

# Skuteczność szczepionki Alopecac przeciw grzybicy skórnej

JACEK PIÓRKOWSKI

Katedra Anatomii Patologicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

Piórkowski J.

## Effectiveness of the Alopecac vaccine against dermatomycosis

### Summary

Dermatophytes have the ability to invade keratinized tissue (hair, nails and skin). The invasion elicits a host response ranging from mild to severe. Local anti-dermatophyte immunity includes activation of macrophages, sensitization of T lymphocytes and the production of antibodies. Dermatophytes are eliminated from the skin by a cell-mediated immune reaction. Although antibodies play a small part in dealing with dermatomycosis, they somehow support phagocytosis and suppress adhesion of the fungus to host cells. The development of cell-mediated immunity correlated with delayed hypersensitivity is associated with clinical cure. Dermatophytoses are considered as an important epidemiological problem. Therefore, all the latest efforts to develop an effective vaccine against ringworm are significant. However, the immunology of the dermatophyte infection still remains to be comprehensively examined.

**Keywords:** dermatophytes, *Trichophyton mentagrophytes*, immunology of dermatophyte

Coraz powszechniejsze stosowanie szczepionek w zapobieganiu grzybic jest wynikiem coraz większej degradacji środowiska naturalnego oraz postępu cywilizacyjnego. Istotną rolę odgrywają także procesy industrializacji oraz urbanizacji. W medycynie ludzkiej zwraca się ponadto uwagę na szeroki wpływ, jaki wywierają masowe kontakty ludzkie poprzez szkoły, obiekty sportowe oraz baseny (14). Istotny jest również fakt masowego przemieszczania się ludności (turystyka, migracja), a wraz z nimi również zwierząt, szczególnie tych udomowionych – psów i kotów. Z kolei u ludzi zwraca się uwagę na powszechne stosowanie włókien syntetycznych używanych do produkcji odzieży oraz butów. Zwiększoną podatność na zakażenia grzybicze notuje się u cukrzyków, ludzi chorych z niedoborami immunologicznymi wrodzonymi oraz nabytymi (AIDS) (1, 16, 18). Podobne zjawisko zaobserwowano u osób poddanych transplantacji narządów oraz leczonych antybiotykami o szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, kortykosteroidami oraz cytostatykami (20, 24). Istotną kwestią jest pewna predyspozycja do zakażeń grzybiczych; rozróżnia się wrodzoną, nabytą lub środowiskową. Zaburzenie odporności immunologicznej, nieprawidłowy stosunek limfocytów T4/T8 oraz obniżenie aktywności samych granulocytów może być przykładem istniejących czynników wrodzonych (4, 6, 10, 26). Powszechna jest opinia, że do zakażeń grzybiczych predysponują stany rekonwalescencji po wszystkich chorobach

zakaźnych, choroby krwi oraz nowotwory. Zwraca się również uwagę na fakt, że rozwój procesu chorobowego wynika z poziomu odporności, a niemałą rolę przypisuje się stanom związanym z niedoborem cynku, żelaza, miedzi oraz witamin, w szczególności z grupy A i B (31).

Analiza przeprowadzona na 606 przypadkach grzybic skórnych u zwierząt domowych wskazuje, że najczęściej występującym dermatofitem u koni jest *Trichophyton equinum*, u kotów *Microsporium canis*, natomiast u małych gryzoni *Trichophyton mentagrophytes* (2). U ludzi w większości przypadków grzybicy strzygącej zaobserwowano obecność *Trichophyton mentagrophytes*, natomiast pozostałe gatunki grzybów odnotowano w znacznie mniejszych ilościach (8). W odniesieniu do produkcji zwierzęcej ilość grzybic uzależniona jest od samego gatunku zwierząt, od warunków środowiskowych, w których one przebywają, oraz także od typu produkcji zwierzęcej. Badania przeprowadzone na 1900 szt. bydła wskazują, że wśród bydła ras mięsnych w 19% przypadków wystąpiły objawy grzybicy, natomiast w przypadku bydła mlecznego odsetek ten był znacznie mniejszy i wynosił tylko 4,5%. Z kolei w gospodarstwach tradycyjnych o produkcji mieszanej stwierdzono tylko 8% przypadków (19). Zwraca się również uwagę na fakt, że miejscem ekspozycji dermatofitów są przychodnie weterynaryjne i one mogą stanowić potencjalne źródło zakażenia zwierząt i ludzi (14, 22).

Celem badań była ocena i obserwacja wyników postępowania profilaktycznego z użyciem szczepionki Alopecac przeciwko grzybicy skórnej wywołanej przez *Trichophyton mentagrophytes*.

### Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 51 świnkach morskich obydwu płci o masie ciała 300-350 g. Zwierzęta podzielono na trzy grupy doświadczalne. Grupa K obejmowała zwierzęta zdrowe (9 szt.), grupa S (21 szt.) obejmowała zwierzęta poddane działaniu szczepionki Alopecac zawierającej atenuowany szczep grzyba *Trichophyton mentagrophytes* (prod. Biowet – Puławy). Szczepienia w grupie S dokonano podskórnie, dwukrotnie w odstępie 10-dniowym w miesiąc udowy w ilości 0,5 ml. Po 6 tyg. od pierwszego szczepienia zwierzęta z grupy S inokulowano zawiesiną grzyba *Trichophyton mentagrophytes* 43 izolowaną od królików w dawce  $8 \times 10^6$  ml<sup>-1</sup> cfu w zdepilowaną i zeszkaryfikowaną skórę prawego podudzia w ilości 0,3 ml. Grupa Z (21 szt. zwierząt) obejmowała zwierzęta zakażane tym samym szczepem grzyba, w tej samej dawce i w identyczny sposób. Zwierzęta ze wszystkich 3 grup usypiane były w narkozie eterowej w odstępach 4-dniowych.

Podczas całego doświadczenia prowadzono obserwacje kliniczne i notowano czas pojawienia się pierwszych zmian chorobowych, ich charakter oraz rozległość, a także szczyt choroby i czas ustąpienia zmian. Do badań immunologicznych pobierano krew i badano: aktywność fagocytarną komórek polimorfonuklearnych (PMN), którą określano metodą cytochemiczną przy użyciu testu NBT (21). Test wykonano w dwóch wariantach tzn. spoczynkowym i stymulowanym lateksem (Difco Laboratories USA). Procent komórek PMN NBT dodatnich obliczono w mikroskopie po utrwaleniu i wybarwieniu preparatów 0,1% roztworem safraniny. Indeks fagocytarny określano metodą cytochemiczną z zastosowaniem standardowego szczepu *Staphylococcus aureus* 209P. Testem wewnątrzkomórkowego zabijania określano procent komórek bójczych metodą Ferrante i Thong (7). Aktywność lizozymu określano metodą turbidymetryczną (25) z zastosowaniem *Micrococcus lysodeicticus*. Do badań w mikroskopie świetlnym pobierano wycinki skóry o wymiarach 2 cm × 2 cm. Z materiału utrwalonego w 10% obojętnym formolu sporządzono skrawki metodą parafinową, z których wykonywano preparaty mikroskopowe. Dla oceny morfologicznej pobranego materiału w mikroskopie świetlnym skrawki barwiono hematoksyliną i eozyną oraz metodą PAS wg Mc Manusa, co pozwoliło na potwierdzenie obecności grzyba w badanej tkance. Wykonano również barwienie orceiną, co pozwoliło na określenie stopnia działalności elastolitycznej grzyba w głąb tkanki.

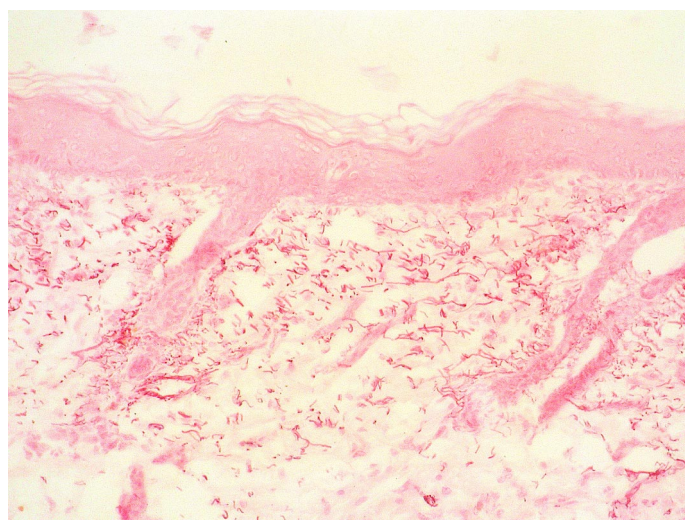
Do badań mikologicznych pobierano z chorobowo zmienionych miejsc zeszkrobiny naskórka oraz fragmenty włosów. Zdrapane próbki były wszczepiane tradycyjną metodą na podłoże Sabourauda. Pobierano również wycinki skóry w ilości 500 mg, które rozdrabniano mechanicznie i poddawano dodatkowo działaniu 0,25% roztworu trypsyny przez 45 min. w celu uzyskania jednolitej zawiesiny materiału zakaźnego. Próbkę w ilości 0,2 ml wszczepiano na podłoże Sabourauda. Zarówno w jednym, jak i w drugim

przypadku podłoże Sabourauda zawierało dodatkowo chloramfenikol w ilości 0,05 mg/ml oraz actidion w ilości 0,5 mg/ml.

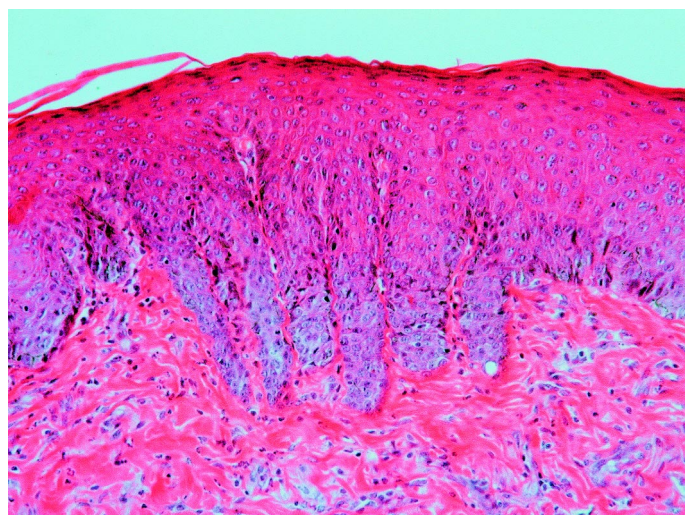
### Wyniki i omówienie

**Badanie makroskopowe i histopatologiczne.** W grupie kontrolnej (K) w badaniu mikroskopowym oraz makroskopowym nie stwierdzono istotnych różnic w strukturze skóry podczas całego badania. Stwierdzono obecność naskórka o prawidłowej grubości i strukturze. Pod naskórkiem widoczna warstwa skóry właściwej zbudowana była z gęstej sieci włókien kolagenowych z widocznymi w przekrojach poprzecznych naczyniami włosowatymi i włosami. W barwieniu orceiną wykazano sieciowy układ ciemnobrunatnych nici włókien elastycznych, które były wyraźnie zagęszczone w warstwie podnaskórkowej i uległy rozrzedzeniu w kierunku głębszych warstw skóry i tkanki podskórnej (ryc. 1).

W grupie zwierząt szczepionych (S) w żadnym okresie poszczepiennym nie stwierdzono obecności grzy-



Ryc. 1. Zagęszczenie włókien elastycznych w warstwie podnaskórkowej. Barw. Orceiną. Pow. 100 ×



Ryc. 2. Hyperkeratoza komórek naskórka. Barw. HE. Pow. 100 ×

Tab. 1. Analiza kinetyki nieswoistej odpowiedzi immunologicznej w oparciu o wybrane wskaźniki

| Dzień badania | NBT stymulowany<br>% redukcji |    |    | NBT spontaniczny<br>% redukcji |    |    | Indeks fagocytarny<br>IF |     |     | % komórek<br>fagocytyujących |   |    | Poziom lizozymu<br>w surowicy w µg/ml |     |      |
|---------------|-------------------------------|----|----|--------------------------------|----|----|--------------------------|-----|-----|------------------------------|---|----|---------------------------------------|-----|------|
|               | S                             | K  | Z  | S                              | K  | Z  | S                        | K   | Z   | S                            | K | Z  | S                                     | K   | Z    |
| 3.            | 71                            | 47 | 47 | 35                             | 18 | 18 | 7,7                      | 4,0 | 8,4 | 63                           | 4 | 45 | 12,2                                  | 8,9 | 22,2 |
| 7.            | 81                            | 40 | 74 | 40                             | 15 | 32 | 7,8                      | 4,2 | 7,3 | 68                           | 7 | 56 | 38,8                                  | 6,4 | 29,5 |
| 11.           | 71                            | 42 | 61 | 50                             | 17 | 36 | 8,1                      | 4,1 | 7,8 | 56                           | 6 | 59 | 12,2                                  | 6,4 | 50,5 |
| 15.           | 84                            | 45 | 79 | 54                             | 16 | 45 | 7,7                      | 4,2 | 7,3 | 63                           | 7 | 58 | 22,2                                  | 3,1 | 16,6 |
| 19.           | 81                            | 44 | 77 | 58                             | 18 | 46 | 7,0                      | 4,3 | 8,0 | 62                           | 5 | 59 | 22,2                                  | 6,4 | 8,9  |
| 23.           | 71                            | 46 | 64 | 49                             | 17 | 29 | 5,9                      | 4,2 | 6,2 | 74                           | 6 | 54 | 22,2                                  | 6,4 | 22,2 |
| 27.           | 89                            | 43 | 65 | 47                             | 18 | 33 | 5,2                      | 4,1 | 5,8 | 74                           | 6 | 58 | 22,2                                  | 3,1 | 12,2 |

Objaśnienia: S – zwierzęta szczepione, K – zwierzęta kontrolne, Z – zwierzęta zakażone

ba. Z uwagi na jego nieobecność brak było również odpowiednio wykształconych zmian histopatologicznych z wyjątkiem kilku przypadków badanych w okresie 7- i 11-dniowym od momentu zakażenia, gdzie można było dostrzec ogniskowe, niewielkie zmiany w postaci nadmiernego rogowacenia i parakeratozy. Włosy i pochwki włosowe nie były uszkodzone (ryc. 2).

W grupie zwierząt zakażonych Z stwierdzono natomiast wyraźne nasilenie zmian histopatologicznych w postaci hyperkeratozy, parakeratozy oraz akantozы naskórka szczególnie w 7., 11. i 15. dniu od momentu zakażenia. Zaobserwowano również obecność wyznaczonych podnaskórkowych, nacieków komórek jednojądrowych oraz wielojądrowych, tworzących mikroropnie oraz zropienia cebulek i pochwęk włosa.

**Badanie mikologiczne.** W grupie S obecność 3 kolonii na 12 wkłuc w 6. dniu inkubacji w materiale pobranym z zeszkrobin stwierdzono tylko 3. dnia od momentu zakażenia. W pozostałych dniach nie stwierdzono obecności kolonii w żadnym przedziale czasowym. W grupie Z stwierdzono wysoką intensywność wzrostu grzyba w 3., 7., 11., 15. i 19. dniu od momentu zakażenia (12 kolonii na 12 wkłuc). W końcowym okresie, tzn. 23. i 27. dnia ilość kolonii była znacznie mniejsza. W grupie K nie stwierdzono obecności kolonii podczas całego badania.

**Badania immunologiczne.** Z analizy kinetyki nieswoistej odpowiedzi immunologicznej w poszczególnych dniach wynika, że w grupie zwierząt szczepionych (S) zdolność redukcji (NBT spontaniczny) była największa w 15. i 19. dniu badania, a najniższa w 3. i 7. dniu. W grupie zwierząt kontrolnych (K) zdolność redukcji największa była 3., 19. i 27. dnia badania a najniższa 7. dnia. W grupie zwierząt zakażonych (Z) zdolność redukcji była największa 19. dnia badania a najmniejsza 3. dnia badania. W odniesieniu do NBT stymulowanego najwyższy poziom redukcji w grupie zwierząt szczepionych (S) zanotowano 15. i 27. dnia badania, a najniższy 3., 11. i 23. dnia. W grupie kontrolnej (K) najwyższy poziom redukcji stwierdzono 3. dnia, a najniższy poziom redukcji zauważono

w 7. dniu badania. W grupie zwierząt zakażonych (Z) najwyższą zdolność redukcji stwierdzono 15. dnia, a najniższą 11. dnia. Poziom indeksu fagocytarnego w grupie zwierząt szczepionych (S) najwyższy był w 11. dniu badania, a najniższy w 27. dniu. Z kolei w grupie kontrolnej (K) najwyższy poziom jego stwierdzono w 19. dniu badania, a najniższy w 3. dniu. W grupie zwierząt zakażonych (Z) najwyższy poziom indeksu fagocytarnego stwierdzono 3. dnia, a najniższy 27. dnia badania. Liczba komórek fagocytyujących w grupie zwierząt szczepionych (S) najwyższa była w 23. i 27. dniu badania, a najniższa w 11. dniu. Z kolei w grupie kontrolnej (K) najniższą liczbę komórek fagocytyujących zaobserwowano w 3. dniu, a najwyższą 7. i 15. dnia badania. W grupie zwierząt Z najniższą liczbę komórek fagocytyujących stwierdzono 3. dnia badania, a najwyższą 11. i 19. dnia badania. Poziom lizozymu w grupie zwierząt szczepionych (S) najwyższy był 7. dnia badania, a najniższy 3. i 11. dnia. Z kolei w grupie kontrolnej (K) najwyższy poziom lizozymu wystąpił 3. dnia, a najniższy 15. i 27. dnia. Natomiast w grupie zwierząt Z najwyższy poziom lizozymu zaobserwowano 11. dnia badania, a najniższy 19. dnia.

Problemy pojawiające się przy zwalczaniu grzybic skórnych u zwierząt skłaniają do zwrócenia baczniejszej uwagi na możliwości i zarzeczności wynikające ze stosowania immunopreparatów. Pierwsze szczepionki stanowiły preparaty inaktywowane, natomiast lata późniejsze przyniosły znaczny postęp, polegający na wprowadzeniu szczepionek zawierających żywe atenuowane szczepy dermatofitów (27). Szczepionki monowalentne skuteczne są jedynie w przypadkach infekcji patogenem homologicznym, natomiast w zakażeniach heterologicznych ich efektywność jest znikoma. Przeprowadzone badania dały możliwość prześledzenia efektu zastosowania szczepionki przeciwko zjadliwemu szczepowi *Trichophyton mentagrophytes* z jednoczesną obserwacją opartą na wynikach badania makroskopowego, histopatologicznego oraz mikologicznego. Analizie poddano proces kształtowania się odporności w zakażeniu doświadczalnym

grzybicą, po wcześniejszym zastosowaniu szczepionki. Brak klinicznych objawów grzybicy w grupie S (zwierzęta szczepione) wiąże się z wysoką odpornością immunologiczną w związku z zastosowaniem szczepionki Alopecvac (29). Jest to szczepionka inaktywowana, zawierająca w swym składzie wysoce immunogeny szczep *Trichophyton mentagrophytes* i *Trichophyton verrucosum*, cechująca się dobrymi właściwościami immunogennymi. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwość przełamania odporności przy dużej dawce zakażającej (11).

Badania nad odpornością w dermatomykozach zwierząt i ludzi prowadzone były przez wielu autorów (5, 18, 28, 30). Ocena wskaźników nieswoistej odpowiedzi immunologicznej wskazuje, że kinetyka ich wiąże się z przebiegiem oraz rozwojem grzybicy. Zasadniczą rolę w obronie oraz walce makroorganizmu z dermatofitami odgrywa odporność typu komórkowego (3, 12, 13, 27), w odróżnieniu od odporności humoralnej, która nie jest brana pod uwagę między innymi ze względu na brak swoistości i możliwość występowania reakcji krzyżowych (32). Wyraźnie wyższą podatność na wtórne infekcje grzybicze zaobserwowano wśród pacjentów, u których testy wykonane *in vivo* i *in vitro* wskazywały na słabą odpowiedź typu komórkowego (23). Wyraźny wzrost aktywności tlenowej granulocytów (NBT) w toku przeprowadzonych badań własnych w grupie zwierząt szczepionych wystąpił w całym okresie przeprowadzonego badania. Minimalne wahania wartości poziomu komórek redukujących mogą wskazywać na supresyjne oddziaływanie grzyba. Wzrost poziomu lizozymu, procent komórek fagocytujących oraz indeksu fagocytarnego w toku przeprowadzonych badań może być dowodem wskazującym na udział odpowiedzi komórkowej oraz humoralnej nieswoistej w zapobieganiu grzybicom skórnym. Potwierdzeniem badań własnych mogą być wyniki osiągnięte przez innych autorów w doświadczeniach przeprowadzonych na myszach, szczurach, cielętach, oraz na świnkach morskich (3, 19). Brak grzybicy w grupie zwierząt szczepionych przy zastosowaniu określonej dawki zakażającej wskazuje na celowość stosowania szczepień profilaktycznych w zapobieganiu grzybicom skórnym.

### Piśmiennictwo:

- Borowski J., Jakoniuk P.: Zjawiska immunologiczne w przebiegu grzybicy u ludzi i zwierząt oraz zasady immunodiagnostyki, [w:] Kowszyk-Gindifer Z. (red.): Grzybicy i sposoby ich zwalczania. PZWŁ, Warszawa 1986.
- Cabanes F. J.: Animal dermatophytosis. Recent advances. Rev. Iberoam Micol. 2000, 17, 8-12.
- Calderon R. A.: Immunoregulation of dermatophytosis. Critical Rev. Microbiol. 1989, 16, 339-345.
- Calderon R. A., Hay R. J.: Fungicidal activity of human neutrophils and monocytes on dermatophyte fungi, *Trichophyton quinckeanum* and *Trichophyton rubrum*. Immunology 1987, 61, 289-296.
- Dahl M. V.: Dermatophytes and the immune response. J. Am. Acad. Dermatol. 1994, 31, 34-38.
- Dahl M. V., Carpenter R.: Polimorphonuclear leukocytes, complement, and *Trichophyton rubrum*. J. Invest. Dermatol. 1986, 86, 138-145.

- Ferrante A., Thong Y. H.: Rapid one - step procedure for purification of mononuclear and polymorphonuclear leucocytes from human blood using a modification of the Hypaque - Fiol technique. J. Immunol. Methods. 1980, 34, 279-285.
- Garcia-Martos P., Ruiz-Aragon J., Garcia Agudo L., Linares M.: Dermatophytoses due to *Microsporum gypseum*: report of eight cases and literature review. Rev. Iberoam Micol. 2004, 21, 147-149.
- Green F., Balish E.: *Trichophyton mentagrophytes* dermatophytosis in germ-free guinea pigs. J. Invest. Dermatol. 1980, 75, 476-483.
- Hauck H., Skorepowa M., Simon M., Djawari D.: Intracellular killing of *Trichophyton mentagrophytes* microconidia by normal human polymorphonuclear leukocytes. Arch. Dermatol. Res. 1985, 278, 77-84.
- Jones H. E.: Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection. J. Am. Acad. Dermatol. 1993, 28, 12-18.
- Kostro K.: Dynamika zjawisk immunologicznych u lisów z naturalną i doświadczalną trychofitozą oraz u zwierząt immunizowanych przeciwko tej chorobie. Praca hab., Wydz. Med. Wet. AR Lublin 1998.
- Kostro K.: Hypersensitivity to trichophytin in small animals experimentally infected with *Trichophyton equinum*. J. Med. Vet. Mycology 1989, 27, 353-358.
- Marchisio V. F., Preve L., Tullio.: Fungi responsible for skin mycoses in Turin (Italy). Mycoses 1996, 39, 141-150.
- Mancianti F., Papini R.: Isolation of keratinophilic fungi from the floors of private veterinary clinics in Italy. Vet. Res. Commun. 1996, 20, 161-166.
- Marina N. M., Flynn P. M., Rivera G. K., Hughes W. T.: *Candida tropicalis* and *Candida albicans* fungemia in children with leukaemia. Cancer 1991, 68, 594-600.
- Meunier-Carpentier F., Kiehn T. E., Armstrong D.: Fungemia in the immunocompromised host: Changing patterns, antigenemia, high mortality. Am. J. Med. 1981, 71, 363-370.
- Milan R., Alois R., Josef C., Jana B., Evzen W.: Recombinant protein and vaccines derived from hsp60 *Trichophyton mentagrophytes* control the clinical course of trichophytosis in bovine species and guinea-pigs. Mycoses 2004, 47, 407-417.
- Moretti A., Bancio L., Pasquali P., Fioretti D. P.: Epidemiological aspects of dermatophyte infections in horses and cattle. Zentbl. Vet. Med. 1998, 205-208.
- Moser S. A., Domer J. E.: Effect of cyclophosphamide on musine candidiasis. Infect. Immunol. 1980, 27, 376-380.
- Park B. H., Fikrig S. Y. M., Smithwick E. M.: Infection and nitrobluetetrazolium reduction by neutrophils. Lancet 1968, 2, 532-540.
- Piórkowski J.: Ocena zmian patomorfologicznych skóry u świnek morskich w przebiegu doświadczalnej infekcji grzybem *Trichophyton mentagrophytes*. Annales UMCS, s. DD, vol. L.VII, 2002, 61-78.
- Rajka G., Berlinn C.: On the significance of the trichophytin reactivity in atopic dermatitis. Acta Dermatovener (Stockholm) 1979, 59, 45-50.
- Ray T. L.: Fungal infections in the immunocompromised host. Med. Clin. N. Am. 1980, 64, 955-961.
- Siwicki A. K., Anderson D. P.: Immunostimulation in Fish: Measuring the effects of stimulants by serological and immunological methods. U.S. Fish Wildlife Service - IFI Olsztyn 1993, 1, 1-2.
- Szepes E., Magyarlaki M., Battayani Z., Schneider I.: Immunohistological characterization of the cellular infiltrate in dermatophytosis. Mycoses 1993, 36, 203-208.
- Wawrzkiwicz J.: Trychofitoza lisów hodowlanych i jej zwalczanie. Medycyna Wet. 1999, 55, 585-592.
- Wawrzkiwicz K., Chrol M.: Badania nad leczeniem i zapobieganiem trychofitozie bydła przy pomocy szczepionki Bovitrichovac. Medycyna Wet. 1977, 33, 337-343.
- Wawrzkiwicz J., Wawrzkiwicz K.: Krzyżowe reakcje immunologiczne u cieląt po szczepionkach przeciwko grzybicy skórnej. Medycyna Wet. 1989, 45, 605-612.
- Wawrzkiwicz J., Wawrzkiwicz K., Sadzkiowski Z.: Monowalentna i skojarzona szczepionka inaktywowana w profilaktyce trychofitozy lisów hodowlanych. Medycyna Wet. 1991, 47, 317-324.
- Woloszyn S., Andrychiewicz J., Kostro K., Grądzki: Badania nad występowaniem oraz swoistym zapobieganiem trychofitozie lisów hodowlanych. Medycyna Wet. 1983, 39, 387-395.
- Young E., Roth F. J.: Immunological cross - reactivity between a glycoprotein isolated from *Trichophyton mentagrophytes* and human isoantigen. Am. J. Invest. Dermatol. 1979, 72, 46-52.