

TİBB VƏ ƏCZAÇILIQ ELMLƏRİ MEDICINE AND PHARMACEUTICAL SCIENCES

DOI: <https://doi.org/10.36719/2707-1146/30/13-17>

Akif Salehov

V.Y.Axundov adına Elmi Tədqiqat-Tibbi Profilaktika İnstitutu
tibb üzrə elmlər doktoru
akif.salehov@mail.ru

Fəxrəddin Xanmirzəyev

V.Y.Axundov adına Elmi Tədqiqat-Tibbi Profilaktika İnstitutu
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
fakhradinkhanmirzoyev@gmail.com

Şəhla Cənəhmədova

V.Y.Axundov adına Elmi Tədqiqat-Tibbi Profilaktika İnstitutu
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
janahmedova@mail.ru

Gülnarə Əliyeva

V.Y.Axundov adına Elmi Tədqiqat-Tibbi Profilaktika İnstitutu
gulnarealiyeva555@gmail.com

Yeganə Abbasova

V.Y.Axundov adına Elmi Tədqiqat-Tibbi Profilaktika İnstitutu
yegane.baqirova@inbox.ru

MÜASİR ŞƏRAİTDƏ ANTIHELMİNT PREPARATLARIN EFFEKTİVLİYİ VƏ ONLARA QARŞI DAVAMLILIĞIN HAZIRKI VƏZİYYƏTİ

Xülasə

Son zamanlar dünyada bəzi antihelmint preparatlara qarşı davamlılığın əmələ gəlməsi müşahidə edilir. İnsan helmintozlarının müalicəsində istifadə edilən əsasən dərman preparatlarına qarşı davamlılıq daha çox aşkar edilir. Bu preparatlar uzun illərdir ki, helmintozların müalicəsində geniş şəkildə istifadə edilir. Bu səbəbdən yeni antihelmint preparatların alınması, onların *in vitro* və *in vivo* helmintlərə həssaslığının öyrənilməsi zərurəti yaranmışdır. Antihelmint preparatlara həssaslığın təsdiqi üçün *in vitro* üsullar kifayət qədər işlənmiş və standartlaşdırılmamışdır. Antihelmintlərə qarşı davamlılığın əmələ gəlməsinə və inkişafına şərait yaradan amillər, davamlılığın molekulyar-genetik mexanizmləri, o cümlədən dərmanlara həssaslığın aşkarlanması üçün mövcud üsullar və metodlar bir daha nəzərdən keçirilmişdir. Gələcəkdə müxtəlif helmintozların müalicəsində istifadə edilən dərman preparatlarının və onlara qarşı davamlılığın mövcudluğunu təsdiqləmək üçün, standart protokollardan (*in vitro* və *in vivo*), standartlaşdırılmış metodlardan istifadə edilməlidir.

Açar sözlər: *helmintozlar, antihelmint preparatlar, davamlılıq, in vitro, standartlaşdırma*

Akif Salehov

Scientific Research Institute of
Medical Prevention named after V.Y.Akhundov
Doctor of Medicine
akif.salehov@mail.ru

Fakhrəddin Khanmirzəyev

Scientific Research Institute of
Medical Prevention named after V.Y.Akhundov
Doctor of Philosophy in Medicine
fakhradinkhanmirzoyev@gmail.com

Shahla Janahmadova

Scientific Research Institute of
Medical Prevention named after V.Y.Akhundov
Doctor of Philosophy in Medicine
janahmedova@mail.ru

Gulnara Aliyeva

Scientific Research Institute of
Medical Prevention named after V.Y.Akhundov
gulnarealiyeva555@gmail.com

Yegana Abbasova

Scientific Research Institute of
Medical Prevention named after V.Y.Akhundov
yegane.bagirova@inbox.ru

Effectiveness of anthelmintic drugs in modern times and the current state of resistance against them

Abstract

The development of resistance to some anthelmintic preparations has recently been observed in the world. Resistance to the main drugs used in the treatment of human helminthiasis is more common. These preparations have been widely used in the treatment of helminthiasis for many years. For this reason, there is a need to purchase new anthelmintic drugs and to study their sensitivity to helminths *in vitro* and *in vivo*. *In vitro* methods for confirmation of sensitivity to anthelmintic drugs are not sufficiently developed and standardized. Factors contributing to the formation and development of resistance to anthelmintics, molecular-genetic mechanisms of resistance, including the existing methods and methods for detecting drug sensitivity have been reviewed. In the future, standard protocols (*in vitro* and *in vivo*), standardized methods should be used to confirm the availability of drugs used in the treatment of various helminthiasis and resistance to them.

Keywords: *helminthiasis, anthelmintics, resistance, in vitro, standardization*

Giriş

İnsan helmintozları tibb elminin və praktik səhiyyənin aktual problemlərindən biri olub, insanlarda rast gəlinən parazitər xəstəliklərin 90%-dən çoxunu təşkil edirlər.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatlarında dünya əhalisinin 90%-dən çoxunun helmintozlarla yoluxması göstətilmişdir (Charles, King, 2019). Dünya bankının məlumatına görə, helmintozlar vurduqları iqtisadi zərərin səviyyəsinə görə difteriya, vərəm, ürəyin işemik xəstəliklərindən sonra dördüncü yeri tuturlar.

Son zamanlar dünyada bəzi antihelmint preparatlara qarşı davamlılığın əmələ gəlməsi, müşahidə edilir ki, bu da yeni antihelmint preparatların alınmasını, onların *in vitro* və *in vivo* helmintlərə həssaslığının öyrənilməsi zərurətini yaradır. Bunu nəzərə alaraq, bu icmalda, insan helmintozlarının müalicəsində istifadə edilən, antihelmint preparatlara qarşı davamlılığa dair çap edilmiş elmi-tədqiqat işinin nəticələri təhlil edilmişdir. Antihelmintlərə qarşı davamlılığın əmələ gəlməsinə və inkişafına şərait yaradan amillər, davamlılığın molekulyar-genetik mexanizmləri, o cümlədən dərmanlara həssaslığın aşkarlanması üçün mövcud üsullar və metodlar bir daha nəzərdən keçirilmişdir.

Son illərdə insan helmintozlarının bəzilərinin müalicəsinin az effektivli olması bir neçə elmi-tədqiqat işində göstərilmişdir (De Clercq, Sacko, 1997: 25-30; Reynoldson, 1997: 301-312).

Mövcud antihelmint preparatlara davamlılıq, əsasən, həkim nəzarətindən kənar və uyğun dozada olmadan geniş şəkildə istifadə edilən antihelmint preparatlara qarşı yaranır. Dərman preparatlarının təsirinə qarşı parazitə göstərdiyi əks təsir genetik mutasiyalara səbəb olur.

Hazırda insan helmintozlarının müalicəsində istifadə edilən əsas dərman preparatları mebendazol, albendazol, pirantel, prinvinium pamoat və s. qrup preparatlardır ki, onlara qarşı

davamlılıq daha çox müşahidə edilir. Bu antihelmint preparatlar uzun illərdir ki, helmintozların müalicəsində geniş şəkildə istifadə edilir. Bu preparatlarla aparılan etioloji müalicənin effektivliyi bir sıra tədqiqatçılar tərəfindən öyrənilmişdir. Belə ki:

- Albendazol üçün 61% (400mq) və 67% (800mq) kimi aşağı sağalma dərəcələri;
- Levamizol üçün 23% (təkrarlanan doza);
- Pirantel pamoat üçün 30% (bir doza) və 37% (təkrar doza);
- Mebendazol üçün 19% (bir doza) və 45% (təkrar doza) olduğu göstərilmişdir (Walker, 2013).

Helmintlərin müxtəlif növlərinin antihelmintlərə həssaslığı fərqlidir. Məsələn, *Ancylostoma duodenale* və *Necator americanus*-un eyni dərmana fərqli həssaslıqları artıq təsdiq edilmişdir. Güman edilir ki, tolerantlıq dərəcəsi bir növ üçün regional, hətta lokal olaraq dəyişə bilər.

Antihelmint preparatlara həssaslığın təsdiqi üçün in vitro üsullar kifayət qədər işlənmiş və standartlaşdırılmamışdır (Coles, Bouer, 1992: 35-44). *A. duodenale*-də antihelmintlərə davamlılıq artıq mövcud olsa belə, bu günə qədər tam təsdiqini tapmamışdır. Gələcəkdə müxtəlif helmintozların müalicəsində istifadə edilən dərman preparatlarının və onlara qarşı davamlılığın mövcudluğunu təsdiqləmək üçün, standart protokollardan (in vitro və in vivo), standartlaşdırılmış metodlardan istifadə edilməlidir. Yeni antihelmint dərman preparatlarının sınaqdan keçirilməsi üçün kultura metodundan da istifadə edilir (Nisha, Davamani, 2020).

Helmintlərdə dərman davamlılığına dair son məlumatlarda, davamlı növlərin artmasına və ya mutasiyaya uğramış yeni növlərin yaranmasına dair dəqiq sübutlar təqdim edilmir. Lakin, bu məlumatlarda qeyd edilir ki, belə tolerant və ya davamlı növlər mövcud ola bilər və bu növlər dərmanların təsirindən və ya xüsusi şəraitdə daha qabarıq şəkildə ortaya çıxa bilər (Geerts, Gryseels, 2000).

Antihelmint preparatlara davamlı helmint növlərinin sayı artmaqda davam edir. Nəzarət strategiyasının işlənilib hazırlanmasında və davamlılığın diaqnostikasında, xüsusən də, in vitro testlərin işlənilib hazırlanmasında müəyyən irəliləyişlər əldə edilsə də, onların hələ də təkmilləşdirilməsinə ehtiyac vardır. Davamlılığın mahiyyətini anlamaq üçün molekulyar testlərin və antihelmintlərə qarşı davamlı modellərin yaradılması vacibdir. Bu parazitə biologiyasını araşdırmaq üçün potensial bir vasitədir (Sangster, 1999).

Müxtəlif helmint növlərində antihelmint preparatlara qarşı davamlılığın genetik mexanizminin mürəkkəbliyini nəzərə alaraq, çox yayılmış helmintlərdə antihelmint təsirlə əlaqəli nukleotid polimorfizmi (SNP) sistematik şəkildə müəyyən etmək üçün əlaqələndirilmiş say göstərmək təklif olunur. Embriyon mərhələsində həssaslığı öyrənmək üçün yumurtalar müşahidə edilir. Müəyyən edilmişdir ki, 0,1% sulfat turşusu ilə *Ascaris lumbricoides* yumurtalarının in vitro kultura edilərək sürfələrin alınması bu məqsəd üçün optimal variantdır (Catherine, James, 2009). Gələcəkdə bu üsul yumurtanın inkişaf mərhələlərinə təsir edən antihelmint preparatların təsirini sınaqdan keçirmək üçün tədqiqat işlərində istifadə edilə bilər (Bessat, 2019).

Kimyəvi preparatların helmintlərə təsirini öyrənməklə yanaşı digər bitki tərkibli maddələrin də antihelmint xüsusiyyətləri öyrənilmişdir. Bu məqsədlə *Senna occidentalis* yarpaqlarının və gövdələrinin sulu və hidro-spirtli extractlarının in vitro antihelmint təsirlərini müəyyən etmək üçün *Haemonchus contortus*-un yumurta və sürfələri üzərində tədqiqat işləri aparılmışdır. Bu maddələrin sulu və hidro-spirtli ekstraktlarının 1mq/ml-dən az və ona bərabər konsentrasiyada yumurtaları inhibə etməsi göstərilmişdir. ED (50) əsasında ən güclü ekstraktlar müəyyən edilmişdir. Ekstraktların əksəriyyəti yumurtanın sürfə mərhələsinə nəzərə çarpacaq dərəcədə inhibə edici təsir göstərmişdir. Aparılmış tədqiqatın ümumi nəticələrinin qiymətləndirilməsi, bu dərman bitkilərinin potensial antihelmint təsirə malik olması, in vitro və in vivo qiymətləndirilmənin aparılmasının zəruri olduğu göstərilmişdir (Zenebe, Fiya, 2017; Caroline, Rodrigues, 2020). Tədqiqatın məqsədi in vitro nematodların (*Trichostrongylidae*) yumurtalarına və sürfələrinə *Boyra ananas* yarpaqlarının ekstraktı və fraksiyalarının təsirini araşdırmaq olmuşdur. Aktiv maddələrin ayrılması üçün xromatoqrafiya və spektrometriya üsullardan istifadə edilmişdir. Ekstraktın inhibə edici təsiri – E 50 müəyyənləşdirilmişdir. İzolyasiya edilmiş p-kumar turşusu nematodlara qarşı yüksək inhibə edici təsir göstərmişdir. İlk dəfə olaraq *Boyra ananas* - ın nematodlara qarşı inhibə edici

qabiliyyətinə malik olduğu və bu baxımdan p-kumar turşusunun mühüm bioaktiv maddə olduğu göstərilmişdir (Aremu, 2010).

Leucosidea sericea Cənubi Afrika ölkələrində helmintrlərə qarşı və göz xəstəliklərində istifadə olunur və onun ümumi fitokimyəvi skrinigi aparılmışdır. Neft efiri (PE), diklorometan (DCM), etanol (ETOH) və bitki hissələrinin su ekstraktlarının antimikrobial, antihelminth inhibe edici təsirləri təsdiq edilmişdir. Antimikrob təsiri qiymətləndirmək üçün tədqiqatda qram-müsbət və qram-mənfi bakteriyalar istifadə edilmişdir. *Leucosidea*-nin yarpaq ekstraktlarının 0,025 ilə 6,25 mq/ml arasında dəyişən dozaları geniş spektrli antibakterial təsir göstərmişdir. Antihelminth təsirinə gəlinə, DCM və ETOH yarpaq ekstraktları üçün ən yaxşı minimum öldürücü konsentrasiya (NILC) – 0,25 mq/ml qeyd edilmişdir. Ən aşağı inhibe edici konsentrasiya IC (50) 0,06 mikroq/ml-də müşahidə edilmişdir. Yarpaq ekstraktları daha yaxşı inhibe edici təsir göstərmişdir. Buna səbəb ekstraktın daha yüksək fenolin birləşmələrə malik olmasıdır. Alkoloidlər və saponinlər müvafiq olaraq yalnız yarpaq ekstraktında aşkar edilmişdir.

Aztemisia herba-alba və *Punica granatumun* - ekstraktlarının *Haemonchus Contortus* helmintinin in vitro yumurta kulturasına inhibe edici təsirləri tədqiq olunmuşdur. Ekstraktın in vitro antihelminth effektivliyinin araşdırılması üçün ekstraktların dörd konsentrasiyası (10, 5, 2, 5 və 1,25mq/ml) sınaqdan keçirilmişdir. Nəzarət kimi müvafiq olaraq albendazol istifadə edilmişdir. Ekstraktın konsentrasiyası və ekspozisiyasıdan asılı olaraq, bütün doza səviyyələrində potensial antihelminth aktivliyi aşkar edilmişdir. Yumurtaların maksimal inhibe edici effektivliyinin (98,67%) 1mq/ml olduğu aşkar edilmişdir. Vaxt etibarı ilə hər iki bitki ekstraktı 48 saatdan sonra daha yüksək inhibe edici təsir göstərmişlər (Aliyi Hasse, 2020).

Heyvan nematodlarında antihelminth preparatlara qarşı davamlılığın mövcud vəziyyəti və miqyası hələ də məlum deyil. Helminthin dərmanlara davamlılığı nəcisdə yumurta sayının müalicədən sonra azalması testi, yumurtalara və sürfələrə təsir effekti ilə qiymətləndirilə bilər.

Levamisol və laktonlara qarşı davamlılığın molekulyar mexanizmləri naməlum olaraq qaldığından, yalnız benzimidazola davamlılığın PCR testləri ilə aşkar edilməsinin mümkünlüyü göstərilmişdir (Coles, 2005: 99-100; Vercruysse, 2011: 14-27). İlk növbədə məqsəd antihelminth dərmanlara qarşı yaranan davamlılığın qiymətləndirilməsidir. Davamlılığın monitorinqi üçün hazırda mövcud olan metodlar göstərilmişdir. Bunlara epidemioloji, koproloji in vitro metodlar, molekulyar testlər və bioanalizlər aiddir (Geerts, Gryseels, 2000).

İnsan helmintozlarında, xüsusən də ankilostomidozlarda və sestostomatozlarda dərman davamlılığına dair mövcud hesabatlar müqayisəli şəkildə təhlil edilir. Daha sonra ev heyvanlarında rast gəlinən helminthlərin antihelminthlərə qarşı davamlılığının inkişafına şərait yaradan amillər, davamlılığın mexanizmləri analiz edilmişdir. Bu təcrübələrin nəticələri narahatçılıq doğuracaq dərəcədə oxşardır və insan helminthlərində dərman davamlılığının potensial inkişafına uyğun gəlir (Smout, 2010).

Antihelminthlərə qarşı davamlılıq Səhiyyə sistemində, həmçinin heyvandarlıqda, ciddi bir problemdir. Mövcud antihelminthlərin effektivliyinin yoxlanılması üçün skrininq testlərin olmaması çətinlik yaradır. Antihelminth preparatların helminthlərə təsirini qiymətləndirmək üçün istifadə edilən metodlar çox vaxt aparır, subyektiv nəticələr göstərir və aşağı həssaslıqlıdır.

Real vaxt rejimində hüceyrə monitorinq cihazı (XCELL) üçün yeni tətbiq sahəsi təsvir edilib. Tam avtomatlaşdırılmış real vaxt rejimində helminthlərin hərəkətliliyini təyin etməklə dərmanların antihelminth təsirləri qiymətləndirilə bilər. Bu metodla insanlarda və heyvanlarda rast gəlinən helminthlərin antihelminth preparatların təsirindən sonra helminthlərin hərəkətliliyini kəmiyyətə qiymətləndirmək olar. Aparılan təhlillər real vaxt rejimi metodundan istifadə etməklə antihelminth dərmanların həssaslığı və davamlı helminth izolyatlarının hərəkətliliyinə təsirini ayırd etməyə və qiymətləndirməyə imkan verir (Walker, 2013).

Nəticə

Son zamanlar dünyada antihelminth preparatlara davamlılığın əmələ gəlməsi aşkar edilmişdir. Bu davamlılıq əvvəllər dərman təzyiqinə məruz qalmış helminthlərdə genetik mutasiyalar yarada bilər. Hazırda insan nematodlarını müalicə etmək üçün istifadə edilən əsas dərmanlar mebendazol,

albendazol, pirantel patoat və s. qarşı həssaslığın azalması, effektivliyin düşməsi müşahidə edilməkdədir. Antihelmint dərmanlara həssaslığın təyini üçün üsullar kifayət qədər işlənmiş və standartlaşdırılmamışdır. Dərman preparatlarına qarşı davamlılığın olub-olmamasını dəqiqləşdirmək üçün standart protokollar (in vitro və in vivo) əsaslandırılmamışdır. Tədqiqat prioritetlərinə diaqnostik testlərin təkmilləşdirilməsi, molekulyar testlərin və antihelmintlərə qarşı davamlı modellərin yaradılması daxildir. Bu parazitlərin biologiyasını araşdırmaq üçün potensial bir vasitədir.

Ədəbiyyat

1. Charles, H., King. (2019). Helminthiasis Epidemiology and Control. Adv. Parasitol.
2. De Clercq, D., Sacko, M. (1997). Failure of mebendazole in treatment of human hookworm infections in the Southern region of Mali. Am. Trop. Med. Hyg. 57, p.25-30.
3. Reynoldson, J. (1997). Failure of pyrantel in treatment of human hookworm infections (*Ancylostoma duodenale*) in the Kimberley region of North West Australia. Acta Trop. 68: p.301-312.
4. Coles, G., Bouer, C. (1992). World Association for the advancement of Veterinary Parasitology methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. Vet. Parasitol, p.35-44.
5. Nisha, M., Davamani, F. (2020). Investigation of in vitro culturing method for *Ascaris Lumbricoides* Eggs in Laboratory. From Soil to Bench. DOI:10.21203/rs.3.rs-93409/v2
6. Geerts, S., Gryseels, B. (2000). Drug Resistance in Human Helminths: Current Situation and Lesson from Livestock. Clin. Microbiol Rev (2), 13 p.
7. Sangster, N. (1999). Anthelmintic resistance: past, present and future. Int. Parasitol.
8. Catherine, E., James. (2009). Drug resistance mechanisms in helminths: is it Survival of the fittest? Trends Parasitol.
9. Bessat, M. (2019). Assessment of the inhibitory effect of disinfectants on the embryonation of *Ascarida columbae* eggs. PLoS ONE, 14 (5), p.1-10.
10. Zenebe, S., Feyera, T. (2017). In vitro Anthelmintic Activity of Grude Extracts of Aerial Parts of *Cissus quadrangularis* L. and Leaves of *Schinus molle* L. Against *Haemonchus contortus*. BioMed Research International. Article ID 1905987, <https://doi.org/10.1155/2017/1905987>
11. Caroline, I., Rodrigues. (2020). Assessment of in vitro anthelmintic activity and bioguided chemical analysis of BRS Boyra pineapple leaf extracts. Vet Parasitol.
12. Aremu, A. (2010). In vitro antimicrobial, anthelmintic and cyclooxygenase – inhibitory activities and phytochemical analysis of *Leucosidea Sericea*. J.Ethnopharmacol.
13. Aliyi Hassen, A. (2020). In vitro Anthelmintic Activity of Crude Extracts of *Artemisia herba – alba* against *Haemonchus contortus*. Parasitol Res. 27 p.
14. Coles, G. (2005). Anthelmintic resistance-looking to the future: a UK perspective. Res vet. Sei. 78 (2): p.99-100.
15. Vercruysse, J. (2011). Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths. International journal for parasitology. Drugs and drug resis. (1), p.14-27.
16. Smout, M. (2010). A novel high through put assay for anthelmintic drug screening and resistance diagnosis by real-time monitoring of parasite motility Ned. Trop. Dis. 16: 4 (11)
17. Walker, M. (2013). *Ascaris lumbricoides*: New Epidemiological Insights and Mathematical Approaches. *Ascaris. The Neglected Parasite*.

Göndərilib: 04.10.2022

Qəbul edilib: 12.02.2023