

MILDONĀTA IETEKME UZ SAIMNIECISKO VAISLAS GATAVĪBU SASNIEGUŠU KUIĻU ASINS BIOĶĪMISKAJIEM RĀDĪTĀJIEM

THE INFLUENCE OF MILDRONATE ON BIOCHEMICAL BLOOD INDICES OF BOARS AFTER REACHING THE BREEDING PREPAREDNESS

Alberts Auzāns¹, Zigmunds Brūveris¹, Jāzeps Rimeicāns¹, Vita Antāne¹, Māra Mangale¹, Aleksandrs Mednis¹, Ivars Lūsis¹, Ilmārs Stonāns²

¹ LLU Veterinārmedicīnas fakultāte, Latvija
Faculty of Veterinary Medicine, LUA, Latvia

² AS Grindeks

ABSTRACT

The aim of the study was to find out the influence of preparation Mildronate (Quaterin, Meldonium) on a number of biochemical indices of boars blood after reaching the breeding preparedness. Mildronate was developed by the Institute of Organic Synthesis of Latvian Academy of Sciences. Two groups (control and experimental) of boars were used to achieve the task of the research. Each group of 6 animals were kept and fed at the same circumstances. Experimental period started two month later when the boars had reached the breeding preparedness. The boars of experimental group daily got orally 2 g of Mildronate 60 days. Animals both control and experimental groups on a regular basis were tested for health status as well as the blood samples were taken. The results of our study indicate that levels of testosterone in the blood of boars of the Mildronate group increased statistically significantly. Other blood biochemical characteristics did not differ between groups and corresponded to porcine physiological norm.

KEY WORDS: mildronate, boars, biochemical indices of blood, testosterone.

IEVADS

Mūsu pētījuma mērķis bija noskaidrot, kā Mildronāts (Kvaterīns, Meldonijs) ietekmē vaislas gatavību sasniegušo kuiļu asins bioķīmiskos parametrus, jo iepriekšējais pētījums (2) parādīja, ka 2.0 g Mildronāta izbarošana vaislas gatavību sasniegušiem kuiļiem 60 dienas pozitīvi ietekmēja sēklinieku morfoloģiju: tika novērota tendence palielināties sēklinieku masai, tilpumam. Arī histoloģiskie pētījumi parādīja, ka Mildronāta ietekmē palielinās spermatogēnā epitēlija slāņa biezums, labāk attīstās sēklinieku interstīcijs ar intersticiālajiem glandulocītiem (Leidiga šūnām) un asinsvadi.

MATERIĀLS UN METODIKA

Pētījuma veikšanai no nosacīti analogiem saimniecisko vaislas gatavību sasniegušiem kuiļiem, kas jau bija apmācīti atdot spermā uz fantoma, tika komplektēta eksperimentālā un kontroles grupa, katrā pa 6 dzīvniekiem. Sākot kuiļu apmācību spermas atdošanai, tie tika izvietoti katrs savā aizgaldā un baroti atbilstoši vecumam. Eksperimentālās grupas kuiļi, sākot ar 280 dienu vecumu, saņēma 2.0 g Mildronāta vienu reizi dienā, sajauktu kopā ar sauju sausās barības 60 dienas ilgi. Kontroles grupas kuiļi preparātu nesaņēma. Eksperimenta laikā abu grupu kuiļiem

eksperimenta sākumā un beigās no v. *saphena medialis* laikā no 12⁰⁰ līdz 13⁰⁰ tika ņemti asinis paraugi, tie attiecīgi sagatavoti un nogādāti laboratorijās. Asins sērumā tika noteikta kreatinīna, kopējā holesterīna, kopējā bilirubīna, glikozes, testosterona koncentrācija un ASAT, ALAT aktivitāte.

REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Asins bioķīmiskie rādītāji izmēģinājuma un kontroles grupas dzīvniekiem eksperimenta sākumā atspoguļoti 1. tabulā, bet eksperimenta beigās – 2. tabulā.

1. tabula/Table 1

Asins bioķīmiskie rādītāji eksperimentālās un kontroles grupas kailiem eksperimenta sākumā

Biochemical indices of boars blood of experimental and control groups at the beginning of trial

Kuiļu ident.Nr. / Boar identification	Grupa E/K / Group E/K	Kreatinīns/ Creatinine, mkmol/l	Bilirubīns/ Total bilirub., mkmol/l	Holesterīns/ Cholesterol, mmol/l	Glikoze / Glucose mmol/l	ASAT, IU/l	ALAT, IU/l
4015	E	242	2.40	1.54	4.90	46	42
4043	E	199	3.30	1.58	3.80	41	55
4042	E	240	3.60	1.82	4.40	31	44
5256	E	173	2.70	2.00	3.80	32	56
5253	E	261	2.70	1.76	4.60	52	52
4047	E	224	2.70	1.54	4.80	28	43
Vid.aritm. / Mean arithm.		223.17	2.90	1.71	4.38	38.3	48.7
Stand.nov. / Standard dev.		32.16	0.45	0.19	0.48	9.5	6.4
Stand.kļūda / Standard error		13.13	0.18	0.08	0.20	3.9	2.6
CI (95%)*		189.4... 256.9	2.43...3.37	1.51...1.90	3.88...4.89	28.3... 48.3	42.0...5 5.4
4045	K	229	3.30	1.76	4.20	58	56
5258	K	176	2.70	1.71	4.80	31	68
4048	K	177	2.40	1.57	3.90	39	57
4046	K	309	2.70	2.28	4.20	39	50
5266	K	163	1.50	1.49	4.50	45	57
5255	K	226	2.10	1.69	3.90	54	52
Vid.aritm. / Mean arithm.		213.33	2.45	1.75	4.25	44.3	56.7
Stand.nov. / Standard dev.		54.42	0.61	0.28	0.35	10.2	6.3
Stand.kļūda / Standard error		22.22	0.25	0.11	0.14	4.1	2.6
CI (95%)*		156.2... 270.4	1.81...3.09	1.46...2.04	3.88...4.62	33.7... 55.0	50.1... 63.2
p-vērtība / p-value		0.36	0.09	0.38	0.30	0.16	0.03
Nozīmīgums / Significance		-	-	-	-	-	+

*Vidējā aritmētiskā 95% ticamības intervāls / 95% confidence interval of the arithmetic mean

**Asins bioķīmiskie rādītāji eksperimentālās un kontroles grupas kuiļiem
eksperimenta beigās**

**Biochemical indices of boars blood of experimental and control groups
at the end of trial**

Kuiļu ident.Nr. / Boar identification	Grupa E/K / Group E/K	Kreatinīns / Creatinine, mknol/l	Bilirubīns / Total bilirub., mkmol/l	Holesterīns / Cholesterol, mmol/l	Glikoze / Glucose mmol/l	ASAT, IU/l	ALAT, IU/l
4015	E	140	1.50	1.38	4.90	37	62
4043	E	204	2.30	1.31	3.80	25	54
4042	E	143	2.10	1.78	4.40	22	62
5256	E	191	2.30	1.46	3.80	32	52
5253	E	205	2.60	1.16	4.60	34	53
4047	E	104	2.70	0.93	4.80	31	59
Vid.aritm. / Mean arithm.		164.5	2.25	1.34	4.38	30.2	57.0
Stand.nov. / Standard dev.		41.5	0.43	0.29	0.48	5.6	4.6
Stand.kļūda / Standard error		17.0	0.17	0.12	0.20	2.3	1.9
CI (95%)*		120.9... 208.1	1.80...2.70	1.04...1.64	3.88...4.89	24.3... 36.1	52.2... 61.8
4045	K	183	1.20	1.41	5.20	34	66
5258	K	155	1.50	1.25	4.50	38	73
4048	K	133	1.50	1.31	4.60	36	60
4046	K	214	2.30	0.92	4.50	42	52
5266	K	163	2.30	1.66	4.00	34	56
5255	K	140	1.50	1.77	4.40	22	74
Vid.aritm. / Mean arithm.		164.7	1.72	1.39	4.53	34.3	63.5
Stand.nov. / Standard dev.		29.9	0.47	0.30	0.39	6.7	9.0
Stand.kļūda / Standard error		12.2	0.19	0.12	0.16	2.8	3.7
CI (95%)*		133.3... 196.1	1.23...2.21	1.07...1.71	4.13...4.94	27.3... 41.4	54.0... 73.0
p-vērtība / p-value		0.50	0.03	0.39	0.28	0.14	0.07
Nozīmīgums / Significance		-	+	-	-	-	-

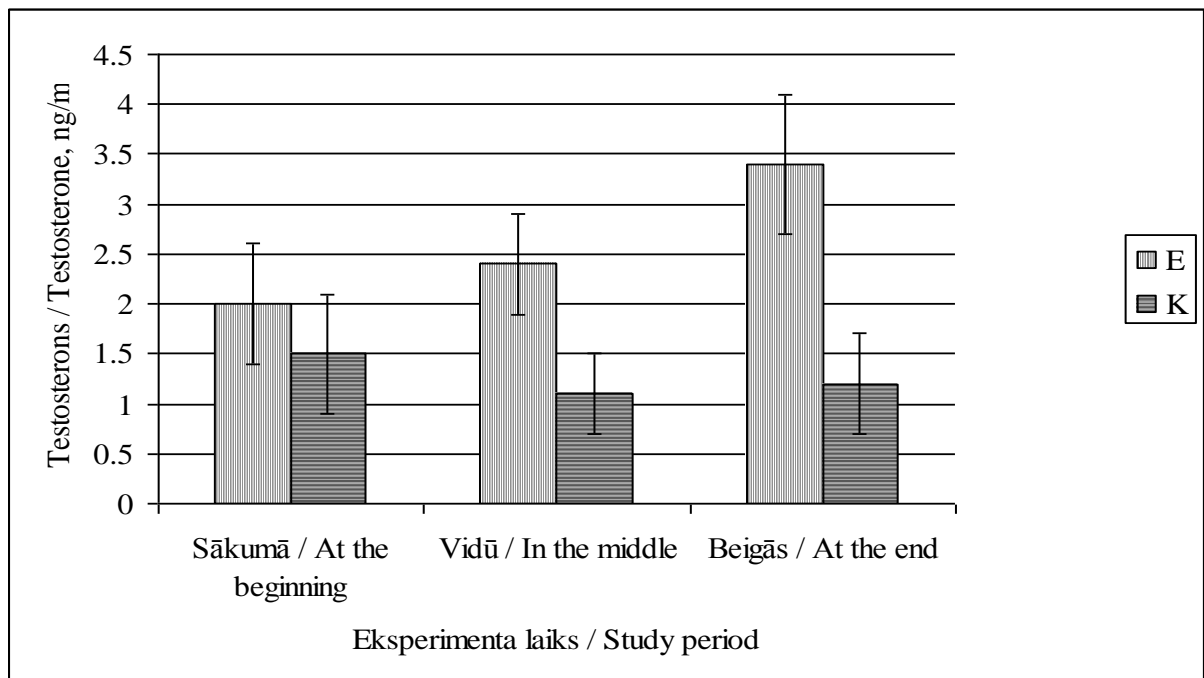
*Vidējā aritmētiskā 95% ticamības intervāls / 95% confidence interval of the arithmetic mean

Kā redzams 1. un 2. tabulā, abu grupu dzīvniekiem kreatinīna, kopējā bilirubīna, kopējā holesterīna, glikozes koncentrācija un ASAT, ALAT aktivitāte neuzrāda būtiskas atšķirības un atbilst šīs sugas dzīvnieku fizioloģiskajiem rādītājiem. Atšķirības vērojamas testosterona koncentrācijā (skat. 3. tabulu un 1. att.). Šīs tabulas mērījumu analīze rāda, ka eksperimentālās grupas kuiļiem testosterona koncentrācija asinīs pētījuma laikā ir būtiski palielinājusies, bet kontroles grupas dzīvniekiem tā nav mainījusies.

**Testosterona dinamika asins sērumā eksperimentālās (E)
un kontroles (K) grupas kuļiem**
**Dynamics of the testosterone in boars blood in control (K) and
experimental (E) groups, ng./ml**

Pētījuma laiks Study time	Mērījumu skaits Number of measurements		Testosterona koncentrācija, ng/ml Conc. of testosterone ng/ml		Atšķirību nozīmīgums The importance of distinction	
	E	K	E	K	p-vērtība / p-value	Būtiskums / Significance
Eksperimenta sāk. At the beginn. of trial	4	6	2,0 ±0,6	1,5 ± 0,6	0.55	-
Eksperimenta vidū Middle of trial	6	6	2,4 ±0,5	1,1±0,4	0.05	*
Eksperimenta beigās At the end of trial	6	6	3,4 ± 0,7	1,2 ± 0,5	0.03	**

p<0.10*; p<0.05**; p<0.01***



1. attēls. **Testosterona dinamika eksperimentālās (E) un kontroles (K) grupas kuļiem**

Figure 1. **Dynamics of blood testosterone concentrations in experimental (E) and control (K) groups of boars**

Mūsu pētījums liecina, kā Mildronāts stimulē testosterona sintēzi kuiļu intersticiālajos glandulocītos (Leidiga šūnās). Saskaņā ar (3) novērojumiem, paaugstināts testosterona līmenis pozitīvi ietekmē kuiļu augšanu un to spermas produkciju, kaut arī daži autori to neatzīst (14).

Kā liecina literatūras dati, testosterona biosintēze ir ģenētiski kontrolēta (10), bet tā līmeni asinīs ietekmē arī rinda citu faktoru: dzīvnieka vecums (13,15), diennakts ritmika (5,7), ēdināšana (9), kā arī dažādas bioloģiski aktīvas vielas (1,4,8,9,12). Dažas no šīm vielām, piemēram, aromatozes inhibitori letrozols (1) un ārējais testosterons darbojas stimulējoši (4), bet 2-ethylhexyl ftalāts, estradiola benzoāts, tryfeniltins un tributylins nomāc testosterona biosintēzi (8,12). Visi minētie dati, ka arī mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka testosterona līmenis asinīs ir ietekmējams.

Al-Taras, Eeman Elsidning (1) aromatāzes inhibīciju ar letrozolu, kas paaugstina testosterona produkcijas līmeni kuiļu intersticiālajos glandulocītos (Leidiga šūnās), iesaka pielietot kuiļu reproduktīvo spēju uzlabošanai. Arī mūsu pētījums rāda, ka Mildronāts varētu būt iedarbīgs līdzeklis kuiļu testosterona deficīta gadījumos.

Mildronāta stimulējošās iedarbības pamatā uz testosterona sintēzi kuiļu sēkliniekos varētu būt vairāki fizioloģiski mehānismi: 1) mildronāts, iedarbojoties uz sēklinieku mikrocirkulācijas sistēmu, uzlabo to audu trofiku, par ko liecina vairāki pētījumi par analoga preparāta kvaterīna iedarbību uz citiem orgāniem (16,17,18); 2) Mildronāts paaugstina gammabutirobetaīna koncentrāciju asinīs, bet šis savienojums pēc (6) datiem stimulē seksuālo aktivitāti; 3) iespējams, ka Mildronāts uzlabo aerobo vielmaiņu sēklinieku audos, kā to P. Mustafins (11) novērojis muskuļos.

SECINĀJUMI

1. Izbarojot saimniecisko vaislas gatavību sasniegušiem eksperimentālās grupas kuiļiem 60 dienas Mildronātu pa 2.0 g dienā kopā ar barību, eksperimentālās grupas kuiļiem testosterona koncentrācija asinīs palielinājās statistiski ticami, kamēr kontroles grupas dzīvniekiem tā nemainījās.
2. Mildronāta izbarošana eksperimentālās grupas kuiļu asinīs neietekmēja kreatinīna, kopējā bilirubīna, kopējā holesterīna, glikozes koncentrāciju un ASAT, ALAT aktivitāti, salīdzinājumā ar kontroles grupas dzīvniekiem un šie rādītāji eksperimenta beigās atbilda sugas fizioloģiskajiem parametriem.

LITERATŪRA

1. Al-Taras, Eeman Elsidning. The role of endogenous estrogen in the regulation of reproductive function in the developing boar. University of California, Davis, 2005: 93 p.
2. Auzāns, A., Brūveris, Z., Rimeicāns, J., Antāne, V. Mangale, M., Mednis, J., Lūsis, I., Stonāns, I. Mildronāta iedarbība uz kuiļu sēklinieku morfoloģiju pēc saimnieciskās vaislas gatavības sasniegšanas // Veterinārmedicīnas raksti. 2010.
3. Bender, J. M., See, M. T., Hanson, D. J., Lawrence, T. E., Cassady, J. P. Correlated response in growth, carcass, and meat quality traits to divergent selection for testosterone production in pigs // J. Anim. Sci. Savoy: Jun. 2006, v. 84 (6):1331-1337.
4. Claus, R., Hausler, S., Lacorn, M. Rise of testosterone, nortestosterone, and 17 beta-estradiol concentration in peripheral plasma of pigs after sublingual application in vivo // Food and Chemical Toxicology. Elsevier, Oxford, UK: 2007, 45: 225-228.
5. Edqist, L. E. Diurnal variations in peripheral plasma levels of testosterone, androstenedione, and cortisol in boars // Acta vet. scandinavica, 1980, v. 21 (3): 451-453.

6. Kalvinsh, I., Veveris, M., Birmans, A. Pharmaceutial composition comprising gammabutirotobetaine for stimulating the sexual activity and potency; 2003,.WO/2003/022263[WO/2003/022263].Ref.Type:Patent.
7. Kattesh, H. G. Daily alterations in plasma testosterone in boars at diffent ages //Theriogenology, July 1982. v. 18 (1): 113-118.
8. Ljungvall, K., Karlsson, P., Hulten, F. Madej, A., Norrgren, L., Einarsson, S. Rodrigez-Martinez, H., Magnusson, U. Delayed effects on plasma concentration of testosterone and testicular mophology by intramuscular low-dose di (2-ethylhexyl) phtalate or estradiol bensoate in the prepubertal boar // Theriogenology. Elsevier, Nevv York, USA: 2005, 64 (5): 1170-1184.
9. Louis, G. F. The effect of protein intake on boar libido, semen characteristics, and plasma hormone concentrations // J. Anim. Sci., Aug, 1994; 72 (8): 2038-2050.
10. Lubritz, D. Genetic parametrs for testosterone production in boars // J. Anim. Sci. Aug. 1991; 69(8): 3220-3224.
11. Mustafins, P. Anaerobās slodzes sekas// Ž. Doctus, jūnijs, 2010: 34-38.
12. Ohno, S. Nakajima, Y. Nakajin, S. Trifenyltin and tributyltin inhibit pig testicular 17 beta-hydroxysteroid dehidrogenase activiry and supress testicular testosterone biosynthesis // Steroids. Elsevier, New York, USA: 2005; 70 (9): 645-651.
13. Gray, R.C. Testosterone Ievels of boars at varieous ages // J. Anim. Sci., July 1971; 33 (1):124-126.
14. Walker, S. Effect of divergent selection for testosterone production on testicular morphology and daily sperm production in boars // J. Anim. Sci., Aug. 2004; 82 (8): 2259-2263.
15. Zamaratskaia, G. Babol, J., Madej, A., Squires, A., Lundstrom, K. Age-related variation of plasma concentrations of scatole, androsterone, testosterone, oestradiol-17 beta oestrone sulphate, dehdroepiandrosterone sulphate, trijodothronine and IGF-1 in six entire male pigs // Reproduction in Domestic Animals. Blackvvell Wissenschafts-Verlag GmbH, Berlin, Germanv: 2004; 39 (3): 168-172.
16. Клинская, М. М., Романов, В. Н. Влияние кватерина на пищеварение у телят // В кн.: Комбикорма, премиксы и добавки. Дубровники: 1985; 60-63.
17. Курашвили, Б. Е., Калвинын, Я. И., Квинихадзе, С. Г., Кобахидзе, Л. Т., Минкеладзе, Л. Г., Чумбуридзе. С. Р. Результаты пищеварительных испытаний на цыплят стимулятора «кватерина» // Известия академии наук СССР, 1983; серия «Биология», 9: 4:142-149.
18. Романов, В. И. Процессы пищеварения и продуктивность телят прииспользовании кватерина в рационах // Автореф. дисс. канд. вет. наук, Дубровники: 1987; 1-23.