

UOT: 617.713-002-02:616.523-085.457

Musayev Qəlbınur P.İ., Əkbərova S.İ Məmmədova V.M., Tazulaxova E.B.

AKTİPOLUN TƏSİRİNDƏN SƏTHİ FORMALI HERPETİK KERATİTLİ XƏSTƏLƏRDƏ (KONYUNKTİVA YUYUNTUSUNDA) İNTERLEYKİN-6-NİN DƏYİŞMƏ DİNAMİKASI

Azərbaycan Tibb Universitetinin oftalmologiya kafedrası, N.F.Qamaleya adına Mikrobiologiya və Epidemiologiya İnstitutu. Rusiya Federasiyası, Moskva şəhəri

Açar sözlər: *herpetik keratitlər, interferonun induktorları, aktipol, asiklovir*

Son dövrlərdə oftalmologiyada sitokinlərin (ST) infeksiyon, autoimmun, allergik xəstəliklərdə və s. rolu intensiv öyrənilməkdədir.

Kiçik molekullu zülali tənzimləyici maddələr olan ST-lər hüceyrələr tərəfindən hasil edilməklə onların funksional aktivliyini modullaşdırır. ST-lərin spesifik hüceyrə membran reseptoru ilə birləşməsindən sonra siqnallar hüceyrə səthindən, sitoplazmatik strukturlara, oradan nüvəyə ötürülür və bununla da müvafiq genlərin moduləsiyası baş verir. Bu isə hüceyrələr tərəfindən yeni zülalların aktivləşmiş – gen məhsullarının hasil edilməsinə gətirib çıxarır. Görmə orqanının patalogiyalarında mühüm rol oynayan iltihabözü ST-lərdən biri də interleykin-6 (İL-6)-dır.

Bir sıra virus infeksiyaları – adenovirus, sitomeqalovirus, respirator kataral virus, o cümlədən herpetik keratitlərdə (HK) konyunktiva və buynuz qişanın eptelial hüceyrələrində İL-6-nin səviyyəsi yüksəlir. Onun səviyyəsinin yüksəlməsi həmçinin buynuz qişanın degenerasiyası, endotelial hüceyrələrin itgisi ilə də müşayiət olunur. [1]. Bununla da belə qənaətə gəlmək olar ki, İL-6 virus infeksiyasının reaktivasiyasında, iltihabi prosesin gedişində və inkişafında mühüm rol oynayır. İL-6 interferonun (İFN-nin) virus əleyhinə mexanizmində əhəmiyyət daşıyan oliqoadeniladsintetazanın aktivliyini inhibisiya edir. İL-6 həmçinin immunoloji NO - sintetazanı induksiya edən ST-lərdəndir. Bu ferment isə NO hasil edir. Sonuncu da öz növbəsində sərbəst radikallara çevrilir. Sərbəst radikallar isə patoloji effekti induksiya etməklə qlaucoma, retinopatiya, senil makuladistrofiyalar, miopiya, katarakta, uveit kimi xəstəliklərin inkişafına gətirib çıxarır [2]. Normada İL-6-nin səviyyəsi sağlam şəxslərin qan zərdabında və bioloji mühitlərdə 50 pKq/ml –dən yüksək olmur.

Tədqiqatın məqsədi.

Səthi formalı HK-lı xəstələrdə aktipolun və asiklovirin (ASV) 3%-li məhləminin monoterapiya üsulu ilə tətbiqi zamanı onların İL-6 –nın miqdarına təsirini öyrənmək.

Materiallar və metodlar.

Konyunktiva yuyuntusunda İL-6-nin səviyyəsinin təyini sərt fazalı immunofermentativ metodla aparılmışdı. Reagent dəsti olaraq Pro Con OOO, "Protein konturu", Sankt – Peterburq istifadə edilmişdir.

Səthi formalı HK-lı xəstələrin (30 nəfər) konyunktiva yuyuntusunda müalicədən əvvəl, eləcə də müalicənin 1, 2, 3, 4, 7, 8-ci günü və kliniki sağalma dövründə öyrənilmişdir. Əsas qrupa – aktipolla (16 xəstə), müqayisə qrupuna ASV-nin 3%-li məhləmi ilə (14 xəstə) monoterapiya üsulu ilə müalicə olunan xəstələr daxil edilmişdir. Nəzarət qrupunu 13 nəfərdən (26 göz) ibarət praktik sağlam könüllülər təşkil etmişdir, hansı ki, bunlara aktipol instilyasiya şəklində tətbiq olunmuşdur. Sağlam könüllülərdə tədqiqat 10 gün müddətində aparılmışdır.

Xəstələrin aktipolla müalicəsi subkonyunktival, parabolbar inyeksiya (xəstəliyin ağırlıq dərəcəsiindən asılı olaraq həftədə 2-4 dəfə subkonyunktival və ya parabolbar inyeksiya şəklində) və damcı şəklində (2 damcıdan gündə 5-6 dəfə) aparılmışdır.

Sağlam könüllülər aktipolu gündə 4-5 dəfə olmaqla damcı şəklində istifadə etmişdilər. Monoterapiya üsulu ilə müalicə olunan xəstələrə müalicənin gedişi boyu yalnız bir neçə dəfə midriatik damızdırılmışdır. Xəstələrin hamısına kliniki sağalmadan 5-10 gün sonra və sağlam könüllülərə aktipol 2 damcıdan 3 dəfə olmaqla damızdırılmışdır.

Əsas qrupla, nəzarət və yoxlama qrupları arasında alınan kəmiyyət göstəricilərini müqayisə etmək üçün U-Uilkokson (Manna-Uitni) və Uilkoksonun T-cüt meyarından, keyfiyyət göstəricilərini müqayisə etmək üçün isə Pirsonun meyarından istifadə olunmuşdur.

Alınmış nəticələr və müzakirə.

Hazırkı tədqiqatda əsas qrupa daxil olan xəstələrdə İL-6-nin miqdarı müalicənin gedişi boyu azalmağa meyilli olmuşdur. Müalicədən əvvəl bu qrupda İL-6-nin miqdarı yüksək yəni $1152,6 \pm 55,4$ pKq/ml ($P < 0,001$) olmuşdur. Müalicənin 1-ci günü onun səviyyəsi azalaraq $1126,3 \pm 126,9$ pKq/ml olmuşdur. Əsas qrupda müalicənin 2-ci günü

İL-6-nın miqdarı $918,3 \pm 84,6$ pkq/ml ($P_{tu} < 0,01$) müalicənin 3-cü günü isə xəstələrdə bu göstəricidə azalma davam etmiş və onun miqdarı $882,5 \pm 82,5$ pkq/ml ($P_{tu} < 0,01$) olmuşdur. Həmin qrupda aktipolla müalicənin 4-cü günü İL-6-nın miqdarında azalma $735,9 \pm 53,9$ pkq/ml ($P_{tu} < 0,01$) davam etmişdir. Müalicənin 8-ci və ya 10-cu günü bu qrupda İL-6-nın miqdarı azalaraq $623 \pm 39,4$ pkq/ml ($P_{tu} < 0,01$) həddinə çatmışdır. [3]

Kliniki sağalma dövründə də aktipolla monoterapiya müalicə olunan xəstələrdə bu ST-nin səviyyəsi azalaraq $563,6 \pm 36,3$ pkq/ml ($P_{tu} < 0,01$) olmuş və norma ilə statistik fərq təşkil etməmişdir (cədvəl 1).

Cədvəl 1

Səthi formalı herpertik keratitli xəstələrdə Aktipolun və Asiklovirin təsirindən konyunktiva yuyuntusunda İL-6-nın dəyişmə dinamikası

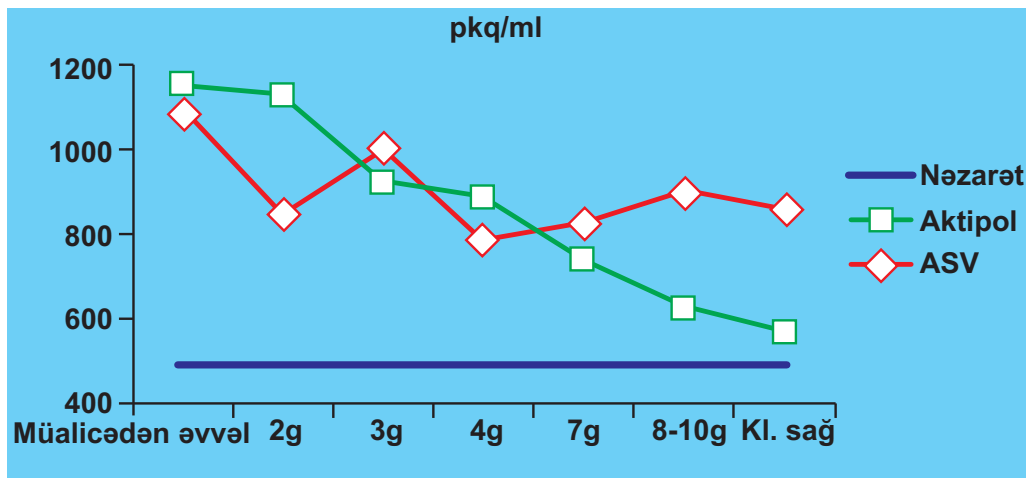
Müalicə qrupları	Müalicənin mərhələləri						
	Müalicədən əvvəl	1 gün	2 gün	3 gün	4 gün	8-10 gün	Klinik sağalma
Aktipol (n = 16)	$1152,6 \pm 55,4$ (964,5–1436,5)	$1126,3 \pm 126,9$ (665,4 – 2064)	$918,3 \pm 84,6$ (467,3 – 1300)	$882,5 \pm 82,5$ (363,8 – 1245,5)	$735,9 \pm 53,9$ (421,3 – 919,8)	$623,3 \pm 39,4$ (421,3 – 787,7)	$563,6 \pm 36,3$ (421,3 – 744,4)
pu	< 0,001						q/d
pt_u		q/d	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
ASV (n = 14)	$1093,1 \pm 77,7$ (710,5 – 1434,5)	$841,6 \pm 85,9$ (517 – 1330)	$1005,2 \pm 65,9$ (659,8 – 1364,4)	$785,6 \pm 58$ (498,3 – 1010)	$823,5 \pm 64,4$ (596,5 – 1230)	$897,5 \pm 107,9$ (534,4 – 1567)	$853,2 \pm 129,5$ (483,8 – 1874)
pu	< 0,001						< 0,001
pt_u		< 0,01	q/d	< 0,05	< 0,05	q/d	q/d
Nəzarət (n = 13)	$493,6 \pm 19,96$ (413,3 – 548)						

Qeyd: Nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə fərqin dürüstlüyü Uilkoksun (Manna-Uitni) U-meyarı (pu) və 1 günün göstəriciləri ilə Uilkoksunun cüt meyarı ilə (pt_u) hesablanmışdır.

Beləliklə, aktipolla monoterapiya üsulu ilə müalicə olunan səthi formalı HK-lı xəstələrdə İL-6-nın səviyyəsi başlanğıcla müqayisədə azalmağa meyilli olmuş, kliniki sağalma dövründə onun miqdarı normallaşaraq sağlam könüllülərin konyunktiva yuyuntusundakı həddə çatmışdır.

Müqayisə qrupunda isə ASV-nin 3%-li məlhəmi ilə monoterapiya olunan xəstələrin konyunktiva yuyuntusunda İL-6-nın səviyyəsi dalğavari dəyişmişdir.

Belə ki, müalicədən əvvəl yüksək $1152,6 \pm 55,4$ pkq/ml-ə ($P_{tu} < 0,01$), bərabər olmuş, müalicənin ilk 1-3 günündə İL-6-nın səviyyəsi azalmış ($841,6 \pm 85,9$ pkq/ml) ($P_{tu} < 0,01$), sonrakı günlərində demək olar ki, eyni səviyyədə qalmışdır. Kliniki sağalma dövründə bu rəqəm normadan 2-3 dəfə artıq olmuşdur. Deməli, ASV-in təsirindən konyunktiva yuyuntusunda İL-6-nın səviyyəsində əhəmiyyətli dəyişiklik müşahidə olunmamışdır. Müqayisə qrupuna daxil olan xəstələrdə, yəni ASV ilə müalicə olunan xəstələrdə kliniki sağalma müşahidə olunmasına baxmayaraq İL-6-nın səviyyəsi normallaşmamışdır. Bu da o deməkdir ki, hüceyrə səviyyəsində iltihabi proses virusun eliminasiyasına nisbətən daha uzun çəkir. Bu da öz növbəsində virusun persistensiyasını əks etdirir



Şəkil.1. Səthi formalı HK-lı xəstələrdə İL-6 –nın dəyişmə dinamika

Aktipol damcı şəklində təyin edilmiş sağlam könüllülərdən ibarət nəzarət qurupunda İL-6-nın miqdarı $493,6 \pm 19,96$ pg/ml-ə bərabər olmuş və müşahidə dövründə onun səviyyəsində demək olar ki, dəyişiklik qeydə alınmamışdır (şəkl.1).

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi oftalmoherpelin patogenezinə ST-lərin səviyyəsinin təyini immun sistemin vacib xarakteristikası olub, onun immunopatogenetik mexanizmini daha dərindən dərk etməyə imkan yaradır. Tədqiqatçıların fikrincə HK-ların sağlması dağıdıcı və müdafiəedici funksiyaya malik ST-lər arasında olan balansdan asılıdır. Bir sıra virus infeksiyaları zamanı o cümlədən HK-larda konyunktiva və buyuz qışanın epiteli hüceyrələrində İL-6-nın səviyyəsi yüksəlir. Başqa sözlə gözdə herpetik infeksiyanın reaktivasiyası İL-6-nın səviyyəsinin yüksəlməsi ilə əlaqələndirilə bilər [8]. B-hüceyrələrin poliklonal aktivliyinin əsas induktoru olan, bu interleykin iltihabi proseslərdə iştirak etməklə bərabər, infeksiya və travmalar zamanı kəskin fazanın güclü stimulyatoru hesab olunur. Bəzi tədqiqatçılara görə göz yaşı mayesində müalicədən əvvəl və sonra İL-6-nın səviyyəsi dəyişməyə bilər [4]. Digər qrup tədqiqatçılara görə İL-6 miqdarı qan zərdabında həm səthi, həm də dərin formalı xəstələrdə yüksəlir. Bunun səbəbi İL-6-nın təkcə monositlər, makrofaqlar tərəfindən deyil, həm də T- və B- limfositlər, fibroblastlar, endotelial hüceyrələr tərəfindən hasil olması ilə bağlıdır [5]. Bəzi müəlliflər göstərmişlər ki, xüsusi ilə səthi formalı herpetik keratitlərdə İL-6-nın səviyyəsi yüksəlir [6]. Hazırkı tədqiqatda kliniki sağalma dövründə İL-6-nın səviyyəsinin aşağı düşməsi bu qrup tədqiqatçıların nəticələri ilə səsleşir.

Ümumiyyətlə, səthi və dərin formalı HK-lı xəstələrdə ST-in səviyyəsinin müxtəlif olması digər tərəfdən onların patogenezinin müxtəlifliyini göstərir.

Beləki, son dövrlərdə stromal keratitlərin immunopatogenezinə fərqli yanaşma meydana çıxmışdır. Stromal keratitlərə T hüceyrələrdən asılı virus induksiyaedici autoimmun xəstəlik kimi baxılır [7,8]

Stromal keratitlər zamanı yerli olaraq buyuz qışa hüceyrələri ST-lər sintez edirlər ki, bu da iltihabi prosesin aktivliyini sürətləndirir. Səthi formalı HK-ların klassik formalarından biri də ağacvari keratitlərdir. Klinikada səthi formalı HK-lı ağacvari keratitlərin etiopatogenezi müxtəlif olan psevd ağacvari keratitlərdən differensiasiya etməyin çox böyük əhəmiyyəti vardır. Bu nöqtəyi – nəzərdən xəstələrdə İL-6-nın analizi düzgün müalicə taktikası seçməyə zəmin yarada bilər.

Bir sıra iltihabi, autoimmun, infeksiyon xəstəliklərdə – o cümlədən müxtəlif genzli uveitlərdə sitomeqalovirus və herpetik etiologiyalı retinopatiyalarda travma, allergiyalarda makulodistrofiyaların patogenezinə, yanıqlarda İL-6-nın mühüm rol oynadığı məlumdur. Bu nöqtəyi nəzərdən aktipolu nəinki virus eyni zamanda toxumalarda İL-6-nın yüksəlməsi ilə müşayiət olunan digər xəstəliklərdə də tətbiq etmək mümkündür.

Yekun.

- Aktipol səthi formalı HK-lı xəstələrdə İL-6-nın səviyyəsinə inhibitor təsir göstərir. Aktipolla müalicə olunan səthi formalı HK-lı xəstələrin konyunktiva yuyuntusunda müalicədən əvvəl İL-6-nın səviyyəsi yüksək olmuş və kliniki sağalma dövründə bu göstərici normallaşmışdır. Sağlam könüllülərdə isə İL-6-nın səviyyəsi dəyişməmişdir.
- Asiklovirin 3% -li məhləmi ilə müalicə olunan xəstələrin konyunktiva yuyuntusunda İL-6-nın səviyyəsində əhəmiyyətli dəyişiklik müşahidə olunmamışdır.

Hazırkı tədqiqat belə qənaətə gəlməyə imkan verir ki, aktipolu nəinki, HK-lı xəstələrdə, həm də İL-6-nın yüksəlməsi ilə müşayiət olunan digər xəstəliklərdə də təyin etmək olar.

ƏDƏBİYYAT

1. Зайцева Н. С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. М.: Медицина, 1984, 318 с.
2. Краснов М.М., Воробьев Т.Ю. Полудан в лечении вирусных заболеваний глаз. Вестник офтальмологии, 1997, т.113, №5, с.126-129.
3. Марванова З.Р., Шевчук Н.Е. Продукция цитокинов и оценка тяжести течения герпетических кератитов / Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. Материалы научно-практической конференции. М., 2001, с.3.
4. Мальханова З.Р., Марванова З.Р., Шевчук Н.Е. Содержание ИЛ-1В, ИЛ, TNF-а, ИЛ-4 в сыворотке крови больных динамике развития герпетического кератита // Цитокины и воспаление, 2005, т.4, с.50-53.
5. Məmmədova V.M. Herpetik keratitli xəstələrdə kliniki immunoloji dəyişikliklər və onların korreksiyası: Tibb elm. nam... diss. Bakı, 2005, 137 səh.

6. Bauer D., Mrzuk S., van Rooijen N. et al. Incidence and severity of herpetic stromal keratitis: impaired by the depletion of lymph node macrophages // *Exp. Eye Res.*, 2001, N3, p.261-269.
7. Ventura A., Bonnke M. Pentoxifylline influences the autocrine function of organ cultured donor corneas and enhances endothelial cell survival // *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, v.85, N9, p.1110-1114.
8. Verjans G., Remeijer L., Mooy C., Osterhaus A. Herpes simplex virus-specific T-cells infiltrate the cornea of patients with herpetic stromal keratitis: no evidence for autoreactive T cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000, v.9, N41, p.2607-2612
9. 8. Niemialtowski M., Rouse B. Predominance of Th1 cells in ocular tissues during herpetic stromal keratitis // *J. Immunol.*, 1992, v.149, N9, p.3035-3039.

Мусаев Гальбинур П.И., Акберова С.И., Мамедеова В.М., Тазулахова Е.Б.

ВЛИЯНИЕ АКТИПОЛА НА ПРОДУКЦИЮ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У БОЛЬНЫХ С ПОВЕРХНОСТНЫМИ ФОРМАМИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ КЕРАТИТОВ.

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра офтальмологии, института микробиологии и эпидемиологии имени Н.Ф.Гамалея, Россия, Москва

Ключевые слова: *герпетический кератит, индуктор интерферона, актипол, ацикловир*

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования является изучение влияния актипола на содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных герпетическими кератитами.

Материал и методы. Содержание ИЛ-6 в смывах конъюнктивы исследовано у 30 больных с поверхностными формами герпетических кератитов. В 1-й группе 16 больных получали локальное лечение актиполом, во 2-й группе – 14-ти больным проводили лечение мазью ацикловира. Контрольную группу составили 13 практически здоровых добровольцев (26 глаз), которые применяли инстилляцию актипола в конъюнктивальную полость 4-5 раза в день. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы (13 человек, 26 глаз), которые использовали актипол в инстилляциях в конъюнктивальный мешок 4-5 раза в день.

Результаты. Содержания ИЛ-6 в смыве определяли до лечения и на 1, 2, 3, 4 и 7 или 8 сутки после лечения и после клинического выздоровления.

Таким образом, актипол подавляет продукцию ИЛ-6, нормализуя его содержание в смыве у больных с поверхностными формами герпетических кератитов, в то время как ацикловир не дает такого эффекта. У здоровых людей Актипол не влияет на содержание ИЛ-6.

Musayev Galbinur P.I., Akbarova S.I., Mammadova V.M., Tazulaxova E.B.

INFLUENCE OF ACTIPOL ON THE INTERLEUKINE-6 PRODUCTION IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL HERPETIC KERATITIS.

Department of Ophthalmology of Azerbaijan Medical University, and named of N.F.Gamaleya Epidemiology and Microbiology Institute. Russian Federation, Moscow city

Keyword: *herpetic keratitis, interferon inductor, actipol, acyclovir*

SUMMARY

The aim of the study was to compare the effect of actipol on interleukine-6 (IL-6) levels in patients with herpetic keratitis.

Enzyme immunoassay was used to measure lacrimal fluid IL-6 levels in the actipol and acyclovir groups before and on 1, 2, 3, 4, 7 or 8 days after therapy and after clinical recovery in 30 patients with herpetic keratitits. A control group comprised apparently healthy volunteers (n=13, 26 eyes) who used actipol instillations into the conjunctival sac 4-5 times a day.

In the patients with superficial herpetic keratitis actipol was found to reduce and normalize tear IL-6 levels while acyclovir failed to produce this effect. In the healthy individuals actipol did not affect IL-6 production in the anterior segment of eye.

Korrespondensiya üçün:

Musayev Qəlbınur Paşa İsmayıl oğlu, tibb elmləri doktoru, professor, Azərbaycan Tibb Universitetinin oftalmologiya kafedrasının müdiri,

Əkbərova Sevinc İsmayıl qızı tibb elmləri doktoru, Z.Əliyeva adına Milli oftalmologiya mərkəzinin, N.K.Kolçev adına həkimi, bioloji inkişaf elmi tədqiqat institutu.

Tazulaxova Elena Barisovna N.F.Qamaleya adına Elmi-tədqiqat Mikrobiologiya və Epidemiologiya İnstitutu. Rusiya Federasiyası, Moskva şəhəri

*Ünvan: Moskva, Klenoviy bulv. ev. 4/24,
Tel.: 1172235*

Məmmədova Vəfa Məmməd qızı, tibb elmləri namizədi, Azərbaycan Tibb Universitetinin oftalmologiya kafedrasının assistenti.

*Ünvan : AZ1114, Bakı ş.,Cavadxan küç.,32/ 15
Tel.: (+994 12) 569 09 73; 569 54 62
E-mail: administrator@eye.az. <http://www.eye.az> vefa_mamedova@yahoo.com*