О.С., Филиппенко Т.Я., Воронин В.Г., Суворов Н.Н. Хим. фарм. Ж. 1977. т.11, с.47-51
145. Канаока М., Kimura M.; J. Pharm. Soc. Japan, 1975, v. 95, N2, p. 231-239
146. Мнджоян О.Л., Казарян С.А. Топузян В.О., Герасимян Дж.А., Шахбазян Л.В. Советско-индийский симпозиум по природ. соедин. Тезисы, Ереван, 1978, с.60
147. Казарян С.А., Шахбазян Л.В., Герасимян Дж. А., Мнджоян О.Л., IV Всесоюзный симпозиум по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Тезисы, Рига, 1981. с.91
148. Bruma M., Dumitrescu E., Dumitrescu G., Rom. Ro 71, 910 (clc08F226/10) C.A. v 96, 123561y, 1982
149. Iverburger C., Daly W.J., J. Amer. Chem. Soc. 1964, v. 86., p. 340- 3410
150. Overburger C., Riosdorf H., Avchen B.J. Org. Chem., 1965, v. 30, p. 32-241
151. Breccia A., Bodiello R., Trenta A., Matti M., Radiat. Res. 1969, v. 38. p. 483-489
152. Weiss J. F., Srinivasan V., Rumar K.S., Landauer M.R., Patchen M.L., Radioprotection by selenium compounds Trace Elem. Free Radicals Pxd. Dis. 1994, 4<sup>th</sup> Proc. Inf. Congr. Trace Elem. Med. Biol., p. 211-222
153. Березин Б.Д., Ениколопан Н.С. Металлопорфирины кн. 1988 "Наука"
154. Успехи химии порфиринов, под ред. Голубчикова О.А. СПб, ВВМ, 2004
155. Scheidt W.R., Porphyrin Stereochemistry //The porphyrins/ Ed. D. Dolphin. Acad. Press. N.Y.San. Fr., London, 1978, v. 3, p. 463-511



156. Койфман О.И., Семейкин А.С., Березин Б.Д., Методы получения и модификации простейших синтетических порфиринов //в кн. Порфины: структура, свойства, синтез/ Под ред. Ениколопьяна Н.С.; М.; Наука, 1985 с. 205
157. Vos O., Roos-verhey W.S.D., Protection against X-irradiation by some orally administered compounds. *Int.J. Radiat. Biol.* 1984. 45, N5. p. 479-486
158. Знаменский В.В., Ковтун В.Ю., Терехов А.В. Синтез и радиозащитные свойства N - аминантил производных аминокислот. *Хим. фармац. журн.*, 1983, т. 17, 10. с. 1192-1197
159. Романцев Е.Ф., Радиация и химическая защита. М.: Атомиздат, 1968,-247с.
160. Bodansky O. Methemoglobinemia and methemoglobinproducing compounds. *Pharmacol. Revs*-1951, 3, N2, p. 144-196
161. Томсон Дж. Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. М.: Атомиздат, 1964- 178с.
162. Langerdorff H. Neuere Forschungsergebnisc über die Wirksamkeit chemischer stoffe bec' bestrahlung höherer Organimen. *Arzneimittel-Forsc.* -197, -20
163. Остроумова Л.М. Некоторые особенности биологического действия пролонгированного облучения и исследование защитно—лечебного влияния истандростенолона и аденозинтрифосфата (Автореф. дисс. на соиск. Уч. степени канд. мед. наук., М. 1970)
164. Рогозкин В.Д., Тихомиров М.В., Остроумова Л.М. Действие АТФ при пролонгированном облучении. *Космич. Биология и медицина*, 1971, N5, с. 33-37
165. Burgess R.R., Separation and characterization of the subunits of ribonicleic acid polymerase. *J. Biol. Chem.* 1969, v. 244, N22, p. 6168-6176
166. Остроумова Л.М., Преображенский Ю.Ю. Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. Тезисы 6-й Всесоюз. Науч. Конф. 1973, с. 82
167. Рогозкин В.Д., Николив И., Мариненко Е. Баев И., Тихомирова М. Б. АТФ как профилактическое и лечебное средство при лучевой болезни. *Соврем. Медиц. Совия* 1970, т.6, в. 21, с. 12-15
168. Сусликов В.Н. О защитном действии диэтил-стильбэстрола. *Радиобиология* 1963, -3 N 6, с. 880-890
169. Лучник Н.В. Противолучевые средства и пики смертности. *Биофизика* 1958, -3, N 6, с. 332-342
170. Рогозкин В.Д. Итоги применения разлных средств защиты против острой лучевой болезни// Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. —М.: Медгиз, 1960, с. 360-393
171. Шапирок Н.И., Нуждин Н.И., Кузин А.М. Действие Эстрогенных веществ на лучевую реакцию мышей.//Сборник работ по радиобиологии. М. Изд-во АН СССР, 1955, с. 16-32
172. Graham J.B,m Graham R.M. The modification of resistance to ionizing radiation by humoral agents, *Cancer.* 1950, 3, N4, p. 709-717
173. Rooks W.H., Dorfman R.I. Estrogen radioprotection in mice. *Endocrinology.* 1961, 68, N5, p. 838-843

174. Rugh r., Wolff J. Rebaton of gonad hormones to X-irradiation sensitivity in mice Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 92, N2, p. 408-410
175. Glover D., Glick J.H., Weiler C. et al. Inf. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1986, v. 12, p. 1509-1512
176. Maisin J.R. Inf. J. Radiat. Biol. 1998, v. 73, N4, p. 443-450
177. Ainsworth E. Pharmacol. Ther. 1988, v. 39, p. 223-41
178. Lindegaard J.C., Grau C., Radiother. Oncol. 2000, v. 57, N2, p. 113-118
179. Horton E. In: Catecholamines. Brit. Med. Bull. 1973, v. 9, p. 148-156
180. Lai Y., Fang. Y., Wang R., Cao W. Yingyang Xuebao, 1982, v. 4, N2, p. 145-150 C.A. 1983, v. 99. 18834
181. Kondrusev A.Y., Spirichev V.B., Chertkov K.S., Rymarenko T.V. Vitamins and ionizing radiation. Khim.-Farm. Zh. 1990, 4(1), s. 4-12
182. Zimatkina T.J., oparin D.A., Abakimov G.Z., Buko Y.U. Zabrovskouga S.V., Ovchinnikov Yu.A., Ostrovskii Yu. A., Vesti Akad. Nauk BSSR, Ser. Biyal. Nauk 1989, (3), p. 4-6 (Belorussia)
183. Weiss J.F. Environm. Health. Respect. 1997, v. 105, Suppl, 6. p. 1473-1478
184. Swenberg C.E., Landauer M.R., Weiss J.F. Radioprotection 1997, v. 32, p. 127-131
185. Verhlij m. Rulqr S. A, Zerp S. F. et al Radiofther. Oncol. 1998. v 47. N3, p.225 – 237
186. Schmidtullrich R.K, Dent P. Gronf S. et al Radiaf Res. 2000 v. 153. N3 p. 245 – 257
187. Merrif A.S., Potten E.S, Comp et al Caer, Res. 1994, v. 54. 614 – 617
188. Komorov P.G., Komorova E.A., Kondratov R.V. et al Seiena 1999. v. 285. N5434,p. 1733 – 1737
189. Kronkfe K.D. Fensel K., Sischek C., Kolb – Bachofen V Inf. Immunopharmacol 2001. v 6, N5. p. 1407 – v. 180. p 1191 – 1192
190. Howard – Flanders P. Nature (London) 1957. v. 180. p 1191 – 1192
191. Mitchell S. B., Wink D. A., De Groff W. et al Comur Res. 1993. v. 53. p. 5845 – 5848
192. Liebmann 1., Deluka A.M. Coffin D. et al Canur Res. 1994 v. 54. N: 13. p. 3365 – 3368
193. Проскуряков С.Я., Кучеренко Н.Г., Семененко М.Н., Тришкина А.И., Трофимова Т.П., Штейн Л.В., Верховский Ю.Г., Конопляников А.Г., Мандругин А.А., Федосеев В.М., Скворцов В.Г. Модификация радиационных эффектов. NO–ингибирующая активность радиопротекторов/ Радиационная активность радиопротекторов. Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. т.43. N1.с.51-55
194. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Nature. 1988. v. 333.p. 664-666
195. Kotake Y., Moore D.R., Sang H. et al. Nitric Oxide 1999, v. 3. N 2. p. 114-1
196. Wang J.F. Jerrells T.R., Spitzen J.J. Free Radic. Biol. Med. 1966. v. 20, N4.p. 533-542
197. Bourlier V., Diserbo M., Joyeux M. et al. Br. J. Pharmacol. 1998, v. 123, N6. p. 1168-7
198. Гипьяно Н.Я., Бондарев Г.Н., Бикинеева Е.Г., Красоцкая Г.И., Носкин Л.А. Модификация радиационных эффектов. Исследование радиопротекторного эффекта ингибитора NO-синтазы в культуре клеток китайского хомячка. Радиационная Биология. Радиоэкология. 2001. т. 41. N6, с. 653-658
-

## UP-TO-DATE IDEAS ABOUT CHEMICAL-PHARMACEUTICAL PROTECTION OF THE ORGANISM FROM THE PENETRATING RADIATION. REVIEW.

*S.H. Ghazaryan.*

The search of new chemical compounds possessing radioprotective activity was carried out. Among them there are vitamins, antibiotics, nitrates, cyanides, amino acids, alcohols, flavonoids, narcotics, stimulators of the central nervous system, cholin and acridin derivatives, local anesthetics, indolilalkilamins, aminothiols etc.

Pharmacological researches of numerous compounds (more than 40 000) show that the search in the field of new radioprotectors is very interesting and instructive.

The hope for quick success was replaced by periods of deep disappointment, especially concerning the clinical use of radioprotectors.

The most effective radioprotector is WR-2721: S-[N-(3-amipropyl)-2-aminoethyl] thiophosphatic acid and derivatives of  $\beta$ -mercaptoethylamine (mercamine, MEA), cystamine and aminoethylizothiuronate (AET).

---

### ԱՐԴԻԱԿԱՆ ՊԱՏԿԵՐԱՑՈՒՄՆԵՐ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԹԱՓԱՆՑՈՂ ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՀԱՐՈՒՄԻՑ ԴԵՂԱ-ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՊԱՇՏՊԱՆՈՒԹՅԱՆ ՍԱՍԻՆ: ԱԿՆԱՐԿ:

Ս. Հ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ

Իրականացվել է ռադիոպաշտպանիչ ազդեցությամբ օժտված նոր քիմիական միացությունների որոնում: Դրանց թվում են՝ վիտամիններ, հակաբիոտիկներ, նիտրիտներ, ցիանիդներ, ամինաթթուներ, ալկալոիդներ, ֆլավոնոիդներ, թմրանյութեր, կենտրոնական նյարդային համակարգի խթանիչներ, խոլինային և ալկրիդինային ածանցյալներ, տեղային ցավազրկիչներ, ինդոլիլալկիլամիններ և այլն:

Բազմաթիվ (40 000-ից ավելի) միացությունների դեղաբանական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ նոր ռադիոպաշտպանիչների որոնումը շատ հետաքրքիր և ուսանելի է: Հաջողությանն արագորեն հասնելու հույսերին փոխարինելու եկավ խորը հիասթափության շրջանը, առանձնապես ռադիոպաշտպանիչների կլինիկական կիրառման վերաբերյալ:

Պարզվել է, որ մինչև օրս առավել արդյունավետ ռադիոպաշտպանիչն է հանդիսանում WR-2721-ը՝ S-[N-(3-ամիոպրոպիլ)-2-ամինաէթիլ] թիոֆոսֆոնային թթուն, (ամիֆոսին, զամմաֆոս, էթիֆոս), ինչպես նաև - $\beta$ -մերկապտոէթիլ ամինի (մերկամին, MEA) ցիստամինի և ամինաէթիլիզոթիուրոնի (AET) ածանցյալները:

---

# **Nurse care sector**

## **RESEARCH RELATED TO THE ELDERLY, PEOPLE WITH CHRONIC DISEASES AND PALLIATIVE CARE.**

***Ingalill Rahm Hallberg***

***Professor, PhD and head of the Swedish Institute of Health Sciences, Lund  
University, Sweden***

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
Ingalill.rahm\_hallberg@med.lu.se

This research program started in 1997 when the current Principal investigator got a chair in health care science at the medical faculty, Lund University. This was the first chair related to nursing research and the starting point for such research at the medical faculty. Thus, the first task was to recruit doctoral students, preferably nurses from the health care sector to ensure that the knowledge derived from research was implemented in practice. The goal was also to address clinical questions and to ensure that the knowledge derived from research was useful to practice.

Sweden is one of the countries in Europe which has the highest percentage of people above 65 years of age, and thus their health and care and service is of great concern to society. This goes also for chronic disease management since chronic diseases are dominant in society. Therefore, the research program that has developed targets the elderly and their care and service, people with chronic diseases and palliative care. A group of researchers with different levels of experience as researchers has been formed over time. The research focus in this group is on the elderly, in particular the oldest old, their health, quality of life and health complaints as well as their health care consumption, informal care and social service and care quality. The focus is also on issues related to specific health complaints such as chronic pain and pain release, living with severe conditions such as Parkinson's disease, neuro-intensive care, palliative care and dementia care. In spring 2008, the group consists of one professor, one senior lecturer, about to be promoted to professor, two senior lecturers and one junior researcher (PhD in the beginning of 2008), seven doctoral students and another four persons about to be admitted as doctoral students. The senior lecturers are about to build up research groups of their own, whilst the professor will retire within the next four years and is therefore concentrating her resources on promoting the junior researcher so that he will be able to take

over the research program related to the elderly. The senior researchers' area of research is in particular living with chronic pain and pain management, care of people with a dementia disease and neuro-nursing care. All of the researchers are involved in multi- and interdisciplinary research and mainly work in collaboration with physicians, but also with researchers from social sciences, health economy and human science.

The standing of the research group is high, both internationally and nationally. Since the start of the research theme, about 170 original papers have been published in international scientific journals. The group leader and the senior lecturers are frequently invited and used for national commissions related to their research areas, as well as for other tasks, such as reviewing grant proposals. The group leader is frequently invited to give keynote addresses at European conferences and to review purposes in the Nordic countries as well as internationally. She is also the president of the "European Academy of Nurse Science" which currently holds an EU grant to carry out a European summer school for doctoral nurse students in Europe. The summer school gathers about 100 registered nurses, admitted to different doctoral programs in Europe, for about two weeks.

Among the strengths of this research group are the number of international publications and its recognition nationally, in the Nordic countries and internationally. Another strength is the high number of doctoral students earning their PhDs during 2003-2008. In total 31 registered nurses got their PhDs from this research group, most of them supervised by the group leader. The group leader also has doctoral students from other countries, for instance China, the US, Denmark and Iceland. The advantages lie mainly in the clear focus on clinical issues, the breadth with regard to methods and the longstanding tradition of providing research seminars and arranging courses of relevance for the research. The relationship to clinical practice is strong, and it is particularly noteworthy that one of the senior researchers has a joint appointment with the municipalities, which means that he works with research dissemination in an area of the health care sector which still has limited involvement in research activities. The group regularly uses different research methods, both quantitative and qualitative, and also different designs in order to ensure the validity of the findings and their usefulness for clinical practice.

The most promising research area is that of quality of life, health complaints, and informal and formal care that was started in 2001 and has attracted large grants (about 2.5 million SEK), led to seven PhD theses and doctoral students obtaining their PhDs, and produced some 40 internationally peer reviewed publications in scientific journals. The research focusing on health care and social service is also a promising area where two doctoral students have already obtained their PhDs, four more doctoral students are working on their theses, and several publications have been accepted or published. The results of these studies are unique in that they integrate the care and social service provided by the municipalities with that provided by the county councils and thereby produce unique knowledge of the total care of the elderly. Grants for these studies have been obtained from national funding bodies as well as by the ministry of health and welfare, and amount to more than 2 million SEK. This research has led to a new research area with the purpose to improve the chain of care for the most vulnerable elderly with high health care consumption. This RCT study testing the effects of having case

managers and integrated care has so far obtained 6.4 million SEK (2007–2010). The study is ongoing and just about to start producing publications. Other ongoing research of international calibre is that of “When health care and nursing care meets chronic pain”, developed and managed by one of the senior researchers. Another internationally competitive research project is that of prioritization in health care, which has produced one doctoral thesis, several peer reviewed international publications and a grant of about 1.9 million SEK (2002-2008). Another strong research profile is that of care and health and quality of life in people with Parkinson’s disease.

The predominant way of writing a thesis within the medical faculties in Sweden is to do it by using publications. The most common thing is to include four international papers, published, accepted or submitted to international scientific journals, in a thesis that puts the four papers together in a theoretical and methodological framework. Below, some of the theses produced by the group are described, while some from other groups are presented by way of the abstracts and the papers included in the theses.

# **LIFE SATISFACTION AND FEELING HINDERED BY HEALTH PROBLEMS AT 60 YEARS AND ABOVE**

*Cecilia Fagerström*

*Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2007*

---



Correspondence:  
Blekinge Institute of Technology,  
School of health Science,  
SE-371 79 Karlskrona, Sweden  
cecilia.fagerstrom@bth.se

The aim of this thesis was to investigate how older people's capacity to perform activities of daily living (ADL), health, social and financial resources, and self-esteem can be related to their life satisfaction. The aim was also to investigate how people feel hindered by health problems in relation to their ADL capacity, health problems, social and financial resources, self-esteem, sense of coherence, and life satisfaction. The thesis focused on people 60–96 years of age in six European countries, living at home. The data were collected in two cross-sectional studies, using standardised self-reported questionnaires and a medical examination. The first study (papers I, II and III) included people aged 60–89 years of age in six European countries (Sweden, the UK, the Netherlands, Luxembourg, Austria, and Italy) who participated in the European Study of Adult Well-being (ESAW) in 2001 to 2002. In the ESAW, questions from the Older Americans Resources and Services schedule, (OARS), the Life Satisfaction Index Z (LSIZ) and Rosenberg's Self-Esteem Scale were used. The other study (Paper IV) included people aged 60–96 years of age who participated in a baseline survey in one of the four centres (Blekinge) of the longitudinal multi-centre cohort study named The Swedish National study on Aging and Care (SNAC) in 2001. Established questions and instruments were used to collect the data, and quantitative descriptive statistics, comparative statistics and multiple regressions were used when analysing the data.

In all ESAW country samples, factors such as feeling hindered by health problems, low social and financial resources, and low self-esteem played a crucial role in creating conditions for low life satisfaction. It is also possible to identify both common and country-specific factors influential for life satisfaction in the six European countries. The analysis furthermore revealed that personal as well as environmental factors were important, though personal factors were more important for life satisfaction than environmental factors among people with impaired ADL capacity. Among those with impaired ADL capacity in the six national samples, people afflicted by poor overall health and people who were feeling worried and had low self-

esteem suffered an increased risk of low life satisfaction in all countries. At the same time, social and financial resources had an impact on life satisfaction in four countries.

Results suggest that self-esteem and perceived health are of universal importance for life satisfaction irrespective of ADL capacity, and these phenomena are thus essential to target in health care interventions. Furthermore, feeling hindered by health problems in daily living, rather than the impairment in ADL capacity, appears to increase the risk for low life satisfaction. In addition to this, people felt hindered by their problems although they had excellent ADL capacity. Several factors contributed to people feeling hindered, and the importance of these factors differed according to the level of the ADL capacity of the individual. The results suggest that people seemingly re-evaluate the importance of their resources when health declines, making certain activities in daily life more important than others.

## References

1. Fagerström C., Borg C., Balducci C., Burholt V., Ferring D., Weber G., Wenger C., Holst G., Hallberg IR. (2007) Life satisfaction and associated factors among people aged 60 years and above in six European countries. *Applied Research on Quality of Life* 2, 33-50.
2. Borg C., Fagerström C., Balducci C., Burholt V., Ferring D., Weber G., Wenger C., Holst G., Hallberg IR. (2007) Life satisfaction in 6 European countries: The relationship to health, self-esteem, social and financial resources among people (aged 65-89) with reduced functional capacity. *Geriatric Nursing* 20, 48-57.
3. Fagerström C., Holst G, & Hallberg IR. (2006) Feeling hindered by health problems and functional capacity at 60 years and above. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 44, 181-201.
4. Fagerström C., Persson H., Holst G, & Hallberg IR. (2008) Feeling hindered by health problems in daily life at 60 years and above. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 22, 3, 410-421.



# **IMPROVED SAFETY AND QUALITY OF CARE FOR PATIENTS WITH A HIP FRACTURE.**

**Intervention Audited by the National Quality Register *RIKSHÖFT***

***Ami Hommel***

***Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2008***

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
[Ami.hommel@med.lu.se](mailto:Ami.hommel@med.lu.se)

**Aim:** Hip fractures are common and costly. The overall aim of this thesis was to explore how different clinical pathways influence safety and quality of care among patients with a hip fracture and to test the usefulness of the national quality register *RIKSHÖFT* as a working tool. The aim in paper I was to improve the outcome of patients with a hip fracture through optimized preoperative pain relief, to diminish the time from admission to operation and to reduce the occurrence of pressure ulcers. Furthermore, in paper II-V a new evidence based clinical pathway was introduced and evaluated to improve the quality of care and patient safety in patients with a hip fracture. In paper II prevention and development of hospital acquired pressure ulcers is described. In paper III investigates the effects of the improved care intervention in relation to nutritional status and pressure ulcers development. Paper IV the delays to operation as well as the length of stay in the acute hospital and the total institutional days up to one year after the hip fracture, the reoperations of the patients and their mortality are analysed. Differences in complications and length of stay between patients with a hip fracture treated at the Orthopaedic department compared to patients with a hip fracture admitted to other departments within the hospital due to limited availability of beds were investigated in paper V.

**Design:** In paper I a retrospective study of all medical records from the last four months of 1998 was compared with prospective registration during the same period in 1999 and 2000 after the introduction of the internal audit programme focusing on pain relief within one hour, time to operation and risk assessment for developing pressure ulcers. A quasi experimental design was used in paper II-V. These patients were consecutively included from April 1<sup>st</sup> 2003 to March 31<sup>st</sup> 2004.

**Results:** In paper I the number of patients who had to wait for pain relief more than one hour was decreased as well as the number of patients who had to wait for more than 24 hours

to surgery. Pressure ulcers were decreased from 19% in 1998 to 4.4% in 2000. In paper II the focus on prevention of hospital acquired pressure ulcers gave a reduction from 19% to 9% ( $p = 0.007$ ). Co-morbidity was higher in the intervention group as well as more patients had signs of under nutrition at admission to hospital compared to patients in the control group as shown in paper III. Early surgery (within 24 hours) was significantly associated with reduced length of stay ( $p < 0.001$ ). There was a significant difference in 4 months mortality between patients operated with no delay compared to the group with administrative delay, ( $p < 0.001$ ) (Paper IV). Before discharge from hospital significantly more patients ( $p < 0.02$ ) treated at other departments were affected by any complication compared to patients treated at the Orthopaedic department. Also length of stay at the acute hospital was prolonged ( $p < 0.001$ ) (Paper V).

**Conclusion:** Patients with a hip fracture ought to be treated at an Orthopaedic department, or at departments with combined orthopaedic, geriatric and rehabilitation knowledge. The patients should follow an evidence based clinical pathway like the one described in this thesis. Despite that many of the patients with a hip fracture have signs of under-nutrition it is possible to reduce development of hospital acquired pressure ulcers in patients with a hip fracture. Early surgery, within 24 hours, was significantly associated with reduced length of stay. Healthy patients with administrative delay for surgery have higher mortality at 4 months follow-up compared to healthy patients operated without delay. *RIKSHÖFT* was found very sufficient as working tool for this quality project of health care.

## References

1. Hommel A, Ulander K & Thorngren K-G. Improvements in pain relief, handling time and pressure ulcers through internal audit of hip fracture patients. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 2003; 17; 78-83
2. Hommel A, Bjorkelund KB, Thorngren K-G, & Ulander K. A study of a pathway to reduce pressure ulcers for patients with a hip fracture. *Journal of Orthopaedic Nursing* 2007; 11; 151-159.
3. Hommel, A Bjorkelund, KB Thorngren KG & Ulander K. Nutritional status among patients with hip fracture in relation to pressure ulcers., *Clin Nutr.* 2007 Oct;26(5):589-96.
4. Hommel, A Ulander K, Bjorkelund, KB Norrman PO, Wingstrand, H & Thorngren KG. Influence of optimized treatment of patients with hip fracture on time to operation, length of stay, re-operations and mortality within one year. *Injury.* 2008 Oct; 39(10):1164-74.
5. Hommel, A Bjorkelund, KB Thorngren KG & Ulander K. Differences in complications and length of stay between patients with a hip fracture treated at an orthopaedic department and patients treated at other hospital departments *Journal of Orthopaedic Nursing* 2008; 12, 13-25.

**OLDER PEOPLE'S PUBLIC HEALTH CARE AND SOCIAL  
SERVICES.FUNCTIONAL ABILITY, HEALTH COMPLAINTS,  
AGREEMENT IN NEEDS ASSESSMENT AND CARE SATISFACTION.**

***Staffan Karlsson***

***Doctoral thesis, Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2008***

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden  
Staffan.karlsson@med.lu.se

The overall aim was to describe and compare functional ability and health complaints of older people receiving municipal care in relation to housing and informal care, and factors associated with medical health care, municipal care and informal care. Further, the aim was to investigate agreement in needs assessments between personnel and older people and to investigate care satisfaction and health-related quality of life among older people receiving municipal care and services. Study I and II included 1958 persons aged 65 years and above, who were assessed for functional ability, health complaints, and level of informal and municipal care and service. Study II in addition included data from a register including medical health care. In study III (n=152), standardised needs assessments were performed by the staff. Later, the older person's view was collected in a personal interview concerning functional ability, health complaints, public and informal care. In addition (Study IV, n=166), SF-12 was used for measuring health-related quality of life and for measuring care satisfaction. Cohabitation was a predictor of a combination of municipal and informal care at home (OR: 5.935), while assistance with Instrumental Activities of Daily Living (IADL) provided by municipal home care and services predicted municipal care only (OR: 0.344). Care in special accommodation was predicted by advanced age (OR: 1.051), dependency in IADL (OR: 19.883), Personal Activities of Daily Living (PADL) (OR: 02.695), and impaired cognitive ability (OR: 3.849) with receiving municipal care only as a reference. Living alone (OR: 0.106), dependency in IADL (OR: 11.348) and PADL (OR: 2.506), impaired cognitive ability (OR: 3.448), impaired vision or blindness (OR: 1.812) and the absence of slowly healing wounds (OR: 0.407) were predictors of special accommodation with a combination of informal and municipal care at home as a reference. 35% of those with public care at home were admitted to hospital and 76% had contact with outpatient care by physician compared to 26% and 87% respectively of those in special accommodation. Living in special accommodation was associated with more contacts with primary health care ( $B=0.643$ ) and fewer contacts with

specialist care ( $B=-0.722$ ). Informal care was associated with more contacts with primary health care ( $B=0.413$ ), specialist care ( $B=0.787$ ), admissions to ( $B=0.265$ ) and days in hospital ( $B=1.573$ ). Agreement for dependency in IADL and PADL varied between good ( $\kappa=0.78$ ) and moderate ( $\kappa=0.43$ ). Poor agreement was found for dizziness ( $\kappa_w=0.17$ ) and fair agreement for impaired hearing, urinary incontinence, pain, anxiety and depressed mood ( $\kappa_w$  between 0.21 and 0.37). Older persons reported more health complaints than were found in the personnel's assessments, although significantly lower estimation was found only for incontinence and vision. Agreement for provided public care at home was poor, while for informal care it varied between very good and moderate. Low care satisfaction was associated with dependency in IADL ( $B=-1.338$  and  $B=-1.630$ ), impaired mobility ( $B=-12.579$ ), blindness ( $B=-26.143$ ), faeces incontinence ( $B=-11.898$  and  $B=-17.529$ ) and anxiety ( $B=-6.105$  and  $B=-27.197$ ), while high care satisfaction was associated with dependency in PADL ( $B=2.109$ ) and receiving informal care with IADL from spouse ( $B=8.738$ ). In special accommodation, low care satisfaction had to do with continuity, timing, the staff's personal characteristics and with their ability to give service. At home, the older people were the least satisfied with the staff's ability to do housework and to give medical care, with the staff's amount of time and with their own influence over their care.

## References

1. Karlsson, S., Edberg, A-K., Westergren, A., Hallberg, I. R. (2008). Functional ability and health complaints among older people with a combination of public and informal care vs. public care only. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 22, 136-148
2. Karlsson, S., Edberg, A-K., Westergren, A., Hallberg, I. R. (2008). Functional ability and health complaints among older people with a combination of public and informal care vs. public care only. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 22, 136-148
3. Karlsson, S., Edberg, A-K., Westergren, A., Hallberg, I. R. (2008). Older People Receiving Public Long-Term Care in Relation to Consumption of Medical Health Care and Informal Care. *The Open Geriatric Medicine Journal*, 1, 1-9
4. Karlsson, S., Edberg, A-K., Hallberg, I. R. Personnel's and older people's assessments of functional ability, health complaints and received care and service. (Submitted)
5. Karlsson, S., Edberg, A-K., Jakobsson, U., Hallberg, I. R Care satisfaction among older people receiving municipal care and service, at home and in special accommodation. (Submitted).

**HEALTHCARE CONSUMPTION, EXPERIENCES OF CARE AND  
TEST OF AN INTERVENTION IN FRAIL OLD PEOPLE.  
IMPLICATIONS FOR CASE MANAGEMENT.**

*Jimmie Kristensson*

*RN, PhD. Doctoral thesis. Dept of Health Sciences,  
Medical Faculty, Lund University, 2008*

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
[Jimmie.Kristensson@med.lu.se](mailto:Jimmie.Kristensson@med.lu.se)

The overall aim of this thesis was to explore frail older people's experiences of receiving healthcare and/or social services and to investigate healthcare consumption and costs in both men and women and in different age groups in the two years prior to the introduction of long-term municipal care. A second aim was to explore a preventive intervention in a pilot study using case managers to older people with functional dependency and repeated healthcare contacts.

Study I was qualitative in design and comprised 14 people (mean age 81) who were interviewed about their views and experiences of the healthcare and social services delivered to them. The results were analysed using content analysis. A cross-sectional, comparative design was used in Studies II and III, which comprised 362 people who received a decision about the provision of municipal care or/and services during 2002-2003 and the participants were drawn from the Swedish National Study of Aging and Care (SNAC) and the county council register of healthcare consumption and costs. SNAC provided data concerning demographics, functional dependency and informal care at the time decision was made. These data were merged with data from the Skåne County Council patient administrative systems regarding contacts with inpatient and outpatient care, diagnosis (Study II) and costs for these contacts (Study III) during the two years prior to the decision. Study IV was a pilot study with an experimental design and comprised 35 people who were consecutively and randomly assigned to either an intervention (n=18) or a control (n=17) group. Two nurses worked as case managers and carried out the intervention, which had four dimensions.

Study I showed that the experience of receiving healthcare and/or social services in old age could be interpreted according to the main category: Having power or being powerless, divided into three categories: Autonomous or without control in relation to the healthcare and/or social services system; Confirmed or violated in relation to caregivers and Paradoxes in healthcare or social services. The results from Study II showed that about 50% of the acute

hospital stays occurred within the five months prior to receiving municipal care. The men (n=115, mean age 80.8) had significantly more bed days in hospital, more diagnoses and contacts with other staff groups besides physicians in outpatient care compared to the women (n=247, mean age 83.8). The results from study III showed that about 13% of the sample had overall higher healthcare costs through out the two years of observation. A majority (58% for the women and 54% for the men) of the costs for acute inpatient care occurred within five months prior to municipal care. The results from Study IV showed no differences between groups at baseline. Those included were frail and reported low life satisfaction, low perceived health and were also at risk of suffering from depression. The Life Satisfaction Index, Geriatric Depression Scale-20 and the ADL staircase had satisfactory internal consistency.

## References

1. Kristensson J, Hallberg I.R & Ekwall A.K. Frail older people's experiences of receiving healthcare and/or social services (*Submitted*).
2. Kristensson J, Hallberg I.R & Jakobsson U. (2007) Health care consumption in men and women aged 65 and above the two years preceeding desicion about long-term municipal care. *Health and social care in the community*, 15: 474-485
3. Kristensson J, Hallberg I.R & Lundborg P. Healthcare costs for people aged 65+ two years prior to them receiving long term-municipal care (*Accepted in Aging Clinical and Experimental Research*).
4. Kristensson J, Ekwall A.K, Jakobsson U, Midlöv P & Hallberg I.R. Case managers to frail older people: A randomised controlled pilot study (*Submitted*).

# **SEDATION DURING MECHANICAL VENTILATION IN INTENSIVE CARE – SEDATION PRACTICES AND PATIENTS' MEMORIES, STRESSFUL EXPERIENCES AND PSYCHOLOGICAL DISTRESS.**

***Karin A M Samuelson***

***Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2006***

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
Karin.samuelsson@med.lu.se

The overall aim of this thesis was to describe and determine intensive care sedation in adult mechanically ventilated patients with the emphasis on patients' memory, stressful experiences and psychological distress. The results are based on a nationwide postal survey (Paper I) including 89 Swedish intensive care units (ICUs) followed by a prospective cohort study (Papers II–IV) conducted over 18 months in 2 ICUs including 313 mechanically ventilated adults admitted for more than 24 hours. In Papers II–IV, the patients were interviewed 5 days and 2 months post ICU using established instruments concerning patients' memory, stressful experiences, anxiety, depression and acute posttraumatic stress disorder (PTSD) related symptoms. Patient characteristics, doses of sedatives and depth of sedation as measured by a scoring system during the ICU stay were collected from hospital records after the interviews.

Sedation practices in Swedish ICUs in 2000 varied, with a preference for heavy sedation with little use of sedation guidelines and scoring systems, and indicated the need of research concerning patient comfort in relation to sedation. Among the 250 patients interviewed, amnesia of the ICU (18%) and of the endotracheal tube (54%) was associated with deeper levels of sedation, and long-term heavy sedation increased the risk of having delusional memories without factual recall. Bothersome stressful experiences of the ICU were common (68%) and associated with lighter levels of sedation by means of more periods of wakefulness, and with longer ICU stay. The lighter the sedation practised, the higher the probability of having recall and stressful memories of the ICU. The best predictor of delusional memories in general and of having bothersome nightmares was increasing length of ICU stay. Psychological distress 2 months post ICU was associated with experiences of the ICU perceived as extremely stressful, but not with amnesia or having delusional memories without factual recall of the ICU. Female sex, signs of agitation, administration of midazolam and feelings of extreme fear

during the ICU stay, and high levels of anxiety 5 days post ICU, increased the risk of developing high levels of acute PTSD-related symptoms 2 months post ICU.

In conclusion, the results of this thesis indicate that some ICUs presumably could benefit from reviewing their sedation practice. Regular sedation assessment should be a priority of all ICU staff and the use of sedatives adapted to the individual requirements of the patient. Having memories of the ICU appears to be common and long-term critically ill patients seem to need special attention and support due to the increased risk of having bothersome stressful experiences of the ICU and of the endotracheal tube. Efforts to reduce stressful memories and to facilitate care by sedating patients more deeply for a longer period of time may interfere with the chance of a rapid and complication-free recovery. Consequently, the ICU staff needs to consider non-pharmacological means of improving patient comfort in addition to sedation. Early follow-up visits at the general ward, including assessment of patients' subjective status, and further follow-up support services after hospital discharge may be beneficial for the patients. Due to limitations in study design and measurement quality further research is needed to confirm the associations suggested in this thesis.

**The thesis is based on the following original papers:**

1. Samuelson K, Larsson S, Lundberg D, Fridlund B. Intensive care sedation of mechanically ventilated patients: a national Swedish survey. *Intensive Crit Care Nurs* 2003; **19**(6):350-62.
2. Samuelson K, Lundberg D, Fridlund B. Memory in relation to depth of sedation in adult mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Care Med* 2006; **32**(5):660-7.
3. Samuelson K, Lundberg D, Fridlund B. Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients. *Nurs Crit Care* 2007; **12** (2): 93-104.
4. Samuelson K, Lundberg D, Fridlund B. Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients – a 2-month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; **51**: 671-678.



## **HEALTH AND CARE OF WOMEN AND CHILDREN**

**A summary of research activities of a research group at the Department of Health Sciences, Lund University, Sweden.**

***Inger Hallström***

***Professor in paediatric nursing, Head of department, Dept of Health Sciences, Medical Faculty***

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
[Inger.hallstrom@med.lu.se](mailto:Inger.hallstrom@med.lu.se)

The research group Health and Care of Women and Children has two main research areas; Reproductive and Perinatal Care and Child Health and Family Care. The research has a caring and family based focus and includes children, siblings and both parents with a focus on vulnerable situations. One focus is on parents' (both mothers and fathers) experiences of care during pregnancy, childbirth and the postnatal period, both in normal and abnormal situations. This research is also related to parents' sense of security, autonomy and decision-making in the perinatal period. The aim is to investigate parent's reactions to obstetrical ultrasound investigations with normal or abnormal findings, both true and false and to follow them over time, relating this to well being and ethical aspects. A year's cohort of about 2000 couples has been investigated. Women and their partners within the cohort who have adverse findings (true positive, false positive and false negative) are being followed over time with interviews. With greater knowledge of the effect an ultrasound investigation can have on a pregnant woman and her partner, the results can be used to gain more extensive understanding of the parent's experience, reactions and feeling of well/ill being in cases where findings have indicated anomalies or given false indications or not shown existing anomalies.

Another focus is on illness in children and how the illness affects the whole family in a longitudinal perspective. Children and young people in need of care are particularly vulnerable as their future depends on their family and the legal system as well as on social welfare. Communication between the persons involved and the systems is vital for the child's care and treatment. The research ranges from pre-term birth and illness in childhood to studies with adults who became ill when they were children, from clinical, ethical and health economic aspects, including methodological development and theory building. Our research has a family based focus and includes children, siblings and both parents with a focus on vulnerable situations. The main objectives are to gain knowledge about the families' experiences and needs when a caring for a long-term ill child (cancer, diabetes, premature birth) and children

with colic, and to identify problems and good practice in the delivery and co-ordination of care. The research is translational and provides knowledge for the construction of shaping policies aiming at enhancing child health and also to make significant contributions to our understanding to health related behaviour of the family. We have moved from a descriptive to an interventional phase and have on-going interventions in clinical care in three Nordic countries. In two RCT studies we compare three different regimes for children newly diagnosed with type 1 diabetes; 1) traditional hospital based care, 2) intensive psychological-therapeutic support to the family, and 3) a home based family care. A further aim is to identify families where the child runs the risk of decreased metabolic control and to give those families an increased support. Other examples of our research is a controlled study about home based care for children with cancer in Denmark, a controlled study comparing if a structured preparation for children who are undergoing MRI will reduce the use of anaesthesia for these children, and in a prospective double-blind RCT evaluate the effects of acupuncture in children with infantile colic. We have also evaluated five years use of a neonatal home care program in Sweden.

The research group consists of one professor, one associate professor, five senior, and seven junior researchers together with ten doctoral students including different specialities such as general-, paediatric-, radiography-, primary health-, psychiatry nurses, midwives, and psychologists. All members are more or less involved in education at ground, advanced, master level and research. In our research we collaborate with other disciplines such as medicine, behavioural sciences, psychology, medical ethics, biostatistics, pedagogy and health economy within the department, the faculty, the university, nationally and internationally. In a national/international context the group is well known for clinical projects involving children, both parents and the whole family.

### **Selected references 2006-2008**

1. Törnqvist, E., Månsson, Å, Larsson, E-M. & Hallström, I. Impact of extended written information on patient's anxiety and motion artefacts at Magnetic Resonance Imaging. *Acta Paediatrica*, 2006;47(5):474-80.
2. Bramhagen, A-C, Axelsson, I & Hallström, I. Mothers' experiences of feeding situations. An interview study. *Journal of Clinical Nursing*. 2006; 15: 29-34.
3. Björk, M, Nordström, B. & Hallström I. Needs of young children with cancer during their initial hospitalization. An observational study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2006; 23(4) July-August): 1-10.
4. Törnkvist, E., Månsson, Å. & Hallström, I. It's Like Being in Another World - Patients Lived Experience of Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Nursing*, 2006 Aug;15(8):954-61.
5. Wennick, A. & Hallström, I. Swedish families' lived experiences when a child is first diagnosed as having insulin-dependent diabetes mellitus: An ongoing learning process. *Journal of Family Nursing*, 2006; 12(4): 368-89.

6. Hansson, E., Fridlund, B. & Hallström, I. Effects of a quality improvement program in acute care evaluated by patients, nurses and physicians. *Pain Management Nursing*. 2006; Sep7(3):93-108.
7. Hallström I. & Elander, G. Families' needs when a child is long term ill – a literature review with reference to nursing research. *Journal of International Nursing Practice*. 2007; 13 (3), 193–200.
8. Wennick, A., Hallström, I. An ordinary life yet different. Families' lived experience one-year after a child was diagnosed as having insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Advanced Nursing*, 2007; Nov 60(3):299-307
9. Lundqvist, P, Westas, Hallström, I. From distance towards proximity - fathers' lived experience of caring for their preterm infants. *Journal of Pediatric Nursing*, 2007 Dec;22(6):490-497
10. Björk, M., Wiebe, T., Hallström, I. Experiences and needs of children with cancer and their families in a longitudinal perspective. *Pediatric Blood and Cancer*, 2007; 49(4) Oct: 557
11. Björk, M., Wiebe, T. & Hallström, I. An everyday struggle – families' lived experiences being in the midst of a child's cancer treatment. Accepted in *Journal of Pediatric Nursing*.
12. Hammarstrand, E. Jönsson, L, Hallström, I. Evaluation of a Neonatal Home Care. Accepted in *Vård i Norden*
13. Wennick, A., Hallström, I. Everyday Experience of Families Three Years after Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children: A research paper. Accepted in *Journal of Pediatric Nursing*.

**EXAMPLES OF RESEARCH FROM THE RESEARCH GROUP**  
**HEALTH AND CARE OF WOMEN AND CHILDREN. LIVING WITH**  
**CHILDHOOD DIABETES – FAMILY EXPERIENCES AND LONG-**  
**TERM EFFECTS.**

*Anne Wennick*

*Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2007*

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
Anne.wennick@med.lu.se

The overall aim was to investigate families' experiences when a child is diagnosed as having type 1 diabetes, and at one and three years after diagnosis. Since childhood health and the circumstances around it in the family have been shown to have a lasting impact on adult health and circumstances, an additional aim was to examine the long-term effect of childhood diabetes on education level attained and self-assessed health.

The work was carried out using a combination of qualitative and quantitative methods. In study 1, a longitudinal qualitative study design was used with unstructured interviews for data collection, and in study 2 a cross-sectional quantitative study design was used with register data based on structured interviews for data collection. The sample of the first study (papers I-III) was made through a consecutive series of families with children diagnosed with type 1 diabetes in 2003, who were interviewed individually in 2003 (n=12), 2004 (n=11), and then again in 2006 (n=11). Data collected in 2003 and 2004 was analysed using a hermeneutic phenomenological approach, whereas data from 2006 was analysed using latent content analysis. The sample from the second study (paper IV) was made through a set of pooled cross-sectional population survey data comprising 20,670 individuals in total aged 19-38, interviewed for the Swedish Biennial Survey of Living Conditions (Undersökningar om Levnadsförhållanden, ULF). The sample was divided into those diagnosed with diabetes before age 19 (n=106), and those not diagnosed with diabetes before age 19 (n=20,564), and two multiple regressions was used when analysing the data; one for educational level attained and one for self-assessed health, using a human-capital model as a theoretical framework.

Findings in study 1 demonstrate that after the affected child had been diagnosed with type 1 diabetes, the family entered an ongoing learning process where they learnt about the inevitable and the extent. The learning process was a recurrent phenomenon whenever the families were exposed to new situations and contexts. One year after diagnosis the family was

living an ordinary yet different life, and the family experience acceptance, health, independence and confidence during periods of well balanced blood glucose levels. The integration of the illness into the family's everyday life was, however, obstructed during episodes of unbalanced blood glucose levels, which affected the whole family negatively. Three years after diagnosis had all family members' received a sound basis for managing the diabetes regimen. They had learnt more about diabetes, which was a natural element of the families' everyday life, however still affecting the family member's differently in their daily life. Furthermore, when, in study 2, controlling for a set of independent variables, childhood diabetes was associated with lower levels of attained education and self-assessed health in comparison with the general population. More educated individuals reported better health, though. Hence, further research is needed to decide which method of treatment is most beneficial for the individual family when a child is stricken with type 1 diabetes.

To identify how healthcare professionals may optimize their support in order to meet every family member's specific needs when the blood glucose levels bounces up and down. The importance of showing receptivity to each family member's needs and experiences was further suggested when the families was interviewed three years after the diagnosis, as it revealed that the illness affected the daily life of family members to a different degree. It is also of importance to early in life strengthen the possibility of having and reaching an agreeable level of attained education for children diagnosed with diabetes, as this may lead to increased health for the child later in life.

## References

1. Wennick, A., Hallström, I. Swedish Families' Lived Experience When a Child Is First Diagnosed as Having Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: An Ongoing Learning Process. *Journal of Family Nursing*, 2006 Nov;12, (4):368-89.
2. Wennick, A., Hallström, I. Families' lived experience 1 year after a child was diagnosed with type 1 diabetes. *Journal of Advanced Nursing*, 2007, 60, (3), 299-307.
3. Wennick, A., Lundqvist, A., Hallström, I. Everyday Experiences of Families' Three Year after Diagnosis of type 1 Diabetes in Children. *Submitted for publication*.
4. Wennick, A., Lindgren, B., Hallström, I., Bolin, K. The effects of childhood diabetes on attained education and health: A population-based study. *Submitted for publication*.

# **LIVING WITH CANCER IN CHILDHOOD – FAMILY MEMBERS’ EXPERIENCES AND NEEDS.**

***Maria Björk.***

***Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2008***

---



Correspondence:  
University College of Skövde,  
Box 408, SE-541 28 Skövde, Sweden.  
Maria.Bjork@hik.se

The overall aim was to elucidate family members’ lived experiences and needs during a child’s cancer trajectory and to describe how the illness and its treatment influence both individuals within the family and the family as a whole. Seventeen families with a child under the age of 13 and newly diagnosed with cancer were followed during the child’s treatment trajectory by means of interviews and observations. Parents, patients and siblings seven years or older were interviewed at the time of diagnosis, during the treatment and after it was completed. Patients younger than seven were observed during their initial hospitalization. The interviews were analyzed with a hermeneutic phenomenological approach and the observations with content analysis.

The results from the observations (Paper II) showed that the young children’s needs during their initial hospitalization were described as a need to have the parent close by, a need to play and feel joy, a need for participation in care and treatment, a need for a good relationship with the staff and a need for physical and emotional satisfaction. The results from the interviews showed that, at time of diagnosis (Paper I) the families’ lived experience was described as a broken life world and an immediate striving to survive. Their secure everyday life disappeared and was replaced by fear, chaos and loneliness. When striving to help the child and the family survive, family members endeavoured to feel hope and have a positive focus, to gain control and to feel close to other people. During treatment (Paper III) the families lived experience was described as focus on the ill child - an everyday struggle. Each day’s focus was on the child and the families experienced it as a tough period which they struggled to come through. Only when the sick child’s needs were satisfied, could the focus move to other parts of the family. Family members felt drained, locked up and isolated. Family life was experienced as disrupted and they struggled to retain normality and become experts. Perspectives on life changed; it was important to enjoy life and to be aware of sources of support. When treatment was completed (Paper IV) the families’ lived experience was described as returning to a changed ordinary life - incorporating a trying and contradictory experience. The families felt relieved that the child’s

treatment was over but, at the same time they still experienced stresses and strains in life. Family members felt changed and especially the parents needed to focus on themselves in order to recover. The families wanted closeness but, from time to time, felt a loss of concern from others.

The findings from this thesis can deepen the understanding of what it is like living with childhood cancer and of the needs of young children with cancer. By reflecting on the findings, paediatric oncology staff may become increasingly thoughtful and better prepared to take care of family members of a child with cancer, including the sick children themselves.

## References

1. Björk M, Wiebe T, Hallström I. Striving to survive: Families' lived experiences when a child is diagnosed with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2005, 22, 265-275.
2. Björk M, Nordström B, Hallström I. Needs of young children with cancer during their initial hospitalization: An observational study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2006, 23, 210-219
3. Björk M, Wiebe T, Hallström I. An everyday struggle- Swedish families' lived experiences during a child's cancer treatment. Accepted in *Journal of Pediatric Nursing*.
4. Björk M, Wiebe T, Nordström, B, Hallström I. Returning to a changed ordinary life- Families' lived experience after completing a child's cancer treatment. Submitted for publication.

**CHILDREN BORN PREMATURELY - THEIR FATHERS’  
EXPERIENCES AND TRENDS IN MORTALITY AND MORBIDITY  
DURING A TEN YEAR PERIOD.**

*Pia Lundqvist*

*Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2008.*

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
[Pia\\_x.lundqvist@med.lu.se](mailto:Pia_x.lundqvist@med.lu.se)

The overall aim of this thesis was to elucidate fathers’ experience of becoming parent to a preterm born child as well as their experience the years after their child’s birth and to describe the context of neonatal care by investigating trends in outcome during a 10-year period in the southern region of Sweden. In total twenty-one fathers were interviewed at three different time points, three to five days ( $n=8$ ), one to three months ( $n=13$ ) and approximately three years ( $n=8$ ), after their child was born prematurely. Two different qualitative methods were used, content analysis (*Paper I*) and hermeneutic phenomenology (*Paper II-III*).

The result from the interviews showed that at the time for the child’s birth the fathers’ personal needs were of less importance than the needs of their partner and child (*Paper I-II*). The concept of control and non-control had relevance for the experiences described by the fathers. They seemed to have difficulty to remaining in control when they experienced high level of concern, stress and helplessness. When these feelings coincided with low level of security, support and happiness it seemed to end on a level of non-control. On the contrary when security, support and happiness dominated the fathers’ experiences they were able to recapture control (*Paper I*). The fathers’ lived experience of caring for their very preterm child was described as a process moving from initial feelings of distance towards feelings of proximity. It was a process that was easily disturbed and unexpected events out of the fathers’ control affected and postponed their transition towards proximity. Such events were e.g. deterioration in their partners’ and/or child’s condition or a transfer of their child to another NICU (*Paper II*). A starting point for the fathers’ transition towards proximity and thereby increasing possibilities to care for their child was the mothers well-being. However, being an active participant in their child’s care was essential (*Paper I-II*). Fathers’ lived experience of the three years since their very preterm child was born was described as a process of a reorganization in life starting on the day the child was discharged from the hospital. The fathers described a journey from past to present time. Being in past time was associated with



restrictions in life. The first time at home with the child was described as hard and they had difficulties handling the situation living as a family with a preterm child. They experienced tensions within the relationships and were facing their own inadequacy. As time went by the fathers started to experience empowerment. It was on one hand associated with their ability to mature in their parental role and on the other hand on their ability to adjust to the situation around them. Being in present time was associated with Building a secure base. The fathers described how they had lived through the experience of having a preterm-born child and had adapted to living an ordinary family life. They were now able to believe in a future for the family as a whole.

To describe the context an epidemiological design was chosen (*Paper IV*) to investigate incidence, mortality and morbidity. During the 10-year period the proportion of very preterm infants remained stable, around 1.2% but there was a significant annual increase in the rate of preterm infants before 25 gestational weeks. The decrease in mortality was significant only for births <25 gestational weeks. For the whole group, very preterm infant, a significant increase in BPD and sepsis, was found.

The findings reveal that fathers undergo a fragile process not only in connection with their child's preterm birth but also during the years to come. An increased understanding of their experiences may serve as a basis for adjusting neonatal nursing care during the child's hospitalization and after the child's discharge from hospital.

## References

1. Lundqvist, P., Jakobsson, L. Swedish men's experiences of becoming fathers to their preterm infants. *Neonatal Network* 2003;22(6):25-31.
2. Lundqvist, P., Hellström Westas L., Hallström, I. From distance towards proximity: Fathers' lived experience of caring for their preterm infants. *Journal of Pediatric Nursing* 2007;22(6):490-497.
3. Reorganization of life: Fathers' lived experience of the three years since their very preterm child was born. *In manuscript*.
4. Lundqvist, P., Hallström, I., Hellström-Westas L. Trends in outcome for very preterm infant in the southern region of Sweden over a 10-year period. *Submitted for publication*

# **DYSTOCIA IN NULLIPAROUS WOMEN - INCIDENCE, OUTCOMES, RISK INDICATORS, AND WOMEN'S EXPERIENCES.**

*Hanne Kjærsgaard*

*Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2008*

---



Correspondance:

Kjaersgaard, H. Juliane Marie Center,  
Forskning-Panum,  
Rigshospitalet, afsnit 3341, Blegdamsvej 9,  
DK-2100 København Ø, Denmark  
hanne.kjaersgaard@rh.regionh.dk

The aim of this thesis was to estimate the incidence of dystocia, to describe outcomes of labour with dystocia and augmentation, to identify anthropometrical-, life style-, obstetric- and clinical risk indicators for dystocia, to elucidate nulliparous women's experiences of prolonged labours and to describe some aspects of the midwifery care during labour and delivery. A multi-centre cohort study with prospectively collected data within nine obstetric departments in Denmark was performed. The study group consisted of nulliparous women in term spontaneous labour with a singleton infant in cephalic presentation. Follow up of 2810 nulliparas using data from self-administered questionnaires supplemented with clinical data-records. Data were analysed by descriptive statistics (*p*-values and trend) and logistic regression analyses (adjusted Odds Ratios). Interviews with ten mothers post partum were analysed using a Grounded Theory method was performed in 2005. The findings showed that the cumulative incidence of dystocia was 37%. The diagnosis was given in 42% of cases in the labour's first stage. Women with dystocia had more caesarean deliveries, more ventouse, more non-clear amniotic fluid and more post partum haemorrhage and their neonates were more often given lower Apgar scores after 1 minute, but not after 5 minutes. Increasing maternal age, small stature (<160cm), prepregnancy overweight (BMI: 25.0-29.9) and a caffeine intake of 200-299 mg/day were associated with increasing risk of dystocia. No association was found between dystocia and alcohol intake, smoking, night sleep and options for resting during the day. Athletics or heavy gardening  $\geq 4$  hours per week appeared 'protective' for dystocia whereas intensive physical training was associated with higher risk. The following variables, present at admission to hospital, were associated with dystocia during labour: dilatation of cervix < 4 cm, tense cervix, thick lower segment, fetal head above the inter-spinal diameter, and poor fetal head-to-cervix contact. Birthweight 4000-4499 gr and epidural analgesia were also associated with dystocia. Women with dystocia experienced less midwifery care, less participating in decision making, less presence of the midwife, a conflict between the expectation of having a natural delivery and actually having a medical delivery and a feeling of

separation between mind and body. Interacting with the midwife had a major influence on feelings of losing and regaining control. The core category was named Dialectical Birth Process and comprised three categories: Balancing natural and medical delivery, Interacting, Losing and regaining control.

**Conclusions:** A dystocia incidence of 37% in this selected group of term nulliparas with no indication for induction or caesarian delivery contributes to reflection on the need for reconsidering the criteria for diagnosing dystocia and for examining if the negative outcomes are related to the cause of dystocia or to augmentation. There may be avoidable causes of dystocia opening up avenues for prevention. The strongest risk indicator was use of epidural analgesia. Further studies on this exposure are recommended. The women's experience of non-progressive labour was susceptible to interaction with the midwife; especially her support to the woman's feeling of being in control.

## References

1. Kjaergaard H, Olsen J, Ottesen B, Dykes AK. Incidence and outcomes of dystocia in the active phase of labour in nulliparous women. Submitted.
2. Kjaergaard H, Dykes AK, Ottesen B, Nyberg P, Olsen J. Anthropometric and life style risk indicators for dystocia in nulliparous women. Submitted.
3. Kjaergaard H, Olsen J, Ottesen B, Nyberg P, Dykes AK. Obstetric risk indicators for dystocia in nulliparous women. Submitted.
4. Kjaergaard H, Foldgast AM, Dykes AK. Experiences of non-progressive and augmented labour among nulliparous women: a qualitative interview study in a Grounded Theory approach. BMC Pregnancy and childbirth 2007; 7:15.

# **PARENTS EXPECTATIONS, EXPERIENCES AND REACTIONS TO ROUTINE ULTRASOUND EXAMINATION DURING PREGNANCY.**

*Maria Ekelin*

*Doctoral thesis. Dept of Health Sciences, Medical Faculty,  
Lund University, 2008*

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences,  
Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
Maria.ekelin@med.lu.se

The overall aim of this thesis was to describe parents' expectations, experiences and reactions to routine ultrasound examination during the second trimester of pregnancy and to develop, test and use a questionnaire. The aim was also to conceptualize the parents' experiences and ways of handling the situation when the diagnosis was a non-viable fetus. The work with this thesis started qualitatively and inductively with interviews using the Grounded Theory method for data collection and analysis of 22 women and 22 men's expectations experiences and reactions to routine ultrasound examination with normal findings. The results were used during the instrumental development of the PEER-U questionnaire. The procedure included a pilot study where 126 parents answered both parts of the questionnaire. Factor analysis and statistical tests for validity and reliability was performed. The PEER-U questionnaire was then used for testing the results of the qualitative study deductively. This was made in a one year cohort study where 2183 parents (1258 women and 925 men) answered both parts of a two-part (before and after ultrasound) questionnaire. The questionnaire included the PEER-U scale with an ultrasound specific state of mind index and the scales state and trait anxiety (STAI) and sense of coherence (SOC) as well as demographics. A follow-up Grounded Theory interview study was performed with fifteen parents from the cohort that had been given the diagnosis of a non-viable foetus. The results from the qualitative parts showed that the parents expected to get a confirmation of a normal and apparently healthy child during the ultrasound. The choice to have a routine ultrasound was obvious to the parents. For parents with normal findings, the ultrasound was experienced as very positive and the parents started to feel like a family and afterwards the examination left the parents with a feeling of relief. The parents who were given the diagnosis of a non-viable foetus experienced a collision between hopes and facts. They felt deceived by a false sense of security as the diagnosis was unexpectedly discovered at a routine examination. The parents required clear information and focused on what would happen next. The need for a general and individual care plan was evident as well as the need for a follow-up initiated by the care givers. The development of the

PEER-U questionnaire resulted in 30 items to measure parents' expectations and 23 items to measure their experiences and reactions. Internal consistency calculated by Cronbach's coefficient alpha was 0.77 for the before ultrasound part of the PEER-U questionnaire and 0.75 for the after ultrasound. The results from the cohort study showed that the parents' grade of worried state of mind as well as their anxiety decreased after the ultrasound but sense of coherence remained stable. Before the examination the woman had a significantly higher grade of worried state of mind in relation to ultrasound than the men. After the examination the men had a significantly higher grade of worried state of mind in relation to ultrasound than the women. The findings show that parents easily accept foetal diagnosis that gives them a visual proof of the foetus which should be remembered when new forms of foetal diagnosis is introduced in the future. Their state of mind in relation to ultrasound can be measured with the ultrasound specific state of mind index. Further research might improve the questionnaire and make it better adapted to be used when the parents have experienced an adverse finding at the routine ultrasound examination.

## References

1. Ekelin, M. Crang-Svalenius, E. Dykes, A-K. (2004). A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. *Midwifery*. Dec;20(4):335-44
2. Ekelin, M. Crang-Svalenius, E. Dykes, A-K. (2008).. Developing the PEER-U scale to measure parents' expectations, experiences and reactions to routine ultrasound examinations during pregnancy. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 26(3): 211-228.
3. Ekelin, M. Crang-Svalenius, E. Larsson, A-K. Maršál, K. Dykes, A-K. Parental expectations, experiences and reactions, sense of coherence and grade of anxiety related to routine ultrasound examination during pregnancy. Submitted
4. Ekelin, M. Crang-Svalenius, E. Nordström, B. Dykes, A-K. (2008). Parents' Experiences, Reactions and Needs Regarding a Nonviable Fetus Diagnosed at a Second Trimester Routine Ultrasound. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 37(4):446-454.

# **PEOPLE WITH SEVERE MENTAL ILLNESS LIVING IN THE COMMUNITY**

**A summary of research activities of a research group at the Department of Health Sciences, Lund University, Sweden.**

***Lars Hansson***

***Professor in mental health services research,  
Dept of Health Sciences, Medical Faculty, Lund University***

---



Correspondence:  
Dept of Health Sciences, Lund University,  
SE-221 00 Lund, Sweden.  
[Lars.hansson@med.lu.se](mailto:Lars.hansson@med.lu.se)

The general background of the work in the present research group is the fact that in Western countries there have been major changes in public mental health policies, resulting in an extensive deinstitutionalization of people with severe mental illness, and a major shift towards the provision of mental health care in local community based services. During the development of this new community based services. A number of drawbacks have been revealed, especially concerning the care and life situation of people with long-standing and persistent mental illness. One line of scientific investigations has therefore been studies investigating life situation, social network, quality of life and needs for care and support as perceived by people with mental illness living in the community as well as studies investigating stigmatization and obstacles for integration in the community. A second line of investigations have concerned efficacy and effectiveness of interventions in community based care. During the last years we have performed studies focusing on integration and coordination of interventions and the effectiveness of models such as case management, psychosocial rehabilitation and supported employment.

A central issue in community based services is the development of appropriate housing services. Studies are performed to investigate characteristics of housing alternatives in the community as well as the relationship to quality of life and social network of people living in these housing services. Quality of life research concerning the mentally ill has so far generated a rather modest theoretical development. In several studies we have investigated predictors of subjective quality of life and of improvements in quality of life in people with severe mental illness. A recent focus is studies on the implementation of evidence-based psychosocial interventions and factors facilitating and hindering such efforts.

## **Selected references 2006-2008**

1. Svensson B, Hansson L (2006). User satisfaction with mental health services. A user based approach. *Nordic Journal of Psychiatry* 60:365-371.
2. Hansson L (2006). Determinants of quality of life in people with severe mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 113:Suppl 429:46-50
3. Hansson L, Björkman T (2007). Are factors associated with subjective quality of life in people with severe mental illness consistent over time? – A six-year follow-up study. *Quality of Life Research* 16:9-16.
4. Björkman T, Hansson L (2007). Case management for individuals with severe mental illness. A 6-year follow-up. *International Journal of Social Psychiatry*. 53:12-22.
5. Priebe, S, Mc Cabe R, Wright D, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martínez R, Rössler W, Salize H J, Svensson B, Torres-Gonzales F, van den Brink R, Wiersma D (2007). Computer-mediated therapeutic communication and outcome in community mental health care: a randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 191:420-426.
6. Lundberg B, Hansson L, Wentz E, Björkman T (2007). Sociodemographic and clinical factors related to devaluation/discrimination and rejection experiences among users of mental health services. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 42:295-300.
7. Priebe S, Dewey M, Hansson L, Watzke S, Burns T (2008). Objective Social Outcomes Index (SIX): A Method to Summarise Objective Indicators of Social Outcomes in Mental Health. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 118:57-63.

# **DIMENSIONS OF HEALTH AMONG PATIENTS IN MENTAL HEALTH SERVICES**

***Henrika Jormfeldt***

***RNT, PhD, senior lecturer, Dept of Health Sciences,  
Faculty of medicine Lund University, Lund, Sweden***

---

Correspondence:

Psychiatric Rehabilitation Unit,  
Magnus Stenbocksväg 50,  
SE-302 34 Halmstad, Sweden.  
Henrika.Jormfeldt@lthalland.se

Empirical studies focusing on the subjective experience of health among patients in contact with mental health services are rare and most questionnaires are based on a medical model that emphasizes objectively observed disease-oriented health indicators. In two studies perceptions of the concept of health among patients and nurses in mental health services were explored and described using open ended interviews and a phenomenographic approach. The perceptions and description categories that emerged from these studies were transformed into a number of items forming a questionnaire intended to measure subjectively experienced health among patients in mental health services. In a third study a randomly selected sample of 139 psychiatric outpatients completed the new Health Questionnaire to test the psychometric properties. A factor analysis revealed three factors labelled Autonomy, Social Involvement and Comprehensibility. The construct validity of the Health Questionnaire was explored in a further study, using six pre-existing questionnaires with satisfactory reliability and validity relating to closely associated areas. The questionnaires focused on empowerment (Making decisions scale), self-esteem (Rosenberg self-esteem scale), subjective quality of life (Manchester Short Assessment of Quality of Life, MANSA), psychiatric symptoms (Hopkins symptom checklist-25, HSCL-25) and stigma experiences (Devaluation/ discrimination, Rejection experiences). Pearson product-moment correlation was employed to investigate associations between variables. Variables having a significant correlation to subjectively experienced health were tested in stepwise multiple regression models using overall health scores and the different subscale scores as dependent variables. The hypothesis was that subjectively experienced health would be positively associated to self-esteem, empowerment and quality of life, and negatively associated to psychiatric symptoms, perceived stigmatization experiences and perceived attitudes of devaluation and discrimination. This hypothesis was mainly confirmed insofar that overall health was positively correlated to self-esteem, empowerment and quality of life and negatively correlated to symptoms, attitudes of devaluation and discrimination and rejection experiences. Self-esteem, symptoms, empowerment and quality of life altogether accounted for 70% of the variance. The strongest relationship was found between overall health and self-esteem. Symptoms were to a relatively low degree negatively associated to overall health, accounting for 5 % of the variance. The



Health Questionnaire showed in general satisfactory reliability in terms of internal consistency and good test-retest reliability, even though the findings concerning the subscale Comprehensibility were less conclusive than for the other subscales and it seems essential to conduct further research regarding this subscale. Perceived health as measured by the Health Questionnaire in terms of overall health, Autonomy, Social Involvement and Comprehensibility, appears to be a meaningful and valid construct, which would be useful for measuring health in both clinical mental health care and in mental health services research. The results of this thesis show that health is more than just an absence of disease and support a focus on health promotion interventions in mental health care.

## References

1. Svedberg, P., Jormfeldt, H., Fridlund B., & Arvidsson, B. (2004). Perceptions of the concept of health among patients in mental health nursing. *Issues in Mental Health Nursing* 25: 723-736.
2. Jormfeldt, H., Svedberg, P., Fridlund, B., & Arvidsson, B. (2007). Perceptions of the concept of health among nurses in mental health services: A phenomenographic study. *International Journal of Mental Health Nursing* 16, 50-56.
3. Jormfeldt, H., Svensson, B., Arvidsson, B., & Hansson, L. (2008). Dimensions and reliability of a questionnaire for evaluating subjective experience of health among patients in mental health services. *Issues in Mental Health Nursing* 29, 51-62.
4. Jormfeldt, H., Arvidsson, B., Svensson, B., & Hansson, L. (2008). Construct validity of a health questionnaire intended to measure the subjective experience of health among patients in mental health services. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 15, 238-245.

# **HEALTH PROMOTION INTERVENTION IN MENTAL HEALTH SERVICES**

***Petra Svedberg***  
***RNT, PhD, senior lecturer***

---

Correspondence:

Psychiatric Rehabilitation Unit,  
Magnus Stenbocksväg 50,  
SE-302 34 Halmstad, Sweden.  
Petra.svedberg@lthalland.se

During the last decade a pronounced focus on the concept of health promotion has emerged, with a reference to health care policy making, as well as health care practice and research. It has been suggested that health promoting activities should be improved and integrated into all health services as an obvious part of all forms of treatment. In spite of this, no consensus have been reached regarding the concept. The World Health Organization defines health promotion as processes that facilitate people to enhance and improve control over their health and describes the basic elements of health promotion interventions as empowerment, participation in society, self-determination and shared responsibility. One problem is that health promotion usually targets the general population and does not include or focus on people with mental health problems and their families. The aim of this thesis was to define and develop the concept of health promotion in mental health services as well as to develop a questionnaire to measure patients' subjective experiences of health promotion intervention in mental health services. The samples consisted of 12 patients and 12 nurses in two qualitative studies and 135 patients in contact with mental health services in a quantitative study. Data were collected in open-ended interviews as well as from questionnaires such as the Health Promotion Intervention Questionnaire (HPIQ), the Helping Alliance (HAS), the Client satisfaction Questionnaire (CSQ), the Making Decisions Scale and the HSCL-25. Qualitative analysis and statistical methods were used when analysing the data. The thesis include two qualitative studies which focused on how health processes are promoted in mental health nursing. The first study showed that the patients' health is promoted through interaction, attention, development and dignity. The second study showed that nurses promote health through their presence, and the balance of power and health focus in their nursing activities. Based on these findings the Health Promotion Intervention Questionnaire (HPIQ) was constructed using the conceptions, categories and results from these two qualitative studies. The quantitative study was cross-sectional and focused on the development of a reliable and valid instrument for the assessment of health promotion interventions (the HPIQ). The analyses resulted in a scale containing 19 items derived from 4 factors: alliance, empowerment, educational support and practical support. A supplementary study showed that perceived health promoting interventions were positively correlated to helping alliance, client satisfaction with care and empowerment. The strongest relationship was found between perceived health

promotion intervention and helping alliance. The questionnaire had a satisfactory reliability in terms of internal consistency and test-retest reliability as well as a general satisfactory validity. This questionnaire can enable assessment of the level of health promotion interventions and the actions taken as a result of such research. It may also contribute to investigations of patients' subjective experiences of interventions that have a real effect on health outcome, as opposed to merely evaluating health outcomes in the mental health services.

## References

1. Svedberg, P., Jormfeldt, H., & Arvidsson, B. (2003). Patients' conceptions of how health processes are promoted in mental health nursing. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 10, 448–456.
2. Jormfeldt, H., Svedberg, P., & Arvidsson, B. (2003). Nurses' conceptions of how health processes are promoted in mental health nursing. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 10, 608-615.
3. Svedberg, P., Arvidsson, B., Svensson, B. & Hansson, L. (2008). Psychometric characteristics of a self-report questionnaire (HPIQ) focusing on health promotion interventions in mental health services. *International Journal of Mental Health Nursing* , 17, 171–179.
4. Svedberg, P., Svensson, B., Arvidsson, B. & Hansson, L. (2007). The construct validity of a self report questionnaire focusing on health promotion interventions in mental health nursing. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 14, 566-572.

## **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СЕСТРИНСКОГО ДЕЛА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*Ланик С.В.*

*Профессор, д.м.н., декан факультета высшего сестринского  
образования, зав. кафедрой теории и практики сестринского дела  
Тюменской медицинской академии,  
Тюмень, Россия*

---



Новейшая история сестринского дела в России насчитывает всего 15 лет — для серьезных преобразований не такой уж большой срок. Однако сделано за это время немало. В настоящее время сестринское дело можно отнести к отрасли со своим направлением, целями и задачами. Они включают в себя разработку научных подходов к развитию и совершенствованию сестринского дела, обоснованных норм, критериев и стандартов сестринской практики, новых форм организации и методов работы сестринского персонала; апробацию эффективности экспериментальных моделей сестринской практики и т. д.

Заметные изменения в организации сестринского дела в Российской Федерации начали происходить с 1993 года, когда была принята концепция философии сестринского дела. В 1994 году создана Ассоциация медицинских сестер России, принимающая участие в работе Международного Совета медицинских сестер. Сегодня она объединяет 120 тыс. медицинских работников из 68 регионов. В мае 2005 года Российская Ассоциация медицинских сестер была принята в Международный Совет Медицинских Сестер. С этого момента Ассоциация принимает активное участие как в формировании глобальной, мировой политики в области сестринского дела, так и совместно с Европейским Форумом национальных сестринских и акушерских ассоциаций принимает и реализует стратегические планы политики здравоохранения в России.

К 1996 году окончательно сформировалась многоуровневая система подготовки высшего сестринского, среднего медицинского и фармацевтического образования, которая предполагает:

- **Начальный уровень подготовки** – медицинское училище- квалификация «Младшая медицинская сестра по уходу»
- **базовый (основной) уровень подготовки** — медицинское училище-квалификация «Медицинская сестра»;
- **повышенный (углубленный) уровень подготовки** — колледж- квалификация «Медицинская сестра с углубленной подготовкой»;
- **высшее медицинское образование по специальности «Сестринское дело»** — ВУЗ- квалификация «Менеджер»;
- **послевузовское образование** — интернатура по специальности «Управление сестринской деятельностью».



Рис.1. Многоуровневая система сестринского образования в России.

В 1997- году Российской Ассоциацией медицинских сестер принят Этический кодекс медицинских сестер России. Составляющие его содержание принципы и нормы конкретизируют нравственные ориентиры в профессиональной сестринской деятельности. 5 ноября 1997 года было принято постановление Правительства Российской Федерации № 1387 "О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации", в котором предусмотрено осуществление реформы, направленной на повышение качества, доступности и экономической эффективности медицинской помощи населению в условиях формирования рыночных отношений. Медицинским сестрам отводится одна из ведущих ролей в решении задач медико-социальной помощи населению и повышении качества и эффективности медицинских услуг, оказываемых сестринским персоналом в ЛПУ. 31 декабря того же года Министерством здравоохранения Российской Федерации принимается приказ № 390 "О мерах по улучшению сестринского дела в Российской Федерации". 10 июня 1998 года Ассоциацией медицинских сестер России принят "Стандарт практической деятельности медицинской сестры". На новый качественный уровень сестринское дело в России поднялось в связи с принятием 9 января 2001 г.

приказа Минздрава РФ № 4 "Об отраслевой Программе развития сестринского дела в Российской Федерации".

Отраслевая программа определила ряд задач по реформированию сестринского дела:

- ☐ совершенствование нормативной правовой, организационно-методической и материально-технической базы для реформирования сестринского дела;
- ☐ совершенствование системы подготовки, повышения квалификации и использования сестринских кадров;
- ☐ содействие созданию условий для развития и совершенствования сестринского дела;
- ☐ совершенствование системы управления сестринской деятельностью;
- ☐ развитие новых организационных форм и технологий сестринской деятельности;
- ☐ повышение эффективности использования кадровых и финансовых ресурсов в здравоохранении;
- ☐ обеспечение качества сестринской деятельности;
- ☐ обеспечение развития научных исследований в сестринском деле;
- ☐ повышение профессионального и социального статуса сестринского персонала;
- ☐ обеспечение социальной защищенности сестринского персонала;
- ☐ содействие развитию профессиональных сестринских ассоциаций и привлечение их к реформированию сестринского дела.

Объектом Программы является **сестринское дело — важнейшая составная часть системы здравоохранения, располагающая значительными кадровыми ресурсами и реальными потенциальными возможностями для удовлетворения потребностей населения в доступной, приемлемой медицинской помощи.**

Как показывает мировая практика, рациональное использование сестринских кадров ведет к значительному улучшению качества, доступности и экономичности медицинской помощи, эффективному использованию ресурсов в здравоохранении, больше внимания уделяется профилактике заболеваний и укреплению здоровья населения, так как сестринской практике присущи доступность, разноплановость деятельности, ориентированность на отдельного пациента, семью и общественные группы.

1 сентября 2001 г введен в действие отраслевой стандарт "Система стандартизации в здравоохранении», который позволил начать деятельность по разработке стандартов профессиональной деятельности медицинских сестер, а именно технологий простых медицинских услуг

В июне — августе 2002 года приказами Минздрава РФ № 209 и № 337 были утверждены специальности "Сестринское дело" и "Управление сестринской деятельностью". 13 сентября принимается положение "О специалисте по управлению сестринской деятельностью".

20—21 октября 2004 г. в Москве в Российской академии государственной службы при Президенте РФ прошел II Всероссийский съезд средних медицинских работников "Развитие сестринского дела в условиях реформирования здравоохранения". Основной задачей II Всероссийского съезда средних медработников являлось формирование конструктивных предложений по развитию сестринского дела, определению места и роли среднего медицинского персонала в реформировании российского здравоохранения.

Перед участниками съезда стояла серьезная задача: оценить те действия по реформе сестринского дела, которые были предприняты за последние годы, а также обсудить ряд важных документов, последующее принятие которых заложит основу законодательного регулирования сестринского дела. Основной задачей II Всероссийского съезда средних медработников являлось формирование конструктивных предложений по развитию сестринского дела, определению места и роли среднего медицинского персонала в реформировании российского здравоохранения. Дальнейшее развитие здравоохранения позволит сохранить лучшие традиции сестринского дела, определить и упрочить место сестринского персонала в практическом здравоохранении России, и в частности в нашем регионе.

Факультет высшего сестринского образования Тюменской медицинской академии был открыт одним из первых в 1996 году и готовит специалистов по очной и заочной формам обучения. В соответствии с Государственным образовательным стандартом по специальности студенты-менеджеры наряду с профессиональными, естественно-научными, социально-экономическими дисциплинами изучают такие административно управленческие дисциплины, как общественное здоровье и здравоохранение, экономику здравоохранения, менеджмент и лидерство, маркетинг в здравоохранении, медицинское и фармацевтическое товароведение и психолого-педагогические – социальную, медицинскую, педагогическую и возрастную психологии, психологию управления, педагогику с методикой преподавания.

Согласно приказу Министерства здравоохранения №267 от 16.08.2002 «О внесении дополнений в приказ Минздрава России от 27.08.99 №337 «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» специалисты – менеджеры с высшим медицинским образованием могут работать:

#### **I. Руководителями учреждений:**

Директор (заведующий, начальник) дома(больницы) сестринского ухода, хосписа, молочной кухни

Заместитель главного врача (директора, заведующего, начальника) по работе с сестринским персоналом

Главная медицинская сестра (фельдшер, акушерка )

#### **II. Руководителями структурных подразделений**

Заведующий (начальник) отделения сестринского ухода, медико-социальной помощи

Заведующий организационно-методическим отделом (кабинетом)

Заведующий отделом (кабинетом) медицинской статистики

Руководители и специалисты центров профилактики, центров по гипертонической болезни, специализированных школ (астма-школ, диабета и др.), действующих на функциональной основе

### **III. Специалистами**

Специалисты центров (отделений) общей врачебной практики

Менеджер по внебюджетной деятельности

На подготовку данных специалистов у ТюмГМА имеется лицензия Федеральной службы в сфере образования и науки от 04.05.2005 г регистрационный №4780 (серия А № 164881) и свидетельство о государственной аккредитации от 24.06.2005 г регистрационный №1950 (В №000520) на обучение студентов по специальности 060109 «Сестринское дело» на базе среднего профессионального образования в рамках предельного контингента обучающихся, установленного в приложении к лицензии.

С 2000 г. факультет высшего сестринского образования Тюменской медицинской академии сотрудничает с крупнейшим учебным заведением Канады колледжем имени Грента МакЮена (Эдмонтон, Альберта) в рамках российско-канадского образовательного проекта в области здравоохранения (HELP) и российско-канадского проекта «Сестринские инициативы-РОКСИ» (CRIN), осуществляемых при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Канадского агентства международного развития (CIDA).

За 2000-2004 гг. осуществлено обучение по программам повышения квалификации медсестер и прикладного бакалавриата в социальной сфере более тысячи студентов и практикующих специалистов, 32 преподавателя прошли стажировку в Канаде. В рамках проекта впервые были выпущены учебники для системы многоуровневого сестринского образования: «Теория и практика сестринского дела в контексте здоровья взрослого человека», «Контекстное обучение в сестринском деле», «Менеджмент и лидерство в сестринском деле» и др., имеющие гриф УМО и согласно распоряжения МЗ РФ распространенные во все вузы и средние медицинские учебные заведения.

Через систему многоуровневой подготовки проект HELP оказал влияние на 32-тысячное медсестринское сообщество Тюменского региона и распространился в другие регионы путем привлечения организаций-наблюдателей, Ассоциации медицинских сестер России и региональных медсестринских ассоциаций, а также профессиональных публикаций и заложил основу для успешной реализации проекта РОКСИ на федеральном уровне

Стратегической задачей проекта РОКСИ является разработка системных регуляторов, направленных на обеспечение качества медицинской и сестринской помощи, являющегося одним из факторов улучшения показателей здоровья населения России и отвечающего приоритетам национального проекта «Здоровье».

В рамках проекта «Российско-канадская сестринская инициатива» (РОКСИ) при поддержке Канадского агентства международного развития тиражом 5000 экз. издано



учебное пособие «Теория и практика сестринского дела в двух томах», построенное на принципах модульно-компетентностного подхода.



Рис 2. Учебник «Теория и практика сестринского дела в 2-х томах

Разработаны программы профилактики наиболее значимых хронических заболеваний. Согласно распоряжения Министерства здравоохранения и социального развития № 1475-ВС от 29.03.2006 ТюмГМА и ЛПУ региона приняли участие в разработке, апробации и мониторинге 57 технологий простых медицинских услуг.

Российско-канадское сотрудничество отвечает системным запросам по обеспечению эффективного здравоохранения, являющегося жизненно необходимым компонентом социальной инфраструктуры России. Ключевыми факторами успешной реализации российско-канадских проектов являются:

- Совместное лидерство, партнерские отношения
- Интегрированное взаимодействие властных структур, общественных организаций, образования, практического здравоохранения
- Внедрение результатов в практику образования и здравоохранения
- Открытая коммуникация и обмен информацией
- Эффективное планирование и учет рисков
- Коррекция программ в ответ на потребности (новые потребности в сфере разработки новых образовательных стандартов и подготовки экспертов сестринского дела)

Данные Российско-канадские проекты поддержаны законодательными и властными структурами всех уровней: Министерством здравоохранения и социального развития РФ, региональными органами власти и управления здравоохранением, а также Российской и региональными медсестринскими ассоциациями.

В дальнейшем перспективными направлениями деятельности ТюмГМА в области международного сотрудничества являются:

- Развитие ТюмГМА как многоуровневой образовательной системы
- Приведение образовательной деятельности вуза в соответствие критериям ENQA и Болонского соглашения

- Создание Учебно-методического Центра интеллектуально-информационной поддержки сестринского дела в реабилитологии и профилактике
- Разработка федеральных государственных образовательных стандартов с использованием международного опыта организации сестринского дела.

ТюмГМА является одним из основных разработчиков нового федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 060109-сестринское дело, в основу которого положен компетентностный подход. Компетенции и результаты образования рассматриваются как главные целевые установки в реализации государственных образовательных стандартов третьего поколения, как основные характеристики модели выпускника.

14-16 декабря 2008 г в Санкт-Петербурге состоится III Всероссийском съезде средних медицинских работников. Предстоящий съезд будет проходить под девизом «Будущее профессии создадим вместе: образование, профессионализм, качество». Объединение знаний и усилий, обмен прогрессивным опытом - сегодня чрезвычайно важны для выработки решений по наиболее актуальным для дальнейшего развития отрасли вопросам, среди которых образовательные стандарты нового поколения, профессиональные стандарты сестринской практики, накопительная система повышения квалификации и многие другие.

Комплексный характер вопросов, стоящих на повестке дня съезда требует широкого обсуждения, участие в котором смогли бы принять все заинтересованные стороны. Поэтому предполагается, что участниками съезда станут не менее 2500 человек - специалистов отрасли, лидеров общественных организаций медицинских сестер, руководителей региональных органов управления здравоохранением и лечебных учреждений, деканов факультетов высшего сестринского образования, директоров и преподавателей медицинских училищ и колледжей.

---

Sponsored by Canadian International Development Agency (CIDA) Canada-Russia Initiative in Nursing (CRIN) will assist Russian Ministry of Health & Social Development (MoHSD) and Russian Nurses Association (RNA) in establishing systemic regulatory networks to provide for improved nursing care and enhanced role of nurses as key elements of the country's health care restructuring strategy aimed at effective use of resources and more pronounced shift to primary health.

CRIN affects the nursing community of the entire country by introducing new national educational standards based on professional competencies and modular principle of curriculum development, standardized clinical procedures and organizational models as critical components of quality assurance. It also introduces new standards and models in such areas as professional development (cumulative credit system of professional development), health promotion, family nursing, palliative and geriatric nursing.

CRIN is effectively building on infrastructures established by key Russian proponents (MoHSD and RNA) at the federal and regional levels to ensure successful implementation of the project objectives, countrywide reach and long-term sustainability of results.

**ИНОВАЦИЯ «E-VESELĪBA LATVIJĀ» В СИСТЕМЕ СБОРА,  
УЧЕТА, ХРАНЕНИЯ И ОПЕРАТИВНОГО ОБМЕНА  
МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ. НАЧАЛО  
ЭЛЕКТРОНИЗАЦИИ СЕСТРИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ**

*Елена Саргсян  
врач, магистр педагогических наук  
Александра Гневашева  
медицинская сестра*

---



В Латвийской системе здравоохранения ежедневно обрабатывается и хранится громадный объём информации. Некоторые из этих документов, в соответствии с законодательством Латвии, должны храниться десятилетия. В настоящее время назрел вопрос о том, как долго нынешняя система хранения документации сможет служить потребностям 21-го столетия обрабатывать огромные информационные потоки?!

**Что такое «E-veselība»?**

Под названием «E-veselība» подразумевают использование информационных и коммуникационных технологий для обработки, хранения, обмена и использования в электронном виде медицинской информации. Многие инициативы «E-veselība» действуют уже сейчас. Например, врачи используют программатуру для сохранения медицинских данных, радиологи дистанционно проверяют исследования в электронном виде, получая рентгеновские снимки, компьютерные томограммы и отсылая назад радиологическое заключение (телерадиология).

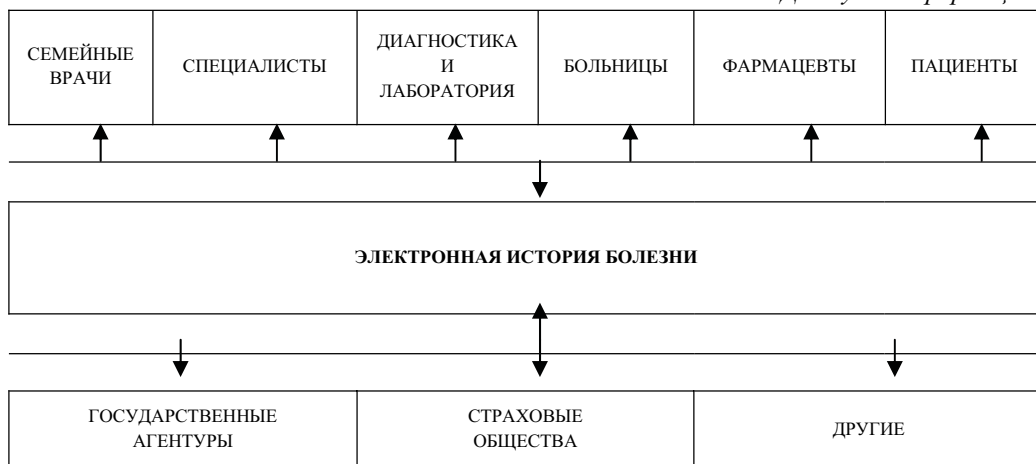
Министерство здравоохранения реализует мероприятия, которые обеспечивают связь информационных систем и обмен информацией среди отдельных лечебных учреждений, используя единые стандарты и централизацию информационных систем, а также обеспечивает доступность информации пациентам.

## Проекта «E-veselība» цели и задачи

**Цель проекта-** обеспечить оперативный обмен медицинской информацией среди реальных и потенциальных пациентов, профессионалов здравоохранения, а также среди политических деятелей, используя возможности современных информационных технологий, тем самым улучшая эффективность оказываемых пациентам медицинских услуг (см. схему №1).

Главное приобретение – данные о пациенте собраны воедино и врач может их получить незамедлительно.

Схема №1. Доступ к информации



Это цифровой поток информации, в который человек не вмешивается, вместе с тем обеспечено качество информации. При использовании цифровых баз информации происходит более оперативная коммуникация различных специалистов здравоохранения в отношении каждого пациента.

Необходимо повышать информированность пациента о состоянии его здоровья, тем самым побуждая пациента профилактически заботиться о своем здоровье, а также эффективно уменьшать время, которое нужно тратить, ожидая в очереди к специалисту или чтобы получить результаты обследования. Быстрая и легкая доступность медицинских сведений для пациента облегчает проведение профилактических мероприятий, своевременное обнаружение болезни, помогает принять решение в неотложных ситуациях. Используя телемедицину, можно обеспечить доступность консультаций высококвалифицированных специалистов в самых различных регионах.

«E-veselība» дает возможность резервировать в электронном виде посещение конкретного специалиста здравоохранения в приемлемое время, получить рецепт в электронном виде и информацию о выписанном медикаменте, а также получить другие услуги.

Министерство здравоохранения рекомендует информационные системы проекта «E-veselība» создавать так, чтобы содержащаяся в них информация была экспортируема и

могла храниться в структурированном виде. Конечно, нельзя забывать о вопросах защиты персональных сведений. Нормативные акты Латвийской Республики допускают возможность хранения медицинской и учетной документации в лечебных учреждениях только в электронном формате. При введении системы «E-veselība» в лечебном учреждении будут определены и предусмотрены ограничения информационного доступа, а также будет обеспечен контроль обработки информации. У самого пациента в любое время будет возможность контролировать, кто и зачем обработал медицинскую информацию о нем, а также ограничить доступ к ней. Таким образом, контроль за использованием персональных медицинских сведений несравненно возрастет.

### **Проекта «E-veselība» актуальности**

В октябре 2007 года Государственная агентство статистики здоровья и медицинских технологий (VSMTVA) начала разработку систем «E-veselība». Приоритетно были определены и разработаны требования к стандарту обмена информацией, а также введены пилотуслуги «Мой домашний врач», «Данные о моих несовершеннолетних детях», «Мои данные в Государственной Агентуре облигатного страхования здоровья (VOAVA)», данные о больных сахарным диабетом, которые копируются и хранятся в информационных системах VSMTVA и VOAVA.

В июне 2008 года рабочая группа проекта «E-veselība» утвердила информационные системы электронных карт здоровья, интеграционные платформы и основные направления создания единой информационной системы неотложной медицинской помощи и службы медицины катастроф.

24 сентября комитет кабинета министров поддержал план внедрения основных установок «E-veselība Latvijā» с 2008 по 2013 год, который определил этапы улучшения эффективности оказания медицинских услуг населению. Внедряя этот план, Министерство Здравоохранения надеется достичь того, чтобы у каждого члена общества – потенциального или реального пациента – как и у медиков, оказывающих услуги пациенту соответственно финансовым и техническим возможностям, была бы возможность оперативно получить понятную, качественную и достоверную информацию о его (пациента) состоянии здоровья – полную электронную историю болезни и электронную карту здоровья, а также информацию о доступных методах лечения и услугах здравоохранения в Латвии и за рубежом.

Планируется обеспечить каждому члену общества и специалисту здравоохранения, а также специалистам промежуточного звена оказания медицинских услуг доступность различных электронных услуг – электронный рецепт аптек, электронное резервирование посещения специалиста, электронизация потоков медицинской деятельности, а также электронизация обмена данных со страховыми компаниями и др.

Предполагается обеспечить поддержку специалистом здравоохранения в принятии клинических решений, оперативно связываясь с коллегами, в свою очередь, больницам, амбулаторным учреждениям здравоохранения, практикам семейных врачей, аптекам и учреждениям неотложной медицинской помощи планируется гарантировать доступ к

единой коммуникационной сети здравоохранения. Вместе с тем предполагается создать информационные системы, в которых будет копиться и храниться медицинская информация, например, электронные карты здоровья пациентов, фармацевтические регистры, статистическая информация, причем эти системы будут открытыми, что дает возможность электронного обмена информацией между ними.

Будут открыты как информационные системы медицинских учреждений, так и системы, в которых хранится специфическая медицинская информация, чтобы было возможно получить информацию в различных ракурсах и в необходимой степени детализации для формирования политики здравоохранения. Основываясь на этой информации, будет возможно также оценивание эффективности труда учреждений здравоохранения и их сравнение. При реализации упомянутых планов предполагается, что контактное время, затраченное пациентом в лечебных учреждениях, снизится на 5%, время от записи пациента до получения услуги снизится на 10%, время, необходимое для заполнения медицинской документации и получения необходимой информации сократится на 10%, а время, необходимое врачу, чтобы получить информацию о предыдущем лечении пациента снизится на 30%.

Вместе с тем Министерство Здравоохранения надеется, что время администрирования медицинских учреждений сократится на 10%, скорость оперативного оповещения, вмешательство специалистов – медиков в чрезвычайных ситуациях возрастет на 30%, идентификация и предотвращение неоправданных расходов возрастет на 10%, объем доступной обществу информации об укреплении здоровья увеличится на 5%, качество информации и стоимость возможности ее получения для планирования эффективных инвестиций возрастет на 10%, а информированность жителей об организации медицинской помощи увеличится на 15%.

Для осуществления проекта планируется использовать дотации бюджета, при этом есть возможность привлечь частных инвесторов, структуральные фонды ЕС, средства самих медицинских учреждений, займы, дары и другие финансовые источники.

### **Общие цели и ожидаемые результаты проекта «E-veselība»**

1. Улучшить состояние здоровья, способствуя желанию и возможностям индивида контролировать свое здоровье (обеспечивая индивиду доступ к информации о состоянии его здоровья), а также принять самый эффективный путь для укрепления здоровья (увеличивая доступность информации о мероприятиях по укреплению здоровья, популяризуя в обществе здоровый образ жизни).

**Результат:** каждому индивиду доступна медицинская информация о нем в электронном виде:

- у пациентов есть возможность получить понятную для них информацию о поставленном ему диагнозе и доступных методах лечения в Латвии и за рубежом, а также возможность получить любую доступную медицинскую услугу;
- каждому члену общества доступна информация о его здоровье, здоровом образе жизни и о потенциальных рисках для здоровья.

2. Поднимать эффективность медицинского обслуживания населения, обеспечивая специалистам здравоохранения быстрый доступ к необходимой медицинской информации о пациенте.

**Результат:**

- медицинским работникам, использующим различные связи, доступны сведения о состоянии здоровья пациента – полная электронная история болезни и электронная карта здоровья пациента (Electronical Health Record);
  - медицинская документация пациента хранится, обрабатывается и используется в электронном виде;
  - информационные системы медицинских учреждений открыты, что позволяет обмениваться информацией между этими системами.
3. Используя достижения телемедицины, обеспечить доступность в регионах консультаций высококвалифицированных специалистов.

**Результат:** работникам здравоохранения доступна поддержка в принятии клинических решений, оперативно связываясь с коллегами.

4. Обеспечить возможность определение, планирование, внедрение и контроль политики здравоохранения основывать на качественной объективной информации.

**Результат:** как информационные системы учреждений здравоохранения, так и информационные системы, в которых собрана специфическая информация (например, электронные карты здоровья пациентов, фармацевтические рецепты, статистическая информация) открыты, что дает возможность эффективно на основе объективной информации координировать политику здравоохранения, а также давать оценку и сравнительную характеристику эффективности деятельности медицинских учреждений.

5. Обеспечить достоверность и защиту медицинской информации.

**Результат:**

- как пациенты, так и медицинские работники уверены в качестве сведений о состоянии здоровья пациента;
- электронные истории болезни и карты здоровья пациента соответствуют Латвийскому законодательству;
- электронные истории болезни являются первоисточниками информации;
- порядок, в котором обеспечивается доступ к упомянутым данным, строго соответствует нормативным актам и контролируется, чтобы обеспечить максимальную защиту сенситивных данных пациента.

## **Предлагаемые инициативы**

1. Введение информационных систем учреждений здравоохранения (а также электронных историй болезни).
2. Введение электронных карт здоровья (Electronical Health Record).
3. Развитие телемедицины.
4. Стандартизация и электронизация процесса получения пациентом медицинских услуг – введение цепочек получения услуг.
5. Улучшение учета информации (медицинская статистика, учет употребления лекарств).
6. Создание централизованного портала здравоохранения.

## **Первые шаги по переводу медицинской документации в электронный формат**

1. Рижская больница травматологии и ортопедии в сотрудничестве с норвежской фирмой «AS Hospital Organiser» весной 2007 года начала осуществлять проект «Perio». Сущность проекта – по возможности больше медицинской информации о пациентах регистрировать в электронном виде.

Главная задача больницы – обеспечить качественный и скоординированный процесс диагностики заболеваний, лечения и ухода за пациентом. Работая в этой программе, можно не печатать документы, облегчая работу персонала, а также анализировать электронные данные.

### Преимущества электронной регистрации данных:

- непрерывное получение максимума информации о здоровье пациента;
- возможность в кратчайшие сроки найти сведения о пациенте;
- возможность определить настоящие и потенциальные проблемы;
- планирование ухода за пациентом;
- своевременное напоминание о проводимых манипуляциях (например, смена катетера) ;
- нет необходимости писать, нужно только отмечать необходимые параметры в электронном формате;
- нет необходимости многократно переписывать одни и те же данные (фамилия, имя пациента и т.д.);
- есть возможность анализировать собранные данные о пациенте, оценить, планировать, эффективно организовывать и координировать командную работу по уходу за пациентом;
- создание отчетов и обеспечение внутреннего контроля качества работы медицинских работников.



Медицинский персонал больницы повседневно начал работать с проектом «Perio» с апреля 2008 года. Эта программа обеспечила обратную связь, которая помогает всем медицинским работникам, делая прозрачным процесс лечения и ухода за пациентом. Ближайшая задача проекта определена как полный переход на электронную документацию в ежедневной работе медицинского персонала.

2. С 2007 года специалисты многих лечебных учреждений Латвии (в Лудзе, Мадоне, Цесисе, Риге) уже активно используют программу Центра медицинских информационных технологий Meditec программу „Ārsta birojs”.

Хранение информации в электронном виде и применение программы „Ārsta birojs” дает очень много возможностей для удобной обработки и использования информации в повседневной работе различных медицинских работников.

Программа „Ārsta birojs” постоянно улучшается и обновляется. Ежемесячно клиентам предлагаются какие-либо новшества. И в тот момент, когда в каком-либо вопросе меняется законодательство, изменения незамедлительно вводятся в программу, чтобы она соответствовала всем требованиям.

Когда полностью будет введена в обращение система «E-veselība», врач или медицинская сестра, использующие программу „Ārsta birojs”, сможет использовать свою базу данных и карты здоровья своих пациентов интегрировать в большую новую государственную систему.

### **E-veselība в Европе и Латвии**

Европейская комиссия 25 апреля 2008 года опубликовано исследование в масштабе Европы об электронных услугах в области здравоохранения («E-veselība»), которое свидетельствует, что 87% семейных врачей Европы используют компьютеры и у 48% есть подключение к всемирной сети интернета. Европейские врачи достаточно часто хранят и отправляют в электронном виде данные о пациентах, например, результаты лабораторных исследований.

57% врачей (в 2002 году – 17%) сейчас в электронном виде пересылают или получают данные пациентов и 46% из вышеупомянутых врачей (в 2002 году – 11%) получают результаты лабораторных анализов в электронном виде. Примерно 70% врачей Европы используют интернет и 66% используют компьютер для консультаций. Развитие «E-veselība» улучшило здравоохранение в Европе, так как администрирование стало эффективнее, а пациентам больше не нужно так долго ждать. В докладе также освещается, в каких областях медицинский персонал мог бы целесообразнее использовать информационные технологии (ИТ), чтобы предложить такие услуги, как дистанционное наблюдение, электронное выписывание рецептов и пограничные медицинские услуги.

В рамках внедрения проекта «E-veselība Latvijā» Министерство здравоохранения и находящиеся в его подчинении учреждения продолжают разработку основных направлений информационных систем и стандарта обмена медицинской информацией.

## ***Литература:***

1. Правила Кабинета Министров Nr. 576 „Noteikumi par darbības programmas „Infrastruktūra un pakalpojumi”, 2008 год.
  2. Правила Кабинета Министров Nr. 642 „Neatliekamās medicīnas palīdzības attīstība”, 2008 год.
  3. „E-veselības projekts Latvijā”, 2008 год.
  4. Основные направления создания информационной системы электронной карты здоровья, 2008 год.
  5. Журнал “Latvijas Ārsts” Nr. 5, 2008 год, стр. 18.
  6. Журнал “Medicīna” Nr. 3, 2007 год, стр. 34-36.
- 

### **Innovation E-Health in Latvia – the system of collecting, registration, stocking and quick exchange of medical information. The beginning of nurse’s e-documentation.**

In Latvian health care system the big volume of information is worked up every day and kept. Some of these documents in accordance to Latvian legislation must be kept for many years. The question on the document keeping is very actual now.

#### **What is E-Health?**

It is the usage of informative and communicative technologies for collecting, keeping, exchange and usage of medical nurse’s information. Many initiatives of E-Health are working already now. For example, doctors use programming for keeping medical data, radiologists check the results of examination in electronic way getting X-rays pictures, computer tomogrammes and sending back radiological conclusion.

#### **The Aim and Tasks of the Project „E-Health”.**

The aim of the project is to supply the exchange of medical information among real and potential patients, professionals of health care, politicians using the possibilities of modern informative technologies thus bettering the efficiency of services getting by patients (see table No.1).

The most important task is to collect data about a patient in one place and to supply a doctor by it immediately.

#### **The Actualities of the Project „E-Health”.**

In October, 2007 the state Agency of health statistics and medical technologies started to work on the systems „E-Health”.

On 24 of September committee of ministers chamber supported the plan of introducing the main ideas of ‘E-Health’ in Latvia from 2008 till 2013. The plan determined the stages of

improving efficiency of performing medical services to patients. Implementing this plan Health Care Ministry hopes to achieve the possibility of quick getting clear, understandable, real and good information about the state of health of a patient – the full health card and electronic health card and the information about possible treatment and services of health care in Latvia and abroad.

It is planned to use dotations of budget to implement the project and there are real possibilities to involve private investors, structural funds of the EU, the finances of medical institutions, loans, donations and other financial sources.

#### Offered Initiatives

1. Introducing informative systems of medical institutions (electronical health cards as well).
2. Introducing electronical health records.
3. Development of telemedicine.
4. Standardization and electronization of the process of getting medical services by a patient.
5. Development of registration of information (medical statistics, registration of used medicine).
6. Creation of centralized portal of health care.

#### The First Steps of Medical Documentation In Electronical Format

Riga's hospital of trauma and orthopedics in co-laboration with the Norwegian firm „AS Hospital Organizer” in spring, 2007 started implementation of the project „Perio”. The project is to register information about patients in e-format.

#### E-Health in Europe and Latvia.

The European commission on 25 April, 2008 published the results of European research on electronical services in health care (E-Health) which witnesses that 87% of family doctors in Europe use computers and 48% have Internet access. European doctors keep and send information on patients in electronical format, for example, the results of laboratory research.

The development of „E-Health” improved health care in Europe as administration became more efficient and patients don't have to wait long. In the frames of introduction of 'E-Health in Latvia' the Ministry of health care and its subordinated institutions continue to work out informative systems and standards of exchange of medical information.

# МЕДСЕСТРЫ В БОЛГАРИИ ЯВЛЯЮТСЯ СОСТАВНОЙ ЧАСТЬЮ СОВРЕМЕННОГО ЕВРОПЕЙСКОГО СООБЩЕСТВА МЕДСЕСТЕР

*Тончева Соня Колева*

*Доцент, Председатель Национального совета по качеству (НСК) при  
БАПЗГ, Республика Болгария, Медицинский университет имени проф.  
д-ра П. Стоянова – Варна, Факультет общественного здоровья (ФОЗ)*

---



**Резюме:** Представлен анализ основных документов ВОЗ и директив ЕС, относящихся к развитию современного сестринского дела и освещены проблемы, которые стоят перед медсестрами Болгарии. Особое внимание уделяется необходимости сертификации, как важного условия для свободного передвижения людей (медицинских работников) в рамках Европейского сообщества (ЕС). Приводятся данные из реестра Болгарской ассоциации профессионалов в сфере здравоохранения (БАПЗГ) о процессе сертификации и деятельности Национального совета по качеству. Акцентируется необходимость профессионализации медицинских сестер в Болгарии, что будет способствовать признанию автономности этой части медицинского персонала и уточнению места и роли медсестры в медицинской команде...

**Ключевые слова:** медико-санитарная помощь, медсестра, сертификация, профессионализм

В ходе коренных перемен, происходящих в сфере здравоохранения, как во всем мире, так и в Болгарии, профессия медсестры требует нового профессионального профиля, новых профессиональных приоритетов, а также стремится к их законодательному урегулированию. Факторов, определяющих развитие профессии медсестры, в основном три: **профессионализм, требования общества к качеству обслуживания, расширение законодательной базы / поддержка здравоохранения.**

Профессия современной медсестры находится в постоянном развитии и приобретает **новую философию**, что можно практически доказать лишь путем приближения к академической теории, как и повышением вклада профессионалов в улучшение здоровья каждой подверженной лечению личности.

Проблемы, с которыми сталкиваются медсестры и акушерки в странах ЕС многоаспектны и связаны с выработкой умений в области: планирования, осуществления индивидуального ухода (автономия); участия в процессе принятия решений; применения холистического подхода при оказании медицинской помощи; удовлетворения непосредственных потребностей человека; мониторинга в процессе лечения.

Конечно, проблем много, но самыми важными для профессионалов в области здравоохранения являются:

**Профессионализация** - приобретение современных умений путем специализации и непрерывного обучения для работы в конкретных областях медицинской помощи.

**Уточнение роли и места** медсестры, акушерки и другого медперсонала в медицинской команде.

Ведущую роль для решения сложных проблем, стоящих перед медицинскими сестрами в Болгарии имеют установленные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) миссии и функции **современной медицинской сестры**: *«Задача медицинской сестры перед обществом состоит в оказании квалифицированной медицинской помощи, семьям и группам для достижения и развития их собственного физического, интеллектуального и социального потенциала, и поддержания его на надлежащем уровне в сложных условиях, в которых они живут, учатся и работают».*

Сестринская работа включает:

*Планирование и оказание помощи во время заболевания и реабилитации;*

*Анализ физического, психического и социального аспектов жизни, оказывающих влияние на здоровье, болезнь, инвалидность и смерть;*

*Контроль за деятельностью;*

*Самооценка результатов.*

Сообщество медсестер в Болгарии стремится как можно лучше осуществлять указанные в **ВОЗ основные функции медицинской сестры (Рис.1):**



Рис. 1. Основные функции медсестры (ВОЗ)

**Стратегия “ЗДОРОВЬЕ 21”** по политике здравоохранения в европейском регионе, обращает особое внимание на ключевую роль медсестер и тот вклад, который они должны внести в качестве членов междисциплинарной команды.

В ряде международных документов акцентируются обязанности медсестры в сфере профилактики, оказания помощи и лечения. На передний план выводится ответственность за качество медицинского обслуживания.

На современном этапе, являясь членом междисциплинарной команды или выполняя самостоятельно мероприятия, связанные с обеспечением ухода за больными, или принимая участие в профилактических или промотивных видах деятельности, медицинская сестра несет все большую ответственность за собственные действия, направленные на больных и здоровых людей, независимо от того дети они или взрослые, отдельные люди, группы населения или семьи. На современном этапе являясь членом медицинского персонала, медсестра несет большую ответственность за собственные действия при принятии решений, вне зависимости от предоставления профессиональной помощи той или иной социальной группе.

Медицинская сестра осуществляет специфические виды деятельности, уникальные по своему характеру. По мнению **Вирджинии Хендерсон** («Основные принципы забот медсестер») „Уникальная функция медсестры состоит в том, чтобы оказать помощь индивидууму в осуществлении таких видов деятельности, которые способствуют сохранению здоровья или его восстановлению (или спокойной смерти), и которые он сам бы выполнил, если бы имел необходимые для этого силу, желание или знания ...”.

В Болгарии медицинские сестры, акушерки и ассоциированные профессионалы в сфере здравоохранения располагают принятым в 2005 году Законом о профессиональной организации сословия. Существует Болгарская ассоциация профессионалов в сфере здравоохранения (БАПЗГ), в которой выбран Национальный совет по качеству (НСК). С 2008 года БПЗГ является равноправным членом Международного союза медицинских сестер (МСМС). За недолгий период своего существования, благодаря членам НСК, которые являются экспертом в области здравоохранения (преподаватели университетов, главные и старшие сестры, акушерки), а также представители других медицинских профессий (фельдшеры, рентген-лаборанты, социальные работники) и внешними консультантами организация осуществила крупномасштабные мероприятия. Разработаны документы, значимые и важные для практики, обучения и статуса медсестер:

- ✔ **Квалификационная характеристика**
- ✔ **Правила хорошей сестринской практики**
- ✔ **Правила о профессиональных видах деятельности, выполняемых медицинскими сестрами, акушерками и ассоциированными медицинскими специалистами**
- ✔ **Правила сертификации (профессиональная карта)**

Разработка документов произведена с учетом Директив ЕС (36/2005, 100/2006), Декларации министров здравоохранения, Мюнхен – 2000, документов ВОЗ и Международного *союза медицинских сестер* (МСМС), Стратегии для обучения медицинских сестер и акушерок, а также ряда болгарских нормативных документов (Закон о высшем образовании, ЕГТ к специалистам в сфере медицинского обслуживания, Закон о здоровье, Национальный рамковый договор и др.). Имея ввиду, что БАПЗГ очень молодая организация, а темпы адаптации к европейскому законодательству и хорошим европейским практикам чрезвычайно ускорены, упомянутые основные документы, уточняющие статус медицинских сестер, являются хорошей основой для работы экспертных комиссий при Министерстве здравоохранения (МЗ), где их следует утвердить.

Документом исключительной важности, по нашему мнению, являются „**ПРАВИЛА ХОРОШЕЙ ПРАКТИКИ МЕДСЕСТЕР**”, являющиеся пока что только проектом, ввиду того что их подписание со стороны Министра ЗО все еще предстоит.

С помощью Правил хорошей практики медсестер ясно очерчивается съвременная точка зрения, согласно которой медсестру не следует рассматривать как простую функцию назначений врача, что она может выполнять свою работу на основе собственной оценки ситуации, принимать решения в рамках своих профессиональных обязанностей, за которые может нести личную ответственность. Для проведения **автономных действий в сфере здравоохранения** современным медицинским медсестрам нужны:

- ✓ *Достаточный объем знаний и умений,*
- ✓ *Готовность брать на себя ответственность,*
- ✓ *Широкое влияние на обеспечение высококачественного, эффективного, непрерывного и общедоступного медицинского обслуживания;*
- ✓ *исключительная проницательность при восприятии альтернатив*
- ✓ *Навыки поиска инновационных методов в обеспечении ежедневного ухода;*
- ✓ *Знания о био-социальном подходе к пациенту, общности и семье;*
- ✓ *Способность применять научно-творческий подход к выполнению обязанностей;*
- ✓ *Мотивация для постоянного самосовершенствования;*

От медсестер сегодня ожидают критического мышления, участия в решении проблем, принятия адекватных решений при выборе подходящей альтернативы, формулирования четких целей и ясного предвидения, саморазвития и правильной ориентации других, управления перемен, развития мотивации, эффективной коммуникации с коллегами, с пациентом и его родственниками, четкой функции и принятия на себя ответственности в междисциплинарной группе при координации медико-санитарной, поддержания высокого уровня компетентности, профессионализма, контроля и оценки, организационной культуры и эффективного управления временем.

Чтобы медсестры и акушерки отвечали всем этим ожиданиям общества и профессиональной среды были предприняты меры, которые привели к значительным изменениям в ряде областей.

## БАЗОВОЕ ОБУЧЕНИЕ

1. Изменилась образовательная степень (АКГ) – уже не "специалист", а "бакалавр", в связи с чем подготовка кадров проходит на факультетах или в филиалах Высших школ.
2. Были введены новые единые государственные требования ПМС 248/2005, ДВ бр.95/2005
3. Был продлен срок обучения - 4 года, с минимальным объемом аудиторной нагрузки 4600 часов, причем половина из них в виде клинической учебной работы.

Все эти изменения направлены на создание медицинских работников нового типа, обладающих высоким уровнем профессиональной компетентности, респектабельной образованностью и сильной внутренней мотивацией.

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ НАДСТРАИВАЮЩИХСЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СТЕПЕНЕЙ

Существующие на данном этапе в Болгарии законы создают благоприятные условия, дающие возможность медсестрам и акушеркам приобретать дополнительно более высокие образовательные степени. Созданы возможности для университетского обучения в ОКС „магистр”, как и для разработки докторских диссертаций и приобретения научной и образовательной степени „доктор” с последующими возможностями для хабилитации (получения научного звания „доцент”), „доктор ..... наук” и выбора в „профессоры” (Рис. 2).

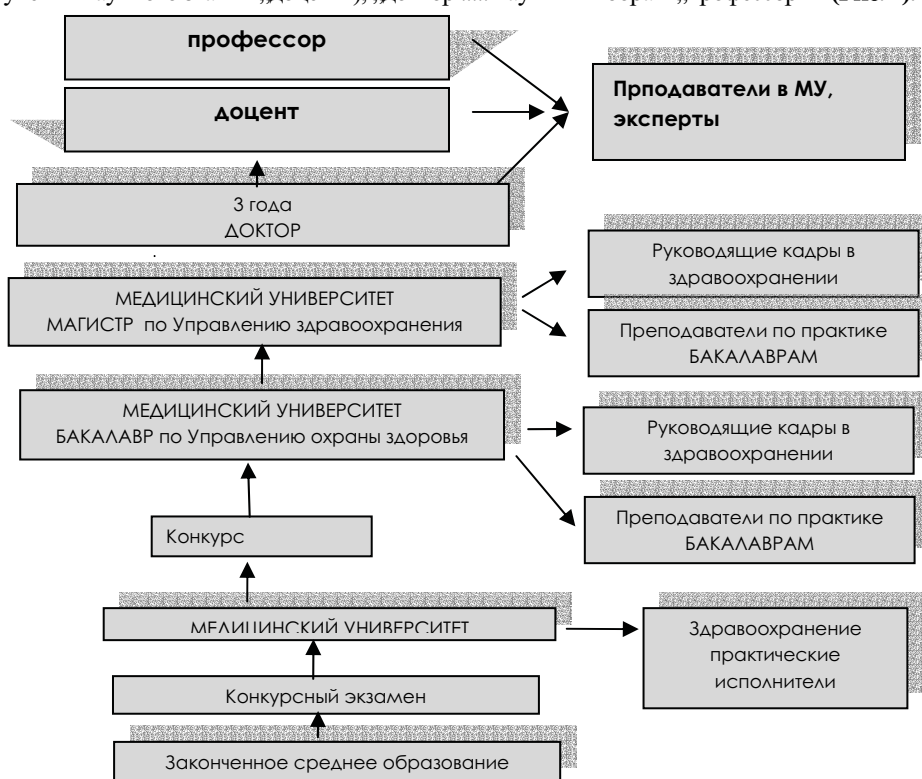


Рис. 2. Образовательные уровни, доступные для медсестер в Болгарии



Университетское образование медсестер создает возможность для приобретения новых компетенций. По нашему мнению, новые компетенции и умения направлены на:

- *Оценку здорового статуса и медико-санитарных потребностей пациента, семьи и общности, при учете их санитарной культуры;*
- *Планирование, инициирование и выполнение качественных непрерывных забот о здоровье, при учете потребностей;*
- *Владение коммуникативными техниками ведения разговора с целью педагогического и терапевтического воздействия на пациентов и профессионального общения с членами команды медиков;*
- *Участие в планировании и осуществлении промотивных и профилактических программ. Проведение медицинского обучения, направленного на повышение культуры здоровья*
- *Направленность на непрерывное обучение, профессиональное развитие и участие в научных исследованиях для инициирования изменений в практической деятельности медсестер.*

### Специализация медсестер

Приобретение специализации является новой для нашей страны возможностью, которая расширяет компетентность и улучшает профессиональную подготовку медицинских сестер для работы в более специализированных областях медицины. В стране уже есть медсестры и акушерки, получившие специальность. Оформление специализации осуществляется на основе Указа № 34/2006. Обучение длится год и заканчивается государственным экзаменом (Рис. 3).

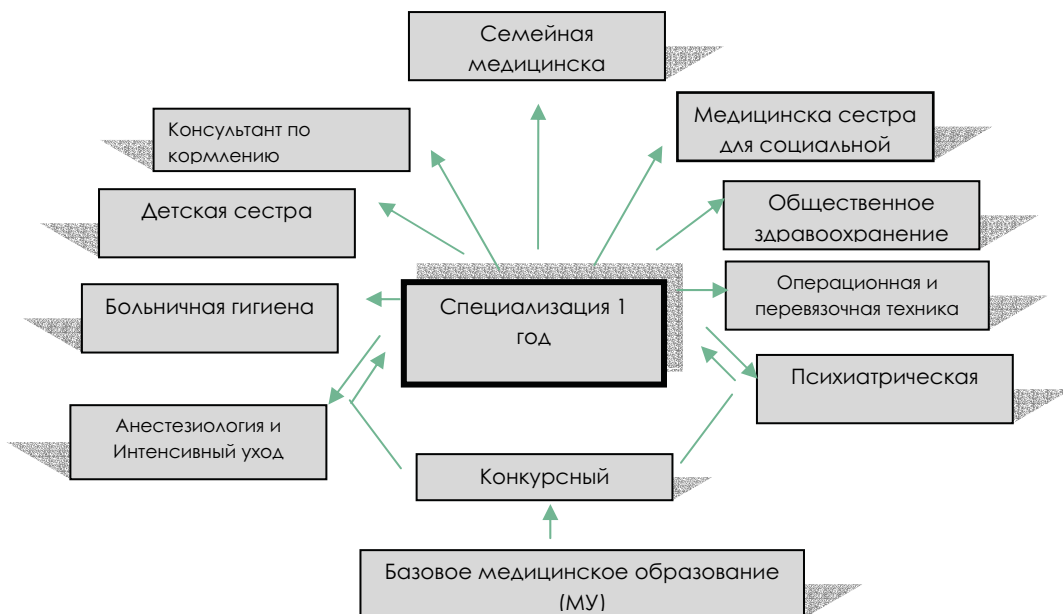


Рис. 3. Специализация медсестер в Болгарии

Приобретение специальности обеспечивает высокое качество медицинской помощи, уточняет роль медсестер и акушерок в медицинской группе и очерчивает автономную функцию профессионалов в этой сфере. Профессионализация в Болгарии является необходимым условием для того, чтобы общественность получила гарантированное качественное здравоохранение. В поддержку этого своего видения, приводим выработанные А. Flexner критерии, согласно которым профессия доказывает свой статус при наличии специализированных знаний, монополии, автономности, этического кодекса и признания в обществе.

**Сертификация в уходе Согласно Директиве 2005/36/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС - (07.09.2005): (32)** Введение европейского уровня профессиональных карт со стороны профессиональных союзов или организаций имеет потенциал облегчить мобильность специалистов. Эти профессиональные карты должны позволить осуществление наблюдения за профессиональным развитием специалистов в государствах – членах ЕС. Карты могут, конечно при полном соблюдении распоряжений, относящихся к защите персональных данных, содержать информацию относительно профессиональной квалификации, образования в университете или другом учебном заведении, приобретенной квалификации, профессиональной реализации, санкций, связанных с осуществлением профессиональной деятельности и информацию о компетентном органе”

В Болгарии сертификатом является профессиональная карта. **Сертификат удостоверяет право на профессиональную реализацию сообразно правилам хорошего медицинского ухода и гарантирует профессиональные умения профессионала.**

Процесс сертификации в Республике Болгария ведет свое начало с июня 2006 года. По данным Реестра БАПЗГ к настоящему моменту, выдано **10700 сертификатов**, при общем числе зарегистрированных 48000 профессионалов в сфере здравоохранения (в том числе около 30 000 медсестер). Большая часть сертификатов выдана медсестрам и акушеркам, так как БАПЗГ выполняет требования, предъявленные Болгарии при ее вступлении в ЕС. Сейчас проходит интенсивный процесс выдачи сертификатов, хотя для осуществления процедуры по сертифицированию предусмотрен Льготный период до 2009 года.

**Обучение, профессионализация, подготовка к требованиям современности, инновации в практике работы медсестер лишь часть усилий сословия доказать свою европейскую принадлежность, почувствовать себя частью современного сообщества медсестер.**

На базе проведенного научного исследования и собственного опыта можно сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Университетское образование предоставляет медсестрам возможности для обучения в бакалаврских и магистрских программах, как и для специализации, чем гарантируется высокое качество медицинского обслуживания и эффективная организация здравоохранения.

2. Професионализация медицинской сестры и акушерки будет благоприятствовать созданию возможности для признания их автономии в рамках приобретенных компетенций.

3. Сертифицирование создает возможность для свободного движения человеческих ресурсов в в рамках Европейского пространства, при гарантировании качества медицинских услуг и осуществлении надлежащей медико-санитарной помощи.

#### **Литература:**

1. Директива 36/2005/ ЕО
2. Директива 100/2006/ ЕО
3. Европейска квалификационна рамка
4. Декларация на министрите на здравеопазването, СЗО, Мюнхен – 2000
5. Постановление № 248 на МС/22.11.2005., ДВ, бр.95/2005.
6. Стратегия за обучението на медицински сестри и акушерки, СЗО, 2000
7. Anne S. Allen, Yntroduction to Health Professions 1976, C-1

**Для контактов:** Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов” – Варна  
Доц. Тончева, Соня Колева, дм, Заведующий кафедрой „Здравни грижи”, Е – mel:  
toncheva2960@abv.bg

---

## **BULGARIAN NURSES AS A PART OF THE MODERN EUROPEAN NURSING.**

***Author: Assoc. Prof. Sonya Toncheva, PhD  
Chief of Department of Health Care,  
Medical University “Prof. D-r P. Stoyanov” – Varna.  
Chairman of the National Quality Council,  
Bulgarian Association of Health Professionals in Nursing. Bulgaria.***

This is a review of the principal documents of the WHO and the directives, concerning the recent development of nursing, which describe the challenges to the Bulgarian nurses. It represents the necessity of certification as an important condition for more liberal movement of human resources (health care professionals) in the European community. Actual information from the register of Bulgarian Association of Health Professionals in Nursing is also presented. It explains the procedure of certification, the tasks of the National Quality Council and its achievements. The article accentuates on the necessity of additional specialization of the nurses in Bulgaria. This new status will help for the recognition of their autonomy and will determinate the place, which they will take as a part of the medical team.

Keywords: Health care, nursing, professional nurses, certification.

# **ОБУЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ИНТЕГРИРОВАННОМУ ВЕДЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ИВБДВ)**

**В.А.Манташева<sup>1,2</sup> С.А.Арушанян<sup>3</sup>**

**1 Национальный институт здравоохранения им.С.Х.Авдалбекяна,  
кафедра педиатрии**

**2 Медицинский институт им.Меграбяна, Армения**

**3 Руководитель Национальной программы Армении**

---



**Ключевые слова:** интегрированное ведение болезней детского возраста, обучение, медсестры

**Key words:** integrated management of a child illness, training, nurses.

Ежегодно в мире умирает около 12 миллионов детей до достижения 5 лет. При этом многие из них в первый год жизни. Семь из десяти этих детей погибают от острых респираторных заболеваний (главным образом пневмонии), диареи, недостаточности питания, а также от сопутствующих этим болезням проблем (рахит, анемия, гипотрофия). Опасность летального исхода значительно возрастает при поздней госпитализации, у детей, находящихся на искусственном вскармливании, а также живущих в тяжелых бытовых условиях и экологически неблагополучных регионах. Недооценка состояния больных, недостаточная работа с родителями, необоснованное назначение антибиотиков при ОРИ и диареи усугубляет тяжесть больного, приводит к развитию дисбактериоза и к лекарственной аллергии, что также отражается на росте и развитии ребенка.

Многие клинические признаки и симптомы вышеуказанных заболеваний накладываются друг на друга и очень часто затрудняют оценку и постановку правильного диагноза. Более того, лечение может быть осложнено из-за необходимости проведения сочетанного лечения ряда заболеваний.

Для раннего распознавания болезней детского возраста в амбулаторных условиях, обеспечения комбинированного лечения основных заболеваний, улучшения консультирования родителей больных и проведения профилактических мероприятий

ВОЗ/ЮНИСЕФ разработали стратегию интегрированного ведения болезней детского возраста (ИББДВ). Одним из ключевых элементов ее является курс обучения ИББДВ для медицинских работников (врачей, медсестер, средних медработников, работающих с больными детьми). ИББДВ представляют клинические руководства (из 7 модулей) по ведению детей до пятилетнего возраста. С целью внедрения курса ИББДВ в Армении была подготовлена группа врачей из практического здравоохранения и сотрудников кафедр педиатрии, которые адаптировали программу и провели обучение врачей и медсестер в течение 11 дней в различных марзах Армении.

В 2003 году программа была утверждена в качестве Национальной программы Армении. Внедрение курса ИББДВ на кафедрах семейной медицины и педиатрии начато с 2004 года. В настоящее время курс ИББДВ включен и в программу базового образования медицинских сестер в медучилищах. Занятия проводятся в течение 5 дней по 4 часа. Курс обучения совмещает работу в классе с практическими клиническими занятиями. Работа в классе включает использование настенных классификационных схем, видеофильмов, письменных упражнений. Несколько упражнений связаны с распознаванием клинических признаков с использованием буклетов с фотографиями и видеофильмов. До начала занятий подготавливается раздаточный материал для каждого слушателя (копии блок-схем, формы для записей по ведению больного ребенка, памятка для родителей).

В течение 5 дней освещаются следующие разделы:

**1-й день** Претест. Введение. Модуль: "Оцените и классифицируйте больного ребенка в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с кашлем и затрудненным дыханием". Видеоупражнение: "Проверьте, есть ли общие признаки опасности" - 12 минут.

Ознакомившись с блок-схемой, курсанты должны расспросить о проблемах ребенка, затем путем визуального осмотра и опроса родителей выявить общие признаки опасности. В случае необходимости направлять их в стационар. Кашель является самым распространенным симптомом заболеваний органов дыхания и пятой по частоте причиной обращений к врачу. Медработник должен уметь выявить среди детей с кашлем то небольшое число больных, у которых может быть пневмония. Пневмонию следует выявлять по двум клиническим признакам: учащенное дыхание и втяжение грудной клетки. После оценки состояния ребенка слушатели обучаются классифицированию болезни и лечению с помощью цветовой системы кодировки. Классификационные таблицы имеют три ряда. Каждый ряд выделен в красный, желтый, зеленый цвета. Цвет рядов помогает определить, есть ли у ребенка серьезное заболевание.

Классификации *в красном ряду* требует немедленного внимания и направления в стационар. Классификации *в желтом ряду* означает, что ребенок нуждается в антибактериальном лечении в домашних условиях. Классификации *в зеленом ряду* - ребенок не нуждается в антибактериальном лечении. Даются советы и рекомендации по уходу за ребенком.

В зависимости от комбинации обнаруженных признаков и симптомов болезнь классифицируется в красный, желтый, зеленый ряд. Использование медицинскими

работниками этих схем обеспечивает точное определение заболевания в амбулаторных условиях и ускоряет процесс направления в стационар тяжелых больных.

**II-й день.** Видеоупражнение: "Есть ли у ребенка кашель или затрудненное дыхание". Продолжительность видеофильма - 37 минут. Во время показа фильма курсанты обучаются подсчету дыхания у детей с кашлем, наблюдая за дыхательными движениями в любом месте на грудной клетке или на животе ребенка. Нижняя граница для учащенного дыхания зависит от возраста ребенка: от 2 до 12 месяцев - 50 и более дыханий в одну минуту, от 12 месяцев до 5 лет - 40 и более дыханий. У детей с затрудненным дыханием может быть астма. Учитывая тот факт, что астма является хронической проблемой и причиной астмы является сужение бронхов, медработникам следует обращать внимание на момент выдоха, во время которого выдох затруднен и становится дольше обычного. Использование бронходилататора-сальбутамола является наиболее эффективным методом купирования бронхоспазма. Правильное ведение таких больных на первичном уровне поможет исключить необоснованное назначение антибиотиков. Во второй половине второго дня работа с модулем - раздел: "Оцените и классифицируйте диарею". Упражнение с фотобуклетом.

Диарея, также как и ОРИ, является распространенным заболеванием среди детей. Эффективное ведение диарейных заболеваний может быть осуществлено и в амбулаторных условиях. Задача медработника проверить признаки обезвоживания и определить, есть ли у ребенка гемоколит. При оценке признаков обезвоживания следует обращать внимание на следующие 4 признака:

- общее состояние,
- реакцию кожной складки,
- наличие запавших глаз,
- способность ребенка принимать жидкости.

При выявлении двух и более признаков обезвоживания медработник, используя алгоритм действия, определяет степень обезвоживания, классифицирует и определяет лечение. При тяжелом обезвоживании ребенок нуждается в немедленном введении жидкости. Таких больных следует госпитализировать. При умеренном обезвоживании и при отсутствии его, его можно лечить амбулаторно с помощью пероральной регидратации и продолжения кормления. Эти мероприятия помогут восстановить запасы воды в организме, потерянные при диарее и предупредить обезвоживание. Медработник должен объяснить матери, сколько и как давать жидкости в дополнение к обычному количеству. До двух лет следует давать 50-100 мл после каждого жидкого стула, а с 2 до 5 лет - 100-200 мл.

**III-й день.** Видеоупражнение: "Есть ли у ребенка диарея". Продолжительность фильма 46 минут. Работа с модулем. Раздел: "Оцените нарушения питания и анемию". Проверка прививочного статуса.

Выявление детей с нарушением питания и анемией может помочь предупредить многие тяжелые заболевания. При оценке нарушения питания надо обращать внимание на признаки тяжелого истощения, на бледность ладоней (признак анемии), отек обеих стоп и соответствие веса возрасту. Слушатели обучаются по фотобуклетам выявлять

признаки нарушения питания. А для определения соответствия веса возрасту сравнивать вес ребенка с весом других детей такого же возраста (схема ВОЗ). Особое внимание следует уделить профилактике заболеваний. Медработник должен при каждом посещении ребенка проверять прививочный статус, сверяя с календарем профпрививок.

**IV-й день.** Модуль: "Консультируйте мать". Упражнение по оценке кормления (фотобуклет). Видеофильм: "Обучите мать правильному положению ребенка у груди".

Консультирование матери особенно в части правильного кормления является необходимой составляющей процесса ведения больных. Учитывая, что неправильное кормление является основной причиной нарушения питания, слушателям предоставляются специальные памятки для мам, в которых даются рекомендации по правильному кормлению для 4 возрастных групп детей: до 6 месяцев, от 6 до 12 мес., от 12 мес. до 2 лет, от 2 до 5 лет. Наилучшим кормлением для ребенка с рождения до шести месяцев является грудное вскармливание. Начиная с 6 месяцев в рацион следует включать все продукты, необходимые для данной возрастной группы. Для предупреждения нарушения питания и анемии необходимо оценить кормление всем детям до 2 лет и детям, у которых заболевание классифицировано как анемия или низкий вес. Важно выявить любые проблемы кормления (затрудненное грудное вскармливание, связанное с неправильной позицией ребенка у груди, использование бутылки для кормления, отсутствие активного кормления и т.д.) и лишь после этого консультировать мать по этим проблемам.

Работа с матерью не менее ответственная часть работы медсестры, так как успех лечения в домашних условиях зависит, насколько правильно медработник общается с матерью. Помимо консультирования по кормлению и уходу за ребенком, даются рекомендации, как распознавать признаки, при появлении которых необходимо немедленно вернуться с учреждением для продолжения лечения. Так, например, у детей с кашлем и простудой мама должна наблюдать за появлением учащенного и затрудненного дыхания, которое указывает на возможность развития у ребенка пневмонии. Медработник должен обучить мать, как давать лекарства, показать и дать возможность матери самостоятельно выполнить эти действия.

**V-й день** посвящен закреплению клинических навыков, осмотру и разбору больных, которые проводились на клинической базе "Арабкир". Подбор больных вели с учетом тематики. Во время занятий особое внимание уделялось обучению медсестер, подсчету дыхания у конкретных больных. После завершения оценки проходило обсуждение по каждому случаю с использованием классификационных схем и заполнением форм для записи. К концу занятия - посттест. После завершения курса обучения медработники располагали следующими знаниями по:

- выявлению больных с помощью простых клинических признаков по оценке и классифицированию болезней, в соответствии с руководством ИВБДВ;
- правильному догоспитальному лечению перед направлением в стационар;
- консультированию родителей по домашнему уходу за детьми, включая распознавание признаков, при появлении которых необходимо немедленно вернуться в медучреждение;

– оценке прививочного статуса;

– оценке кормления детей младше двух лет или с очень низким весом для возраста.

Таким образом, процесс внедрения стратегии интегрированного ведения болезней детского возраста в учебный процесс медучилищ, использование современной методологии преподавания поможет повысить уровень знаний и умений медсестер по ведению больных детей в амбулаторных условиях. Все это важно для правильной оценки, раннего распознавания болезни, консультирования родителей по основным проблемам, связанным с уходом за больным ребенком в домашних условиях.

## **Литература**

1. Интегрированное ведение болезней детского возраста. Модуль: "Оцените и классифицируйте больного ребенка в возрасте от 2 месяцев до 5 лет". ВОЗ/ЮНИСЕФ, 1997 г., стр. 9-65, 114-135.
  2. Модуль: "Определите лечение". ВОЗ/ЮНИСЕФ, 1997 г., стр. 9-15, 31-37.
  3. Модуль: "Консультируйте мать". ВОЗ/ЮНИСЕФ, 1997 г., стр. 3-28, 41-45.
  4. Модуль "Ведение больного младенца в возрасте от 1 недели до 2 месяцев", раздел "Оцените кормление грудью", ВОЗ/ЮНИСЕФ, 1997 г., стр. 20-27.
- 

## **THE TRAINING OF INTEGRATED MANAGEMENT OF A CHILD ILLNESS IN MEDICAL COLLEGES**

*Mantasheva V.A., Arushanyan S.A.*

Respiratory infections, diarrhoea, anaemia and malnutrition are the most widely spread diseases of children under five. To diagnose a child disease at an early stage, to provide prompt, effective treatment and carry out preventive measures on the first level WHO and UNICEF worked out a strategy of integrated management of a child illness.

The training of this program in medical colleges will enhance the level of skills and knowledge of medical nurses and will promote to early detection of the disease in children under five.

---



# **European Credit Transfer System (ECTS) sector**

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММИРОВАННОГО КРЕДИТНОГО ОБУЧЕНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ**

*А.К.Шукурян*

*Кафедра оториноларингологии Ереванского Государственного  
Медицинского Университета*

---



Целенаправленные и адаптированные воздействия преподавателя, в том числе и любого учебника, учебного пособия, в конечном счете должны привести к развитию и саморазвитию студента. Сообщение огромного объема знаний обучаемым в медицинских учебных заведениях отражает лишь одну сторону процесса. Процесс обучения строится так, что студент, овладевая знаниями циклов медико-биологических наук, клинических дисциплин, овладевает методами и приемами общего и частного медицинского мышления, приемами диагностики. Следовательно, процесс обучения должен строиться таким образом, чтобы формировать у обучаемого необходимые качества мышления, развивать его активность и творческие силы.

В этом плане программированное обучение должно занимать значительную долю в учебном процессе по сравнению с традиционной системой. Эта доля будет возрастать непрерывно по мере развития педагогики, психологии, кибернетики, математики и других наук, а также по мере создания новых технических средств для обучения. Но и традиционная система обучения будет под воздействием этих же факторов развиваться и на каком-то этапе в результате взаимного обогащения методами возникнет единая система программированного кредитного обучения.

Широкое распространение патологии ЛОР органов определяет необходимость изучения этой специальности не только оториноларингологами, но и специалистами широкого профиля – терапевтами, педиатрами, семейными врачами и др. В соответствии с современными педагогическими требованиями процесс обучения должен осуществлять интеллектуальное, творческое и нравственное развитие обучаемого и соответствовать определенным кредитам. Результат будет зависеть от правильного построения модели учебного процесса: целей, методов, средств и форм обучения.

Общеизвестно, что знания, приобретенные в высшем медицинском учебном заведении, дают лишь право заниматься врачебной деятельностью. Стать же настоящим врачом, а тем более специалистом узкого профиля (оториноларингологом) можно лишь квалифицируясь в процессе повседневной работы, накапливая факты, приобретая опыт. А если к этому прибавить и глубокую дифференциацию медицинских знаний, возросшие требования больного, то становится необходимым не только периодически углублять специальные знания, но и совершенствовать и общетеоретические познания, осмысливать новые взгляды, теории, гипотезы и другие современные аспекты и новые положения в науке и практике. Эту задачу обеспечивает последиplomное и специализированное обучение в ведущих клиниках и кафедрах.

Существующая в настоящее время сеть институтов, университетов и факультетов усовершенствования, специализации должна быть расширена, так как врачи должны направляться на такие курсы не реже одного раза в 5 лет. Причем каждая такая подготовка будет давать возможность получения соответствующего кредита с учетом, где была проведена специализация.

Большого внимания заслуживает вопрос подготовки специалистов к проведению педагогической деятельности. Нужно предоставить им все возможности для ознакомления с новейшими достижениями научной оториноларингологии, новыми ее разделами, организацией и проведением курсов, методическими особенностями построения занятий, лекций, составлением учебных планов, лекций и т.д. Каждый из этих разделов подразумевает определенные кредиты, т.е. форма программированного кредитного обучения должна носить накопительный характер.

Важным вопросом является подготовка и издание учебников и пособий для врачей. Их подготовкой должны заниматься опытные, высококвалифицированные и знающие специалисты. Заказчиком в данном случае могут быть кафедры и курсы Высших учебных заведений.

Учитывая необходимость расширения баз преподавания и привлечения к этому процессу наиболее опытных практических врачей, методика преподавания, проведение практических занятий и чтение лекций приобретает особое значение. Создание специализированных лекций, необходимых курсов практических занятий подразумевает также определенные кредиты. Расширение курсов специализации и совершенствования должно проводиться с учетом установленных норм и адекватных возможностей и подразумевает плановый подбор курсантов. Министерству здравоохранения, региональным отделам здравоохранения главным специалистам необходимо составить четкий план, изучить нуждаемость в усовершенствовании, правильно реализовать план специализации врачей, что позволит проводить целенаправленную подготовку врачей-специалистов на современном уровне.

---

## **Resume**

The necessity of studying this speciality either for ENT specialists or therapists, pediatrics, family doctors and e.c.t, is the wide spreading of ENT pathology. According to the modern teaching requirments the process of studing must be done by the intellectual and creative ability of training person and match up with credits. The results will depend on creating correct models of studying process, goals, methods and forms of teaching. Expanding the course of specialization and perfection must be realized according to outlined norms and appportunity of students selection. The ministry of health, the regional health department and the chief specialists must create the clear plan to explore the necessity of developing process, to fullfeel the plan of training the physicians, which will allow to determine the physicians training, meet the requirements of modern specialisation's training high levels.

---

# **ОСОБЕННОСТИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ЛАТВИИ В СВЯЗИ С ВВЕДЕНИЕМ КРЕДИТНО- ЗАЧЕТНОЙ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ**

*Лигита Умбрашко*

*магистр педагогических наук*

*Татьяна Кокина*

*врач, магистр педагогических наук*

---



**Ключевые слова:** кредитная система, кредитный пункт, профессиональное высшее образование, интеграция, академический кредит.

Латвия, как член Евросоюза (ЕС), взяла на себя обязательства по выполнению задач, поставленных в **Лиссабонской стратегии**, а к 2010 году, вместе с другими государствами – членами ЕС, создать экономику ЕС, которая является наиболее конкурентоспособной и динамичной в мире. Нынешняя ситуация в Латвии и ЕС на рынке труда требует непрерывного обучения и совершенствования профессиональных навыков, и этот процесс в настоящее время все больше и больше поддерживает как государство, так и работодатели.

В основу программы интеграции были положены следующие документы:

- › В 1997 г. в г. Лиссабоне была принята конвенция «О признании квалификаций к высшему образованию в Европейском регионе»;
- › Сорбоннская декларация, принятая в 1998 г., поставила цель гармонизации европейской системы образования, ее согласованности на уровне стран Европы;
- › Идеи Сорбонны были предложены в Болонской декларации 1999 г., имевшей уже более четкие цели – конвергенцию образовательных систем европейских стран;
- › В 2001 г. было принято Пражское коммюнике, в котором подтверждалась перспективность Болонской декларации для европейского образования. Болонская декларация была дополнена идеей непрерывного образования, вплоть до образования в течение всей жизни (*life-long education*). При осуществлении национальных программ развития и реализации стратегии обучения,

направленных на развитие **непрерывного обучения** на протяжении всей жизни, будут разработаны организационные, информационные и образовательные программы непрерывного образования.

Болонская декларация является одним из наиболее значимых документов в сфере интеграции образования для Объединенной Европы, ориентирована на интегративные тенденции в Европейском образовании, на тенденцию формального единства, включающего следующие элементы: учреждение двухступенчатой системы университетского образования, разделение на бакалавров и магистров; предположение об обмене специалистами в масштабе Европы, требующее сопоставимости степеней, приложений к диплому с указанием специальности, списком прослушанных курсов и системы кредитных (зачетных) учебных часов, по типу европейской системы кредитных трансфертов, - *European Credit Transfer System (ECTS)*, рассматриваемых как средство поддержки мобильности студентов в Европе. Студенты должны иметь возможность приобретать такие кредиты, в том числе и вне высших учебных заведений, включая непрерывное образование, при условии признания соответствующими университетами организаций, которые их выдают.

Перечисленные документы предполагают: принятие удобной в плане сравнимости системы четких и сопоставимых степеней, в частности, за счет введения приложений к дипломам, с тем, чтобы содействовать не только потенциальному трудоустройству европейских граждан, но и международной конкурентоспособности европейского высшего образования, принятие и переход на двухуровневую систему подготовки, - бакалавр и магистр.

На плановой основе и в ходе целенаправленной работы обеспечивается реформа высшего профессионального образования и интеграция Латвии в общую европейскую систему образования.

Закон о высших учебных заведениях и Закон о профессиональном образовании в Латвии предусматривает два уровня **профессионального высшего образования** – первого уровня профессионального высшего образования или высшее образование (2-3 лет), с присвоением 4 уровня профессиональной квалификации (*Диплом первого уровня профессионального высшего образования*), и второго уровня профессионального высшего образования, с присвоением 5 уровня квалификации (2-3 лет). Освоив программу профессионального высшего образования, студенты получают профессиональную квалификацию или профессиональную степень бакалавра, после чего могут последовать еще 1-2 года профессиональной магистратуры.

Существует несколько типов высших профессиональных образовательных программ в Латвии – первого уровня профессионального высшего образования (так называемых колледжных программ) и второго уровня профессионального высшего образования программ, которые рассматриваются в качестве «завершения» профессионального высшего образования.

**Колледж** – это образовательное учреждение высшей ступени, которое реализует образовательные программы первого уровня профессионального высшего образования. Программы первого уровня профессионального высшего образования предлагают освоить сложные профессии: банковские работники, предприниматели, специалисты

информационных технологий, медицинские сестры, помощник врача, социальный реабилитолог и другие. Эти программы относятся к программам высшего образования «неуниверситетского типа» и в основном ориентированы на получение профессиональных знаний и умений. Полученная квалификация соответствует четвертому уровню профессиональной квалификации: подготовка, дающая возможность исполнять сложную работу в меняющейся ситуации, брать ответственность за распределение ресурсов, организовать и руководить работой других специалистов.

Переход общества на принципы рыночной экономики заставляет меняться систему образования. Благополучие населения прямо зависит от качества полученного образования, и все больше вырисовывается относительный характер системы образования в контексте демократического общества. Если раньше мерилom качества в образовании было широкое владение фактами, то сейчас все большее значение в оценке общества получает способность к самостоятельному суждению и практическое использование полученных знаний.

Существенным пунктом Болонской декларации является кредитная система (ECTS), которая призвана обеспечить мобильность студентов в пределах Европы. Кредиты выходят за пределы европейской системы и могут быть использованы в образовании в течение всей жизни (*life-long education*).

Кредитная система – это системный способ описания образовательных программ путем присвоения определенного количества кредитных единиц их компонентам и структурным элементам.

ECTS – European Credit Transfer System – Европейская система взаимозачета кредитов, разработанная в рамках проекта Совета Европы.

В основу ECTS положены 3 элемента:

- информация о программах обучения и результатах работы студента,
- соглашение между вузами – партнерами и студентом,
- обозначение объема работы студента.

«Академический кредит» в рамках ECTS – это универсальная единица измерения трудоемкости изучения дисциплины; мера вложенного учащимся труда при освоении знаний, за которые он отчитался. После закрепления в документах Болонского процесса общей рамки квалификаций для общеевропейского пространства высшего образования, состоящей из трех уровней (бакалавр-магистр-доктор), закономерно встал вопрос об объеме получаемого студентом образования на каждом из уровней. Инициаторами Болонского процесса было решено определять в каждом случае "трудоемкость учебной работы".

В качестве решения проблемы было предложено учитывать общую учебную нагрузку студента, суммарное время, которое он потратил в аудитории и вне её на овладение программой. Общая нагрузка помимо аудиторной включает по европейским меркам такие виды самостоятельной учебной работы студента, как написание эссе, рефератов, курсовых работ, лабораторные работы, практики и стажировки, подготовку к зачётам и государственным экзаменам.

По существующей в европейском высшем образовании традиции единицу измерения трудоемкости учебной нагрузки студента называли "академическим

*кредитом*". Академические кредиты нужны как для определения работодателем весомости полученных студентом знаний и навыков по каждой дисциплине, так и равным образом для того, чтобы поддерживать систему академической мобильности студентов. Благодаря академическим кредитам, студент сможет в течение достаточно длительных периодов учиться в других, в основном, в зарубежных вузах, привозя оттуда академические кредиты, которые базовый вуз должен засчитать в счёт основного образования и использовать при принятии решения о выдаче своего диплома.

Наиболее приемлемой из существовавших в Европе на момент подписания Болонской декларации систем кредитов была признана разработанная в рамках проекта Совета Европы система ECTS - "European Credit Transfer System".

Если на начальном этапе Болонского процесса основное предназначение кредитов виделось в поддержании академической мобильности, в 2003 году в Берлине к этой задаче добавилось совершенствование программ обучения. Берлинская декларация гласит: "Министры подчёркивают важную роль, которую играет Европейская система взаимозачёта кредитов ECTS для обеспечения студенческой мобильности и разработки программ обучения в международных масштабах".

Европейская система взаимозачета кредитом (ECTS) рекомендует оценивать *суммарную трудоемкость дисциплин одного учебного года* ровно в *60 кредитов*. Исходя из этого, в семестр студент должен заработать 30 кредитов.

Опираясь на график учебного процесса (17+16 недель обучения) с учетом времени, отведенного на сдачу зачетов и экзаменов (8 недель), общий баланс времени в учебном году составляет 2214 академических часов. Таким образом,  $1 \text{ кредит ECTS} = 2214 / 60 =$  равен примерно 37 академическим часам.

ECTS (Европейская система взаимозачета кредитов) или ECTS-совместимая система используется во всех совместных программах во фламандской области Бельгии, Чешской республике, Эстонии, Финляндии, Германии, Исландии, Ирландии, Латвии, Литвы, Румынии, Мальты, Нидерландов, Норвегии и Португалии.

Система учета трудоемкости в академических часах, принятая в Латвийской системе высшего профессионального образования, также является кредитной системой, так как учитывает различные виды работ студента и обозначается в виде кредитных пунктов.

Подсчет кредитных пунктов осуществляется на основе распоряжения Министерства образования и науки Латвии о переходе на принятую в международной практике единую систему кредитов для сравнения объема учебных программ и нагрузки студентов различных высших школ Латвии и ведущих государств Европы. Кредитный пункт (КП) является единицей объема (в контактных часах) учебных курсов или других видов работы студентов, включая практику. Один кредитный пункт соответствует объему полной учебной нагрузки студента, равной 40 академическим часам продолжительностью по 45 минут, что включает работу в аудиториях и самостоятельную работу.

Максимальный объем учебной нагрузки студента в неделю составляет 40 академических часов (1КП). Кредитные пункты рассчитываются путем деления академических часов на 40.

Объем нагрузки в учебном году составляет 40 кредитных пунктов (60 ECTS). Количество ECTS кредитов определяется путем умножения латвийских кредитных пунктов на 1,5.

Даугавпилсский медицинский колледж – одно из учебных заведений Латвии, реализующий программы первого уровня профессионального высшего образования. В зависимости от срока обучения, колледжные программы бывают 2-годичные- 80 КП (120 ECTS) и 3-годичные- 120 КП (180 ECTS). Одна из реализуемых программ- «Лечебное дело», квалификация- «помощник врача». Срок обучения по данной программе- 3 года, 120 кредитных пунктов (КП), либо 180 ECTS.

**Таблица 1.**

<b>График учебного процесса в неделях</b>							
<b>Год обучения</b>	<b>Теория</b>		<b>Практика</b>		<b>Дипломная работа</b>	<b>Всего</b>	<b>Кредитные пункты (КП)</b>
	Осенний семестр	Весенний семестр	Осенний семестр	Весенний семестр			
I курс	16	22	-	2	-	40	40
II курс	16	18	-	6	-	40	40
III курс	16	2	-	12	10	40	40
<i>ВСЕГО</i>	48	42	-	20	10	120	120

На первом году обучения, в первом семестре, основное внимание уделяется общеобразовательным предметам, а из специальных, отраслевых курсов студенты изучают: фармакологию, медицину охраны среды, этику и философию профессии, обучаются профессиональным навыкам и умениям. Во втором семестре- уделяется внимание основам диагностики и принципам оказания первой помощи. На втором курсе акцент делается на клинические дисциплины и специализированный курс, учитывающий специфику работы «помощника врача» и развиваются умения и навыки работать в нестандартных ситуациях. Третий курс основан на глубоком изучении реанимации, оказании неотложной помощи и специфику работы в критических ситуациях.

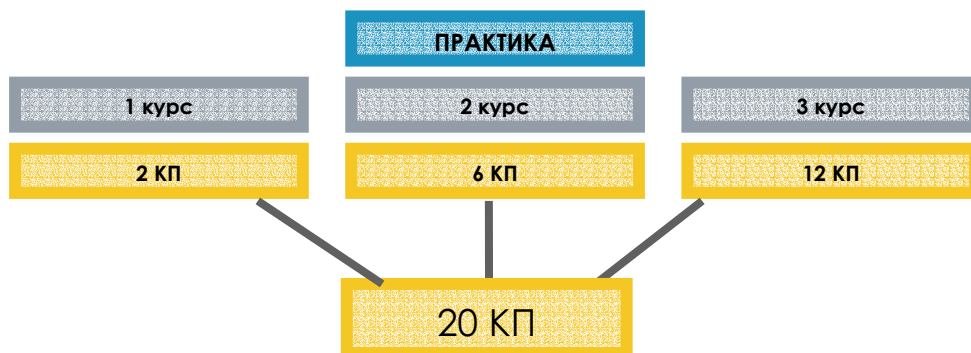
**Таблица 2.**

<b>Структура 1.уровня профессиональной высшей учебной программы «Лечебное дело»</b>		
<b>№.</b>	<b>П р е д м е т ы</b>	<b>Кредитные пункты</b>
<b>1.</b>	Общеобразовательные предметы	<b>21 КП или 17,5%</b>
<b>2.</b>	Специальные (отраслевые) предметы	<b>69 КП или 57,5%</b>
2.1.	Обязательные предметы	43 КП или 35,8%
2.2.	Профессиональные предметы	22 КП или 18,3%
2.3.	Предметы по выбору	4 КП или 3,3%
<b>3.</b>	Практика	<b>20 КП или 16,7%</b>
<b>4.</b>	Государственный экзамен	<b>10 КП или 8,3%</b>
	<i>ВСЕГО</i>	<b>120 КП или 100%</b>



В процессе обучения предметы последовательно идут один за другим, учитывая межпредметные связи и взаимную интеграцию курсов. Предметы по выбору включают в себя те предметы, которые либо развивают студента навыки в овладении иностранными языками (английский, немецкий, французский), либо способности контактировать с различными категориями больных, либо возможность расширить кругозор студента в более глубоком изучении профессиональных особенностей выбранной специальности.

Акцент при реализации программы ставится на прохождение клинической практики, которая распределена в течение 3-х лет и соответствует целям и задачам конкретного курса обучения.



На первом году обучения практика 2 КП. Цель практики- закрепление навыков и умений при проведении медицинских манипуляций.

На втором году- практика 6КП. Ее цель- углубление знаний, полученных при изучении клинических дисциплин (терапия, хирургия, педиатрия) и акцент на диагностику и лечение.

На третьем году обучения - квалификационная практика 12 КП. Цель- усвоение навыков и умений в работе реанимационной службы, бригад скорой неотложной помощи и работа в критических ситуациях при различного рода катастрофах. В конце курса обучения студенты пишут дипломную работу и защищают ее на государственном экзамене- 10 КП.

Обобщив все вышеуказанное, можно сделать вывод, что в странах, подписавших Болонскую декларацию, существует признание зачетных единиц, кредитной системы с целью интеграции в европейское образование. Положительное же восприятие интеграционной политики в образовании связано с практической включенностью в европейский интеграционный процесс. Необходимость усиления актуальной европейской компоненты высшего образования и потенциальной занятости выпускников, особенно важно в разработке курсов и учебных программ всех уровней с европейским содержанием, ориентацией и организацией. Целью введения кредитной системы в высшее образование Латвии является не стандартизация и не унификация образования, а соизмеримость и прозрачность, высокая мобильность студентов, интеграция образовательных систем в масштабе Европы.

## Литература:

1. Андерсоне Р. (2007) Образовательные и учебные предметные программы. Рига, РаКа.
  2. ATEE Limerick Conference „Teacher Education in the 21st. Century”. RDCG материалы. 1998 г., август.
  3. Балтыньш М. (2000) Medical practice, medical education and medical science in Latvia in the second half of the 19th century and in the 20th century. University of Latvia Baltic studies programme. Riga.
  4. Качество образования и коммуникация в Латвийской образовательной системе: социологическое исследование точек зрения в образовании/ Министерство образования и науки Латвийской Республики. Рига, 2003.
  5. Материалы форума (2006) «От знаний к компетентной работе: учебные антропологические, этические и социально-критические аспекты» Жанета Акопова, Илзе Бранте. Рига, Латвийский университет.
  6. Масло И. (2006) Обучение как интеграционный, интроспективный процесс. Рига, Латвийский университет.
  7. Паудере И., Гулбе Д. (2004) Опыт в обучении медсестер. Рига, Латвийский университет.
  8. Федотова Н.Н. Глобализация и образование // Философские науки. – 2003.- Nr. 4.-С. 5-15.
  9. Хახеле Р. (2006) Самооценка в учебном процессе. Рига, РаКа.
  10. ENQA сообщение (2005).
  11. Эглитис И. (2002./2003) Оценка качества образования. Обзор образования Латвии. Рига.
  12. Bologna Declaration.- <http://europa.eu.int/comm/education/socrates/erasmus/bologna.pdf>
  13. Ewell P. Some Notes on the Credit Hour.- <http://abouteducation-reform.org>. – P. 1-13.
  14. Hartley D. The “McDonaldization” of Higher Education: Food for Thought?//Oxford Review of Education.- 1995.- V. 21- Nr. 4.
  15. Sedgwick R. Bologna Declaration Addresses Higher Education in European Union.- <http://www.wes.org/ewenr/00jan/research.htm>.- P. 1-6.
  16. [www.aikc.lv/rp](http://www.aikc.lv/rp)
  17. [www.lu.lv/studijas/bologna.html](http://www.lu.lv/studijas/bologna.html)
- 

## PECULIARITIES OF HIGHER VOCATIONAL EDUCATION IN THE FRAMES OF CREDIT-TESTING SYSTEM IN LATVIA

**Key-words:** credit system, credit point, higher vocational education, integration

Latvia as a member of the European Union is realizing tasks set up in the Lisbon strategy, but by 2010 together with the rest European countries must have made economics of the EU more competitive in the dynamic world. The present situation in the trade market of Latvia and

the EU demands non-stop education and qualification of professional skills and this project is getting more and more supported by the government and employers.

The reform of higher vocational education and integration of Latvia into the common system of education is well planned and is being implemented.

The legislation of higher educational and vocational institutions acknowledges the two levels of higher vocational education – the higher vocational education of the first level or higher education (2-3 years), awarding the 4-th level of professional qualification ( the diploma of the higher vocational education of the first level), and the second level higher vocational education, awarding the 5-th level qualification (2-3 years). After successful finishing the programme of higher vocational education students are awarded professional qualification and the vocational bachelor's grade and then they can continue their education for 1 – 2 years to get the grade of vocational master.

The tendency of European education includes the following elements: university educational system of two steps, division into bachelors and masters; exchanging of specialists within Europe which demands conversion of the grades, supplements of the diploma mentioning the speciality, the list of attended courses and the system of credit hours according to the European Credit transfer System (ECTS).

Calculating the credit points is made in accordance to regulation of the ministry of Education and Science of Latvia about introduction of international common credit system for converting the educational programmes and the loads of students at different higher schools in Latvia and the leading European countries. A credit point is a measure (in contact hours) of courses and other kinds of studying, including practice. One credit point is the full education load of a student and is 40 academic hours with duration of 45 minutes each, including lectures and independent work.

The year load is 40 credit points (60 ECTS). The number of ECTS credit points multiplying Latvian credit points with 1.5.

Daugavpils medical college is one of educational institutions implementing the programmes of the first level of vocational higher education. Depending on the duration of education there are 2-year programmes - 80 credit points (120 ECTS) and 3-year - 120 credit points (180 ECTS).

We can draw the conclusion from the mentioned above that in the countries which signed the Bologna declaration there is acknowledgement of credit points, credit system which positively influences integration into European education.

The goal introduction of credit system in higher education of Latvia is conversion, transparent, high mobility of students, integration of educational systems within Europe, but not standardization and unification.

---

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР**  
**“ОН КЛИНИК-АНИ”**

***К.Л. Шахназарян, генеральный директор***

---



***ОБЪЕДИНЕННЫЙ ОПЫТ ВРАЧЕЙ ВСЕГО МИРА - НА СТРАЖЕ  
ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!***

В сентябре 2008-ого года начал работу первый в Армении и 129-ый в мире филиал международной корпорации On Clinic International. Современная клиника, оснащенная в соответствии с высочайшими мировыми стандартами, открыла свои двери для пациентов.

«Он Клиник - Ани» - это клиника, специализирующаяся в проктологии, урологии, гинекологии и дерматологии. Благодаря тесному сотрудничеству с зарубежными филиалами врачи клиники имеют в своем распоряжении самые передовые методики и самое современное диагностическое и лечебное оборудование. Сама же корпорация, филиалом которой является «Он Клиник – Ани», функционирует с 1987 года и за 20 лет работы заслужила статус мирового лидера в области лечения мужских сексуальных расстройств. Сеть клиник насчитывает более 100 филиалов по всему миру - от Токио до Мехико.

**Какие же проблемы помогут решить специалисты «Он Клиник – Ани»?**

В первую очередь, это, так называемые, «мужские проблемы». Как мы уже говорили, On Clinic International - признанный мировой лидер в вопросах мужского здоровья. Благодаря уникальным методикам лечения, врачи-урологи «Он Клиник – Ани» успешно справляются с ослаблением потенции, причем положительный результат достигается независимо от возраста пациента и таких сопутствующих проблем как: высокое давление, сахарный диабет или сердечно-сосудистые заболевания. Статистика

выздоровления, именно в этой области, составляет 98%, а эффективность лечения, как правило, очевидна уже во время первого визита.

Здесь также проводится лечение преждевременного семяизвержения, простатита, скрытых инфекций, передающихся половым путем, аденомы предстательной железы на ранних стадиях. И все это проводится анонимно, по желанию пациента, комфортно и эффективно.

Кроме урологического отделения, в «Он Клиник – Ани» существует отделение проктологии, где с высокой эффективностью лечатся такие заболевания, как геморрой и анальные трещины. От этих, доставляющих массу неудобств недугов, теперь можно избавиться быстро и безболезненно, не ложась в больницу и не подвергая свой организм таким стрессам, как общий наркоз и хирургическое вмешательство. Лечение в «Он Клиник – Ани» производится при помощи малоинвазивных методик – для манипуляций используется миниатюрный инструментарий, а сама процедура проводится под местной анестезией в удобной позе – лежа на левом боку. Такое лечение не требует изменения привычного ритма жизни, кроме незначительных ограничений по физическим нагрузкам и питанию. А о высочайшем качестве медицинских услуг говорит предоставляемая на лечение гарантия.

Перечень услуг клиники был бы неполным без гинекологического отделения. В «Он Клиник – Ани» заботятся не только о мужском здоровье, но и о женском. Здесь осуществляется лечение воспалительных заболеваний женской половой системы. При помощи современного радиоволнового метода, решается такая распространенная проблема, как эрозия шейки матки, причем также и у нерожавших женщин. Кроме того, врачи – гинекологи помогут индивидуально подобрать средства контрацепции.

В дополнение ко всем вышеперечисленным направлениям, врачи-дерматологи «Он Клиник – Ани» помогают людям, страдающим от псориаза. К сожалению, полностью победить эту болезнь не удалось еще никому в мире, но благодаря уникальному методу, применяемому в «Он Клиник – Ани», возможно продление ремиссии на срок до восьми месяцев. В основе лечения - использование исключительно натуральных препаратов. Речь идет о серии мазей и гелей, созданных на основе грязей Мертвого Моря и содержащих антибактериальные и антигрибковые компоненты природного происхождения. Эти средства не содержат гормонов и иммунодепрессантов и очень удобны для самостоятельного применения. Позитивное действие препаратов видно уже через 2 недели систематического использования.

Любая методика лечения, независимо от направления, индивидуально подбирается для каждого пациента, соответствует состоянию его здоровья и позволяет провести лечение быстро и с высокой эффективностью. Лечение проводится после обязательного обследования, амбулаторно, в условиях клиники, в удобное для пациентов время.

## **United experience of doctors of all over the world – guards your health!**

The first and 129-th branch of «ON Clinic» international corporation was opened in Armenia in September, 2008. It is a modern clinic, equipped according to the world high standards.

«ON Clinic-ANI» is specialized in proctology, urology, gynecology and dermatology. Thanks to the cooperation with abroad branches, the doctors of the clinic work according to the leading methodics and have modern diagnostic and medical equipment. «ON Clinic - ANI» represent a branch of the corporation, «ON Clinic» which functions from 1987 and in 20 years of working it has gained the status of world leader in the sphere of sexual disorder. The net of clinics has more than 100 branches all over the world – from Tokyo to Mexico.

### **Which problems can the specialist of «ON Clinic» treat?**

First of all «man problems». As we have already said, «ON Clinic» International is a world leader of man health. The statistics of recover in this sphere is 98% and the effectivity of treatment is noticeable during the first visit.

Besides urological department, «ON Clinic» has proctological department, where treated such diseases as haemorrhoids and anal fissure. Now it is easy and painless to get rid of these discomfort and illnesses without anesthesia and surgical interference.

The first of services is not completed without gynecological department. «ON Clinic - ANI» cares not only about man health but woman health too.

In addition to above mentioned directions, the doctors of «ON Clinic - ANI» help those people who suffer from psoriasis.

# Содержание / Contents

Pharmaceutical sector .....	5
<i>Emil Gabrielyan</i> MAIN CONCEPTS OF DRUG POLICY .....	5
<i>Frans Stobbelaar</i> PHARMACEUTICAL SECTOR DEVELOPMENT AND OPPORTUNITIES FOR ARMENIAN COMPANIES .....	8
Michael B. Kimber, Alain Kupferman, Frans Stobbelaar ISSUES IN THE TRAINING OF INDUSTRIAL PHARMACISTS: DO CURRENT UNIVERSITY CURRICULA FULFIL INDUSTRY EXPECTATIONS? .....	16
<i>В.О. Топузян</i> ТРАДИЦИИ И ПУТИ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ В АРМЕНИИ.....	21
<i>С.Р. Матевосян, А.П. Казарян</i> НЕОБХОДИМОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ (GMP EU) ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ФАРМОТРАСЛИ АРМЕНИИ .....	23
Э.К. Диланян, Р.И. Григорян ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОКК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ: ЗАДАЧИ И ФУНКЦИИ, ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА, ОБЯЗАННОСТИ ПЕРСОНАЛА ОТДЕЛА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА, ОТВЕТСТВЕННОСТЬ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ОТДЕЛАМИ ПРЕДПРИЯТИЯ.....	28
<i>Armen Aghayants</i> THE PERSPECTIVES OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN ARMENIA .....	41
<i>Бегларян М.Г., Акопян А.А.</i> ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ В РА .....	47
<i>Г. Манасян</i> РУКОВОДИТЕЛЬ ПО БИЗНЕС РАЗВИТИЮ КОМПАНИИ WORLD MEDICINE .....	53
<i>Шаге Кассис</i> НОВОЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ В АРМЕНИИ.....	56
<i>Назик Саркисян</i> ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «ЭГИС» .....	58
<i>Marina Giorgobiani</i> ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ - LETTER TO THE EDITORIAL BOARD .....	61
Pharmaceutical chemistry sector.....	63
<i>Stefka Valcheva-Kuzmanova</i> ANTHOCYANINS AND THE BRAIN .....	63

<i>Асоян А.У., Казарян П.А., Пепанян А.А., Казарян А.П.</i> ОБМЕН ФОСФОЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ ИОНТРАНСПОРТНЫХ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО НЕЙРОГОРМОНА PRP1 .....	73
<i>Г.М. Степанян, Р.В. Пароникян, К.П. Григорян, С.А. Казарян</i> ПОИСК НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ НЕКОТОРЫХ ЭФИРОВ ШИФФ-АМИНОКИСЛОТНЫХ ХЕЛАТОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ .....	84
<i>А.А. Агекян, Э.А. Маркарян, Г.Г. Мкрян, Г.М. Степанян, Р.В. Пароникян</i> СИНТЕЗ АМИДОВ 6,7-ДИМЕТОКСИ-4-СПИРОЦИКЛОПЕНТАН-3,4-ДИ(И 1,2,3,4-ТЕТРА)ГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ .....	90
<i>Гаспарян Г. В., Казанджян М.М., Мкртчян Г.С., Погосян А. Е., Топузян В.О.</i> РЕГЕНЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ N1-ФЕНИЛ -2-{5-ОКСО-2-ФЕНИЛ-4-[(Z)-1-ФЕНИЛМЕТИЛИДЕН]-4,5-ДИГИДРО-1Н-ИМИДАЗОЛИЛ}-АЦЕТАМИДА / I / В УСЛОВИЯХ ХИМИЧЕСКОГО ОЖОГА .....	95
<i>С.А. Казарян</i> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКО-ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА ОТ ПРОНИКАЮЩЕЙ РАДИАЦИИ ПРИ ВНЕШНЕМ ЕЕ ВОЗДЕЙСТВИИ .....	101
Nurse care sector .....	122
<i>Ingalill Rahm Hallberg</i> RESEARCH RELATED TO THE ELDERLY, PEOPLE WITH CHRONIC DISEASES AND PALLIATIVE CARE. ....	122
<i>Cecilia Fagerström</i> LIFE SATISFACTION AND FEELING HINDERED BY HEALTH PROBLEMS AT 60 YEARS AND ABOVE .....	125
<i>Ami Hommel</i> IMPROVED SAFETY AND QUALITY OF CARE FOR PATIENTS WITH A HIP FRACTURE. ....	127
<i>Staffan Karlsson</i> OLDER PEOPLE'S PUBLIC HEALTH CARE AND SOCIAL SERVICES.FUNCTIONAL ABILITY, HEALTH COMPLAINTS, AGREEMENT IN NEEDS ASSESSMENT AND CARE SATISFACTION.....	129
<i>Jimmie Kristensson</i> HEALTHCARE CONSUMPTION, EXPERIENCES OF CARE AND TEST OF AN INTERVENTION IN FRAIL OLD PEOPLE. IMPLICATIONS FOR CASE MANAGEMENT.....	131
<i>Karin A M Samuelson</i> SEDATION DURING MECHANICAL VENTILATION IN INTENSIVE CARE – SEDATION PRACTICES AND PATIENTS' MEMORIES, STRESSFUL EXPERIENCES AND PSYCHOLOGICAL DISTRESS.....	133
<i>Inger Hallström</i> HEALTH AND CARE OF WOMEN AND CHILDREN .....	135
<i>Anne Wennick</i> EXAMPLES OF RESEARCH FROM THE RESEARCH GROUP HEALTH AND CARE OF WOMEN AND CHILDREN. LIVING WITH CHILDHOOD DIABETES – FAMILY EXPERIENCES AND LONG-TERM EFFECTS. ....	138



<i>Maria Björk.</i> LIVING WITH CANCER IN CHILDHOOD – FAMILY MEMBERS’ EXPERIENCES AND NEEDS.....	140
<i>Pia Lundqvist</i> CHILDREN BORN PREMATURELY - THEIR FATHERS’ EXPERIENCES AND TRENDS IN MORTALITY AND MORBIDITY DURING A TEN YEAR PERIOD. ....	142
<i>Hanne Kjærgaard</i> DYSTOCIA IN NULLIPAROUS WOMEN - INCIDENCE, OUTCOMES, RISK INDICATORS, AND WOMEN’S EXPERIENCES.....	144
<i>Maria Ekelin</i> PARENTS EXPECTATIONS, EXPERIENCES AND REACTIONS TO ROUTINE ULTRASOUND EXAMINATION DURING PREGNANCY. ....	146
<i>Lars Hansson</i> PEOPLE WITH SEVERE MENTAL ILLNESS LIVING IN THE COMMUNITY .....	148
<i>Henrika Jormfeldt</i> DIMENSIONS OF HEALTH AMONG PATIENTS IN MENTAL HEALTH SERVICES .....	150
<i>Petra Svedberg</i> HEALTH PROMOTION INTERVENTION IN MENTAL HEALTH SERVICES .....	152
<i>Латик С.В.</i> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СЕСТРИНСКОГО ДЕЛА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	154
<i>Елена Саргсян, Александра Гневашева</i> ИНОВАЦИЯ «E-VESELĪBA LATVIJĀ» В СИСТЕМЕ СБОРА, УЧЕТА, ХРАНЕНИЯ И ОПЕРАТИВНОГО ОБМЕНА МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ. НАЧАЛО ЭЛЕКТРОНИЗАЦИИ СЕСТРИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ .....	161
<i>Тончева Соня Колева</i> МЕДСЕСТРЫ В БОЛГАРИИ ЯВЛЯЮТСЯ СОСТАВНОЙ ЧАСТЬЮ СОВРЕМЕННОГО ЕВРОПЕЙСКОГО СООБЩЕСТВА МЕДСЕСТЕР.....	170
<i>В.А.Манташева, С.А.Арушанян</i> ОБУЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ИНТЕГРИРОВАННОМУ ВЕДЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ИБВДВ) .....	178
European Credit Transfer System (ECTS) sector .....	183
<i>А.К.Шукурян</i> ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММИРОВАННОГО КРЕДИТНОГО ОБУЧЕНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ .....	183
<i>Лигита Умбрашко, Татьяна Кокина</i> ОСОБЕННОСТИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ЛАТВИИ В СВЯЗИ С ВВЕДЕНИЕМ КРЕДИТНО-ЗАЧЕТНОЙ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ .....	186
<i>К.Л. Шахназарян</i> Международный медицинский центр “ОН КЛИНИК-АНИ” ОБЪЕДИНЕННЫЙ ОПЫТ ВРАЧЕЙ ВСЕГО МИРА - НА СТРАЖЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ! .....	194

## ՄԵՀՐԱԲՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏԻ ՏԵՂԵԿԱՏՈՒ

«Մեհրաբյանի անվան բժշկական ինստիտուտի տեղեկատու» – ն հանդիսանում է Մեհրաբյանի անվան բժշկական ինստիտուտի գիտական լրատվական ծառայողական միջոց, որում կարող են գետնելվել Հայաստանի Հանրապետության և այլ երկրների առողջապահական և բժշկակրթական բնագավառներին առնչվող տեսական և գործնական գիտակրթական և գիտամեթոդական մեմագրություններ, հոդվածներ, աշխատություններ և առաջարկություններ:

**“ВЕСТНИК МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ИМ. МЕГРАБЯНА”** является научно—информационным органом медицинского института им. Меграбяна, в котором могут быть представлены теоретические, практические, научно—образовательные и научно—методические монографии, статьи, работы и предложения армянских и иностранных ученых в областях здравоохранения и медицинского образования.

Տեղեկատուի խմբագրական խորհուրդը խնդրում է հոդվածները ուղարկել հետևյալ հասցեով.

Редакционный совет вестника просит направлять статьи по адресу:

0033, Երևան, Հր. Քոչարի 21 (374 10) 26–27–43, 28–95–54, 25–76–45 ՖԱՔՍ՝ 26–24–53	0033, Yerevan, 21 Kochari st. (374 10) 26–27–43, 28–95–54, 25–76–45 FAX: 26–24–53	0033, Ереван, ул. Гр. Кочара 21 (374 10) 26–27–43, 28–95–54 25–76–45 ФАКС: 26–24–53
------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

**www.armmed.am**

**E-mail : med\_mehrabyan@rambler.ru**

Компьютерная верстка и дизайн:

*Геворкян Арташес Геворкович*

*Гаспарян Нарине Ашотовна*

Ответственные за номер:

*Микаелян Армен Карленович*

*Бабаян Ваге Генрикович*

*Медицинский институт им. Меграбяна выражает глубокую благодарность послу Республики Болгария в РА – господину Тодору Стайкову за содействие в осуществлении данного армяно – болгарского проекта.*

# ARMFARM

THE PARTNERSHIP POWER IS THE KEY TO SUCCESS



**ARMFARM**  
Pharmaceutical Company

Pharmaceutical company ARMFARM was founded in 1997, and now ARMFARM LLC is the largest distributor of pharmaceutical products and products of medical purpose in the Republic of Armenia. ARMFARM LLC has signed direct contracts with the pharmaceutical manufacturers on exclusivity bases, among which largest foreign manufacturers.

**-Wholesale and retail trade:**

- \*Medicines, Sanitary goods, Perfume, Cosmetics
- Export & Import
- Private Drugstores net "Yerevan Drugstores"
- Elite Salon-Boutique "Renoir"
- Representation activity
- Assistance in
  - \*Registration of Medicines and MI in RA
  - \*Promotion of Brands in RA
  - \*Protection of trade marks and patent rights
  - \*Organization of advertising campaign

23, Abovyan Str.  
0009 Yerevan, Armenia  
Tel: (+374 10) 540-520  
Fax: (+374 10) 580-734  
[info@armfarm.com](mailto:info@armfarm.com)  
[www.armfarm.com](http://www.armfarm.com)

ARMFARM  
Pharmaceutical Company