

Rīgas Stradiņa universitāte

Preparāta RIMOLANA ietekme  
uz žurku tēviņu  
reproduktīvo sistēmu

Rīga 2006

## **Darba izpildītāji:**

Darba vadītāja: Dr. med. Dagmāra Sprūdža

Izpildītāji:

Dr.med. Jevgēnija Bikova – preparāta Rimolana paraugu sagatavošana

Vad.pētniece, Dr.med. Maiga Artjuha – toksikoloģiskie izmeklējumi

Profesore, Dr.med. Valentīna Gordjušina – histoloģiskie izmeklējumi

Pētniece, Biol. zin. maģistre Leontīne Antonoviča – eksperimentālais darbs

Pētniece, Dr. Edīte Pūle – sēklinieku fizioloģiskais un morfoloģiskais  
novērtējums

Laborante Elga Poppela

## SATURA RĀDĪTĀJS

|   |    |
|---|----|
| SAĪSINĀJUMI .....   | 4  |
| IEVADS .....  | 5  |
| 1.LITERATŪRAS APSKATS .....   | 6  |
| 1.1.Svina savienojumu ietekme uz reproduktīvo sistēmu .....   | 8  |
| 1.2. Etanola ietekme uz reproduktīvo sistēmu .....  | 9  |
| 1.3. Pretmikrobu līdzekļu ietekme uz reproduktīvo sistēmu .....   | 11 |
| 2.Informācija par preparātu Rimolans .....  | 14 |
| 2.1. Preparāta raksturojums .....   | 17 |
| 3. MATERIĀLS UN METODEDES.....  | 18 |
| 4. REZULTĀTI .....  | 24 |
| 4.1. Etanola, cefaleksīna un svina acetāta ietekme uz balto žurku tēviņu fizioloģiskajiem rādītājiem.....   | 24 |
| 4.2.Etanola, cefaleksīna un svina acetāta ietekme uz balto žurku tēviņu reproduktīvo sistēmu.....   | 27 |
| 4.2.Balto žurku tēviņu fizioloģisko un spermatogēnēzes rādītāju novērtējums pēc etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas un ārstējot dzīvniekus ar preparātu Rimolans..... | 37 |
| KOPSAVILKUMS .....  | 51 |
| SECINĀJUMI.....   | 53 |
| IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....  | 54 |

## SAĪSINĀJUMI

ADG – alkoholdehidrogenāzes sistēma

AIDS – akūts imūndeficīta stāvoklis

AKTH – adrenokortikotropais hormons

ALDG – aldehīddehidrogenāzes sistēma

ATF – adenozintrifosfāts

DBHP – 1,2-dibromhlorpropāns

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

FSH – folikulostimulējošais hormons

GM-KSF – granulocītu un makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors

IDS – sekundārais imūndeficīta stāvoklis

IFN – interferoni

IgM – imūnglobulīns M

IL – interleikīni

LD<sub>50</sub> – letālā deva, kas izsauc 50% dzīvnieku mirstību

LH – luteinizējošais hormons

RNS – ribonukleīnskābe

S/Z – spermatozoīdi

TNF – audzēja nekrozes faktori

## IEVADS

Veselība ir fiziska, garīga un sociāla labklājība jebkurā aspektā, kas ir arī saistīta ar reproduktīvo sistēmu, tās funkcijām un procesiem.

Summārais dzimstības koeficients (vidējais bērnu skaits, kas varētu piedzimt sievietei viņas dzīves laikā), saglabājoties attiecīgā gada dzimstības līmenim, 2003. gadā bija 1,29 - tā ir puse no lieluma, kas nepieciešams paaudžu nomaiņai.

Latvijā vīriešu reproduktīvās veselības stāvoklim lielāka uzmanība pievērsta kopš 20. gs. 90-jiem gadiem. Vīriešu reproduktīvā veselība Latvijā ir nopietna problēma. Līdz ar to jaunu preparātu iegūšana reproduktīvās veselības uzlabošanai ir svarīgs un aktuāls jautājums.

Rīgas Reprodukcijas Centra klīniski diagnostiskās laboratorijas imunoloģijas daļas un Rīgas Stradiņa Universitātes pētnieku grupa ir ieguvusi jaunu oriģinālu preparātu no bioloģiski aktīviem cilvēka trofoblasta audiem - placentas ekstrakta preparātu Rimolanu<sup>TM</sup>. Oriģināls tehnoloģiskais risinājums ļāva iegūt liofilizētu Rimolana preparātu, kurš satur dabas sabalansētus komponentus, kuriem piemīt augsta bioloģiskā aktivitāte. 1999.g. tika reģistrēta preparāta preču zīme „Latvijas preču zīmes reģistrācijas apliecība “RIMOLANS” (patenta nr. M 43 523).

Darba mērķis - noskaidrot Rimolana ietekmi uz žurku tēviņu reproduktīvo sistēmu, to spermatģenēzes rādītājiem, par modeli izmantojot laboratorijas dzīvniekus - Wistar līnijas baltās žurkas.

Lai sasniegtu darba mērķi, izvirzīti sekojoši uzdevumi:

1. Reproduktīvās patoloģijas izsaukšana eksperimentāliem dzīvniekiem, izmantojot ķīmiskās vielas (etanolu, svina acetātu) un ārstniecības līdzekli (antibiotiku cefaleksīnu).
2. Izsauktās reproduktīvās patoloģijas novēršana, pielietojot preparātu Rimolans.

## 1.LITERATŪRAS APSKATS

Vīriešu reproduktīvā sistēma ir samērā jaunas specialitātes –androloģijas darba lauks. PVO kā galvenos androloģijas virzienus ir noteikusi neauglību, hipogonādismu, vīriešu kontracepciju, vīriešu novecošanās problēmas. Statistika liecina, ka Latvijā ar neauglību saskaras vidēji 15% pāru. Vismaz pusē gadījumu konstatē vīrieša patoloģiju – 76% vīriešu spermas analīze neatbilda PVO standartiem, bet ņemot vērā gan spermatozoīdus, gan sēklas šķidrumu, pilnīgi normāls ejakulāts ir tikai 4% gadījumu (Valsts ģimenes veselības centra dati). Tātad no pāriem ar neauglības problēmām vīriešus par grūtniecības neiestāšanos droši nevarēja vainot tikai 23% gadījumu. Latvijā vīriešu neauglības problēmām būtu jāpievērš īpaša uzmanība, jo pētījumā (600 pāri ar neauglības problēmām) konstatēja 43% vīriešu palielinātu leikocītu daudzumu spermā, 19% - seksuāli transmisīvas infekcijas, 41% - infekciozu prostatītu. Šie skaitļi pārsniedz Rietumeiropā un daudzās citās pasaules valstīs konstatētās saslimšanas. Ņemot vērā minētos datus, pastāv bažas, ka vīriešu reproduktīvā veselība Latvijā ir liela un aktuāla problēma (J.Ērenpreiss u.c., 2000, 2001, 2002; Reproductīvā veselība Latvijā, 1999.).

Plašu sabiedrības uzmanību vīriešu reproduktīvās veselības jautājumam pievērsa Dānijas medicīnu pētījums, kurā tika apkopotī 61 valsts vīriešu spermogrammu rādītāji laikā no 1938. gada līdz 1991. gadam un konstatēts, ka spermatozoīdu koncentrācija samazinājusies par 50%. Par galveno iemeslu uzskata vides (ķīmikāliju un radiācijas pieaugums) un uztura piesārņojumu (konservanti, antibiotikas), kā arī dažādas sistēmas slimības (tuberkuloze, diabēts, parotīts, aknu ciroze u.c.), palielināta medikamentu lietošana, paradumu intoksikācijas (alkohols, nikotīns), profesionālais kaitīgums, traumas u.c. Lai gan kopš 1992. gada normāls spermatozoīdu daudzums skaitās virs 20 miljoniem 1 ml ejakulāta, līdz tam par normu tika uzskatīts daudzums virs 60 miljoniem 1 ml ejakulāta. Skandināvijas valstu un Dānijas vīriešu spermas kvalitāte vērtējama kā zema (E.Carlsen et all., 1992).

1995. gadā tika izveidota Baltijas - Ziemeļvalstu vīriešu reproduktīvās veselības kvalitātes kontroles grupa. Tās mērķis minētajās valstīs bija veikt vīriešu reproduktīvās veselības pētījumus, izmantojot vienotu metodiku. Balstoties uz apkopotajiem rezultātiem, jāsecina, ka Igaunijā un Lietuvā vīriešu reproduktīvās veselības stāvoklis ir labāks nekā Skandināvijā. Igaņu un lietuviešu vīriešu spermatozoīdu vidējā koncentrācija 1 ml ejakulāta ir 65-70 miljoni, norvēģu – 52, dāņu - 41 (II Baltijas Androloģijas asociācijas konferences materiāli, 2000).

Kā liecina pēdējā gadsimtā izdarītie pētījumi, reproduktīvos procesus lielā mērā var ietekmēt dažādi vides, sociālie un darba faktori. Tā kā reproduktīvā sistēma ir ļoti sarežģīta, tad nav viegli novērtēt dažādo faktoru ietekmi uz tās funkciju. Galvenie nelabvēlīgie faktori, kas var ietekmēt cilvēka reproduktīvo sistēmu, ir šādi:

- fizikālie (jonizējošais un nejonizējošais starojums, augsta un zema temperatūra, troksnis, vibrācija, hipoksija);
- ķīmiskās vielas (smagie metāli, hlororganiskie savienojumi, aromātiskie ogļūdeņraži, arsēns, pesticīdi u. c.);
- pārmērīga fiziskā slodze;
- vecums, slimības;
- medikamenti;
- alkoholisms, narkomānija u. c.

Mūsdienās ir zināms, ka ķīmiskās vielas var divējādi iedarboties uz vīriešu reproduktīvo sistēmu:

- tās var ietekmēt hipotalāma funkciju. Tas savukārt – dzimumhormonu izdalīšanos un tā rezultātā cieš spermatoģenēze vai rodas impotence, pazeminās dzimumtieksme;

- ķīmiskās vielas var iedarboties toksiski uz pašu spermu un tādējādi izraisīt neauglību (Eglīte M., 2000, Timbrell J., 2005).

Iedzīvotājiem, kas ir kontaktā ar dažādām ķīmiskām vielām, nereti tās tiek atrastas spermā). Šo vielu ietekme ir sekojoša:

- var tieši ietekmēt spermatozoīdu kustīgumu;
- var negatīvi ietekmēt apaugļošanas, implantāciju vai placentas attīstību;
- var uzsūkties cauri maksts gļotādai un iedarboties uz sievietes organismu.

Ir konstatēts, ka uz sēkliniekiem toksiski iedarbojas daži pesticīdi, piemēram, 1, 2-dibromhlorpropāns (DBHP), etilēndibromīds, keptons, kurus lieto augu aizsardzībā. Hroniskas saindēšanās gadījumā ar vinilhlorīdu un oglekļa disulfīdu novērota samazināta dzimumtieksme un impotence (Letz G., 1990). Arī strādniekiem, kuriem ir bijusi saskarsme ar benzolu, etilēndiamīnu, epihlorhidrīnu, fosforu, mangānu, metildzīvsudrabu, perhloretilēnu konstatēti reproduktīvo funkciju traucējumi (Letz G. 1990., Whorton M.D., 1983).

### **1.1.Svina savienojumu ietekme uz reproduktīvo sistēmu**

Daudz pētīta organisko un neorganisko svina savienojumu ietekme uz vīriešu reproduktīvo veselību. Svinu izmanto akumulatoru, elektrisko bateriju, pretrūsas pārklājumu ražošanā, lieto kā piedevu benzīnam un svina cauruļu izgatavošanā. Toksiskus svina daudzumus var uzņemt arī dzerot skābas sulas no traukiem, kuru glazūra satur svinu.

Darbiniekiem, kas ilgstoši strādājuši ar dažādiem svina savienojumiem, mazinājies spermas daudzums un novērotas dažādas morfoloģiskas izmaiņas spermā (Windham G. C., Osorio A. M., 1997).

Lielas svina devas var izraisīt neauglību. Svina toksicitāte ir saistīta ar diviem primāriem mehānismiem:

1) fermentatīvo procesu inhibīciju (galvenokārt saistot SH-grupas dažādos fermentos);

2) mijiedarbību ar pamatkatjoniem, galvenokārt ar kalciju, cinku un dzelzi.

Rezultātā tiek mainītas šūnu un mitohondriju membrānas, neirotransmiteru sintēze un funkcijas, hēma un nukleotīdu sintēze. Pierādīts, ka svins sēkliniekos nomāc nukleīnskābju sintēzes procesus. Svina ietekmē sēkliniekos tiek samazināta ribonukleāžu aktivitāte, ievērojami pazeminās RNS sintēze dzimumšūnās to augšanas, it sevišķi dalīšanās stadijā. Literatūrā ir dati par svina ietekmi uz balto žurku tēviņu reproduktīvo sistēmu Ievadot svina acetātu perorāli devā 2 mg/kg, sēkliniekos konstatēja samazinātu RNS daudzumu pirmās pakāpes spermatocītos augšanas un dalīšanās periodā. DNS daudzuma izmaiņas spermatogenā epitēlija šūnu kodolos netika konstatētas. RNS daudzuma samazināšanās spermatocītos liecina par šūnu dalīšanās procesu



bioķīmiskajiem traucējumiem, līdz ar to var izskaidrot gigantisku formu veidošanos atsevišķās šūnu dalīšanās fāzēs (Голубович Е. Я. и др., 1968).

Kā zināms, nukleīnskābju sintēze, sevišķi RNS, ko satur hromosomas, ir saistīta ar mitozes procesiem. Tādēļ šīs sintēzes traucējumi, kādā no spermatogēnēzes periodiem ir tiešs pierādījums svina acetāta negatīvajai iedarbībai uz reproduktīvo funkciju mehānismu.

Svina sāls šķīdumu iedarbības rezultātā novērojama sēklas kanāliņu atrofija un sēklinieku parenhīmas bojājumi, kas izsauc izmaiņas spermatogēnēzes procesa spermatocītu dalīšanās stadijā un pakāpenisku spermatozoīdu izzušanu ejakulātā.

Morfoloģiska un histoloģiska sēklinieku izpēte parādīja, ka svina acetāta ietekmē novērojama starpaudu tūska, līkumoto sēklinieku kanāliņu daiviņu starpsienas noārdīšanās, bazālās membrānas atslāņošanās, nenobriedušu dzimumšūnu pārvietošanās sēklas izvadkanāļos un to bojā eja. Lielas svina acetāta devas (200 mg/kg), rada sēklinieku kanāliņu nekrozi.

Svina negatīvā ietekme saistīta ne tikai ar morfoloģiskajām un histoloģiskajām izmaiņām sēkliniekos un sēklaizmetņa epitēlijā, bet arī ar vairošanās procesa neiromorālās regulācijas traucējumiem. Zināms, ka spermatogēni regulē hipofīze, kas cieši saistīta ar hipotalāmu, gonadotropie hormoni. Svina intoksikācijas gadījumā tiek traucēta hipotalāma funkcija, kā rezultātā tiek nomākts spermatogēnēzes process (Голубович Е. Я. и др., 1968).

Literatūrā ir dati par svina acetāta ietekmi uz spermatozoīdu kustīguma ilgumu (Егорова Г. М. и др., 1968).

## **1.2. Etanola ietekme uz reproduktīvo sistēmu**

Hronisks alkoholisms atstāj negatīvu ietekmi uz reproduktīvo veselību. Parasti mērenas alkohola devas palielina vīriešu seksuālo aktivitāti. Lai gan robeža, pēc kuras vēro erektilo spēju samazināšanos, ir ļoti šaura.

Etanols būtiski ietekmē galvas smadzeņu neurotransmiteru sistēmu savstarpēji saskaņotu darbību. Etanola intoksikācija maina smadzenīšu, smadzeņu stumbra, hipotalāma, smadzeņu garozas u.c. neiromediatoru sistēmu aktivitāti.

Etanols, absorbējoties tievajās zarnās, tālāk nonāk aknās, kur tas tiek identificēts kā prioritārs substrāts. Sekojoši palielinās skābekļa izmantošana sakarā ar samazinātu glikozes veidošanos no glikogēna, tiek traucēta glikoneoģenēze, pieaug laktāta produkcija, samazinās taukskābju oksidēšanās process citrātu ciklā, kas noved pie tauku akumulācijas aknu šūnās (Ķilkuts G., 1994). Veselam cilvēkam iepriekš minētās izmaiņas ir atgriezeniskas, turpretim pēc atkārtotām etanola uzņemšanas epizodēm pieaug arī neatgriezenisko izmaiņu iespējamība, kura attīstās sekojoši: alkohola hepatomegālija, taukainā hepatoze, alkohola hepatīts, aknu fibroze, aknu ciroze, hepatocelulārā karcinoma.

Etilspirta sadalīšanos galvenokārt veic divas etanolu oksidējošas sistēmas aknās: -  
- alkoholdehidrogenāzes sistēma (ADG), kas etanolu sadala līdz pirmajam metabolītam acetaldehīdam  
- aldehīddehidrogenāzes sistēma (ALDG) tālāk sadala acetaldehīdu līdz etiķskābei.

Tieši šie spirta oksidēšanās metabolīti (acetaldehīds un etiķskābe) ir daudz toksiskāki par pašu etanolu (Beldava I., 2003). Aknās uzkrājas liels daudzums toksiskā acetaldehīda, kas bojā ne vien aknu šūnas (hepatocītus), bet nonākot no aknām atpakaļ asinīs un izplatoties pa visu organismu, sabojā orgānus un sistēmas, izraisot to saslimšanu.

Zināms, ka alkohols kaitējoši iedarbojas uz dzimumdziedzeriem, radot strukturālas izmaiņas gonādās, funkcionālus traucējumus spermatozoīdos un spermatoģenēzes procesā (Смольникова Н. М. и др., 1984). Spermatozoīda kustību organoīds ir divas centriolas, kas atrodas s/z kakliņā, bet astīte – kustību aparāts. Pa visu astīti stiepjas astītes pavediens, ap kuru kakliņam tuvākajā daļā spirālveidā novietoti mitohondriji. Astītes galvenā daļa (proksimālā un distālā), kā arī ķermenis sastāv no ass, ko apņem citoplazma. Citoplazma satur fermentu adenozintrifosfotāzi, kas sašļej mitohondriju sintezēto ATF un atbrīvo enerģiju, kas nepieciešama spermatozoīdu kustīguma nodrošināšanai. Organismam kaitīgu vielu iedarbības rezultātā, mainoties vai pat noārdoties mitohondriju membrānām, tiek nomākti vai traucēti biosintēzes procesi šūnās, kas ietekmē arī spermatozoīdu kustīgumu. Minētā autore raksta, ka pēc etanola ievadīšanas pat pēc divām nedēļām neatjaunojas normāls spermatozoīdu kustīguma ilgums baltajām žurkām.

Daži autori jau 1981. gadā ziņoja (Бариляк И. Р. и др., 1981), ka alkohols izsauc ģenētiskas izmaiņas ne tikai somatiskajās, bet arī dzimumšūnās, radot anomālijas dīgla attīstībā.

No hormonālām izmaiņām atzīmējama kortizola līmeņa paaugstināšanās, kas saglabā savu augsto līmeni visā alkohola uzņemšanas periodā (Қилкутс G. 1994; Balode A., 2003). Ar lielu daudzumu etanola uzņemšanu saistītais virsnieru hiperplāzijas visbiežākais cēlonis ir hidroksilācijas (C-21 hidroksilāzes) pilnīga kavēšana, ko raksturo samazināts kortizola daudzums (Galviņš A. u.c., 1983).

Par primāru sēklinieku bojājumu liecina pazemināta testosterona un paaugstināta FSH un LH hormonu koncentrācija asinīs (Winter S. J. et al., 1995). Testosteronu producē vīriešu kārtas dzimumorgāni - sēklinieki. Viena no testosterona pamatfunkcijām ir skeleta muskuļu masas pieauguma stimulēšana, jo lielāka testosterona koncentrācija asinīs, jo spēcīgāki ir muskuļaudi. Novērojumi liecina, ka lielai daļai alkoholiķu atrod neatgriezenisku testikulāru atrofiju pat tad, ja nav aknu bojājumu, tam pievienojas sēklas vadiņu saplakšana un oligospermija (hipogonādisms) - samazināts spermatozoīdu daudzums (Gordon G. G. et al., 1976). Tomēr biežāk minētos klīniskos simptomus, pacientu feminizāciju un samazinātu testosterona producēšanu uz paaugstināta estrogēnu veidošanās fona nosaka alkoholisma radītie aknu bojājumi - ciroze.

Veicot hormonu izmeklējumus pacientiem ar alkohola izraisīto aknu cirozi, konstatēts, ka šiem pacientiem ir paaugstināta SHBG producēšanās, kas nereti nosaka totālā testosterona koncentrācijas svārstības asinīs normālu parametru robežās, bet hormonu efektu nosakošā brīvā testosterona koncentrācija ir pazemināta (Held A., 2002).

### 1.3. Pretmikrobu līdzekļu ietekme uz reproduktīvo sistēmu

Iespējamā negatīvā ietekme uz cilvēka spermatogēzi tiek attiecināta gandrīz uz visu galveno grupu pretmikrobu zāļu līdzekļiem - nitrofurāniem, sulfanilamīdiem, antibiotikām (makrolīdiem, tetraciklīniem, aminoglikozīdiem, u.c).

Jau kopš 1953. gada zināms, ka **nitrofurāni** var izraisīt spermatogēzes apturi cilvēkam (Paul H E. et al., 1953). Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota atgriezeniska spermatogēzes apture un spermatozoīdu daudzuma samazināšanās (Timmerman L.,

1974., Yunda I.F. et al.,1974). Gonadotoksiski ir visi šīs klases pārstāvji – furagīns, nitrofurazons, furadonīns, nitrofurantoīns un furadantīns. Nitrofurazons un furadoksils neskatoties uz to gonadotoksisko darbību tiek lietoti testikulāro audzēju ārstēšanā (Purviņš I., 2000).

Visvairāk datu par negatīvo ietekmi uz vīriešu reproduktīvo sistēmu publicēts par **sulfanilamīdu** grupas preparātu sulfasalazīnu. Šis preparāts kopš 20. gadsimta 40. gadiem tiek lietots nespecifiskā čūlainā kolīta ārstēšanā. 1979. gadā kļuva zināms par krasu spermatozoīdu daudzuma samazināšanos to pacientu ejakulātā, kas lietoja šo preparātu (Levi A.J. et al.,1979, Cosentino M. J.,1984).

**Antibiotiskās vielas** - ķīmiski savienojumi, kas rodas mikroorganismu vielmaiņas procesos un nomāc citu mikroorganismu attīstību un vairošanos vai pat tos iznīcina.

Svarīgākie antibiotiku producenti ir pelējuma un starainās sēnes, augšnes baktērijas. No tām iegūst jau gatavas antibiotikas vai to biosintēzes starpproduktus, no kuriem tiek radīti pussintētiski savienojumi, kas efektivitātes ziņā pārspēj dabiskās antibiotikas. Vairākas samērā vienkāršas uzbūves antibiotikas tiek iegūtas tikai ķīmiskās sintēzes ceļā, tāpēc izzudusi stingra robeža starp antibiotiskajiem un sintētiskajiem ķīmijterapijas līdzekļiem (Medicīniskā enciklopēdija, 1985).

Plašā antibiotiku pielietojamība medicīnā, veterinārijā un tautsaimniecības praksē, liek izvērtēt ne tikai to pozitīvo, bet arī negatīvo ietekmi uz organismu.

Par penicilīnu ietekmi uz cilvēka spermatoģenēzi zināms samērā maz. No literatūras datiem var spriest, ka vairošanos penicilīniem ir minimāli negatīva ietekme uz spermatozoīdu funkcijām *in vitro* (Hargreaves C. A. et al., 1997, 1998). Penicilīns G un cefalotīns žurkām izraisa spermatoģenēzes apturi pēc astoņām dienām. Ampicilīns pat minimālā koncentrācijā izraisa spermatozoīdu kustīguma un apaugļotspējas samazināšanos gaiļiem (Wilcox F. H. et al., 1958).

Makrolīdi, piem., spiramicīns, ko lieto hlamidiozes un protozoju izraisītas infekcijas terapijā, kā arī zobārstniecībā, pēc astoņu dienu ekvivalentām terapeitiskām devām izraisa spermatoģenēzes apturi žurkām (Timmerman L., 1974). Eritromicīns un tilozīns terapeitiskā devā žurkām izsauc mitotiskās dalīšanās biežuma samazināšanos sēkliniekos (Lastikka L. et al., 1976).

Aminoglikozīdi, tādi kā gentamicīns un framicetīns izraisa spermatoģenēzes apturi žurkām pēc astoņas dienas ilgas ievadīšanas terapeitiskā devā, bet neomicīns - pēc

20 dienām (Timmerman L., 1974). Tomēr šīs grupas antibiotikām nav būtiskas ietekmes uz pašiem spermatozoīdiem – to dzīvotspēju vai kustīgumu *in vitro* (Back D. et al., 1975).

Ekspērimētos pētījumos atrasts, ka tetraciklīnu grupas antibiotikas - oksitetraciklīns un hlortetraciklīns izsauc nenozīmīgu spermatoģenēzes nomākumu (Timmerman L., 1974). Tomēr dažiem tetraciklīniem pētījumos *in vitro* ir konstatēta tieša toksiska iedarbība uz cilvēka spermatozoīdiem, izraisot neatgriezenisku dzīvotspējas un kustīguma nomākumu (Harqreaves C. A. et al., 1998).

Dati par dažu pretmikrobu līdzekļu iedarbību uz reproduktīvo sistēmu apkopoti 1. tabulā.

1. tabula

**Dažu pretmikrobu līdzekļu ietekme uz spermatoģenēzi un spermatozoīdiem**

| Antibiotika          | Pētījuma objekts | Deva         | Ietekme   |   |
|----------------------|------------------|--------------|---|---|
|                      |                  |              | Uz spermatoģenēzi   | Uz spermatozoīdiem (s/z)  |
| Nitrofurāni          | Cilvēks          | 10 mg/kg/d   | Atgriezeniska s/z skaita samazināšanās- spermatoģen. apture prim. spermatoģen. līmenī | Imobilizē s/z* koncentrācijā, kas 5-10 reizes lielāka nekā klīniski sasniedzamā |
|                      | Žurkas           | 10 mg/kg/d   | Spermatoģen. apture prim. spermatoģen. līmenī   |   |
| Furacīns             | Žurkas           |              | Inhibē testikulāro šūnu ogļhidrāta metabolismu un skābekļa patēriņu                   |   |
| <b>Sulfanilamīdi</b> |                  |              |   |   |
| Sulfasalazīns        | Cilvēks          | Terapeitiska |   | Oligospermija; morfoloģiskas pārmaiņas, samazināts s/z kustīgums                |
| Kotrimoksazols       | Cilvēks          | 160 mg/d     | Samazināts s/z daudzums, kustīgums un pavājināta to morfoloģija                       | Neatgriezeniska s/z kustīguma un dzīvotspējas pasliktināšanās <i>in vitro</i>   |
| <b>Antibiotikas</b>  |                  |              |   |   |
| <b>Makrolīdi</b>     |                  |              |   |   |
| Spiramicīns          | Žurkas           | Terapeitiska | Spermatoģen. Apture   |   |
| Linkomicīns          | Zirgi            | Terapeitiska | Samazināts mitotiskās dalīšanās biežums sēkliniekos                                   | Samazināts s/z kustīgums  |

|                       |                                       |              |   |   |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------|---|---|
| Eritromicīns          | Žurkas                                | Terapeitiska | Samazināts mitotiskās dalīšanās biežums sēkliniekos |   |
|                       | Cilvēks                               | Terapeitiska | Samazināts mitotiskās dalīšanās biežums sēkliniekos | Samazināts s/z kustīgums terapijas laikā                      |
| Chloramfenikols       | Auni                                  | Terapeitiska | Samazināts mitotiskās dalīšanās biežums sēkliniekos | Samazināts s/z kustīgums                                      |
| Oleandomicīns         | Truši                                 |              | Samazināts mitotiskās dalīšanās biežums sēkliniekos | Samazināts s/z kustīgums                                      |
| <b>Aminoglikozīdi</b> |                                       |              |   |   |
| Gentamicīns           | Cilvēks                               | Terapeitiska | Mežozes pārtraukšanās primāro spermatoocītu līmenī  |   |
|                       | Žurkas                                | Terapeitiska | Spermatoģen. aizture, mežozes pārtraukšanās         |   |
| Neomicīns             | Cilvēks                               | Terapeitiska |   | Atgriezeniska s/z koncentrācijas un kustīguma samazināšanās   |
|                       | Žurkas                                | Terap./toks. | Spermatoģen. Apture                                 |   |
| Framicetīns           | Žurkas                                | Terap./toks. | Spermatoģen. Apture                                 |   |
| <b>Tetraciklīni</b>   |                                       |              |   |   |
| Chlortetraciklīns     | <i>In vitro</i> cilvēka spermatozoīdi | 100 µg/ml    |   | Neatgriezeniska s/z kustīguma un dzīvotspējas pasliktināšanās |
|                       | Žurkas                                | Terap./toks. | Spermatoģen. indeksa samazināšanās                  |   |
| Minociklīns           | Vērši                                 | >50 µg/ml    |   | Toksiska  |
| <b>Penicilīni</b>     |                                       |              |   |   |
| Penicilīns G          | Žurkas                                | Terapeitiska | Spermatoģen. aizture                                |   |
| Cefalotonīns          | Žurkas                                | Terapeitiska | Spermatoģen. aizture                                |   |
| Ampicilīns            | Gaiļi                                 | 6,2 µg/ml    |   | Samazināts s/z kustīgums un apaugļotspēja                     |

s/z - spermatozoīdi

## 2. Informācija par preparātu Rimolans

Zināms, ka placenta tiek izmantota dažādu biostimulatoru izgatavošanai un tā ir izejviela dažādu ārstniecisko preparātu ražošanā. Pasaulē arvien palielinās interese par preparātiem, kurus iegūst no dabīgām augu un dzīvnieku izejvielām. Ir zināms, ka placenta tiek izmantota dažādu biostimulatoru izgatavošanai (Placenta Human, Placenta Kompositum, Placentapur, Plaferon, Placentas ekstrakts u.c.) un tā ir izejviela tālāku ārstniecisko un kosmētisko preparātu ražošanā.

Rimolans ir placentas ekstrakta preparāts un tā sastāvā esošie citokīnu un polipeptīdu kompleksi, reproduktīvie hormoni, nosaka preparāta bioloģisko aktivitāti.

Preparāta Rimolana sastāvā ietilpst citokīni (olbaltumvielas ar zemu molekulāro svaru), interleikīni, polipeptīdu kompleksi, daudz reproduktīvo hormonu. Viss tas kopumā nosaka preparāta augsto bioloģisko aktivitāti un imūnomodulējošo darbību (Patentu publikācija, 2000).

Rimolana sastāvā noteikti citokīni IL-2, IL-8, IL-6, IL-1b, IFN  $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , GM - KSF u.c.; hormoni - progesterons, horioniskais gonadotropīns un estradiols.

Ņemot vērā preparāta sastāvu tika pētīta Rimolana imunotropā aktivitāte (Bikova J. et al., 1999).

Ir pierādīts, ka Rimolans modulē šūnu un humorālās imūnās atbildes reakcijas, īpaši pie bakteriālo un vīrusu infekcijas (Bikova J. et al., 1998). Pētījumi par Rimolana ietekmi uz inbrīdo peļu šūnu un humorālās imunitātes rādītājiem, pierādīja, ka Rimolans pastiprina T-limfocītu efektoro aktivitāti. Veicot pētījumus ar pelām (pēc apstarošanas) tika atklāts, ka Rimolans aktīvi stimulē fagocitozi bakteriālo - vīrusu infekciju esamības gadījumos, tajā skaitā pēc peļu apstarošanas, pie tam nemainot komplimenta hemolītisko aktivitāti. Liesas IgM veidojošo šūnu un antieritrocitāro antivielu līmeņu pētīšana asinīs pelēm ar ģenētisko tieksmi kā uz stipru, tā arī uz vāju imunoloģisko atbildi uzrādīja, ka Rimolans izsauc to sākotnējo līmeņu paaugstinājumu (Bikova J. u.c., 2001).

Pētījumi par preparātu ļauj pieņemt, ka tas ir perspektīvs imūnmodulators, aktīvi koriģējošs imūnās sistēmas funkcijas - kā šūnu, tā arī humorālās imūnās atbildes (Sprudza D., et al., 2000).

Rimolana pretaudzēja aktivitāte tika noteikta *in vivo* baltajām pelēm, kurām pārpotēti audzēju celmi: Luisa plaušu adenokarcioma - LLC, limfoleikoze - P-388, melanoma - B-16, sarkoma - S37, Erliha audzējs un limfoīda leukēmija - L 1210.

Pētījumā iegūtie rezultāti parādīja, ka preparātam piemīt audzēja augšanas palēnināšanas ārstnieciskā un profilaktiskā efektivitāte (Sprudža D. u. c., 2001). Iegūtie dati ļauj domāt par preparāta Rimolana ietekmi uz audzēju procesa attīstību un tā ieslēgšanos imunoloģisko mehānismu regulācijā.

Zināms, ka rekombinantais preparāts IL-2 var izsaukt dažādu toksisko reakciju attīstību. Tāpēc bija veikts Rimolana akūtā un hroniskā toksiskuma novērtējums eksperimentā ar baltajām pelēm un žurkām (Bikova J. u. c., 2001). Preparāts tika ievadīts

zem ādas un intraperitoneāli. Ievadot piecas reizes lielāku Rimolana devu nekā terapeitiskā, netika konstatētas dzīvnieku uzvedības redzamas izmaiņas vai toksiskas reakcijas. Histoloģiskā izmeklēšana tika veikta iekšējiem orgāniem - liesai, aknām, nierēm, plaušām, sirdij - patoloģiskas izmaiņas netika atrastas. Veiktajos pētījumos zemās toksicitātes dēļ preparātam Rimolans praktiski nebija iespējams noteikt vidējo letālo devu (LD<sub>50</sub>).

Preparāta nekaitīguma izpēte tika veikta arī ar suņiem. Rimolanu ievadīja katru dienu, vienu reizi zem ādas 10 dienu laikā. Preparāta ietekmi uz organismu vērtēja pēc suņu vispārējā stāvokļa, ķermeņa svara, aknu, aizkuņģa dziedzera, nieru funkcionālā stāvokļa izmaiņām, asins bioķīmiskajiem un hematoloģiskajiem izmeklējumiem. Visu novērošanas periodu dzīvnieki bija aktīvi, arī reaģēja uz ārējiem kairinātājiem, pilnīgi apēda barību. Visu novērošanas periodu asins bioķīmiskie un hematoloģiskie rādītāji bija fizioloģisko normu robežās (Bikova J. u.c., 2001).

Pamatojoties uz veiktajiem eksperimentiem preparāts Rimolans bija kvalificēts kā praktiski netoksisks.

Embriotoksiskās darbības izpēte tika veikta ar Wistar līnijas žurkām (Rīgas Stradiņa Universitātes atskaite, 2002). Iegūtie rezultāti parādīja, ka ievadot preparātu, grūtniecības kritiskajos periodos (5. un 9. grūtniecības dienā) devās, kas 5 reizes pārsniedz plānoto terapeitisko devu, tas:

- nerada eksperimentālo dzīvnieku augļa iekšējo orgānu kaitējumu un neatstāj ietekmi uz to iekšējo orgānu uzbūvi;
- neietekmē embrionālās attīstības laikā skeleta kaulaudu veidošanās un skrimšļaudu pārkaulošanās procesu;
- neizraisa anomālijas galvaskausa, mugurkaula, iegurņa, augšējo un apakšējo ekstremitāšu uzbūvē;
- rada tendenci palielināties estrālā cikla ilgumam;
- palielina fertilitātes un gestācijas indeksu.

Izvērtējot dažādos eksperimentos iegūtos rezultātus par preparāta Rimolans specifisko darbību, pēc preparāta reģistrēšanas Latvijā noteiktā kārtībā, būtu iespējams to izmantot imūnās sistēmas koriģēšanā, onkoloģisko un AIDS slimnieku ārstēšanā, iedzīvotāju reproduktīvās veselības uzlabošanā.



## 2.1. Preparāta raksturojums

### 1. Preparāta nosaukums

RIMOLANS – RIMOLANUM

### 2. Sastāvs

Preparāts ir pagatavots no cilvēka placentas trofoblāsta audiem un satur specifiskus polipeptīdus un citokīnu.

Vienā devā Rimolana ir:

- horioniskais gonadotropīns (880mIU/ ml–1380,00mIU/ml)
- progesterons (198,00nmol/ l-254,00nmol/l )
- estradiols (10,0nmol/l – 15,00nmol/l)
- TNF $\alpha$  13,48 pg/ml (5,05)- 21,43)
- IL-2 -402,78 U/ml (312,5- 528,42)
- IL-8 -293,62 pg/ml (126,04- 565,14).

### 3. Zāļu forma

Liofilizēts pulveris ampulās. Preparāta atšķaidīšanai izmanto 5% glikozes šķīdumu.

barībai. Dzīvnieki tika baroti ar granulēto standartbarību, kas ražota A/S „Tukuma Straume”, atbilstoši ēdināšanas normām.

### 3.3. Eksperimenta gaita

Eksperimentā tika izmantoti dzimumgatavību sasnieguši 186 balto žurku tēviņi. Grupus nosaukumi un to veidošanā izmantoto dzīvnieku skaits attēloti 2. un 3.tabulā. Grupus veidoja tā, lai uzsākot eksperimentu b/žurku ķermeņa vidējā masa visās grupās būtu - 200±10 grami.

Eksperiments tika veikts divos posmos:

1. posms - reproduktīvās patoloģijas izsaukšana eksperimentāliem dzīvniekiem, izmantojot ķīmiskās vielas (etanolu, svina acetātu) un ārstniecības līdzekli (antibiotiku cefaleksīnu). Vielas, kas negatīvi ietekmē reproduktīvo sistēmu, tika izvēlētas pamatojoties uz literatūras datiem (AHFS Drug Information, 2000).
2. posms - reproduktīvās patoloģijas ārstēšana ar preparātu Rimolans.

#### 1. posms.

Eksperimenta 1. posms tika sadalīts 2 periodos:

- I periods: novērtēta ķīmisko vielu – etanola, svina acetāta un antibiotikas - cefaleksīna ietekme uz balto žurku tēviņu spermatogēnēzes un fizioloģiskajiem rādītājiem ar mērķi atrast sliekšņa devu, kas izraisa nelielas izmaiņas spermatogēnēzes rādītājos. Vielas tika vadītas trīs nedēļas katru dienu (izņemot svētdienas) vienu reizi dienā noteiktā laikā ~ plkst. 10.00. Eksperimenta ilgums 3 nedēļas.

II periods: dzīvnieku atveseļošanās, kas ilga 1 mēnesi.

2.tabula

**Eksperimenta 1. posma grupas un izmantoto dzīvnieku skaits**

| Grupās<br>№ | Grupās nosaukums                          | Dzīvnieku skaits grupā |            |
|-------------|---|------------------------|------------|
|             |   | I periods              | II periods |
| I           | Kontrole                                  | 6                      | 6          |
| II a b c    | Etanols 40%; 10, 15 un 20 ml/kg           | 18                     | 18         |
| III a b c   | Cefaleksīns 2,5%; 30, 62 un 100 mg/kg     | 18                     | 18         |
| IV a b c    | Svina acetāts 0,1%; 0,2, 1,0 un 2,5 mg/kg | 18                     | 18         |

Kontroles grupas (I grupa) dzīvniekiem tika ievadīts perorāli 3 ml destilēts ūdens.

Etanols, cefaleksīns un svina acetāts tika ievadīts perorāli ar zondes palīdzību devās, atbilstoši dzīvnieka svaram.

Eksperimenta sākumā un pēc pirmās, otrās, trešās nedēļas dzīvniekus nosvēra, reģistrēja ķermeņa masas izmaiņas, aprēķināja masas pieaugumu salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Lai veiktu salīdzinošu novērtējumu par etanola, cefaleksīna un svina acetāta ietekmi uz reproduktīvo sistēmu, 6 dzīvnieki no katras eksperimentālās grupas (IIabc; IIIabc; IVabc) pēc trīs nedēļu ilgas vielu ievadīšanas tika eitanizēti, izmantojot vieglu ētera narkozi; pēc tam tiem tika izdarīta sekcija un izņemti iekšējie orgāni - sirds, nieres, aknas, liesa un sēklinieki. Orgāni tika nosvērti un aprēķināts to masas relatīvais koeficients (orgāna masas attiecība pret ķermeņa masu). Noteikti spermatogēneses rādītāji:

- spermatozoīdu kustīguma ilgums, kas tika noteikts tūlīt pēc dzīvnieku eitanāzijas, mikroskopiski novērtējot spermatozoīdu izskatu un kustības fizioloģiskā šķīdumā pie pastāvīgas temperatūras (30-31°C);
- gonadotropās darbības novērtēšanai veikta sēklinieku morfoloģiskā izpēte. Sēklinieki pēc dzīvnieku eitanāzijas tūlīt tika nosvērti un fiksēti 10% formalīnā, pēc atūdeņošanas spirtā materiāls tika ievietots hloroformā un ieliets parafīnā, no parafīna blokiem griezti 5 - 6 µk biezi griezumī, kas krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu. Histoloģiskajos preparātos noteikts spermatogoniju, spermatocītu un spermatīdu skaits.

Atvaseļošanās periodā dzīvnieki tika svērti pēc 6. nedēļas un eksperimenta beigās. Tika aprēķināts ķermeņa masas pieaugums, novērtēta dzīvnieku uzvedība, kā arī noteikti iepriekš minētie spermatogēneses rādītāji.

**2. posms:** novērtēta placentas preparāta Rimolana ietekme uz ķīmisko vielu un antibiotikas cefaleksīna izraisītām spermatogēneses un fizioloģisko rādītāju izmaiņām. Eksperimenta 2. posms arī tika sadalīts 2 periodos:

I periods: ķīmisko vielu – etanola, svina acetāta un antibiotikas - cefaleksīna ievadīšana devās, kas noteiktas eksperimenta 1. posmā. Etanols, cefaleksīns un svina acetāts tika ievadīts atbilstoši dzīvnieka svaram perorāli ar zondes palīdzību sliekšņa

devās, kas tika noteiktas eksperimenta 1. posmā kā tādas, kas izraisa spermatogēnēzes traucējumus:

I grupa – kontrole 0,2 ml fizioloģiskā šķīduma s/c ievadīšana;

II grupa – 40% etanols; 15 ml/kg;

III grupa – 2,5% cefaleksīns; 62 mg/kg;

IV grupa – 0,1% svina acetāts; 2,5 mg/kg.

Vielas tika vadītas trīs nedēļas katru dienu (izņemot svētdienas) vienu reizi dienā noteiktā laikā ~ plkst. 10.00. Pēc 3 nedēļām vielu ievadīšana tika pārtraukta.

II periods: dzīvnieki tika sadalīti 2 grupās: 1. grupas seši dzīvnieki atstāti atveseļošanai (neārstētās), bet 2. grupas sešiem dzīvniekiem (ārstētās) uzsākta ārstēšana ar preparātu Rimolans, kas tika ievadīts subkutāni devā atbilstoši dzīvnieka svaram un plānotai terapeitiskajai devai - 0,75 mg/kg (2. att.). Preparāts Rimolans tika ievadīts katru otro dienu, noteiktā laikā ~ plkst. 10.00, kopējais injekciju skaits -10.

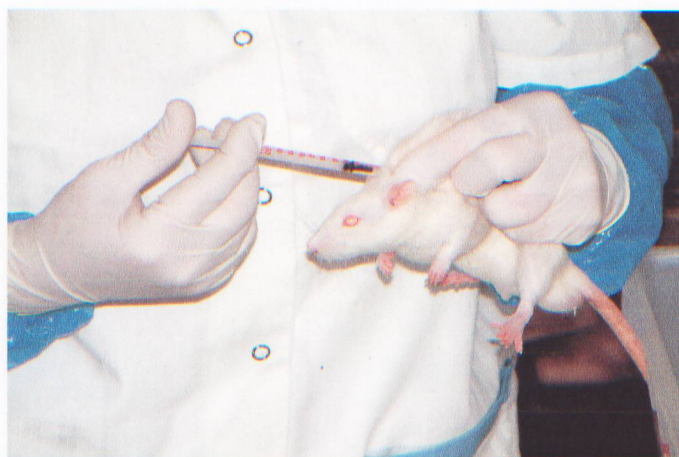
Eksperimenta 2.posma grupas un izmantoto dzīvnieku skaits parādīti 3. tabulā.

3. tabula

**Eksperimenta 2.posma grupas un izmantoto dzīvnieku skaits**

| Grupas № | Grupas nosaukums                                    | Dzīvnieku skaits grupā |
|----------|---|------------------------|
| I        | Kontrole  | 12                     |
| IIa      | Etanols 40%; 15ml/kg (neārstētas)                   | 12                     |
| IIb      | Etanols 40%; 15ml/kg + ārstētas ar Rimolanu         | 6                      |
| IIIa     | Cefaleksīns 2,5%; 62,0 mg/kg (neārstētas)           | 12                     |
| IIIb     | Cefaleksīns 2,5%; 62,0 mg/kg +ārstētas ar Rimolanu  | 6                      |
| IVa      | Svina acetāts 0,1%; 2,5 mg/kg (neārstētas)          | 12                     |
| IVb      | Svina acetāts 0,1%; 2,5 mg/kg +ārstētas ar Rimolanu | 6                      |

Kontroles grupas dzīvniekiem, lai tos varētu salīdzināt ar eksperimentālo grupu, subkutāni tika ievadīts 0,2 ml fizioloģiskais šķīdums.



2.attēls. Preparāta Rimolans subkutāna ievadīšana baltai žurkai.

Lai veiktu salīdzinošu novērtējumu par etanola, cefaleksīna un svina acetāta ietekmi uz reproduktīvo sistēmu, 6 dzīvniekiem no katras grupas pēc trīs nedēļu ilgas vielu ievadīšanas un eksperimenta beigās vieglā ētera narkozē tika noņemtas asinis no zemmes vēnas un noteikts androgēnā hormona - testosterona un glikokortikoīda - kortizola līmenis plazmā. Testosterons nodrošina sekundāro dzimumpazīmju attīstību, spermatogēnēzi, ietekmē vielmaiņu, stimulējot ķermeņa masas pieaugumu. Kortizolu producē virsnieru garoza. Tas regulē oghidrātu, olbaltumvielu un tauku vielmaiņas procesus. Kortizols tiek uzskatīts arī par stresa hormonu. Kortizola izdali regulē AKTH.

Pēc eitanizācijas tika nosvērti iepriekš minētie iekšējie orgāni un aprēķināts to masas relatīvais koeficients, noteikti spermatogēnēzes rādītāji.

Spermatozoīdu kustīguma ilgums tika noteikts pēc G.Jegorovas modificētās metodes (Голубович Е. Я. и др., 1968).

Bioķīmisko rādītāju kortizola un testosterona noteikšana tika veikta, izmantojot diagnostisko testu sistēmu „Elisa” (ASV) uz spektrofotometra „Labsystem”.

Iekšējo orgānu un sēklinieku histoloģiskā analīze tika veikta Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Anatomijas un histoloģijas katedrā un Rīgas Stradiņa universitātes Farmakoloģijas katedrā pielietojot vispārpieņemtās histoloģijas metodes, fiksējot orgānus 10% neitrālā formalīnā, atūdeņojot ar spirtu un hloroformu. Sērijgriezumus krāso ar hematoksilīnu un eozīnu.

Datu matemātiskā apstrāde, lai novērtētu vai starp salīdzināmajām grupām ir atšķirības, veikta ar Microsoft Excel programmu izmantojot Data Analysis Anova: Single

Factor statistiskās datu apstrādes programmu. Ja Fišera koeficients (F) ir lielāks par Fišera kritisko ( $F_{crit}$ ) pie  $P = 0,05$  - starp grupām ir statistiski ticama starpība.

Atšķirības starp grupām tika izvērtētas izmantojot t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances.

Statistiska starpība starp grupām pie  $P \leq 0,05$ .

## 4. REZULTĀTI

### 4.1. Etanola, cefaleksīna un svina acetāta ietekme uz eksperimentālo dzīvnieku fizioloģiskajiem rādītājiem eksperimenta 1. posmā

Eksperimenta 1.posma pētījuma gaitā tika veikta etanola, cefaleksīna un svina acetāta perorāla ievadīšana; pamatojoties uz literatūras datiem katram preparātam tika izvēlētas 3 devas, kuras tika ievadītas dzīvniekiem trīs nedēļu laikā, lai atrastu sliekšņa līmeni, pie kura tiek novērotas kaut nelielas fizioloģisko rādītāju un reproduktīvās sistēmas izmaiņas.

Novērojot eksperimentālo dzīvnieku - balto žurku tēviņu uzvedību pēc etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas tika konstatētas būtiskas izmaiņas visās trīs dzīvnieku grupās salīdzinot ar kontroli.

Dzīvniekiem, kuri tika pakļauti alkoholizācijai 3 nedēļas, novēroja koordinācijas traucējumus, apgrūtinātu pārvietošanos, miegainību un elpošanas ritma paātrināšanos. Visiem grupas dzīvniekiem bija pazemināts muskulatūras tonuss. Dzīvniekiem izspūris apmatojums, tie mazkustīgi, pasīvi reaģēja uz skaņu un pieskārienu. Vairākām baltām žurkām novēroja apsārtumu purniņā un tūsku acu spraugu apvidū. Dzīvnieki pastiprināti dzēra ūdeni. No ceturtās līdz septītajai dienai tika reģistrēts samazināts barības patēriņš. Astotajā, devītajā dienā novēroja dzīvnieku pakāpenisku pieradumu pie atkārtotas alkohola devas un dzīvnieki pārvietojās stabilāk, tie bija kustīgāki nekā pirmajās dienās pēc etanola ievadīšanas. Dzīvnieku miršanas gadījumi tika konstatēti ceturtajā (3 gab.), septītajā (1 gab.), divpadsmitajā (1 gab.) un divdesmitajā (1 gab.) dienā. Eksperimenta beigās salīdzinot eksperimentālo un kontroles grupu, redzams, ka eksperimentālie dzīvnieki pasīvāki, mazāk pārvietojas.

Daļai dzīvnieku (18 gab.) pēc 3 nedēļām etanola ievadīšu pārtrauca un tie tika atstāti novērošanai, kas ilga vienu mēnesi.

Cefaleksīna grupas dzīvniekiem, salīdzinot ar kontroles grupu, novēroja paaugstinātu kustību aktivitāti. Baltās žurkas slējās pakājkājās, uzbudināti skraidīja pa būrīti. Novēroja uzbrukuma demonstrācijas elementus – dzīvnieki ieņēma draudu pozu, rotaļīgi koda viens otram, tomēr izteikta agresivitāte uzvedībā netika novērota. Apmēram pēc 15-20 minūtēm pēc cefaleksīna ievadīšanas vērojams apsārtums un nieze ģenitāliju apvidū. Dzīvnieki knosījās un kasījās, intensīvi mazgājās un kopa kažociņu.

Nomierinājās vienas stundas laikā, bet salīdzinot ar kontroles grupu, dzīvnieki bija aktīvāki. Eksperimenta laikā, visiem cefaleksīnu saņēmušiem dzīvniekiem, novēroja paaugstinātu ūdens un barības patēriņu. Visa pētījuma laikā, ievadot cefaleksīnu, eksperimentālo dzīvnieku grupā letāli gadījumi netika konstatēti.

Pārtraucot cefaleksīna ievadīšanu dzīvnieki tika atstāti novērošanai vienu mēnesi.

Eksperimenta 1. posmā pēc svina acetāta ievadīšanas, netika novērotas būtiskas izmaiņas dzīvnieku uzvedībā. Dzīvnieku muskulatūras tonuss normāls, adekvāta reakcija uz skaņu un pieskārienu. Apmatojums nedaudz sabozies, astes – nekoptas. Salīdzinot ar kontroles grupu, vielas ievadīšana neietekmēja barības un ūdens uzņemšanu. Svina acetāta ievadīšanas laikā letāli gadījumi netika konstatēti.

Pārtraucot svina acetāta ievadīšanu dzīvnieki tika atstāti novērošanai vienu mēnesi.

#### **Ķermeņa masas pieaugums**

Ķermeņa masas dinamikas rezultāti apkopoti 4. tabulā un atspoguļoti 3. attēlā. No iegūtajiem rezultātiem redzams, ka eksperimentālo dzīvnieku masa (gan kontroles, gan eksperimentālās grupās) eksperimenta laikā pieauga atšķirīgi.

4. tabula

**Balto žurku tēviņu ķermeņa masas pieaugums eksperimenta 1. posma laikā**

| Eksperimentālās grupas          | Deva      | Masas pieaugums (g)  |         |         |                       |         |
|---------------------------------|-----------|----------------------|---------|---------|-----------------------|---------|
|                                 |           | Eksperimenta periods |         |         | Atvaseļošanās periods |         |
|                                 |           | 1. ned.              | 2. ned. | 3. ned. | 6. ned.               | 8. ned. |
| I gr. kontrole<br>(dest. ūdens) | 3 ml      | 19,16                | 22,50   | 26,25   | 69,58                 | 75,82   |
| II a gr. etanols                | 10 ml/kg  | 18,70                | 21,90   | 28,60   | 79,80                 | 93,56   |
| II b gr. "                      | 15 ml/kg  | 4,83                 | 20,21   | 42,71   | 119,2                 | 126,8   |
| II c gr. "                      | 20 ml/kg  | 4,11                 | 19,70   | 38,80   | 115,80                | 130,12  |
| IIIa gr. cefaleksīns            | 30 mg/kg  | 20,00                | 23,10   | 29,30   | 76,60                 | 82,20   |
| IIIb gr. "                      | 62 mg/kg  | 19,17                | 25,00   | 30,42   | 74,53                 | 81,60   |
| IIIc gr. "                      | 100 mg/kg | 20,80                | 26,70   | 32,64   | 79,21                 | 84,53   |
| IVa gr. svina acetāts           | 0,2 mg/kg | 19,10                | 21,13   | 35,21   | 56,11                 | 75,10   |
| IVb gr. "                       | 1,0 mg/kg | 19,85                | 20,00   | 35,00   | 55,20                 | 72,56   |
| IVc gr. "                       | 2,5 mg/kg | 18,8                 | 20,00   | 34,54   | 58,78                 | 69,90   |



Etanola grupās (IIb, IIc) dzīvnieku masas pieaugums pēc pirmās un otrās nedēļas bija ievērojami mazāks salīdzinot ar kontroles grupu. Dzīvniekiem, kas saņēma etanolu devā 10 ml/kg (IIa) gr., masas pieaugums no kontroles grupas praktiski neatšķirās. Toties trešajā nedēļā IIb un IIc grupa dzīvniekiem novēro ķermeņa masas pieaugumu lielāku nekā kontroles grupā.

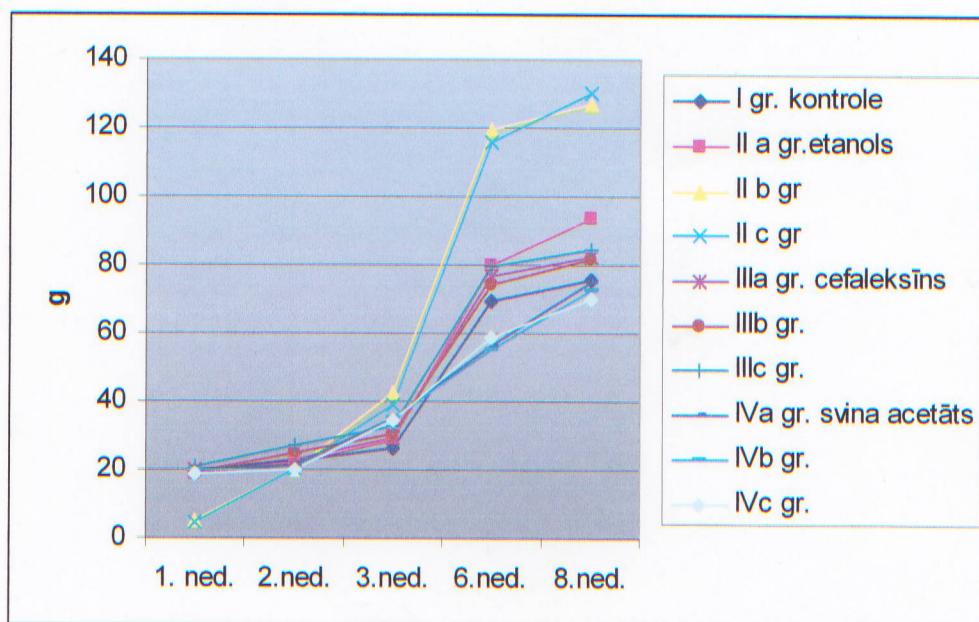
Pēc cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas dzīvniekiem masas pieaugums būtiski neatšķirās no kontroles grupas.

Turpmāko divu nedēļu laikā, salīdzinot ar kontroles grupu, masas pieaugumu eksperimentālo grupu dzīvniekiem nenovēroja.

Atvaseļošanās periodā (6. un 8. nedēļa) strauji pieaug etanola grupu (īpaši IIb un IIc) dzīvnieku ķermeņa masa un tā pārsniedz kontroles dzīvnieku ķermeņa masu 1-1,7 reizes.

Cefaleksīna grupai ievērojamas atšķirības ar kontroli nenovēro.

Turpretī svina acetāta grupā ķermeņa masas pieaugums nedaudz mazāks kā kontroles grupā.



3.attēls. Balto žurku tēviņu ķermeņa masas pieaugums eksperimenta 1. posma laikā

#### 4.2. Etanola, cefaleksīna un svina acetāta ietekme uz balto žurku tēviņu reproduktīvo sistēmu

Viens no svarīgākajiem reproduktīvās sistēmas rādītājiem ir sēklinieku funkcionālais stāvoklis, ko raksturo spermatozoīdu spēja saglabāt kustīgumu noteiktu laika periodu.

Spermatozoīdu spēja saglabāt kustīgumu tika novērtēta kā kontroles, tā eksperimentālo grupu dzīvniekiem. Iegūtie rezultāti apkopoti 5. tabulā.

5. tabula

**Balto žurku tēviņu spermatozoīdu kustīguma novērtējums**

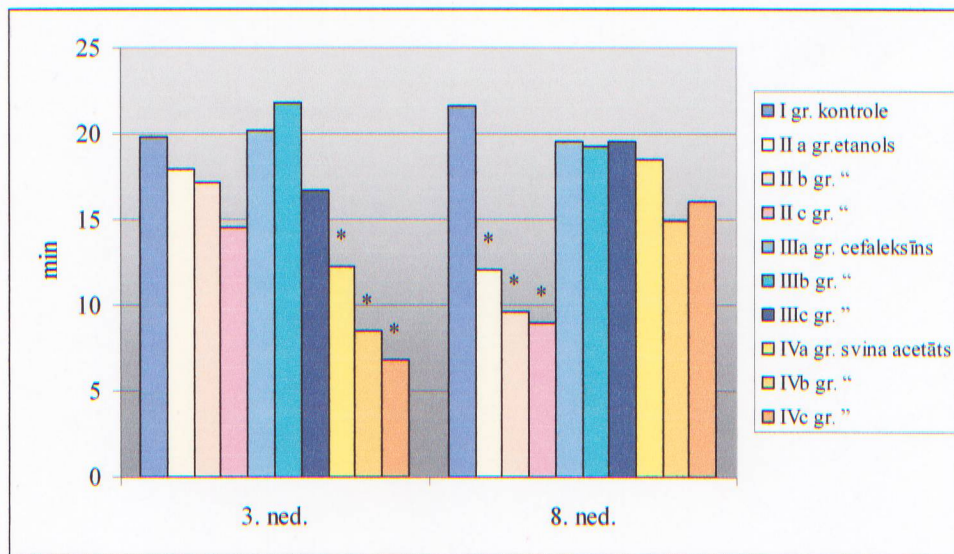
| Eksperimentālās grupas       | Deva      | Spermatozoīdu kustīguma ilgums, min |                       |
|------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------------------|
|                              |           | Eksperimenta periods                | Atvaseļošanās periods |
|                              |           | pēc 3. nedēļas                      | pēc 8. nedēļas        |
| I gr. kontrole (dest. ūdens) | 3 ml      | 19,80±3,56                          | 21,6±2,41             |
| II a gr. etanols             | 10 ml/kg  | 17,90±2,46                          | 12,11±2,71*           |
| II b gr. “                   | 15 ml/kg  | 17,20±4,32                          | 9,60±1,14*            |
| II c gr. “                   | 20 ml/kg  | 14,56±3,44                          | 8,98±2,11*            |
| III a gr. cefaleksīns        | 30 mg/kg  | 20,15±3,18                          | 19,56±2,57            |
| III b gr. “                  | 62 mg/kg  | 21,80±2,39                          | 19,20±3,70            |
| III c gr. ”                  | 100 mg/kg | 16,73±2,21*                         | 19,50±2,98            |
| IV a gr. svina acetāts       | 0,2 mg/kg | 12,30±1,78                          | 18,50±2,34            |
| IV b gr. “                   | 1 mg/kg   | 8,46±2,01*                          | 14,90±1,87            |
| IV c gr. ”                   | 2,5 mg/kg | 6,75±2,22*                          | 16,00±2,00            |

\*-starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$ .

Pirmajās trīs nedēļās tiem dzīvniekiem, kuriem ievadīja etanolu (IIa,b,c gr.), nenovēroja būtiskas izmaiņas spermatozoīdu spējā saglabāt kustīgumu, salīdzinot ar kontroles grupu (I gr.). Spermatozoīdu kustīgumu būtiski neietekmēja cefaleksīna ievadīšana devās 30 un 62 mg/kg (IIIa,b gr.), toties cefaleksīna ievadīšana devā 100 mg/kg statistiski ticami samazināja spermatozoīdu kustīgumu. Salīdzinot ar kontroles grupu, pārliecinoši zemāku spermatozoīdu spēju saglabāt kustīgumu izraisīja svina acetāta ievadīšana devās 1,0 un 2,5 mg/kg (IVb,c gr.).

Pārtraucot vielu ievadīšanu atveseļošanās perioda beigās, t.i. pēc 8 nedēļām, vērojamas šādas izmaiņas: etanola grupās (IIb un IIc) spermatozoīdu kustīgums samazinājās gandrīz 2 reizes un rādītāji statistiski ticami atšķīrās no kontroles grupas. Cefaleksīna un svina acetāta iedarbības rezultātā novērotās izmaiņas izzuda un spermatozoīdu kustīgums statistiski ticami neatšķīrās no kontroles grupas.

Iegūtie rezultāti atspoguļoti 4. attēlā.



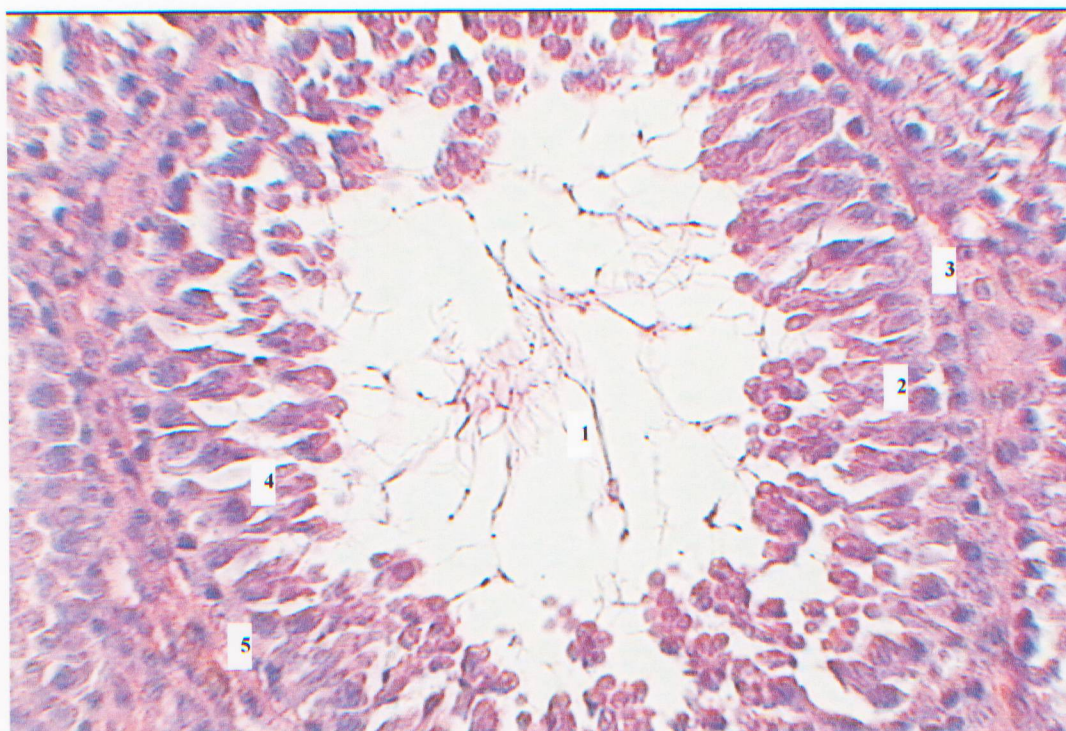
\* - starpība statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$

4. attēls. Balto žurku tēviņu spermatozoīdu kustīguma ilguma izmaiņas pēc vielu ievadīšanas.

#### Sēklinieku histoloģiskā analīze

Kontroles grupas dzīvnieku sēklinieku histoloģiskās izpētes mikroskopiskos preparātos redzams, ka kanāliņus klāj labi izteikts, cieši pieguļošs bazālajai membrānai spermatoģonais epitēlijs. Tā šūnas vienmērīgi, vienā rindā izvietotas uz bazālās membrānas. Šūnu kodoli vienāda lieluma.

Novēro aktīvu spermatozoīdu veidošanās procesu. Kanāliņos vērojami spermatozoīdi dažādos attīstības periodos. Histoloģiskajā preparātā redzami spermatoģoniji, spermatoģīti, spermatoģīdi un spermatozoīdi. Spermatozoīdu galviņas ir paralēli novietotas ar kodolu centrā, kuru apņem plāns citoplazmas slānis. Astītes pareizi veidotas, orientētas vienā virzienā (5. attēls).



8. attēls. Patoloģiskas izmaiņas balto žurku tēviņa sēklinieka izlocītajā kanāliņā (tubulus semonifer contortus) pēc 3 nedēļu ilgas svina acetāta ievadīšanas:  
 1- kanāliņa nekroze, 2- bazālā membrāna (*membrana basalis*), 3- pericelulāra tūska, 4- šūnu vakualizācijas process, 5- spermatogoniju (*spermatogonium*) rindā izzūd šūnas.

Novērošanas perioda beigās izmaiņas vēl ir saglabājušās, šūnu izvietojums nevienmērīgs, ir saglabājušies daži spermatocīti un spermatogoniji, daļa šūnu atrofiskas. Dažos kanāliņos redz saglabājušos spermatogonijus un spermatozoīdus. Spermatogēnais epitēlijs nevienmērīgi izvietots uz bazālās membrānas. Irdenie saistaudi tūskaini, ir pilnasinība, redz arī granulocītus.

Mikroskopiskās izpētes procesā noteikti sēklinieku kanāliņos spermatogoniju, spermatocītu un spermātīdu skaits (6. tabula).

**Spermatogoniju, spermatoocītu un spermātīdu skaits balto zurku tēviņu  
sēklinieku kanāliņos pēc 3 nedēļu vielu perorālas ievadīšanas**

| Eksperimentālās grupas              | Deva      | Spermatogoniju skaits | Spermatoocītu skaits | Spermātīdu skaits |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------|----------------------|-------------------|
| <b>Pēc 3 nedēļām</b>                |           |                       |                      |                   |
| I gr. kontrole (dest. ūdens)        | 3 ml      | 54,47±9,7             | 51,80±10,8           | 49,33±8,9         |
| <b>II a gr. etanols</b>             | 10 ml/kg  | 46,40±11,6            | 45,80±10,8           | 39,33±14,7        |
| II b gr. “                          | 15 ml/kg  | 35,80±7,8*            | 28,60±7,9*           | 19,80±11,2*       |
| II c gr. “                          | 20 ml/kg  | 34,47±9,7*            | 31,80±10,8*          | 19,33±8,9*        |
| <b>IIIa gr. cefaleksīns</b>         | 30 mg/kg  | 50,30±7,9             | 49,80±8,9            | 47,41±11,2        |
| IIIb gr. “                          | 62 mg/kg  | 52,30±7,9             | 48,70±8,1            | 39,4±13,2         |
| IIIc gr. ”                          | 100 mg/kg | 47,10±5,8             | 48,10±9,1            | 37,42±8,9         |
| <b>IVa gr. svina acetāts</b>        | 0,2 mg/kg | 49,34±9,9             | 47,71±8,1            | 45,80±9,2         |
| IVb gr. “                           | 1 mg/kg   | 52,30±7,9             | 48,70±8,1            | 39,40±13,2        |
| IVc gr. ”                           | 2,5 mg/kg | 47,6±6,8*             | 45,00±6,9*           | 40,73±11,6*       |
| <b>Atvaseļošanās perioda beigās</b> |           |                       |                      |                   |
| I gr. kontrole (dest. ūdens)        | 3 ml      | 50,48±9,7             | 49,80±10,8           | 48,35±7,9         |
| <b>II a gr. etanols</b>             | 10 ml/kg  | 34,4±10,6*            | 35,75±9,8*           | 29,30±11,7*       |
| II b gr. “                          | 15 ml/kg  | 30,00±5,8*            | 24,6±8,9*            | 19,50±7,2*        |
| II c gr. “                          | 20 ml/kg  | 24,40±9,0*            | 21,50±7,8*           | 19,33±7,8*        |
| <b>IIIa gr. cefaleksīns</b>         | 30 mg/kg  | 51,30±7,0             | 50,80±8,9            | 49,40±10,2        |
| IIIb gr. “                          | 62 mg/kg  | 49,30±8,9             | 46,70±8,1            | 45,41±9,6         |
| IIIc gr. ”                          | 100 mg/kg | 47,10±8,4             | 50,50±8,9            | 47,42±9,9         |
| <b>IVa gr. svina acetāts</b>        | 0,2 mg/kg | 49,30±9,4             | 48,76±8,7            | 41,20±7,2         |
| IVb gr. “                           | 1 mg/kg   | 50,34±5,8             | 48,10±8,4            | 42,40±3,2         |
| IVc gr. ”                           | 2,5 mg/kg | 47,31±6,8             | 46,00±6,9            | 44,73±7,6         |

Kā redzams no 6.tabulas, vislielākās izmaiņas spermatogēnēzes procesā izraisīja etanola ievadīšana trīs nedēļas. Vērojama oligospermija. Statistiski ticami ir samazinājie spermatogoniju, spermatocītu un spermatīdu skaits visās trijās etanola grupās. Novērotās izmaiņas saglabājās arī atveseļošanās perioda laikā. Cefaleksīna ievadīšana neradīja būtiskas izmaiņas sēklinieku šūnu veidošanās procesā. Svina acetāta ievadīšana izraisīja vislielākās izmaiņas IV c grupas (deva 2,5 mg/kg) dzīvniekiem; atveseļošanās perioda laikā stāvoklis normalizējās un tā beigās spermatogoniju, spermatocītu un spermatīdu skaits neatšķirās no kontroles.

#### **Balto žurku iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients**

Iekšējo orgānu (aknu, nieru, sirds, sēklinieku un liesas) masas relatīvais koeficients noteikts visu grupu eksperimentāliem dzīvniekiem gan pēc vielu ievadīšanas 3 nedēļas, gan pēc atveseļošanās perioda. Iegūtie rezultāti parādīja, ka cefaleksīna (IIIa,b,c gr.) un svina acetāta (IVa,b,c gr.) ievadīšana 3 nedēļas, salīdzinot ar kontroles grupu, statistiski ticami neietekmēja iekšējo orgānu masas attiecību pret ķermeņa masu. Alkoholizēto (IIa,b,c. gr.) dzīvnieku aknu, nieru, sirds un liesas masas relatīvais koeficients tāpat paliek kontroles grupas līmenī. Dzīvniekiem IIb un IIc grupās, salīdzinot ar kontroles grupu, tika novērots statistiski ticami samazināts sēklinieku relatīvais koeficients (7. tabula).

Pēc atveseļošanās perioda dzīvniekiem konstatētas šādas izmaiņas - palielināts aknu (IIb, IIIb un IVc grupa) un samazināts nieru relatīvais koeficients (IIb, IVc grupa), bet IIIb grupas dzīvniekiem tas palielināts. Balto žurku tēviņiem, kuriem ievadīja svina acetātu (IVc grupa), palielināts sēklinieku relatīvais koeficients.

7.tabula

#### **Balto žurku iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients pēc 3 nedēļu etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas un pēc novērošanas perioda**

| Eksperimentālās grupas       | Deva    | Iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients |           |           |            |           |
|------------------------------|---------|---|-----------|-----------|------------|-----------|
|                              |         | Aknas                                       | Nieres    | Sirds     | Sēklinieki | Liesa     |
| <b>Pēc 3 nedēļām</b>         |         |   |           |           |            |           |
| I gr. kontrole (dest. ūdens) | 3 ml    | 3,62±0,09                                   | 0,73±0,04 | 0,36±0,05 | 1,24±0,08  | 0,32±0,09 |
| II a gr. etanols             | 10ml/kg | 3,66±0,13                                   | 0,75±0,05 | 0,36±0,04 | 1,20 ±0,09 | 0,31±0,08 |

|                                  |           |            |             |           |             |            |
|----------------------------------|-----------|------------|-------------|-----------|-------------|------------|
| II b gr. “                       | 15ml/kg   | 3,74±0,23  | 0,80±0,04   | 0,35±0,04 | 1,08 ±0,06* | 0,31±0,07  |
| II c gr. “                       | 20ml/kg   | 3,81±0,11  | 0,81±0,06   | 0,36±0,08 | 0,93 ±0,09* | 0,32±0,06  |
| IIIa gr.<br>cefaleksīns          | 30 mg/kg  | 3,73±0,12  | 0,74±0,07   | 0,36±0,08 | 1,22± 0,08  | 0,33±0,09  |
| IIIb gr. “                       | 62mg/kg   | 3,96±0,49  | 0,76±0,08   | 0,35±0,02 | 1,20±0,08   | 0,39±0,05  |
| IIIc gr. ”                       | 100 mg/kg | 3,98±0,51  | 0,75±0,08   | 0,35±0,04 | 1,21± 0,09  | 0,34±0,07  |
| IVa gr. svina<br>acetāts         | 0,2 mg/kg | 3,70± 0,15 | 0,74 ±0,09  | 0,35±0,05 | 1,22 ±0,08  | 0,34 ±0,08 |
| IVb gr. “                        | 1 mg/kg   | 3,72 ±0,12 | 0,75 ±0,09  | 0,35±0,07 | 1,23± 0,09  | 0,34 ±0,09 |
| IVc gr. ”                        | 2,5 mg/kg | 3,80±0,08  | 0,79±0,06   | 0,34±0,03 | 1,23±0,10   | 0,37±0,02  |
| <b>Pēc atvaseļošanās perioda</b> |           |            |             |           |             |            |
| I gr. kontrole<br>(dest. ūdens)  | 3 ml      | 3,14 ±0,23 | 0,70± 0,04  | 0,29±0,05 | 0,97± 0,08  | 0,32±0,09  |
| II a<br>gr.etanols               | 10 ml/kg  | 3,30 ±0,32 | 0,69 ±0,04  | 0,30±0,06 | 0,96± 0,05  | 0,31± 0,07 |
| II b gr. “                       | 15 ml/kg  | 3,84±0,39* | 0,66±0,03*  | 0,30±0,01 | 0,97±0,06   | 0,30±0,06  |
| II c gr. “                       | 20 ml/kg  | 3,79± 0,41 | 0,65± 0,02  | 0,31±0,07 | 0,94 ±0,08  | 0,31± 0,07 |
| IIIa gr.<br>cefaleksīns          | 30 mg/kg  | 4,00± 0,41 | 0,71± 0,06  | 0,30±0,05 | 0,98 ± 0,08 | 0,32± 0,04 |
| IIIb gr. “                       | 62 mg/kg  | 4,71±0,38* | 0,76±0,05*  | 0,28±0,03 | 0,97 ±0,08  | 0,39±0,05  |
| IIIc gr. ”                       | 100mg/kg  | 4,69± 0,35 | 0,75 ± 0,08 | 0,29±0,08 | 0,98 ± 0,05 | 0,40 ±0,04 |
| IVa gr. svina<br>acetāts         | 0,2mg/kg  | 3,60± 0,39 | 0,71± 0,05  | 0,30±0,06 | 0,99± 0,05  | 0,32± 0,05 |
| IVb gr. “                        | 1 mg/kg   | 3,65 ±0,38 | 0,70 ±0,06  | 0,31±0,08 | 0,99 ±0,08  | 0,33± 0,06 |
| IVc gr. ”                        | 2,5mg/kg  | 3,78±0,21* | 0,64±0,06*  | 0,30±0,00 | 1,11±0,10*  | 0,37±0,02  |

\*-starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$ .

Izvērtējot eksperimenta 1. posma rezultātus, izdarīti sekojoši secinājumi:

- 3 nedēļu alkoholizācijai pakļautajiem dzīvniekiem pētījuma periodā ir samazināts barības patēriņš, uzvedība raksturojas ar mazkustīgumu, miegainību, nekoptu apmatojumu;
- pārtraucot etanola ievadīšanu (atvaseļošanās periods), palielinājās barības patēriņš, kas veicināja ķermeņa masas pieaugumu un arī vienlaicīgi dzīvnieku pasivitāti;

- trīs nedēļu ilga cefaleksīna un svina acetāta ievadīšana dzīvnieku masas pieaugumu neietekmēja;

- pārtraucot cefaleksīna ievadīšanu dzīvniekiem masas pieaugums neatšķirās no kontroles grupas;

- pārtraucot svina acetāta ievadīšanu ķermeņa masas pieaugums mazāks kā kontroles grupai, bet nav statistiskas starpības;

- etanols un cefaleksīns 3 nedēļu ievadīšanas periodā spermatozoīdu kustīguma ilgumu būtiski neietekmē;

- statistiski ticama spermatozoīdu kustīguma ilguma samazināšanās atzīmēta pēc alkoholizācijas pārtraukšanas - atvaseļošanās perioda beigās;

- svina acetāts rada statistiski ticamu spermatozoīdu kustīguma ilguma samazināšanos ievadīšanas periodā – pēc trīs nedēļām. Pārtraucot svina acetāta ievadīšanu, baltām žurkām spermatozoīdu kustīgums normalizējās;

- vielu ievadīšanas laikā dzīvnieku iekšējo orgānu (aknu, nieru sirds, sēklinieku un liesas) masas relatīvais koeficients ir normas robežās. Izņēmums ir alkoholizētās žurkas, kurām vērojama sēklinieku masas relatīvā koeficienta samazināšanās.

- atvaseļošanās periodā pārtraucot etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanu vērojama tendence palielināties aknu masas relatīvajam koeficientam, toties nieru masas relatīvais koeficients etanola un svina acetāta ievadīšanas gadījumā samazinās, bet cefaleksīna palielinās.

Izanalizējot iegūto efektu un devu sakarību, tika izdarīts secinājums, ka pētāmās vielas uzrāda gonadotropu darbību.

Slietīga devas, kas izraisa balto žurku tēviņiem fizioloģiskas novirzes un spermatoģenēzes traucējumus, ir šādas:

II grupā – 40% etanols; **15 ml/kg**;

III grupa – 2,5% cefaleksīns; **62,0 mg/kg**;

IV grupa – 0,1% svina acetāts; **2,5 mg/kg**.



## 4.2. Balto žurku tēviņu fizioloģisko un spermatogēzes rādītāju novērtējums pēc etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas un ārstējot dzīvniekus ar preparātu Rimolans

### Balto žurku uzvedības un fizioloģiskie rādītāji

Eksperimenta 2. posmā tika novērtēta placentas preparāta Rimolana ietekme uz ķīmisko vielu (etanola, svina acetāta) un antibiotikas (cefaleksīna) izraisītām spermatogēzes un fizioloģisko rādītāju izmaiņām.

Eksperimenta 2. posma pirmajā daļā minētās vielas tika vadītas trīs nedēļas katru dienu sliekšņa devās, kas tika noteiktas eksperimenta 1. posmā kā tādas, kas izraisa spermatogēzes traucējumus : 40% etanols - 15 ml/kg; cefaleksīns - 62,0 mg/kg; svina acetāts - 2,5 mg/kg.

Pēc trīs nedēļām tika pārtraukta vielu ievadīšana un uzsākta eksperimenta 2. posma otrais periods - katras grupas sešu eksperimentālo dzīvnieku ārstēšana ar preparātu Rimolans, kas tika ievadīts katru otro dienu subkutāni devā atbilstoši dzīvnieka svaram un plānotai terapeitiskajai devai - 0,75 mg/kg. Ārstēto dzīvnieku grupas tika salīdzinātas ar neārstētiem dzīvniekiem un kontroles grupu.

Eksperimenta 2. posmā tika izveidotas šādas grupas:

- I grupa - kontrole
- IIa grupa - etanols 40%; 15ml/kg (neārstētās)
- IIb grupa - etanols 40%; 15ml/kg + ārstētās ar Rimolanu
- IIIa grupa - cefaleksīns 2,5%; 62,0 mg/kg (neārstētās)
- IIIb grupa - cefaleksīns 2,5%; 62,0 mg/kg + ārstētās ar Rimolanu
- IVa grupa - svina acetāts 0,1%; 2,5 mg/kg (neārstētās)
- IVb grupa - svina acetāts 0,1%; 2,5 mg/kg + ārstētās ar Rimolanu

Eksperimenta 2. posmā ārstējot dzīvniekus pēc etanola intoksikācijas ar preparātu Rimolans (IIb-ārstētā grupa), tika novērota preparāta pozitīva ietekme uz balto žurku uzvedības un fizioloģiskajiem rādītājiem.

Konstatēts, ka Rimolana ievadīšana ātrāk atjaunoja dzīvnieku adekvātu reakciju uz ārējiem kairinātājiem (skaņu, pieskārienu), koordinācijas spēju atjaunošanos, salīdzinot ar dzīvnieku grupu, kas netika ārstēti. Kustību un koordinācijas spējas ārstētās grupas dzīvniekiem eksperimenta beigās neatšķīrās no kontroles grupas (I gr.).

Ārstētiem dzīvniekiem eksperimenta beigās nenovēroja acu plakstiņu un purniņa apsārtumu. Neārstētiem dzīvniekiem apsārtums izzuda tikai daļēji. Ārstētiem dzīvniekiem normāls ūdens patēriņš un tas neatšķirās no kontroles grupas dzīvniekiem, turpretī neārstētiem - pastiprināts. Ārstētie dzīvnieki aktīvi, pilnīgi apēd piedāvāto barību.

IIIb grupas dzīvniekiem, kuriem tika pārtraukta cefaleksīna ievadīšana pēc trīs nedēļu kursa (eksperimenta pirmais periods) un uzsākta ārstēšana ar preparātu Rimolans (eksperimenta otrais periods), izzuda nieze un apsārtums ģenitāliju apvidū, bet neārstētiem dzīvniekiem (IIIa grupa) novērotās parādības saglabājās līdz eksperimenta beigām. Uzbrukuma demonstrācija un agresivitāte, kas tika novērota eksperimenta sākuma periodā, pārtraucot cefaleksīna ievadīšanu, abās grupās pilnīgi izzuda un dzīvnieku uzvedība būtiski neatšķirās no kontroles grupas. Barības un ūdens patēriņš abās grupās līdzīgs kā kontroles grupā.

IVb grupas dzīvniekiem, pārtraucot svina acetāta ievadīšanu (eksperimenta pirmais periods) un turpmāk ārstējot ar Rimolanu (eksperimenta otrais periods), novēro kustību aktivitātes, intereses par apkārtējo vidi atjaunošanos. Dzīvnieki ir aktīvi, uzvedība neatšķirās no kontroles grupas. Dzīvnieki, kas netika ārstēti, mazkustīgāki, pasīvāki, apmatojums nedaudz izspūris.

Visiem dzīvniekiem pēc preparāta Rimolans ievadīšanas spalva atguvusi spīdumu, gluda, kas liecina par dzīvnieku pašsajūtas uzlabošanos.

Pētījuma otrā periodā nevienā dzīvnieku grupā letāli gadījumi netika konstatēti.

#### **Ķermeņa masas pieauguma rādītāji**

Eksperimenta otrā perioda laikā dzīvnieki katru nedēļu tika svērti un salīdzināts ķermeņa masas pieaugums ar kontroles grupu. Dzīvnieku masas pieauguma rādītāji pēc preparāta Rimolans ievadīšanas apkopotī 8.un 9. tabulās un atspoguļoti 9. un 10.attēlā.

Analizējot eksperimentālo dzīvnieku ķermeņa masas pieaugumu var secināt, ka ķermeņa masas izmaiņas ir atšķirīgas. Neārstētiem dzīvniekiem pēc etanola ievadīšanas pārtraukuma strauji pieauga ķermeņa masa. Svina acetāts kavēja masas pieaugumu, cefaleksīns būtiski to neietekmēja, izņemot pēdējo nedēļu, kad cefaleksīna grupā novēroja lielāku masas pieaugumu nekā kontroles grupā.

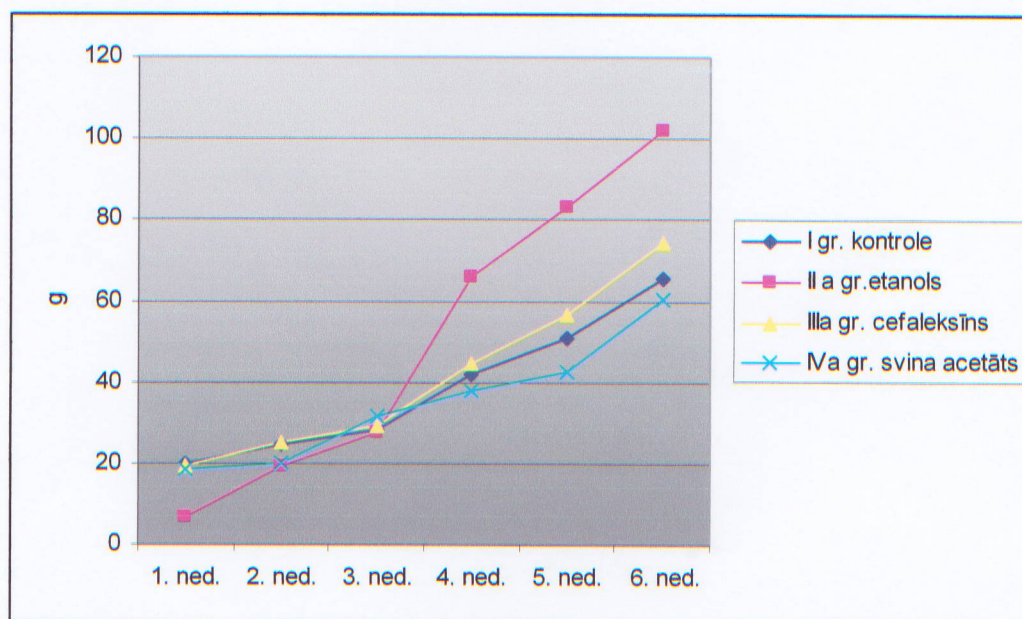
Preparāts Rimolans bija veicinājis vislielāko masas pieaugumu 5. un 6. nedēļā tiem ārstētiem dzīvniekiem, kuriem eksperimenta 2. posma pirmajā periodā tika vadīts svina acetāts (9.tabula). Dzīvniekiem, kuriem tika vadīts cefaleksīns, Rimolans ķermeņa

masas pieaugumu mazāk ietekmēja salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem, bet tiem dzīvniekiem, kuriem tika vadīts etanols, normalizēja ķermeņa masu, tā tik strauji nepalielinājās kā neārstētā grupā un maz atšķīrās no kontroles grupas dzīvniekiem.

8. tabula

**Balto žurku ķermeņa masas pieaugums eksperimenta 2. posma laikā, neārstētās**

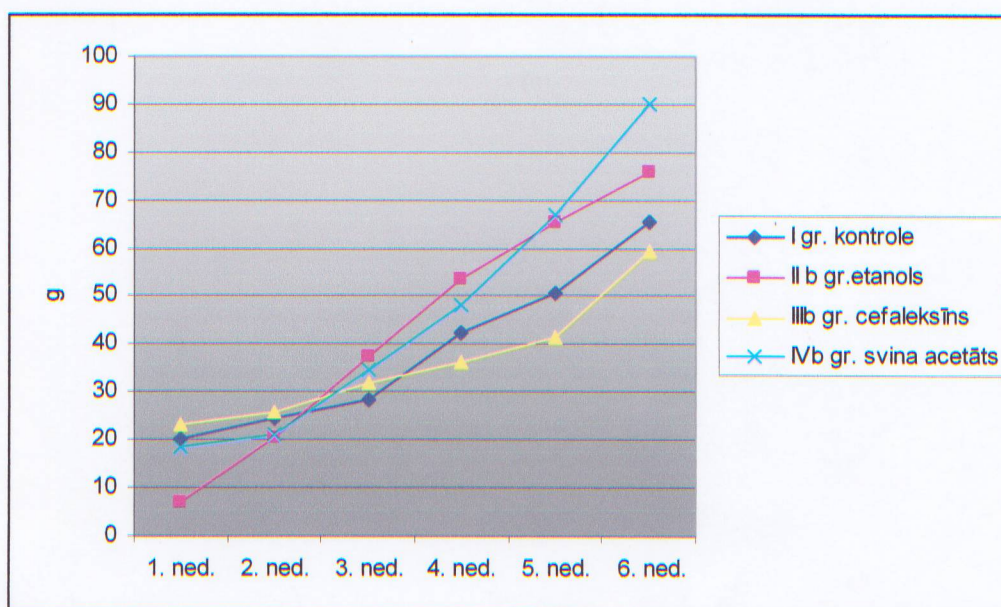
| Eksperimentālās grupas | Masas pieaugums (g) |         |         |         |         |         |
|------------------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                        | 1. ned.             | 2. ned. | 3. ned. | 4. ned. | 5. ned. | 6. ned. |
| I gr. kontrole         | 20,1                | 24,50   | 28,30   | 42,18   | 50,78   | 65,33   |
| IIa gr. etanols        | 6,8                 | 19,25   | 27,68   | 65,83   | 83,20   | 102,10  |
| IIIa gr. cefaleksīns   | 19,30               | 25,10   | 29,15   | 44,31   | 56,38   | 74,53   |
| IVa gr. svina acetāts  | 18,13               | 20,00   | 31,54   | 37,89   | 42,26   | 60,15   |



9. attēls. Neārstēto balto žurku ķermeņa masas izmaiņas eksperimenta laikā

**Balto žurku ķermeņa masas pieaugums eksperimenta 2. posma laikā,  
ārstētās ar preparātu Rimolans**

| Eksperimentālās grupas   | Masas pieaugums (g) |         |         |         |         |         |
|--------------------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                          | 1. ned.             | 2. ned. | 3. ned. | 4. ned. | 5. ned. | 6. ned. |
| I gr. kontrole           | 20,1                | 24,50   | 28,30   | 42,18   | 50,78   | 65,33   |
| IIb gr. etanols +R       | 7,17                | 20,56   | 37,42   | 59,80   | 65,42   | 76,05   |
| IIIb gr. cefaleksīns +R  | 23,33               | 25,83   | 32,08   | 36,25   | 41,67   | 59,58   |
| IVb gr. svina acetāts +R | 18,18               | 21,09   | 34,55   | 47,85   | 66,65   | 90,05   |



10. attēls. Balto žurku ķermeņa masas izmaiņas pēc preparāta Rimolans injekcijām

### Spermatozoīdu kustīgums

Viens no spermas funkcionālā stāvokļa rādītājiem ir spermatozoīdu spēja saglabāt kustīgumu. Spermatozoīdu kustīgums tika novērtēts visu eksperimentālo grupu dzīvniekiem; kā neārstētiem (IIa, IIIa, IVa), tā ar preparātu Rimolans ārstētiem dzīvniekiem (IIb, IIIb, IV b grupas) – 10. un 11. tabula.

Nosakot eksperimentālās grupas dzīvniekiem (neārstētiem) spermatozoīdu kustīgumu pēc 21 dienas alkoholizācijas (IIa gr.) statistiski ticama starpība ar kontroli

netika konstatēta, bet eksperimenta beigās atzīmējama būtiska spermatozoīdu kustīguma ilguma samazināšanās salīdzinot ar kontroli.

Cefaleksīna eksperimentālās grupas dzīvniekiem (IIIa gr.- neārstētās), salīdzinot ar kontroles grupu, spermatozoīdu kustīguma ilgums būtiski nemainās, bet eksperimenta beigās vērojama tendence tam samazināties.

Svina acetāta grupā (IVa gr.- neārstētās) eksperimenta beigās novēro spermatozoīdu kustīguma ilguma spēju atjaunošanos līdz kontroles grupas līmenim un nav statistiski ticamas starpības starp kontroles un eksperimentālo grupu. Rezultāti atspoguļoti 11. attēlā.

10. tabula

**Balto žurku spermatozoīdu kustīgums pēc etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas 3 nedēļas un eksperimenta beigās, neārstētās**

| Eksperimentālās grupas | Spermatozoīdu kustīgums pēc vielu ievadīšanas 3 nedēļas, min | Spermatozoīdu kustīgums eksperimenta beigās, min. |
|------------------------|--|---|
| I gr. kontrole         | 20,6±2,36  | 22,6±2,11   |
| IIa gr. etanols        | 17,6±1,18  | 9,3±1,54*   |
| IIIa gr. cefaleksīns   | 19,0±3,00  | 17,2±2,70   |
| IVa gr. svina acetāts  | 7,0±2,35*  | 17,0±3,00   |

\* - starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$

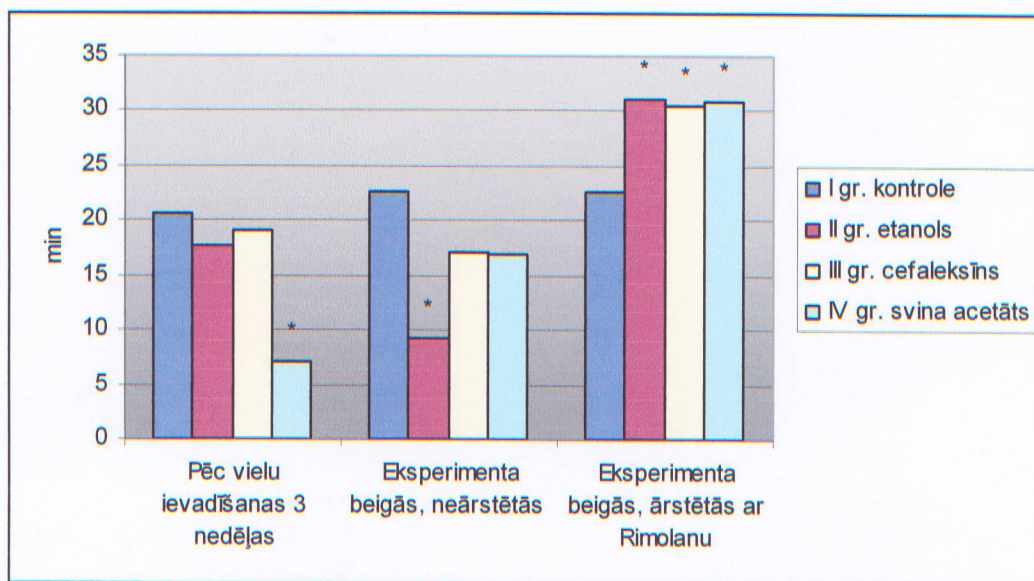
Pēc preparāta Rimolans injekcijām, eksperimentālo – etanola (IIb gr.-ārstētās), cefaleksīna (IIIb gr.-ārstētās) un svina acetāta (IVb gr.-ārstētās) grupu dzīvniekiem, novēro statistiski ticamu spermatozoīdu kustīguma ilguma atjaunošanos, pat pārsniedzot kontroles grupas līmeni (11. tabula).

11. tabula

**Balto žurku spermatozoīdu kustīgums pēc preparāta Rimolans injekcijām, ārstētās**

| Eksperimentālās grupas | Spermatozoīdu kustīgums eksperimenta beigās, min. |
|------------------------|---|
| I gr. kontrole         | 22,6±2,11   |
| IIb gr. etanols+R      | 31,0±1,00*  |
| IIIb gr. cefaleksīns+R | 30,4±3,44*  |
| IV gr. svina acetāts+R | 30,8±2,59*  |

\* - starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$



11. attēls. Spermatozoīdu kustīguma izmaiņas pēc preparāta Rimolans ievadīšanas  
**Testosterona un kortizola līmenis asins serumā**

Eksperimenta 2. posma beigās neārstēto un ārstēto dzīvnieku grupās noteicām glikokortikoīda - kortizola un androgēnā hormona - testosterona līmeni asins serumā. Iegūtie rezultāti parādīti 12. un 13. tabulā.

No literatūras zināms, ka kortizolu producē virsnieru garoza un tas regulē ogļhidrātu, olbaltumvielu un tauku vielmaiņas procesus. Savukārt tetstosterons nodrošina sekundāro dzimumpazīmju attīstību, ietekmē spermatogēnēzes procesus.

Iegūtie rezultāti parādīja, ka pēc 3 nedēļu ilgas alkoholizācijas (IIa gr.) dzīvniekiem novēro statistiski ticamu - divas reizes augstāku kortizola līmeni asins serumā nekā kontroles grupā.

Cefaleksīna (IIIa gr.) ievadīšana statistiski ticami neietekmē virsnieru garozas hormona - kortizola līmeni asins serumā, salīdzinot ar kontroles grupu.

Pēc svina acetāta (IVa gr.) ievadīšanas baltām žurkām tika novērots statistiski ticami zemāks kortizola līmenis asins serumā nekā kontroles grupas dzīvniekiem.

Kortizola līmenis eksperimenta beigās etanola grupā ir zemāks nekā kontroles grupā, cefaleksīna – paaugstināts, bet svina acetāta grupā neatšķirās no kontroles grupas.

Kā liecina rezultāti (12.tabula) visu trīs eksperimentālo (IIa gr., IIIa gr. un IVa gr.) grupu dzīvniekiem, pēc vielu ievadīšanas trīs nedēļas novēro statistiski ticamu sēklinieku izdalītā androgēnā hormona – testosterona līmeņa pazemināšanos asins serumā. Salīdzinot ar kontroles grupu, etanola grupā (IIa gr.) testosterona līmenis asins serumā ir

3,3 reizes, cefaleksīna (IIIa gr.) – 2,7 reizes, bet svina acetāta (IVa gr.) – 1,4 reizes zemāks nekā kontroles grupai.

12.tabula

**Kortizola un testosterona līmenis balto žurku asins serumā pēc etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas 3 nedēļas un eksperimenta beigās, neārstētās**

| Eksperimentālās grupas | Kortizola līmenis pēc vielu ievadīšanas 3 nedēļas, nmol/l | Kortizola līmenis eksperimenta beigās nmol/l | Testosterona līmenis pēc vielu ievadīšanas 3 nedēļas, nmol/l | Testosterona līmenis eksperimenta beigās nmol/l |
|------------------------|---|--|--|---|
| I gr. kontrole         | 36,10±8,13  | 32,34±12,11                                  | 3,02±0,09  | 3,22±0,10                                       |
| IIa gr. etanols        | 64,68±13,60*  | 21,81±10,60*                                 | 0,90±0,20*   | 2,28±0,18*                                      |
| IIIa gr. cefaleksīns   | 37,60±13,22   | 45,13±11,22*                                 | 1,13±0,90*   | 1,56±0,20*                                      |
| IVa gr. svina acetāts  | 27,08±7,13*   | 28,58±8,13                                   | 2,15±1,50  | 1,93±0,50*                                      |

\*- starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$ .

Pēc vielu ievadīšanas pārtraukuma eksperimenta beigās etanola un cefaleksīna grupā testosterona līmenis paaugstinās, bet tas ir zemāks kā kontroles grupā un starpība ir statistiski ticama. Svina acetāta grupā eksperimenta beigās testosterona līmenis ir nedaudz pat samazinājies un tas ir zemāks kā kontroles grupā.

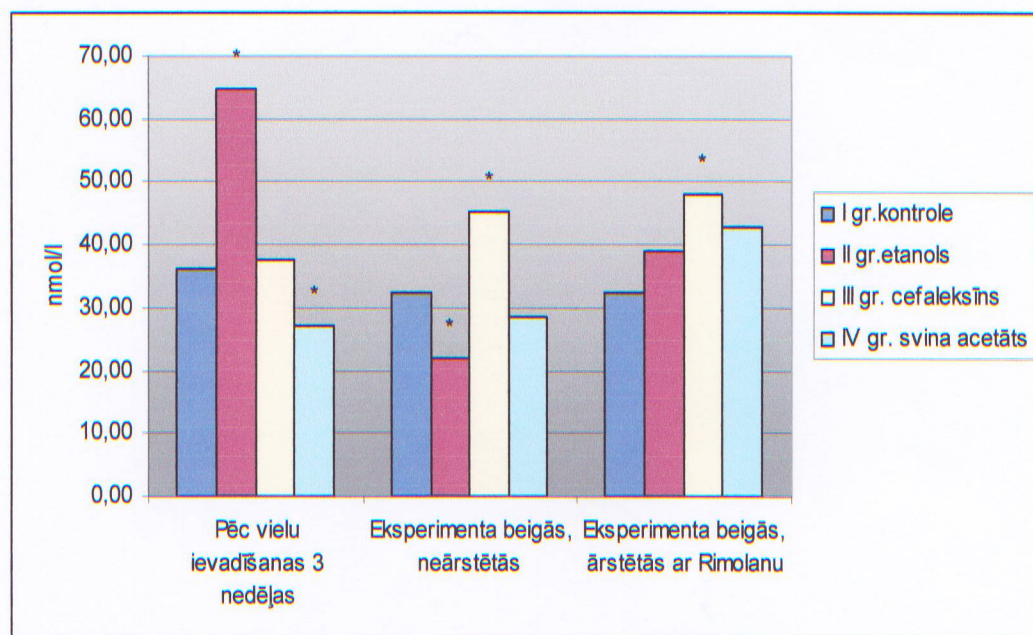
Ievadot preparātu Rimolans (ārstēto dzīvnieku grupas), eksperimenta beigās novēro kortizola līmeņa stabilizēšanos eksperimentālo dzīvnieku grupām (IIb, IVb), statistiski ticama starpība ar kontroles grupu netika konstatēta (13. tabula), bet cefaleksīna grupas dzīvniekiem tas paliek paaugstināts salīdzinot ar kontroles grupu ( $P \leq 0,05$ ) un būtiski neatšķirās neārstēto un ārstēto dzīvnieku grupās.

Pēc preparāta Rimolans subkutānām injekcijām dzīvniekiem novēro testosterona līmeņa paaugstināšanos asins serumā etanola un cefaleksīna grupās (IIb gr., IIIb gr.), bet etanola grupā tomēr starpība ar kontroli saglabājās statistiski ticama. Svina acetāta (IVb gr.) grupā testosterona līmeņa izmaiņas Rimolans maz ietekmējis un tas ir pazemināts, salīdzinot ar kontroles grupu. Kortizola un testosterona līmeņa izmaiņas grafiski atspoguļotas 11.un 12. attēlā.

**Kortizola un testosterona līmenis balto žurku asins serumā eksperimenta beigās pēc preparāta Rimolans ievadīšanas, ārstētās**

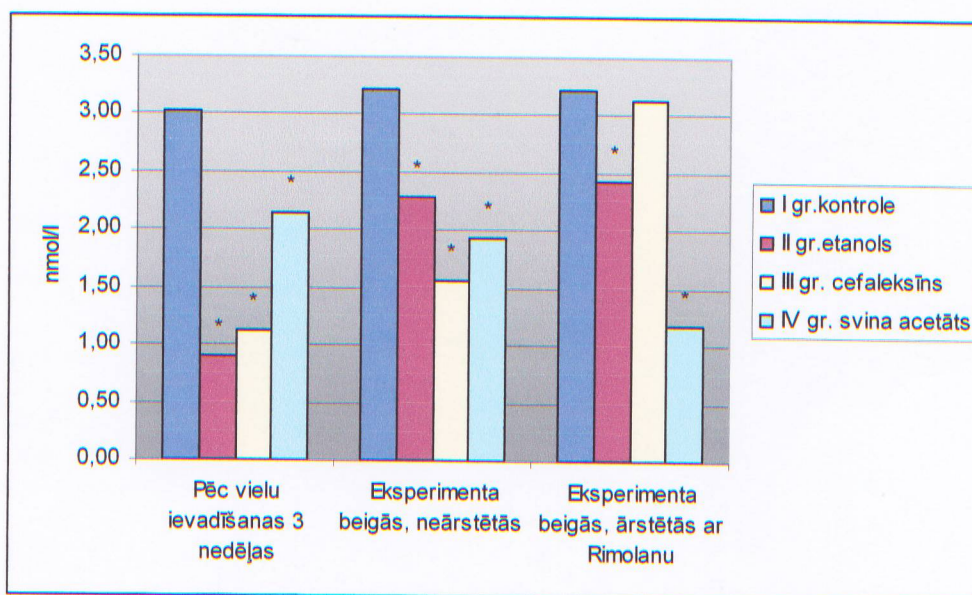
| Eksperimentālās grupas  | Kortizola līmenis, nmol/l | Testosterona līmenis, nmol/l |
|-------------------------|---------------------------|------------------------------|
| I gr. kontrole          | 32,34±12,11               | 3,22±0,10                    |
| IIb gr. etanols+R       | 39,11±9,75                | 2,42±0,80*                   |
| IIIb gr. cefaleksīns+R  | 48,14±13,09*              | 3,13±1,65                    |
| IVb gr. svina acetāts+R | 42,87±9,25                | 1,17±0,20*                   |

\*- starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$



11. attēls. Kortizola līmeņa izmaiņas asins serumā pēc vielu ievadīšanas (neārstēto un ārstēto dzīvnieku grupās)





12. attēls. Testosterona līmeņa izmaiņas asins serumā pēc vielu ievadīšanas (neārstēto un ārstēto dzīvnieku grupās)

#### Iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients.

Eksperimenta 2. posma beigās dzīvnieki tika eitanizēti ētera narkozē un izdarīta sekcija. Iekšējie orgāni tika makroskopiski novērtēti un nodoti histoloģiskai ekspertīzei.

Tika apēķināts eksperimentālo dzīvnieku iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients. Rezultāti apkopoti 14. tabulā un atspoguļoti 13. attēlā.

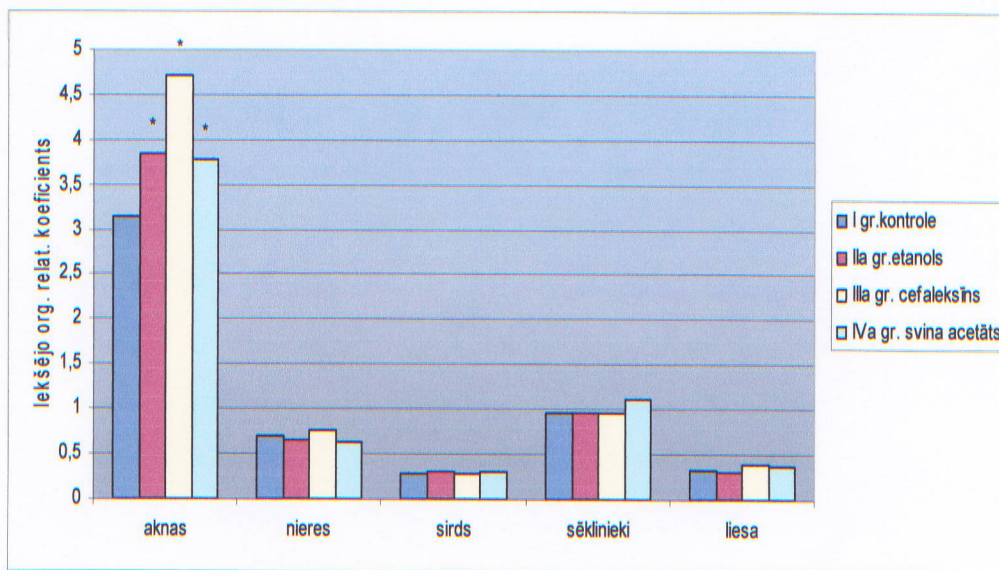
14. tabula

#### Balto žurku iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients eksperimenta beigās, neārstētās

| Eksperimentālās grupas | Iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients |           |           |            |           |
|------------------------|---|-----------|-----------|------------|-----------|
|                        | Aknas                                       | Nieres    | Sirds     | Sēklinieki | Liesa     |
| I gr. kontrole         | 3,14±0,23                                   | 0,70±0,04 | 0,29±0,05 | 0,97±0,08  | 0,32±0,09 |
| IIa gr. etanols        | 3,84±0,39*                                  | 0,66±0,02 | 0,30±0,01 | 0,97±0,06  | 0,30±0,06 |
| IIIa gr. cefaleksīns   | 4,71±0,38*                                  | 0,76±0,05 | 0,28±0,03 | 0,97±0,08  | 0,39±0,05 |
| IVa gr. svina acetāts  | 3,78±0,21*                                  | 0,64±0,04 | 0,30±0,00 | 1,11±0,8   | 0,37±0,02 |

\*- starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$

Iegūtie rezultāti visu triju neārstēto dzīvnieku grupās (IIa, IIIa, IVa) parādīja, ka eksperimenta beigās netika novērotas statistiski ticamas sirds, nieru, sēklinieku un liesas masas relatīvā koeficienta izmaiņas salīdzinot ar kontroli, toties konstatēta aknu masas relatīvā koeficienta paaugstināšanās, sevišķi IIIa grupā, salīdzinot ar kontroli. Svina acetāta grupā nedaudz palielināts sēklinieku relatīvais koeficients, tomēr starpība nav statistiski ticama.



13. attēls. Dzīvnieku iekšējo orgānu masas relatīvā koeficienta izmaiņas eksperimenta beigās pēc etanola, cefaleksīna un svina acetāta ievadīšanas

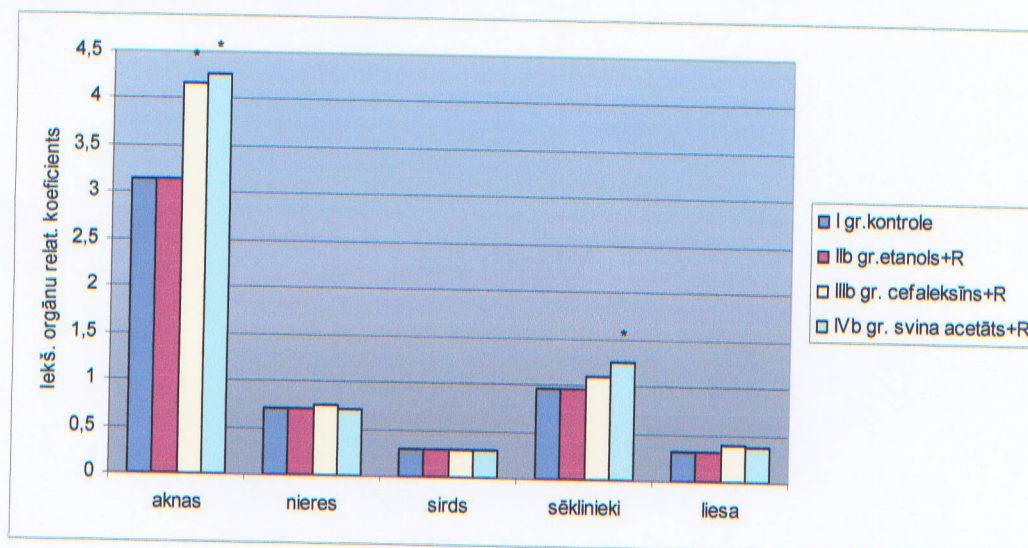
Dzīvniekiem, kas saņēma Rimolana injekcijas (IIb, IIIb, IVb – ārstētās), netika novērotas nieru, sirds un liesas masas relatīvā koeficienta statistiski ticamas izmaiņas salīdzinot ar kontroles grupu. Aknu un sēklinieku masas relatīvā koeficienta palielināšanās tika konstatēta cefaleksīna un svina acetāta grupās salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Rimolans nav ietekmējis aknu masas relatīvo koeficientu dzīvniekiem, kuriem ievadīja cefaleksīnu un svina acetātu (IIIb un IVb gr. - ārstētās), starpība ar kontroles grupu saglabājas statistiski ticama. Svina acetāta grupā statistiski ticami paaugstināts sēklinieku masas relatīvais koeficients (15. tabula un 14. attēls).

Balto žurku iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients pēc preparāta Rimolans ievadīšanas, ārstētās

| Eksperimentālās grupas  | Iekšējo orgānu masas relatīvais koeficients |           |           |            |           |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|-----------|
|                         | Aknas                                       | Nieres    | Sirds     | Sēklinieki | Liesa     |
| I gr. kontrole          | 3,14±0,23                                   | 0,70±0,04 | 0,29±0,00 | 0,97±0,04  | 0,32±0,09 |
| IIb gr. etanols+R       | 3,14±0,23                                   | 0,70±0,04 | 0,29±0,00 | 0,97±0,04  | 0,32±0,06 |
| IIIb gr. cefaleksīns+R  | 4,16±0,42*                                  | 0,75±0,14 | 0,30±0,00 | 1,10±0,12  | 0,39±0,05 |
| IVb gr. svina acetāts+R | 4,26±0,32*                                  | 0,71±0,04 | 0,29±0,00 | 1,18±0,13* | 0,37±0,02 |

\* - starpība ar kontroli statistiski ticama pie  $P \leq 0,05$



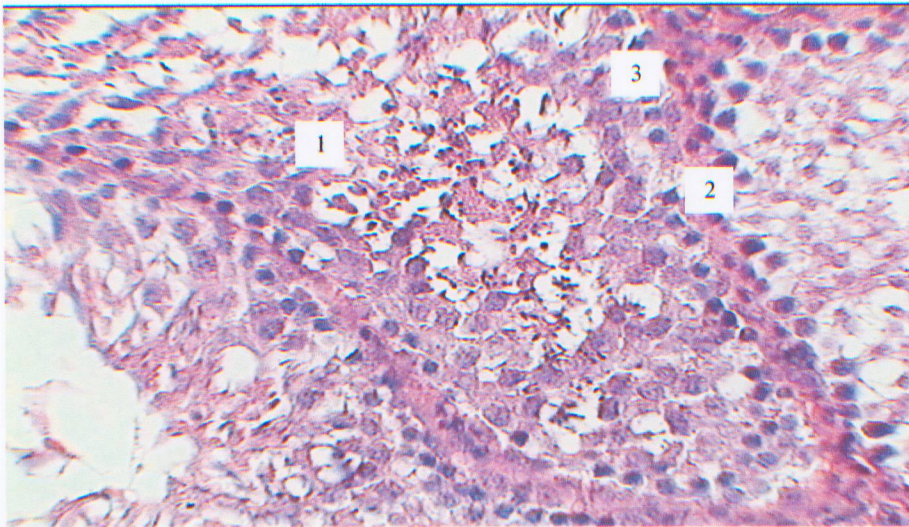
14. attēls. Dzīvnieku iekšējo orgānu masas relatīvā koeficienta izmaiņas pēc preparāta Rimolans ievadīšanas

### Iekšējo orgānu un sēklinieku histoloģiskā analīze

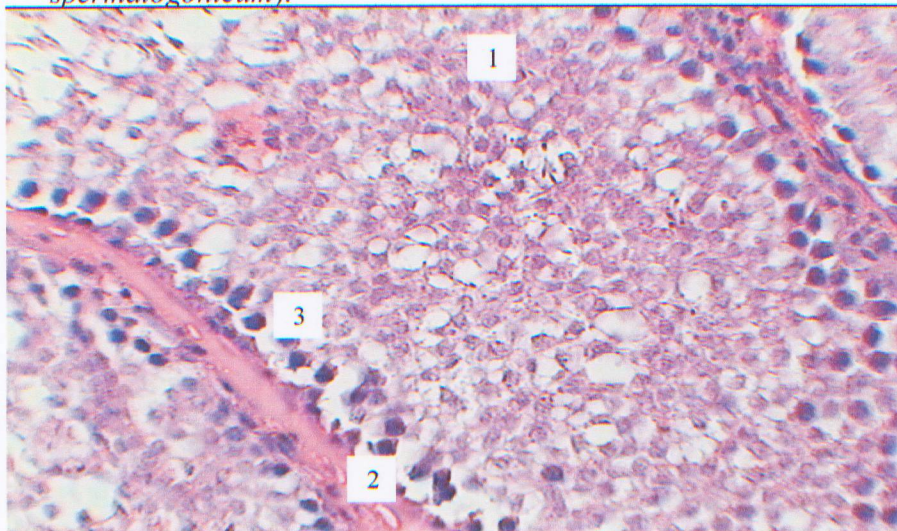
Pēc preparāta Rimolans ievadīšanas visu ārstēto (IIb gr, IIIb gr. un IVb gr.) dzīvnieku grupu sēklinieku histoloģiskā izpētē tika novērots, ka kanāliņu spermatogonais epitēlijs sāk atjaunoties. Spermatogonā epitēlija izvietojums uz bazālās membrānas kļūst vienmērīgāks. Kanāliņos ir daudz spermatozoīdu dažādās attīstības stadijās, lai gan vēl neredz nobriedušus spermatozoīdus.

Preparātos redzams izjaukts spermatogēnā epitēlija novietojums, tomēr vērojama spermatīdu funkciju atjaunošanās.

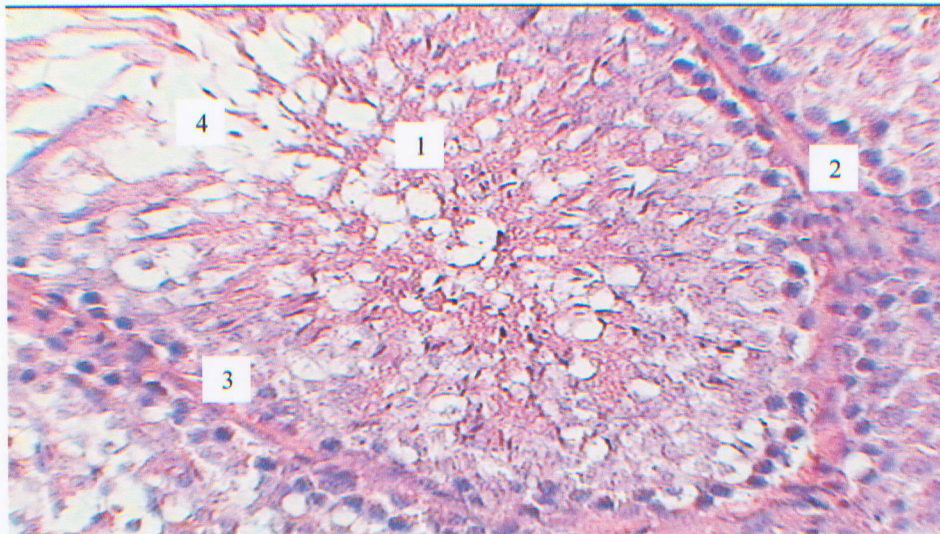
Sēklinieku histoloģiskās izpētes rezultāti pēc preparāta Rimolans subkutānām injekcijām atainoti 15., 16. un 17. attēlā.



15. attēls. Alkoholizēto balto žurku sēklinieka izlocītais kanāliņš (tubulus semonifer contortus) pēc preparāta Rimolans 20 dienu subkutānām injekcijām. 1 – spermatozoīdi (*spermatozoidum*) dažādās attīstības stadijās, 2 - bazālā membrāna (*membrana basalis*), 3 - spermatogēnais epitēlijs (*epithelium spermatogonicum*).



16. attēls. Cefaleksīnu saņēmušo balto žurku sēklinieka izlocītais kanāliņš (tubulus semonifer contortus) pēc preparāta Rimolans 20 dienu subkutānām injekcijām. 1 – spermatozoīdi (*spermatozoidum*) dažādās attīstības stadijās, 2 - bazālā membrāna (*membrana basalis*), 3 - spermatogonais epitēlijs (*epithelium spermatogonicum*).



17. attēls. Svina acetātu saņēmušo balto žurku sēklinieka izlocītais kanāliņš (tubulus semonifer contortus) pēc preparāta Rimolans 20 dienu subkutānām injekcijām. 1 – spermatozoīdi (*spermatozoidum*) dažādās attīstības stadijās, 2 - bazālā membrāna (*membrana basalis*), 3 - spermatogēnais epitēlijs (*epithelium spermatogonicum*), 4- nekrozes pēdas.

Svina acetāta (IVb gr.) grupas dzīvniekiem sēklinieku histoloģiskā analīze uzrādīja šūnu nekrozes pēdas, pēc kuras sācies atjaunošanās process.

Mikroskopiskās izpētes rezultātā sēklinieku kanāliņos noteikts spermatogoniju, spermatocītu un spermatīdu skaits (16. tabula).

16. tabula

**Spermatogoniju, spermatocītu un spermatīdu skaits balto žurku tēviņu sēklinieku kanāliņos**

| Eksperimentālās grupas | Eksperimenta beigās (neārstētās) |               |             | Eksperimenta beigās (ārstētās) |               |             |
|------------------------|----------------------------------|---------------|-------------|--------------------------------|---------------|-------------|
|                        | Spermato goniji                  | Spermato cīdi | Sperma tīdi | Spermato goniji                | Spermato cīdi | Sperma tīdi |
| I gr. kontrole         | 64,47±4,42                       | 61,8±6,75     | 59,33±5,84  | 64,47±4,42                     | 61,8±6,75     | 59,33±5,84  |
| II gr. etanols         | 32,7±8,20*                       | 29,9±2,30*    | 20,8±3,15*  | 75,0±4,75                      | 77,44±3,88    | 69,36±2,80  |
| III gr. cefaleksīns    | 58,28±4,11                       | 58,12±4,23    | 49,30±2,45  | 72,28±5,56                     | 69,64±7,58    | 62,28±6,26  |
| IV gr. svina acetāts   | 48,6±4,11*                       | 49,0±3,64*    | 44,73±4,89* | 52,3±14,22*                    | 54,0±5,94*    | 46,4±3,94*  |

Kā redzams no 16.tabulas, eksperimenta beigās vislielākās statistiski ticamas dzimumšūnu (spermatogoniju, spermatocītu un spermatīdu) skaita izmaiņas, apmēram

par 50-55% tika novērotas pēc etanola ievadīšanas (neārstētie dzīvnieki). Desmit Rimolana injekcijas ir veicinājušas sēklinieku dzimumšūnu atjaunošanos un eksperimenta beigās noteiktie lielumi statistiski ticami neatšķirās no kontroles grupas. Cefaleksīna ievadīšana trīs nedēļas neizsauca būtiskas izmaiņas šūnu veidošanās procesā un Rimolana ievadīšana tikai nedaudz ir to veicinājusi. Svina acetāts ir izsaucis statistiski ticamu spermatogoniju, spermatocītu un spermatīdu skaita samazināšanos par 20-25%, bet Rimolana ietekme uz šūnu atjaunošanās procesu ir mazāka kā etanola grupas gadījumā; kaut arī rādītāji ir uzlabojušies, tomēr jāatzīmē, ka atšķirība no kontroles grupas saglabājas.

## KOPSAVILKUMS

Salīdzinot iegūtos rezultātus ar publicētajiem datiem, varam secināt, ka veiktajā pētījumā ir apstiprinājušies citu pētījumu rezultāti par etanola ietekmi uz organismu – alkoholizācijai pakļautajiem dzīvniekiem novērojamas uzvedības funkcionālas izmaiņas, kas raksturojas ar progresējošu gaitas nevienmērību, miegainību, palielinātu barības patēriņu un masas pieaugumu. Pētījumā konstatētā spermatozoīdu kustīguma ilguma samazināšanās, kā arī sēklinieku masas samazināšanās pie alkoholizācijas, minēta arī citu autoru publicētajos darbos. Par etanola negatīvo ietekmi uz aknām liecina to masas relatīvā koeficienta paaugstināšanās. Kortizola līmenis ievērojami paaugstinās etanola ievadīšanas laikā, bet strauji krītās atjaunošanās periodā. Testosterona līmenis asinīs etanola ietekmē samazinās.

Balto žurku fizioloģiskajos rādītājos mazākās izmaiņas izraisīja cefaleksīna ievadīšana. Nedaudz izmainās dzīvnieku uzvedība, ķermeņa masas pieaugums gan ievadīšanas laikā, gan atjaunošanās periodā neatpaliek no kontroles grupas. Cefaleksīna ievadīšanas laikā iekšējo orgānu (aknu, nieru sirds, sēklinieku un liesas) masas relatīvais koeficients nepaaugstinās, bet atjaunošanās periodā konstatēts paaugstināts aknu masas relatīvais koeficients. Cefaleksīna ietekmē vērojama kortizola līmeņa paaugstināšanās un testosterona līmeņa pazemināšanās.

Svina acetāta ievadīšana dzīvnieku ķermeņa masas pieaugumu būtiski neietekmē vai arī to nedaudz samazina. Svina acetāta ievadīšanas periodā samazināts nieru masas relatīvais koeficients. Svina acetāts rada spermatozoīdu kustīguma ilguma samazināšanos ievadīšanas periodā, kas atjaunojās, pārtraucot svina acetāta ievadīšanu. Kortizola un testosterona līmenis asinīs svina acetāta ietekmē samazinās.

Sēklinieku histoloģiskā izpēte parādīja, ka etanola un svina acetāta ievadīšana atstājusi negatīvu ietekmi uz spermatogēzes procesu. Pētījumā apstiprinājās, ka spermatogēnais epitēlijs ir ļoti jūtīgs pret dažādām ķīmisko vielu kaitīgām iedarbībām. Spermatogēnā epitēlija atslāņošanās no bazālās membrānas, šūnu deģeneratīvus veidojumus un spermatozoīdu attīstības periodu traucējumus izsauca etanols un svina acetāts.

Rimolans ievadīšana eksperimenta laikā alkoholizētajiem un cefaleksīnu saņēmušiem dzīvniekiem būtiski ķermeņa masas pieaugumu neietekmēja.

Dzīvniekiem, kuri saņēma svina acetātu, Rimolans radīja ievērojamu statistiski ticamu ķermeņa masas pieauguma palielināšanos (eksperimenta beigās).

Visiem dzīvniekiem, kuriem novēroja spermatozoīdu kustīguma samazināšanos etanola, cefaleksīna un svina acetāta ietekmē, pēc 20 dienu preparāta Rimolans injekcijām, vērojama spermatozoīdu kustīguma ilguma atjaunošanās, kas pat nedaudz pārsniedza kontroles grupas rādītājus.

Iespējams, ka Rimolanam ir īpaša nozīme hormonu regulācijas procesā. Situācijās, kad cilvēks ir pakļauts kaitīgu faktoru ietekmei, iekšējās sekrēcijas dziedzeris hipofīze (smadzeņu piedēklis) izstrādā adrenokortikotropo hormonu (AKTH), kas, nonākot asinsritē, iedarbojas uz virsnierēm. Tās savukārt izstrādā hormonu kortizolu, kas ir galvenais stresa hormons. Asinīs nonākot noteiktam kortizola daudzumam, sāk darboties atgriezeniskās saites mehānisms, un AKTH produkcija hipofīzē tiek pārtraukta. Ilgstoši darbojoties kaitīgiem faktoriem, atgriezeniskās saites mehānisms bieži nestrādā, asinīs ir hormonu pārprodukcija, iestājas aizsargsistēmu izsīkums, un parādās fizioloģisko procesu disfunkcija – paātrinās asinsrite, sirdsdarbība un elpošana, pieaug enerģijas izmantošana visās organisma šūnās.

Rimolana ietekmē samazinājās etanola izsauktais paaugstinātais kortizola līmenis asinīs, nedaudz tas paaugstinājās svina acetāta grupā un vairāk cefaleksīna grupā.

Rimolans veicināja etanola, cefaleksīna un svina acetāta izraisīto samazināto testosterona līmeņa paaugstināšanos.

Preparāta Rimolans ievadīšana veicināja spermatogēnā epitēlija reģenerācijas procesus un atjaunošanos šūnu līmenī.



## SECINĀJUMI

1. Fizioloģiskie un uzvedības rādītāji, kas raksturo balto žurku labsajūtu, preparāta RIMOLANS ietekmē uzlabojas, un tie neatšķiras no kontroles grupas dzīvnieku rādītājiem.
2. Preparāts RIMOLANS būtiskie neietekmē ķermeņa masas pieaugumu dzīvniekiem, kuri saņēma etanolu un cefaleksīnu.
3. Preparāts RIMOLANS palielina ķermeņa masas pieaugumu svina acetātu saņēmušiem dzīvniekiem.
4. Preparāts RIMOLANS ievadīts alkoholizētājiem dzīvniekiem, pazemina etanola izraisīto aknu masas relatīvā koeficienta palielināšanos līdz kontroles grupas līmenim.
5. Preparāts RIMOLANS neietekmē iekšējo orgānu (sirds un liesas) masas relatīvo koeficientu.
6. Preparāts RIMOLANS pazemina etanola izraisīto kortizola līmeņa palielināšanos, un nedaudz to paaugstina cefaleksīnu un svina acetātu saņēmušiem dzīvniekiem.
7. Preparāts RIMOLANS paaugstina testosterona līmeni etanola un cefaleksīna grupas dzīvnieku asins serumā, bet neietekmē svina acetāta izsaukto pazemināto hormona līmeni.
8. Preparāts RIMOLANS paaugstina visu eksperimentālo dzīvnieku spermatozoīdu kustīguma ilgumu.
9. Ārstniecības preparāts RIMOLANS veicina spermatogēnā epitēlija atjaunošanos, sekmē spermatogēnēzes procesa vairošanās, augšanas, nobriešanas un noformēšanās periodus.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. J.Ērenpreiss, S.Hlevicka, J.Zaļkalns Vīriešu reproduktīvās veselības problēma, Doctus 4,2001, 18-19.
2. J.Ērenpreiss, J.Zaļkalns Vīriešu reproduktīvās sistēmas saslimšanas, Latvijas ārsts, jūnijs, 2000, 46-48.
3. J.Ērenpreiss, S.Hlevicka, J.Zaļkalns Jauns tests precīzākai vīriešu neauglības diagnostikai, Latvijas ārsts, janvāris, 2002, 23-26.
4. Reproductīvā veselība Latvijā, LM, 1999.
5. E.Carlsen, A.Giwercman, N.Keiding, N.E.Skakkebaek Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, Br.med.J.,1992, 305, 609-613.
6. Back D. G., Pickett B. W.et al. Effect of antibacterial agents on the motility of stallion spermatozoa at various storage times, temperatures and dilution ratio. Animal Sci., 1975; p. 41-37.
7. Balode A. Laboratorijas diagnostika. Nac. apgāds. 2003, lpp. 83-98.
8. Beldava I. Cilvēks alkohola gūstā, Rīga. 2003. 60. lpp.
9. Bikova J., Arcimonovich N., Fadeeva T.et al. Study of immunotrope activity of new placental producent Rimonal in experiment . J. Immunology, Moscw, 1999, № 5, p. 23-26.
10. Bikova J., Govallo V., Skuin L., Ivanova L., Barene I., Kreile I. Phagocytosis Stimulation Under Immune Deficit Conditions (IDC) . 2 nd Baltic Congress of oncology and radiology. Riga, 1998, p. 10.
11. Bikova J., Sprudza D., Artjuha M. u.c. Rimolana preparāta nekaitīguma pētīšana . Pasaules latviešu ārstu 4. kongress, Rīga, 2001. gadā, lpp. 45.
12. Bikova J., Sprudza D., Ivanova L. u.c. Interleikīna-2 satura pētīšana preparātā Rimolans . Pasaules latviešu ārstu 4. kongress, Rīga, 2001. gadā, lpp. 46.
13. Bikova J., Sprudza D., Ivanova L. u.c. Rimolāna preparāta imūnmodulējošo īpašību pētīšana eksperimentā. Pasaules latviešu ārstu 4. kongress, Rīga, 2001. gadā, lpp. 45.
14. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years . Br Med J, 1992, 305, p. 609-613.

15. Cosentino M. J., Chey W. Y., et al., The effects of sulphasalazine on human male fertility and seminal prostaglandine. *J. Urol.*, 1984; p. 132-682.
16. Eglīte M. *Darba Medicīna*, Rīga, 2000. 704. lpp.
17. Galviņš A., Helds A., Ligere R. *Klīniskā endokrinoloģija*. 1983, 197. lpp.
18. Gordon G. G., Altman K., Southrem A. L., et al. Effect of alcohol (ethanol) administration on sex-hormone metabolism in normal men. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295. p. 793-797.
19. Hargreaves C. A., Rahman F. et al. Efekts of antibiotics on sperm movement characteristics in vitro. Abstracts of the 13 th annual meeting of the ESHRE. 1997. p. 89.
20. Hargreaves C. A., Rogers S. et al. Effects of co- trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. *Human Reproduction*. 1998; 13.
21. Helds A. *Klīniskā endokrinoloģija II daļa*, Rīga. 2002. 159. lpp.
22. II Baltijas Androloģijas asociācijas konferences materiāli, Kauņa, 2000, 15-17. jūnijs.
23. Ķilkuts G. Hroniska alkoholisma izraisītās izmaiņas iekšējos orgānos. *Jums kolēģi*, 1994, № 8, lpp. 12-15.
24. Lastikka L., Virsu M. L. et al. Goniomitosis in rats affected by mycoplasma or makrolides. *Med. Biol. Comp.*, 1976; p. 54-146.
25. Letz G. *Male reproductive toxicology*. Occupational medicine. Editor j. La Dou.- Norwalk; Connecticut. San-Mateo; California: Appleton and Lange, 1990, p. 288-296.
26. Levi A. J., Fisher A. M., et al. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet*, 1979; 2; p. 276.
27. Patentu publikācija 20.03.2000 LV 12371B Ārstniecības līdzeklis imunitātes fagocitārās sistēmas stimulācijai.
28. Paul H. E., Paul M. F. et al. Carbohydrate metabolism stumdijs on the testis of rats fed certain nitrofurans. *Endocrinology*. 1953; 53, p. 585.
29. *Populārā Medicīnas Enciklopēdija*, III izdev., Rīga, Galvenā enciklopēdiju redakcija. 1985, lpp. 39-40
30. Purviņš I. *Praktiskā farmakoloģija*. Rīga, 2000. 581. lpp.

31. Rīgas Stradiņa Universitātes 2002. gada atskaite par placentas ekstrakta preparātu Rimolans, 2002, 25. lpp.
32. Sprudza D., Antonovicha L., Fatejev V. et al. Investigation of the activity of a new immunocorrector Rimolan. *Internat. J. on Immunorehabilitation*, 2000, May, vol. 2, 3, p. 105.
33. Sprudza D., Bikova J., Barene I. u.c. Rimolana preparāta pretaudzēju aktivitātes novērtējums. *Pasaules latviešu ārstu 4. kongress, Rīga, 2001. gadā*, lpp. 170.
34. Timmerman L. Influence of antibiotics on spermatogenesis. *J. Urol.*, 1974; p. 112-348.
35. Timbrell J., *The poison paradox*, 2005, 348.
36. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, 4 th edn, 1999.
37. Whorton M. D. Male occupational reproductive hazards. *West. J. Med.* 1983, 137, p. 521-528.
38. Wilcox F. H., Shorb M. S. The effect of antibiotics on bacteria in semen and on motility and fertilizing ability of chicken spermatozoa. *Am. J. Vet. Res.*, 1958; 19, p. 945.
39. Windham G. C. Osorio A. M. Male reproductive toxicology. *Occupational and Environmental medicine*. Editor J. La Dou. - Second edition. - Stamford, Connecticut: Appleton and Lange, 1997, p. 392-404.
40. Winters S. J. Clinical disorders of the testis. In: *Endocrinology*. Third edition. Ed. L. J. Degroot. Philadelphia: W.B. Saunders Comp., 1995; Vol. 3, p. 2377-2403.
41. Yunda I. F., Kushniruk Y. I. Effect of nitrofurans on spermatogenesis. *Bull. Experim. Biol. Med.*, 1974; p. 74-68.
42. Барияк И. Р., Козачук С. Ю. *Цитол. и генет.*, 1981, № 6, с. 29.
43. Голубович Е. Я., Авхименко М. М., Чиркова Е. М. Биохимические и морфологические изменения в семенниках крыс при воздействии малых доз свинца. *Токсикология новых промышленных химических веществ. Медицина*, 1968. Вып. 10. стр. 64-72.
44. Егорова Г. М., Иванов Н. Г., Саноцкий И. В. К вопросу специфичности действия свинца на сперматогенез. *Токсикология новых промышленных химических веществ. Медицина*, 1968. Вып. 8. стр. 33-41.

45. Смольникова Н. М., Крылова А. М., Немова Е. П., Любимов Б. И. Влияние алкоголя и тетурама на гонады самцов крыс и их потомства. Фармакология и токсикология, 1984, т.XLVII, № 5, стр. 82-85.
46. <http://www.lm.gov.lv/doc upl/l.pps>