

На правах рукописи

ХОЛОВ
Ёрахмад Каландарович

**ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКО-
БИОХИМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
НАСТОЙКИ «РАМИТ»**
(экспериментальное исследование)

**14.03.06. - фармакология,
клиническая фармакология.**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Ёрахмад Каландарович', written in a cursive style.

Душанбе 2010

Работа выполнена в лаборатории фармакологии Института химии им. В.И. Никитина АН РТ и отделе клинической биохимии института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан

Научные руководители: доктор химических наук, профессор
Кадыров Абдурахмон Хафизович
доктор медицинских наук,
Рахимов Исматулло Фатхуллоевич

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Бобиев Гуломкодыр Мулкамонович
кандидат биологических наук
Гиесов Асомиддин Шамсиддинович

Ведущая организация: Государственный научно-исследовательский институт питания, Министерство Энергетики и Промышленности РТ, лаборатория обмена веществ, биохимии, иммунологии и фармакологии.

Защита диссертации состоится 21 сентября 2010г. В 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета КМ 047.003.01 при Институте химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063, г. Душанбе, ул.Айни,299/2.

Сайт института: www.chemistry.tj.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института химии им В. И. Никитина АН Республики Таджикистан

Автореферат разослан «20» августа 2010г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук



Рахимов И. Ф

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Растительный мир – это наиболее доступный и созданный природой дешевый источник получения целебных средств. Флора Республики Таджикистан хранит в себе ещё много тайн и загадок, неиспользованных возможностей для перспективных разработок целебных препаратов.

Проблема сохранения здоровья людей является одной из актуальных задач современной медицины. Лекарственные растения играют весомую роль в сохранении и укреплении здоровья миллионов людей.

В связи с вышесказанным изучение и применение экстракта суммы лекарственных растений, созданной нами настойки «Рамит», имеет не только теоретический, но и практический интерес.

Комплексное применение экстрактов лекарственных растений открывает новое направление и их преимущество в том, что они экологически чистые и практически безвредны для организма. Поэтому изучение, критический анализ и экспериментальное подтверждение всего ценного, что есть в многовековых медицинских традициях и трудах, открывает перед нами большие возможности в решении вопросов связанных с лечением и профилактикой ряда заболеваний человека.

В связи с этим современное состояние изучения и использования суммы экстракта продуктов лекарственных растений созданной нами настойки «Рамит» имеет не только теоретическое, но и практическое значение (Кадыров А. Х. и др. 1998, 2004, 2008, 2009).

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилось создание на основе лекарственных растений настойки «Рамит», и экспериментальное обоснование показаний по ее практическому применению в качестве желчегонного, гипополидемического, холелитолитического и противовоспалительного средства.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- Разработать технологию получения настойки «Рамит»;
- Изучить желчегонное, литолитическое, гипополидемическое, противовоспалительное действия настойки «Рамит» у здоровых, а также у животных на моделях патологии;
- Исследовать действие настойки «Рамит» при экспериментальном холелитиазе и влиянии на химизм желчи.
- Определить антитоксическое действие настойки «Рамит» при затравке четырёххлористым углеродом (CCl₄) и ее безопасность при применении;

Научная новизна. Впервые экспериментально установлено, что настойка «Рамит» проявляет желчегонное, литолитическое, гипополидемическое и противовоспалительное действия. Выявлено, что настойка «Рамит» является эффективным средством при холелитиазе и гиперлипидемии экспериментальных животных.

Впервые дана полная фармакологическая характеристика и экспериментальное обоснование для клинического исследования настойки «Рамит» в качестве желчегонного, литолитического средства.

Практическая ценность. На основе продуктов 16 лекарственных растений разработана технологическая схема получения настойки «Рамит» для использования в качестве объекта нашего исследования.

Целебные вещества настойки «Рамит» улучшают функцию кишечника, печени, желчного пузыря, успокаивает нервную систему, придает бодрость и ощущение здоровья.

Также в экспериментах была выявлена эффективность настойки «Рамит» при холелитиазе и установлено, что она является нетоксичным препаратом.

Положения, выносимые на защиту:

-Настойка «Рамит» проявляет желчегонное, литолитическое, гиполипидемическое и противовоспалительное действия;

-Настойка «Рамит» оказывает лечебное действие при экспериментальном холелитиазе;

-Настойка «Рамит» обладает антитоксическим и гепатопротекторным свойством при токсическом гепатите.

Апробация работы: Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на VI- Нумановских чтениях международной конференции, посвященной 90-летию академика Нуманова И. У, Душанбе – 2009, Годичная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, посвященная 80-летию, член-корр. РАМН, заслуженного деятеля науки Таджикистана, профессора М. Г. Гулямова ТГМУ им. Абуали-ибни-Сино, Душанбе – 2009. Международной конференции состояниие и перспективы развития биохимии в Таджикистане, Т.Н.У. кафедра биохимии биологического факультета АН РТ, Душанбе-2009.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты по разработке и исследованию настойки «Рамит» на основе экологически чистых лекарственных растений были представлены в комитет пищевой и перерабатывающей промышленности при Совете Министров Республики Таджикистан, где выдано разрешение на выпуск и реализацию в пищевой промышленности. Техническое условие ТУ-18, Республика Таджикистан-5-149-93 (1993), РЦ -5-3003-71-93, группа Н 4.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 статьи, рецензируемые ВАК РФ и 2 тезиса докладов.

Личный вклад автора в работу, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоял в постановке задачи исследования, определении путей и методов их решения, получении и обработке большинства экспериментальных данных, анализе и обобщении результатов экспериментов, формулировки положений и основных выводов диссертации.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, обсуждения результатов, списка использованной литературы.

Диссертация изложена на 114 страницах компьютерного текста, включая 10 рисунков, 14 таблиц, 140 наименований источников литературы.

II. Материал и методы исследования

Эксперименты были проведены на 250 белых крысах обоего пола весом 140 – 205_г, 80 белых мышах весом 20 -25_г, 28 морских свинках весом 260 – 320_г, 50 золотистых хомяках. В зависимости от цели и задач работы, характера и продолжительности эксперимента было поставлено 102 серий опытов.

Предметом исследования являлся, образец настойки «Рамит» полученной по рецептуре РЦ -5 – 3003 -71 -93, группа Н -74, ТУ – 18 Республики Таджикистан 5 - 149 – 93. Сбор трав, листьев, корней, цветов и ягод для приготовления настойки «Рамит» проводился в период цветения (май–июль) и плодоношения (сентябрь-октябрь) растений. Сушка и заготовка лекарственных растений (листья, корни, цветы, ягоды и др.) проводили по рекомендованной технологии (Сюзев П.В-1949, Бединеауз М, П-1953, Назаров М.Н.-2002, Ходжиматов М-1989). Упаковку проводили по Гост-4829, маркировку по Гост-4827. Проявление желчегонного действия настойки «Рамит» у крыс с нарушенной секреторной функцией печени изучали на модели с затравкой четыреххлористым углеродом (CCl₄).

Желчный проток у белых крыс фистулировали по методу Фишера и Верса (1961).

Содержание СЖК и концентрацию холестерина в желчи определяли по методу Мирошниченко В.П. Громашевского (1978). Содержание индивидуальных желчных кислот в желчи изучали методом ГЖХ с использованием газового хроматографа «Хром - 5» (Словения) с использованием пламенно-ионизационного детектора (Кадыров А.Х. и др. 1986).

Содержание фосфолипидов в желчи определяли по методу Мараховского Ю. Х. (1985), общего билирубина по Индрашику – Графу (1982 с использованием анализатор биохимический АБ ФК-02-НПП-ТМ). Экспериментальный холелитиаз и сопутствующие этой патологии, гиперхолестеринемию и гиперлипидемию, вызывали с помощью разработанной Зубайдовой Т.М. (1993) диеты.

Ожоговое воспаление задних лапок у белых крыс вызвали путём погружения правой конечности в горячую воду по методу Салямон (1950).

Общий холестерин определяли по модифицированной Ильком, реакции Либермана- Бухарда в сыворотке крови (Колб, Комышников-2003 с использованием биохимический анализатора).

Содержание фосфолипидов в крови определяли по методу Зильверсмита и Девиса (1986).

Общие липиды сыворотки крови и концентрацию триглицеридов определяли по общепринятой методике (Nidezhirtez, Wedeztez-1966).

Морфологические исследования внутренних органов животных, получавших при подостром токсическом поражении печени в хроническом эксперименте, разные дозы настойки «Рамит» проводили после окраски гематоксилинэозином по методу Массона (Меркулов-1961).

Полученные результаты статистически обработаны по Стьюденту, а также по упрощенной методике, определяли ошибки средних арифметических показателей (Белоус А.К., Колодяжный В.И.-1971).

III. Собственные исследования.

3.1. Разработка технологии получения настойки «Рамит»

Для выполнения цели данной работы необходимо было осуществить разработку технологии получения настойки «Рамит» в качестве объекта исследования.

Настойка «Рамит» готовилась на основе композиции входящих ингредиентов 1,2,3- слива. Водно- спиртовую настойку целебных продуктов лекарственных растений готовили методом трехкратного настаивания ароматических трав, листьев, кореньев, цветов и плодов.

Настойка, содержит экстракт 16 видов экологических чистых продуктов лекарственных растений, растущих в высокогорьях Республики Таджикистан.

При изготовлении настойки «Рамит» используется:

- Радиола розовая [*Rhodiola rosea* L.], корни по ФС 42-2126-83,
- Барбарис [*Berberis Vulgaris* L.] РСТ 551-90 (ягоды).
- Ореховые перегородки [*Juglans regia* L] по ГОСТ 21536-90,
- Бадан толстолистный [*Bergenia classjrijl* L. Friseh]; по Госфармакопии, вып. 2, 1990.
- Зверобой обыкновенный [*Hypericum perforatum* L] по Гост 15161-69;
- Зизифору [*bungeana* auct. Rug]-Атлас лекарственных растений СССР, изд. Медлитература, М., 1962, с290.
- Мелисса [*Melissa officinalis* L] по РСТ РСФСР 667-82
- Орех мускатный по гост 29048- 91
- Душица мелкоцветковая [*Origanum tyttahthum* Gontsch]. По Гост 21908-76;
- Базилик [*ocimum*] по РСТ Лит. ССР 10 26-85;
- Ишим *Angelica Sievestris*-L по Гост 215364-76,
- Роза Дамасская [*Rosa Damascena* mill] -Атлас лекарст. растений ССР изд. Литература. М. 1962.
- Солодка голая [*Glycyrrhiza glabra*] - по Гост 22839-88 Е
- Боярышник кроваво-красный [*Lrataegus Sanguinea* pall] Лекарственные растения ССР и их применение, Изд медицина, Москва, 1976г.
- Дуб черешчатый [*Quercus robur* L] по гост 21537-76.
- Мята перечная [*Mentha piperita* L] по ГОСТ 23768-79.

Настойка «Рамит» приготовлена рецепту, ТУ-18, Республики Таджикистан 5-149-93, РЦ-5-3003-71-93, Группа Н-4.

Приведены некоторые физико-химические характеристики настойки «Рамит».(табл 1)

Таблица 1

Физико-химические характеристики настойки «Рамит»

Наименование	РН	N ₄ ²⁰	D ₄ ²⁰	Содерж. N ₀₃	Содерж. сахар г/л	Крепость %	Общий Экстракт, г/100мг	цвет	Вкус и аромат
Настойки «Рамит»	4,89	1,3874	0,9250	39	1,5	40	13,37	Золотисто-коричневый	Приятный, Своеобразный без выделения аромата

3.2. Изучение желчегонного эффекта настойки «Рамит»

Эксперименты проведены на 25 белых крысах обоего пола весом 160-170г и 18 морских свинок весом 300-320г. Подопытные животные были распределены на следующие группы: 1-контрольные крысы получавшие подсолнечное масло из расчета 2мл/кг массы; 2-животные, которым за 45 мин. до канюлирования желчного протока внутрижелудочно вводили настойку «Рамит» в дозе 10мг/кг массы; крысам 3 и 4- групп по той же схеме вводили настойку «Рамит» соответственно в дозе 30-50мг/кг массы; 5- группа-животные, получавшие за 40 мин. до операции взятый для сравнения «Розанол» в дозе 30мг/кг массы тела.

Морские свинки были распределены на три группы по 4- в каждой.

У экспериментальных и контрольных животных в течение 4 часов после внутрижелудочного введения изучаемых препаратов определяли объем выделенной желчи, собранной в течение 4 часов.

После канюлирования желчного протока, в желчи определяли концентрацию холестерина, билирубина, сумму желчных кислот (СЖК) и фосфолипидов.

Как видно из данных, представленных на рис.1, у интактных крыс в течение каждого часа после канюлирования желчного протока, количество секретируемой желчи в среднем составляло от $3,0 \pm 0,05$ до $3,5 \pm 0,02$ мг/г/мин. Всего за 4 часа объем выделенной желчи составил $7,5 \pm 0,11$ мг/г/мин.

Настойка «Рамит» во всех изучаемых дозах и во все сроки исследования вызывала статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение объема секретируемой желчи. Желчегонный эффект препарата был зависим от величины доз, а его многокомпонентность наиболее четко проявлялась при введении доз 30 и 50мг/кг массы тела. Под действием вышеуказанных доз

препарата общий объём секретлируемой желчи был почти в 2,3 раза больше, чем у контрольных животных.

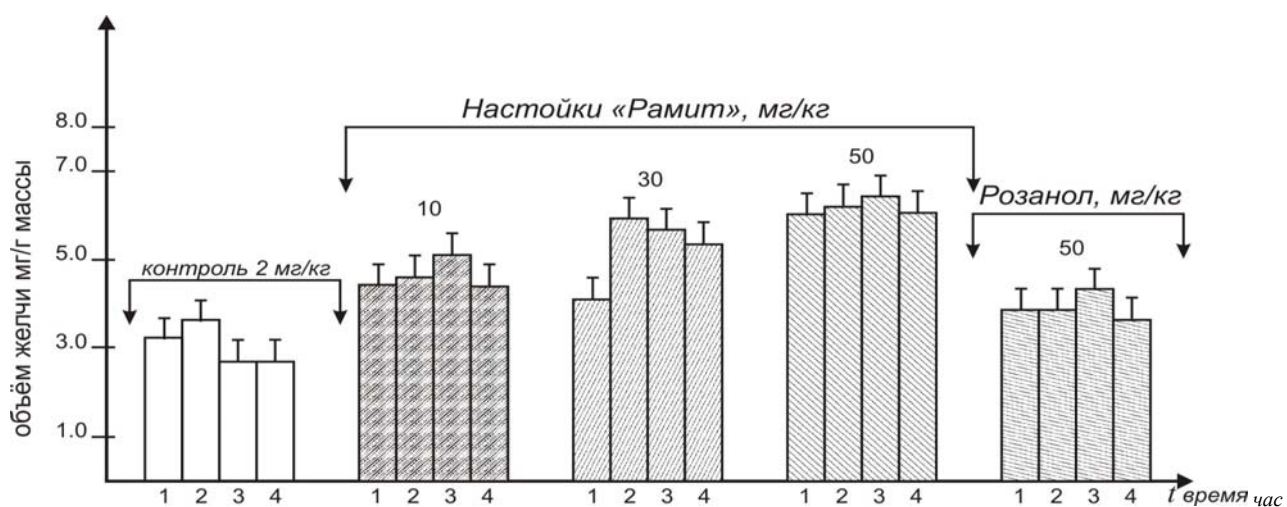


Рис.1. Желчегонный эффект настойки «Рамит» у белых крыс в остром опыте.

Также хорошо желчегонное действие настойки «Рамит» проявлялось в экспериментах на морских свинках. Препарат в дозе 50мг/кг массы во все сроки исследования статистически достоверно ($p < 0,01-0,001$) увеличивал объём секретлируемой желчи.

Холеретическое действие настойки «Рамит» достаточно явно проявлялось через 1 час после введения и стойко держалось в течение 4,5 часов, что имеет важное практическое значение для пищеварения жиров и других биохимических процессов с участием желчи и её компонентов.

Холеретическое действие взятого для сравнения олиметина введенного морским свинкам в дозе 50мг/кг массы тела во все сроки исследования оказывалось намного (более чем на 30-35%) слабее эффекта настойки «Рамит» (рис.2).

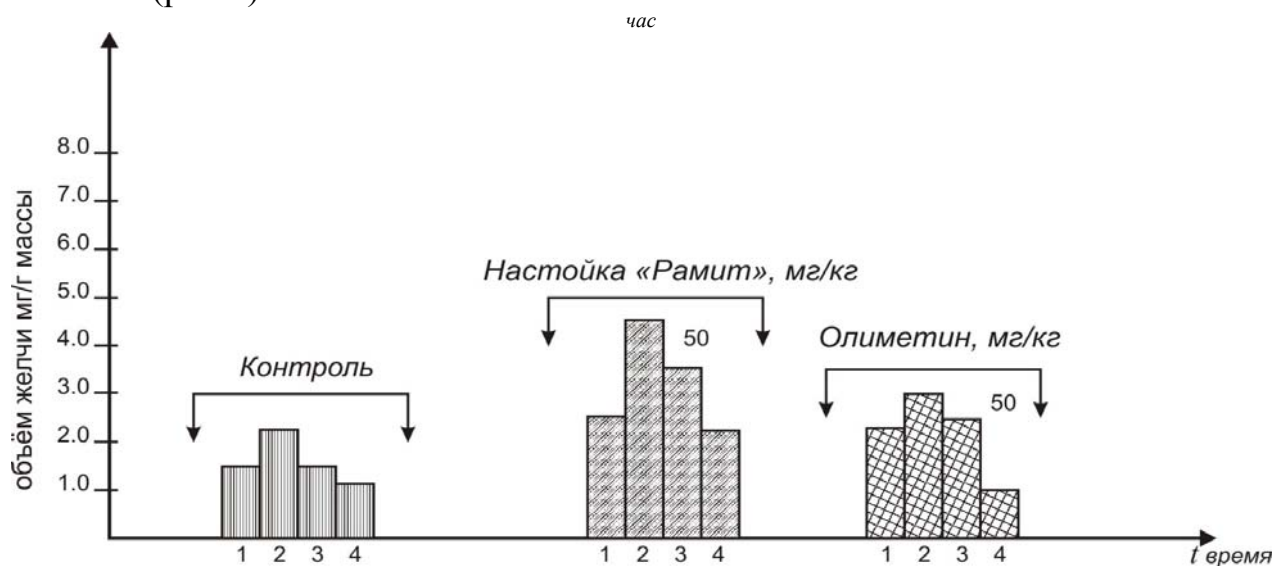


Рис.2. Желчегонное действие настойки «Рамит» и олиметина (50 мг/кг) у морских свинок в остром опыте.

Таким образом, судя по характеру действия настойки «Рамит» на объём секретлируемой желчи, ее холеретический эффект не уступает по активности таким известным средствам, как «Розанол» и «Олиметин».

С целью всесторонней разработки показаний к рациональному применению настойки «Рамит», представлялось интересным установить, как влияет препарат на химизм желчи.

Как видно из представленной таблицы 2, настойка «Рамит», вводимая внутрижелудочно в дозах 10, 30 и 50 мг/кг массы тела, наряду с повышением объёма секретлируемой желчи, активно влияет на ее химизм, что проявляется в статистически достоверном ($P < 0,001$) уменьшении концентрации холестерина и билирубина в желчи белых крыс, действием на концентрацию (СЖК) и содержание фосфолипидов желчи, которые повышались от 30 (доза 10 мг/кг) до 54,2% (доза 50 мг/кг).

Таким образом, настойка «Рамит» обладает активным желчегонным эффектом, проявляющимся в достоверном увеличении объёма секретлируемой желчи, с положительным влиянием на химизм желчи. Это проявлялось уменьшением концентрации холестерина и билирубина с одновременным повышением содержания суммарных желчных кислот и фосфолипидов. Препарат вызывал заметное повышение холато-холестеринового коэффициента состава желчи.

Таблица 2

Биохимический анализ желчи у животных, получивших однократно разные дозы настойки «Рамит», розанола и олиметина в остром опыте.

Серия опытов и дозы в мг/кг массы (число животных)	Некоторые биохимические показатели желчи $\frac{m \pm m}{p <}$				
	Общий холестерин, ммоль/л	Общий билирубин ммоль/л	Сумма желчных кислот г/л	Общие фосфолипиды г/л	Холато-холестериновый коэффициент (ХХК)
Белые крысы					
1. Контроль – подсолнечное масло 2 мг/кг (4)	$2,53 \pm 0,05$	$0,099 \pm 0,0013$	$5,46 \pm 0,26$	$3,9 \pm 0,03$	$2,15 \pm 0,05$
2. Настойка «Рамит» 10 мг/кг (4)	$\frac{1,92 \pm 0,04}{0,06}$	$\frac{0,063 \pm 0,01}{0,1}$	$\frac{7,8 \pm 0,1}{0,02}$	$\frac{6,06 \pm 0,01}{0,01}$	$\frac{4,15 \pm 0,04}{0,02}$
3. Настойка «Рамит» 30 мг/кг (4)	$\frac{1,59 \pm 0,03}{0,04}$	$\frac{0,050 \pm 0,02}{0,08}$	$\frac{8,5 \pm 0,25}{0,01}$	$\frac{6,66 \pm 0,01}{0,01}$	$\frac{5,43 \pm 0,06}{0,001}$
4. Настойка «Рамит» 50 мг/кг (4)	$\frac{1,28 \pm 0,01}{0,008}$	$\frac{0,040 \pm 0,01}{0,03}$	$\frac{9,3 \pm 0,1}{0,10}$	$\frac{7,41 \pm 0,01}{0,001}$	$\frac{7,55 \pm 0,068}{0,001}$
5. Розанол 30 мг/кг (4)	$\frac{2,2 \pm 0,05}{> 0,1}$	$\frac{0,077 \pm 0,001}{> 0,5}$	$\frac{6,37 \pm 0,2}{0,05}$	$\frac{5,2 \pm 0,04}{0,05}$	$\frac{2,77 \pm 0,04}{0,05}$
Морские свинки					
1. Контроль – подсолнечное масло 2 мг/кг (3)	$0,91 \pm 0,08$	$0,095 \pm 0,0015$	$1,09 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,03$
2. Настойка «Рамит» 50 мг/кг	$\frac{0,41 \pm 0,022}{0,008}$	$\frac{0,044 \pm 0,01}{0,006}$	$\frac{1,51 \pm 0,03}{0,01}$	$\frac{0,47 \pm 0,05}{0,001}$	$\frac{3,6 \pm 0,02}{0,001}$
3. Олиметин 30 мг/кг (3)	$\frac{0,57 \pm 0,04}{0,01}$	$\frac{0,067 \pm 0,02}{0,05}$	$\frac{1,00 \pm 0,023}{> 0,1}$	$\frac{0,12 \pm 0,04}{0,05}$	$\frac{1,75 \pm 0,05}{0,05}$

Надо отметить, что присутствие барбариса, душицы, полыни и розы в составе настойки «Рамит» усиливает желчегонный эффект испытуемого средства.

3.3. Желчегонное влияние настойки «Рамит» у животных с подострым токсическим гепатитом.

Опыты поставлены на крысах, которые были распределены на 5-групп: 1-интактные, 2-нелеченные (контрольные) животные, которым подкожно вводили четырёххлористый углерод (CCl_4) в смеси с подсолнечным маслом (1:1) в дозе 2мг/кг массы, через день в течение 1-месяца; 3 и 4 группы опытные крысы, которым начиная с 1-дня затравки четырёххлористым углеродом (CCl_4) ежедневно внутрижелудочно вводили настойку «Рамит» в дозе 10 и 30мг/кг массы тела; 5-группа-животные, получавшие по той же схеме в течение 30 суток «Розанол» в дозе 30мг/кг.

Подострая интоксикация крыс четырёххлористым углеродом (рис.3) приводила к резкому уменьшению объёма секретируемой желчи ($p < 0,01$).

У животных леченных настойкой «Рамит» (10мг/кг веса), объём секретируемой желчи во все сроки исследования статистически достоверно ($p < 0,01$) был больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). У животных получавших в течение 30 дней настойку «Рамит» в дозе 30мг/кг массы, объём секретируемой желчи увеличивался почти в 2-раза ($p < 0,01$). Холеретическое действие настойки «Рамит» достаточно активно проявлялось через 1-час и стабильно удерживалось в течение 4-часов исследования.

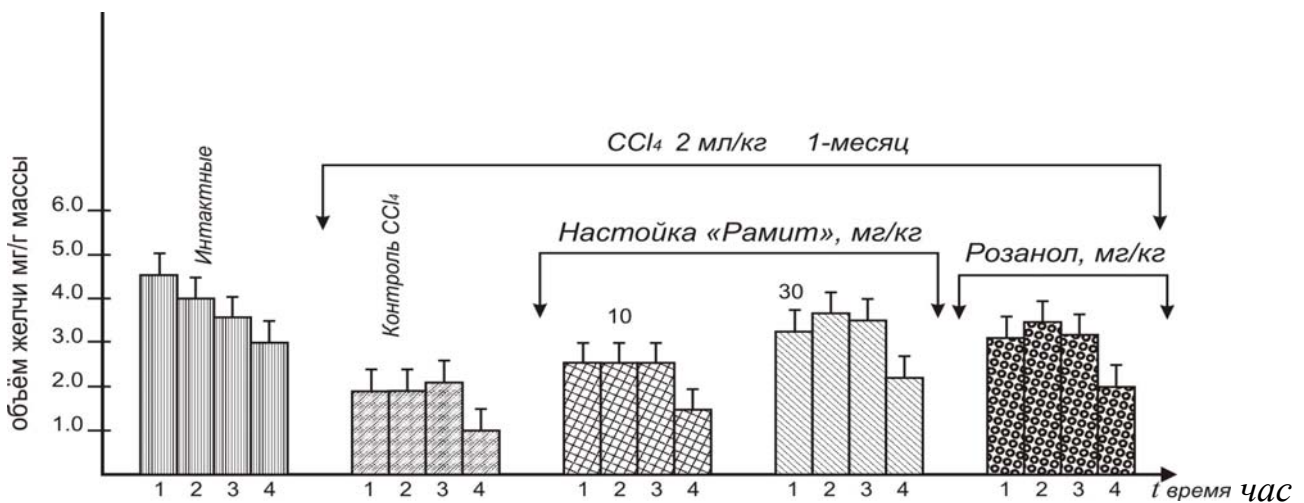


Рис.3. Желчегонное действие настойки «Рамит» и розанола у белых крыс с подострым токсическим(CCl_4) гепатитом

Настойка «Рамит», введенная в дозе 30мг/кг массы тела животным с подострым токсическим поражением печени четыреххлористым углеродом, также улучшала желчевыделительную функцию печени.

Объём секретируемой желчи во все сроки исследования был больше, чем в контроле ($P < 0,05$).

При подострой интоксикации крыс четыреххлористым углеродом, наряду с возникновением нарушений секреции желчи, у них наблюдалось резкое нарушение ее химизма. Это проявлялось в повышении концентрации

холестерина $3,00 \pm 0,01$ ммоль/л против $2,55 \pm 0,02$ ммоль/л у интактных крыс. (табл. 3)

Таблица 3

Биохимические показатели у белых крыс с подострым токсическим поражением CCl_4 , леченных в течение 1 месяца настойкой «Рамит» и «Розанолом».

Серия опытов и дозы в мг/кг массы (число животных)	Показатели химизма желчи среднее по 5 – 6 крыс в каждой серии $\frac{m \pm m}{p <}$				
	Общий холестерин моль/л	Общий билирубин моль/л	Сумма желчных кислот г/л	Общие фосфолипиды г/л	Холато-холестериновый коэффициент (ХХК)
Белые крысы					
1. Интактные	$2,55 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$8,90 \pm 0,07$	$1,58 \pm 0,01$	$3,49 \pm 0,03$
2. CCl_4 – 2 мл/кг через день п/к	$\frac{3,00 \pm 0,01}{0,001}$	$\frac{0,25 \pm 0,02}{0,001}$	$\frac{4,22 \pm 0,023}{0,001}$	$\frac{1,11 \pm 0,024}{0,001}$	$\frac{1,39 \pm 0,012}{0,001}$
3. CCl_4 – 2мл/кг по схеме + настойка «Рамит» 10мг/кг ежедневно в течение 1мес.	$\frac{2,20 \pm 0,001}{0,05}$	$\frac{0,18 \pm 0,02}{0,05}$	$\frac{7,12 \pm 0,061}{0,05}$	$\frac{1,54 \pm 0,02}{0,05}$	$\frac{3,23 \pm 0,049}{0,05}$
4. CCl_4 – 2мл/кг по схеме + настойка «Рамит» 30мг/кг ежедневно в течение 1 мес.	$\frac{2,04 \pm 0,019}{0,01}$	$\frac{0,13 \pm 0,02}{0,001}$	$\frac{8,30 \pm 0,07}{0,001}$	$\frac{1,71 \pm 0,009}{0,01}$	$\frac{4,06 \pm 0,003}{0,01}$
5. CCl_4 – 2мл/кг по схеме + Розанол 30мг/кг ежедневно в течение 1 мес.	$\frac{2,11 \pm 0,01}{0,01}$	$\frac{0,14 \pm 0,02}{0,001}$	$\frac{7,59 \pm 0,05}{0,001}$	$\frac{1,39 \pm 0,01}{0,01}$	$\frac{3,59 \pm 0,05}{0,01}$

Примечание: Значения Р для CCl_4 даны по сравнению с интактными, а для леченных серий по отношению к контрольной серии.

Концентрация билирубина в составе желчи повышалась в 2 раза ($P < 0,001$). В тоже время в результате интоксикации четыреххлористым углеродом сумма желчных кислот уменьшалась до $4,22 \pm 0,023$ против $8,90 \pm 0,07$ г/л у интактных животных.

Содержание фосфолипидов под воздействием четыреххлористого углерода уменьшалось почти на 50 % ($P < 0,001$) а ХХК уменьшался почти в 2,5 раза ($P < 0,001$), что свидетельствовало о резком повышении литогенности желчи.

У животных леченных в течение 30 дней разными дозами (10 и 30 мг/кг массы) настойки «Рамит», концентрация билирубина желчи во всех случаях была достоверно ниже, чем у нелеченных крыс. Под действием настойки «Рамит» повышалась СЖК, а также содержание фосфолипидов в желчи ($P < 0,01 - 0,001$). ХХК под действием настойки «Рамит» возрос почти в 2 раза ($P < 0,01$) по отношению к контролю. Благоприятное действие настойки «Рамит» наиболее сильно проявлялось при введении его в дозе 30 мг/кг массы.

Направленность действия Розанола (при внутрижелудочном введении в дозе 30 мг/кг массы в течение 30 суток) совпадала с лечебным действием настойки «Рамит», но почти во всех случаях была слабее.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов установлено, что желчегонное действие настойки «Рамит» и ее способность препарата нормализовать нарушенный химизм желчи, отчетливо проявляется при токсическом гепатите.

3.4. Исследование холелитического действия настойки «Рамит»

Свойства настойки «Рамит» ингибировать синтез общих липидов, уменьшать концентрацию холестерина, триглицеридов, β - липопротеидов, суммарно повышать количество желчных кислот (СЖК), а также содержание фосфолипидов в составе желчи, послужили причиной для изучения его активности при экспериментальном холелитиазе. Последний вызывался при помощи сухой холелитогенно–гиперлипидемической диеты (ХГЛД) разработанной Зубайдовой Т.М. (1993).

Эксперименты проводились на хомяках массой тела 56,0–70,0г. Животные были распределены на группы: 1-я-животные интактные, находящиеся на обычном рационе вивария; 2-я -не леченые или контрольные хомяки, получавшие в течение 6 месяцев сухую ХГЛД; 3 – опытные, которые наряду с ХГЛД в течение 6 месяцев ежедневно внутривентрикулярно вводили настойку «Рамит» в дозе 50 мг/кг массы; 4-я–животные, которые по той же схеме получали ХГЛД и хенодезоксихолевую кислоту в дозе 50 мг/кг массы тела.

Об эффективности изучаемых препаратов судили:

1. По количеству и проценту выживших в течение 6 месяцев хомяков;
2. По числу и проценту животных с наличием конкрементов;
3. По состоянию химизма собранной пузырной желчи у опытных и контрольных животных;
4. По результатам содержания желчных кислот, которые подтверждены методом газожидкостной хроматографии.

С этой целью после забоя животных методом декапитации, вскрывали брюшную полость, затем после сбора желчи производили подсчет и измерение конкрементов.

В результате проведенных экспериментов установлено: в желчном пузыре у 4 (80%) из 5 хомяков получавших в течение 6 месяцев сухую ХГЛД, были обнаружены конкременты разного размера. Их среднее число на 1 животное составляло $4,9 \pm 0,12$ ($P < 0,001$) против $0,25 \pm 0,04$ штук у интактных животных (табл.4, рис. 4,5)

Таблица 4

Темп развития холестиаза и характер конкрементов желчного пузыря у интактных и опытных хомяков, получивших в течение 6 месяцев холелитогенную-гиперлипидемическую диету (ХГЛД).

Серия опытов и дозы в мг/кг массы (число животных)	Число и % животных с конкрементами в желчном пузыре	Среднее число конкрементов на 1 животное в т.ч.		
		Всего	Камней 2 – 6 мм	Песка
1. Интактные (обычная диета)	1 (20%)	0,25±0,04	0,125±0,2	-----
2. Контроль + ХГЛД	4 (80%)	$\frac{4,9 \pm 0,12}{0,0005}$	$\frac{3,5 \pm 0,08}{0,003}$	2,2 ± 0,2
3. ХГЛД+настойка «Рамит» 50мг/кг	1 (20%)	0,025	0,025	-----
4. ХГЛД + ХДХК 50мг/кг	3 (60%)	$\frac{1,45 \pm 0,01}{0,005}$	$\frac{1 \pm 0,2}{0,003}$	$\frac{1,2 \pm 0,3}{0,01}$

При дифференцировании конкрементов желчного пузыря, собранных у опытных и контрольных животных в зависимости от цвета их окраски были обнаружены следующие закономерности: все (100%) конкременты желчного пузыря интактных животных имели черную окраску (рис.5), конкременты желчного пузыря хомяков, получавших в течение 6 месяцев сухую ХГЛД, в 85% случаев имели бледно – желтую окраску. Конкрементов с коричневой окраской было 9,6 %. А черной окраской – 5,4%.

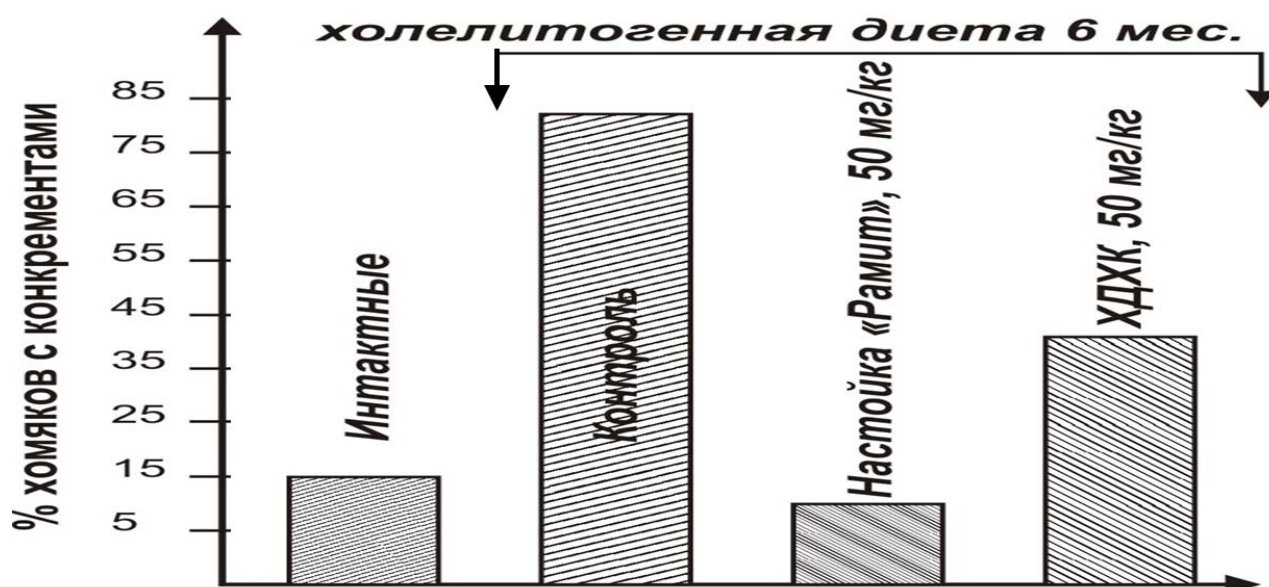


Рис.4.Лечебное действие настойки «Рамит» при экспериментальном холелитиазе.

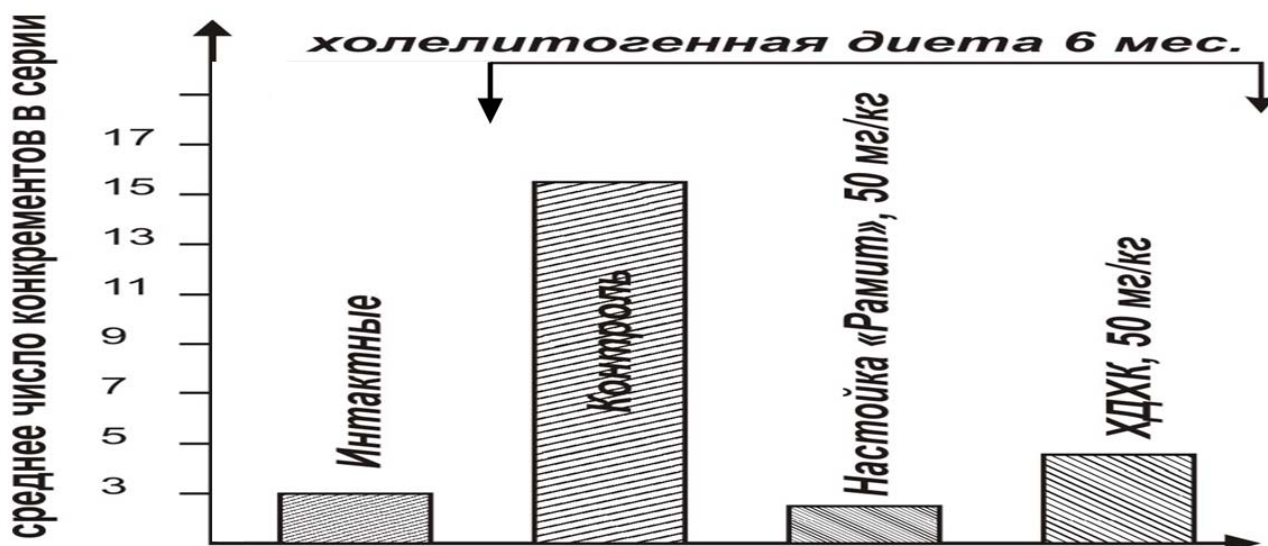


Рис.5.Эффективность настойки «Рамит»при экспериментальном холелитиазе

В группе животных, ежедневно получавших в течение 6 месяцев наряду с сухой ХГЛД еще настойку «Рамит» в дозе 50мг/кг массы, только в желчном пузыре 1-го животного из 5-и был обнаружен 1 камень размером 2,5мм. Песок и мелкие камни во всех случаях отсутствовали.

У животных, получавших по той же схеме ХДХК в дозе 50 мг/кг массы, конкременты в желчном пузыре были обнаружены в 3 из 5 случаев, что составляло 60%.

Таким образом, настойка «Рамит» в дозе 50 мг/кг массы в среднем в 3–4 раза активнее предупреждала возникновение холелитиаза у подопытных хомяков, чем ХДХК в таких же дозах. Присутствие достаточно большого количества конкрементов свидетельствует о малой степени эффективности ХДХК при холелитиазе по сравнению с настойкой «Рамит».

Наличие песка в желчном пузыре леченных этим препаратом хомяков, на наш взгляд может служить объективным доказательством гипотокинетического действия препарата.

Биохимическими исследованиями установлено, что у хомяков, получавших в течение 6 месяцев в качестве корма холелитогенную диету, резко нарушается химизм желчи в сторону повышения ее литогенности. Повышалась концентрация холестерина и особенно билирубина ($P < 0,001$) в желчи (табл. 5). Содержание СЖК уменьшалось в 3 раза ($P < 0,001$), а концентрация фосфолипидов – почти в 3,5 раза ($P < 0,001$). ХХК у контрольных животных уменьшался в 2,5 раза ($P < 0,01$).

Настойка «Рамит» в дозе 50 мг/кг массы, введенной 1 раз в день в течение 6 месяцев, по всем изучаемым параметрам биохимических показателей предупреждала возникающее в результате приема ХГЛД нарушение химизма желчи.

Таблица 5

Биохимические показатели желчи хомяков, получавших в течение 6 месяцев холелитогенно-гиперлипидемическую диету, леченных настойкой «Рамит» и ХДХК (среднее по 5-6 хомяков в каждой группы).

Серия опытов и дозы в мг/ф-кг массы	Показатели химизма желчи $\frac{m \pm m}{p <}$				
	Общий холестерин, ммоль/л	Общий билирубин ммоль/л	Сумма желчных кислот г/л	Общие фосфолипиды г/л	Холато-холестериновый коэффициент (ХХК)
1. Интактные	6,9±0,001	7,1±0,02	3,5±0,023	0,056±0,03	0,48±0,0005
2. Контроль +ХГЛД	$\frac{9,2 \pm 0,02}{0,01^*}$	$\frac{2,9 \pm 0,001}{0,001}$	$\frac{1,0 \pm 0,05}{0,001}$	$\frac{1,2 \pm 0,01}{0,001}$	$\frac{0,10 \pm 0,015}{0,001}$
3. ХГЛД+настойка «Рамит» 50мг/кг 1 раз в день в течение 6 месяцев	$\frac{4,5 \pm 0,073}{0,001}$	$\frac{1,7 \pm 0,03}{0,001}$	$\frac{6,5 \pm 0,22}{0,001}$	$\frac{3,08 \pm 0,039}{0,001}$	$\frac{1,4 \pm 0,003}{0,001}$
4. ХГЛД+ХДХК 50мг/кг 1 раз в день в течение 6 месяцев	$\frac{5,3 \pm 0,05}{0,01}$	$\frac{4,9 \pm 0,018}{> 0,2}$	$\frac{2,7 \pm 0,04}{> 0,2}$	$\frac{1,4 \pm 0,01}{> 0,2}$	$\frac{0,5 \pm 0,02}{> 0,2}$

Примечание: X – значения P для контрольной серии даны по сравнению с интактными, а для леченной серии с помощью настойки и ХДХК и по сравнению с контрольной группой.

С целью проведения биохимического исследования по изучению растворяющей способности настойки «Рамит», конкрементов, необходимо было уточнить содержание желчных кислот в желчи методом газожидкостной хроматографии, т.к. определение содержания желчных кислот в желчи дает точную информацию о характере болезни у животных с различными патологиями печени и желчевыделительной системы (Кадырова А.А., Хайдаров К.Х., Кадыров А.Х. – 2003).

В качестве иллюстрации приводим хроматограммы метиловых эфиров желчных кислот экспериментальных животных, до и после воздействия настойки «Рамит».

До введения настойки «Рамит» количество дезоксихолевой кислоты (ДХК) составило–0,35 хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК)–0,98; холевой (ХК)–0,87 мг/мл, в то время как в контрольной группе на хроматограмме содержание дезоксихолевой кислоты–0,44; хенодезоксихолевой кислоты–1,02; холевой–0,64 мг/мл. Рис.6.

На фоне введения настойки «Рамит» количество дезоксихолевой кислоты составляло–0,49; хенодезоксихолевой кислоты–1,40; холевой кислоты–0,64 мг/мл.

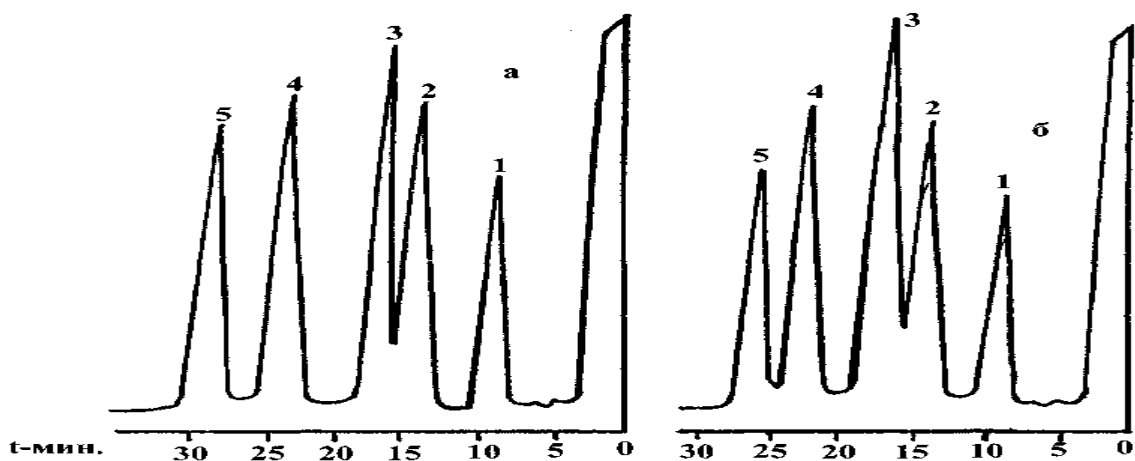


Рис.6. Хроматограмма метиловых эфиров желчных кислот экспериментальных животных до (а) и после введения настойки «Рамит».(1. LХК, 2.ДХК, 3. ХДХК, 4. стандарт, 5. ХК).

Как видно из приведенных хроматографических данных, настойка «Рамит» нормализует спектр желчных кислот, повышая тем самым коллоидную стабильность желчи и препятствуя процессу литогенеза.

Таким образом, предложенная сухая холелитогенная диета при длительном введении способствовала развитию холелитиаза более, чем у 80% хомяков. Механизм образования желчных камней связан с повышением синтеза холестерина и билирубина, а также с резким снижением секреции суммарных желчных кислот и фосфолипидов в желчи.

Из проведенных исследований можно сделать следующее заключение:

Настойка «Рамит» проявляет выраженное холеретическое, гипохолестеринемическое, гиполипидемическое действие, повышая содержание суммарных желчных кислот и фосфолипидов, уменьшая повышенную литогенность желчи.

Настойка «Рамит» проявляет активное лечебное действие при экспериментальном холелитиазе и по степени эффективности не уступает активности хенодезоксихолевой кислоте. Это проявляется:

А). В более активном (на 29%) предупреждении образования конкрементов в желчном пузыре и резким уменьшением (в 3 – 4 раза) среднего количества желчных камней, а также полном отсутствии песка в желчевыводящих путях животных;

Б). В восстановлении и нормализации химизма желчи, проявляющееся в уменьшении содержания холестерина (на 30%), увеличение суммы желчных кислот (на 40 – 45 %), повышении содержания фосфолипидов (на 105%), снижении уровня билирубина и увеличении холато-холестеринового коэффициента в два раза;

Настойка «Рамит» относится к истинным холеретикам обладающего, литолитическим свойством. Проведенные исследования позволяют рекомендовать ее при лечении и профилактике желчнокаменной болезни.

3.5. Исследование противовоспалительного свойства.

Опыты проведены на белых беспородных крысах самцах весом 165-180 гр. Отёк задних лапок вызывали путём субплантарного введения 0,1%-ного раствора серотонина, гистамина и 2,5%-ного раствора формалина в объеме 0,1мл.

Опытным животным за 1 час до инъекции флогогенных агентов внутрижелудочно вводилась настойка «Рамит» или взятой для сравнения Розанол в дозе 50мг/кг массы. При формалиновой модели отека лапок изучаемые вещества вводились опытным крысам 2 раза.

Крысам контрольной группы по той же схеме внутрижелудочно вводилось подсолнечное масло из расчета 2 мл/кг веса. Всего проведено 9 серий экспериментов, животные были разделены на 3 группы: 1– контрольные, получавшие подсолнечное масло из расчета 2 мг/кг массы до субплантарной инъекции серотонина, гистамина или формалина; 2 – крысы, которым за 1 час до инъекции противовоспалительных агентов, внутрижелудочно вводили настойку «Рамит» в дозе 50 мг/кг массы; 3 – животные, которые по той же схеме получали розанол в дозе 50 мг/кг массы тела.

Величину лапок измеряли гидрометрическим методом, непосредственно перед инъекцией, а также через 0,5; 1,5; 3; 6 и более часов после введения флогогенных агентов.

Как видно из данных, представленных на рис. 7, предварительное (за 60мин) введение настойки «Рамит» в дозе 50 мг/кг массы тела, предотвращало развитие серотонинового отека лапок во все сроки исследования. Это проявлялось в статистически достоверном ($P < 0,001$) уменьшении объема воспаленных лапок. Аналогичное уменьшение отека наблюдалось также у крыс с гистаминовым артритом леченных настойкой «Рамит».

Розанол, введенный по той же схеме в дозе 50 мг/кг массы, оказывал сходный с настойкой «Рамит» противовоспалительный эффект при серотониновом отёке лапок у белых крыс. Однако при гистаминовом отёке противовоспалительное действие этого препарата было несколько слабее, чем у настойки «Рамит».

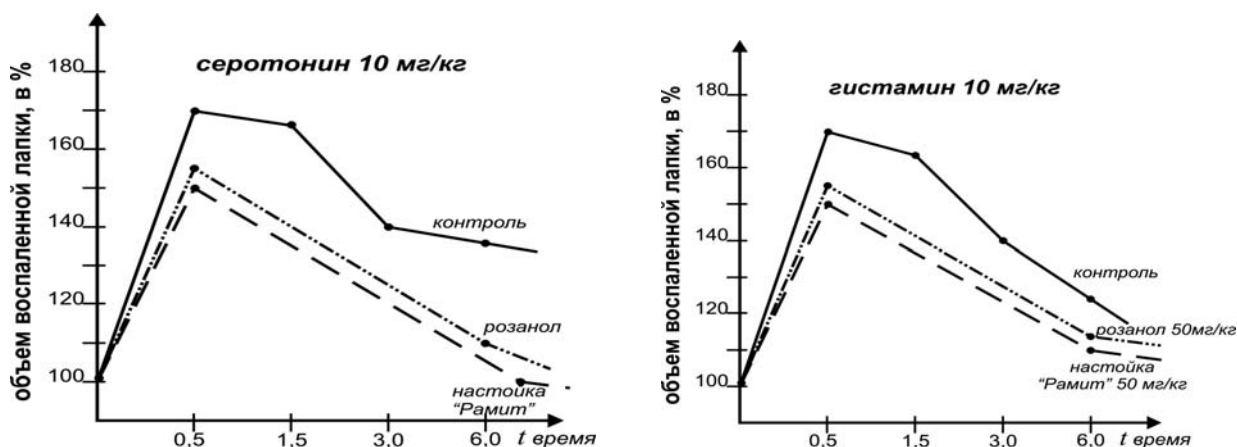


Рис.7. Влияние настойки «Рамит» и розанола на динамику течения серотонинового и гистаминового отека лапок у белых крыс.

Противовоспалительное действие настойки «Рамит» достаточно активно проявлялось и при формалиновом отеке. Максимальное нарастание объема воспаленной лапки, наблюдалось после 1,5 часа от начала опыта и в среднем достигало $60,5 \pm 0,22\%$. Предварительное внутрижелудочное введение настойки «Рамит» в дозе 50 мг/кг массы препятствовало действию формалина во всех сроках исследования (табл.6).

Таблица 6

Влияние настойки «Рамит» и розанола на динамику течения формалинового отека лапок у белых крыс. п=6 животных в каждой серии

Серия опытов и дозы мг/кг массы	Исходный объем лапки принят за %	Прирост объема лапки в процентах после субплантарного введения формалина через				
		$\frac{M \pm m}{P <}$				
		0,5 ч.	1,5 ч.	3 ч.	24 ч.	48 ч.
1.Контрольные подсолнечное масло 2 мл/кг + формалин	100%	$\frac{30,5 \pm 12}{0,01}$	$\frac{60,5 \pm 0,22}{0,001}$	$\frac{53,0 \pm 0,11}{0,001}$	$\frac{30,5 \pm 0,09}{0,001}$	$\frac{18,7 \pm 0,11}{0,001}$
2. Настойка «Рамит» 50 мг/кг+ формалин	100%	$\frac{23,2 \pm 0,11}{> 0,5}$	$\frac{48,0 \pm 0,12}{0,04}$	$\frac{202 \pm 0,010}{0,001}$	$\frac{12,3 \pm 0,09}{0,001}$	$\frac{0,80 \pm 0,09}{0,001}$
3. Розанол 50 мг/кг + формалин	100%	$\frac{22,6 \pm 0,13}{> 0,5}$	$\frac{47,1 \pm 0,11}{> 0,05}$	$\frac{19,1 \pm 0,15}{0,0009}$	$\frac{14,2 \pm 0,10}{0,0009}$	$\frac{0,86 \pm 0,07}{0,001}$

Примечание: Значения P для контрольной серии даны по сравнению с исходными, а для леченой группы – по сравнению с показателями соответствующего срока контрольной группы

Противовоспалительный эффект в данной серии начинался с 3-го часа, возрастал в последующем, продолжался в течении 24 и более часов. Объем воспаленной лапки в динамике уменьшался в 2; 2,5 и более чем в 10 раз по сравнению с контрольной серией.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о проявлении активного противовоспалительного действия настойки "Рамит". Результаты экспериментов позволяют рекомендовать настойку при лечении ряда заболеваний, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит воспалительному процессу.

3.6.Токсические свойства настойки «Рамит».

Задачами токсикологического исследования предусмотрено определение показателей острой токсичности и картины интоксикации при однократном внутрижелудочном и подкожном введении настойки "Рамит" разным видам лабораторных животных.

Эксперименты проводили на 40 белых мышах массой 25-27г и 25 беспородных белых крысах обоего пола массой 120-140г. Настойку "Рамит" вводили в дозах от 10 до 60 мг/кг массы. Контрольные крысы получали соответствующий объем подсолнечного масла. Предел наблюдения за подопытными животными при определении острой токсичности препарата

составил 10 суток. При внутрижелудочном введении настойки "Рамит" в дозах 10-40 мг/кг массы каких-либо изменений в общем состоянии животных не наблюдалось.

При увеличении дозы настойки «Рамит» до 8 – 16мг/кг при парэнтеральном и оральном введении наблюдались единичные случаи летальных исходов. При увеличении дозы препарата свыше 14мг/кг для белых мышей и 30 – 50мг/кг для белых крыс через 30 – 50 мин (в зависимости от пути введения) у животных возникало двигательное возбуждение, учащение дыхания и повышение чувствительности к механическим, световым и звуковым раздражителям. Через 30 – 40 мин период возбуждения сменялся угнетением. Гибель животных после введения токсических доз настойки «Рамит» во всех случаях наступила вследствие остановки дыхания.

Таблица 7

Токсичность настойки «Рамит» для лабораторных животных.

Пути введения	ЛД мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	ЛД ₁₀₀ мг/кг
Для белых мышей			
1.Внутрижелудочно	1050	1640	2040
2.Подкожно	850	1330	1650
Для белых крыс			
1.Внутрижелудочно	1840	5060	5440
2.Подкожно	1330	4800	5120

Примечание: настойка «Рамит» из-за низкой степени токсичности вводился в смеси с подсолнечным маслом (1:1) дробно по 1 мл на 25 – 30 г массы тела мышей, или на 100г массы тела крыс через каждые 30 – 40 минут.

При подкожном введении настойки общая картина отравления, в сущности, не отличалась от описанной выше, однако явления интоксикации развивались быстрее, и гибель животных наступала в более ранние сроки. ЛД₅₀ препарата при подкожном введении для белых мышей составила 1330мг/кг, для белых крыс 4800мг/кг массы.

ЛД₁₀₀ при внутрижелудочном введении составила для белых мышей 2040мг/кг, а для белых крыс – 5440мг/кг при подкожном введении для белых мышей составила 1650мг/кг, для белых крыс 5120мг/кг массы.

Судя по показателям ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀, настойка «Рамит» является сравнительно малотоксичной для экспериментальных животных. Возможно это связано с введением большого объема препарата. Итак, настойка «Рамит» является малотоксичным веществом, так как она резко стимулирует потоотделение и диурез.

3.7. Изучение хронической токсичности настойки «Рамит».

Исследование безвредности настойки «Рамит» в условиях хронического (пятимесячного) эксперимента было проведено на 28 белых беспородных крысах весом 120 – 150 г с использованием перорального способа введения препарата. Животные были распределены на 4 группы: 1 – контрольное

подсолнечное масло 2 мл/кг веса ; 2 – настойка «Рамит» в дозе 25 мг/кг веса; 3 – настойка «Рамит» в дозе 35 мг/кг веса; 4 – настойка «Рамит» в дозе 50 мг/кг массы.

Настойка «Рамит» вводилась внутривентриально ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 месяцев.

Наблюдения за животными за период проведения хронического эксперимента показали, что настойка «Рамит» в испытываемых дозах не оказывала какого – либо существенного отрицательного влияния на поведение белых крыс.

Животные, получавшие настойку «Рамит» в условиях эксперимента, по внешнему виду не отличались от контрольных. Они имели гладкий шерстный покров, сохраняли обычную двигательную активность, охотно поедали корм.

У животных, получавших в течение 1 месяца настойку "Рамит" в дозе 25, 35 и 50 мг/кг, прирост веса в среднем составлял 14-14,8% против 3% у контрольных крыс. За 3 и 5 месяцев исследования, показатели прироста веса у опытных и контрольных животных во всех случаях были идентичными (табл.8).

Таблица 8

Прирост веса крыс в процессе пятимесячного внутривентриального введения различных доз настойки «Рамит». n=8 животных в каждой серии

Серия опытов и дозы в мг/кг массы	Исходный вес, принятый за 100%	Динамика веса, $\frac{\text{в граммах}}{\text{в процентах}}$, через				
		1 месяц	2 месяц	3 месяц	4 месяц	5 месяц
1. Интактное подсолнечное масло	$\frac{132 \pm 0.2}{100\%}$	$\frac{136 \pm 0.8^*}{103\%}$	$\frac{139 \pm 0.7}{105\%}$	$\frac{144.5 \pm 0.6}{110\%}$	$\frac{153.9 \pm 1.1}{116\%}$	$\frac{174.8 \pm 3.2}{132\%}$
2. Настойка «Рамит» 25мг/кг	$\frac{134 \pm 0.6}{100\%}$	$\frac{160.3 \pm 0.29}{102\%}$	$\frac{169.8 \pm 0.49}{119\%}$	$\frac{173.9 \pm 0.79}{122\%}$	$\frac{184.8 \pm 0.85}{131\%}$	$\frac{207.5 \pm 1.0}{146\%}$
3. Настойка «Рамит» 35мг/кг	$\frac{153.5 \pm 0.65}{100\%}$	$\frac{171.5 \pm 0.82}{109\%}$	$\frac{178.1 \pm 0.84}{114\%}$	$\frac{189.3 \pm 0.88}{122\%}$	$\frac{205.5 \pm 1.9}{130\%}$	$\frac{213.5 \pm 3.1}{137\%}$
4. Настойка «Рамит» 50мг/кг	$\frac{126.9 \pm 0.7}{100\%}$	$\frac{159.6 \pm 0.79}{127\%}$	$\frac{171.6 \pm 0.80}{136\%}$	$\frac{181.7 \pm 0.8}{143\%}$	$\frac{195.1 \pm 0.90}{154\%}$	$\frac{217.9 \pm 2.0}{173\%}$

Примечание: X-в числителе вес крыс в граммах, а в знаменателе показатели веса в % по отношению соответствующего срока у интактных групп животных.

Влияние на антитоксическую функцию печени определяли по продолжительности барбамилового сна у животных. Результаты проведенных экспериментов показывают, что внутривентриальное введение настойки "Рамит" в дозах 25, 35 и 50 мг/кг в течении 5 месяцев вызывает достоверное ($P < 0,01-0,001$) уменьшение продолжительности барбамилового сна у подопытных животных (табл.9).

Показатели тимол-вероналовой пробы через 3 и 5 месяцев у опытных и контрольных животных во всех случаях были идентичными.

В условиях хронического эксперимента изучалось влияние настойки "Рамит" на скорость элиминации бромсульфалеина из организма, в процессе которой активное участие принимают гепатоциты. Данная проба имеет важное

диагностическое значение для выявления ранних признаков паренхиматозного повреждения печени.

У подопытных крыс, получавших в течение 5 месяцев разные дозы настойки "Рамит" наблюдалось достоверное ($P < 0,05-0,001$) ускорение скорости элиминации бромсульфалеина из организма.

Таблица 9

Состояние антитоксической и экскреторной функции печени у белых крыс, получавших в течение 5 месяцев внутрижелудочно разные дозы настойки «Рамит». n=6 животных в каждой серии

Серия опытов и дозы в мг/кг массы	Антитоксическая функция		Экскреторная функция	
	Тимол-вероналовая проба в ед.	Барбамиловый сон (50мг/кг, в/б) в мин.	Бромсульфалеиновая проба в мг, через	
			10 минут	30 минут
Через 2,5 – 3 месяца от начала внутрижелудочного введения (весенний период)				
1. контрольное – подсолнечное масло 2мг/кг	0,68±0,018	96,2±11,5	11,9±1,2	6,3±0,2
2. Настойка «Рамит» 25мг/кг	0,64±0,02	$\frac{52,9 \pm 5,5}{0,01}$	$\frac{8,7 \pm 5,6}{0,05}$	$\frac{5,9 \pm 0,25}{0,05}$
3. Настойка «Рамит» 35мг/кг	0,66±0,02	$\frac{47,0 \pm 4,46}{0,01}$	$\frac{7,3 \pm 1,6}{0,01}$	$\frac{4,8 \pm 0,6}{0,001}$
4. Настойка «Рамит» 50мг/кг	0,68±0,012	$\frac{42,6 \pm 3,1}{0,001}$	$\frac{6,8 \pm 0,5}{0,001}$	$\frac{4,7 \pm 0,7}{0,001}$
Через 5 месяцев от начала внутрижелудочного введения (летний период)				
1. контрольное – подсолнечное масло 2мг/кг	0,25±0,001	125,0±16,2	12,8±0,3	6,1±0,1
2. Настойка «Рамит» 20мг/кг	0,21±0,001	$\frac{99,01 \pm 0,8}{0,01}$	$\frac{9,2 \pm 0,2}{0,05}$	$\frac{4,8 \pm 0,6}{0,05}$
3. Настойка «Рамит» 30мг/кг	0,19±0,001	$\frac{93,8 \pm 0,2}{0,01}$	$\frac{7,9 \pm 0,5}{0,05}$	$\frac{3,9 \pm 0,3}{0,01}$
4. Настойка «Рамит» 50мг/кг	0,20±0,005	$\frac{76,9 \pm 0,2}{0,001}$	$\frac{7,9 \pm 0,5}{0,05}$	$\frac{3,8 \pm 0,05}{0,001}$

Способность препарата улучшать экскреторную функцию печени тесно связана с величиной испытываемой дозы, что наиболее активно проявилось у животных, получавших в течение 5 месяцев настойки "Рамит" в дозе 50 мг/кг веса.

ВЫВОДЫ

1. Настойка «Рамит», полученная по специальной технологии на основе лекарственных растений широко распространенных в Таджикистане, оказывает выраженное желчегонное, гипохолестеринемическое, гиполипидемическое и противовоспалительное действие, снижает развитие токсического отёка вызванного формалином, гистамином и серотонином, повышая при этом концентрацию суммарных желчных кислот, особенно хенодезоксихолевой кислоты и фосфолипидов, что позволяет отнести ее к истинным холеретикам, активно вмешивающейся в химизм желчи и обмен липидов в печени.

2. Настойка «Рамит» проявляет лечебное действие при экспериментальном холелитиазе у хомяков и гиперлипидемии у белых крыс. Настойка «Рамит» по сравнению с хенодезоксихолевой кислотой более активно предупреждает образование конкрементов в желчном пузыре, уменьшает их количество, снижает содержание холестерина, β -липопротеидов и триглицеридов, увеличивает сумму желчных кислот, особенно увеличивает содержание хенодезоксихолевой кислоты и снижает концентрацию холевой кислоты в желчи, повышая уровень фосфолипидов.

3. Настойка "Рамит" является малотоксичным средством. Внутрижелудочное введение препарата в течение 5-и месяцев не оказывало токсического воздействия на печень, нейроэндокринную, сердечно-сосудистую, кроветворную и пищеварительную систему.

4. Результаты газохроматографических исследований содержания желчных кислот в желчи у интактных и опытных животных можно использовать для дифференциации патологии гепатобилиарной системы.

5. Полученные результаты по изучению настойки "Рамит", можно использовать для клинических испытаний при заболеваниях гепатобилиарной системы и желудочном кишечник тракт , после разрешения фармакологического комитета.

**Основные содержания диссертации изложены
в следующих публикациях**

1. Холов Ё.К., Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х. /Исследование холелитического действия настойки «Рамит» материалы VI Нумановских чтений / Докл. АН РТ. -№4 Т.-журнала. 2009г. стр.68-71.
2. Кадыров А.Х., Холов Ё.К., Хайдаров К.Х. Разработка технологии получения настойки «Рамит». Докл. АН РТ. -№4 Т.-журнала. 2009г. № с.66-68.
3. Кадыров А.Х., Сайфудинов А.К., Кадыров А.А., Холов Е.К.,Определение содержание желчных кислот в сыворотке крови здоровых и болных метаболическим синдромом. Международной конференции состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане, Т.Н.У. кафедра биохимии биологического факультета. – 2009г стр 73-75.
4. Холов Ё.К. Влияние настойки «Рамит» на динамику течения серотонинового, гистаминового и формалинового отека лапок белых крыс. Оценка качества жизни пациентов и пути её улучшения/год.нуачно-прак. конф. молодых ученых ТГМУ пос. 80-летию член-корр. РАМН, проф.М.Г. Гулямова. 2009г. Стр72-74.
5. Холов Е.К., Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х., Желчегонное влияние настойки «Рамит» у экспериментальных животных с подострым токсическим поражением печени четыреххлористым углеродом (CCl₄)/ Здравоохранения Таджикистана №2 2009г стр. 49-51.
6. Холов Ё.К., Хайдаров К.Х., Кадыров А.Х., Исследование острой токсичности настойки «Рамит»/ Вестник Авиценны №4 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - 2009г стр.124-126.
- 7.Кадыров А.Х., Сайфудинов А.К., Кадыров А.А., Холов Е.К., Газохроматографическое определение высши жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и болных метаболитическим синдромом/ Международной конференции состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане, Т.Н.У. кафедра биохимии биологического факультета. – 2009г стр 70-72.
8. Холов Ё.К., Хайдаров К.Х., Кадыров А.Х., Желчегонный эффект настойки «Рамит» у интактных белых крыс и морских свинок. / Вклад ТГМУ в подготовку кадров, медицинскую науку и улучшение здоровья общества/ 57годовая научно-практическая конференция с международным участием посвященная 70-летию образования ТГМУ им. Абуали ибни Сино. -2009г стр.628-630.
9. Кадыров А.Х. Холов Ё.К. Мироджов Г.К. Хайдаров К.Х. Кадыров А.А. Настойка «Рамит» обладающая желчегонным и холелитическим действием, способ ее получения» Положит. Решение на приобретение малого патента Республики Таджикистан по заявке №1000465 от 7.05.2010г.

Типография ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Сдано в печать 13.07.2010г. Подписано к печати 15.07.2010г.

Формат 60/84^{1/16} Бумага офсетная 80²/м².

Тираж 100 экз. Заказ №416