

**COMPREHENSIVE STUDY OF THE ANTIFUNGAL PROPERTIES
OF THE CREAM «MYKO-PROTECTION PLUS ACTIVE» IN THE THERAPY
OF TRICHOPHYTHIA IN GUINEA PIGS (*Cavia porcellus*)**

**V. V. Zazharskyi¹, R. L. Prytula², O. I. Sosnickyi¹, N. M. Tishkina¹, I. A. Biben¹,
N. M. Zazharska¹, V. V. Parchenko³, I. V. Bushuyeva³, O. O. Maliuhina³**

¹ Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro

² National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» for Medical Supply, Kyiv

³ Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia

Introduction. Ringworm, caused, in particular, by *Trichophyton mentagrophytes*, is a common dermatomycosis infection that causes significant pathological changes in animals and constitutes an epizootological problem. Despite the availability of antifungal agents, the search for new, effective and safe therapeutic solutions remains an urgent task of modern medicine and pharmacy.

The purpose of the work is a comprehensive study of the antifungal properties of the cream «Myko-Protection Plus Active» based on a 1,2,4-triazole derivative in the treatment of trichophytosis in guinea pigs.

Materials and methods. The antifungal properties of the cream «Myko-Protection Plus Active» were studied in the conditions of the vivarium of the Dnipro State Agrarian and Economic University in compliance with Directive 2010/63/EU. The experiment was conducted on 12 guinea pigs with an average weight of 201-220 g, divided into three groups: the first – with a generalized form of trichophytosis, the second – with a local form, the third – clinically healthy animals. Cultural and mycological methods were used (microscopy, culture on Sabouraud agar), morphological and biochemical blood tests (determination of proteins, enzymes, glucose, etc.) and histological studies of the skin and internal organs. The effectiveness was assessed by clinical recovery, body weight dynamics and laboratory test results for 28 days.

Results. Cream «Myko-Protection Plus Active» demonstrated high efficacy in the treatment of trichophytosis. In the group with a generalized form, complete clinical and mycological recovery was observed in 75% of animals on days 24-26, in the group with a local form – in 100% on days 16-17. Cultural and mycological studies confirmed *Trichophyton mentagrophytes* as the etiological agent. When cultivating the isolated pathogen in the presence of 1,2,4-triazole, a significant zone of colony growth inhibition was observed (fungistatic effect). Weighing showed a decrease in the mass of sick animals, but with a positive trend when treated with the study drug. The results of morpho-biochemical blood parameters showed that the pathological process is local in nature without a significant effect on systemic functions. During the research, the negative impact of toxins of the trichophytosis pathogen on the functions of internal organs and the development of dystrophic phenomena in them with partial loss of functions, especially in the generalized form of infection, was determined. Histologically, an improvement in the condition of the skin (reduction of hyperkeratosis, inflammation) and internal organs was confirmed when using the studied drug.

Conclusions. *Trichophyton mentagrophytes* was isolated and identified as the etiological factor of mycosis in guinea pigs. Trichophytosis in experimental animals occurred in a chronic form with local or generalized skin lesions, without itching and painful symptoms. Cultural and mycological studies revealed the fungistatic effect of the cream «Myko-Protection Plus Active» based on the 1,2,4-triazole derivative in vitro (colony growth retardation). Therapeutic use proved the fungistatic effect of the drug and demonstrated its effectiveness for the treatment of trichophytosis in guinea pigs. The results indicate the prospects for further studies for the use of the cream in the treatment of dermatological skin pathologies.

Keywords: fungal diseases, antifungal properties, trichophytosis, 1,2,4-triazole derivatives, *Trichophyton mentagrophytes*, dermatomycosis, fungistatic effect, cream, antifungal agents.

**КОМПЛЕКСНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРЕМУ «МІКОЗАХІСТ ПЛЮС
АКТИВ» В ТЕРАПІЇ ТРИХОФІТІЇ МОРСЬКИХ СВИНОК (*Cavia porcellus*)**

**В. В. Зажарський¹, Р. Л. Притула², О. І. Сосницький¹, Н. М. Тішкіна¹, І. А. Бібен¹,
Н. М. Зажарська¹, В. В. Парченко³, І. В. Бушуєва³, О. О. Малюгіна³**

¹ Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь» з
медичного постачання, Київ, Україна

³ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Вступ. Трихофітія, спричинена, зокрема, *Trichophyton mentagrophytes*, є поширеною дермато мікозною інфекцією, що викликає значні патологічні зміни у тварин та становить епізоотологічну проблему.

Незважаючи на наявність протигрибкових засобів, пошук нових, ефективних та безпечних терапевтичних рішень залишається актуальним завданням сучасної медицини та фармації.

Метою роботи є комплексне вивчення протигрибкових властивостей крему «Мікозахист плюс актив» на основі похідного 1,2,4-триазолу при лікуванні трихофітії морських свинок.

Матеріали і методи. Протигрибкові властивості крему «Мікозахист плюс актив» досліджували в умовах віварію Дніпровського державного аграрно-економічного університету з дотриманням Директиви 2010/63/ЄС. Експеримент проводили на 12 морських свинках середньою вагою 201-220 г, поділених на три групи: перша – з генералізованою формою трихофітії, друга – з локальною формою, третя – клінічно здорові тварини. астосовували культурально-мікологічні методи (мікроскопія, посів на агар Сабуро), морфолого-біохімічні аналізи крові (визначення білків, ферментів, глюкози тощо) та гістологічні дослідження шкіри й внутрішніх органів. Ефективність оцінювали за клінічним одужанням, динамікою маси тіла та результатами лабораторних аналізів протягом 28 днів.

Результати. Крем «Мікозахист плюс актив» продемонстрував високу ефективність у лікуванні трихофітії. У групі з генералізованою формою повне клінічне та мікологічне одужання спостерігали у 75% тварин на 24-26 день, у групі з локальною формою – у 100% на 16-17 день. Культурально-мікологічні дослідження підтвердили *Trichophyton mentagrophytes* як етіологічний агент. При культивуванні ізольованого збудника у присутності 1,2,4-триазолу, спостерігали значущу зону затримки росту колоній (фунгістатична дія). Зважування показало зменшення маси хворих тварин, але з позитивною тенденцією при лікуванні досліджуваним препаратом. Результати морфо-біохімічних показників крові показали, що патологічний процес носить локальний характер без значного впливу на системні функції. В ході досліджень визначений негативний вплив токсинів збудника трихофітії на функції внутрішніх органів та розвиток у них дистрофічних явищ з частковою втратою функцій, особливо при генералізованій формі інфекції. Гістологічно підтверджено покращення стану шкіри (зменшення гіперкератозу, запалення) та внутрішніх органів при застосуванні досліджуваного препарату.

Висновки. Як етіофактор мікозу морських свинок ізолювали і ідентифікували *Trichophyton mentagrophytes*. Трихофітія у піддослідних тварин перебігала у хронічній формі з локальним або генералізованим ураженням шкіри, без свербіжів і болісних ознак. Культурально-мікологічні дослідження виявили фунгістатичну дію крему «Мікозахист плюс актив» на основі похідного 1,2,4-триазолу *in vitro* (затримка росту колоній). Терапевтичне використання довело фунгістатичну дію препарату та продемонструвало його ефективність для терапії трихофітії у морських свинок. Результати свідчать про перспективність подальших досліджень для застосування крему у лікуванні дерматологічних патологій шкіри.

Ключові слова: грибові захворювання, протигрибкові властивості, трихофітія, похідні 1,2,4-триазолу, *Trichophyton mentagrophytes*, дерматофіти, фунгістатична дія, крем, протигрибкові засоби.

Вступ. Шкірні захворювання, спричинені грибами, доволі поширені в країнах світу, мають високий рівень захворюваності серед людей і тварин. Особливе місце займають зоофільні дерматофіти – грибові захворювання, викликані дерматофітами роду *Trichophyton* (*Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*), які локалізуються на шкірі та шерсті. Джерелом інфекції виступають заражені тварини-компаньйони (собаки, коти), велика рогата худоба, свині, дрібні гризуни, а також предмети, що контактували із зараженими тваринами. Наслідки захворювання у людей – інтенсивні запальні реакції на шкірі, висипи у вигляді червоних плям, лущення, свербіж. Вчені продовжують дослідження сучасних антимікробних препаратів на фоні антибіотикорезистентності збудників серед екстрактів рослин, синтетичних та напівсинтетичних хімічних сполук [1-5]. Незважаючи на наявність протигрибкових засобів, пошук нових, ефективних та безпечних терапевтичних рішень залишається актуальним завданням сучасної медицини та фармації.

Мета роботи – комплексне вивчення протигрибкових властивостей крему «Мікозахист

плюс актив» на основі похідного 1,2,4-триазолу при лікуванні трихофітії морських свинок (*Cavia porcellus*).

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проведено в умовах навчально-наукової лабораторії і віварію кафедри інфекційних хвороб тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету. Догляд за тваринами здійснювали згідно зі стандартними операційними процедурами Навчально-наукового центру медико-біологічних досліджень НФаУ. Усі етапи дослідження проводились відповідно до Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях» (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). OJEU, L276, 33-79) [6].

Матеріалом для дослідження є крем «Мікозахист плюс актив» із вмістом активної речовини 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу – 0,0001 г на 1 г лікарської форми. Допоміжні речовини: гліцерин, поліетиленоксид 400, олія соняшникова,

емульгатор Erca wax CE V, емульгатор Emulpharma 165, Liquid Germall Plus, вода очищена [7].

Для експерименту взяли 12 морських свинок середньою вагою 201-220,0 г. Було сформовано 3 групи по чотири тварини:

1 група – тварини з генералізованою формою трихофітії (ураження шкіри в ділянках очей, носу, верхньої губи, вух, живота, крижів).

2 група – тварини з локальною формою хвороби (ураження шкіри в ділянці носу, верхньої губи).

3 група – клінічно здорові тварини.

Проводили культурально-мікологічні, морфолого-біохімічні та гістологічні дослідження.

Культурально-мікологічні дослідження.

Підтвердження *Trichophyton mentagrophytes* здійснювали шляхом мікологічного дослідження. Від хворих тварин за технікою Маккензі (n=8) з метою уникнення розповсюдження спор грибів відібрали спочатку неуражені, а потім уражені зразки шкіри (волосинки, лусочки) [8]. Мікроскопію проводили за допомогою світлового мікроскопа Micromed XS-3330 (Ningbo Shengheng Optics & Electronics Co, Yuyao, Китай, 2020) зі збільшеннями x40, x100 у затемненому полі. Підтвердження діагнозу здійснювали шляхом посіву дослідних зразків на середовище агар Сабуро за рН 6,5±0,2 [9]. Посіви інкубували у стаціонарному термостаті за температури 26±2,0 °C.

Для контролю ефективності лікування проводили зважування до початку терапії та на 7, 14, 21 і 28 дні експерименту, а також та фіксацію морфо-біохімічних показників піддослідних тварин до початку терапії та після лікування.

Морфо-біохімічні аналізи крові.

Визначення біохімічних показників крові проводили за допомогою фотометрів з програмним забезпеченням Microlab-200 (International Microlab, Шеньчжень, Китай, 2021) та Vitalab Eclipse (Merck, Нідерланди, 2011) після проведення реакції з використанням відповідних діагностичних тест-наборів виробництва Lachema (Erba Lachema, Карасек, Чеська Республіка, 2021). Скринінг метаболічних змін у фізіологічному стані макроорганізму піддослідних морських свинок, що зазнали екстремального стресового фактора, та в контролі здійснювали за допомогою стандартизованих біохімічних методів у ручному та інструментальному режимах.

Дослідження проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Miura-200

(I.S.E. Srl, Мілан, Італія, 2020). Під час вимірювання біохімічних показників застосовували готові до використання реагенти виробництва Dialab (Вінер-Нойдорф, Австрія, 2020), Spinreakt (Жирона, Іспанія, 2019) та Cormay (Люблін, Польща, 2020). За допомогою автоматичного аналізатора Mindray BS-230Vet (Mindray, Китай, 2016) у сироватці крові також визначали активність амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) кінетичним методом, заснованим на оптичному тесті Варбурга (з використанням реагентів Spinreakt (Жирона, Іспанія)), а також лужної фосфатази за швидкістю утворення 4-нітрофенолу (Cormay, Варшава, Польща).

Гістологічні дослідження проводили з метою порівняльного аналізу патогістологічних змін в організмі піддослідних тварин. Досліджували ділянки шкіри та внутрішні органи (серце, легені, печінка, селезінка, нирки) морських свинок, уражені *T. mentagrophytes*. Зразки фіксували у 10% водному розчині формаліну протягом 24 годин. Для отримання гістологічних препаратів органи заливали у парафін згідно із загальноприйнятими методиками. З парафінових блоків на санному мікротомі MC-2 (Medlife, Харків, Україна, 2002) готували гістологічні зрізи товщиною 10-12 мкм для візуальних препаратів, з подальшим їх забарвленням водним розчином гематоксиліну та еозину згідно із загальноприйнятими методиками. Мікроскопічні дослідження гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа Micromed XS-3330 (Ningbo Shengheng Optics & Electronics Co, Yuyao, Китай, 2020). Гістопрепарати та їх окремі ділянки були сфотографовані за допомогою камери Micromed MDC-500 (Ningbo Shengheng Optics & Electronics Co, Юяо, Китай, 2019).

Статистичний аналіз результатів.

Результати обробляли за допомогою програмного забезпечення BioStat LE (AnalystSoft Inc., Walnut, США, 2019) та Medcalc (MedCalc Software Ltd, Ostende, Бельгія, 2016).

Результати дослідження. Протягом 28 днів спостереження збереженість тварин в усіх дослідних групах складає 100,0% (табл. 1). Вогнища уражень локалізуються на морді (локальне випадіння шерсті на шкірі носа, навколо рота, очей, вух), вентральної поверхні живота, лапах, навколо хвоста (рис. 1-2). Повне клінічне та мікологічне одужання виявлено в I групі на 24-26 день лікування у 3 тварин (75,0%), при локальній формі хвороби одужали всі тварини на 16-17 день курації.

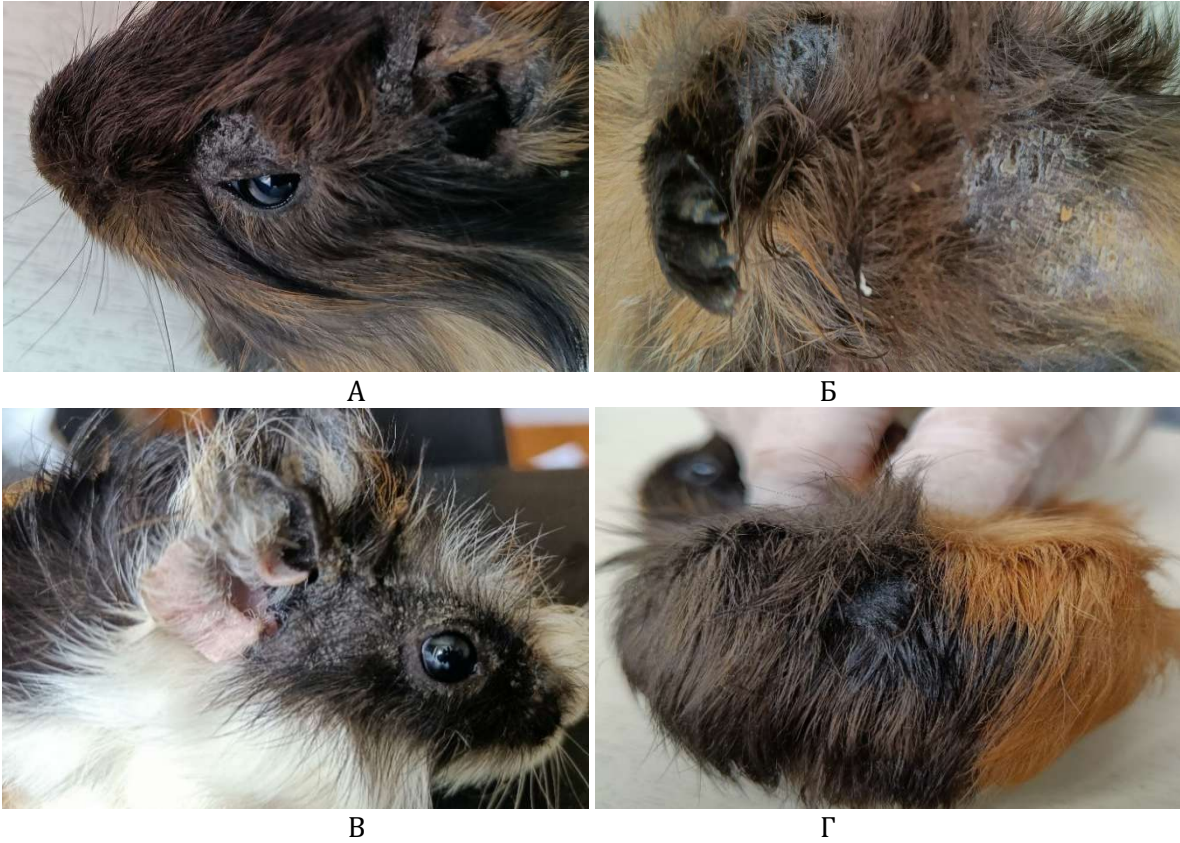


Рисунок 1. Генералізована форма трихофітії у морських свинок: А – ураження в області очей, вух; Б – область живота; В – область носа, навколо рота, очей, вух; Г – область крижів



Рисунок 2. Локальна форма трихофітії у морських свинок: А – ураження в області очей, вух; Б – область очей; В – дослідний препарат

Збереженість тварин за період спостереження, n=4

Група тварин	Період спостереження, дні/збереженість, одужання, %				
	1	7	14	21	28
I	4/100,0/-	4/100,0/-	4/100,0/-	4/100,0/-	4/100,0/75,0
II	4/100,0/-	4/100,0/-	4/100,0/75,0	4/100,0/100,0	4/100,0/100,0
III	4/100,0/-	4/100,0/-	4/100,0/-	4/100,0/-	4/100,0/-

Культурально-мікологічні дослідження.

На рис. 3 та 4 наведені елементи, характерні для трихофітії *T. mentagrophytes* – грибового захворювання, яке уражає шкіру і шерсть тварин з тонкими довгими ниткоподібними структурами (міцелієм). В деяких ділянках поля зору мікроскопу знаходяться більш темні овальні утворення (конідії). Зовні та всередині волосин в зіскобах шкіри виявляли гіфи, які розміщувалися рядами по всій їх довжині, та прямі ланцюжки з округлих та овальних артроспор, мікроконідії круглі у вигляді грон, макроконідії багатосептовані, характерна наявність гвинтівних гіф.

На агарі Сабуро в аеробних умовах за температури 28-30°C спостерігали швидкорослі

колонії, які мали пухнасту або порошкоподібну поверхню, білого або кремового кольору S-R форм, зворотна сторона біла або жовтувата. Колонії формувались впродовж 8-9 діб, мали слабкий запах ґрунту. При підвищенні температури культивування до 37-38°C ріст колоній гальмувався.

Цукролітична активність неспецифічна і слабо виражена. Протеолітичні властивості добре виражені, ферменти активні. Реакції з утилізації кератину позитивні, уреазний тест активний.

В умовах *in vitro* затримка росту культури *T. mentagrophytes* складає 8,2-9,4 мм, що можна інтерпретувати як фунгістатичну дію дослідного препарату похідного 1,2,4-триазолу.

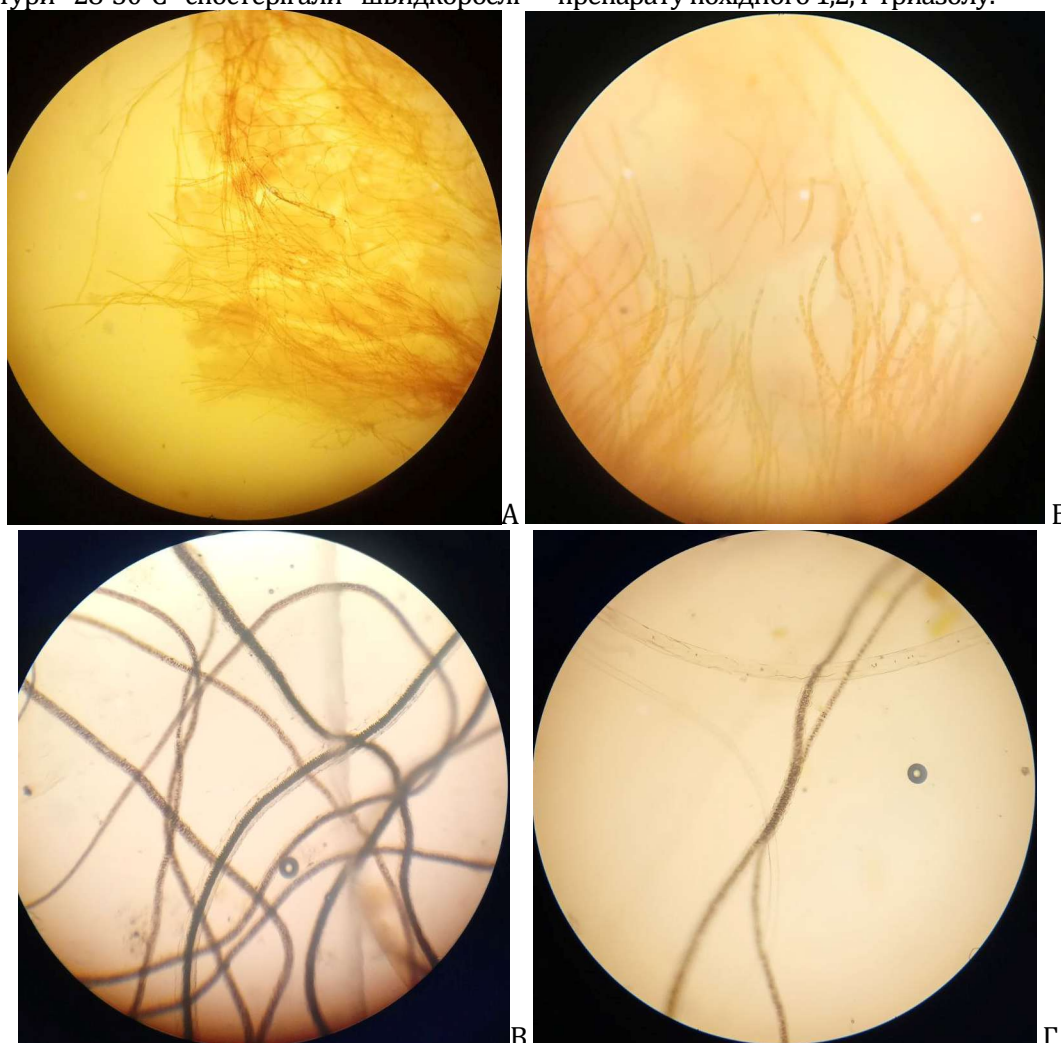


Рисунок 3. Препарат волосин морської свинки x40: А – артроконідії ззовні волосяного стрижня; Б – круглі та овальні спори всередині та ззовні волосини, В –гіфи та макроконідії, Г – гіфи та мікроконідії у вигляді грон



Рисунок 4. Ріст білувато-кремових колоній *S-R* форм, середовище Сабуро

Динаміка живої маси досліджуваних тварин за період спостереження вказує на пригнічення розвитку тварин генералізованої форми ураження *T. mentagrophytes* (таблиця 2). Через 7, 14, 21 та 28 днів рівень живої маси морських свинок в I групі відстає від клінічно здорових тварин на 11,8 ($P < 0,05$), 14,6 ($P < 0,05$), 14,1 ($P < 0,05$) та 10,5 % ($P < 0,05$). При локальній формі ураження, приріст живої маси в групі менше, ніж у інтактних тварин, на 6,4, 8,7 та 6,9 % протягом 21 дня спостереження, але на 28 день вага вже не відрізнялася від групи контролю. Проте, відзначена позитивна динаміка приросту живої маси у тварин обох дослідних груп при застосуванні експериментального препарату. Разом з цим виявлено, що максимальна різниця маси тіла у тварин I група менша, ніж у II групи у період 21 та 28 день спостереження на 17,7 та 25,1 г ($P < 0,05$).

Морфо-біохімічні аналізи крові.

Результати морфо-біохімічних показників крові дослідних груп наведено в таблиці 3.

Згідно з отриманими даними (таблиця 3), метаболічна активність організму дослідних і інтактних тварин знаходиться в межах фізіологічної норми. Коливання в показниках незначні і обумовлені варіабельністю конкретних дат в зоні значень генеральної

сукупності фізіологічних величин, що корелюють між собою. Тобто патологічний процес носить локальний характер і не впливає катастрофічно на фізіологічні функції макроорганізму, але косметичний дефект значно виражений і потребує терапевтичного втручання, особливо на фоні тенденції до прогресування мікозної інфектопатології шкірних покривів.

Показники білкового обміну свідчать про достовірно підвищений рівень глобулінового синтезу в лімфоїдно-макрофагальній системі мікозних морських свинок в порівнянні з інтактними тваринами, що вказує на стимуляцію специфічної імуноглобулінової відповіді на антигенні подразники мікозної етіології. Співвідношення білкових фракцій коливається в діапазоні білкового коефіцієнту 1,9-2,2 що характерно для імунобіологічного реагування без алармісткого напруження імунної відповіді.

Гістологічні дослідження. За результатами проведеного мікроскопічного дослідження гістопрепаратів шкіри та внутрішніх органів морських свинок з клінічними ознаками генералізованої форми трихофітії встановлено наступне:

Таблиця 2

Динаміка живої маси піддослідних тварин за період спостереження, n=4

Група тварин	Період спостереження, дні				
	1	7	14	21	28
I	201.4 ± 2.8	203.8 ± 2.4	205.3 ± 2.3	211.6 ± 2.2	224.1 ± 2.6
II	208.1 ± 1.3	216.2 ± 1.8	219.6 ± 2.4	229.3 ± 2.7	249.2 ± 2.4
III	220.2 ± 2.3*	231.1 ± 2.7*	240.4 ± 3.1*	246.2 ± 2.9*	250.3 ± 2.4*

Примітка: * – $p < 0,05$ (порівняння дослідних тварин до контролю)

Морфо-біохімічні зміни в крові дослідних тварин, хворих на трихофітію

Показник	Групи тварин					
	І група (генералізована форма)		ІІ група (локальна форма)		ІІІ група (інтактні тварини)	
	До лікування	Після одужання	До лікування	Після одужання	До використання препарату	Після використання препарату
Загальний білок, г/л	46±3,84	53±4,1	46±3,53	42±3,4	41±3,2	42±3,2
Альбуміни, г/л	30±2,3	35±2,7	31±2,4	29±2,2	28±2,3	29±2,2
Глобуліни, г/л	16±1,1	18±1,2	15±1,1	13±0,9	13±0,8	13±0,8
Білковий коефіцієнт	1,9	1,9	2,1	2,2	2,2	2,2
Сечовина, ммоль/л	11,6±0,9	6,0±0,46	9,3±0,7	4,7±0,4	4,6±0,3	4,2±0,3
Азот сечовини, мг%	13,6±0,97	23,0±1,64	20,2±1,56	9,3±0,66	10,2±0,79	8,1±1,4
Креатинин, мкмоль/л	157,2±12,1	94,3±6,72	131,0±9,34	70±5,68	72,0±5,52	60,0±4,61
АСТ, Од/л	84±6,45	78±5,57	77±6,41	65±4,64	64,3±5,97	56±4,03
АЛТ, Од/л	57±4,38	37±2,84	59±4,53	50±4,24	51,2±3,93	43±3,58
АСТ/АЛТ	1,47	2,1	1,3	1,3	1,25	1,3
Лужна фосфатаза, Од/л	394±30,31	562±43,23	584±44,92	537±41,31	569,6±43,83	552±42,64
Амілаза, Од/л	1649±117,8	1720±132,3	1600±123,7	1388±106,7	1312,4±101,8	1008±77,6
Загальний білірубін, мкмоль/л	1,9±0,13	1,6±0,11	1,7±0,12	1,8±0,12	1,7±0,13	1,8±0,14
Глюкоза, ммоль/л	6,4±0,45	3,3±0,23	5,6±0,41	5,1±0,36	5,0±0,37	4,9±0,36
Са, ммоль/л	2,6±0,18	2,3±0,16	2,3±0,17	2,3±0,16	2,3±0,15	2,3±0,16
Р, ммоль/л	2,6±0,17	1,5±0,11	1,6±0,11	1,7±0,12	1,5±0,11	1,4±0,09
Са/Р	1,0	1,5	1,4	1,4	1,5	1,6
Холестерин, ммоль/л	1,2±0,08	2,6±0,18	1,4±0,11	1,0±0,06	1,0±0,06	0,9±0,05
¹ ГГТ, Од/л	13±0,92	20±1,42	19±1,37	17±1,21	16±1,14	17±1,21
Гемоглобін, г/л	160±11,42	121±8,64	157±11,24	148±10,57	153±10,95	156±11,23
Гематокрит, %	53±3,86	42,7±2,75	48,9±3,52	47,3±3,36	45,2±3,22	47,9±3,14
Еритроцити, Т/л	5,6±0,41	4,28±0,37	5,65±0,51	5,31±0,37	5,34±0,36	5,43±0,42
² МСV, фл (10 ⁻¹⁵ /л)	74,46±5,32	76,4±5,47	77,7±5,57	75,89±5,48	75,13±5,23	75,67±5,33
³ МСН, пг (10 ⁻¹² г)	27,32±1,97	28,27±2,16	27,79±1,97	27,87±1,98	27,7±1,92	27,8±1,88
⁴ МСНС, %	36,69±2,63	37,0±2,64	35,76±2,56	36,72±2,48	36,6±2,64	36,74±2,73
Кольоровий показник, од.	1,0±0,07	1,04±0,07	1,02±0,07	1,02±0,07	1,01±0,06	1,02±0,08
ШОЕ, мм/г	1±0,07	1±0,07	1±0,06	1±0,05	1±0,07	1±0,07
Тромбоцити, Г/л	573±40,92	533±38,08	552±39,43	460±32,86	478,2±34,13	493±36,22
Лейкоцити, Г/л	11,7±0,86	5,5±0,42	4,6±0,32	3,9±0,27	3,9±0,34	3,8±0,46
Базофіли	0	0	0	0	0	0
Еозинофіли	4±0,31	0	1±0,06	0	0	0
Нейтрофіли						
Мієлоцити	0	0	0	0	0	0
Юні	0	0	0	0	0	0
Паличкаядерні	0	0	0	1	0	0
Сегментоядерні	77±5,6	59±4,22	63±4,52	58±4,13	60±4,26	59±4,21
Лімфоцити	19±1,27	36±2,42	45±2,86	37±2,64	38±2,74	39±2,79
Моноцити	5±0,36	1±0,07	4±0,27	1±0,06	1±0,07	2±0,13

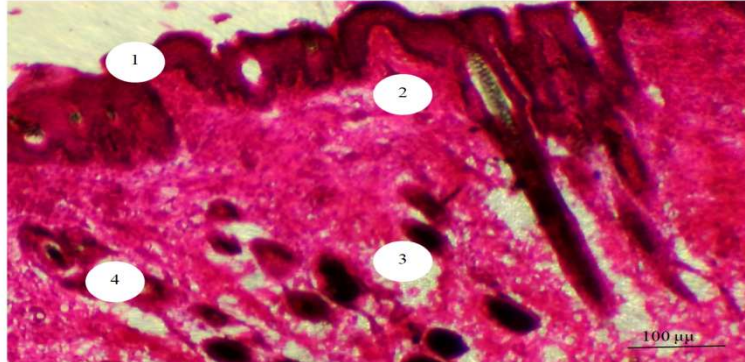
Примітка: ¹ГГТ – гама-глутамінтрансфераза, ²МСV – середній об'єм еритроцита, ³МСН – середня маса гемоглобіну в еритроциті, ⁴МСНС – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті.

Шкіра. Шкіра інтактних тварин має типову гістологічну будову. Епідерміс складається з росткового шару, що представлений базальними епідермоцитами, розміщеними в один ряд, та 2–5 рядами полігональної форми клітин шипуватого шару, над яким розміщені в декілька рядів клітини зернистого шару та зроговілі клітини рогового шару, що мають вигляд розпушених

рогових пластинок. Епідермально-дермальна межа добре виражена.

Дерма, що розміщена під епідермісом, має вигляд широкої смуги і складається з сосочкового та сітчастого шарів. У сосочковому шарі компактно розташовані добре сформовані пучки колагенових волокон,

клітини і кровоносні судини. Волосні фолікули численні, зрізані як у подовженому, так і в поперечному перерізі, оточені сальним залозами. Підшкірний шар представлений пухкою сполучною тканиною та підшкірними м'язами (рис. 5).

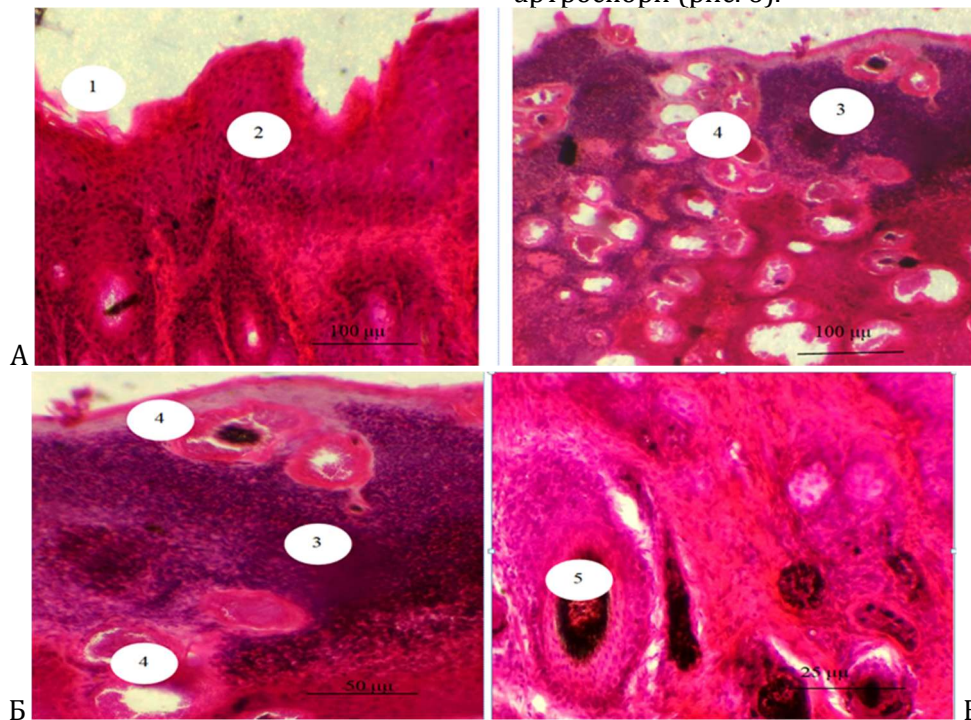


1 – епідерміс; 2 – сосочковий шар; 3 – сітчастий шар дерми; 4 – волосні фолікули з сальними залозами.

Рисунок 5. Мікрофотографія шкіри інтактних тварин. Заб. гематоксилін-еозином, збільшення × 100:

У тварин з клінічними ознаками генералізованої форми трихофітії під час дослідження мікропрепаратів шкіри спостерігали потовщення епідермісу з ліхеніфікацією, утворенням кірочок та алопецією, а також дифузну епідермальну гіперплазію з гіперкератозом та внутрішньороговковими пустулами.

Епідерміс помірно або сильно, нерівномірно гіперпластичним і покритим підвищеною кількістю щільного паракератозного кератину, який містить поодинокі невеликі внутрішньороговкові агрегати дегенерованих нейтрофілів. Стінки волосняних фолікулів потовщені. У центрі уражених стрижнів волосся були присутні ендотриксні артроспори (рис. 6).

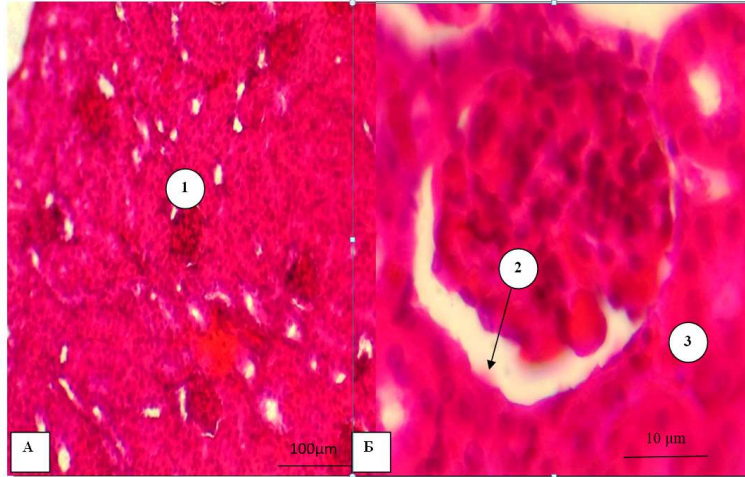


1 – фрагменти злуценого рогового шару епідермісу; 2 – гіпер- і паракератоз епідермісу; 3 – запалення дерми; 4 – скупчення круглих, базофільних артроспор, що оточують стрижні волосся; 5 – потовщені стінки волосняних фолікулів

Рисунок 6. Мікрофотографія шкіри морської свинки з генералізованою формою трихофітії. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення × 25 (А), × 50 (Б), × 100 (В).

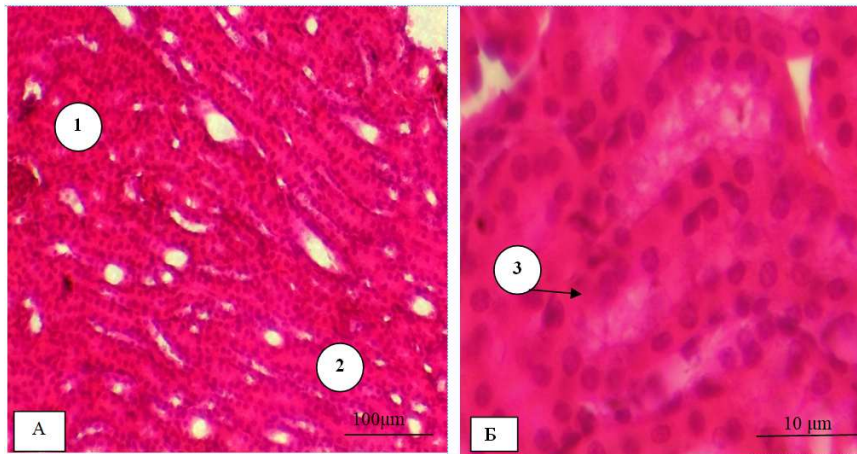
Нирки. Дослідження мікропрепаратів нирок піддослідних тварин показало морфофункціональні зміни в паренхімі. Морфологічно нирки мають чіткий розподіл на коркову та мозкову речовини. Кіркові ниркові клубочки рівномірно розташовані по всій поверхні та помірно варіабельні за розмірами. В ниркових клубочках ажурний малюнок гломерулярної сітки не чітко виражений, як і сечовий простір між судинним

клубочком і капсулою. Капіляри повнокровні. В проксимальних і дистальних канальцях нефронів – ознаки зернистої і жирової дистрофії. В окремих епітеліоцитах проксимальних і дистальних звивистих канальців спостерігаються ознаки некрозу (каріопікноз та ущільнення цитоплазми). Епітеліоцити кінцевих відділів збірних трубочок без змін (рис. 7-8).



1 – нирковий клубочок, 2 – гломерулярна сітка і сечовий простір клубочка, 3 – проксимальні і дистальні звивисті канальці

Рисунок 7. Мікрофотографії нирки піддослідної тварини з генералізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином, збільшення $\times 40$ (А), $\times 400$ (Б)



1 – проксимальні і дистальні звивисті канальці, 2 – прямі вивідні канальці, 3 – епітеліоцити канальців з ознаками дистрофії

Рисунок 8. Мікрофотографії нирки піддослідної тварини з генералізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином, збільшення $\times 40$ (А), $\times 400$ (Б)

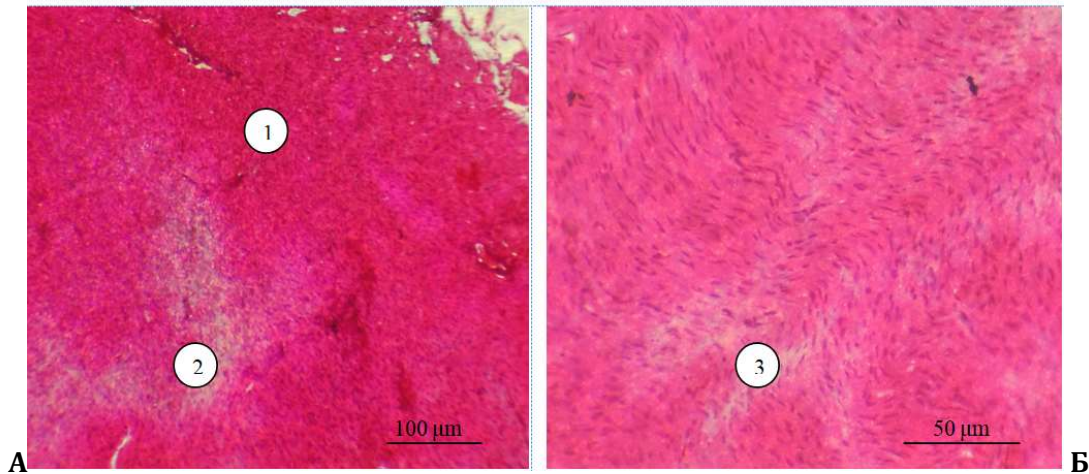
Серце. При дослідженні мікропрепаратів серця тварин, уражених трихофітією, виявляли неоднорідність забарвлення міокарду від інтенсивно червоного до блідо-рожевого та сірого кольору, що свідчить про наявність міокардіодистрофії та окремих ділянок ішемічного некрозу (рис.9).

На збережених ділянках серцеві м'язові волокна анастомозують між собою. Міжволоконні простори невеликі, клітинна

насиченість їх у більшості тварин помірна. Ядра кардіоміоцитів видовжено-овальної форми, нормохромні. Міофібрили займають всю вільну від ядра саркоплазму кардіоміоцитів і мають виразну поперечну смугастість. Судини помірно повнокровні. В уражених ділянках контури окремих клітин нечіткі, їх ядра пікнотичні, а в цитоплазмі міофібрили не виражені (рис.10). **Селезінка.** На мікропрепаратах селезінки тварин,

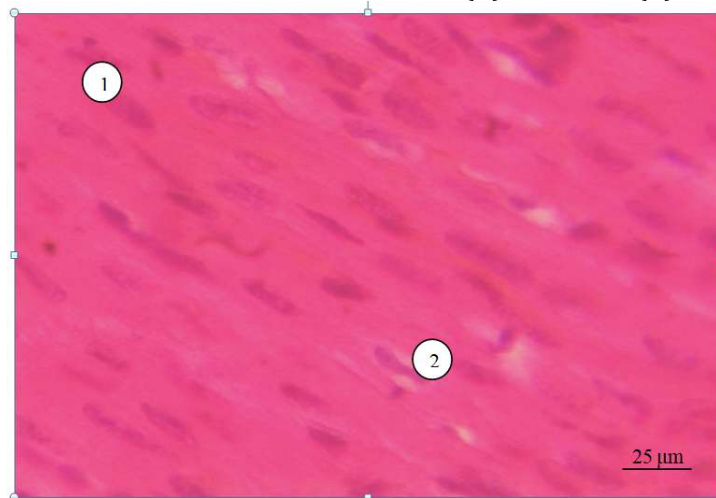
уражених інфекцією, спостерігали збільшення білої пульпи за рахунок активної проліферації клітин лімфоїдного ряду мальпігієвого тільця і периартеріальних муфт, що зумовлено

помірним екстрамедулярним гемато- і лімфопоезом (рис. 11).



1 – ділянки міокарду в нормі, 2 – ділянки міокарду в стані дистрофії та ішемічного некрозу, 3 – уражені серцеві м'язові волокна світло-сірого кольору

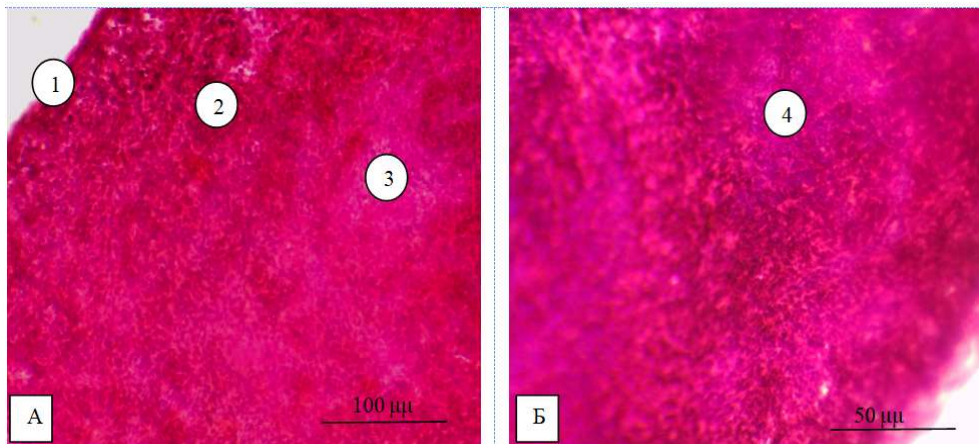
Рисунок 9. Мікрофотографія серця морської свинки з генералізованою формою трихофітії, заб. гематоксилін-еозином, зб. × 40 (А), зб. × 100 (Б).



1 – кардіоміоцити з нормально розвиненим ядром,

2 – кардіоміоцити з ознаками каріопікнозу та втратою поперечної посмугованості в цитоплазмі

Рисунок 10. Мікрофотографія міокарду морської свинки з генералізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином. Зб. × 400.

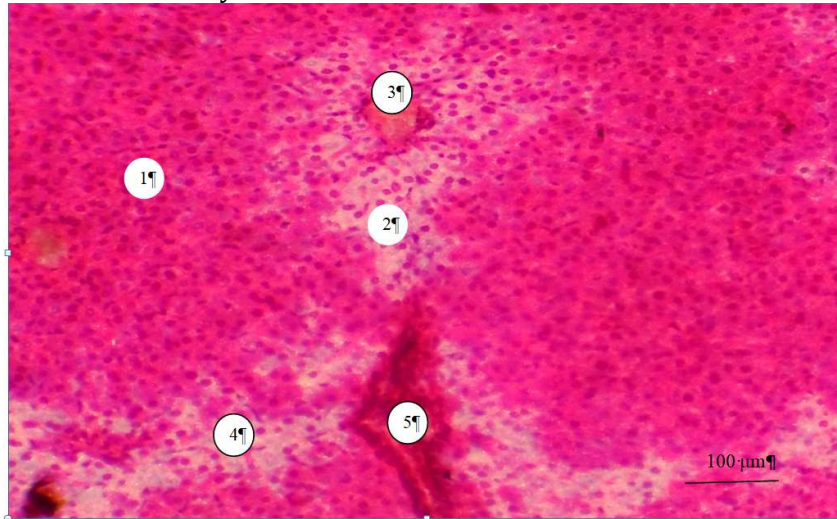


1 – капсула; 2 – червона пульпа; 3 – біла пульпа; 4 – мальпігієве тільце

Рисунок 11. Мікрофотографія селезінки морської свинки з генералізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином. Зб. × 40, зб. × 100.

Печінка. Паренхіма печінки тварин з локалізованою формою суттєво не відрізняється від таких з генералізованою формою. Вона неоднорідна, її колір змінюється від червоного до блідо-рожевого та сірого, спостерігаються некротичні фокуси (осередки ураження печінкових часток). У збережених частках печінки малюнок паренхіми звичайний, міжчасточкові сполучнотканинні

прошарки не виражені, межі часточок змазані, радіальна спрямованість печінкових пластинок збережена. Зони порталних трактів не розширені. Гепатоцити з незміненими тинкторіальними властивостями мають чітко виражені 1-2 ядра, частина ядер з невеликою гіперхромією (рис. 12).



1 – збережені печінкові часточки 2 – пошкоджені печінкові часточки; 3 – центральна вена; 4 – гепатоцити на різних стадіях некрозу; 5 – печінкова триада

Рисунок 12. Мікрофотографія паренхіми печінки морських свинок хворих на генералізовану форму трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$. Строкатий рисунок паренхіми печінки.

В уражених печінкових часточках частково зберігається радіальна спрямованість печінкових пластинок. Окремі пластинки дефрагментовані внаслідок некротичного розпаду гепатоцитів в рядах, які розміщені ближче до центральної вени та їх збереженості на периферії часточок В гепатоцитах спостерігаються явища загибелі

ядра (каріопікноз, каріорексис) та цитоплазми. Збережені гепатоцити на периферії часточки мають ознаки білково-жирової дистрофії. Некроз окремих ділянок можна пояснити дією токсинів, які потрапляють з кровотоком в печінку через ворітну систему (рис. 13).

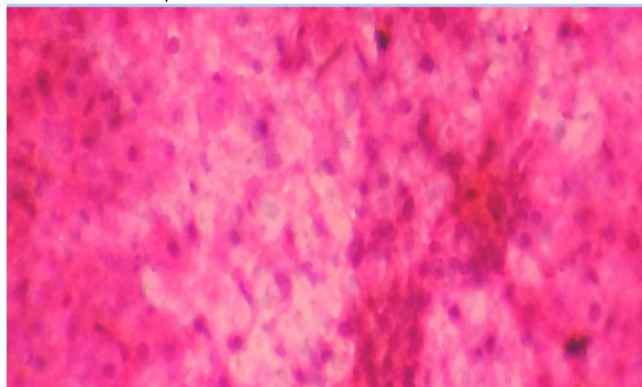


Рисунок 13. Мікрофотографія печінки морських свинок з генералізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином, зб. $\times 400$. Явища некрозу гепатоцитів з ознаками розпаду ядра, цитоплазми і міжклітинних структур

Легені. При дослідженні мікропрепаратів легенів піддослідних тварин з генералізованою формою інфекції, спостерігали явища емфізематозного

розширення легеневої тканини, яке характеризується перерозтягненням альвеол і стоншенням їх перетинок, розривом перетинок, що наростає, і утворенням

балонних порожнин, що характерно для посмертних змін, внаслідок евтаназії тварин шляхом знекровлення (рис. 14). Отже, за результатами мікроскопічного дослідження гістопрепаратів шкіри та паренхіматозних внутрішніх органів тварин з генералізованою формою трихофітії можна відзначити негативний вплив токсинів збудника трихофітії та можливе його поширення

лімфогенним і гематогенним шляхами в організмі, що призвело до порушення обмінних процесів у внутрішніх органах (печінці, серці, нирках, селезінці) та розвитку дистрофічних явищ, локального ішемічного некрозу, що проявляється частковою втратою функції даних органів.

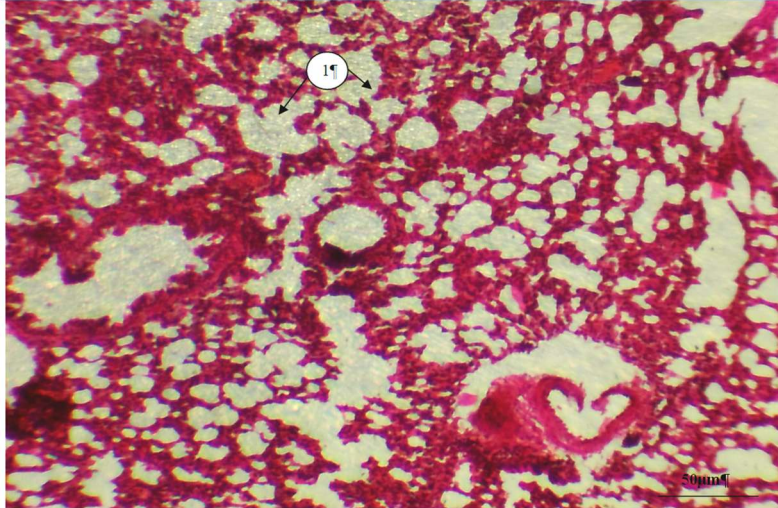
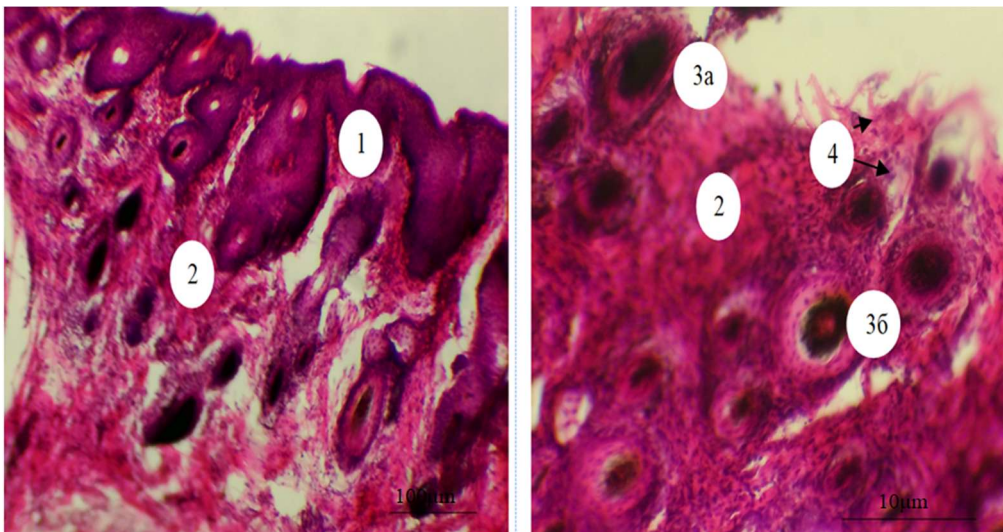


Рисунок 14. Мікрофотографія паренхіми легенів морської свинки з генералізованою формою трихофітії. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 40$. Альвеолярна емфізема легенів. 1 – утворення масивних балонних порожнин внаслідок розриву стоншених стінок альвеол

За результатами проведеного мікроскопічного дослідження гістопрепаратів шкіри та внутрішніх органів морських свинок з клінічними ознаками локалізованої форми трихофітії встановлено наступне:

Шкіра. У тварин із клінічними ознаками локалізованої форми трихофітії під час дослідження мікропрепаратів шкіри визначено посилену гіперплазію епідермісу. В

дермі спостерігається посилене розмноження клітин лейкоцитарного ряду, волокна розпушені. Стінки волосяних фолікулів потовщені, окремі з них пошкоджені за рахунок активного розмноження артроспор ектотриксів, які оточували стрижні волосся. В центрі уражених стрижнів волосся також присутні ендотриксні артроспори (рис. 15).

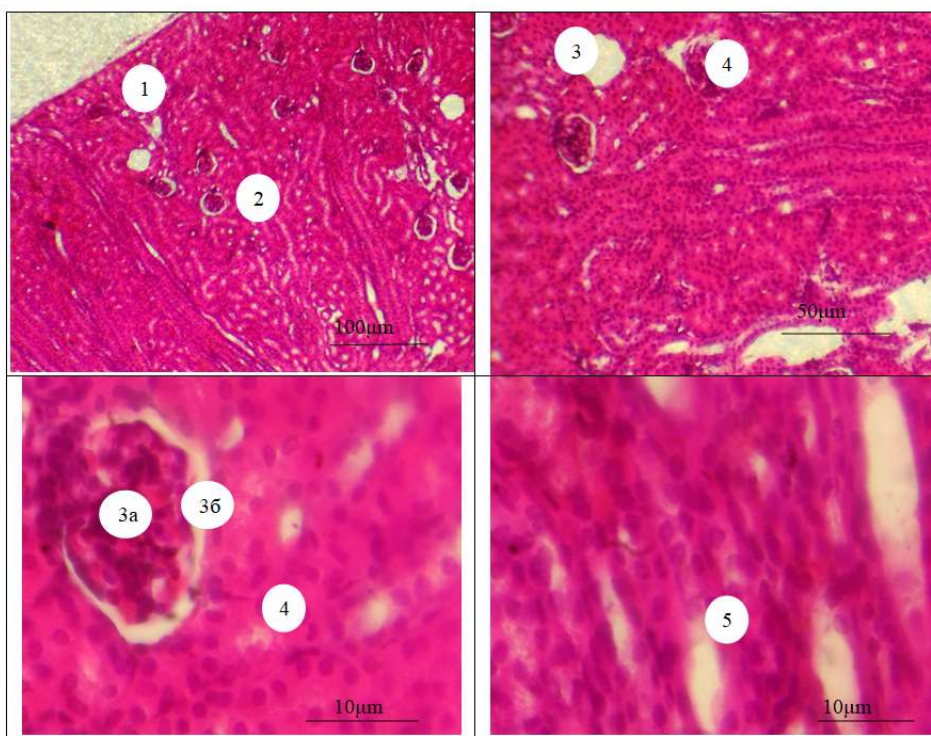


1 – гіперплазія епідермісу; 2 – запалення дерми; 3а – розірвані волосяні фолікули; 3б – цілі волосяні фолікули; 4 – скупчення круглих, базофільних артроспор, що оточують стрижні волосся

Рисунок 15. Мікрофотографія шкіри морської свинки з локалізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином, збільшення $\times 40$, $\times 100$

Нирки. Дослідження мікропрепаратів нирок морських свинок з локалізованою формою трихофітії показало несуттєві зміни в окремих ділянках паренхіми нирок. Структура нирок збережена та поділяється на коркову і мозкову зони, межа між якими чітко виражена. В кірковій зоні ниркові тільця рівномірно розташовані по всій поверхні і складаються з судинних клубочків і капсули Шумлянського-Боумана. В ендотеліюцитах капілярних

клубочків ниркових тілець виявляли дистрофічні зміни. Цитоплазма ендотеліюцитів капілярів клубочків була виражено просвітленою і вакуолізованою. У ниркових канальцях в окремих епітеліюцитах спостерігається цитолізис (просвітлення цитоплазми) і каріолізис (розпад і відсутність ядер), що може бути ознакою гідропічної дистрофії (рис. 16).



1 – кіркова зона; 2 – мозкова зона; 3 – ниркові тільця: 3а – судинний клубочок, 3б – капсула з простором, проксимальні; 4 – епітеліюцити проксимальних канальців з ознаками дистрофії; 5 – епітеліюцити виносних канальців з ознаками дистрофії

Рисунок 16. Мікрофотографії нирки морської свинки з локалізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозин, збільшення $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$.

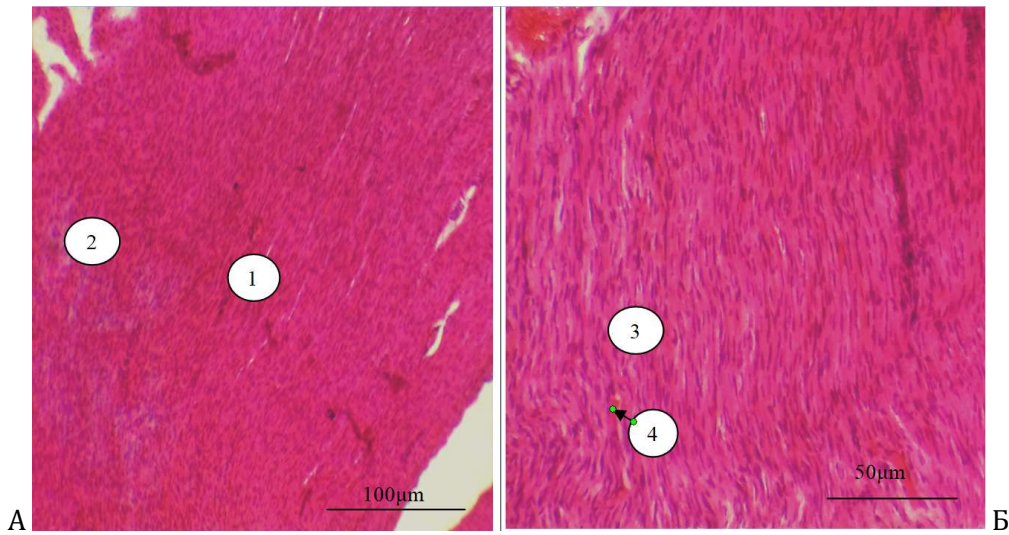
Серце. При дослідженні мікропрепаратів серця піддослідних тварин з локалізованою формою трихофітії виявляли окремі змінені ділянки з ознаками міокардіодистрофії, колір яких був блідо-рожевого до сірого, внаслідок часткового порушення трофіки. В уражених ділянках контури кардіоміоцитів нечіткі, об'єм їх зменшений, ядра ущільнені, пікнотичні, в цитоплазмі міофібрили не виражені. Судини помірно повнокровні (рис. 17).

Селезінка. На мікропрепаратах селезінки морських свинок з локалізованою формою трихофітії спостерігали розширення і переповнення кров'ю синусоїдних капілярів червоної пульпи, збільшення частки білої пульпи за рахунок активної проліферації

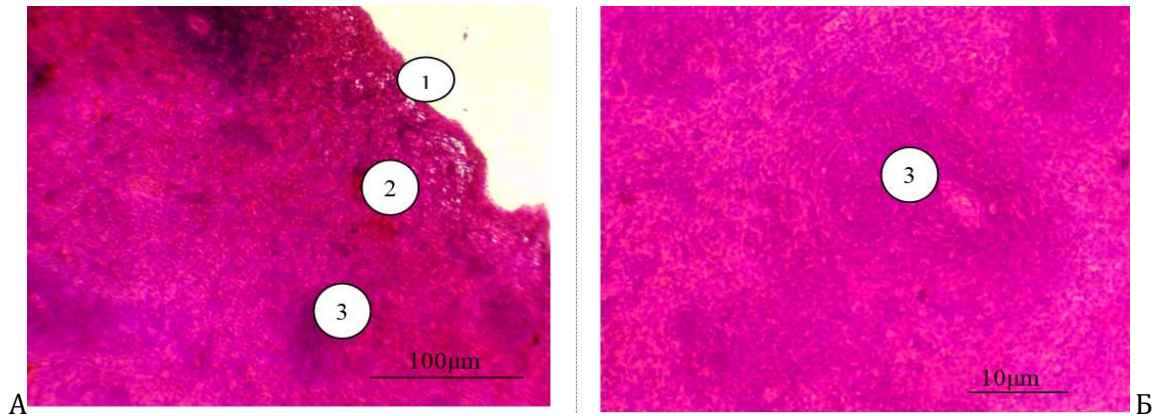
клітин лімфоїдного ряду та збільшення кількості та діаметра мальпігієвих тілець, що зумовлено помірним екстремедулярним гемато- і лімфопоезом (рис. 18).

Печінка. Паренхіма печінки піддослідних тварин з локалізованою формою суттєво не відрізняється від таких з генералізованою формою (рис. 19).

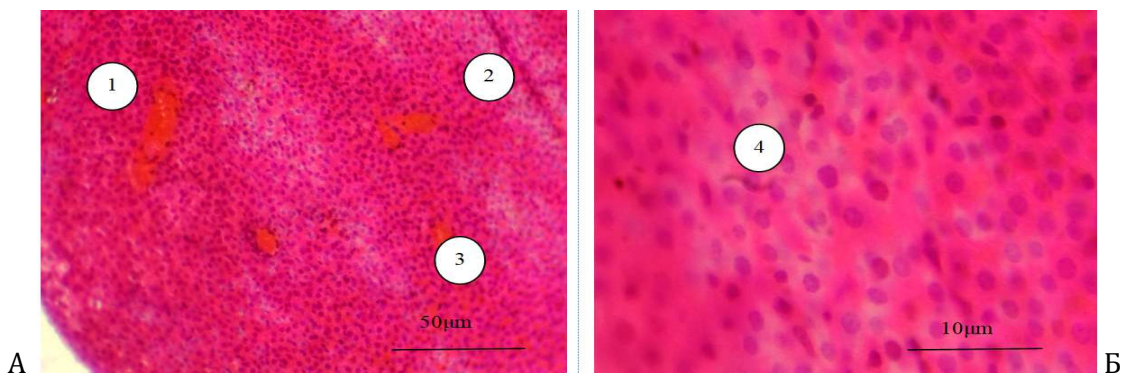
Легені. При дослідженні мікропрепаратів легень морських свинок з локалізованою формою трихофітії, суттєвих змін не виявили. Спостерігали явища емфізематозного розширення легеневої тканини, яке характеризується перерозтягненням альвеол і стоншенням їх перетинки, з їх розривом, що наростає, і утворенням балонних порожнин, що характерно для посмертних змін, внаслідок евтаназії тварин шляхом знекровлення (рис. 20).



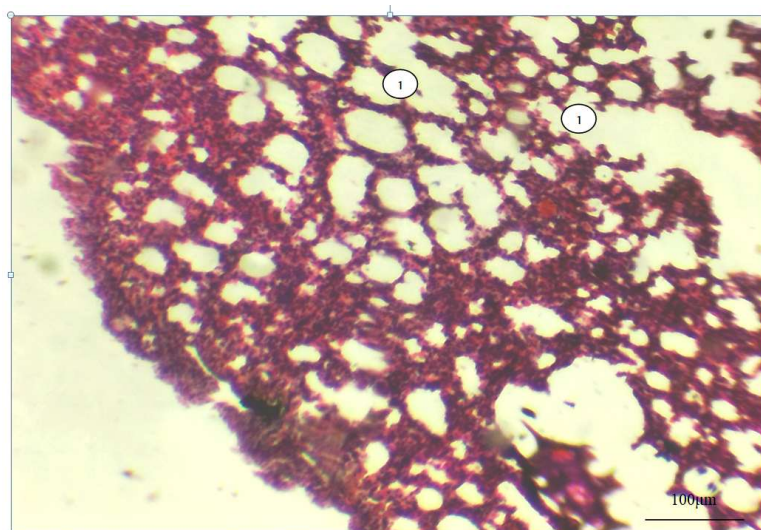
1 – збережені ділянки міокарду; 2 – ділянки міокарду в стані дистрофії; 3 – уражені серцеві м'язові волокна світло-сірого кольору; 4 – судини помірно наповнені
Рисунок 17. Мікрофотографія серця морської свинки з локалізованою формою трихофітії, заб. гематоксилін-еозином, зб. × 40 (А), зб. × 100 (Б).



1 – капсула; 2 – розширені синусоїди червоної пульпи; 3 – мальпігієве тільце білої пульпи
Рисунок 18. Мікрофотографія селезінки морської свинки з локалізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином. Зб. × 40 (А), зб. × 400 (Б).



1 – збережені печінкові часточки; 2 – пошкоджені печінкові часточки; 3 – переповнені кров'ю центральні вени; 4 – дистрофічні зміни гепатоцитів з ознаками розпаду ядра, цитоплазми і міжклітинних структур
Рисунок 19. Мікрофотографія печінки морської свинки з генералізованою формою трихофітії. Заб. гематоксилін-еозином, зб. × 100 (А), зб. × 400 (Б).



1 – утворення масивних балонних порожнин внаслідок розриву стоншених стінок альвеол
Рисунок 20. Мікрофотографія паренхіми легенів морської свинки з локалізованою формою трихофітії. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. × 40. Альвеолярна емфізема легенів.

Обговорення. Мікози кератинвмісних покривних тканин індуковані недосконалими дейтероміцетами (пліснявими грибами) поширені в природі, тваринництві та серед домашніх улюбленців. Ці контагіозні зоонози повільно розповсюджуються серед популяції чутливих тварин і здатні викликати захворювання у людини, вражаючи шкіру та волосяний покрив. Морські свинки (*Cavia porcellus*), як один із модельних видів, не є винятком і також чутливі до мікозної інфектопатології шкірних покривів, що призводить до формування неблагополучних осередків у віваріях лабораторних тварин [10, 11].

Отримані відомості підтверджують, що *Trichophyton mentagrophytes* є основним етіологічним фактором трихофітії у морських свинок. Морфологічні та культуральні ознаки збудника, визначені у ході дослідження, такі як швидкорослі колонії білого або кремового кольору з пухнастою чи порошкоподібною поверхнею формуються протягом 8-9 діб за температури 28-30°C, з гальмуванням росту при 37-38°C, є типовими для цього виду грибків і узгоджуються з літературними даними [12, 13].

Встановлені клінічні прояви – хронічне запалення кератинвмісних шарів шкіри, деструкція волосяного покриву та десквамація епідермісу без вираженого свербіжу чи болю, характерні зміни в шкірі (епідермісу, ліхеніфікація, алопеція, гіперкератоз) відповідають описаним в літературі ознакам трихофітії у морських свинок [8]. Водночас у внутрішніх органах (нирках, серці, печінці, селезінці) спостерігалися дистрофічні зміни та

осередки некрозу, більш виражені при генералізованій формі захворювання, що можливо викликані дією токсинів грибка, токсинів гриба, які поширюються лімфогенним і гематогенним шляхами. Морфо-біохімічні показники крові вказують на локальний характер патологічного процесу без катастрофічного впливу на фізіологічні функції організму, хоча косметичний дефект залишався значним і потребував терапії. Підвищений синтез глобулінів у хворих тварин свідчить про активацію імунної відповіді на грибкову інфекцію.

Похідні 1,2,4-триазолу сьогодні активно досліджуються як терапевтичні агенти з широким спектром активності: протигрибкової, протисудомної, снодійної, анксиолітики, антидепресанти, протипухлинні, противірусні тощо. Протигрибкові засоби на основі похідних 1,2,4-триазолу характеризуються високою активністю, широким спектром дії та низькими значеннями токсичності і резистентності [14-21].

Застосування протигрибкового крему «Мікозахист плюс актив» на основі похідного 1,2,4-триазолу продемонструвало високу ефективність у лікуванні трихофітії піддослідних тварин. Терапія протягом 3-4 тижнів призвела до поступового зменшення площі ураження та повного клінічного й мікологічного одужання у 75% тварин із генералізованою формою на 24-26 день і у 100% тварин із локальними ураженнями на 16-17 день. Експерименти *in vitro* показали фунгістатичну дію препарату, що проявлялася у затримці росту колоній *T. mentagrophytes* на

8,2-9,4 мм. Отримані відомості підтверджують протигрибкову активність похідних 1,2,4-триазолу і узгоджуються з літературними відомостями [1, 2].

Висновки

1. В якості етіофактору зоонозного грибкового контагіозного хронічного захворювання поверхневих кератиногенних тканин у морських свинок ізолювали та ідентифікували недосконалий пліснявий еукаріот *Trichophyton mentagrophytes* gender *Trichophyton* family *Arthrodermataceae* order *Onygenales* class *Eurotiomycetes* department *Ascomycota* kingdom *Fungi*. Збудник мікозу має характерні для виду морфологічні, культуральні, біохімічні і біологічні властивості.

2. Трихофітія у піддослідних тварин перебігала у хронічній формі з локальним або генералізованим ураженням шкіри в ділянці морди, крижів і вентральної поверхні живота у вигляді запалення кератинвмісних шарів шкіри і деструкції волосяного покриву над

волосяними луковичками з десквамацією епідермальних клітин.

3. Терапевтичне використання досліджуваного протигрибкового засобу «Мікозахист плюс актив» на основі похідного 1,2,4-триазолу впродовж 3-4 тижнів одноразово на добу на уражені ділянки шкіри призвело до поступового зменшення площі ураження і відновлення фізіологічних функцій шкірного покриву та звільнення макроорганізму від збудника мікозної інфектопатології.

4. При культивуванні ізолюваного від хворих особин збудника трихофітії на агарі Сабуро з вмістом похідного 1,2,4-триазолу спостерігали зону затримки колоніального зростання в діапазоні 8,2-9,4 мм, що можна інтерпретувати як фунгістатичну дію досліджуваного препарату.

Отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень крему «Мікозахист плюс актив» для застосування у лікуванні дерматологічних патологій шкіри.

References

- Zazharskyi, V., Parchenko, M., Fotina, T., Davydenko, P., Kulishenko, O., Zazharskaya, N., & Borovik, I. (2019). Synthesis, structure, physicochemical properties and antibacterial activity of 1,2,4-triazoles-3-thiols and furan derivatives. *Voprosy Khimii I Khimicheskoi Tekhnologii*, 6, 74-82. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2019-127-6-74-82>.
- Zazharskyi, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., & Zazharska, N. (2020). Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii I Khimicheskoi Tekhnologii*, 6, 50-58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>.
- Melnichuk, V., Yevstafieva, V., Bilan, M., Zazharskyi, V., Zazharska, N., Davydenko, P., Shapran, I., & Slynko, V. (2024). Impact of military actions on the epizootic situation with the spread of rabies in animals in Kherson Oblast. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 15(4), 939-944. <https://doi.org/10.15421/0224137>.
- Quiñones, C., Hasbún, P., & Gubelin, W. (2016). Tinea incognito due to *Trichophyton mentagrophytes*: case report. *Medwave*, 16(10), e6598. <https://doi.org/10.5867/medwave.2016.10.6598>.
- Perawati, N. S., Andriani, N. L., & Melianti, D. (2021). Aktivitas antifungi dari ekstrak (*mikania micrantha kunth*) terhadap *trichophyton mentagrophytes* dan *trichophyton rubrum*. *Jurnal Biosense*, 4(02), 9-19. <https://doi.org/10.36526/biosense.v4i02.1543>.
- European Parliament and Council. (2010). Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: Text with EEA relevance. *Official Journal of the European Union*, L 276, 33-79. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>.
- Prytula, R. L., Bushuieva, I. V., Lysianska, G. P., & Parchenko, V. V. (2025). Study of the influence of the composition of a cream for topical therapy of foot mycosis on its consistency properties. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (1), 58-65. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.25.05>.
- Bartosch, T., Frank, A., Günther, C., Uhrtaß, S., Heydel, T., Nenoff, P., Baums, C. G., & Schrödl, W. (2018). *Trichophyton benhamiae* and *T. mentagrophytes* target guinea pigs in a mixed small animal stock. *Medical Mycology Case Reports*, 23, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.11.005>.
- Prajapati MR, Agarwal P, Jadav B. (2023). Exploring the Staining Potential of *Zingiber Officinale* Extracts (Ginger) as a Natural Alternative to Eosin in Haematoxylin & Eosin Staining: A Cross-sectional Study, *J Clin of Diagn Res*. 17(10), ZC49-ZC52. <https://www.doi.org/10.7860/JCDR/2023/66801/18628>.
- Zazharskyi, V. V., Zaslavskyi, O. M., Sosnickyi, O. I., Tishkina, N. M., Zazharska, N. M., Biben, I. A., Sosnicka, A. O., & Brygadyrenko, V. V. (2024). Treatment of burns using polyethylene-glycol-based drugs: Dynamics of regeneration at the biochemical, cytological, histological, and organism levels of organization. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 15(2), 382-394. <https://doi.org/10.15421/022454>.
- Zazharskyi, V., Zaslavskyi, O., Sosnickyi, O., Marina, B., Zazharska, N., & Biben, I. (2025). In Vivo Evaluation of a Polyethylene Glycol-Based Cryoprotectant during Cold Stress in a Rat Model. *World Veterinary Journal*, 15(1), 86-95. <https://doi.org/10.54203/scil.2025.vv11>.

12. Baxter, M. (1966). Isolation of Trichophyton mentagrophytes from British soil. *Medical Mycology*, 4(4), 207–209. <https://doi.org/10.1080/00362176685190471>.
13. Romano, C., De Aloe, G., Calcaterra, R., & Gianni, C. (2002). Case Reports. Tinea capitis due to Trichophyton soudanense and Trichophyton schoenleinii – Fallberichte. Tinea capitis mit Trichophyton soudanense und Trichophyton schoenleinii als Erregern. *Mycoses*, 45(11-12), 518–521. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2002.d01-133.x>.
14. Ohloblina, M. V., Bushuieva, I. V., Parchenko, V. V. (2022). Analysis of the domestic market of 1,2,4-triazole-containing drugs. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 15(2), 215-222. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259045>.
15. Ohloblina, M. V., Prytula, R. L., Karpenko, Yu. V., Parchenko, V. V., Bushuieva, I. V., Shmatenko, O. P., & Hutyi, B. V. (2024). Syntez, peretvorennia, khimichna modifikatsiia ta biolohichna aktyvnist' pokhidnykh 1,2,4-triazolu: monohirafiiia (Trokhimchuk, V. V., Ed.). Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy; Chornomorskyi natsionalnyi universytet imeni Petra Mohyly. Retrieved from <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/20896>.
16. Prytula, R. L., Parchenko, V. V., Bushuieva, I. V., & Trokhymchuk, V. V. (2024). Antifungal properties of new 1,2,4-triazole derivatives (literature review). *Farmatsevychnyi Zhurnal*, (2), 33-44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.24.03>.
17. Prytula, R. L., Shmatenko, O. P., Bushuieva, I. V., Parchenko, V. V., Yerenko, O. K., & Drozdov, D. V. (2024). Novi pokhidni 1,2,4-triazolu yak protyhyrbkovi ahenty (ohliad literatury). *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 5(1), 103-113. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.1\(5\)-103](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.1(5)-103).
18. Usenko D.L., Varynskyi B.O., Kaplaushenko A.G., Safonov A.A., Panasenko O.I., Morozova L.P., Shmatenko O.P., Solomennyi A.M. The research pharmacokinetic parameters and metabolism of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate for use in military and civilian medicine. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024. T. 5, № 4. С. 159-67. DOI: 10.46847/ujmm.2024.4(5)-159.
19. Karpenko, Y., Medvedeva, K., Solomennyi, A., Rudenko, O., Panasenko, O., Parchenko, V., Vasyuk, S. (2025). Design, synthesis, molecular docking, and antioxidant properties of a series of new S-derivatives of ((1,2,4-triazol-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (53), 62–70. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.312075>.
20. Antioxidant agents in wartime: prospects for the development of new biologically active compounds based on 1,2,4-triazole derivatives / K.K. Isaycheva, A.G. Kaplaushenko, Y.H. Sameliuk, O.P. Shmatenko, A.M. Solomennyi. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2025. T. 6, № 2. С. 125-33. DOI: 10.46847/ujmm.2025.2(6)-125.
21. In silico study of biological activity of 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4n-1,2,4-triazol-3-ylthio]-1-(4-chlorophenylethanone) / N.M. Borysenko, I.V. Bushueva, V.V. Parchenko, O.P. Shmatenko, A.M. Solomennyi, O.K. Yerenko, O.P. Kileyeva. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2025. T. 6, № 2. С. 135-45. DOI: 10.46847/ujmm.2025.2(6)-135.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare

Інформація про авторів:

Зажарський В.В. ^{A,B,C,D,F} – кандидат ветеринарних наук, доцент, завідувач кафедри інфекційних хвороб тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету, м Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-2674-2494>

Прытула Р.Л. ^{A,C,D} – кандидат фармацевтичних наук, доцент, заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання, м. Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>

Сосницький О.І. ^{A,B,C,D,F} – доктор ветеринарних наук, професор кафедри інфекційних хвороб тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету, м Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2853-9732>

Тішкіна Н.М. ^{B,C} – кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри клінічної діагностики та внутрішніх хвороб тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету, м Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-2662-5327>

Бібен І.А. ^{C,D} – кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри паразитології та ветеринарно-санітарної експертизи Дніпровського державного аграрно-економічного університету, м Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-5580-5135>

Зажарська Н.М. ^{C,D,E,F} – кандидат ветеринарних наук, доцент, завідувач кафедри паразитології та ветеринарно-санітарної експертизи Дніпровського державного аграрно-економічного університету, м Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-8328-6440>

Парченко В.В. ^{E,F} – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>

Бушуєва І.В. ^{C,E,F} – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>

Малюгіна О.О. ^F – канд. фарм. наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-4909-4250>

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Information about the authors:

Zazharskyi V.V. ^{A,B,C,D,F} – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of Animals of Dniprovsky State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-2674-2494>

Prytula R.L. ^{A,C,D} – colonel of the medical service, PhD, associate professor, deputy head of the National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» for medical supply, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>

Sosnitckyi O.I. ^{A,B,C,D,F} – Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases of Animals of Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2853-9732>

Tishkina N.M. ^{B,C} – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Diagnosis and Internal Diseases of Animals of Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-2662-5327>

Biben I.A. ^{C,D} – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Parasitology and Veterinary and Sanitary Expertise of Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-5580-5135>

Zazharska N.M. ^{C,D,E,F} – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Parasitology and Veterinary and Sanitary Expertise of Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-8328-6440>

Parchenko V.V. ^{C,E,F} – doctor of pharmaceutica sciences, professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>

Bushuyeva I.V. ^{C,E,F} – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>

Maliuhina O.O. ^{E,F} – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-4909-4250>

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation; D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article

Адреса для листування: вул. Князів Острозьких 45/1, м. Київ, Україна, 01011

