

KALSİUM ANTAQONİSTLƏRİNİN QANIN PLAZMASINDA ESTRADIOLUN QATILIGINA TƏSİRİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ

Kazımova A.U.*, Hüseynova G.A., Poluxova Ş.M., Məcidova Ü.M., Abdullayeva R.M.

Azərbaycan Tibb Universiteti, Farmakologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Təqdim edilmiş məqalədə kalsium antaqonistlərinin uzunmüddətli qəbulunun qanda estradiolun qatılığına təsiri öyrənilmişdir. Tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində laboratoriya şəraitində yetişdirilmiş, çəkisi 180-230 qram olan, cinsi yetkinliyə çatmış 82 baş dişi ağ siçovul üzərində aparılıb. Tədqiqat zamanı Verapamil 5, 25 mq/kq (Isoptin, Abbot Laboratories S.A., İtaliya), nifedipin 5, 10 mq/kq (Farmadipin, Farmak Ukrayna), diltiazem 5, 20 mq/kq (Diltizem-L, MNIS-İstanbul) istifadə edilmişdir. Qan plazmasında estradiolun qatılığı BioScreen MS-500 cihazından istifadə edərək immunoferment müayinəsi üsulu ilə müəyyən edilmişdir. Efir anesteziyası altında eksperimental heyvanların ürəyindən qan götürülmüşdür. Qanda estradiol hormonunun qatılığını təyin etmək üçün "Eliza Kit Estradiol" reagentləri dəsti istifadə edilmişdir. Nifedipin 5 mq/kq ilə xroniki müalicə alan dişilərdə estradiol səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə 3,9% aşağı, verapamil qrupu (5 mq/kq) ilə müqayisədə 40,4% yüksək olmuşdur. Diltiazemin 5 mq/kq dozada uzunmüddətli qəbulu fonunda estradiolun qatılığı 3,3% ($p>0,05$) fərqləndiyi qeyd alınmışdır. Dozaların müvafiq artması ilə estradiolun qatılığı nifedipin 10 mq/kq ($65,0\pm 2,4$) > diltiazem 20 mq/kq ($39,3\pm 0,7$) > verapamil 25 mq/kq ($34,3\pm 0,7$) ardıcılığı ilə dəyişmişdir.

Açar sözlər: kalsium antaqonistləri, hamiləlik, estradiol, reproduktiv funksiya.

Giriş. Kalsium antaqonistləri (KA) ürəyin yığılma qabiliyyətini, yığılmaların sayını, ürəyin keçiriciliyini azaltması, kardiomyositlərdə transmembranal kalsium ionu keçiriciliyini sütləşdirməklə kalsiumdan asılı ATF-in parçalanmasını ləngitmək və enerjinin daha qənaətlə sərfini təmin etməklə miokardın oksigenə olan tələbatını azaldır, onun hipoksiyaya qarşı tolerantlığını artırır və nəticə etibarlı ilə antianginal təsir göstərir [1]. KA etiologiyasından asılı olmayaraq, hipertoniya xəstəliyinin bütün formalarında KA-da istifadə elmi olaraq əsaslandırılmışdır [2]. 1998-ci il statistik məlumatlara əsasən ABŞ-da AH-ı xəstələrin 38%-i KA ilə müalicə olunmuşlar və onların bu mövqeyi XXI əsrdə də dəyişməmişdir [3]. Ca^{2+} ionları insan və heyvan orqanizmində müxtəlif tip somatik, cinsi və embrional hüceyrələrinin metabolik aktivliyində, differensiasiyasında, hüceyrə tsiklinin əsas tənzimləyici funksiyalarının yerinə yetirilməsində vacib rol oynayır və ikincili vasitəçi kimi praktiki olaraq bütün hüceyrədaxili proseslərdə iştirak edir [4]. Kalsium ionları müxtəlif növ canlılarda endokrin vəzi hormonlarının reproduksiya orqanlarına göstərdiyi təsirdə vasitəçi rolunu oynayırlar [5]. Həmçinin, Ca^{2+} ionlarının hüceyrədaxili homeostazını saxlamaq üçün müvafiq ionların hüceyrədaxilinə və hüceyrəxaricinə axını sərt şəkildə tənzim olunmalıdır. Belə ki, hüceyrə membranı vasitəsilə Ca^{2+} ionlarının nəql olunmasında baş verən dəyişiklik cinsi hüceyrələrin formalaşmasına və steroidogeneza güclü təsir göstərə bilər [6]. Yumurtalıqda L-tip kalsium kanallarının olması artıq sübuta yetir-

ilmişdir [7]. Alimlər müəyyən etmişlər ki, yetişməmiş ovositlərdə funksional aktiv PAKK-dan T-tip kalsium kanallarının mövcuddur və potensialdan asılı T və L-tip kalsium kanallarının fizioloji olaraq cinsi hüceyrələrin, ovositlərin yetişməsində mühüm rol oynayır [8].

Tədqiqatın məqsədi. Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq KA-nın uzunmüddətli qəbulu fonunda estradiolun sintezinə eləcə də, qandakı səviyyəsinə təsir potensialı daşdığı məntiqini ortaya qoyur ki, bu da müvafiq tədqiqatların aparılmasını zəruri edir.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində cinsi yetişkənliyə çatmış 180-230 qram çəkili laboratoriya şəraitində yetişdirilmiş 82 baş dişi ağ siçovullar üzərində aparılmışdır. Təsadüfi hamiləliyin qarşısını almaq məqsədilə təcrübə heyvanları eksperimentdən əvvəl 21 gün ərzində karantin dövrü keçmişlər. Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrindən asılı olaraq təcrübə heyvanları aşağıdakı fərqli qruplara bölünmüşdür:

I. Nəzarət qrupu – NaCl-un 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

*e-mail: afaq_kazimova@list.ru

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 nümayəndələrindən istifadə edilmişdir: fenilalkilamin törəməsi – verapamil 5, 25 mq/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 [9] və günlük bioloji ritmləri nəzərə alaraq günün səhər saatlarında həyata keçirilmişdir. Qan plazmasında estradiolun qatılığı immunoferment analiz metodu ilə “BioScreen MS-500” aparatında təyin edilmişdir.

Bu məqsədlə qan efir narkozu verilmiş təcrübə heyvanlarının ürəyindən götürülmüşdür. Estradiolun qandakı qatılığını təyin etmək “Elisa kit Estrdiol” 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-Mann-Uitni) meyarı tətbiq edilmişdir.

Nəticələr və müzakirə. 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 hormonları olan estradiolun qanın plazmasındakı qatılığına təsirini müqayisəli şəkildə araşdıraraq aşağıdakı nəticələri aldıq (cədv. 1).

Cədvəl 1

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

Qruplar	Estradiol, pq/ml
Nəzarət (n=10)	75,2±1,5
Verapamil 5 mq/kq (n=12)	51,4±1,1*
Nifedipin 5 mq/kq (n=12)	72,2±1,8^
Diltiazem 5 mq/kq (n=12)	53,1±0,9*

Qeyd: Statistik dürüstlük 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: ^ – $p < 0,001$; ^^ – $p < 0,05$.

İFA üsulu ilə aparılan tədqiqatın nəticələrindən məlum olmuşdur ki, verapamilin 5 mq/kq dozası fonunda 21 günlük müalicə kursu tədqiqat dişilərinin qan plazmasındakı estradiolun səviyyəsini nəzarət qrupu ilə müqayisədə 31,6% azaltmışdır. Diltiazemin 5 mq/kq dozada qəbulu zəmnində isə müvafiq tədqiqat dişilərinin qan 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 zəmnində dişilərin qanının plazmasındakı estradiolun qatılığı verapamil (5 mq/kq) qrupu dişilərinin qan plazmasındakı estradiolun qatılığı ilə 3,3% fərq edərək statistik etibarlılıq aspektindən əhəmiyyət kəsb etməmişdir ($p > 0,05$). Əldə olunan göstəricilərdən məlum olur ki, diltiazem (5 mq/kq) təyin edilmiş dişilərdə estradiolun səviyyəsi 51,4±1,1 pq/ml civarında olmuş və verapamil (5 mq/kq) yeridilən dişilərlə (53,1±0,9) müqayisədə cüzi fərq

etmişdir. Nifedipin (5 mq/kq) təyin edilən heyvanlarda estradiolun qatılığı 72,2±1,8 pq/ml təşkil edərək qanın plazmasındakı estradiolun qatılığı 75,2±1,5 pq/ml civarında dəyişən nəzarət qrupu dişiləri ilə müqayisədə statistik dürüstlük təşkil etməmişdir ($p1>0,05$). Nəticələrdən məlum olur ki, nifedipinin uzunmüddətli qəbulu estradiolun qatılığını verapamil və diltiazemə nisbətən 1,3 dəfə daha az endirmiş, verapamil və diltiazemin müvafiq hormon səviyyəsinə təsiri isə eynilik təşkil etmişdir. Ədəbiyyat mənbələrində alınan nəticələrə oxşar faktlara rast gəlmək mümkündür. Belə ki, Latif R. et al. (2012) öz tədqiqatlarının nəticəsi olaraq KA-nın erkəklərdə testesteron hormonunun qan plazmasındakı qatılığını dozadan asılı olaraq endirdiyini aşkar etmişdir [10]. Verapamilin dozasının 5 mq/kq dozadan 25 mq/kq-a qədər artırılması tədqiqat heyvanlarının qanının plazmasındakı estradiolun qatılığının nəzarət qrupu ilə müqayisədə 52,4%, demək olar ki, 2 dəfə azalmasına gətirib çıxarmışdır. Nifedipinin dozasının 10 mq/kq-a qədər artırılması estradiolun 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. Belə ki, müvafiq qrup dişilərdə estradiolun qanın plazmasındakı qatılığını nəzarət qrupu ilə müqayisədə 45,5% azaltdığı, lakin diltiazemin verapamilə nisbətən estradiolun qatılığını 14,6% daha az endirdiyi müşahidə edilmişdir. KA-nın dozalarının artırılması dişi siçovullarda müvafiq hormonların qatılığının dozadan asılı olaraq dəyişdiyini aşkara çıxarmışdır. 25 mq/kq dozada verapamil, 10 mq/kq nifedipinin və diltiazemin 20 mq/kq dozada estradiolun qatılığına təsir effekti, daha dəqiq desək olarsa hər üç dərman maddəsinin istifadə edilən yüksək dozalarının müqayisəli təhlili fonunda nəticələrin statistik dürüstlük baxımından əhəmiyyətli dərəcədə fərqlilik təşkil etdiyi aşkara çıxarılmışdır. Belə ki, nifedipinin 10 mq/kq dozasının uzunmüddətli təsiri fonunda estradiolun qatılığı verapamilin 25 mq/kq və diltiazemin 20 mq/kq dozasına nisbətən müvafiq olaraq 2 və 1,7 dəfə az endirmişdir (cəđ. 2).

Cədvəl 1

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

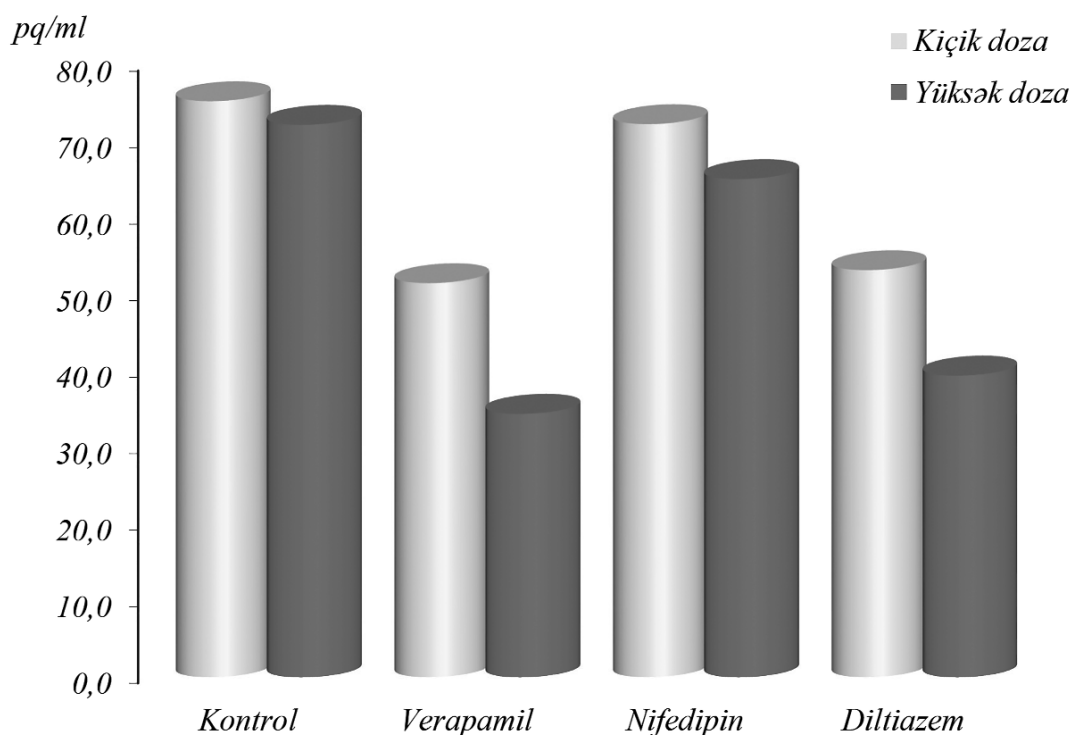
Qruplar	Estradiol, pq/ml
Kontrol (n=10)	72,1±1,6
Verapamil 25 mq/kq (n=12)	34,3±0,7*
Nifedipin 10 mq/kq (n=12)	65,0±2,4***^
Diltiazem 20 mq/kq (n=12)	39,3±0,7*^^

Qeyd: Statistik dürüstlük Uilkokson-Mann-Uitni:

1. kontrol NaCl-un izotonik məhlulu vurulmuş heyvanlar qrupu;
2. p1- Kontrol qrupla müqayisə: * – $p<0,001$; ** – $p<0,05$; *** – $p<0,005$;
3. p2- Verapamil qrupu ilə müqayisə: ^ – $p<0,001$; ^^ – $p<0,01$.

Tədqiqat preparatlarının dozasının artırılması estradiol qatılığını dozadan asılı olaraq azalmasını daha da dərinləşdirmişdir (Şəkil). Aparılan tədqiqat işində verapamil, diltiazem və nifedipinin uzunmüddətli qəbulu fonunda estradiolun qan plazmasındakı qatılığının dozadan asılılığını aşkara çıxarmaq məqsədilə korrelyasion analiz aparılmışdır. Hər üç tədqiqat preparatının dozasının artırılması zamanı şək. 1.-dən görüldüyü kimi qan plazmasındakı estradiol qatılığı ilə dər-

man maddəsinin dozası arasındakı əks əlaqə ortaya çıxır. Verapamil və diltiazemdən fərqli olaraq nifedipinin dozasının 10 mq/kq-a qədər artırılması artırılması fonunda estradiol qatılığında eniş daha zəif təzahür edir. Tədqiq edilən dərman maddələrinin dozası ilə hormon qatılığı arasında tərs mütanasibliyin olduğu qeydə alınmışdır. Həmçinin məlum olmuşdur ki, dozanın artırılması ilə tədqiq edilən hormon arasında xətti asılılıq mövcuddur.



Şək. Verapamil, nifedipin və diltiazemin qan plazmasında estradiol qatılığına təsiri.

Yekun. Tədqiq edilən farmakoloji vasitələrin bir qədər fərqli nəticələr nümayiş etdirməsi onların müxtəlif kimyəvi qruplara mənsub olmaları və farmakokinetik xüsusiyyətlərində mövcud olan müəyyən qədər fərqliliklə əlaqədar olmasını güman etmək olar. Müvafiq dərmanların 21 günlük müalicə kursu fonunda estradiolun qandakı səviyyəsinin enməsinə azalan sıra ilə düzsək belə bir ardıcılıq alınır: nifedipin 5 mq/kq ($72,2 \pm 1,8$) > nifedipin 10 mq/kq ($65,0 \pm 2,4$) > diltiazem 5 mq/kq ($53,1 \pm 0,9$) > verapamil 5 mq/kq ($51,4 \pm 1,1$) > diltiazem 20 mq/kq ($39,3 \pm 0,7$) > verapamil 25 mq/kq ($34,3 \pm 0,7$). Buradan belə nəticəyə gəlmək olar ki, nifedipinin

10 mq/kq dozası fonunda müvafiq hormon səviyyəsini endirməsi potensialı digər qrup KA – verapamil 5 mq/kq və diltiazemin 5 mq/kq dozaları fonunda hormon səviyyəsini endirmə potensialına nisbətən azdır. Yuxarıda sadalanan ədəbiyyat mənbələrinə istinadən müvafiq hormon qatılığının enməsinə məhz Ca^{2+} ionlarının KA tərəfindən hüceyrədaxili konsentrasiyasını azaltmaq hesabına baş verməsi hipotezini irəli sürməyə imkan verir. Bütün bunları nəzərə alaraq, tibbi praktikada KAnın reproduktiv yaşda istifadəsi zəruri olduğu hallarda nifedipinin qəbuluna daha çox üstünlük verilməsi məqsədəuyğundur.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Москва, 2008, 209 с.
2. Guerrero-García C., Rubio-Guerra A. Combination therapy in the treatment of hypertension // *Drugs Context*. 2018; 7; 12531. doi: 10.7573/dic.212531
3. Zhu J., Chen N., Zhou M. et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension // *Cochrane Library*; 2022; DOI: 10.1002/14651858.CD003654.
4. Lee B., Palermo G., Machaca C. Down regulation of store-operated Ca^{2+} entry during mammalian meiosis is required for the egg-to-embryo transition // *Cell Sci*, 2013, v. 126, p. 1672-1681
5. Martin-Romero F., Lopez-Guerrero A., Pascual-Caro C. The Interplay between Cytoskeleton and Calcium Dynamics // *Cytoskeleton*; 2017; DOI: 10.5772/66862
6. Lee B., Palermo G., Machaca C. Down regulation of store-operated Ca^{2+} entry during mammalian meiosis is required for the egg-to-embryo transition // *Cell Sci*, 2013, v. 126, p. 1672-1681
7. Gallo A., Russo G., Tosti E. T-Type Ca^{2+} Current Activity during Oocyte Growth and Maturation in the Ascidian *Styela plicata* // *PLoS One*, 2013, v. 8(1), p. 5460-5464
8. Homa S. Calcium and meiotic maturation of mammalian oocytes // *Mol. Reprod. Dev.*, 1995, v.40, p 122-134
9. Асметов В.Я. Блокаторы кальциевых каналов как корректоры побочных поведенческих эффектов галоперидола // *Астраханский мир науки*, 2010, №1 (5), с.5-10
10. Latif R., Lodhi G., Hameed W. Steroidogenesis in Amlodipine Besylate treated purified Leydig cells // *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, v. 258 (1), p. 26-31

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВЕРАПАМИЛА, НИФЕДИПИНА И ДИЛТИАЗЕМА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЭСТРАДИОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Казымова А.У., Гусейнова Г.А., Полухова Ш.М., Меджидова У.М., Абдуллаева Р.М.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра фармакологии, Баку, Азербайджан

В представленной статье изучено влияние длительного приема антагонистов кальция на концентрацию эстрадиола в крови. Исследования проводились на 82 самках белых крыс, выращенных в лабораторных условиях, массой 180-230 граммов, достигших половой зрелости в Научно-Исследовательском центре Азербайджанского Медицинского Университета. В исследование использовались Верапамил 5,25 мг/кг («Изоптин» Abbot Laboratories S.A., Италия), нифедипин 5, 10 мг/кг («Фармадипин» Фармак Украина), дилтиазем 5, 20 мг/кг («Дилтизем-Л», МНИС - Стамбул). Концентрацию эстрадиола в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на приборе «БиоСкрин МС-500». Кровь брали из сердца экспериментальных животных, находящихся под эфирным наркозом. Для определения концентрации гормона эстрадиола в крови использовали набор реагентов «Элиза кит Эстрадиол». Уровни эстрадиола были на 3,9% ниже и на 40,4% выше при приеме верапамила (5 мг/кг) по сравнению с самками контрольной группы, получавших длительное лечение нифедипином в дозе 5 мг/кг. При длительном приеме дилтиазема в дозе 5 мг/кг концентрация эстрадиола отличалась на 3,3% ($p>0,05$). При соответствующем увеличении доз нифедипин 10 мг/кг ($65,0\pm 2,4$) > дилтиазем 20 мг/кг ($39,3\pm 0,7$) > верапамил 25 мг/кг ($34,3\pm 0,7$) увеличивалась концентрация эстрадиола.

Ключевые слова: антагонисты кальция, беременность, эстрадиол, репродуктивная функция.

SUMMARY

STUDY OF THE EFFECT OF VERAPAMIL, NIFEDIPINE AND DILTIAZEM ON ESTRADIOL CONCENTRATIONS IN BLOOD PLASMA

Kazimova A.U., Guseynova G.A., Polukhova Sh.M., Majidova U.M., Abdullayeva R.M.

Azerbaijan Medical University, Department of Pharmacology, Baku, Azerbaijan

In presented article the effect of long-term intake of calcium antagonists on the concentration of estradiol in the blood was studied. The studies were carried out on 82 female white rats, grown in laboratory conditions, weighing 180-230 grams, which have reached puberty at the Scientific Research Center of the Azerbaijan Medical University. Verapamil 5, 25 mg/kg (Isoptin, Abbot Laboratories S.A., Italy), nifedipine 5, 10 mg/kg (Farmadipin, Farmak Ukraine), diltiazem 5, 20 mg/kg (Diltizem-L, MNIS-Istanbul) were used in the research. The concentration of estradiol in blood plasma was determined by enzyme immunoassay using the BioScreen MS-500 device. Blood was taken from the hearts of experimental animals under ether anesthesia. To determine the concentration of the hormone estradiol in the blood, a set of reagents "Eliza Kit Estradiol" was used. Estradiol levels were 3.9% lower and 40.4% higher with verapamil (5 mg/kg) compared with control females in females receiving long-term treatment with nifedipine at a dose of 5 mg/kg. With long-term use of diltiazem at a dose of 5 mg/kg, the concentration of estradiol differed by 3.3% ($p>0.05$). With a corresponding increase in doses, nifedipine 10 mg/kg (65.0 ± 2.4) > diltiazem 20 mg/kg (39.3 ± 0.7) > verapamil 25 mg/kg (34.3 ± 0.7) increased the concentration estradiol.

Keywords: calcium antagonists, pregnancy, estradiol, reproductive function.

Redaksiyaya daxil olub: 17.08.2023

Çapa tövsiyə olunub: 31.08.2023

Rəyçi: Dosent X.Aydınqızı