

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2024.3.024>**HESTASIYA DÖVRÜNDƏ KALSİUM ANTAQONİSTLƏRİNİN TƏSİRİNƏ MƏRUZ QALMIŞ DIŞI SIÇOVULLARIN YENİ TÖRƏNƏN NƏSLİNİN FİZİKİ İNKİŞAFI****A.U.Kazımova, Q.N.Qasımova, E.A.Şadlinski**
Azərbaycan Tibb Universitetinin Farmakologiya kafedrası, Bakı

Məqalədə ana bətnində kalsium antaqonistlərinin təsirinə məruz qalmış döllərdə dərmanların effektivliyini müəyyən etmək üçün aparılan tədqiqatın nəticələri təqdim edilib. Tədqiqata mayalanmadan 21 gün əvvəl, bütün hamiləlik dövründə və ana südü ilə bəslənmə dövründə KA qəbul edən diş siçovullardan doğulmuş 282 siçovul balası cəlb edilmişdir. Əldə edilən məlumatlar göstərir ki, hamiləlik dövründə KA qəbul edən dişlərdən doğulan siçovul balalarında kəsici dişlərin çıxma müddəti kontrol qrupu ilə müqayisədə gecikir. Həmçinin siçovul balalarında 5 mq/kg dozada verapamilə, 5 mq/kg dozada isə diltiazem fonunda gözlərin gec açıldığı müşahidə edilir, qulaq seyvanının açılması ləngiyir. Fiziki inkişafın digər parametrləri kontrol qrupun siçovul balaları ilə analogiya təşkil etmiş və statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilməmişdir. Fiziki inkişaf dövründə nifedipin qrupundan olan siçovul balalarında əhəmiyyətli dəyişikliklər aşkar edilməmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, hamiləlik və laktasiya dövründə istifadə edilən KA yeni doğulan nəslə bədən kütləsinin artım sürətinin azalmasına və fiziki inkişafda geriləmələrə səbəb olur. Ən az əhəmiyyətli dəyişikliklər nifedipinin fonunda müşahidə edilmişdir.

Açar sözlər: kalsium antaqonistləri, hamiləlik, əlavə təsirlər, yenidoğulmuşların fiziki inkişafı

Ключевые слова: антагонисты кальция, беременность, побочные действия, физическое развитие новорожденных

Key words: calcium antagonists, pregnancy, side effects, physical development of newborns

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА, САМОК КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**A.U.Кязимова, Г.Н.Касимова, Э.А.Шадлинский**
Кафедра фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета, Баку

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью определения эффективности лекарственных препаратов у плодов, подвергшихся воздействию антагонистов кальция в утробе матери. В исследование были включены 282 крысят, рожденных от самок, получавших антагонистов кальция за 21 день до оплодотворения, в течение всей беременности и в период грудного вскармливания. Полученные данные показывают, что период прорезывания резцов у крысят, рожденных от самок, получавших антагонистов кальция во время беременности, задерживается по сравнению с контрольной группой. Также верапамил и дилтиазем в дозе 5 мг/кг задерживали открытие глаз и слухового прохода у крысят. Другие параметры физического развития были аналогичны показателям крыс контрольной группы, статистически значимых различий не обнаружено. У крыс группы нифедипина существенных изменений в период физического развития не обнаружено. Установлено, что применение антагонистов кальция во время беременности и лактации вызывает снижение скорости роста массы тела и задержку физического развития у новорожденных поколений. Наименее значимые изменения наблюдались на фоне нифедипина.

Артериальная гипертензия у беременных женщин остается актуальной проблемой современной медицины [1, 2]. Лечение АГ в

гестационном периоде представляет достаточно сложной задачей, поскольку врач имеет дело одновременно с двумя пациен-

тами – матерью и плодом. Одновременно проблему осложняет и тот факт, что практически все лекарственные препараты, в том числе антигипертензивные препараты проникают через плаценту и несут потенциальный риск для плода [3, 4]. Выбор медикаментозной терапии затрудняет недостаток доказательных данных, так как в силу этических проблем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у беременных женщин проводятся редко. До сегодняшнего дня не выявлено наличия тератогенных эффектов у какого-либо из антигипертензивных медикаментов, однако сведения в литературе в этой области весьма скудны [5, 6].

Физиологические изменения при беременности приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамику лекарственных средств, что часто ведет к превышению доз медикаментов [7, 8].

Антагонисты кальция (АК) относятся к препаратам первого ряда для лечения артериальной гипертензии вне периода беременности и имеют ряд преимуществ перед антигипертензивными препаратами других групп. Они лучше переносятся, чем тиазидные диуретики и неселективные β -адреноблокаторы, метаболические нейтральны и при длительном применении в средних терапевтических дозах редко вызывают серьезные побочные эффекты [9, 10]. Преимущества перед другими антигипертензивными препаратами в сочетании с высокой эффективностью и благоприятным влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, доказанным в крупномасштабных многоцентровых исследованиях, обусловили использование АК при артериальной гипертензии во время беременности [11].

Литературные данные о влиянии АК на плод скудны и противоречивы. В большинстве случаев врожденных аномалий не обнаружено, но в немногих исследованиях при применении АК наблюдался повышенный риск мальформаций или тенденция к его повышению [12, 13].

Сведения о воздействии АК на физическое развитие потомства в научных источниках весьма скудно. Несмотря на применение АК в реальной медицинской

практике уже больше 30 лет, не до конца решенным остается и вопрос об их безопасности для плода.

Принимая во внимание все перечисленные, мы поставили перед собой цель, изучения физического развития в неонатальном периоде у потомства подвергавшихся воздействию АК из разных химических групп в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 282 крысят, родившихся от самок ранее отобранных по массе 180-230 г и получавших АК в течении 21 дней перед оплодотворением, во время всего срока беременности и в период грудного вскармливания. Предварительно, 40 взрослые самки были разделены одну контрольную и 3 исследовательскую группу по 10 самок в каждой группе. Животным 1-й контрольной группы ежедневно вводили 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Животным 2-й подопытной группы ежедневно вводили верапамил (izoptin, Abbott Italy), в дозе 5 мг/кг, самкам 3 подопытной группы вводили нифедипин (Farmodipin, "Farmak" Ukraina), в дозе 5 мг/кг, животным 4-й подопытной группы ежедневно вводили дилтиазем (Diltizem-L, MNIS- Istanbul), в дозе 5 мг/кг. Все исследуемые препараты вводили внутривентриально. Лечение продолжалось не менее 21 дня. Сразу после лечебного курса с целью спаривания в одну клетку были подсажены самки с интактными самцами в соотношении 2:1. Препараты вводилось самкам до конца беременности и в период лактации. С первых суток после родов были обследованы все родившихся крысята. Всех новорожденных разделили 1 контрольную и три исследовательскую группу, которые соответствовало самкам получавшие верапамил, нифедипин и дилтиазем. В первые сутки и еженедельно в течении 1 месяца у них определяли массу тела и проводили общие наблюдения за физическим развитием потомства, которое заключалось в ежедневной регистрации сроков появления первого шерстного покрова, отлипания ушей, открывание глаз, прорезывание резцов, открытие влагалища самок и опускание семенников самцов.

Статистический анализ показателей проводился непараметрическими методами знаков, ранговым методом Уилкоксона и был применен критерий U(Уилкоксона-Манна-Уитни). Для статистических исследований были использованы программы MS EXCELS- PLUS.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование проводилось за новорожденными в период грудного вскармли-

вания, то есть с 1-й по 30-й день после рождения. Отмеченные изменения физического развития потомства, рожденные от самок получавшие АК приведены в таблице 1. Полученные результаты показали, что не исключено воздействия верапамила, нифедипина и дилтиазема на физическое развитие потомство. Так как у крысят по всем исследовательским группам прорезывание резцов по отношению контрольными крысятами задерживается. За исключением крысят родившихся от самок, получавшие нифедипин, открывание глаз в других обеих группах опыта регистрировали позже сроков у крысят контрольной группы. У крысят родившихся от самок, получавшие верапамил темп срока отлипания ушных раковин немного падал по сравнению с контрольными крысятами. По всем исследовательским группам зарегистрировано повышения тенденции запаздывания сроков появления первого шерстного покрова. У крысят подвергавшихся воздействию АК в утробе матери, срок открытия влагалища у самок и опускание семенников у самцов соответствовало этим же показателям контрольной группы.

В результате проведенных анализов выяснилось, что у новорожденных родившихся от самок, получавшие верапамил зарегистрировался отлипания ушных раковин на 10,3% позже, чем у крысят контрольной группы. Статистическая достоверность отмеченного изменения было подтверждено

($p < 0,05$). В группе крысят, получавших верапамил было отмечено недостоверное снижения темпа появления шерстного покрова и отмеченное снижение составило 4,2% ($p > 0,05$) по отношению контрольной группы. У крысят, родившихся от самок, получавшие верапамил прорезывание резцов достоверно задерживается на 6,9 % по сравнению контрольной группой ($p < 0,05$). Открытие глаз у крысят подвергавшихся воздействию верапамила в антенатальном периоде задерживалось на 5,8 % по сравнению крысятами из контрольной группы ($p < 0,05$). В этой же группе отмечалось повышения тенденции замедления открытия влагалища у самок. Срок опускания семенников у самцов продлилось на 1,2 % по сравнению контрольными крысятами. Однако указанные различия не являются статистически достоверными.

У крысят родившихся от самок, получавшие нифедипин прорезывание резцов достоверно задерживается на 4,6 % по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,05$).

Что касается других параметров физического развития крысят в этой же группе срок отлипания ушной раковины задерживалось на 6,3% по сравнению с животными контрольной группы. Несмотря на задерживания срока отлипания ушной раковины в группе нифедипина по сравнению с животными контрольной группы, было отмечено, что у соответствующих крысят отлипания ушной раковины на 5,9% случилось реже, чем крысят из группы верапамила.

Таблица 1. Физическое развитие крысят в неонатальном периоде, родившихся от самок, которые в беременности принимали верапамил, нифедипин и дилтиазем (дни, $M \pm m$) (мин-макс)

Группы	отлипания ушной раковины	появление шерстного покрова	прорезывание резцов	открывание глаз	открытие влагалища самок	опускание семенников самцов
Контроль	2,1 $\pm$ 0,1 (2-3)	5,2 $\pm$ 0,1 (5-6)	7,9 $\pm$ 0,1 (7-8)	14,2 $\pm$ 0,1 (14-15)	29,9 $\pm$ 0,1 (29-30)	25,3 $\pm$ 0,1 (25-26)
верапамил 5 мг/кг	2,5 $\pm$ 0,2 (2-4)*	5,5 $\pm$ 0,2 (5-7)	8,4 $\pm$ 0,2 (8-9)*	15,0 $\pm$ 0,1 (14-16)*	30,3 $\pm$ 0,1 (30-31)	25,9 $\pm$ 0,2 (25-27)
нифедипин 5 мг/кг	2,2 $\pm$ 0,1 (2-3)	5,2 $\pm$ 0,1 (5-6)	8,2 $\pm$ 0,2 (8-9)*	14,5 $\pm$ 0,1 (14-15)	29,9 $\pm$ 0,2 (29-30)	25,5 $\pm$ 0,1 (25-26)
дилтиазем 5 мг/кг	2,4 $\pm$ 0,1 (2-3)	5,4 $\pm$ 0,1 (5-6)	8,3 $\pm$ 0,2 (8-9)*	14,9 $\pm$ 0,2 (14-16)*	30,1 $\pm$ 0,2 (29-31)	25,9 $\pm$ 0,1 (25-26)

Примечание: * – статистически достоверные различия при сравнении с показателями контрольной группы

Проведенный анализ полученных результатов выявил, что отмеченные изменения и разница между исследовательской и контрольной группой не являются статистически достоверными ($p > 0,05$). У крысят родившихся от самок, получавшие нифедипин в дозе 5 мг/кг на 1,3% позже появилось первый шерстный покров, чем у крысят из группы контроля ($p > 0,05$). С другой стороны в группе нифедипина первый шерстный покров появилось на 5,8% реже, чем у крысят из группы верапамиля ($p > 0,05$). Срок открывания глаз у крысят из группы самок принимавших нифедипин соответствовал этим же показателям у крысят контрольной группы. При наблюдение в постнатальном периоде за крысятами, рожденными от самок получавших нифедипин, выявлены не достоверные изменения в сроках открытия влагляща самок и опускания семенников самцов.

Показатели параметров физического развития, потомства самок получавших дилтиазем 5 мг/кг соответствовало показателям крысят из группы самок, получавшие верапамил. У крысят этой группы, было обнаружено недостоверное замедление срока отлипания ушной раковины по сравнению контрольной группой ($p > 0,05$). Также первый шерстной покров появилось на 2,3% позже, чем у крысят из контрольной группы и статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). В результате анализа срока прорезывания резцов потомства самок, получавшие дилтиазем выявлено, что все исследовательские препараты влияют однозначно на этот параметр. Так как верапамил, нифедипин и дилтиазем показывают достоверный замедляющий эффект на прорезывания резцов. У крысят из группы самок, получавшие дилтиазем срок прорезывания резцов замедлялось на 6 % по сравнению контрольной группой ($p < 0,05$).

На сроке открывания глаз тоже отмечалось достоверные замедления. У крысят из группы дилтиазема на 5,6% позже открывались глаза ($p < 0,05$), чем у крысят из контрольной группой. Отмечено повышения

тенденции продления срока открытие влагляща у самок и опускание семенников самцов ($p > 0,05$). На таблице 2 продемонстрировано результаты исследования массы тела крысят, подвергавшие воздействию верапамила, нифедипина и дилтиазема в антенатальном, и также постнатальном периоде. Наблюдения 1-й и 2-й неделю неонатальной жизни показывает, что потомства родившихся из самок, получавшие верапамил в дозе 5 мг/кг масса тела меньше чем у крысят контрольной группы. Так как у плодов самок получавшие верапамил, что масса тела была соответственно на 13,2% ($p < 0,001$) и 7 % ($p < 0,05$) меньше по сравнению крысятами из группы контроля. С 3-й недели прирост массы тела у новорожденных, рожденных от самок принимавшие верапамил, приближается по значению к показателю контрольной группы. У новорожденных родившихся от самок из группы верапамил на 3-й и 4-й неделях неонатальной жизни масса тела составила соответственно на 2% и 3% меньше по сравнению контрольными крысятами. Различия между группами верапамиля и контроля с стороны статистической достоверности и не имела значений ($p > 0,05$).

Исследование показало, что изменения динамики массы тела у крысят рождавшихся от самок, которые получали нифедипин и дилтиазем соответствует изменениям динамики массы тела новорожденных родившихся от самок из группы верапамил. Масса тела у новорожденных, из группы нифедипина сразу после родов, достоверно отличалось от группы контроля ($p < 0,05$). Выявлено, что у этих крысят масса тела весил на 10,5% меньше, чем крысята из контрольной группы. У потомства родившихся от самок, получавшие нифедипин в первые 2 недели наблюдения отмечается достоверное замедление массы тела ($p < 0,05$) (таблица 2). Их показатели с 3-й недели неонатальной жизни приближался по значению к показателю контрольной группы и уже на 4-й неделе жизни, масса тела недостоверно отличалось от группы контроля ($p > 0,05$).

Таблица 2. Изменение массы тела крысят, рожденных от самок получавших верапамил, нифедипин и дилтиазем (в %, $M \pm m$)

Группы	новорожденные	I неделя	II неделя	III неделя	IV неделя
Контрольная группа (10)	5,6 $\pm$ 0,1 (5-6)	13,7 $\pm$ 0,2 (12-15)	23,5 $\pm$ 0,2 (22-25)	32,5 $\pm$ 0,4 (29-35)	43,1 $\pm$ 0,3 (41-45)
Группа верапамилля 5 мг/кг (12)	4,9 $\pm$ 0,1 (4-5)*	12,1 $\pm$ 0,2 (11-14)*	22,0 $\pm$ 0,2	31,8 $\pm$ 0,3	41,9 $\pm$ 0,2
Группа нифедипина 5 мг/кг (12)	5,1 $\pm$ 0,1 (5-6)*	12,9 $\pm$ 0,2 (12-14)*	22,8 $\pm$ 0,2 (22-24)*	32,1 $\pm$ 0,4 (29-34)	42,6 $\pm$ 0,2 (41-44)
Группа дилтиазема 5 мг/кг (12)	5,0 $\pm$ 0,1 (4-6)*	12,7 $\pm$ 0,2 (12-14)*	22,5 $\pm$ 0,3 (21-24)*	32,1 $\pm$ 0,3 (30-33)*	42,3 $\pm$ 0,3 (41-44)*

Примечание: * – достоверные различия данных при сравнении с показателями контрольной группы

Изменения динамики массы тела потомства, родившихся от самок, проходящие лечебный курс на фоне дилтиазема в дозе 5 мг/кг были получены аналогичные результаты. На рисунке 1 видно, что прирост массы тела у крысят из группы дилтиазема начиная 1-й недели наблюдения на 12% достоверно меньше, чем у животных из группы контроля. Но с 3-й недели неонатальной жизни отмечается достоверный прирост массы тела у новорожденных из группы дилтиазема и с 4-й недели этот показатель приближается по значению к показателю контрольной группы. При наблюдении с рождения до 4-ой недели жизни масса тела существенно не отличалась от тех же показателей потомства контрольной группы.

Таким образом, полученные данные показывают, что у крысят, рождавшихся от самок, принимавшие АК во время беременности, срок прорезывания резцов отстают по сравнению контрольной группой. Также было выявлено, что у крысят на фоне верапамилля в дозе 5 мг/кг и дилтиазема в дозе 5 мг/кг позже открывались глаза, отме-

чалось замедление отлипания ушной раковины. Другие параметры физического развития были такими же, как у крысят контрольной группы и статистических достоверных различий не выявлено. На сроке физического развития у крысят из группы нифедипина не выявлено существенных изменений.

Результаты проведенных экспериментов свидетельствует, что применение внутрь во время беременности и период лактации вызывает у их потомства снижение темпа прироста массы тела и отставание физического развития. Самые незначительные изменения отмечалось на фоне нифедипина.

Литературные данные свидетельствует, что АК имеет потенциал воздействовать на секрецию паратгормона и на процесс остеогенеза [14]. Кроме того, научные исследования последних лет доказывают, что препараты этой группы носят воздействующий эффект на костный метаболизм, кроме того, ионы Ca^{2+} участвуют почти во всех клеточных метаболических процессах [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cifková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview // High Blood Press Cardiovasc Prev.; 2023; 30(4): 289–303; doi: 10.1007/s40292-023-00582-5
2. Tita A., Szychowski J., Boggess K. et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy // N. Engl. J. Med.; 2022; vol. 386; №19 :1781-1792; doi: 10.1056/NEJMoa2201295
3. Hudson R., Metz D., Ward R. et al. Drug exposure during pregnancy: Current understanding and approaches to measure maternal-fetal drug exposure // Front Pharmacol.; 2023; 14: 1111601; doi:10.3389/fphar.2023.1111601
4. Guliyeva S.G. Etiological factors are leading to the formation of sagittal anomalies in schoolchildren studied 2nd class // Azerbaijan Medical Journal. 2023; No3, p. 65-70. doi: 10.34921/amj.2023.3.010
5. Winterstein A., Wang Y., Smolinski N. et al. Prenatal Care Initiation and Exposure to Teratogenic Medications // Obstetrics and Gynecology, JAMA; 2024; 7(2):e2354298; doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.54298
6. Khedun S., Maharaj B., Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child: what is known, and how should this influence prescribing? // Paediatr Drugs; 2000; ;2(6); p. 419-36. doi: 10.2165/00128072-200002060-

7. Eke A., Gebreyohannes R., Fernandes M. et al. Physiologic Changes During Pregnancy and Impact on Small-Molecule Drugs, Biologic (Monoclonal Antibody) Disposition, and Response // J. Clin. Pharmacol. 2023 Jun; 63(Suppl 1): S34–S50. doi: 10.1002/jcph.2227
8. Gali P. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review // PLoS medicine; 2016; : e1002160.
9. Zhu J., Chen N., Zhou M. et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension // Cochrane Database; 2022; 1(1):CD003654; doi: 10.1002/14651858.CD003654.pub6.
10. Wang J.G., Palmer B.F., Vogel Anderson K., Sever P. Amlodipine in the current management of hypertension // J. Clin. Hypertens (Greenwich); 2023;25(9):801-807; doi: 10.1111/jch.14709
11. Ardissino M., Slob E., Rajasundaram S. Safety of beta-blocker and calcium channel blocker antihypertensive drugs in pregnancy: a Mendelian randomization study // BMC Med.; 2022; 20(1):288. doi: 10.1186/s12916-022-02483-1.
12. Davis R., Eastman D., McPhillips H. et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy // Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(2):138–45
13. Fitton C., Steiner M., Aucott, L. et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes // Journal of Hypertension. 2017. 35(11):p 2123-2137;.doi: 10.1097/HJH.0000000000001456
14. Ağaçayak K., Güven S., Koparal M. Long-term effects of antihypertensive medications on bone mineral density in men older than 55 years // Clin. Interv. Aging. 2014; 9: 509–513. doi: 10.2147/CIA.S60669
15. Zhang R., Yin H., Yang M. et al. Advanced Progress of the Relationship Between Antihypertensive Drugs and Bone Metabolism // Hypertension. 2023; 80:2255–2264; doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21648

PHYSICAL DEVELOPMENT OF OFFSPRING OF FEMALE RATS EXPOSED TO CALCIUM ANTAGONISTS DURING GESTATION

A.U.Kazimova, G.N. Gasimova, E.A.Shadlinski

Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article presents the results of a study conducted to determine the effectiveness of drugs in fetuses exposed to calcium antagonists (CA) in the womb. 282 rat pups born from dams receiving CA 21 days before fertilization, throughout pregnancy and during breastfeeding were included in the study. The obtained data show that the period of eruption of incisors in rat pups born from females receiving CA during pregnancy is delayed compared to the control group. Also, in rat pups, verapamil at a dose of 5 mg/kg, and diltiazem at a dose of 5 mg/kg delayed the opening of the eyes and delayed the opening of the ear canal. Other parameters of physical development were similar to those of control group rats and no statistically significant differences were found. No significant changes were found in the nifedipine group rats during the period of physical development.

It has been established that CA used during pregnancy and lactation causes a decrease in the body weight growth rate and delays in physical development in the newborn generation. The least significant changes were observed against the background of nifedipine.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Kazimova Afaq Ulduz qızı, Azərbaycan Tibb Universitetinin Farmakologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: afaq_kazimova@list.ru