Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518-7554 print
ISSN 2518-1327 online

doi: 10.32718/nvlvet10408
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 619: 616.5 – 002.828:615.03

Comparative characteristics of different methods of treatment of microsporia

Y. V. Martyniv, Ya. V. Kisera

Stepan Gzhyskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 20.09.2021
Received in revised form
21.10.2021
Accepted 22.10.2021

Stepan Gzhyskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-097-155-47-53
E-mail: julia_yush@ukr.net

Martyniv, Y. V., & Kisera, Ya. V. (2021). Comparative characteristics of different methods of treatment of microsporia. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 23(104), 47–54. doi: 10.32718/nvlvet10408

*Microsporia is the most common disease of fungal etiology, most often caused by the pathogen *Microsporum canis*. Treatment of this disease requires a comprehensive approach, because the disease is dangerous to humans. Therefore, in the treatment of microspores, it is important not only to carry out therapeutic measures, but also to prevent the spread of the pathogen of the fungus in the environment and increase the immune status of the organism in the fight against infection. The main source of infection is cats. In order to determine the effectiveness of treatment of microsporia by various methods, studied of the blood and skin of guinea pigs infected with the pathogen *M. canis*. Sick animals were divided into three groups. The first group was treated with the systemic antifungal itraconazole and topical treatment with a solution of clotrimazole. Treatment of the second group was performed with a topical antifungal agent (1% solution of clotrimazole) with vaccination with the antifungal vaccine "Vakderm". For the third group, the developed drugs were used – antifungal agent "Micromar" and immunostimulant "Biogluk". During treatment, hematological and immunological blood researches and histological skin examinations were performed. During treatment with antifungal drugs (itraconazole and clotrimazole) the number of leukocytes decreases from 11.13 ± 0.72 to 7.13 ± 0.22 , rod-shaped neutrophils from 15.76 ± 1.29 to 5.50 ± 0.76 , and segmental increases from 12.17 ± 1.47 to 24.17 ± 2.27 , decreases ESR from 5.67 ± 0.67 to 2.33 ± 0.42 , which occurs when inhibiting the inflammatory response of the organism to infection. Thrombocytopenia (from 231.17 ± 7.60 to 184.33 ± 7.65) and eosinophilia (from 2.70 ± 0.73 to 7.33 ± 1.33) are also noted. There is a slight increase in T-helpers and a decrease in T-suppressors. Histologically, the infiltration of the dermis by histiocytes and eosinophils under skin persists. In the treatment of microsporia by treatment with 1 % solution of clotrimazole and vaccination with the vaccine "Vakderm" the results of studies showed that the number of leukocytes decreases from 11.13 ± 0.72 to 5.35 ± 0.31 ($P < 0.01$), rod-shaped neutrophils from 15.76 ± 1.29 to 7.67 ± 0.56 , and segmental increases from 12.17 ± 1.47 to 22.17 ± 0.91 ($P < 0.001$), decreases). The number of T-helpers is increasing. The histological picture on day 7 is characterized by hyperkeratosis, and on day 14 the hyperemia of the basal layer of the epidermis persists. When using the antifungal drug "Micromar" and immunostimulant "Biogluk" the results of studies showed that the number of leukocytes decreases from 11.13 ± 0.72 to 6.95 ± 0.10 , rod-shaped neutrophils from 15.76 ± 1.29 to 6.17 ± 0.65 , and segmental increases from 12.17 ± 1.47 to 22.00 ± 0.86 , decreases ESR from 5.67 ± 0.67 to 2.17 ± 0.31 . Increases the number of T-helpers and the number of natural killers and T-suppressors is gradually decreasing. Histological changes are presented in the form of dilation of blood vessels and visualization of single erythrocytes in the dermis on day 14 of treatment.*

Key words: microsporia, leukocytes, lymphocytes, infiltration, dermis, guinea pigs, clotrimazole, itraconazole.

Порівняльна характеристика різних методів лікування мікроспорії

Ю. В. Мартинів, Я. В. Кісера

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

Мікроспорія є найбільш поширеним захворюванням грибової етіології, що найчастіше викликається збудником *Microsporum canis*. Лікування даного захворювання потребує комплексного підходу, оскільки хвороба є небезпечною і для людини. Тому при лікуванні мікроспорії важливо не лише провести терапевтичні заходи, а й запобігти розповсюдженню збудника спор гриба в навколишньому середовищі та підвищити імунний статус організму в боротьбі з інфекцією. Основним джерелом зараження є коти. З метою з'ясування ефективності лікування мікроспорії різними методами проведені дослідження крові та шкіри мурчаків, інфікованих збудником *Microsporum canis*. Хворих тварин поділили на три групи. Першій групі проводили лікування системним антимікотиком ітраконазолом та місцеві обробки розчином клотримазолу. Лікування другої групи проводилося протигрибковим засобом місцевої дії (1 % розчин клотримазолу) з проведенням вакцинації протигрибовою вакциною "Вакдерм". Для третьої групи застосовували розроблені препарати – протигрибовий засіб "Мікромар" та імуностимулятор "Біоглюк". В період лікування проводилися гематологічні й імунологічні дослідження крові та гістологічні дослідження шкіри. При лікуванні протигрибовими препаратами (ітраконазол і клотримазол) кількість лейкоцитів знижується з $11,13 \pm 0,72$ до $7,13 \pm 0,22$, паличкоядерних нейтрофілів з $15,76 \pm 1,29$ до $5,50 \pm 0,76$, а сегментоядерних підвищується з $12,17 \pm 1,47$ до $24,17 \pm 2,27$, знижується ШОЕ з $5,67 \pm 0,67$ до $2,33 \pm 0,42$, що виникає при гальмуванні запальної реакції організму на інфекцію. Також спостерігається тромбоцитопенія (з $231,17 \pm 7,60$ до $184,33 \pm 7,65$) та еозинофілія (з $2,70 \pm 0,73$ до $7,33 \pm 1,33$). Відбувається незначне підвищення Т-хелперів та зниження Т-супресорів. Гістологічно зберігається інфільтрація в дермі гістіоцитами та поодокими еозинофілами. При лікуванні мікроспорії обробками 1 % розчином клотримазолу та проведенням вакцинації вакциною "Вакдерм" отримані результати досліджень засвідчили, що кількість лейкоцитів знижується з $11,13 \pm 0,72$ до $5,35 \pm 0,31$ ($P < 0,01$), паличкоядерних нейтрофілів з $15,76 \pm 1,29$ до $7,67 \pm 0,56$, а сегментоядерних підвищується з $12,17 \pm 1,47$ до $22,17 \pm 0,91$ ($P < 0,001$), знижується). Кількість Т-хелперів збільшується. Гістологічна картина на 7 день характеризується гіперкератозом, а на 14 добу зберігається гіперемія базального шару епідермісу. При використанні протигрибового препарату "Мікромар" та імуностимулятора "Біоглюк" результати досліджень засвідчили, що кількість лейкоцитів знижується з $11,13 \pm 0,72$ до $6,95 \pm 0,10$, паличкоядерних нейтрофілів з $15,76 \pm 1,29$ до $6,17 \pm 0,65$, а сегментоядерних підвищується з $12,17 \pm 1,47$ до $22,00 \pm 0,86$, знижується ШОЕ з $5,67 \pm 0,67$ до $2,17 \pm 0,31$. Збільшується кількість Т-хелперів та поступово знижується кількість натуральних кілерів та Т-супресорів. Гістологічні зміни представлені у вигляді розширення кровоносних судин та візуалізацією поодиноких еритроцитів в товщі дерми на 14 день лікування.

Ключові слова: мікроспорія, лейкоцити, лімфоцити, інфільтрація, дерма, мурчак, клотримазол, ітраконазол.

Вступ

Дерматофітози набувають все ширшого розповсюдження, одним із яких є мікроспорія (Pototskyi, 2000). Мікроспорія – високонтагіозне захворювання, спільне для людей і тварин (Bezlushhenko, 2017). Лікування мікроспорії потребує комплексного підходу з використанням системних та місцевих антимікотиків. Встановлено залежність мікроспорії від імунного статусу організму (de Hoog et al., 2000). Найчастіше при мікроспорії використовують препарати групи азолів, до яких належать клотримазол та ітраконазол. Ця група препаратів характеризується малотоксичністю, при їхньому використанні рідко виникає резистентність у збудників дерматомікозів (Medvedeva et al., 2002).

Джерелом небезпеки зараження у людини є коти (80,5 %), особливо котенята (70–80 %), рідше собаки. Вони є резервуаром збудника в навколишньому середовищі (Novoselov & Novoselov, 2004). Порушення зоогігієнічних правил утримання та годівлі тварин сприяє поширенню мікроспорії.

Для досягнення якісного лікування мікроспорії до терапії повинен бути комплексний підхід, оскільки перебіг мікроспорії часто ускладнюється вторинною мікрофлорою, а імунна резистентність впливає на тривалість перебігу хвороби (Medvedeva et al., 2007). Важливим фактором при лікуванні мікроспорії є тривалість курсу лікування, його ефективність та вартість (Sergeev, 2003).

З метою з'ясування ефективності лікування мікроспорії препаратами "Мікромар" (Kisera et al., 2020a) і "Біоглюк" (Kisera et al., 2020b) були проведені дослідження на заражених мікроспорією мурчаків. За перебігу хвороби проводилися морфологічні дослідження крові та визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів і їх субпопуляцій, гістологічні дослідження шкіри під час лікування та на стадії одужання.

Хворих тварин було поділено на 3 групи по 6 голів. Перша група отримувала терапію системним протигрибковим препаратом ітраконазол в дозі 5–10 мг/кг кожні 24 години протягом 21 дня (Gupta et al., 1997; Ramsey, 2007). Препарат задавали перорально. Також на ділянки ураження проводили місцеві обробки 1 % розчином клотримазолу 1 раз на добу 21 день. Другій групі проводили місцеві обробки протигрибковим засобом (1 % розчин клотримазолу) та вакцинацію протигрибовою вакциною "Вакдерм" 2-разово з інтервалом 10–14 діб (Kisera et al., 2020). Третій групі наносили препарат "Мікромар" на уражені ділянки шкіри 1 раз на день місцево протягом 21 дня та випоювали 1 раз на день препарат "Біоглюк" 21 день. Первинно були проведені забори крові у здорових тварин та у хворих на 21 та 42 день після зараження. Під час лікування проводили дослідження крові на 7, 14 та 21 день та біопсію шкіри на 7 та 14 день після початку застосування препаратів.

Мета і завдання дослідження. Провести гематологічні й імунологічні дослідження крові та гістологічні дослідження шкіри при лікуванні мікроспорії у мурчаків різними методами.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводились в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Гематологічні та імунологічні дослідження крові проводили в лабораторії шпиталю імені Митрополита Андрея Шептицького міста Львова. Гістологічні дослідження проводили у лабораторії клініко-біологічних досліджень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок міста Львова.

Кількість еритроцитів і лейкоцитів визначали шляхом підрахунку в камері Горяєва, вміст гемоглобіну – гемігلوبінціанідним методом.

Лейкограму виводили на основі підрахунку та диференціації 200 клітин лейкоцитів у мазках крові, пофарбованих за методикою Романовського-Гімзи. При цьому враховувався розмір клітин, величина і форма ядра, наявність та колір зерен у цитоплазмі. Гематокритну величину визначали за допомогою гематокритних капілярів шляхом центрифугування у спеціальній центрифугі (10 хвилин при 3000 обертів за хвилину), швидкість осідання еритроцитів (протягом 1 години) – з допомогою піпеток Панченкова (Vlizlo et al., 2014).

Підрахунок Т- і В-лімфоцитів проводили з допомогою еритроцитарного діагностичного ТЗОВ “Лабораторія Гранум” м. Харкова. Метод ґрунтується на визначенні субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресори), CD19 або CD22 (В-лімфоцити), CD16 (натуральні кілери). Облік результатів дослідження проводився у світловому мікроскопі з імерсійною системою.

Цифровий матеріал статистично обробляли за допомогою комп’ютерної програми Excel з пакету “Microsoft Office 2007”. Вірогідність визначали за t-критерієм.

Матеріал для гістологічного дослідження (шматочки шкіри) фіксували в 10–12 % охолоджену розчин нейтрального формаліну з подальшим заливанням у парафін за схемою, запропонованою Г. А. Меркуловим (Merkulov, 1969; Horalskyi et al., 2005). Зафіксовані шматочки товщиною 2 мм промивали у воді 30 хв і більше, після чого підсушували на фільтрувальному папері та проводили через спирти

(75, 96 і 100° для зневоднення і знежирення – добу в кожному із спиртів). Потім просочували розчинником парафіну ксилолом 1,5 год. З ксилолу шматочки переносили у насичений розчин парафіну у ксилолі на 1,5 год при температурі 37 °С. Потім шматочки витримували у розплавленому парафіні при температурі 54–55 °С, тобто при температурі на 2–3 °С вищій, ніж температура плавлення парафіну, до 2 годин у першій порції парафіну і до 2 годин у другій. Після чого їх переносили у порцелянові чашки й заливали розплавленим парафіном з подальшим швидким охолодженням у холодильній камері. Після затвердіння парафіну шматочки нарізали з парафіном і наклеювали на дерев’яні кубики. Гістозрізи товщиною 5–7 мкм виготовляли на санному мікромомі MC-2. Для морфологічної оцінки клітин і тканин застосовували фарбування гематоксиліном та еозином. Мікроскопію проводили з допомогою мікроскопа OLIMPUS CX-41.

Експеримент відповідає правилам ARRIVE. Проводився згідно із Законом про тварин у Великобританії (Наукові процедури) 1986 року та відповідними вказівками.

Результати та їх обговорення

Отримані результати засвідчили (табл. 1), що при лікуванні мікроспорії ітраконазолом та клотримазолом відбулося гальмування запальної реакції організму, на що вказує зниження кількості лейкоцитів з $11,13 \pm 0,72$ до $7,13 \pm 0,22$ ($P < 0,01$), паличкоядерних нейтрофілів з $15,76 \pm 1,29$ до $5,50 \pm 0,76$ ($P < 0,001$), а зростання сегментоядерних з $12,17 \pm 1,47$ до $24,17 \pm 2,27$ ($P < 0,001$), знижується ШОЕ з $5,67 \pm 0,67$ до $2,33 \pm 0,42$ (при $P < 0,01$).

Таблиця 1

Морфологічні показники крові у мурчаків при лікуванні мікроспорії ітраконазолом та клотримазолом ($M \pm m$, $n = 6$)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на 42 день	Лікування		
			7 днів	14 днів	21 день
Гематокритна величина	%	$37,17 \pm 7,60$	$36,83 \pm 1,64$	$36,67 \pm 0,95$	$36,07 \pm 0,80$
Гемоглобін	г/л	$113,33 \pm 4,51$	$118,83 \pm 2,32$	$120,00 \pm 1,51$	$118,17 \pm 3,04$
Еритроцити	Т/л	$5,25 \pm 0,21$	$5,72 \pm 0,14$	$5,77 \pm 0,09$	$5,77 \pm 0,17$
Тромбоцити	Г/л	$231,17 \pm 7,60$	$183,17 \pm 6,22^{**}$	$166,00 \pm 5,69^{***}$	$184,33 \pm 7,65^{**}$
Лейкоцити	Г/л	$11,13 \pm 0,72$	$8,08 \pm 0,52$	$7,05 \pm 0,23^{**}$	$7,13 \pm 0,22^{**}$
Нейтрофіли	П	$15,76 \pm 1,29$	$8,67 \pm 0,88^{**}$	$7,10 \pm 0,70^{***}$	$5,50 \pm 0,76^{***}$
	С	$12,17 \pm 1,47$	$25,17 \pm 1,87^{***}$	$19,90 \pm 1,78^{***}$	$24,17 \pm 2,27^{***}$
Еозинофіли	%	$2,70 \pm 0,73$	$9,0 \pm 0,73^{***}$	$10,80 \pm 0,79^{***}$	$7,33 \pm 1,33^{***}$
Базофіли	%	0	0	0	0
Моноцити	%	$4,10 \pm 0,83$	$3,33 \pm 0,49$	$3,70 \pm 0,26$	$3,83 \pm 0,54$
Лімфоцити	%	$65,20 \pm 1,48$	$53,83 \pm 1,30$	$58,50 \pm 2,53$	$59,17 \pm 1,33$
ШОЕ	мм/год	$5,67 \pm 0,67$	$2,83 \pm 0,31^{**}$	$2,83 \pm 0,31^{**}$	$2,33 \pm 0,42^{**}$
Кольоровий показник		$0,76 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$

Примітка: вірогідність різниць з хворими тваринами: ** – при $P < 0,01$; *** – при $P < 0,001$

Також виявлено тромбоцитопенію (з $231,17 \pm 7,60$ до $184,33 \pm 7,65$) та еозинофілію (з $2,70 \pm 0,73$ до $7,33 \pm 1,33$). Причиною тромбоцитопенії найчастіше є алергічні реакції. Еозинофіли в крові збільшуються за умови сенсibilізації організму алергеном. Вони залучаються до реакції гіперчутливості негайного та упо-

вільненого типу (Popov et al., 2004). Еозинофілія є ознакою перебігу алергічної реакції, спричиненою алергеном. Беручи до уваги однакові умови утримання та годівлі дослідних груп тварин, а також присутність клотримазолу в усіх методах лікування, можна припустити, що ітраконазол може провокувати вини-

кнення явища алергізації організму. В процесі лікування виявлено незначне підвищення Т-хелперів та зниження Т-супресорів (табл. 2) як наслідок нормалі-

зації імунної відповіді організму (Kindt & Osborne, 2006).

Таблиця 2

Імунологічні показники крові у мурчаків при лікуванні мікроспорії ітраконазолом та клотримазолом ($M \pm m$, $n = 6$)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на 42 день	Лікування		
			7 днів	14 днів	21 день
В-лімфоцити	%	22,33 $\pm$ 0,95	22,00 $\pm$ 1,15	21,17 $\pm$ 1,31	19,83 $\pm$ 0,79
Т-лімфоцити	%	53,83 $\pm$ 0,85	59,00 $\pm$ 1,00	53,33 $\pm$ 1,31	53,33 $\pm$ 0,84
О-лімфоцити	%	23,84 $\pm$ 1,14	19,00 $\pm$ 1,36	25,50 $\pm$ 1,41	26,84 $\pm$ 0,70
Натуральні кілери	%	19,33 $\pm$ 0,84	22,00 $\pm$ 0,82	19,00 $\pm$ 0,58	18,33 $\pm$ 0,76
Т-хелпери	%	33,33 $\pm$ 0,71	32,17 $\pm$ 0,83	37,00 $\pm$ 0,73	36,17 $\pm$ 0,49
Т-супресори	%	23,00 $\pm$ 1,51	20,83 $\pm$ 0,70	19,50 $\pm$ 0,96	19,33 $\pm$ 0,49

Проведені гістологічні дослідження на 7 добу лікування (рис. 1) засвідчили помірну інфільтрацію в дермі та незначне розшарування колагенових волокон, що є ознакою регенеративних процесів у шкірі (Hamade, 2016). Розшарування колагенових волокон виникло внаслідок набряку дерми та її ураження великою кількістю гістіоцитарних інфільтратів (Dekio et al., 2015).

Рис. 1. Гістологічна структура шкіри мурчаків на 7 день лікування: а – помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація в дермі; б – незначне розшарування колагенових волокон. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

На 14 добу лікування зберігається інфільтрація дерми лімфогістіоцитарними компонентами з поодинокими еозинофілами, що вказує на перебіг запальної реакції (рис. 2). Причиною появи еозинофілів в інфільтраті є ознакою прояву алергії, алергізації шкірного покриву та безпосереднього впливу алергена на організм (Vavilov et al., 2000). Функція еозинофілів в таких випадках полягає у нейтралізації гістаміну як медіатора запалення в місці локалізації запального вогнища (Colombo et al., 2012).

При лікуванні мікроспорії 1 % розчином клотримазолу та вакциною “Вакдерм” отримані результати досліджень засвідчили, що кількість лейкоцитів знижується з $11,13 \pm 0,72$ до $5,35 \pm 0,31$ ($P < 0,01$), паличкочерних нейтрофілів з $15,76 \pm 1,29$ до $7,67 \pm 0,56$ ($P < 0,001$), а сегментоядерних підвищується з $12,17 \pm$

$1,47$ до $22,17 \pm 0,91$ ($P < 0,001$), знижується ШОЕ з $5,67 \pm 0,67$ до $2,83 \pm 0,31$ (при $P < 0,01$) (табл. 3). Також виявлено незначне збільшення Т-хелперів та поступове зниження Т-супресорів (табл. 4), що свідчить про розвиток активної імунної відповіді на запалення інфекційної етіології (Peterson, 2008).

Рис. 2. Гістологічна структура шкіри мурчаків на 14 день лікування: а – лімфогістіоцитарні інфільтрати в дермі. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100

Гістологічними дослідженнями встановлено, що на 7 добу лікування роговий шар епідермісу потовщений (рис. 3). Виявлено ознаки лущення рогових клітин (Makurina, 2016). Ознаки гіперплазії базального шару відсутні. Дерма незначно потовщена. Ці зміни вказують на перебіг запальної реакції у верхніх шарах епідермісу (Scott et al., 2001). Проте встановлена чітка оконтурована пошаровість клітин епітелію, що є ознакою регенеративних процесів у структурі шкіри (Vavilov et al., 2000).

На 14 добу лікування (рис. 4) спостерігається активна гіперемія базального шару епідермісу, але кровоносні судини в дермі без ознак застійної гіперемії (Cooke, 2012). Відсутня інфільтрація навколо волосяних цибулин. Поверхнева гіперемія є ознакою перебігу місцевої запальної реакції (Kotsiumbas et al., 2014).

Таблиця 3

Морфологічні показники крові у мурчаків при лікуванні мікроспорії 1 % розчином клотримазолу та вакциною “Вакдерм” ($M \pm m$, $n = 6$)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на 42 день	Лікування		
			7 днів	14 днів	21 день
Гематокритна величина	%	37,17 $\pm$ 7,60	36,50 $\pm$ 0,67	36,67 $\pm$ 0,56	37,67 $\pm$ 0,76
Гемоглобін	г/л	113,33 $\pm$ 4,51	113,50 $\pm$ 2,62	115,17 $\pm$ 1,54	113,83 $\pm$ 3,66
Еритроцити	Т/л	5,25 $\pm$ 0,21	5,38 $\pm$ 0,16	5,47 $\pm$ 0,13	5,63 $\pm$ 0,10
Тромбоцити	Г/л	231,17 $\pm$ 7,60	207,83 $\pm$ 8,51*	222,33 $\pm$ 6,59	220,17 $\pm$ 5,63
Лейкоцити	Г/л	11,13 $\pm$ 0,72	9,57 $\pm$ 0,60	8,20 $\pm$ 0,50*	5,35 $\pm$ 0,31**
Нейтрофіли	П	%	15,76 $\pm$ 1,29	24,00 $\pm$ 0,73**	10,83 $\pm$ 0,60
	С	%	12,17 $\pm$ 1,47	18,83 $\pm$ 1,49**	18,67 $\pm$ 1,15**
Еозинофіли	%	2,70 $\pm$ 0,73	3,33 $\pm$ 0,33	3,17 $\pm$ 0,48	2,33 $\pm$ 0,42
Базофіли	%	0	0	0	0
Моноцити	%	4,10 $\pm$ 0,83	5,83 $\pm$ 0,75	6,00 $\pm$ 0,73	6,17 $\pm$ 0,70
Лімфоцити	%	65,20 $\pm$ 1,48	58,00 $\pm$ 1,18	61,33 $\pm$ 1,23	61,67 $\pm$ 1,09
ШОЕ	мм/год	5,67 $\pm$ 0,67	4,67 $\pm$ 0,33	3,00 $\pm$ 0,37*	2,83 $\pm$ 0,31**
Кольоровий показник		0,76 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,02	0,77 $\pm$ 0,01	0,75 $\pm$ 0,01

Примітка: вірогідність різниць з хворими тваринами: * – при $P < 0,05$; ** – при $P < 0,01$; *** – при $P < 0,001$

Таблиця 4

Імунологічні показники крові у мурчаків при лікуванні мікроспорії 1 % розчином клотримазолу та вакциною “Вакдерм” ($M \pm m$, $n = 6$)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на 42 день	Лікування		
			7 днів	14 днів	21 день
В-лімфоцити	%	22,33 $\pm$ 0,95	21,50 $\pm$ 0,76	20,83 $\pm$ 0,60	19,67 $\pm$ 0,67
Т-лімфоцити	%	53,83 $\pm$ 0,85	59,00 $\pm$ 1,00	57,17 $\pm$ 0,75	54,33 $\pm$ 0,67
0-лімфоцити	%	23,84 $\pm$ 1,14	19,50 $\pm$ 0,87	22,00 $\pm$ 0,74	26,00 $\pm$ 0,92
Натуральні кілери	%	19,33 $\pm$ 0,84	20,67 $\pm$ 0,88	19,83 $\pm$ 0,75	19,50 $\pm$ 0,62
Т-хелпери	%	33,33 $\pm$ 0,71	35,33 $\pm$ 0,88	36,67 $\pm$ 0,88	36,33 $\pm$ 0,76
Т-супресори	%	23,00 $\pm$ 1,51	21,17 $\pm$ 0,60	18,67 $\pm$ 0,67	19,17 $\pm$ 0,48

Рис. 3. Гістологічна структура шкіри мурчача на 7 добу лікування: а – потовщення рогового шару епідермісу; б – набряк дерми. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

Рис. 4. Гістологічна структура шкіри мурчача на 14 добу лікування: а – активна гіперемія базального шару епідермісу; б – кровоносні судини в дермі; в- волосяні цибулини. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

При лікуванні мікроспорії з використанням проти-грибкового препарату “Мікромар” та імуностимулятора “Біоглюк” отримані результати досліджень засвідчили, що кількість лейкоцитів знижується з $11,13 \pm 0,72$ до $6,95 \pm 0,15$ ($P < 0,01$), паличкоядерних нейтрофілів з $15,76 \pm 1,29$ до $6,17 \pm 0,65$ ($P < 0,001$), а сегментоядерних підвищується з $12,17 \pm 1,47$ до $22,00 \pm 0,86$ ($P < 0,001$), знижується ШОЕ з $5,67 \pm 0,67$ до $2,17 \pm 0,31$ (при $P < 0,01$) (табл. 5).

Виявлено незначне збільшення Т-хелперів, що вказує на розвиток активної імунної відповіді при запаленні інфекційної етіології (табл. 6). Спостерігається поступове зменшення натуральних кілерів та Т-супресорів, що є ознакою підвищення опірності імунної системи (Kokhan, 1994).

Таблиця 5

Морфологічні показники крові у мурчаків при лікуванні мікроспорії препаратами “Мікромар” та “Біоглюк” (M ± m, n = 6)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на 42 день	Лікування		
			7 днів	14 днів	21 день
Гематокритна величина	%	37,17 ± 7,6	36,83 ± 1,17	36,83 ± 0,83	35,83 ± 0,60
Гемоглобін	г/л	113,33 ± 4,51	115,00 ± 3,81	115,83 ± 4,17	120,00 ± 3,44
Еритроцити	Т/л	5,25 ± 0,21	5,73 ± 0,11	5,84 ± 0,08	5,82 ± 0,15
Тромбоцити	Г/л	231,17 ± 7,60	206,00 ± 5,16	213,50 ± 5,99	218,67 ± 6,95
Лейкоцити	Г/л	11,13 ± 0,72	9,57 ± 0,45	7,35 ± 0,28**	6,95 ± 0,15**
Нейтрофіли	П	%	15,76 ± 1,29	12,33 ± 0,80	8,83 ± 0,60***
	С	%	12,17 ± 1,47	19,01 ± 1,65**	21,33 ± 1,56***
Еозинофіли	%	2,70 ± 0,73	2,83 ± 0,54	2,83 ± 0,79	3,17 ± 0,48
Базофіли	%	0	0	0	0
Моноцити	%	4,17 ± 0,83	6,00 ± 0,58	5,18 ± 0,65	5,17 ± 0,75
Лімфоцити	%	65,20 ± 1,48	59,83 ± 1,04	61,83 ± 0,79	63,50 ± 0,67
ШОЕ	мм/год	5,67 ± 0,67	3,67 ± 0,42	2,00 ± 0,37**	2,17 ± 0,31**
Кольоровий показник		0,76 ± 0,02	0,78 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,76 ± 1,01

Примітка: вірогідність різниць з хворими тваринами: ** – при P < 0,01; *** – при P < 0,001

Таблиця 6

Імунологічні показники крові у мурчаків при лікуванні мікроспорії препаратами “Мікромар” та “Біоглюк” (M ± m, n = 6)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на 42 день	Лікування		
			7 днів	14 днів	21 день
В-лімфоцити	%	22,33 ± 0,95	24,67 ± 0,88	26,33 ± 1,05	24,00 ± 0,58
Т-лімфоцити	%	53,83 ± 0,85	53,00 ± 0,89	50,33 ± 0,84	51,83 ± 1,01
0-лімфоцити	%	23,84 ± 1,14	22,33 ± 1,12	23,34 ± 1,36	24,17 ± 1,35
Натуральні кілери	%	19,33 ± 0,84	19,00 ± 1,39	18,83 ± 0,79	17,50 ± 1,18
Т-хелпери	%	33,33 ± 0,71	34,33 ± 0,67	36,50 ± 0,76	37,33 ± 0,49
Т-супресори	%	23,00 ± 1,51	22,17 ± 0,79	19,33 ± 0,49	21,00 ± 0,68

На 7 добу лікування гістологічна структура шкіри характеризується чіткою візуалізацією рогового, блискучого, зернистого та базального шарів епідермісу (рис. 5). Відсутні потовщення рогового та гіперплазія базального шарів епідермісу, які виникли внаслідок тривалого перебігу мікроспорії (Cooke, 2012). В дермі виявлено розширення кровоносних капілярів та незначні розрихлення, що може вказувати на залишкові запальні реакції, проте запальна інфільтрація відсутня (Scott et al., 2001).

Рис. 5. Гістологічна структура шкіри мурчаків на 7 добу лікування: а – епідерміс; б – розширення кровоносних капілярів; в – дерма. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

На 14 добу чітко диференціюються усі шари епідермісу без ознак запалення та дистрофічних змін (рис. 6). Поодинокі еритроцити в товщі дерми є критерієм норми (Cooke, 2012). Дані зміни характерні на завершальних стадіях розрешення запального процесу в шкірі (Sangoi et al., 2009; Martyniv & Kisera, 2021; Kisera et al., 2021).

Рис. 6. Гістологічна структура шкіри мурчаків на 14 добу лікування: а – епідерміс; б – дерма. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

Висновки

1. При лікуванні мікроспорії інтраконазолом та клотримазолом проходить гальмування запального процесу, однак спостерігаються ознаки алергізації, які проявляються у вигляді підвищення еозинофілів, зниження тромбоцитів в крові, інфільтрацією товщі шкіри гістіоцитами та еозинофілами.

2. Клотримазол в комбінації з вакциною “Вакдерм” знижує ступінь запального процесу, який характеризується зниженням кількості лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, збільшенням кількості Т-хелперів, однак зберігається тривала запальна реакція у верхніх шарах епідермісу.

3. Протигрибковий засіб “Мікромар” з імуностимулятором “Біоглюк” при лікуванні мікроспорії формують активну імунну відповідь організму, не викликають побічних ефектів і забезпечують швидку регенерацію уражених ділянок шкіри.

Перспективи подальших досліджень. Провести лікування мікроспорії у котів розробленими препаратами “Мікромар” і “Біоглюк” та визначити її ефективність.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів.

References

- Bezlushhenko, O. V. (2017). Mikrosporija u koshek. *Mir veterinarii*, 5, 26–28 (in Russian).
- Colombo, S., Scarpella, F., & Ordeix, L. (2012). Dermato-phytosis and urticar eosinophilic/mastocytic dermatitis (urticarial pigmentosa-like dermatitis) in three Devon Rex cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(7), 498–502. doi: 10.1177/1098612X12440761.
- Cooke, R. A. (2012). Histopathology of some fungal infections. *Pathology*, 44(1), S47. doi: 10.1016/S0031-3025(16)32714-3.
- de Hoog, G. S., Guarro, J., Gene, J., & Figueras, M. J. (2000). *Atlas of clinical fungi*. 2nd edition. Universitet Rovire I Virgili, Reus. Spain.
- Dekio, F., Bhatti, T. R., Zhang, S. X., & Sullivan, K. V. (2015). Positive Impact of Fungal Histopathology on Immunocompromised Pediatric Patients With Histology-Proven Invasive Fungal Infection. *American Journal of Clinical Pathology*, 144(1), 61–67. doi: 10.1309/AJCPMVYT88AVFKG.
- Gupta, A. K., Alexis, M. E., Raboodee, N. et al. (1997). Itraconazole pulse therapy is effective in the treatment of tinea capitis in children: an open multicenter study. *Br. J. Dermatol*, 137(2), 251–254. doi: 10.1046/j.1365-2133.1997.18141912.x.
- Hamade, L. M. (2016). Rol' sootnosheniya kletochnykh markerov differencirovki CD8+: CD3+ v limfocitarnykh infil'tratakh kozhi pri gribovidnom mikoze. *Clinical medicine/Klinichna medicina*, 4(98), 72–74 (in Russian).
- Horalskyi, L. P., Khomych, V. T., & Kononskyi, O. I. (2005). *Osnovy histolohichnoi tekhniky i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii*. Navchalnyi posibnyk. Zhytomyr: Polissia (in Ukrainian).
- Kindt, T. J., & Osborne, B. A. (2006). *Kubi, Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman.
- Kisera, Y. V., Martyniv, Y. V., & Gutyj, B. V. (2021). Dynamics of morphological, immunological and histological changes in microsporia in guinea pigs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(2), 206–211. doi: 10.15421/022129.
- Kisera, Ya. V., Bozhyk, L. Ia., Martyniv, Yu. V., Matviishyn, T. S., & Pundiak, T. O. (2020). *Imunobiolohichni preparaty*. Navchalnyi posibnyk z hryfom LNUVMB imeni S.Z. Gzhytskoho. Lviv: “Spolom” (in Ukrainian).
- Kisera, Ya. V., Martyniv, Yu. V., & Kurylas, L. V. (2020a). Rozchyn “Mikromar” dlia likuvannia dermatofitnykh infektsii. TU U 21.2-00492990-024:2020. [Chynnyi vid 2020-12-24] (in Ukrainian).
- Kisera, Ya. V., Martyniv, Yu. V., & Kurylas, L. V. (2020b). Imunostymuliuiuchy preparat “Biohliuk” TU U 21.2-00492990-025:2020. [Chynnyi vid 2020-12-24] (in Ukrainian).
- Kokhan, I. (1994). *Imunolohiia: pidruchnyk imunnosti, serolohii, imunokhimii, imunobiolohii, imunohenetyky*. K.: UKSP “Kobza” (in Ukrainian).
- Kotsiumbas, I. Ya., Zhyla, M. I., & Piatnychko, O. M. (2014). *Imunotoksykolohichni kontrol veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok: Metodychni rekome-ndatsii*. Lviv (in Ukrainian).
- Makurina, G. I. (2016). Stan epidermisu ta epidermalno-dermalnoho ziednannia shkiry khvorykh na psoriaz i hipertonichnu khvorobu. *Patolohiia*, 1(36), 73–78. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.70810.
- Martyniv, Y. V., & Kisera, Ya. V. (2021). Hematological, immunological and histological changes in guinea pigs in the treatment of microsporia with drugs “Mikromar” and “Biogluk”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 4(1), 29–32. doi: 10.32718/ujvas4-1.06.
- Medvedeva, E. A., Medvedev, Ju. A., Teregulova, G. A., & Fahretdinova, H. S. (2002). Sovremennye problemy izuchenija zooantropoznykh dermatomikozov. *Problemy medicinskoj mikologii*, 4(2), 89 (in Russian).
- Medvedeva, T. V., Leina, L. M., Bogomolova, G. A., Chilina, G. A. (2007). Osobennosti immuno-vospalitel'nogo otveta pri razlichnykh formakh mikrosporii u detej na fone primenenija sistemnykh antimikoticheskikh preparatov. *Ros. Zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*, 4, 54–57 (in Russian).
- Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patologogistologicheskoi tekhniki*. L.: Medicina (in Russian).
- Novoselov, V. S., & Novoselov, A. V. (2004). Novye aspekty v probleme vybora sovremennogo antimikotika. *RMZh*, 12(18), 47–51 (in Russian).
- Peterson, S. (2008). *Shkirmi khvoroby kotiv*. Moskva: Akvarium-Prynt (in Ukrainian).

- Popov, N. N., Lavrov, V. F., & Soloshenko, Je. N. (2004). Novye gorizonty medicinskoj mikologii. Klinicheska-ja immunologija i allergologija. M.:Reinfor, 56–81 (in Russian).
- Pototskyi, M. K. (2000). Dermatomikozy. Veterynarna medytsyna Ukrainy, 11, 20 (in Ukrainian).
- Ramsey, I. (2007). Small animal formulary. BSAVA. 6th edition. Reprinted with corrections.
- Sangoi, A. R., Rogers, W. M., Longacre, T. A., Montoya, J. G., Baron, E. J., & Banaei, N. (2009). Challenges and pitfalls of morphologic identification of fungal infections in histologic and cytologic specimens: a ten-year retrospective review at a single institution. *Am. J. Clin. Pathol.*, 131(3), 364–375. doi: 10.1309/AJCP99OOOZSNISCZ.
- Scott, D. W., Miller, W. H., & Griffin, C. E. (2001). Fungal skin diseases. In: Muller & Kirk's small animal dermatology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 336–422.
- Sergeev, A. Ju. (2003). Farmakoterapija mikofov. Gribkovye infekcii: rukovodstvo dlja vrachej. M., 169–172 (in Russian).
- Vavilov, A. M., Samsonov, V. A., Dimant, L. E., & Vavilov, A. M. (2000). Immunologicheskie issledovanija T-limfocitov v kozhe. *Vestn. Dermatol.*, 4, 4–5 (in Russian).
- Vlizlo, V. V., Slivinska, L. H., Maksymovych, I. A., Leno, M. I., & Halias, V. L. (2014). Laboratorna diahnostyka u veterynarnii medytsyni. Dovidnyk. 2-he vydannia. Lviv (in Ukrainian).