

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

AFAQ ULDUZ QIZI KAZIMOVA

**KALSİUM ANTAQONİSTLƏRİNİN REPRODUKTİV
FUNKSİYAYA TƏSİRİNİN MÜQAYİSƏLİ
FARMAKOLOJİ TƏDQIQI**

3209.01 – «Farmakologiya, kliniki farmakologiya»

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2016

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində yerinə yetirilib.

Elmi rəhbər:

t.ü.e.d., professor

Elmi məsləhətçi:

t.ü.f.d, dosent

M.M. Qəniyev

K.Q.Qarayeva

Rəsmi opponətlər:

ə.ü.e.d., professor

t.ü.e.d.

M.N. Vəliyeva

N.Ə. Həsənov

Aparıcı təşkilat: Əziz Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun laboratoriya işi kafedrası və Mərkəzi Elmi-Tədqiqat laboratoriyası

Dissertasiya işinin müdafiəsi “30 ___” 09___ 2016-cı il tarixində saat ___-da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən FD 03.013 şifrlı Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir

Ünvan: AZ 1078, Bakı şəhəri, Mərdanov Qardaşları küçəsi,100 (ATU-nun patoloji fiziologiya kafedrası, II mərtəbə)

Dissertasiya işi ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar

Avtoreferat “ ___ ” _____ 2016-cı il tarixində göndərilib

FD 03.013 şifrlı

Dissertasiya şurasının elmi katibi
təbb üzrə elmlər doktoru, professor

M.Q. Allahverdiyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Reproduktiv sağlamlığın müasir vəziyyəti doğum faizinin azalması, əhalinin ümumi və reproduktiv sağlamlıq səviyyəsinin aşağı düşməsi, hamilə qadınlarda somatik patologiyaların artması, normal doğuş faizinin nisbətən aşağı olması və xəstə uşaqların doğum faizinin artması ilə xarakterizə olunur (Маркова И.В., 2006; Сивочалова О. В., 2008; Мельников В. А., 2011). Əhalinin reproduksiya potensialını aşağı salan mühüm amillərdən biri də valideynlərin övladın bünövrəsini qoymazdan əvvəl və hamiləlik müddətində onların qəbul etdikləri dərman maddələrinin (DM) təsiridir (Engeland A., 2008; Holmes L., 2009). DM-nin mənfi təsirlərindən düşüklər, vaxtından əvvəl doğuş, gecikmiş doğuş, perinatal patologiya, inkişaf qüsurları, dölün və ya yenidöğulmuşün tələf olması, həmçinin ata və ananın müvəqqəti və ya daimi sonsuzluğu baş verə bilər (Шеп С. А., 2011). Statistik məlumatlara əsasən hamilə qadınların 80%-i bir və ya bir neçə - DM-dən istifadə edərkən (Kukes V., 2006; Matsui D., 2007), ciftə, embriona və dölə arzuolunmaz təsirlərin yaranma ehtimalı yüksəlidir (Островская А.В., 2010). Bu səbəbdən də anadangəlmə inkişaf qüsurlarının 5%-dən çoxu DM-nin payına düşür və postnatal inkişafın davam edən sonrakı dövrlərində, insanın fiziki inkişafında davranışında və psixikasında müxtəlif pozğunluqlar üzə çıxır (Wainer B., 2007). Müəyyən qisim DM qadın və kişi cinsi hüceyrələrinin formalaşmasına məhvedici təsir göstərərək embrion xromosomlarının aberrasiyasını və ya genlərin mutasiyasını törədə bilər. Həmçinin cinsi fəaliyyət və davranışda kənarçıxmaların baş verməsi mümkündür (Кочаев В. В., 2009). DM-nin dölə təsiri doğuşdan dərhal sonra özünü göstərməyərək, inkişafın sonrakı dövrlərində psixoemosional və davranış parametrlərinin pozulması kimi təzahür edə bilər. Valproat turşusu, mizoprostol və alkoqolun hamiləlik zamanı qəbulu yenidöğulmuşdə müalicəyə yatımsız autizm kimi xəstəliyə səbəb olur (Holmes L., 2009). Etik normalara zidd olduğu üçün hamilə qadınların kliniki tədqiqat obyektinə olmaq potensialı aşağıdır və bu səbəbdən də bir çox DM-nin hamiləlikdə istifadəsinin effekti və təhlükəsizliyi barədə sübutlar azdır. Bununla əlaqədar olaraq, istər risk potensialı, istərsə də təsir effekti aspektindən müvafiq pasientlərin DM qəbulu məsələsi tibbin az öyrənilmiş sahəsi olaraq qalmaqdadır.

Ürək-damar xəstəlikləri (ÜDX) müasir tibbin ən qlobal problemlərindən biri olub, bütün dünyada, o cümlədən Avropa ölkələrində

ölüm səbəbləri arasında ön sıralarda durur (Доклад Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) о состоянии здравоохранения в Европе, 2012). Bu xəstəliklər hamiləlik dövründə də tez-tez təsadüf edir və reproduktiv sağlamlığa ciddi təsir göstərir (Верткин А. Л., 2006; Стрюк Р.И., 2014; Leeman.L., 2008; Magee L., 2008; Donovan P., 2012). Ədəbiyyat mənbələrindən görüldüyü kimi müasir tibbdə arterial hipertenziyanın (AH) müalicəsində istifadə edilən DM qruplarından biri də kalsium antaqonistləridir (KA) (Кулешов Э.В., 2006; Карпов Ю.А., 2007; Остроумова О.Д., 2013).

Kalsium ionları müxtəlif növ canlılarda meyoza prosesinin tənzimlənməsində iştirak edir (Homa S., 1995; Silvestre F., 2009; Lee J., 2011; Lee B., 2013) və endokrin hormonların relizində, reproduksiya orqanlarına göstərdiyi təsirdə vasitəçi rolunu oynayır (Martinez Vazquez-R., 2001; Marcantoni A., 2007; Huc S., 2009; Jasoni C., 2010; Matzkin M., 2013). Ədəbiyyat mənbələrinə nəzər saldıqda məlum olur ki, KA-nın reproduktiv funksiyaya təsiri, yalnız erkək cinsindən olan canlılar üzərində tədqiq olunmuşdur (Almaida S., 2000; Latif R., 2009; Adefule A., 2012;). Kalsium antaqonistlərinin qadınların hormonal fonuna və reproduksiya orqanlarına təsiri barədə məlumatlar olduqca məhduddur. Bu baxımdan KA-nın reproduktiv funksiyaya təsirinin müvafiq aspektdən öyrənilməsi zəruridir.

ÜDX-nin yaş etibarlı ilə cavanlaşması, o cümlədən onların reproduktiv yaşda baş verməsi müvafiq pəreparatların daha cavan yaşlarda istifadəsinə zəmin yaradır. Bu baxımdan KA-nın reproduktiv funksiyaya təsirinin əhatəli şəkildə öyrənilməsini, həmçinin bu preparatların dölnün perinatal inkişafına təsirinin tədqiqini zəruri hesab etmək olar. Bütün qeyd etdiklərimizi nəzərə alaraq KA-nın müxtəlif kimyəvi qruplardan olan nümayəndələrinin reproduktiv funksiyaya təsirinin müqayisəli şəkildə tədqiqini aparmaq üçün qarşımıza konkret məqsəd qoyduq.

İşin məqsədi: İşin məqsədini kalsium antaqonistlərinin müxtəlif kimyəvi qruplardan olan nümayəndələrinin - verapamil, nifedipin və diltiazemin reproduktiv funksiyaya və reproduksiya orqanlarına təsirlərini eksperiment yolu ilə müqayisəli tədqiq etmək, onların uzunmüddətli qəbulu fonunda hamiləliyin gedişinə, törənən nəslin fiziki inkişafına, hərəkəti-sensor reflekslərinin formalaşma sürətinə, eləcə də davranış parametrlərinə təsirini öyrənmək təşkil edir.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Verapamil, nifedipin və diltiazemin dişə ağ siçovulların yumurtalığının histomorfoloji strukturuna, qanın plazmasındakı lüteinləşdirici hormonlara (LH) və estradiol qatılığına göstərdiyi təsirini tədqiq etmək.

2. Verapamil, nifedipin və diltiazemin hər iki cinsdən olan ağ siçovulların reproduksiya qabiliyyətinə təsirini öyrənmək.

3. Verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda dişə ağ siçovulların hamiləliyinin gedişinə, davametmə müddətinə və xarakterinə təsirini müəyyənləşdirmək.

4. Verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda dişə ağ siçovullardan doğulan balaların fiziki inkişafını izləmək və tədqiq etmək.

5. Verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda dişə ağ siçovullardan doğulan balaların hərəkəti-sensor reflekslərinin formalaşma sürətini və davranış parametrlərini "Açıq sahə" metodu ilə öyrənmək.

6. Verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda erkək ağ siçovullarla cütləşdirilən dişə ağ siçovulların hamiləliyinin gedişini, davametmə müddətini, eləcə də onlardan törəyən balaların fiziki inkişafını, hərəkəti-sensor reflekslərinin formalaşma sürətini və davranış parametrlərini "Açıq sahə" metodu ilə tədqiq etmək.

Tədqiqatın elmi yeniliyi: İlk dəfə olaraq hər iki cinsdən olan ağ siçovullar üzərində verapamil, nifedipin və diltiazemin reproduktiv funksiyaya və yeni törənən nəsle təsiri müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir.

KA-nın dozasından asılı olaraq qanın plazmasında LH-in və estradiolun qatılığı azalır, lakin bu azalma norma çərçivəsindən çıxmır.

Verapamil, nifedipin və diltiazemin yumurtalığa təsirinin sitoloji metod vasitəsilə histomorfoloji analizi aparılmış və onun stuktur-funksional elementlərinin kəmiyyət tərkibinin dozadan asılı olaraq azalması aşkar edilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, kalsium antaqonistləri aşağı dozalarda cinsi fəallığı artırır, lakin dozanın çoxaldılması, əksinə, onun əhəmiyyətli dərəcədə azalmasına səbəb olur.

Hamiləlikdən əvvəl və hamiləlik dövründə verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda törəyən nəsildə heç bir fiziki

qüsür qeydə alınmamış, dölün bədən çəkisi və sayı dozadan asılı olaraq azalmışdır. Müqayisəli şəkildə aparılan təhlil nəticəsində məlum olmuşdur ki, nifedipin təyini zamanı baş verən dəyişiklik daha əhəmiyyətsiz olmuşdur.

Kalsium antaqonistlərinin erkəklərə təyini fonunda törəyən nəslin bütün inkişaf parametrləri nəzarət qrupu ilə identiklik təşkil etmişdir.

Sadalananlar bizə, kalsium antaqonistlərinin aşağı dozalarının hamiləlikdən əvvəl, eləcə də hamiləlik zamanı istifadəsinin reproduktiv funksiyaya az əhəmiyyətli təsir göstərdiyini, həmçinin baş verən müvafiq dəyişikliklər fonunda reproduktiv funksiyanın saxlanıldığını, verapamilin təyini fonunda dozadan asılı olaraq reproduktiv funksiyanın pozulması meyilliyinin artdığını və müvafiq preparatın reproduktiv funksiyaya dozadan asılı olaraq arzu edilməz təsir potensialı daşdığını düşünməyə əsas verir. Həmçinin nifedipinin aşağı, eləcə də yüksək dozasının təyininin reproduktiv funksiyaya əhəmiyyətli təsir göstərməyərək müvafiq funksiya və döl üçün daha təhlükəsiz preparat olduğunu müəyyən etmiş olur.

Dissertasiya işinin elmi praktiki əhəmiyyəti: Alınan nəticələr kalsium antaqonistlərinin təsir mexanizmləri, göstəriş və əks-göstərişləri haqqında mövcud biliklərin daha da dərinləşməsinə kömək edir. Kalsium antaqonistlərinin reproduktiv funksiyaya və dölə təsirinin müqayisəli şəkildə tədqiqinin nəzəri bazası hazırlanmışdır.

Tədqiq olunan kalsium antaqonistlərinin reproduksiya hormonlarının qanın plazmasındakı qatılığının azalmasındakı rolunun müəyyən edilməsi, onların ginekologiya praktikasında, istər reproduktiv yaşda, istərsə də menopauza dövründə bir sıra xəstəliklərin farmakoloji korreksiyasında istifadəsinin mümkünlüyünü sübut edir və bu istiqamətdə gələcəkdə kliniki praktikada daha geniş tədqiqatların aparılmasına əsas verir. Tədqiqatlarımızın nəticələri hamiləlik zamanı hestozların farmakoterapiyasında yeni istiqamətin, strategiya və taktikanın işlənib hazırlanmasında, həmçinin kalsium antaqonistlərinin müxtəlif kimyəvi qruplardan olan nümayəndələri sırasında, bunlardan əsasən nifedipinin döl üçün daha təhlükəsiz dərman maddəsi olması aspektindən nəzərə alınə bilər.

Əldə olunan yeni nəticələr, kliniki farmakologiya kursunun müvafiq bölməsinə mühazirə materialı kimi daxil edilə bilər.

İşin nəticələrinin təcrübəyə tətbiqi: Hamiləlik və qeyri-hamiləlik dövründə kalsium antaqonistləri qrupundan reproduktiv funksiya, hamiləlik və döl üçün təhlükəsizlik baxımından dihidropiridin törəməsi olan

nifedipinin tətbiqi məqsədəuyğun hesab edilib və bu haqda tətbiq aktı alınıb.

Dissertasiya işinin müdafiyyəyə çıxarılan əsas müddəaları:

1. Eksperimental olaraq verapamil, nifedipin və diltiazemin dozadan asılı olaraq dişə ağ siçovulların yumurtalığında struktur-funksional elementlərin kəmiyyət tərkibini və hormonal fonu dəyişdirir.

2. Verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu, hər iki cinsdən olan ağ siçovullarda dozadan asılı olaraq reproduksiya qabiliyyətinə ikifazlı təsir göstərir. Kiçik dozalar fonunda cinsi fəaliyyətdə aktivləşməyə, yüksək dozalar fonunda sütləşməyə səbəb olur.

3. Ağ siçovullarda, hamiləlikdən əvvəl və bütün hamiləlik dövründə verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda törəyən nəşildə fetotoksiki təsir və zahiri anomaliyalar qeydə alınmamışdır. Verapamil və diltiazem təyin edilən dişilərdən doğulan balaların sayı və çəkisi dozanın artırılması fonunda azalmış, fiziki inkişaf sürəti ləngiməmişdir. Analoji hal nifedipin qrupunda qeydə alınsa da daha az əhəmiyyətli olmuşdur. Bu preparatlar erkək cinsli ağ siçovullardan törəyən nəşlin fiziki inkişafına heç bir təsir göstərmir.

4. Hamiləlikdən, eləcə də mayalanmadan əvvəl və bütün hamiləlik dövründə verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda dişə ağ siçovullardan doğulan balaların hərərki-sensor reflekslərinin formalaşma sürətinə, əzələ gücü istisna olmaqla, təsir göstərmir və davranış parametrlərini pozmadan, müxtəlif istiqamətli dəyişikliklər törədir.

5. Mayalanmadan əvvəl verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulu fonunda erkək siçovullardan törəyən nəşlin fiziki inkişaf parametrlərinə, hərərki-sensor reflekslərin formalaşma sürətinə və davranış hərəkətlərinə təsir göstərmir.

6. Verapamil, nifedipin və diltiazemin uzunmüddətli qəbulunun reproduktiv funksiyaya və dölə təsiri dozadan asılı olaraq dəyişir, həmçinin eksperiment və kliniki praktikada istifadə baxımından, digər iki dərman maddəsi ilə müqayisədə nifedipinin döl üçün daha təhlükəsiz preparat olduğunu deməyə əsas verir.

Dissertasiya işinin aprobasiyası: Təbiət və Texniki elmlər innovasiyasının 1-ci Beynəlxalq Elmi Avropa konfransında (Vyana, 2014), XXXII Beynəlxalq elmi-praktik konfransında (Novosibirsk, 2014), XXVII-XVIII Beynəlxalq elmi-praktik konfransında (Moskva, 2014), Azərbaycan Tibb Universiteti əməkdaşlarının elmi-tədqiqat işlərinin yekunlarına həsr edilmiş "Təbabətin aktual problemləri" mövzusunda elmi konfransında

(Bakı, 2015), ATU-nun farmakologiya kafedrasının elmi praktik konfransında (Bakı, 2013-2016), ATU-nun professor-müəllim heyətinin 2014-cü il yekunlarına həsr olunmuş elmi-praktiki konfransda (Bakı, 2015); ATU-nun ETM-nin Elmi-Metodik Şurasında (Bakı, 2013-2015), həmçinin, ATU-nun kafedralararası elmi konfransında (Bakı, 2016), eləcə də ATU-nun FD 03.013 şifrlı Dissertasiya şurası nəzdindəki aprobasiya şurası seminarında (Bakı, 2016) məruzə və müzakirə olunub.

Çap olunmuş elmi işlər: Dissertasiyanın ayrı-ayrı fraqmentləri üzrə 6 jurnal məqaləsi və 4 tezis çap edilmişdir.

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu: Dissertasiya işi 178 kompyuter səhifəsində çap olunaraq, girişdən, ədəbiyyat icmalından, tədqiqatın material və metodlarından, şəxsi nəticələri əks etdirən 5 fəsildən, alınmış yekunların şərhindən, nəticələrdən, praktiki tövsiyələrdən və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiyada elmi-tədqiqat işlərindən alınmış nəticələr 26 cədvəldə verilmiş və 11 şəkildə illüstrasiya edilmişdir. Dissertasiyanın yazılmasında 10 Azərbaycan, 41 rus və 168 digər xarici dillərdə olmaqla 219 ədəbiyyat mənbəsindən istifadə edilmişdir.

Material və metodlar

Tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzinin Farmakologiya şöbəsində cinsi yetişkənliyə çatmış və hər iki cinsdən olan 180-230 qram çəkili laboratoriya şəraitində yetişdirilmiş 420 baş ağ siçovullar, eləcə də onlardan törəyən balalar üzərində aparılmışdır. Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrindən, eləcə də cinslərindən asılı olaraq təcrübə heyvanları fərqli qruplara bölünmüşdür: I nəzarət qrupu-NaCl-un 0,9%-li izotonik məhlulu; II tədqiqat verapamil (5 mq/kq) (“İzoptin” Abbot Laboratories S.A., İtaliya) qrupu; III tədqiqat diltiazem (5 mq/kq) (“Diltiazem –L”, MNİS- İstanbul). qrupu; IV tədqiqat nifedipin (5 mq/kq) (“Farmadipin” Farmak Ukrayna) qrupu; V tədqiqat verapamil qrupu (25 mq/kq); VI tədqiqat nifedipin qrupu (10mq/kq) qrupu; VII tədqiqat diltiazem (20 mq/kq) qrupu. Kalsium antaqonistlərinin uzunmüddətli qəbulu fonunda törənən yeni nəslin davranış parametrlərində baş verən dəyişiklikləri tədqiq etmək məqsədi ilə “Açıq sahə” metodundan istifadə edilmişdir. Bütün tədqiqat preparatları steril qaydalara əməl edilməklə heyvanların qarın boşluğuna yeridilmişdir. Eksperimental tədqiqat zamanı dərman maddələrinin dozaları əldə edilən ədəbiyyatlara əsasən götürülmüş (Abdullayeva R.M., 2009; Əsmətov V.Y., 2012) və bioloji ritmlər nəzərə

alınaraq günün eyni saatlarında yeridilmişdir. Qanın plazmasında lüteinləşdirici hormonun qatılığı immunoferment analizi (İFA) üsulu ilə “Bio Screen MS-500” (ABŞ) aparatında təyin edilmişdir. Bu məqsədlə qan efir narkozu verilmiş təcrübə heyvanlarının ürəyindən götürülmüşdür. Lüteinləşdirici hormonun qandakı qatılığını təyin etmək “Elisa kit LH” və estradiol qatılığını təyin etmək üçün “Elisa kit Estradiol” reaktiv dəstlərindən istifadə edilmişdir. Tədqiqata cəlb edilən dişilər 21 günlük (3 estral dövr) müalicə kursundan sonra eksperimentin sonuncu günü yüngül efir narkozu altında dekapitasiya edilərək qarın boşluğu açılmış, sağ və sol yumurtalıqları götürülmüşdür. Götürülən tədqiqat materiaları 10%-li formalin məhlulunda fiksasiya edilərək histomorfoloji müayinə aparılmışdır. Müvafiq işləmələrdən sonra preparatlar parafinləşdirilərək blok halına gətirilərək mikrotom (Leica RM 2125 RTS, Almaniya) vasitəsilə 5 mikronluq kəsiklər hazırlanmışdır. Kəsiklər hematoksilin və eozin boya ilə (Merck, Almaniya) ilə boyanmışdır. Hazırlanan preparatlar işıq mikroskopu (Leica DM 750, Almaniya) ilə nəzərdən keçirilmişdir. Dəyişikliklər mikroskopa əlavə edilən kamera (Leica ICC 50, Almaniya) ilə qeydə alınmışdır. “Açıq sahə” metodu davranış parametrlərində baş verən dəyişiklikləri müəyyən etməyə imkan verir. (Гельман В.Я., 1990). Reproduksiya qabiliyyətinə təsiri öyrənmək məqsədilə kalsium antaqonistləri ilə uzunmüddətli müalicə kursu alan diş siçovullar intakt erkək siçovullarla 2:1 nisbətində, tədqiqat preparatları ilə uzunmüddətli müalicə kursu alan erkək heyvanlar isə intakt dişilərlə 1:2 nisbətində eyni qəfəsə salınmışdır. 2 həftə ərzində gündəlik olaraq vaginadan yaxma götürülmüş və vaginal yaxmada spermatozoidin aşkar edilməsi hamiləliyin birinci günü kimi hesab edilmişdir. Döllənmiş dişilər- vaginasında spermatozoid tapılan dişilər, hamilə dişilər – doğuş prosesi baş verən heyvanlar hesab edilmişlər. Reproduksiya qabiliyyətini qiymətləndirmək məqsədilə döllənmə və mayalanma indeksləri hesablanmışdır (Любимов Б.И., 2001). Doğulan balalarda mümkün anomaliyaları aşkara çıxarmaq məqsədilə bütün qruplar üzrə doğulan balalar vizual müşahidə metodu ilə nəzərdən keçirilmiş, hər hamilə dişidən doğulan balaların toplam çəkisi və sayı müəyyən edilmişdir. Yeni doğulmuş balaların I sutkasından bir aylığına qədər həftəlik olaraq onların bədən çəkilişi və fiziki inkişaf göstəriciləri qeydə alınmışdır. Yeni törənən nəslin doğuşdan sonrakı fiziki inkişaf göstəriciləri olaraq aşağıdakı meyarlar qiymətləndirilmişdir: 4-cü gündən - birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsi; 6-cı gündən - diş yerlərinin yarılməsi; 12-ci gündən - gözlərin açılması; 23-cü gündən etibarən erkək

cinsindən olan siçovul balalarında toxumluğun yerini tutması; 28-ci gündən etibarən dişi cinsindən olan siçovul balalarında uşaqlıq yolunun açılması. Kalsium antaqonistlərinin uzunmüddətli qəbulu fonunda törənən nəslin hərəkəti-sensor reflekslərinin formalaşma sürətində törənə biləcək dəyişiklikləri aşkara çıxarmaq məqsədilə balalar doğuşdan 24 saat tez olmamaq şərti ilə aşağıdakı testlərə cəlb edilmişlər: “Düz səthdə çevrilmə”, “Əks geotaksis reaksiyası”, “Əzələ gücü”. Təcrübələrdən alınmış kəmiyyət göstəriciləri müasir tövsiyələr əsasında statistik olaraq EXCEL elektron cədvəlində təhlil edilmişdir.

Tədqiqatın yekunları və onların müzakirəsi

İFA üsulu ilə aparılan tədqiqatın nəticələrindən məlum olmuşdur ki, verapamilin 5 mq/kq dozası fonunda 21 günlük müalicə kursu tədqiqata cəlb edilmiş dişilərin qanının plazmasındakı estradiol səviyyəsini nəzarət qrupu ilə müqayisədə 31,6% azaltmışdır. Diltiazemin 5 mq/kq qəbulu zəminində isə müvafiq tədqiqat dişilərinin qanının plazmasındakı azalma 29,3 % təşkil edir. Nifedipinin 5 mq/kq dozası ilə xroniki müalicə kursu alan dişilərdə estradiolun səviyyəsi nəzarət qrupu dişiləri ilə müqayisədə 3,9 % az, verapamil (5 mq/ kq) təyin edilmiş dişilər ilə müqayisədə isə 40,4% çox olmuşdur. Diltiazemin 5 mq/kq dozasının uzunmüddətli qəbulu zəminində dişilərin qan plazmasındakı estradiol qatılığı verapamil (5 mq/ kq) qrupu dişilərinin qan plazmasındakı estradiol qatılığı ilə 3,3% fərq edərək statistik etibarlılıq aspektindən əhəmiyyət kəsb etməmişdir ($p>0,05$). Verapamilin dozasının 5 mq/kq dozadan 25 mq/kq-a qədər artırılması tədqiqat heyvanlarının qanın plazmasındakı estradiol qatılığının nəzarət qrupu ilə müqayisədə 52,4% - demək olar ki, 2 dəfə azalmasına gətirib çıxarmışdır. Nifedipinin dozasının 10 mq/kq-a qədər artırılması estradiol qatılığını nəzarət qrupu heyvanları ilə müqayisədə 9,8% endirmiş, verapamil (25mq/kq) təyin edilmiş dişilərlə müqayisədə isə hormon səviyyəsini 89,7% daha az endirmişdir. Diltiazemin dozasının 5 mq/kq-dan 20 mq/kq-a qədər artırılması zamanı da analoji nəticələr alınmışdır. Analoji dəyişikliklər LH qatılığında da müşahidə edilmişdir. Nifedipinin 10 mq/kq dozasının uzunmüddətli qəbulu fonunda LH-ın qanın plazmasındakı qatılığının kontrol qrupa münasibətdə 15,1% endirdiyi müşahidə edilmişdir. Verapamil və nifedipin yüksək dozalarının təyini fonunda hormonal balans göstəricilərinin müqayisəli təhlili göstərir ki, 10 mq/kq

dozada nifedipinin uzunmüddətli qəbulu, 25 mq/kq verapamildən fərqli olaraq 69,7% daha az endirmişdir.

Verapamillə 5 mq/kq dozada müalicə kursu alan dişilərdə preantral follikulların sayı $2,3 \pm 0,4$ təşkil etmişdir ki, bu da nəzarət qrupu ilə müqayisədə 16,7% azalmışdır və müvafiq azalma statistik dürüstlük təşkil etməmişdir ($p > 0,05$). Həmin qrupda antral follikulların sayı $7,4 \pm 0,6$ təşkil edərək nəzarət qrupu heyvanları ilə müqayisədə 42% azalma ($p < 0,05$) müşahidə olunmuşdur. Nifedipinin 5 mq/kq dozası fonunda uzunmüddət müalicə kursu alan dişilərdə preantral follikulların kəmiyyət göstəriciləri nəzarət qrupu ilə müqayisədə müvafiq olaraq 21% azalmışdır ki, bu da statistik baxımdan etibarsızlıq nümayiş etdirmişdir ($p > 0,05$). Müvafiq qrupda antral follikulların sayına gəldikdə məlum olur ki, nəzarət qrupu ilə müqayisədə 28,5% azalmış, lakin 5 mq/kq verapamilin təsirinə məruz qalmış yumurtalıqdakı antral follikul sayı ilə münasibətdə 5 % çoxluq təşkil etmişdir. Diltiazemin 5 mq/kq dozası ilə uzunmüddət müalicə kursu keçən dişilərdə bir qədər fərqli nəticələr alınmışdır. Belə ki, antral follikulların sayı nəzarət qrupu heyvanlarının göstəriciləri ilə müqayisədə 37% statistik etibarlı azalmış ($p < 0,05$), preantral follikulların sayında olan azalma isə 8% təşkil edərək statistik dürüstlük təşkil etməmişdir ($p > 0,05$). Verapamilin dozasının 5 mq/kq-dan 25 mq/kq-a qədər artırılması fonunda II qrup dişilərdə preantral follikulların sayının nəzarət qrupu dişiləri ilə müqayisədə 16,7%-dən 100%-ə qədər azalmasını induksiya etmişdir. Nifedipinlə 10 mq/kq dozalarda uzunmüddətli müalicə kursu alan VI qrup dişilərdə preantral follikulların sayı $1,2 \pm 0,2$ təşkil edərək, nəzarət qrupu göstəriciləri ilə müqayisədə 71% statistik etibarlı azalmışdır ($p < 0,005$). Diltiazemin 20 mq/kq dozası follikulların kəmiyyət tərkibini 5 mq/kq dozasına nisbətən 1,3 dəfə daha çox azaltdığı müəyyən edilmişdir. Digər tərəfdən 20 mq/kq diltiazemin təsirinə məruz qalmış yumurtalıqda digər tədqiqat preparatlarından fərqli olaraq preantral follikulların sayı statistik dürüstlük göstərməsə də ($p > 0,05$), antral follikulların sayı əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Həmçinin, KA-nın yüksək dozalarının təyini zəmnində -verapamil 25 mq/kq, nifedipin 10 mq/kq və diltiazem 20 mq/kq dozada isə yumurtalığın struktur-funksional elementlərinin kəmiyyət tərkibini azalmağa doğru dəyişmək potensialı daşdığı aşkar etmiş oldu.

Reproduktiv fəaliyyətə təsirin öyrənilməsi istiqamətində aparılan tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, nifedipinin 5 mq/kq dozası fonunda dövlənmə indeksinin nəzarət qrupu ilə müqayisədə 12,3 % çoxluq təşkil edir. Diltiazemin 5mq/kq dozasının uzunmüddətli təyini nəticəsində 25

təcrübə heyvanının 20-nin dövləndiyi müəyyən edilmiş və bu da müvafiq indeksin 80 % təşkil etməsinə və nəzarət qrupu heyvanlarına münasibətdə 9% artmasına səbəb olmuşdur. 25 mq/kq verapamillə müalicə kursu alan 26 diş siçovuldan cəmi 27 %-nin dövləndiyi aşkara çıxarılmışdır ki, bu da dövlənmə indeksinin nəzarət qrupu siçovulları ilə müqayisədə 44% statistik etibarlı azlmasına gətirib çıxarmışdır ($p<0,005$). Nəticələrə nəzər saldıqda məlum olur ki, verapamilin yüksək dozası fonunda dövlənən heyvanların sayı nəzarət qrupundakı müvafiq heyvanların sayından 2,4 dəfə azalmışdır. Müvafiq preparatların aşağı dozalarının cinsi aktivliyə göstərdiyi stimullaşdırıcı təsirin nəzarət qrupu ilə müqayisədə az əhəmiyyət kəsb etməsi və əksinə olaraq yüksək dozalar fonunda cinsi aktivliyi süstləşdirici potensiala malik olduğunu aşkar etmiş olur. Verapamillə 5 mq/kq dozada müalicə kursu alan diş siçovullarda hamiləlyin davamətmə müddəti nəzarət qrupu siçovulları ilə müqayisədə 4,4% , nifedipinin və diltiazemin 5 mq/kq dozası fonunda müalicə kursu alan diş heyvanlarda müvafiq olaraq 6% və 5,8% artıq olmuşdur. Verapamilin 5 mq/kq dozası tətbiq edilən siçovullarda doğuşdan əvvəlki çəkinin $280,3\pm 0,6$ qr təşkil edərək, nəzarət qrupu hamilə siçovulları ilə müqayisədə 3,3% statistik etibarlı azalması qeydə alınmışdır ($p<0,001$). Nifedipinin 5 mq/kq dozası fonunda təcrübə heyvanlarının müvafiq göstəricisi $283,7\pm 1,0$ qr təşkil edərək nəzarət qrupundakı hamilə siçovullarla müqayisədə 2% azalmışdır. Diltiazem (5 mq/kq) təyin edilmiş hamilə siçovullarda bu göstərici $281,5\pm 1,3$ qr olmuş və 3% azalması qeydə alınmışdır. 5 mq/kq dozada verapamil təyin edilmiş tədqiqat qrupunda hamilə heyvanların doğuşdan sonrakı çəkili 236,1±1,1 qr təşkil etmiş və nəzarət qrupu heyvanları ilə müqayisədə 1,3% statistik etibarlı azalmışdır ($p<0,05$). Doğuşdan sonra dölün vizual olaraq müşahidəsi aparılmışdır və hər hansı tədqiqat qrupu üzrə yeni törənən nəsilə (göz, kəllə və üz, ətraflar, quyruq, qarın boşluğu ön divarı) fiziki qüsura və ya anomaliyaya rast gəlinməmişdir. Verapamil dozasının 25 mq/kq dozaya qədər artırılması göstərir ki, hamilə heyvanların doğuş öncəsi çəkisi dozanın artırılması ilə azalmış olur. 10 mq/kq dozada nifedipin və 20 mq/kq dozada diltiazem təyin edilmiş hamilə siçovulların doğuş öncəsi bədən kütləsi verapamil qrupu hamilə heyvanları ilə statistik etibarlı fərq edərək artıq gəlmişdir ($p<0,001$). Verapamil dozasının 5 mq/kq -dan 25 mq/kq-a qədər artırılması siçovul balalarının çəkisinin 1,4 dəfə daha çox statistik etibarlı azalmasına səbəb olmuşdur ($p<0,001$). Nifedipinin (10 mq/kq) təyin edilmiş diş siçovullar qrupunun müvafiq göstəricilərinin verapamil (25 mq/kq) təyin edilmiş heyvanlar qrupu ilə

müqayisəsi göstərir ki, nifedipin təyin edilmiş dişilərdən doğulan balaların ümumi çəkisi müvafiq tədqiqat qrupu ilə müqayisədə 50 % çox olmuşdur. Kiçik dozalar fonunda nəzarət qrupu ilə müqayisədə qeydə alınmış fərq 9,7 %-dən yüksək dozalar fonunda 50 %-ə qədər yüksələrək statistik dürüstlük nümayiş etdirmişdir ($p<0,001$). 20 mq/kq diltiazemin ana bətnində uzunmüddətli təsirinə məruz qalmış yeni doğulmuşların ümumi bədən kütləsi verapamil (25 mq/kq) təyin edilmiş diş siçovullardan doğulan balalarının bədən kütləsi ilə müqayisədə 14 % çox olmuşdur ($p<0,001$). Diltiazem dozasının 5 mq/kq- dan 20 qm/kq-a qədər artırılması dölün bədən çəkisinin nəzarət qrupu ilə müqayisədə 13,5%-dən 130,1%-ə qədər azalmasına zəmin yaratmışdır. Tədqiqatın nəticələri 5 mq/kq dozada verapamil, 5 mq/kq dozada nifedipin və 5 mq/kq diltiazem təyin edilmiş erkəklərlə eyni qəfəfsə salınan dişilərdə hamiləliyin gedişində nəzarət qrupu ilə müqayisədə nəzərəcarpacaq dəyişikliklərin baş vermədiyini aşkara çıxarmışdır. Yeni törənən nəslin postnatal dövrdəki fiziki inkişaf tempininin tədqiqatı diş və erkəklərdən törəyən balalar üzrində aparılmışdır. Balalar müvafiq tədqiqat dişiləri və erkəklərinə uyğun olaraq çox saylı qruplara bölünmüşdür. 5 mq/kq dozada verapamilin təsirinə məruz qalmış yeni nəslin qulaq seyvanının açılması gün etbarı ilə nəzarət qrupundakı siçovul balaları ilə müqayisədə 10,3% gecikir ($p<0,05$). Birincili tük örtüyünün əmələgəlmə tempini nəzarət qrupu ilə müqayisə edərkən, 4,2% gecikmə qeydə alınır. Nifedipinin 5 mq/kq dozasının təsirinə məruz qalmış yeni nəsildə birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsi gün etbarı ilə nəzarət qrupundan 1,3% geri qalması müəyyən edilmişdir. Birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsinin ləngiməsi tempi nəzarət qrupu ilə müqayisədə yüksəlsə də, statistik əhəmiyyət kəsb etməmişdir ($p>0,05$). 5 mq/kq dozada diltiazemin təsirinə məruz qalmış dölün fiziki inkişaf göstəricilərinə gəldikdə məlum olur ki, hər üç tədqiqat preparatı törənən nəslin postnatal inkişafına eyni istiqamətli təsir göstərmişdir. Həmçinin prenatal və postnatal dövrdə 5 mq/kq dozada verapamilin təsirinə məruz qalmış siçovul balalarının gözlərinin açılmasında da nəzarət qrupu ilə müqayisədə ləngimə qeydə alınmışdır. Göstəricilərdən məlum olduğu kimi müvafiq qrup balalarının gözləri gün etbarı ilə nəzarət qrupu balalarından daha gec açılmışdır. Belə ki, bu qrupdakı balaların gözlərinin açılması müddəti nəzarət qrupu balalarından 5,8 % geri qalır. Müvafiq gecikmənin statistik dürüstlüyü təsdiqlənmişdir ($p<0,05$). Ana bətnində 5 mq/kq dozada verapamilin təsirinə məruz qalmış balaların doğulan zaman çəkisi nəzarət qrupu ilə müqayisədə 13,5 % statistik əhəmiyyətli az olması müəyyən

edilmişdir. I və II həftələrdə balaların bədən çəkisi nəzarət qrupu ilə müqayisədə müvafiq olaraq 6,2% və 3,2% az olmuşdur ($p>0,05$). Diltiazemin 5 mq/kq dozaları fonunda da balaların doğulduqdan dərhal sonrakı çəkisinin nəzarət qrupu ilə müqayisədə 12% statistik dürüst fərq etməsi qeydə alınmışdır ($p<0,005$). I və II həftədə qeydə alınmış balaların bədən çəkisinin nəzarət qrupu balalarından müvafiq olaraq 8,4% və 4,4% geri qalması müşahidə edilmişdir. Yenidoğulmuşların III və IV həftələrində müəyyən edilmiş bədən çəkilərinin nəzarət qrupu ilə müqayisədə müvafiq olaraq 2% və 3% az olması müəyyən edilmiş və bu fərqi statistik əhəmiyyət daşımadığı meydana çıxmışdır ($p>0,05$). Ana bətnində KA-nın kiçik dozalarının təsirinə məruz qalmış nəslin bədən çəkisinin dəyişilmə dinamikasının təhlili zamanı məlum olur ki, doğuşun I və II həftəsi boyu balaların bədən çəkisi statistik etibarlı azlıq təşkil etsə də, inkişafın sonrakı həftələrində bədən çəkisinin artma tempi yüksəlmişdir. Belə ki, bütün tədqiqat qrupları üzrə neonatal dövrün III həftəsindən başlayaraq balaların bədən çəkisinin artım tempinin yüksəlməsi hesabına nəzarət qrupu ilə müqayisədə qeydə alınmış statistik etibarlı fərq etmiş və balaların 1 ayında qeydə alınmış bədən çəkisi nəzarət qrupu balaları ilə identiklik təşkil etmişdir. Bədən çəkisinin artım tempinin yüksəlmə meyilliyi digər tədqiqat qrupları ilə müqayisədə nifedipin qrupunda daha nəzərəçarpacaq şəkildə təzahür etmişdir. Tədqiqatın nəticələrindən məlum olur ki, ana bətnində və südəmər dövrdə 25 mq/kq dozada verapamil, 10 mq/kq dozada nifedipin və 20 mq/kq dozada diltiazemin təsirinə məruz qalmış dölün fiziki inkişaf tempi zəifləmişdir. Bütün tədqiqat qrupları üzrə diş yerlərinin yarılməsi, gözlərin açılması, birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsi kimi fiziki inkişaf meyarları nəzarət qrupu balaları ilə müqayisədə geri qalmışdır. Verapamilin dozasının artırılması, yəni 25 mq/kq dozası fonunda doğulan balaların fiziki inkişafdan qalması daha da dərinləşmişdir. Fiziki inkişaf parametrlərinin ayrı-ayrı göstəricilərinə nəzər saldıqda məlum olur ki, ana bətnində və südəmər dövrdə 20 mq/kq dozada diltiazemin təsirinə məruz qalmış siçovul balalarında qulaq seyvanının açılması nəzarət qrupu ilə müqayisədə 10% gecikmişdir. Birincili tük örtüyünün əmələ gəlməsində də ləngimə müşahidə edilmişdir və müvafiq ləngimə nəzarət qrupu ilə müqayisədə 9% təşkil etmişdir. Balaların doğulduğu gündən başlayaraq 4 həftə müddətində qeydə alınmış bədən çəkilərinin nəzarət qrupu ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli az olması müəyyən edilmişdir ($p<0,001$). Alınmış nəticələrin interpretasiyası göstərir ki, tədqiqatın məqsədinə müvafiq olaraq istifadə edilmiş preparatların hamiləlik zamanı istifadəsi yeni törənən nəslin fiziki

inkişaf tempini zəiflətmək istiqamətində induksiya edir. Daha nəzərəçarpacaq kənarəxımlar verapamil təyin edilmiş dişilərdən doğulan balalarda qeydə alınmışdır. 10 mq/kq nifedipinin təsir effekti nəticəsində balaların gözlərini açması nəzarət qrupu balalarının bu göstəricisindən 6 % geri qalmışdır. Nifedipinin yüksək dozası fonunda yeni törənən nəslin fiziki inkişafının iki parametri üzrə qeydə alınan ləngimənin statistik dürüstlük ($p<0,01$), ($p<0,005$) nümayiş etdirməsinə baxmayaraq, digər tədqiqat preparatlarının göstərdiyi təsir ilə müqayisədə az əhəmiyyətli olmuşdur. 5 mq/kq dozada verapamil, 5 mq/kq dozada nifedipin və 5 mq/kq dozada diltiazemin erkək siçovullara uzunmüddətli təyini fonunda onlardan törəyən nəslin bəzi fiziki inkişaf göstəricilərinin nəzarət qrupu ilə analogiya və tədqiq edilən preparatların eyni dərəcəli təsir effektinin istisna təşkil etməsi müəyyən edilmişdir.

KA-nın müxtəlif kimyəvi qruplardan olan klassik nümayəndələrinin hamiləlikdən əvvəl və bütün hamiləlik dövründə dozaların artırılması istiqamətində uzunmüddətli təyini, törənən nəslin hərəkəi-sensor reflekslərinin formalaşma sürətinə ləngimə istiqamətində dəyişməsinə zəmin yaratmışdır. 25 mq/kq dozada verapamil, 10 mq/kq dozada nifedipin və 20 mq/kq dozada diltiazem təyin edilmiş diş siçovullardan doğulan balaların hərəkəi-sensor reflekslərinin əzələ gücü parametri üzrə formalaşma sürətində nəzarət qrupu balaları ilə müqayisədə ləngimə qeydə alınmışdır ($p<0,001$). Digər tədqiqat preparatları ilə müqayisədə 20 mq/kq dozada diltiazemin təsiri fonunda düz səthdə çevrilmə refleksinin formalaşmasının nəzarət qrupu ilə müqayisədə statistik etibarlı ($p<0,001$) ləngiməsi müşahidə edilmişdir.

KA-nın kiçik dozalarının erkək heyvanlara uzunmüddətli təyininin fonunda törəyən nəslin hərəkəi sensor refleksləri nəzarət qrupuna müvafiq olaraq formalaşmışdır.

5 mq/kq dozada verapamil təyin edilmiş dişilər qrupu balalarında üfüqi hərəkəi fəallıq nəzarət qrupu ilə müqayisədə 15,1% artırmış, lakin defikasiya parametrinə təsir göstərməmişdir. Defikasiya parametri istisna olmaqla vertikal aktivlik, müayinə aktivliyi və qruminqi nəzarət qrupu ilə müqayisədə müvafiq olaraq 17,5%, 37% və 24% artırdığı məlum olur ($p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,005$). 25 mq/kq dozada verapamilin təsirinə məruz qalmış siçovul balalarında üfüqi aktivlik nəzarət qrupu ilə müqayisədə 21% statistik etibarlı süstləşmişdir ($p<0,001$). Balalarda vertikal və müayinə aktivliyi nəzarət qrupu balaları ilə müqayisədə müvafiq olaraq 24,2% və 42% azalmışdır ($p<0,05$), ($p<0,001$). Nifedipinin 10 mq/kq dozasının

təyini zamanı üfqi aktivliyin nəzarət qrupu ilə müqayisədə 14% statistik etibarlı süstləşməsi müəyyən edilmişdir. Nifedipinin 10 mq/kq yeni nəslin vertikal aktivliyini və qruminq reaksiyasını nəzarət qrupu ilə müqayisədə müvafiq olaraq 17% və 21% süstləşdirmişdir ($p>0,05$). 20 mq/kq dozada diltiazem təyin edilmiş siçovullardan doğulan balalarda da davarnış parametrlərinin süstləşməsi qeydə alınmışdır. Üfqi aktivlik və müayinə aktivliyinin nəzarət qrupu balaları ilə müqayisədə müvafiq olaraq 10,3% və 29,4% azalması qeydə alınmışdır ($p<0,05$; $p<0,01$). müqayisədə 30% fərq etmişdir. Nəticələrdən məlum olur ki, KA-nın aşağı dozalarının təsiri ilə balalarda davranış hərəkətləri aktivləşir, yüksək dozalar fonunda isə əksinə olaraq süstləşir ki, bu da KA-nın balaların davarnış parametrlərinə dozadan asılı olaraq ikifazlı təsir göstərdiyini söyləməyə əsas verir

NƏTİCƏLƏR

1. Aparılan tədqiqat işlərinə görə 5 mq/kq dozalarda fenilalkilamin törəməsi olan verapamil, benzotiazepin törəməsi olan diltiazem, dihidropiridin törəməsi olan nifedipinin dişi siçovullara 21 gün (3 estral tsikl) təyini dozadan asılı olaraq estradiol və LH-ın qanın plazmasındakı qatılığını azaldır, yumurtalıqın struktur-funksional elementlərinin kəmiyyət tərkibinə təsir göstərir, müvafiq fonda heyvanların reproduksiya qabiliyyəti saxlanılır. 25 mq/kq verapamil, 10 mq/kq nifedipin və 20 mq/kq dozalarda diltiazemin 21 günlük dişi siçovullara təyini yumurtalıqın struktur-funksional elementlərinin kəmiyyət tərkibini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.

2. Əldə olunan dəlillər göstərir ki, hamiləlikdən 21 gün əvvəl və bütün hamiləlik müddəti dövründə təyin edilən 5 mq/kq dozada verapamil, nifedipin və diltiazemin dişi və erkək cinsli ağ siçovulların cinsi aktivliyini və motivasiyasını aktivləşdirir. Lakin 25 mq/kq verapamil, 10 mq/kq nifedipin və 20 mq/kq dozada diltiazemin dişi və erkək siçovullara uzunmüddətli təyini hər iki cinsdən olan ağ siçovulların cinsi aktivliyini süstləşdirir, döllənmə və hamiləlik indeksini azaldır.

3. Məlum olmuşdur ki, hamiləlikdən 21 gün əvvəl və bütün hamiləlik dövründə təyin edilən 5 mq/kq dozada verapamil hamilə dişilərin bədən çəkisini azaldır. Həmin dozada nifedipin və diltiazem isə bədən çəkisinə az əhəmiyyətli təsir göstərir. Hamiləlikdən 21 gün əvvəl və bütün hamiləlik dövründə dişi siçovullara təyin edilən 5 mq/kq dozada verapamil, nifedipin və diltiazemin dişi siçovullara təyini hamiləliyin gedişinə təsir göstərmir,

davamətmə müddətini uzadır. Hamiləlik zamanı 25 mq/kq verapamil, 10 mq/kq nifedipin və 20 mq/kq dozada diltiazemin təyini ağ siçovulların bədən çəkilibərini, həmçinin balaların sayını və bədən çəkisini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır, teratogen təsir göstərmir, anatomik qüsurlar və anomaliyalar yaratmır. 1 həftəlik postnatal inkişaf dövrü ərzində balaların sağ qalması 100 % təşkil edir.

4. Müəyyənləşdirilmişdir ki, hamiləlikdən 21 gün əvvəl və bütün hamiləlik dövründə 5 mq/kq dozada verapamil, nifedipin və diltiazemin diş siçovullara təyini yeni törənən nəsildə diş yerlərinin yarılmasını gecikdirir. 5 mq/kq dozada nifedipin digər inkişaf parametrlərinə təsir göstərmir. Bütün hamiləlik dövründə təyin edilən 25 mq/kq dozada verapamil balaların fiziki inkişafdan qalmasına zəmin yaradır. 10 mq/kq dozada nifedipin fonunda doğulan balalarda diş yerlərinin yarılması və gözlərin açılması istisna olmaqla digər inkişaf parametrlərinin formalaşması müddətinə təsir etmir.

5. Tədqiqatın yekunlarına görə hamiləlik zamanı verapamil, nifedipin və diltiazemin təyini yeni törənən balalarda hərəkəti sensor-reflekslərin formalaşma sürətinə təsir göstərir. Belə ki, 25 mq/kq dozada verapamil, 10 mq/kq dozada nifedipin və 20 mq/kq dozada diltiazem balalarda əzələ gücü refleksinin formalaşmasını ləngidir. Südəmə dövrədə 5 mq/kq dozada verapamil, nifedipin və diltiazemin təsirinə məruz qalmış balaların hərəkəti aktivliyi artır. Ana bətnində və neonatal dövrün 1 aylığına qədər 25 mq/kq dozada verapamil, 10 mq/kq dozada nifedipin və 20 mq/kq dozada diltiazem balaların davranış parametrlərini süstləşdirir.

6. Aparılan eksperimentlər göstərir ki, 5 mq/kq dozada verapamil, nifedipin və diltiazem təyin edilmiş erkək cinsli ağ siçovullarla eyni qəfəsə salınmış diş cinsli ağ siçovullarda hamiləliyin gedişinə və davamətmə müddətinə, hamilə dişilərin bədən çəkisinə, törənən nəslin sayına və çəkisinə, balaların fiziki inkişaf parametrlərinə, hərəkəti-sensor reflekslərin formalaşma sürətinə və davranış parametrlərinə təsir göstərmir.

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

Tədqiqatlarımızın nəticələri hamiləlik zamanı hestozların farmakoterapiyasında yeni istiqamətin, strategiya və taktikanın işlənilib hazırlanmasında, həmçinin kalsium antaqonistlərinin müxtəlif kimyəvi qruplardan olan nümayəndələri sırasında, bunlardan əsasən nifedipinin reproduktiv funksiya və döl üçün daha təhlükəsiz dərman olması, eləcə də

verapamilin istifadəsinin məhdudlaşdırılması aspektindən nəzərə alınə bilər.

Dissertasiyanın mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Kalsium antaqonistlərinin reproduktiv funksiyaya təsirinin bəzi aspektləri // Sağlamlıq. Bakı, 2013, №5, s. 17- 22 (həmmüəllif: Qəniyev M.M., Qarayeva K.Q.)

2. Влияние длительного приема антагонистов кальция на уровень лютеинизирующего гормона и эстрадиола в крови крыс // Казанский Медицинский Журнал. Казань, 2014, т. 95, №3, с. 389-392 (соавт.: Гараева К.Г.)

3. Kalsium antaqonistlərinin uzunmüddətli qəbulu fonunda ağ siçovulların yumurtalıqlarında törənən histomorfoloji dəyişikliklər // Azərbaycan Tibb Jurnalı. Bakı, 2014, № 2, s. 54-59

4. Изучение влияния антагонистов кальция на репродуктивную способность белых крыс / European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences, 1st International scientific conference 17th February. Austria, Vienna, 2014, с. 119-123

5.Kalsium antaqonistlərinin yüksək dozaları fonunda yumurtalığın struktur-funksional elementlərinin kəmiyyət tərkibində və estradiol səviyyəsində baş verən dəyişikliklər // AMEA, Məruzələr. Bakı, 2014, cild 70, № 2, s. 40-45 ((həmmüəllif: Məmmədov Y.C.)

6. Изучение репродуктивной токсичности антагонистов кальция из разных химических групп у белых крыс /Сборник статей по материалам XXXII международной научно-практической конференции. Современная медицина: Актуальные вопросы. Новосибирск, 2014, № 6 (32), с. 91-95

7. Kalsium antaqonistlərinin uazunmüddətli qəbulunun hamiləliyin gedişi və prenatal inkişafa təsirinin müqayisəli tədqiqi // AMEA-nın Xəbərləri, Biologiya və Tibb Elmləri. Bakı, cild 69, № 1, 2014, s. 122-127

8. Влияние длительного применения антагонистов кальция на физическое развитие потомства у белых крыс / Сборник статей по материалам XXVIII международной заочной научно – практической конференции, Научная дискуссия: Вопросы медицины. Москва, 2014, № 7-8 (32), с. 101-105.

9. Physische Entwicklung der Nachkommenschaft affizierenden der Kalziumsantagonisten in die Antenatalperiode // European Applied Sciences. Germany, Stuttgart, 2015, №4, P. 24-27.

10. Kalsium antaqaonistlərinin müxtəlif kimyəvi qruplardan olan nümayəndələrinin uzunmüddətli qəbulu fonunda törənən nəslin mümkün inkişaf qüsurları./ Azərbaycan Tibb Universitetinin professor-müəllim heyətinin 2014-cü ilə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransı. Bakı, 2015, s. 177

АФАК УЛДУЗ кызы КЯЗИМОВА

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

РЕЗЮМЕ

Животные проходили 21-дневный карантин, которые были разделены на 1 контрольную и 6 подопытных групп. Животным 1-й контрольной группы ежедневно вводили 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Животным 2-й и 3-й подопытной групп ежедневно вводили верапамил (izoptin ,Abbott Italy), соответственно, в дозе 5мг/кг и 25 мг/кг, животным 4-й и 5-й подопытных группы вводили нифедипин (Farmodipin ,“Farmak” Украйна), соответственно, в дозе 5 мг/кг, 10мг/кг, животным 6-й и 7-й подопытных групп ежедневно вводили дилтиазем (Diltiazem-L, MNIS- İstanbul), соответственно, в дозе 5 мг/кг и 20 мг/кг. По результатам полученных данных у исследуемых животных 2-й группы уровень эстрадиола уменьшился на 31,6% в сравнении с показателями животных контрольной группы. В 4-й группе подопытных животных этот показатель уменьшился на 3,9% ($P_1 > 0,05$), а в сравнении с показателями животных 2-й группы был выше на 40,4%. Что касается показателей животных 6-й опытной группы, они уменьшались на 29,3% ($P_1 < 0,001$) по сравнению контрольными крысами. Показатели самок 6-й подопытной группы отличаются на 3,3% от показателей самок 2-й группы ($P_2 > 0,05$). Самое незначительное уменьшение уровня эстрадиола наблюдалось у самок 4-й подопытной группы ($P_1 > 0,05$). В яичниках самок, получавших антагонистов кальция в 5 мг/кг дозах, значительных изменений не было. На фоне 25 мг/кг дозах верапамила и в дозе 20 мг/кг дилтиазема отмечалось значительное уменьшение в числе антральных и

преантральных фолликул по сравнению контрольной группой. Существенное изменение не отмечалось в группе у животных получавшие нифедипин в дозе 10 мг/кг. Ежедневное употребление АК в терапевтических дозах не влияло негативно на репродуктивную способность и половую активность белых крыс. Длительное применение АК не действует тератогенно на плода, удлиняет продолжительность беременности, в группе который вводили верапамил и дилтиазема изменяется вес беременных самок и вес самок после родов, в том числе уменьшается вес и количество плода. В группе нифедипина не было выявлено существенных изменений в сравнение с контрольной группой.

В результате проведенных анализов по каждой исследовательскими группами выяснилось, что у новорожденных, родившихся от самок получавшие верапамил в дозе 5 мг/кг зарегистрировался отлипание ушных раковин на 10,3% позже, чем у крысят контрольной группы. Статистическая достоверность отмеченного изменения было подтверждено ($p < 0,05$). В группе крысят верапамила было отмечено не достоверное снижение в темпе появления шерстного покрова и отмеченное снижение составило 4,2% ($p > 0,05$) по отношению контрольной группе. У крысят родившихся от самок получавшие верапамил в дозе 5 мг/кг прорезывание резцов достоверно задерживается на 6,9 % по сравнению контрольной группой ($p < 0,05$). Открытие глаз у крысят подвергавших в антенатальном периоде воздействию верапамила в дозе 5 мг/кг задерживалось на 5,8 % по сравнению крысятами из контрольной группы и статистическая достоверность получило свою подтверждения ($p < 0,05$). Масса тела у новорожденных из группы нифедипина сразу после родов, достоверно отличалось от группы контроля ($p < 0,05$). Изменения динамики массы тела потомство, родившихся от самок, проходящие лечебный курс на фоне дилтиазема в дозе 5 мг/кг были получены аналогичные результаты. В скорости формирования двигательного рефлексов кроме рефлексов мышечных сил, не было выявлено значительных изменений. Антагонисты кальция действовали на поведенческих параметров потомков двух сторонно. При фоне малых на поведенческих параметров было выявлено активирование, а при фоне больших дозах угнетение на поведенческих параметров потомков.

AFAG ULDUS KAZIMOVA

COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL STUDY INFLUENCE OF CALCIUM ANTAGONISTS ON REPRODUCTIVE FUNCTION

SUMMARY

Animals were divided into one control group and six test groups. The animals of the 1st control group were injected daily with 0.2 ml 0,9% NaCl solution. The animals of the 2nd and 3rd experimental groups verapamil was administered daily (izoptin, AbbottItaly), respectively, at a dose of 5 mg / kg and 25 mg / kg, animals 4th and 5th experimental group was administered nifedipine (Farmodipin, "Farmak" Ukrayna), respectively, at a dose of 5 mg / kg, 10 mg / kg, animals 6th and 7th experimental groups were administered daily diltiazem (Diltizem-L, MNIS- Istanbul), respectively, at a dose of 5 mg / kg and 20 mg / kg. In test animals in group 2 estradiol levels decreased by 31.6% in comparison with the control group of animals. In the 4th group of experimental animals, this figure decreased by 3,9% ($P > 0.05$), as compared with the figures of animals in group 2 was higher by 40.4%. With regard to indicators of animals 6th experimental group, they were reduced to 29,3% ($P < 0.001$) compared to control rats. The slightest decrease in estradiol level was observed in female 4th test group ($P > 0.05$). in animals treated with ovarian calcium antagonists at low doses was not significant change, but on a background of 25 mg / kg and doses of verapamil at 20 mg / kg of diltiazem was a significant reduction in the number of antral follicles and preantralnyh versus the control group. No significant change was noted in the group of animals treated with nifedipine 10 mg / kg. Daily use of AA in therapeutic doses does not negatively affect the reproductive ability and sexual activity of white rats. Prolonged use of AK is not valid teratogenic spawn, extend the duration of the pregnancy, in the group that was administered verapamil and diltiazem weight changes of pregnant females and females after giving birth weight, including the weight is reduced and the amount of fruit. In the group of rats was observed verapamil reduce the rate of physical development in relation the control group. The rate of formation of motor reflexes besides muscle strength showed no significant changes. In the background on small behavioral parameters were identified aktivirovaniye, and at high doses, the background of inhibition on

behavioral parameters descendants. In the nifedipine group showed no significant change in control group comparisons.

QISALDILMIŞ SÖZLƏR

KA- kalsium antaqonistləri

AH-arterial hipertenziya

AT-arterial təzyiq

DA- dofamin

NE- norepinefrin

QnRH- qonadotroprelizinq hormonu

LH- lüteinləşdirici hormon

PAKK-potensialdan asılı kalsium kanalları

ÜST- Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı

ÜDX-ürək-damar xəstəlikləri

DM- dərman maddələri

İFA-immunoferment analizi

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 676. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АФАК УЛДУЗ КЫЗЫ КЯЗИМОВА

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ
КАЛЬЦИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ**

3209.01 – “Фармакология, клиническая фармакология”

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2016