

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.152.851-48+616.34-006

**Изучение широты спектра антимикробного действия
и химиотерапевтической эффективности препарата
“Арменикум” (концентрат) на моделях
экспериментальных инфекций**

**И.С. Акопян¹, Т.К. Давтян¹, Т.Г. Оганян¹, Н.О. Мовсесян²,
Н.Х. Алчуджян², В.Т. Оганян¹**

¹ЗАО “Арменикум”

0084, Ереван, ул. Г.Шерами, 2

²Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА

0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1

Ключевые слова: комплексы йода, вирулентные штаммы, генерализованная инфекция, стафилококковый сепсис, криптококковый сепсис, клостридиальная инфекция, число колоний микроорганизмов

Препарат “Арменикум” (концентрат), содержащий йод, литий, α -декстрин в комплексе с органическими веществами, проявляет антибактериальное и фунгицидное действие, не высвобождая активный йод. Антимикробная активность препарата связана с присутствием в комплексе как ионизированного (J_3), так и молекулярного йода. Наличие полимера пролонгирует взаимодействие йода с тканями, уменьшает его раздражающее действие [2,4,5,12-14].

Другим необходимым компонентом, входящим в состав препарата “Арменикум” (концентрат), является хлористый литий. Установлено, что моновалентный катион лития способен выраженно действовать на иммуногемопоэтические процессы пролиферации и дифференциации клеток [4]. Предполагается, что, благодаря гидрофобности препарата, йод взаимодействует с поверхностно расположенными реактогенными группами вирулентных штаммов микроорганизмов: NH_2 -, SH - и OH - [6]. При этом протекают реакции комплексообразования и галогенирования [4]. По тому же принципу происходит галогенирование NH - и SH -групп: активных центров поверхностно расположенных проферментов, экзотоксинов, в т.ч. выделяющихся в организме при прорастании спор клостридий.

По принципу проявления активности, препарат “Арменикум” (концентрат) следует отнести к физиологически активным полимерам “прививочного типа” [4]. При отсутствии необходимой информации в исследованиях *in vitro*, в настоящем исследовании изучается химиотерапевтическая активность препарата “Арменикум” (концентрат) на моделях экспериментальных инфекций, так как его активность полностью выявляется только после соответствующих метаболических превращений *in vivo*. Наиболее распространенными в химиотерапевтических опытах являются модели генерализованных инфекций, вызванных клиническими (экспериментальный сепсис) вирулентными штаммами.

Целью настоящего исследования является изучение широты спектра антимикробного действия и химиотерапевтического эффекта препарата “Арменикум” (концентрат) на трех моделях экспериментальных инфекций.

Материал и методы

В эксперименте были использованы молодые белые нелинейные крысы одной массы (30-40г), которые были получены из питомника Института тонкой органической химии НАН РА. Животные содержались в пластиковых клетках в солнечной комнате при 12-часовом световом режиме, при температуре воздуха $28 \pm 2^\circ \text{C}$ и относительной влажности 50%. Все животные получали стандартный сбалансированный рацион пищи и воды. В течение недели до проведения опытов крысы адаптировались в данных условиях.

Изучение химиотерапевтической эффективности препарата “Арменикум” (концентрат) на моделях экспериментальных инфекций проводилось согласно требованиям по изучению новых фармакологических веществ [17].

Опыты для определения широты антимикробного спектра и химиотерапевтической эффективности препарата “Арменикум” (концентрат) проводились на животных для вирулентных штаммов, вызывающих острую генерализованную инфекцию [1]. Внутривенное введение препарата “Арменикум” (концентрат) подопытным животным осуществлялось в разгар клинических проявлений инфекционного заболевания.

Антимикробный спектр препарата изучался на следующих трех моделях экспериментальных инфекций:

1. Музейный штамм *Staphylococcus aureus*, 209D.
2. Клинический токсигенный штамм *Cryptococcus neoformans*.
3. Клинический штамм *Clostridium perfringens* с токсином.

В качестве показателей химиотерапевтической эффективности препарата “Арменикум” (концентрат) рассматривались следующие клинические проявления заболевания: изменение массы тела и лейкоцитарной

формулы крови, а также снижение микробной обсемененности внутренних органов подопытных животных и положительная клиническая динамика сепсиса.

Ранее были определены показатели острой токсичности на мышах и крысах при разных способах введения препарата “Арменикум” (концентрат). Среднесмертельная доза (LD_{50}) для мышей и крыс при внутривенном введении препарата “Арменикум” (концентрат) составляет 3,8 и 5,3 мл/кг соответственно[15]. При воспроизведении моделей экспериментальных инфекций была определена абсолютно смертельная заражающая доза (LD_{100}), которая составляет 1 млрд микробной взвеси в 1 мл для всех трех видов.

Генерализованные формы стафилококковой и криптококковой инфекций воспроизводились путем внутрибрюшинного введения двум группам животных (по 4 животных для каждой модели) суточной культуры стафилококка и *Cryptococcus neoformans* в смеси с голодным агаром (0,4%), в объеме 2 мл[1].

Клиническая картина инфекционного заболевания развивалась в течение 2-3 дней. Гибель животных, не получивших препарат “Арменикум” (концентрат), наступала на 5-е сутки для этих моделей сепсиса[11].

При проведении эксперимента велись ежедневные наблюдения за поведением и общим состоянием животных. Определялась их масса, проверялось состояние кожных покровов и шерсти. На 2-е сутки после введения заражающей дозы LD_{100} у всех животных наблюдались озноб, отсутствие аппетита, взъерошенная шерсть, падение массы, неподвижность. На 3-й день, в разгар клинических проявлений заболевания, двум животным из каждой группы был внутривенно введен в хвостовую вену препарат “Арменикум” (концентрат) из расчета 1,25 мл/кг в объеме 0,5 мл. Препарат “Арменикум” (концентрат) разводили 0,9% физ. раствором $pH=7,2$.

После введения препарата “Арменикум” (концентрат) животные вначале были неподвижны, а через некоторое время у них начинался сильный озноб, который продолжался до 40 мин. Затем животные стали постепенно двигаться. На следующий день все животные, получившие препарат “Арменикум” (концентрат), активно двигались, появился аппетит, разгладилась шерсть.

При проведении эксперимента с клостридиальной анаэробной инфекцией 4 крысы были заражены внутримышечно путем введения 1 млрд суточной взвеси спор *Clostridium perfringens* на среде Китт-Тароцци в объеме 2 мл, в предварительно травмированную мышцу бедра. Клиническая картина местного и общего процесса заболевания развивалась на 2-е сутки в виде резкого венозного стаза на хвосте, отеков под глазами крыс, озноба, отсутствия аппетита, неподвижности.

Препарат “Арменикум” (концентрат) был введен внутривенно в хвостовую вену, в разгар клинических проявлений заболевания, из расчета 1,25 мл/кг, в объеме 0,5 мл. Всем животным, кроме контрольных, препарат “Арменикум” (концентрат) вводили внутривенно дважды, с интервалом между инъекциями в 2 дня. На 5-й день после последней инфузии крыс декапитировали, предварительно взяв кровь в количестве 0,1 мл для посева на среды, соответствующие каждой модели.

Кровь лабораторных животных забиралась и для приготовления мазков на стерильное предметное стекло. После высушивания мазки крови были зафиксированы в метаноле в течение 3 мин, окрашены по Романовскому-Гимза для определения морфологической характеристики лейкоцитов (лейкограммы). В качестве контроля была также определена лейкограмма у животных, получавших двукратные инфузии физ. раствора.

После вскрытия всех животных, которые участвовали в эксперименте, были изъяты внутренние органы, лимфоузлы, мышечная ткань (каждая проба в отдельную стерильную чашку Петри). После размельчения 1,0 г каждой пробы в стерильном физ. растворе был произведен посев 0,1 мл жидкости на агаризированные питательные среды:

- модели *Staphylococcus aureus*, 209D на желточно-солевой агар (ЖСА),
- модели *Cryptococcus neoformans* на агар Сабуро,
- модели спор *Clostridium perfringens* на 5% кровяной агар.

Посевы инкубировали при 37° С в течение 48 часов, после чего произведен подсчет и идентификация выросших колоний в пересчете на 1,0 г каждой пробы.

Для использования оптимального количества подопытных животных и повышения чувствительности анализа применялись математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов [7-10].

Результаты и обсуждение

Результаты опытов для трех экспериментальных моделей инфекций при двукратном внутривенном введении белым крысам препарата “Арменикум” (концентрат) в дозе 1,25 мл/кг представлены в табл. 1. В таблице и на рис.1-3 приведены средние значения числа колоний микроорганизмов (в десятичных логарифмах), выделенных у подопытных животных.

Гибель 100% подопытных животных в контрольных группах, которые не получали препарат “Арменикум” (концентрат), наступила на 5-й день после заражения дозой ЛД₁₀₀ по каждому из возбудителей инфекционных заболеваний. При этом наблюдалась картина токсемии и бактериемии с высевом культур стафилококка, криптококка и спор клостридий

из крови, паренхиматозных органов, лимфатических узлов и из других тканей.

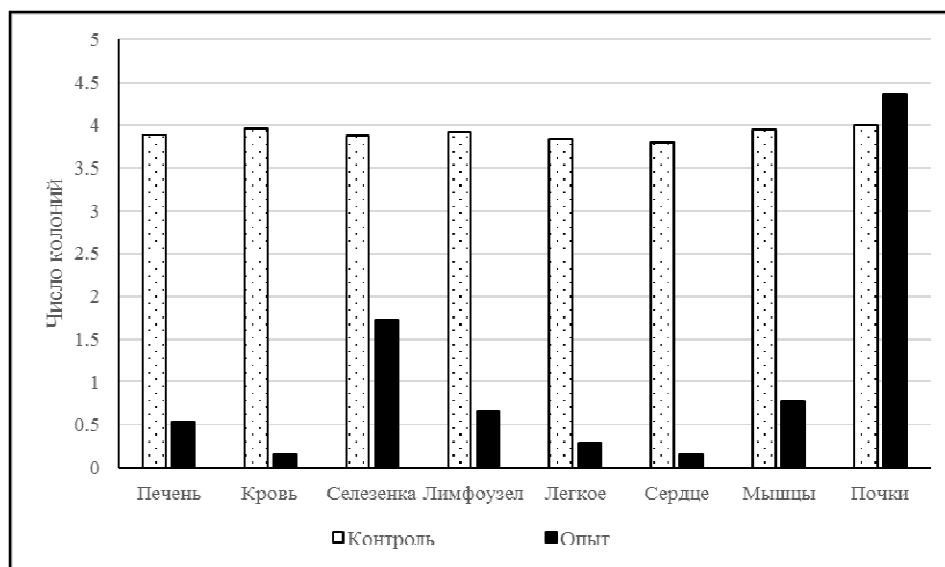


Рис.1. Модель *Staphylococcus aureus*, 209D. Средние значения числа колоний микроорганизмов (в десятичных логарифмах) в контрольной и опытной группах животных

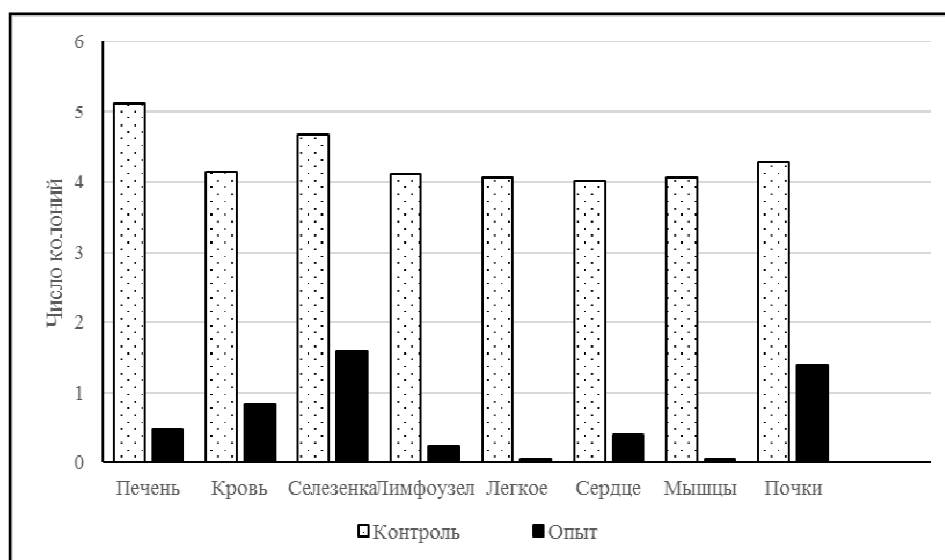


Рис.2. Модель *Cryptococcus neoformans*. Средние значения числа колоний микроорганизмов (в десятичных логарифмах) в контрольной и опытной группах животных

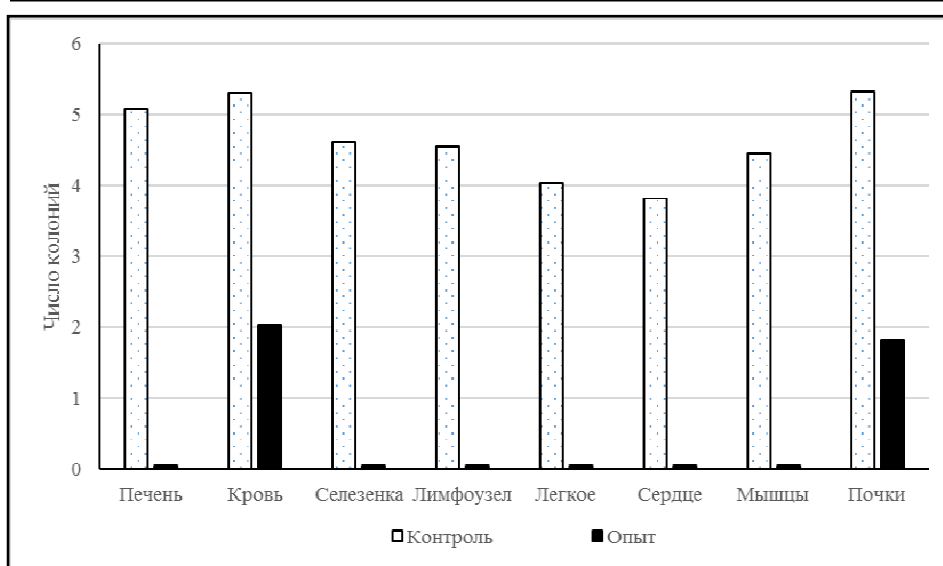


Рис.3. Модель *Clostridium perfringens*. Средние значения числа колоний микроорганизмов (в десятичных логарифмах) в контрольной и опытной группах животных

При клостридиальной инфекции развилась клиническая картина газовой гангрены. Местные явления развились через 24 часа, а общий процесс – через 72 часа. Животные, получившие инъекции препарата “Арменикум” (концентрат) однократно, стали активны уже на 2-й день, а в последующие дни разгладилась шерсть, отмечалась прибавка веса, появился аппетит, и крысы стали игривы уже после 2-й инфузии. Длительность наблюдения за животными со дня инфицирования, в зависимости от особенностей течения генерализованной инфекции, составила 11 дней.

В табл. 1 представлена микробная обсемененность 1,0 г отдельных тканей у лабораторных животных как в контрольных группах, так и в группах, получивших препарат “Арменикум” (концентрат). Из таблицы видно, что после двукратной инфузии препарата у подопытных животных отдельные ткани оказались стерильными, а из крови и других тканей высеяны единичные колонии микроорганизмов. Наиболее обсемененными на 5-й день после последней инфузии оказались почки, это можно объяснить тем, что препарат “Арменикум” (концентрат) способствует выведению возбудителя через выделительную систему вместе с альбуминами.

По результатам исследований можно заключить, что, независимо от вида возбудителя, активность препарата “Арменикум” (концентрат) оказалась идентичной. Получены довольно близкие результаты по микробной обсемененности внутренних органов лабораторных животных для всех трех моделей экспериментальных инфекций. Число колоний микроорга-

низмов, выделенных в опытных группах животных при всех трех инфекциях, в 100-1000 раз меньше, чем в контрольных группах.

Таблица 1

Результаты опытов в разных группах животных при изучении антимикробного спектра препарата “Арменикум” (концентрат) на трех моделях генерализованных инфекций

Наименование пробы внутренних органов крыс	Статистические показатели	L-форма <i>Staphylococcus aureus</i> , 209 D (n=4)		<i>Cryptococcus neoformans</i> (n=4)		<i>Clostridium perfringens</i> с токсином (n=4)	
		контрольная группа животных	группа животных, получивших АРМ	контрольная группа животных	группа животных, получивших АРМ	контрольная группа животных	группа животных, получивших АРМ
Печень	M{lgX}	3,89	0,54***	5,11	0,48**	5,07	0,00**
	S	0,03	0,09	0,01	0,67	0,66	0,00
Кровь	M{lgX}	3,97	0,15**	4,14	0,83**	5,30	2,03*
	S	0,05	0,21	0,04	0,18	0,06	0,64
Селезенка	M{lgX}	3,88	1,73**	4,68	1,59****	4,62	0,00****
	S	0,01	0,52	0,02	0,04	0,06	0,00
Лимфоузел	M{lgX}	3,92	0,65****	4,11	0,24**	4,55	0,00***
	S	0,04	0,07	0,03	0,34	0,10	0,00
Легкое	M{lgX}	3,83	0,30**	4,06	0,00****	4,03	0,00**
	S	0,12	0,43	0,09	0,00	0,26	0,00
Сердце	M{lgX}	3,80	0,15**	4,01	0,39****	3,82	0,00****
	S	0,07	0,21	0,01	0,13	0,02	0,00
Мышцы	M{lgX}	3,95	0,77****	4,06	0,00****	4,44	0,00***
	S	0,02	0,10	0,02	0,00	0,19	0,00
Почки	M{lgX}	4,00	4,37	4,28	1,39****	5,32	1,83**
	S	0,03	0,10	0,02	0,01	0,03	0,18

Примечание. АРМ – препарат “Арменикум”(концентрат), n – число животных, M{lgX} – среднее значение числа колоний микроорганизмов в десятичных логарифмах; S – среднее квадратическое отклонение; p – вероятность ошибки первого рода;
 * достоверно с $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой животных;
 ** достоверно с $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой животных;
 *** достоверно с $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой животных;
 **** достоверно с $p < 0,0001$ при сравнении с контрольной группой животных

Морфологические и биохимические свойства всех выделенных микроорганизмов были сохранены как у животных, получивших препарат “Арменикум” (концентрат), так и у животных, входивших в контрольные

группы. На основании данных исследований *in vivo* можно заключить, что препарат “Арменикум” (концентрат) обладает широким спектром химиотерапевтического действия при инфекционных заболеваниях. После лечения препаратом “Арменикум” (концентрат) при дозе 1,25 мл/кг, имело место значительное снижение микробной обсемененности органов у подопытных животных, а для отдельных тканей – их полная эрадикация (стерилизующий эффект).

При клостридиальной инфекции просматривались деформированные, раздутые, колбовидные, многогранные эритроциты у зараженных животных. Во всех контрольных окрашенных мазках крови подопытных крыс видны скопления микроорганизмов: спор клостридий, дрожжей криптококка, кокков, соответственно воспроизведенной модели заболевания. В мазках крови контрольных животных, получивших инъекции физ. раствора, микроорганизмы не просматривались. В поле зрения видны единичные микроорганизмы.

На основании картины крови после применения препарата “Арменикум” (концентрат) в дозе 1,25 мл/кг можно сделать вывод о том, что препарат повышает количество лимфоцитов и моноцитов в крови лабораторных животных. При заболеваниях наблюдалось увеличение количества молодых форм нейтрофилов в крови крыс, что является признаком нарастающей остроты инфекционного процесса (табл.2, рис.4-6) [3].

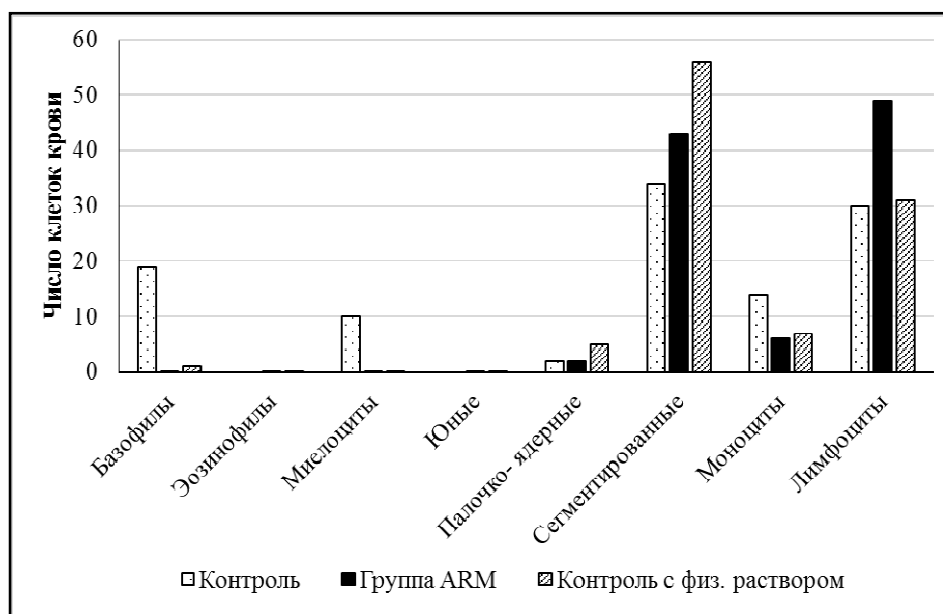


Рис. 4. Стафилококковый сепсис. Картина крови (лейкограмма) в контрольной и опытной группах животных

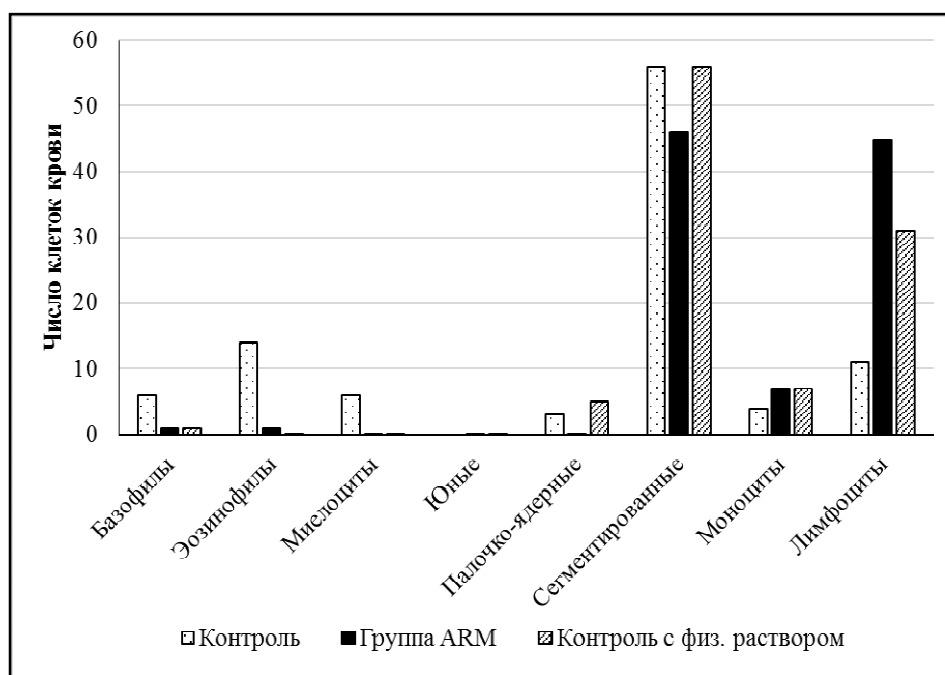


Рис. 5. Криптококковый сепсис. Картина крови (лейкограмма) в контрольной и опытной группах животных

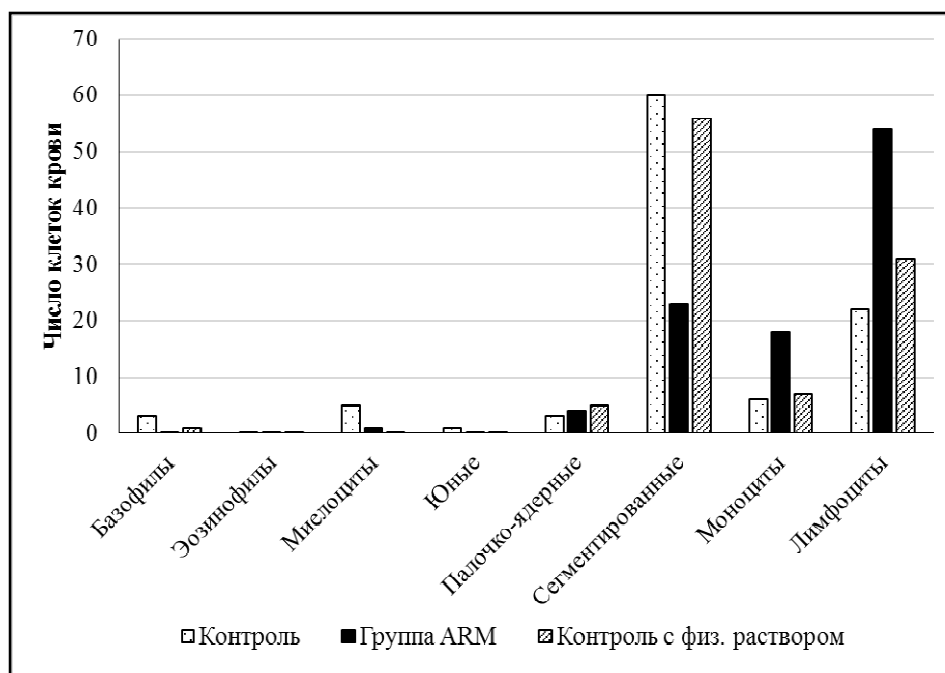


Рис. 6. Клостридиальная инфекция (газовая гангрена). Картина крови (лейкограмма) в контрольной и опытной группах животных

Таблица 2

Картина крови (лейкограмма) при генерализованных инфекциях у подопытных животных после двукратного введения препарата “Арменикум” (концентрат) в дозе 1,25 мл/кг (%)

Клетки крови	Стафилококковый сепсис (n=4)		Криптококковый сепсис (n=4)		Клостридиальная инфекция (газовая гангрена) (n=4)		Контрольная группа животных, получивших физ. раствор (n=5)
	конт-рольная группа животных	группа животных, получивших АРМ	конт-рольная группа животных	группа животных, получивших АРМ	конт-рольная группа животных	группа животных, получивших АРМ	
Базофилы	19	0	6	1	3	0	1
Эозинофилы	---	0	14	1	0	0	0
Миелоциты	10	0	6	0	5	1	0
Юные	---	0	---	0	1	0	0
Палочко-ядерные	2	2	3	0	3	4	5
Сегментированные	34	43	56	46	60	23	56
Моноциты	14	6	4	7	6	18	7
Лимфоциты	30	49	11	45	22	54	31

После введения препарата “Арменикум” (концентрат) у подопытных животных наблюдался сдвиг лимфоцитарной картины крови влево. Увеличение количества лимфоцитов с более широкой протоплазмой (пролимфоциты) рассматривается как омоложение лимфоцитарной картины крови животных. Появление в поле зрения молодых форм моноцитов (промоноцитов), интерпретируемое как сдвиг моноцитарной картины крови влево, свидетельствует о раздражении ретикуло-эндотелиального аппарата и некотором усилении пролиферации клеток. Препарат “Арменикум” (концентрат) способствует протеканию реакций с участием фагоцитов (опсоно-фагоцитарная реакция) [19-21]. Опсонизация определяется тем, что антитела, присоединившиеся к микроорганизму, обуславливают его быстрое поглощение фагоцитом благодаря тому, что фагоцит обладает рецептором для F_C -фрагмента иммуноглобулина, присоединившегося к микробной клетке, чем объясняется значительное снижение микробной обсемененности в пробах крови подопытных животных.

На первой модели экспериментальной инфекции (L-форма золотис-

того стафилококка) изучалось влияние различных доз препарата “Арменикум” (концентрат) на степень микробной обсемененности внутренних органов подопытных животных. При этом рассматривалось двукратное внутривенное введение животным препарата в дозах 0,03 мл/кг и 1,25 мл/кг (табл.3, рис.7).

Таблица 3

Влияние различных доз препарата “Арменикум” (концентрат) на степень микробной обсемененности внутренних органов подопытных животных (модель 1. L-форма золотистого стафилококка)

Наименование пробы внутренних органов крыс	Статистические показатели	Контрольная группа животных (n=2)	Доза (мл/кг) (n=4)	
			0,03	1,25
Печень	M{lgX}	3,89	0,39*** ^k	0,54*** ^k
	S	0,03	0,55	0,09
Кровь	M{lgX}	3,97	3,91	0,15*** ^k , *** 0.03
	S	0,05	0,01	0,21
Лимфоузел	M{lgX}	3,92	3,51** ^k	0,65*** ^k , ** 0.03
	S	0,04	0,04	0,07
Селезенка	M{lgX}	3,88	3,57	1,73*** ^k , * 0.03
	S	0,01	0,15	0,52
Мышцы	M{lgX}	3,95	3,86	0,77*** ^k , *** 0.03
	S	0,02	0,04	0,10
Легкое	M{lgX}	3,83		0,30*** ^k
	S	0,12		0,43
Сердце	M{lgX}	3,80		0,15*** ^k
	S	0,07		0,21
Почки	M{lgX}	4,00		4,37
	S	0,03		0,10

^k достоверно с $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой животных;

^{***k} достоверно с $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой животных;

^{****k} достоверно с $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой животных;

^{* 0.03} достоверно с $p < 0,05$ при сравнении с животными, получившими дозу 0,03 мл/кг;

^{** 0.03} достоверно с $p < 0,01$ при сравнении с животными, получившими дозу 0,03 мл/кг;

^{*** 0.03} достоверно с $p < 0,001$ при сравнении с животными, получившими дозу 0,03 мл/кг

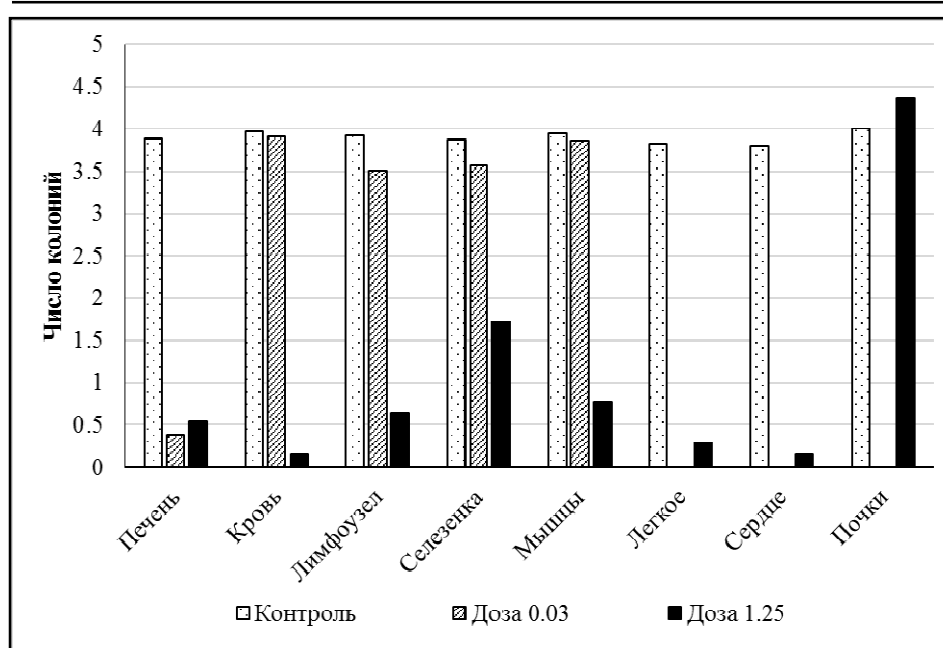


Рис.7. Модель 1. L-форма золотистого стафилококка. Влияние различных доз препарата “Арменикум” (концентрат) на степень микробной обсемененности внутренних органов подопытных животных

В случае внутривенного применения препарата “Арменикум” (концентрат) в низкой дозе (0,03 мл/кг) наблюдается незначительное снижение микробной обсемененности внутренних органов лабораторных животных. Исключением является печень животных. Так, в печени крыс наблюдается значительное снижение микробной обсемененности даже при дозе препарата равной 0,03 мл/кг. Этот результат можно объяснить тем, что печень обладает уникальным кровоснабжением, так как к ней приносится и артериальная и венозная кровь.

На основании электронно-микроскопических исследований было установлено наличие пространства между стенками синусоидов и прилежащими к ним гепатоцитами – пространство Диссе, содержащее плазму крови [16,18]. Поры решетчатых пластинок синусоидов являются единственным путем сообщения между просветом синусоидов и пространством Диссе. Средний диаметр пор составляет 100нм. Липопротеиды хиломикроны, как плазма, способны проникать в пространство Диссе, а более крупные частицы задерживаются. В крови имеются 4 вида липопротеидных частиц. Хиломикроны – это самые крупные из таких частиц. Гепатоциты участвуют в удалении этих частиц из крови. Так как хиломикроны взвешены в плазме крови, они легко попадают в пространство Диссе и, вероятно, поглощаются клетками печени, где они и разлагаются, а их компоненты утилизируются гепатоцитами.

Препарат “Арменикум” (концентрат) при больших разведениях в физ. растворе, с липополисахаридами микробной стенки, также образует взвеси в плазме, что было установлено при проведении исследований *in vitro*. Микробные взвеси в плазме крови, размером не больше 100нм, вполне могут проникать в пространство Диссе и утилизироваться гепатоцитами. Этим и объясняется резкое отличие микробной обсемененности в различных органах и печени при применении препарата “Арменикум” (концентрат) в дозе 0,03мл/кг.

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлено, что препарат “Арменикум” (концентрат) обладает широким спектром антимикробной активности при внутривенном введении лабораторным животным, зараженным вирулентными штаммами. При применении препарата резко понижается количество микроорганизмов во внутренних органах животных: печени, селезенке, лимфоузлах, мышечной ткани и в крови.

В проведенных исследованиях ионизированный йод, входящий в состав препарата, взаимодействовал с поверхностно расположенными реактогенными группами и токсинами штаммов: музейного штамма *Staphylococcus aureus*, СПИД-ассоциирующего глубокого микоза, *Cryptococcus neoformans* и анаэробного микроорганизма *Clostridium perfringens*. Повторные инфузии препарата “Арменикум” (концентрат) приводили к полному уничтожению (эрадикации) возбудителей вирулентных штаммов как микроорганизмов, так и грибов из внутренних органов и крови животных. Минимальная доза препарата (0,03мл/кг) при внутривенном введении привела к почти полной эрадикации возбудителя из печени, благодаря попаданию микробных комплексов с концентратом в пространство Диссе печени, где они и разлагались.

После двух инфузий препарата “Арменикум” (концентрат) наблюдался сдвиг лимфоцитарной картины крови влево, т.е. имело место омоложение лимфоцитарной и моноцитарной картины крови лабораторных животных.

Поступила 31.03.17

**«Արմենիկում» (խտանյութ) դեղամիջոցի հակամանրէային
ազդեցության սպեկտրի լայնության և քիմիոթերապևտիկ
արդյունավետության ուսումնասիրությունը փորձարարական
վարակների նմուշների վրա**

**Ի.Ս. Հակոբյան, Տ.Կ.Դավթյան, Տ.Գ.Օհանյան, Ն.Օ.Մովսիսյան,
Ն.Խ.Ալշուջյան, Վ.Տ.Օհանյան**

Կատարված հետազոտությունների հիման վրա պարզվել է, որ լաբորատոր կենդանիներին «Արմենիկում» (խտանյութ) դեղամիջոցի ներերակային ներարկման դեպքում, դեղամիջոցն ունի հակամանրէային լայն սպեկտրի ակտիվություն վիրուլենտ շտամների նկատմամբ: Դեղամիջոցի ընդունման ժամանակ կտրուկ նվազում է մանրէների քանակը կենդանիների ներքին օրգաններում՝ լյարդում, փայծաղում, լիմֆոհանգույցներում, մկանային հյուսվածքներում և արյան մեջ:

Կատարված ուսումնասիրություններում դեղամիջոցի բաղադրության մեջ մտնող իոնիզացված յոդը փոխազդում է շտամների (շտամ *Staphylococcus aureus*, ՁԻԱՀ-ասոցացնող խորը միկոզներ, *Cryptococcus neoformans* և *Clostridium perfringens*, անաերոբային միկրոօրգանիզմ) տոքսինների և նրանց մակերևույթին գտնվող ռեակտոգեն խմբերի հետ: Դեղամիջոցի կրկնակի ներարկման հետևանքով լրիվ ոչնչանում են ինչպես միկրոօրգանիզմների, այնպես էլ կենդանիների ներքին օրգաններում և արյան մեջ գտնվող սնկերի վիրուլենտ շտամների հարուցիչները: «Արմենիկում» (խտանյութ) դեղամիջոցի ներերակային ներարկումը մինիմալ չափաքանակով (0.03մլ/կգ) բերում է լյարդից հարուցչի գրեթե ամբողջովին ոչնչացման՝ ի շնորհիվ մանրէների կոմպլեքսները խտանյութի հետ լյարդի Դիսեյի տարածք մուտք գործելուն, որտեղ և քայքայվում են:

«Արմենիկում» (խտանյութ) դեղամիջոցի կրկնակի ներերակային ներարկման դեպքում նկատվել է արյան լիմֆոցիտար պատկերի տեղաշարժ դեպի ձախ, այսինքն լաբորատոր կենդանիների արյան լիմֆոցիտար և մոնոցիտար պատկերի երիտասարդացում:

**The study of the breadth of the spectrum of antimicrobial
and chemotherapeutic efficacy of "Armenikum" (concentrate) on models
of experimental infections**

**I.S. Hakobyan, T.K. Davtyan, T.G. Ohanyan, N.O. Movsesyan,
N.H. Alchujyan, V.T. Ohanyan**

The conducted study revealed that the drug "Armenikum" (concentrate) has a broad spectrum of antimicrobial activity for virulent strains in intravenous administration to laboratory animals. The drug dramatically reduced the number of microorganisms in the internal organs of animals: liver, spleen, lymph nodes, thymus, muscle tissue and in the blood.

In the studies ionized iodine, which is part of the drug, interacts with the surface groups positioned reactogenic strains and toxins: museum strain of *Staphylococcus aureus*, AIDS-associated deep mycosis, *Cryptococcus neoformans* and anaerobic microorganism *Clostridium perfringens*. Repeated infusion of "Armenikum" (concentrate) led to total destruction (eradication) of virulent strains of pathogens like microorganisms and fungi from the internal organs and blood of animals. Minimal dose (0,03ml/kg) intravenous administration resulted in an almost complete eradication the causative agent from the liver, due to the penetration of microbial complexes concentrate into the liver Dissay space, where they decompose.

After two infusions of "Armenikum" (concentrate) there was observed lymphocytic blood picture shift to the left, i.e. a rejuvenation of lymphocytic and monocytic picture of blood of laboratory animals.

Литература

1. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб., 2004.
2. Арменикум. Экспериментальные исследования. Выпуск 1."Гитутюн" НАН РА, Ереван, 2000.
3. Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М., 2001, с.217-233.
4. Габриелян Э. С., Мхитарян Л. М. Аналоги и прототипы Арменикума. Арменикум. Экспериментальные и клинические исследования. Выпуск 2. "Гитутюн " НАН РА, Ереван, 2001 , с. 7-32.
5. Ильин А.И. Препарат "Арменикум" как новое лекарство с противовирусными и антимикробными свойствами. Арменикум. Экспериментальные исследования. Выпуск 1."Гитутюн" НАН РА, Ереван, 2000, с.7-16.
6. Красильников А.П. Справочник по антисептике. Минск, 1995, Высшая школа, с. 62-63.
7. Лисенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. М., 1979.
8. Лисенков А.Н., Оганян Т.Г. О некоторых методах повышения чувствительности анализа и свертки информации в задачах многофакторного медико-биологического эксперимента. Сб. "Вопросы медицинской вирусологии". М., 1975, с.546-557.

9. *Лисенков А.Н.* Основные принципы и методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. Труды Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. М., 1972, вып. 20, с. 10-36.
10. *Максимов В.Н., Федоров В.Д.* Применение методов математического планирования эксперимента при отыскании оптимальных условий культивирования микроорганизмов. М., 1969.
11. *Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф.* Сепсис. М., 2005.
12. *Мохнач В.О.* Соединения йода с высокополимерами, их антимикробные и лечебные свойства. М., 1962.
13. *Мохнач В.О.* Теоретические основы биологического действия галоидных соединений. АН СССР, Ленингр. отделение. Л., 1968.
14. *Мохнач И.В.* Йодвысокополимеры и биологические возможности организма. М., 1979.
15. *Мурадян Р.Е., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т., Габриелян Э.С., Ильин А.И.* Экспериментальное исследование общетоксического действия противовирусного препарата "Арменикум". Арменикум. Экспериментальные исследования. Выпуск 1. "Гитутюн" НАН РА, Ереван, 2000, с. 17-32.
16. *Туманов А.К.* Сывороточные системы крови. М., 1968.
17. *Хабриев Р.У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005.
18. *Хэм А., Кормак Д.* Гистология. М., 1983, т. 4, с. 180-187.
19. *Denis M.* Cell. Immun., 1991, Vol. 132, p. 150-157.
20. *Flynn J. L., Scanga C.A. Tanaka K.E., Cann J. J.* Immunol., 1998, Vol. 160, 4, p. 1796-1803.
21. *Tigran K. Davtyan, Isabelle S. Hakobyan, Hayk A. Manukyan, Samvel A. Avetisyan and Emil S. Gabrielyan* Phagocytosis and oxidative burst down-modulation by potent microbicide lithium-iodophore. National Academy of Sciences of RA Electronic Journal of Natural Sciences, 2004, 2(3), p. 24-27.