



ISSN 2072-2419

№ 3

# Международный ВЕСТНИК ВЕТЕРИНАРИИ

INTERNATIONAL BULLETIN  
OF VETERINARY MEDICINE



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2016

[www.spbgavm.ru](http://www.spbgavm.ru)

	• Тромбоцитарная агрегационная активность у телят айрширской породы молочного питания. <i>Медведев И.Н., Ошуркова Ю.Л.</i>	93
	• Методические основы повышения квалификации для работы с лабораторными животными. Сообщение 1. <i>Уша Б. В., Луцай В.И., Концевая С.Ю., Фатеева Е.И.</i>	99
Хирургия	• Информативность показателей системы гемостаза у собак при хирургических операциях. <i>Баруздина Е.С.</i>	107
	• Препараты Т-НEXX для профилактики и лечения язвы рустергольца у коров. <i>Стекольников А. А., Ладанова М. А.</i>	111
	• Диагностика и лечение ассоциированной эрозивно-язвенной бактериальной инфекции хвостовой лопасти у белухи. <i>Капустина Е.Ю, Смирнова Л.И.</i>	116
	• Температурный мониторинг при использовании тромбоцитарной аутоплазмы в лечении ран и язв у животных. <i>Семенов Б.С., Кузнецова Т.Ш., Гусева В.А.</i>	119
Акушерство гинекология	• Коррекция нарушений минерального обмена и восстановление воспроизводительной функции у коров при применении препарата «Маримикс». <i>Дорохова Я.Д., Племяшов К.В.</i>	124
	• Комбинированный противозендометритный препарат метрин. <i>Андреева Н.Л., Соколов В.Д., Евелева В.В.</i>	128
Незаразные болезни	• Распространение и клинико-гематологическая характеристика гепатоза у высокопродуктивных коров. <i>Курдеко А.П.</i>	133
	• Эффективность медикаментозного лечения мочекаменной болезни у норок. <i>Яшин А.В., Щербаков Г.Г., Куляков Г.В, Киселенко П.С.</i>	138
	• Физиологизация состояния гемостаза у новорожденных телят с дефицитом железа в результате применения ферроглюкина, полизона и крезацина. <i>Завалишина С.Ю.</i>	142
	• Роль различных звеньев врожденного иммунитета в патогенезе бронхопневмонии у свиней. <i>Крячко О. В.</i>	149
Экспериментальная фармакология	• Особенности проведения глюкозотолерантного теста у мелких лабораторных грызунов (мыши и крысы). <i>Горячева М.А., Макарова М.Н.</i>	155
	• Обзор экспериментальных моделей для изучения препаратов, применяемых при кожных заболеваниях. <i>Ковалева М.А., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Алякринская А.А.</i>	160
	• Карликовые свиньи как объект доклинических исследований. <i>Рыбакова А.В., Ковалева М.А., Калатанова А.В., Ванатиев Г.В., Макарова М.Н.</i>	168
	• Математическая статистика в ветеринарии. малые независимые выборки. <i>Иголинская М.К., Смирнова Е.М., Лебединская Н.А.</i>	177
	• Математическая статистика в ветеринарии. малые зависимые выборки. <i>Иголинская М.К., Смирнова Е.М., Лебединская Н.А.</i>	181

## ОБЗОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ковалева М.А. – к.б.н., старший научный сотрудник, Крышень К.Л. - к.б.н., старший научный сотрудник, Макарова М.Н. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, Алякринская А.А. – микробиолог (ЗАО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»)

**Ключевые слова:** кожа, экспериментальные модели, программа доклинического исследования, кожные заболевания. **Key words:** skin, experimental models, preclinical study program, skin conditions.



### РЕФЕРАТ

Как известно кожа является одним из важнейших органов человека, выполняющего барьерную функцию. Кожный покров находится на границе между внутренней и внешней средой, следовательно, может быть подвергнут действию неблагоприятных факторов со стороны каждой из них. На сегодняшний день все большее внимание уделяется созданию лекарственных препаратов с различной фармакологической активностью для терапии кожных заболеваний, в различных лекарственных формах (для системного и местного применения). Программа доклинического исследования лекарственного препарата должна включать в себя установление безопасности последнего и определение его фармакологического действия. При планировании дизайна исследования специфического действия тестируемого объекта следует грамотно подходить к выбору тест-системы, экспериментальной модели. Не маловажным аспектом является выбор референтного препарата.

В статье рассмотрены основные подходы к планированию исследования, включая выбор тест-системы, доз тестируемых объектов и референтного препарата. Описаны экспериментальные модели, используемые для определения специфической активности (ранозаживляющего, противоаллергического, противовоспалительного, противозудного действий), рассмотрены достоинства и недостатки способов моделирования экспериментальной патологии. Следует отметить, что успешность борьбы с кожными болезнями различного генеза во многом зависит от результатов экспериментальных исследований, которые способствуют пониманию патогенеза патологии (кожного заболевания) и механизмов действия тестируемых препаратов. Подходы к моделированию различных кожных болезней на лабораторных животных определяются необходимостью обеспечить в экспериментальных условиях максимально полное воспроизведение клинического патологического процесса, лишённого каких-либо побочных реакций, искажающих результаты эксперимента, трансляцию полученных данных на человека.

### ВВЕДЕНИЕ

История дерматологии в России связана с деятельностью профессора В.М. Гарновского, который в 1882 г. впервые высказал идею о необходимости создания

профессионального общества дерматологов. Устав общества был утвержден управляющим Министерством внутренних дел статс-секретарем П.Н. Дурново. Так было создано первое в мире нацио-

нальное общество, утвержденное на государственном уровне. С 1885 г. Русское общество успешно развивалось и к 1897 г. насчитывало более 100 участников [7]. Следует отметить, что на сегодняшний день дерматология является важным клиническим направлением, в том числе и в детской практике. Особенности строения кожи, ее биологических функций, различные экологические факторы, внутренние болезни обуславливают широту симптомов кожных заболеваний. Выделяют следующие кожные болезни: вирусные заболевания кожи (герпес, опоясывающий лишай и т.д.); детские «инфекции» с кожными проявлениями (корь, краснуха, ветряная оспа и т.д.); бактериальные инфекции (фолликулит, рожистое воспаление и т.д.); грибковые инфекции (кандидоз и т.д.); аллергические проявления (экзема и т.д.). Такое обилие кожных патологий повлекло за собой необходимость создания комплексных подходов к терапии кожных болезней, созданию новых лекарственных препаратов, повышению эффективности и доступности терапии и профилактики дерматологических заболеваний и их осложнений. На фармацевтическом рынке России накожные лекарственные средства, представлены обилием лекарственных форм: кремы, мази, линименты, гели, пасты, растворы.

Программа доклинического исследования накожных лекарственных средств включает в себя этапы определения безопасности (токсических, раздражающих, сенсибилизирующих и прочих свойств) и подтверждение (выявление) специфической активности (ранозаживляющее, противозудное, противовоспалительное и прочие действия). В статье речь пойдет об экспериментальных моделях, применяемых для выявления специфической активности лекарственных средств.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

##### **Планирование исследования**

Дизайн доклинического исследования

и выбор модели (или комбинации моделей) кожной патологии должен опираться на предполагаемую фармакологическую активность тестируемого препарата (ранозаживляющая, противовоспалительная и т.д.). Объем доклинического исследования зависит от этапа разработки: скрининг, исследование специфической фармакологической активности с определением механизма действия.

Лабораторные животные. Несмотря на существующую разницу в строении кожи [16], распределении эпидермальных липидов [9] человека и лабораторных животных, именно биологические тест-системы являются приоритетными в изучении средств для терапии кожных заболеваний. Следует отметить, что кожа свиньи по своей структуре и проницаемости для различных лекарственных препаратов наиболее близка к человеческой по сравнению с другими лабораторными животными. Наиболее доступными являются грызуны (мыши, крысы, морские свинки), при планировании исследования следует включать в группы 6 – 10 животных, что позволит выполнить адекватную статистическую обработку полученных данных. Данный вид животных целесообразно использовать на этапе скрининга. С целью углубленного изучения специфической активности накожных лекарственных средств оптимально использовать в исследовании карликовых свиней, что обусловлено схожей структурой кожи (по отношению к человеку) [20].

Дозирование тестируемых препаратов. Препараты следует изучать в диапазоне доз (исследовать минимум 2 дозы), выбор дозы должен опираться на результаты исследований безопасности, литературные данные. В зависимости от готовой лекарственной формы накожного средства следует использовать различные устройства для нанесения. Так, например, жидкие лекарственные формы (растворы, суспензии и т.д.) следует наносить с при-

менением мерных пипеток. Мягкие (кремы, мази и т.д.) – с использованием мерных ложек, линейек, пластырей.

Референтные препараты (препараты сравнения). Препарат сравнения следует выбирать на основании его родства с исследуемым препаратом по следующим показателям: химическое строение (происхождение вещества), потенциального механизма действия, планируемого фармакологического действия (и его широты – комбинация действий). В качестве референтных препаратов могут быть использованы дерматотропные лекарственные средства с различной активностью: преимущественно ранозаживляющей (солкасерил, дексапантенол, депротеини-

зированный гемодериват крови телят и т.д.); противовоспалительной (индаметацин, ибупрофен, диклофенак и т.д.); противоаллергической и противозудной (диметинден, пимекролимус, мометазон и т.д.) и прочие. В тех случаях, когда тестируемый препарат потенциально обладает широким спектром фармакологической активности оправдано включение референтных препаратов из разных фармакологических групп, но в одинаковой лекарственной форме.

#### Экспериментальные модели

Изучение **ранозаживляющего, противовоспалительного и противоожогового действия**. Заживление ран – это сложный, многоэтапный процесс итогом



Рисунок 1 – Течение раневого процесса у крысы 5 дней



Рисунок 2 – Течение раневого процесса у крысы 14 дней

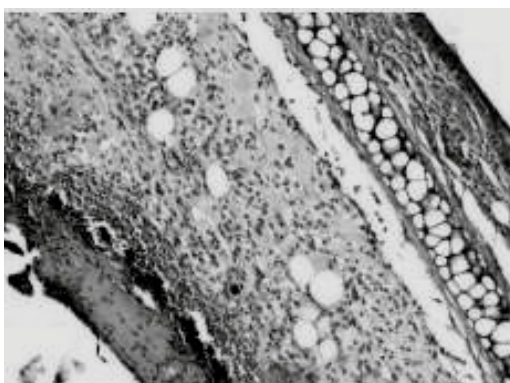


Рисунок 3 – Типичная гистологическая картина (мышь)



Рисунок 4 – Резко выраженная воспалительная инфильтрация с очаговым некрозом (мышь)

которого является восстановление внеклеточного матрикса и функциональной нагрузки кожного покрова. Основной задачей терапии кожных ран является создание оптимальных условий для полноценной регенерации ткани. Чаще для терапии используют мягкие лекарственные формы (кремы, мази, гели, линименты) [3] или коллагенсодержащие препараты. При проведении доклинического исследования используют модели асептических или инфицированных ран.

Для моделирования асептических кожных ран чаще используют модель линейной кожной раны. Суть модели заключается в создании асептической раны. Для этого животных наркотизируют, тщательно выбривают шерсть на дорсальной поверхности и по трафарету при помощи скальпеля и ножниц наносят рану длиной от 5 до 7 см в зависимости от массы тела лабораторного животного. Далее с каждого края накладывают по 1 шву (рассасывающийся шовный материал). Нанесение лекарственного вещества начинают с 1 дня (после моделирования патологии), длительность терапии обусловлена механизмом действия исследуемого препарата и может варьировать от 7 до 20 дней. Средняя продолжительность заживления ран у грызунов составляет 14 дней (рис. 1 и 2).

В ходе исследования можно оценивать следующие показатели: визуальный осмотр раны (регистрируют отек, воспалительный процесс, покраснение и прочее); скорость закрытия ран, например, с помощью планиметрического метода Л.Н. Поповой [4]; тензометрия шва; гистологическое исследование с оценкой степени эпителизации и развития соединительной ткани [1], направленное на определение активности тестируемого препарата на ту или иную фазу раневого процесса (экссудация, пролиферация, эпителизация). Ряд авторов предлагает моделировать линейную рану с использованием

шаблона 2,5 см [2]. Следует отметить, что реализация модели проста и не требует специального оборудования, выживаемость лабораторных животных составляет, как правило, 100%. К основным минусам экспериментальной модели можно отнести необходимость раздельного содержания животных, для исключения искажения картины течения раневого процесса вызванного грумингом. Так же говоря о клиническом применении, стоит упомянуть, что асептические раны встречаются много реже, чем инфицированные раны.

Моделирование инфицированных ран осуществляют, как правило, путем нанесения асептической кожной раны с дальнейшим инфицированием с монокультурой тест-микробов или микробной ассоциацией, чаще используют *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* [10, 11]. При постановке данной модели ключевыми показателями являются бактериологическое, гистологическое исследование, цитограмма, позволяющее сделать корректное суждение о процессах, происходящих в ране и эффектах тестируемого препарата. Для определения клеточного состава раневого отделяемого следует выполнять вместо мазков отпечатки с целью предотвращения искажения распределения клеточных элементов экссудата и микроорганизмов. Средняя продолжительность заживления ран у грызунов составляет 20 дней. Выбор тест-системы и препаратов сравнения аналогичный, как в случае моделирования асептической раны.

**Изучение противоожогового действия.** С целью установления противоожогового действия тестируемого препарата могут быть использованы модели термического и химического ожога. Термический ожог моделируют с использованием специального устройства, либо на основе электрического паяльника, либо на основе лазера. Прибор имеет термо-пластину,

как правило, округлой формы (оптимальный размер – диаметр 2,5 см). В зависимости от дизайна исследования и степени ожога контролируют 3 показателя: температура разогретой пластины, сила прикладывания, длительность контакта [5]. Например, для получения ожога 3 степени температура пластины должна составлять 240 °С, время контакта – 14 сек., сила прижатия пластины к коже лабораторного животного – 1,6 н. [8]. Наблюдение за течением ожогового процесса и оценку результатов проводят по аналогии с моделями кожной раны. Основными минусами данной модели является трудоемкость исполнения и необходимость использования специального оборудования.

Говоря о химических ожогах, следует отметить, что деструктивные повреждения кожи, под действием химических веществ более агрессивны, поскольку последние продолжают действовать до момента их полной нейтрализации. Химический ожог моделируют как накожным нанесением вещества (органические кислоты, калия перманганат и т.д.) или внутрикожными инъекциями (уксусная кислота и т.д.). Основным минусом данной модели является возможность развития интоксикаций у животных.

**Изучение противоаллергических и противозудных свойств.** Патогенез дерматитов разнообразен, может носить аллергический или воспалительный характер. Как известно клиническим проявлением данной патологии является ощущение зуда и волдырно-гиперемической реакции, причиной чего является увеличение концентрации гистамина и других медиаторов (каллекреин, папаин, брадикинин и др.) в ткани кожи. С целью оценки потенциального противоаллергического действия тестируемого препарата чаще используют модель аллергического контактного дерматита.

В качестве аллергена используют 1-

хлор- 2,4-динитробензол (ДНХБ) в виде 2% раствора в 96% спирте или 5% спиртово-ацетонового раствора [23]. Сенсибилизация, как правило, осуществляется путем нанесения аллергена на дорсальную поверхность тела лабораторного животного, разрешающая доза – на поверхность уха, что обусловлено удобством проведения оценки фармакологической активности тестируемого объекта.

Для оценки тестируемого препарата может быть предложена следующая схема моделирования патологии. На 1-, 8- и 14-й день эксперимента животным (на предварительно выбритые участки дорсальной поверхности) наносят раствор ДНХБ для сенсибилизации организма. На 18-й день на правое «опытное» ухо животных 2 раза наносят раствор ДНХБ с интервалом 1 ч. Тестируемый препарат следует вводить (наносить) по лечебной схеме начиная с 8-го по 20-й день эксперимента. В ходе исследования можно оценивать следующие показатели: «опытное» и «контрольное» ухо может быть подвергнуто гистологической оценке, которая включает: лейкоцитарно-плазмоцитарную реакцию; степень выраженности воспалительных изменений на разных уровнях слоев кожи; глубину поражения; фиброз и склероз (рис. 3 – 4).

Степень отека можно оценивать индексом реакции, который рассчитывается как отношение разницы между массой «опытного» и «контрольного» уха к массе «контрольного» уха умноженное на 100%. Возможно определение основных маркеров аллергического процесса – брадикинин, гистамин и прочее [6].

Зуд является распространенным симптомом различных кожных патологий. В детской практике проблема зуда при кожных заболеваниях особенно важна, поскольку, постоянное ощущение дискомфорта, возможные болевые ощущения приводят к расчесам, царапинам и усугублению течения кожной патологии.

Моделирование зуда у животных проводят с использованием различных химических веществ, наиболее распространенными являются серотонин, гистамин, хлорахин [13]. При экспериментальном моделировании кожного зуда стоит обращать внимание на то, что используемое химическое вещество должно обеспечить развитие у животного ощущения «зуда», а не боли, что может быть дифференцировано при помощи электроэнцефалограммы, на основании активности ноцептивной системы. [19]. Одной из разновидностей моделей кожного зуда является Имиквимод-индуцированный псориаз. Псориаз – является воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся избыточной пролиферацией и нарушением дифференцировки эпидермальных кератиноцитов, что связано с гиперактивностью Т-клеток. При псориазе наблюдают повышенную васкуляризацию кожи, лейкоцитарную и фибробластную инфильтрацию. Ивиквимод является синтетическим агонистом толл-подобных рецепторов (TLR) TLR7 и 8. [12]. В клинической практике имиквимод используется в местной терапии генитальных кондилом, вызванных вирусом папилломы человека. Препарат может приводить к развитию псориаза, как в месте нанесения, так и вне его [14].

В исследованиях Palamaga F. и соавторов (2004) [17] доказано, что при нанесении препарата на кожу лабораторных животных за счет притока иммунных, дендритных клеток, увеличения секреции воспалительных цитокинов происходит гиперплазия эпителия. Данные эффекты имеют клинические проявления дерматита, которые схожи с проявлениями псориаза у человека. Нанесение имиквимода осуществляют на тщательно выбритую дорсальную поверхность тела лабораторных животных в дозе 42 мг на животное в виде 5% коммерчески доступного крема на протяжении 8 дней [22]. Также описано нанесение имиквимода в дозе 62,5 мг и

5 мг (в виде 5% коммерчески доступного крема) на дорсальную поверхность и ухо в течение 7 дней. [21]. Нанесение имиквимода на ухо позволяет оценивать воспалительный процесс в динамике, оценивая отек (измерение толщины) и гиперемию. Признаки псориаза проявляются на 2 день исследования и сохраняются длительное время (до 2 месяцев). В исследовании включают определение концентрации цитокинов (IL-17A, IL-22, IL-23, и TNF- $\alpha$ ). Используют методы гистологического (оценка толщины эпителия) и иммуно-гистохимического анализа [18].

#### Экспериментальные модели *in vitro*

Несмотря на обилие экспериментальных моделей *in vivo*, в последние годы внимание ученых обращено к моделям *in vitro* с использованием трехмерных моделей кожи. Данные модели позволяют оценивать накожные лекарственные средства и косметическую продукцию по следующим параметрам: раздражение кожи [15], коррозия кожи, эффективность против старения (позволяют изучить изменения внеклеточного матрикса и гена экспрессии белка, оценить гистологическую структуру), увлажнение (определение гидратации кожи), фототоксичность.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время арсенал экспериментальных моделей для исследования накожных лекарственных средств достаточно обширен. Выбор их зависит от конкретных задач исследования. В связи с качественным прогрессом в области биохимии и гистологии все больше внимание уделяется поиску новых параметров (показателей), позволяющих оценить эффективность препаратов с целью определения эффектов последних на весь комплекс патологических изменений при моделировании кожных патологий. Для адекватной трансляции данных полученных в исследованиях *in vivo* и *in vitro* с тест-системы на человека следует детально прорабатывать дизайн исследования и

рационально подходить к выбору экспериментальной модели.

**Review of experimental models for the study of drugs used in skin diseases. M. Kovaleva, M. Makarova, K. Kryshen, A. Alyakrinskaya.**

**ABSTRACT**

Skin, performing a barrier function, is one of the most important organs of the human body. The integumentary system is located on the border of interior and exterior and therefore may be affected by negative factors from both sides. Nowadays more and more attention is paid to creation of drugs with different pharmacological activity in various dosage forms (system-wide or local) for treatment of skin conditions. Preclinical trials of drugs should include drug's safety verification and determination of its pharmacological activity. The test-system and experimental model should be chosen carefully, when planning a research design for a specific action of a tested object. The selection of a reference drug is also very important.

This article reviews several basic approaches to research planning, including selection of test-systems, dosages of tested objects and reference drugs. Experimental models, used for determination of specific activities (wound healing, anti-allergic, anti-inflammatory, anti-itch) are described; advantages and disadvantages of experimental pathology modeling methods are considered. It should be noted that successful control of skin conditions of different origin mainly depends on the results of experimental studies, which help to understand pathogenesis of pathology (skin disease) and mechanisms of tested drugs action. Approaches to modeling various skin diseases on lab animals are determined by the necessity to provide the fullest possible reproduction of clinical pathological process, free of any side effects, which may distort results of the experiment and to transfer the data to humans.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Брайловская, Т. В. Морфологическая

характеристика течения раневого процесса при экспериментальном моделировании резаных и рвано-ушибленных кожных ран / Т. В. Брайловская, Т. А. Федорина // Биомедицина. - 2009. - Вып. №1. - С. 68-74.

2. Володина, Т. А. Исследование репаративных свойств фитогеля, содержащего экстракты чабреца и солодки / Т. А. Володина, Н. А. Пеньевская, С. И. Викторов, М. А. Огай, А. В. Майорова // Фундаментальные исследования, 2012. - Вып. № 11 -2. - С. 472-477.

3. Грабарская, Е. А. Изучение ранозаживляющей активности новой многокомпонентной мази / Е. А. Грабарская, Н.В. Данилевская, А. А. Дельцов, А. А. Правда // РВЖ МДЖ. - 2015. -Вып. № 3. - С. 48-50.

4. Григорьян, А. Ю. Иммуобилизованные формы антисептиков для лечения гнойных ран в эксперименте / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева // Человек и его здоровье, 2011. - Вып. № 4. - С. 25-33.

5. Добрейкин, Е. А. Экспериментальное обоснование способа моделирования инфицированной ожоговой раны кожи у лабораторных животных / Е. А. Добрейкин // Саратовский науч.-мед. журн. - 2013. - Том. 9 (№ 2). - С. 204-208.

6. Оценка противоаллергенных свойств нового полипептидного препарата из печени тресковых / К. Л. Крышень [и др.] // Экспериментал. и клин. дерматокосметология. - 2012. - Вып. №2. - С. 38-42

7. Кубанова, А. А. У истоков мировой дерматологии / А. А. Кубанова, А. В. Самцов, Д. В. Заславский // История медицины. - 2011. - Вып. № 3. - С. 162-173.

8. Легеза, В. И. Актуальные вопросы экспериментального моделирования термических ожогов кожи / В. И. Легеза, В. Н. Хребтович, Е. В. Зиновьев // Патол. физиология и эксперимент. терапия. - 2004. - Вып. № 3. - С. 25-28.

9. Мяделец, О. Д. Гистология, цитология,

- эмбриология особенности распределения эпидермальных липидов и липидов поверхности кожи человека, крысы и свиньи / О. Д. Мяделец, И. С. Соболевская // Вестн. ВГМУ. - 2012. – Том 11, №2. – С. 34-40.
10. Патент РФ № 2195709, 27.11.2002 Способ моделирования гнойной (инфицированной) хирургической раны в эксперименте / Г. Е. Афиногенов. - № 2195709; заявл. дата 16.04.2001; опубл. дата 27.12.2002, Бюл. № 18. -15с.
11. Пат. РФ № 2431890, 12.09.2010 Способ моделирования инфицированной кожной раны / Г.Е. Григорьев. - № 2431890; заявл. дата 09.04.2010; опубл. дата 20.10.2011, Бюл. №29. - 10с.
12. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии / Д. В. Щабляков [и др.] // Acta naturae. - 2010. – Том 2, № 3. – С. 28-37.
13. Nalfurafine suppresses pruritogen- and touch-evoked scratching behavior in models of acute and chronic itch in mice / T. Akiyama, M.I. Carstens, D. Piecha, S. Steppan, E. Carstens // Acta. Derm. Venereol. - 2015. – Vol. 95. - P. 147-150.
14. Generalized psoriasis induced by topical treatment of actinic keratosis with imiquimod / P.A. Fanti, E. Dika, S. Vaccari, C. Miscial, C. Varotti // Int. J. Dermatol. - 2006. – Vol. 45. – P. 1464-1465.
15. EpiDerm Skin Irritation Test Protocol / H. Kandarova, M. Liebsch, I. Gerner, E. Schmidt, E. Genschow, D. Traue, H. Spielmann // Assessment of the performance of the optimized test. - ATLA, 2005. - P. 351-367.
16. Kohn, D. F. Biology and diseases of rats / D. F. Kohn, S.W. Barthold In book: Laboratory Animal Medicine / D. F. Kohn, J. G. Fox, B. J. Cohen, F. M. Loew. - Orlando: AcademicPress, Inc., 1984. - P. 91-122.
17. Identification and characterization of pDC-like cells in normal mouse skin and melanomas treated with imiquimod / F. Palamara, S. Meindl, M. Holcman, P. Luhrs, G. Stingl, M. Sabilia // J. Immunol, 2004. – Vol. 173. – P. 3051-3061.
18. Sun, J. Curcumin Inhibits Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Inflammation by Inhibiting IL-1beta and IL-6 Production in Mice / J. Sun, Y. Zhao, J. Hu // PLoS One. - 2013. – Vol. 8(6). – P. 67-78.
19. Sandkuhler, J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems / J. Sandkuhler // Prog Neurobiol. - 1996. – Vol. 50. – P. 49-81.
20. Swindle, M. M. Swine in the laboratory: surgery, anesthesia, imaging, and experimental techniques / M. M. Swindle, A. C. Smith. – [USA] : CRC Press, - 2015. - 593 p.
21. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis / L. Van der Fits, S. Mourits, J.S. Voerman, M. Kant, L. Boon, J.D. Laman // J Immunol, 2009. – Vol. 182. – P. 5836-5845.
22. Paeoniflorin inhibits imiquimod-induced psoriasis in mice by regulating Th17 cell response and cytokine secretion / J. Zhao, T. Di, Y. Wang, Y. Wang, X. Liu, D. Liang, P. Li // Eur. J. Pharmacol. - 2016. – Vol. 772. – P. 131-143.
23. Zhang, E.Y. Mechanism of Dinitrochlorobenzene-Induced Dermatitis in Mice: Role of Specific Antibodies in Pathogenesis / E. Y. Zhang, A. Y. Chen, B.T. Zhu // PLoS ONE. - 2009. - Vol. 4 (11). - P. 1-12.