

Clinica oftalmologică din Tîrgu-Mureș (cond.: prof. V. Săbădeanu, doctor-docent, medic emerit, membru al Academiei de științe medicale)

CERCETĂRI EXPERIMENTALE CU ADN NEVIRAL IN KERATITA HERPETICĂ LA IEPURI

dr. Doina Pop D. Popa, dr. V. Săbădeanu

Keratita herpetică la iepure se utilizează ca model experimental pentru studierea acțiunii diferitelor substanțe medicamentoase aplicate în tratamentul acestei afecțiuni.

În cercetările noastre am urmărit:

- reproducerea experimentală a keratitei herpetice la iepure,
- studierea efectului ADN neviral asupra evoluției keratitei herpetice experimentale (aspecte macro- și microscopice),
- compararea rezultatelor obținute prin administrarea de ADN neviral cu cele obținute prin administrarea de IDU.

Material și metodă

Înainte de efectuării experimentului propriu-zis, am verificat virusul herpetic menținut în laborator timp îndelungat pe culturi de celule și am constatat că este apt pentru a provoca prin inoculare o keratită tipică.

În experiențele noastre am folosit următoarea tehnică: După o ușoară exorbitare și fixare a ochiului printr-o compresiune moderată înapoia lui, cu ajutorul unui ac de seringă am executat scarificări superficiale în formă de grilaj pe toată suprafața corneei și apoi cu ajutorul unui tampon înmuiat în emulsia de virus am badijonat teritoriul scarificat, după care globul ocular a fost lăsat să reîntre în orbită.

Cercetările le-am efectuat pe 100 de iepuri de ambele sexe, în greutate de 1,5—2,5 kg, împărțiți în loturi egale, de câte 10 iepuri, izolate între ele.

Lotul I a cuprins iepurii martori, neinoculați.

Lotul II a cuprins iepurii martori pentru virusul herpetic, adică iepurii inoculați cu virus herpetic, al cărui titru de 10^{-4} a fost stabilit în prealabil în culturi de celule și eficacitatea căruia a fost testată apoi pe iepure.

Lotul III a fost alcătuit din iepurii martori pentru ADN neviral, adică aceia la care după scarificarea corneei s-a administrat local ADN neviral, dintr-o diluție de 0,1%, din 2 în 2 ore câte 2 picături, timp de 4 zile. (ADN-ul a fost identic cu cel utilizat în experimentele pe celule).

Loturile IV, V, VI și VII au cuprins iepurii cărora la 20 de minute,

respectiv la 2 ore, la 24 sau 48 de ore după inocularea corneei cu virus herpetic am început să le instilăm pe corneea din 2 în 2 ore, timp de 4 zile, ADN nevirat.

Lotul VIII a cuprins iepurii inoculați cu un amestec de virus herpetic și ADN nevirat în părți egale și care au fost urmăriți fără a mai fi tratați cu ADN nevirat.

Lotul IX a cuprins iepurii infectați cu virus herpetic după ce în prealabil au fost tratați timp de 3 zile cu ADN nevirat, din 2 în 2 ore, prin instilații pe corneea.

Lotul X a cuprins iepurii care la 48 de ore după inocularea cu virus herpetic au fost tratați cu IDU soluție de 0,1%, din 2 în 2 ore, timp de 4 zile.

Înainte de aplicarea IDU pe corneea iepurilor din lotul X, substanța a fost administrată timp de 4 zile pe corneea unor iepuri sănătoși, pentru a verifica dacă nu determină efecte patologice.

În vederea asigurării continuității tratamentului cu ADN în timpul nopții, am pregătit și administrat o emulsie de ADN nevirat în metilceluloză, obținând un gel care s-a aplicat pe corneea iepurilor tratați.

Evoluția leziunilor corneene a fost urmărită zilnic prin colorare cu fluoresceină sodică 2% și luminaj lateral, pînă la vindecare sau pînă la decesul prin encefalită a iepurilor, ori sacrificarea lor cu scopul examinării histologice. După terminarea observațiilor am sacrificat animalele, am recoltat corneea și am fixat-o în soluție Dubosq-Brazil-Bouin pentru prelucrarea histologică. După 24—48 de ore de fixare am inclus materialul în parafină și am efectuat secțiuni de 4 microni grosime. Aceste secțiuni montate pe lame au fost colorate cu Hematoxilină-Eozină, iar pentru evidențierea incluziunilor intranucleare am utilizat metoda de colorare Mann.

Rezultate

La 24 de ore de la inocularea virusului herpetic în corneea iepurilor am constatat apariția unei secreții mucopurulente și a unei congestii conjunctivale difuze, însoțită de opacifierea corneei, la început numai pe traiectul corespunzător scarificărilor. La acest nivel au apărut în zilele următoare eroziuni mai mult sau mai puțin pronunțate, la început punctiforme sau liniare, luînd apoi aspect de keratită dendritică sau de eroziune cu contur policiclic. În acest stadiu am remarcat o reacție iriană manifestată prin mioză și congestie. Concomitent am remarcat și o infiltrație a parenchimului corneean la nivelul eroziunilor și în vecinătatea acestora, ca și o anestezie corneeană. După 5—7 zile de la inocularea corneeană am constatat apariția primelor simptome care traduceau interesarea nevraxului, caracterizate prin stare de agitație, sialoree, urmate de „mişcări de manej” și uneori de aspectul cunoscut sub numele de „bătăia tobei”. În faza terminală, după aproximativ 8—10 zile de la inoculare, aceste tulburări s-au accentuat, fiind însoțite de paralizii, hipotermie și moartea iepurelui.

În ce privește rezultatele experimentului propriu-zis, acestea au fost următoarele:

Iepurii aparținînd lotului I (martor) la examenul macroscopic nu au

prezentat semne de îmbolnăvire, nefiind infectați cu virus și fiind izolați de restul animalelor de experiență. După expirarea duratei de experimentare, corneea acestor animale a fost recoltată și prelucrată histologic. După fixare și includere în parafină, am verificat pe secțiunile colorate după Mann straturile binecunoscute, pentru a le putea compara cu corneele din experiment.

Iepurii din lotul II s-au comportat ca și iepurii folosiți pentru testarea virulenței virusului, prezentînd o keratită herpetică de aspect dendritic sau ulcerativ, însoțită de reacție iriană. După 5 zile au apărut primele semne de interesare ale nevraxului, după care iepurii au decedat prin encefalită, începînd din ziua a 7-a pînă în a 11-a.

La examenul histologic al corneei iepurilor din acest lot, constatăm distrucția epitelului anterior în anumite porțiuni corespunzătoare eroziunilor herpetice, dezvoltate pe teritoriul unde au fost efectuate scarificările. În aceste locuri toate celulele epiteliale, precum și limitanta anterioară lipsesc. Stroma este îngroșată și prezintă infiltrații celulare.

În alte zone, unde distrucțiile sînt mai limitate și unde sînt menținute unele straturi ale epitelului anterior, cu ajutorul colorației MANN se pot evidenția incluziuni nucleare mari, de tip A, după Cawdry, care indică prezența la aceste nivele a virusului herpetic. Cu obiectiv cu imersie se pot desluși clar aceste incluziuni, atît în celulele turtite, poliedrice și cilindrice din epiteliu, cît și uneori în celulele infiltrate din stroma corneeană (fig. nr. 1).

Iepurii din lotul III, care au primit numai ADN nevirial, nu au prezentat modificări patologice. Scarificările corneene s-au epitelizat repede, în 24 de ore, lăsînd opacități foarte fine.

Iepurii din loturile IV, V, VI și VII, la care administrarea de ADN nevirial a început la 20 de minute, la 2, la 24 și la 48 de ore de la inocularea cu virus herpetic a corneelor, la examenul microscopic au prezentat leziuni discrete sub forma unor eroziuni herpetice delimitate, fără infiltrația marcantă a corneei, care s-au epitelizat sub acțiunea tratamentului cu ADN nevirial cu atît mai rapid, cu cît tratamentul a fost aplicat mai curînd. Cînd administrarea ADN-ului nevirial s-a făcut la 20 de minute după inoculare (lotul IV) keratita herpetică nu a apărut decît la jumătate din iepurii inoculați. La aceștia durata de epitelizare a leziunilor a fost de 5 zile. Aceeași epitelizare rapidă — în 5 zile — se constată și în cazul administrării ADN-ului la 2 ore după infecție (lotul V), la toți iepurii inoculați. În lotul VI, la care ADN-ul s-a aplicat la 24 de ore după inocularea cu virus, durata de epitelizare a fost mai prelungită, de 7 zile. Este adevărat că în acest experiment scarificările corneene au fost mai profunde, atîngînd pe o zonă mai întinsă limbul sclerocorneean. Acest efect patogenic mai pronunțat a dus și la decesul iepurilor într-un interval relativ scurt, prin encefalită. În cazul iepurilor din lotul VII, la care aplicarea tratamentului cu ADN a fost efectuată după 48 de ore de la infecție, durata epitelizării a fost tot de 5 zile. Keratita herpetică, la 48 de ore după inoculare, nu a fost pe acest lot atît de pronunțată ca la lotul VI.

La examenul microscopic al corneei iepurilor din lotul IV, cu epitelul anterior pe cale de refacere, se observă prezența unor celule cu nucleu, pe lîngă o masă amorfă (fig. nr. 2).



Fig. nr. 1: Cornee de iepure, lotul II (inoculată cu virus herpetic). Colorație Mann; Oc.=10 X, Ob.=imersie



Fig. nr. 2: Cornee de iepure, lotul IV (virus herpetic + ADN la 20 minute). Colorație Mann; Oc.=10 X, Ob.=imersie



Fig. nr. 3: Cornee de iepure, lotul VI (virus herpetic + ADN la 24 ore) Colorație Mann; Oc.=10 X, Ob.=imersie



Fig. nr. 4: Cornee de iepure, lotul VIII (virus herpetic + ADN nevirale a a). Colorație Mann; Oc.=10 X, Ob.=10 X



Fig. nr. 5: Cornee de iepure, lotul VIII (virus herpetic + ADN neviral a a). Colorație Mann; Oc.=10 X. Ob.=imersie

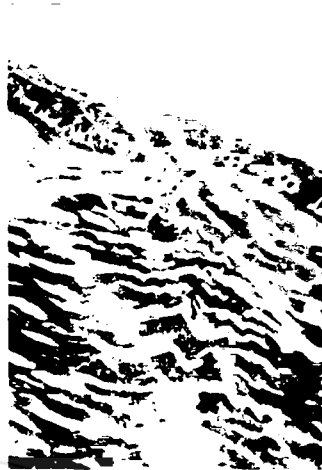


Fig. nr. 6: Cornee de iepure, lotul IX (ADN 3 zile + virus herpetic). Colorație Mann; Oc.=10 X. Ob.=20 X

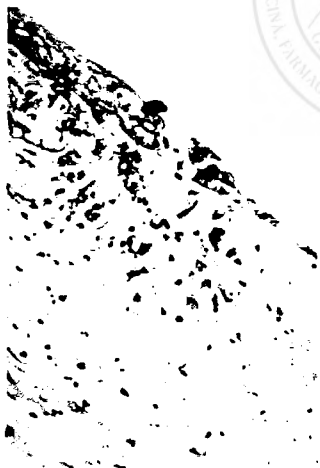


Fig. nr. 7: Cornee de iepure, lotul X (virus herpetic + IDU la 4 ore). Colorație Mann; Oc.=10 X. Ob.=20 X



Fig. nr. 8: Cornee de iepure, lotul X (virus herpetic + IDU la 48 ore). Colorație Mann; Oc.=10 X. Ob.=imersie

În corneea iepurilor din loturile V și VI, deși stratul epitelial anterior pare să fie refăcut și nu prezintă incluziuni specifice infecției herpetice, se evidențiază în stromă formațiuni care par a imita incluziunile herpetice sau rămășițe ale acestora (fig. nr. 3).

La lotul VII constatăm o restabilire parțială a epitelului anterior, stratificarea fiind încă incompletă, cu grosimi diferite. În locul unde epitelul este mai subțire (refăcut recent prin epitelizarea eroziunilor herpetice), în stromă se constată o aglomerare de celule infiltrative care marchează leziunea.

Prin urmare, loturile IV, V, VI și VII nu prezintă deosebiri histologice marcante.

Interesant ni s-a părut lotul VIII, format din iepurii inoculați cu un amestec extemporaneu de virus herpetic și ADN nevirial. La examenul microscopic am constatat dezepitelizări punctiforme multiple sau dezepitelizări mai mari circumscrise pe un fond ușor infiltrat, aspecte de keratită herpetică cu leziuni mult mai puțin marcante în comparație cu cele constatate în cazul lotului II, martor pentru virus. O parte din acești iepuri a decedat de encefalită, iar cei rămași au fost sacrificați în ziua a 10-a. La examenul histologic al preparatelor constatăm desprinderea epitelului anterior de membrana Bowman, însoțită de un proces infiltrativ marcant al stromei și modificarea dispoziției regulate a fibrelor conjunctive stromale. Pe un alt preparat se constată în dreptul scarificărilor corneene distrucția epitelului anterior. La acest nivel, imediat sub stratul epitelial anterior, se evidențiază nucleii monstroși într-o masă protoplasmatică liberă, iar în jur un infiltrat de celule mai mici și o rarire a fișiiilor conjunctive stromale (fig. nr. 4). Pe un alt preparat, cu un obiectiv cu imersie se evidențiază leziunile din stratul epitelial anterior, care deși s-a refăcut, celulele sînt totuși foarte rare. Stroma, cu structură fibrilară neregulată, prezintă celule conjunctive cu nucleii alungiți. Incluzii nu se observă nici în aceste imagini (fig. nr. 5).

În ceea ce privește lotul IX, format din iepurii care au fost infectați cu virus herpetic, după ce în prealabil au primit ADN nevirial timp de 3 zile, din 2 în 2 ore, nu am constatat la examenul microscopic leziuni corneene caracteristice keratitei herpetice. După scarificarea și infectarea corneei, aceasta s-a epitelizat repede, în 24 de ore, rămînînd doar opacități fine, urmare a scarificărilor corneene.

La examenul microscopic al acestor cornee constatăm o ușoară subțiere a stratului epitelial anterior, cu rarefierea stromei corespunzătoare teritoriului scarificat (fig. nr. 6).

La examenul cu obiectivul cu imersie stratul celulelor epiteliale cilindrice apare aproape refăcut, celulele nu conțin incluzii virale, deși sub aceste straturi se observă infiltrații celulare. Pe alte preparate nu s-au evidențiat de loc leziuni.

Iepurii din lotul X, care începînd cu 24 de ore după infecție au primit tratament cu IDU, au prezentat următorul aspect lezional:

La 2 zile după infectare, la examenul microscopic am constatat apariția unor eroziuni punctiforme, care cu tot tratamentul cu IDU au progresat în zilele următoare, luînd un aspect dendritic sau ulcerativ. Leziunile s-au epitelizat în a 7-a zi după instituirea tratamentului, deci cu 2 zile mai tîrziu decît în cazul aplicării tratamentului cu ADN nevirial. La

examenul microscopic constatăm că și în cazul administrării IDU-lui, deși se obține epitelizarea macroscopică a leziunilor herpetice, sînt prezente o serie de leziuni evidențiabile. Astfel, stratul epitelial anterior este extrem de subțiat, pe alocuri desprins de straturile subiacente sau absent pe teritorii circumscrise. Stroma este puternic infiltrată, dovedind o reacție inflamatorie marcată, cit și o modificare în dispoziția regulată a fibrelor, care sînt mai rare (fig. nr. 7).

Cu obiectivul cu imersie observăm și prezența unor incluzii intranucleare (fig. nr. 8).

Reproducerea keratitei herpetice experimentale la iepure, prin utilizarea unei tulpini de virus herpetic cu caracteristici cunoscute, se realizează relativ ușor; animalul este ușor de îngrijit, iar evoluția bolii ușor de urmărit. Difuziunea cit și inactivarea enzimatică a diferitelor substanțe la nivelul corneei este minimă, iar eventualele efecte toxice provocate de substanțele instilate se decelează cu ușurință.

În experiențele noastre pe iepure am folosit forme de keratită herpetică primară. *Laibson* și *Kibric*, pornind de la faptul că keratita herpetică la om are caracter recurent și că formele inițiale ale keratitei herpetice se pot vindeca în anumite condiții mai ușor la iepure, au elaborat un sistem de inducere experimentală a keratitei recurente la iepure, prin administrarea de epinefrină i.m. la animalele vindecate după keratită herpetică se pot vindeca în anumite condiții mai ușor la iepuri, au elaborat la iepure, din care uneori au reușit să evidențieze virusul herpetic. În experimentările noastre de mai sus, virulența marcată a tulpinii de virus utilizate nu a permis menținerea animalelor în viață după experiment în număr potrivit pentru experimentări cu keratită herpetică recurentă.

Variantele de tehnică clasică pentru obținerea keratitei herpetice prezentate de diferiți autori, constînd în felul anesteziei (generală sau locală), modul de scarificare a corneei cu instrumente ascuțite (lamă, ac de seringă, canulă de sticlă, trepane), cit și examenul leziunilor corneene (prin luminaj lateral sau lampă cu fantă), au o mai mică importanță.

Substanțele medicamentoase, cit și procedeele terapeutice utilizate azi mai frecvent în tratamentul keratitelor herpetice au fost inițial verificate pe keratite herpetice realizate experimental la iepuri. Astfel, a fost experimentată acțiunea cortizonului, a alfachymotripsinei, a IDU-lui și a unor antimetaboliți; la fel și acțiunea unor procedee terapeutice, cum este crioterapia, cit și efectul unor vaccinuri.

Din toate procedeele terapeutice amintite procedeele medicamentoase sînt mai simple de aplicat. Dintre acestea tratamentul cu IDU s-a dovedit cel mai eficace. Durata de tratament este cea mai scurtă: 1—2 zile după *Kaufmann*, pînă la 6—7 zile după *Hoffmann* și *Seeger*. Sub acțiunea IDU leziunile corneene regresează în cîteva zile în mod simțitor, apoi se vindecă, cicatricile sînt mici și lipsite de importanță. Cu cit administrarea IDU-lui se face mai precoce, cu atît acțiunea lui este mai promptă. Din experiențele lui *Hoffmann* și *Seeger* reiese că tratamentul cu IDU este mai eficace atunci cînd este aplicat la 48 de ore după infecție, decît la 72 de ore. Întrucît oprirea precoce a tratamentului poate determina reactivarea procesului, în scopul prevenirii recidivelor este necesar un tratament mai îndelungat cu IDU. Acest tratament asigură prezența substanței de-a lungul multiplicării mai multor generații de virus,

eliminând totodată posibilitatea recidivelor ca urmare a reîntoarcerii virusului la nivelul corneei pe cale nervoasă (limfă perineurală sau cilindru axial). Asocierea IDU-lui cu antibiotice, în scopul prevenirii suprainfecțiilor, sau asocierea lui cu cortizonul, cu scopul neutralizării efectelor nocive ale acestei medicații, a fost încercată de unii autori ca *Hoffmann și Seeger, Kaufmann și colab., Leipson și colab.* etc.

Experimentarea mai îndelungată a evidențiat și posibilitatea apariției unor fenomene de obișnuită a virusului herpetic față de acțiunea IDU. *Richard și colab.* studiind într-o serie de experiențe efectul IDU asupra keratitei herpetice la iepure, în corelație cu prezența sau absența demonstrabilă a virusului, a evidențiat următoarele: în contrast cu animalele netratate, care au făcut o keratită severă cu conjunctivită și irită și la care virusul a putut fi evidențiat în primele 9 zile, pentru ca apoi să dispară în următoarele 2 săptămâni, la animalele tratate cu IDU timp de 6 zile titrul viral a scăzut rapid în primele 12 ore, menținându-se astfel timp de 3 zile, pentru ca apoi să crească progresiv cu tot tratamentul administrat pînă în ziua a 9-a, cînd a devenit paralel cu titrul viral al animalelor netratate. Animalele tratate inițial au prezentat o ameliorare, dar reapariția virusului a fost însoțită de o reagravare a keratitei, cu tot tratamentul continuat. La sfîrșitul experienței, între cele două grupe nu a existat decît o mică diferență din punctul de vedere al simptomatologiei clinice. *Leipson și colab.* au obținut o keratită herpetică la iepure prin inoculare de virus de tip *Smith*. Acest virus a fost recoltat de la un pacient, care a primit timp de o săptămînă un tratament cu IDU, fără a prezenta nici o ameliorare a tabloului clinic. Virusul a fost inoculat pe membrana corioalantoidiană și apoi pe corneea iepurilor de experiență. Autorii constată virulența ridicată a acestui tip de virus, cît și posibilitatea de a produce keratită disciformă la 50% din ochii tratați și netratați de iepure, în comparație cu diferitele specii de herpes simplex la care numai 8% din ochii iepurilor infectați au prezentat keratită herpetică disciformă.

Pentru a putea aprecia eficacitatea ADN-ului neviral în tratamentul keratitei herpetice experimentale, am comparat efectul acestei substanțe cu cel exercitat de IDU, pe baza constatărilor experimentale proprii, cît și pe baza datelor semnalate în literatură, ținînd cont de faptul că, din toate procedeele medicamentoase aplicate în tratamentul keratitei herpetice experimentale, IDU s-a dovedit a fi cel mai eficace.

Inițial am comparat acțiunea exercitată de aceste două substanțe asupra corneei de iepure sănătoase sau lezate, dar neinfectate. Cercetarea acțiunii exercitate de IDU asupra corneei sănătoase în cazul unei admînistrări mai îndelungate, cît și a efectului pe care această substanță îl poate avea asupra refacerii corneei lezate, a fost efectuată de *Graeber*. Aplicînd substanța sub formă de soluție 0,1%, din oră în oră ziua și sub formă de unguent noaptea, timp de 14 zile, nu am înregistrat modificări patologice, cu excepția unei iritații conjunctivale la 2 din cele 10 cazuri urmărite. În ce privește efectul IDU asupra regenerării epitelului corneean lezat, din cele 12 curbe de vindecare 10 s-au aflat în limitele normale, iar 2 au indicat un proces de vindecare mai încetinit, abătîndu-se foarte puțin de la valorile normale. Astfel, autorul nu poate trage concluzia că IDU ar încetini regenerarea epitelială, dar nici că ar favoriza-o

Din constatările noastre cu privire la efectul ADN asupra corneei de iepure intacte, cît și asupra refacerii epitelului corneean lezat, putem afirma următoarele:

ADN neviral aplicat pe corneea indemnă a iepurilor nu a determinat nici un efect patologic, la fel ca și administrarea de IDU. Dintr-o altă cercetare a noastră a reieșit că ADN uman înalt polimerizat exercită asupra refacerii epitelului corneean lezat un efect favorabil. El provoacă o accelerare semnificativă a procesului de regenerare atît prin accelerarea migrării, cît și prin intensificarea proliferării celulare.

În ce privește efectul protector al acestor substanțe față de infecția cu virusul herpetic, din cercetările noastre reiese că ADN-ul neviral aplicat timp de 3 zile pe corneea sănătoasă a iepurilor de experiment a împiedicat declanșarea keratitei herpetice, cu toată inocularea emulsiei virulente. Kaufmann și Maloney au subliniat că IDU este eficace în keratita experimentală la iepure, exercitînd nu numai un efect curativ cu producerea de cicatrizări rapide și fără sechele ale leziunilor corneene constituite, ci și un efect preventiv pe corneea recent inoculată și în care virusul nu s-a multiplicat încă.

În ce privește efectul terapeutic al acestor substanțe aplicate în keratita herpetică experimentală, din cercetările noastre a reieșit că IDU favorizează epitelizarea leziunilor corneene în keratita herpetică experimentală la iepure. Durata de vindecare a leziunilor corneene, constatată în experimentul nostru, nu a fost atît de scurtă ca în cazurile citate de Kaufmann și colab. sau Bregert și colab. (1—2 zile), ci mult mai prelungită, epitelizarea leziunilor corneene obținîndu-se după 6 zile. Rezultatele noastre au fost concordante cu cele înregistrate de Lepri și Parducci, Hofmann și Seeger etc.

În ce privește efectul ADN, acesta a fost mai prompt, durata de epitelizare a eroziunilor corneene herpetice mai scurtă (5 zile față de 7 zile în cazul administrării de IDU). Efectul mai favorabil al ADN neviral, în comparație cu IDU, în keratita herpetică experimentală a fost confirmat și prin examinări microscopice comparative.

Ameliorarea netă a tabloului clinic a fost remarcată după 24 de ore, atît în cazul aplicării tratamentului cu ADN, cît și după aplicarea tratamentului cu IDU.

Efectul terapeutic al acestor substanțe depinde, pe lîngă virulența virusului herpetic, de precocitatea instituirii tratamentului, modul de administrare fiind în experiențele noastre identic. În cazul administrării la 48 de ore după infecție, efectul ADN s-a dovedit mai prompt, decît cel exercitat de IDU.

Cicatricele obținute după tratamentul cu IDU sau cu ADN sînt mai suple decît cele obținute prin alte metode terapeutice. Efectul cel mai favorabil s-a observat după administrarea de ADN.

Oprirea precoce a tratamentului cu IDU, după 4 zile de administrare, a determinat în experiențele unor autori (Lepri și Parducci), în unele cazuri, reactivarea procesului. În cazul experimentelor noastre, după aplicarea de ADN nu am constatat recidive. Totuși considerăm utilă continuarea instilațiilor și după epitelizarea leziunii, timp de 4—5 zile, cu țitlul unui tratament de consolidare a efectului favorabil exercitat de

ADN la nivelul corneei tratate. După aplicare, IDU a produs uneori un fenomen de obișnuință a virusului herpetic la această medicație, după cum reiese din literatură, cercetările noastre nu ne permit să tragem concluzii nici cu privire la IDU, nici cu privire la ADN.

Concluzii

1. Reproducerea experimentală a keratitei herpetice la iepuri, cu o tulpină de virus herpetic cu caracteristici cunoscute, se realizează relativ ușor, permițând urmărirea evoluției afecțiunii și a eficacității medicațiilor administrate.

2. Administrarea de ADN nevirial pe corneea îndemnă a iepurilor, că și administrarea de IDU, timp de 4 zile, nu determină nici un efect patologic.

3. ADN nevirial administrat timp de 3 zile pe corneea îndemnă a iepurilor, înaintea infecției cu virus herpetic, exercită un efect protector asupra acesteia, împiedicând declanșarea afecțiunii.

4. În ce privește efectul terapeutic al ADN nevirial în keratita herpetică experimentală la iepure, am constatat:

- favorizarea epitelizării leziunilor corneene,
- ameliorarea netă a tabloului clinic chiar după 24 de ore de la administrare,
- formarea unor cicatrici supl.

5. Efectul terapeutic al ADN nevirial depinde, pe lângă virulența virusului herpetic, de precocitatea instituirii tratamentului.

6. Comparând rezultatele obținute prin aplicarea ADN nevirial în tratamentul keratitei herpetice experimentale la iepure, cu cele obținute prin aplicarea de IDU, putem afirma că durata de epitelizare a leziunilor a fost mai scurtă în cazurile tratate cu ADN, decât în cele tratate cu IDU.

7. Leziunile microscopice în preparatele examinate de noi au fost mai marcante după tratamentul cu IDU, decât în cazul aplicării de ADN nevirial.

8. Pe baza examinărilor macroscopice și microscopice efectuate pe corneele iepurilor cu keratită herpetică experimentală putem afirma că ADN nevirial s-a dovedit o medicație mai eficace în această afecțiune decât IDU.

• Sosit la redacție: 24 ianuarie 1973.

Bibliografie

1. Bregeat P., Schemmel A., Juge P., Mme Darcy: Arch. d'Ophthalm. (1963), 23, 5, 433; 2. Calamandrei C.: Ann. d'Ocul. (1963), 196 1030; 3. Graeber W.: Klin. Mbl. Augenhk. (1964), 144, 1, 75; 4. Hoffmann D. H., Seeger E.: Klin. Mbl. Augenhk. (1964), 144, 1, 64; 5. Kaufmann H. E., Nesburn A. B., Maloney E. D.: Arch. of Ophthalm. (1962), 67, 583; 6. Kaufmann H. E., Martola E. L., Dohlman C. H.: Arch. of Ophthalm. (1962), 67, 235; 7. Kaufmann H. E.: Chemotherapy (1963), 7, 1, 1; 8. Leipson P. R., Sery Th. W., Leopolt H. I.: Arch. of Ophthalm. (1963), 70, 1, 52; 9. Leipson P. R., and Sidney Kibrick: Arch. of Ophthalm. (1966), 75, 254; 10. Lepri G., Parducci F.: cit. de 2; 11. Richard C., Hughes W. F., Holmes A. W., Deinhardt F.: Arch. of Ophthalm. (1964), 71, 3, 325.