

QAN PLAZMASINDA LÜTEİNLƏŞDİRİCİ HORMONUN QATILIĞINA KALSİUM ANTAQONİSTLƏRİNİN TƏSİRİ

Kazımova A.U., Poluxova Ş.M., Şadlinski E.A., Məcidova Ü.M., Abdullayeva R.M.

Azərbaycan Tibb Universiteti. Farmakologiya kafedrası. Bakı. Azərbaycan

*Əlaqə üçün məlumatlar: AZ 1134, Bakı şəhəri, Rş Tağıyev küç.59 . Elektron poçt:
afaq_kazimova@list.ru

Tədqiqatın məqsədi kalsium antaqonistlərinin uzunmüddətli qəbulu fonunda qanda lüteinləşdirici hormonu səviyyəsində baş verən dəyişiklikləri öyrənməkdən ibarət olmuşdur.

Tədqiqat hər cinsi yetişkənliyə çatmış 180-230 qram çəkili 82 baş dişi ağ siçovullar üzərində aparılmışdır. Eksperimentdə heyvanlara kalsium antaqonistlərinin müvafiq nümayəndələri: verapamil 5, 25mq/kq ("İzoptin" Abbot Laboratories S.A., İtaliya), nifedipin 5, 10 mq/kq ("Farmadipin" Farmak Ukrayna), diltiazem 5, 20 mq/kq ("Diltizem -L", MNİS- İstanbul) istifadə edilmişdir. Qan plazmasında lüteinləşdirici hormon qatılığı immunoferment analiz metodu ilə "BioScreen MS-500" aparatında təyin edilmişdir. Bu məqsədlə qan efir narkozu verilmiş təcrübə heyvanlarının ürəyindən götürülmüşdür. Lüteinləşdirici hormonun qandakı qatılığını təyin etmək üçün "Elisa kit LH" reaktiv dəstindən istifadə edilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, dişi siçovulların qanında lüteinləşdirici hormonun qatılığı dozadan asılı olaraq dəyişir. 25 mq/kq dozada verapamil və 20 mq/kq dozada diltiazem inyeksiya edilmiş heyvanların qan plazmasında lüteinləşdirici hormonun qatılığı kəskin azalmışdır. 10 mq/kq dozada nifedipinin inyeksiya edilmiş heyvanların qan plazmasında lüteinləşdirici hormonun qatılığı, verapamilin

5 mq/kq və diltiazemin 5 mq/kq dozaları inyeksiya edilmiş heyvanların qan plazmasında müvafiq hormon qatılığı ilə müqayisədə daha az enmişdir.

Reproduktiv yaşda KA-nın istifadəsinin zəruri olduğu bir sıra patologiyaların farmakoterapiyasında müvafiq dərman qrupunun digər nümayəndələri ilə müqayisədə nifedipinin 5 mq/kq və 10 mq/kq dozalarının istifadəsi daha məqsədə uyğun olduğunu söyləmək olar.

Açar sözlər: Kalsium antaqonistləri, estradiol, reproduktiv funksiya

qruplara bölünmüşdür:

I. Nəzarət qrupu-NaCl-in 0,9%-li izotonik məhlulu 10 ağ dişi siçovul

II. Tədqiqat verapamil (5 mq/kq) qrupu – 12 ağ dişi siçovul

III. Tədqiqat nifedipin (5 mq/kq) qrupu – 12 ağ dişi siçovul

IV. Tədqiqat diltiazem (5 mq/kq) qrupu – 12 ağ dişi siçovul

V. Tədqiqat verapamil (25 mq/kq) qrupu – 12 ağ dişi siçovul

VI. Tədqiqat nifedipin (10 mq/kq) qrupu – 12 ağ dişi siçovul

VII. Tədqiqat diltiazem (20mq/kq) qrupu – 12 ağ dişi siçovul

Eyni saxlanma və qidalanma şəraitində bəslənən heyvanlara edilən müdaxilələr etik və sanitar qaydalara müvafiq olaraq aparılmışdır. Təcrübədə istifadə edilən heyvanların sayı statistik etibarlı nəticələrin alınmasına kifayət edəcək sayda - minimal götürülmüşdür. Tədqiqatlarda kalsium antaqonistlərinin aşağıda adı sadalanan müxtəlif kimyəvi qruplarından olan klassik nüma-yəndələrindən istifadə edilmişdir: fenilal-kilamin törəməsi – verapamil 5, 25mq/kq (“İzoptin” Abbot Laboratories S.A., İtaliya), 1,4 dihidropiridin törəməsi-nifedipin 5, 10 mq/kq (“Farmadipin” Farmak Ukrayna), bezodiazepin törəməsi - diltiazem 5, 20 mq/kq (“Diltizem –L”, MNİS- İstanbul). Bütün tədqiqat preparatları steril qaydalara əməl edərək heyvanların qarın boşluğuna yeridilmişdir.

Eksperimental tədqiqat zamanı dərman maddələrinin dozaları əldə edilən ədəbiyyatlara əsasən götürülmüş [6] və günlük bioloji ritmləri nəzərə alaraq günün səhər saatlarında həyata keçirilmişdir. Qan plazmasında lüteinləşdirici hormonun qatılığı immunoferment analiz metodu ilə “BioScreen MS-500” aparatında təyin edilmişdir. Bu məqsədlə qan efir narkozu verilmiş təcrübə heyvanlarının ürəyindən götürülmüşdür. Lüteinləşdirici hormonun qandakı qatılığını təyin

etmək “Elisa kit LH” reaktiv dəstindən istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın əvvəlində təsadüfi hamiləliyin qarşısını almaq üçün heyvanlar 21 günlük (3 estral tsikl) karantin keçmiş dişi siçovullardan qəbul edilmiş qaydaya əsasən iki həftə ərzində uşaqlıq yolundan götürülən yaxma ilə estral tsikli yoxlanılmış və tsikl pozulması olan heyvanlar təcrübədən təcrid edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinin statistik analizi zamanı kəmiyyət göstəricilərinin işlənilməsində qeyri-parametrik üsullar olan işarələr üsulu, Uilkoksonun ranq üsulu və U (Uilkokson-Manna-Uitni) meyarı tətbiq edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Məlum olduğu kimi, məməlilərin reproduksiya prosesində endokrin və sinir sistemi özünəməxsus rol oynayır ki, bu iki sistem arasındakı incə və mürəkkəb qarşılıqlı əlaqə yeni nəslin törənməsinin əsasında durur.

Odur ki, qarşıya qoyulan məqsədə müvafiq olaraq tədqiq etdiyimiz dərman maddələrinin dişi siçovulların reproduksiya prosesinin fudamental hormonlarından olan LH-in qanın plazmasındakı qatılığına təsirini dozadan asılı olaraq müqayisəli şəkildə araşdıraraq aşağıdakı nəticələri aldıq (cədvəl 1).

Nəticələrə nəzər saldıqda ədəbiyyat mənbələrində rast gəlinən nəticələrə oxşar faktlara rast gəlmək mümkündür. Aparılmış bəzi tədqiqatlar nəticəsində KA-nın erkəklərdə testesteron hormonunun qan plazmasındakı qatılığını dozadan asılı olaraq endirdiyi aşkar edilmişdir [7].

İFA üsulu ilə aparılan tədqiqatın nəticələrindən məlum olmuşdur ki, LH qatılığı dozadan asılı olaraq dəyişmişdir. Belə ki, verapamilin 5 mq/kq dozası ilə 21 günlük müalicə kursu alan tədqiqat dişilərinin qanının plazmasındakı LH-in qatılığı nəzarət qrupu heyvanları ilə müqayisədə 16,3% azalmışdır. Nifedipinin 5 mq/kq dozasının uzunmüddətli

Cədvəl 1.

5 mq/kq dozada verapamilin, 5 mq/kq dozada nifedipinin, 5 mq/kq dozada diltiazemin təyini fonunda dişi siçovulların qan plazmasında LH qatılığı

Qruplar	LH, Me/l
Nəzarət (n=10)	0,84±0,03
Verapamil 5 mq/kq (n=12)	0,70±0,02 *
Nifedipin 5 mq/kq (n=12)	0,80±0,03 ^^
Diltiazem 5 mq/kq (n=12)	0,71±0,02 *

Qeyd: Statistik dürlütlük Uilkokson- Mann-Uitni:

1. Nəzarət NaCl-un izotonik məhlulu vurulmuş heyvanlar qrupu;
2. Nəzarət qrupu ilə müqayisə: * - $p < 0,001$;
3. Verapamil qrupu ilə müqayisə: ^^ $p < 0,001$; ^ $p < 0,05$;

qəbulu tədqiqat dişilərində LH-in qatılığının nəzarət qrupuna dişiləri ilə münasibətdə 4,6% azalmasına səbəb olmuşdur. Diltiazemin 5 mq/kq dozası inyeksiya edilmiş heyvanların qanında LH qatılığının kontrol qrupa nisbətən azalması müşahidə edilmiş və müvafiq azalma 15,5% təşkil etmişdir. Göstəricilərdən məlum olur ki, verapamil (5 mq/kq) təyin edilmiş heyvanlarda LH-in qatılığı 0,70±0,02 ME/l təşkil edərək diltiazem (5 mq/kq) alan dişilərin göstəriciləri ilə demək olar ki, fərq etməmişdir. Nifedipinin 5 mq/kq dozası fonunda qanın plazmasındakı LH-in qatılığı nəzarət qrupu heyvanları ilə müqayisədə statistik dürlütlük göstərməyərək ($p > 0,05$), verapamil (5 mq/kq) təyin edilmiş dişilərlə müqayisədə 13,9% daha az endirmişdir. Verapamil inyeksiya edilən dişilərlə (0,70±0,02) diltiazem təyin edilmiş dişilərin hormon səviyyəsi göstəriciləri arasında əhəmiyyətli fərq qeydə alınmamışdır. KA-nın uzunmüddətli qəbulunun eksperimental heyvanlarının qan plazmasındakı LH qatılığına təsirinə gəldikdə məlum olur ki, müvafiq tədqiqat preparatlarının dozalarının artırılması müvafiq hormon qatılığını kontrol qrupla müqayisədə dozadan asılı olaraq dəyişmiş olur (Cədvəl 2).

Tədqiqatın nəticələrinə görə verapamil dozasının 5 mq/kq-dan 25 mq/kq -a qədər artırılması tədqiqat dişilərinin qanında LH

səviyyəsini kontrol qrupla müqayisədə 2 dəfə endirərək, bu fərq 50% ($p < 0,001$) təşkil etmişdir. Diltiazemin isə 5 mq/kq-dan 20 mq/kq dozasına qədər artırılması fonunda aparılan uzunmüddətli müalicə kursu sonunda müvafiq hormon qatılığı kontrol qrupla müqayisədə 15,5%-dən 40,7% -ə qədər ($p < 0,001$) enmişdir. Bununla belə verapamilin 25 mq/kq dozası yeridilmiş dişilərin qan plazmasında LH-in eniş səviyyəsi ilə müqayisə etdikdə məlum olur ki, diltiazem müvafiq hormon qatılığını 18,5% ($p < 0,001$) daha az endirmişdir (diaqram).

Nifedipinin 10 mq/kq dozasının uzunmüddətli inyeksiyası LH-un qan plazmasındakı qatılığını 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 yeridilməsi, müvafiq hormon səviyyəsini 25 mq/kq verapamilə fərqli olaraq 69,7% daha az endirmişdir. Nəticələrdən məlum olur ki, 25 mq/kq dozada verapamil və 20 mq/kq diltiazemin uzunmüddətli inyeksiyası LH-in qan plazmasındakı səviyyəsini 10 mq/kq nifedipinə nisbətən daha nəzərəcarpacaq dərəcədə dəyişdirmiş olur. Belə ki, nifedipinin 10 mq/kq dozası 25 mq/kq verapamil və 20 mq/kq

nifedipin 5 mq/kq ($0,80 \pm 0,03$) > nifedipin 10 mq/kq ($0,71 \pm 0,03$) > diltiazem 5 mq/kq ($0,71 \pm 0,02$) > verapamil 5 mq/kq ($0,70 \pm 0,02$) > diltiazem 20 mq/kq ($0,50 \pm 0,01$) > verapamil 25 mq/kq ($0,42 \pm 0,02$). Buradan belə nəticəyə gəlmək olar ki, nifedipinin 10 mq/kq dozası fonunda müvafiq hormon səviyyəsini endirməsi potensialı digər qrup KA-i ilə müqayisədə daha azdır.

Yekun. Beləliklə, tədqiqatın nəticələrinə əsaslanaraq reproduktiv yaşda KA-nın istifadəsinin zəruri olduğu bir sıra patolojiyaların farmakoterapiyasında müvafiq dərman qrupunun digər nümayəndələri ilə müqayisədə nifedipinin 5 mq/kq və 10 mq/kq dozalarının istifadəsi daha məqsədə uyğun olduğunu söyləmək olar.

Maliyyə mənbəyi: Yoxdur

Maraqların toqquşması: Yoxdur.

Ədəbiyyat siyahısı.

1. *Godfraind T.* Calcium Channel Blockers in Cardiovascular Pharmacotherapy // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, - 2014, <https://doi.org/10.1177/1074248414530508>

2. *Armant D.R.* Intracellular Ca^{2+} signaling and preimplantation development. // *Adv. Exp. Med. Biol.* -843, - p. 151-171.

3. *Correia J., Michelangeli F., Publicover S.* Regulation and roles of Ca^{2+} stores in human sperm. // *Reproduction* 150, - R65-76.

4. *Gorczyńska-Fjälling E.* The role of calcium in signal transduction processes in Sertoli cells // *Reproductive Biology*. 4(3), - p. 219-41

5. *Williams C.S.* Smith Calcium Dependence of Spontaneous Neurotransmitter Release // *J Neurosci Res.* -2018. 96(3), - p. 335-347.

6. *Асметов В.Я., Ганиев М.М.* Антагонисты кальция как перспективные психотропные препараты // *Астраханский мир науки*, -2010. №5, - с. 11-16

7. *Lee J. H., Ahn H. J., Lee S.* Effects of L- and T-type Ca^{2+} channel blockers on spermatogenesis and steroidogenesis in the prepubertal mouse testis // *J Assist Reprod Genet.* - 2011. 8(1), - p. 23-30.

8. *Adefule A.* Toxicity effects of amlodipine on the testis histology in adult Wistar rats / A.Adefule, O.Adesanya, H.Akpan [et al.] // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, - 2012. 2(3), - p. 36-40

9. *Dan Nayot S., Shani K., Robert F.* Casper nimodipine, a calcium channel blocker, delayed spontaneous LH surge in women with regular menstrual cycles: a prospective pilot study // *Reprod Endocrinol Biol*, -2013. 11, - p. 7-13