

# НОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ ДЕРМАТОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Н. Ю. Фролова, Т. И. Мельникова, А. В. Бурякина, Е. К. Вишневецкая, Е. Л. Авенирова, К. В. Сивак, А. В. Караваева<sup>1</sup>

В статье предлагаются методические подходы к доклиническому изучению эффективности потенциальных дерматотропных лекарственных препаратов, разработанные на основании собственных исследований и анализа литературных данных. На первых стадиях доклинического исследования препаратов для наружного применения наряду с оценкой их специфической активности необходимо оценить острую токсичность, алергенность, местное раздражающее действие.

**Ключевые слова:** дерматотропные средства, специфическая активность, безопасность, экспериментальные модели, референтный препарат

Группа дерматотропных препаратов разнородна. Сюда относят средства для местного применения в различных лекарственных формах: защищающие кожу от микробных и паразитарных поражений (антисептики, антибиотики, противовирусные, противопедикулезные, противоклещевые препараты); стимулирующие процессы очищения ран, регенерацию и эпителизацию кожи, размягчение и рассасывание рубцовой ткани при лечении ран, ожогов, обморожений, пролежней, трофических язв (ферментные препараты, регуляторы метаболических процессов, противовоспалительные средства); уменьшающие кожный зуд при аллергии, экземе, нейродермите (антигистаминные, местноанестезирующие, обволакивающие, вяжущие средства); используемые для избавления от мозолей и бородавок (кератолитические, прижигающие средства); антиперсперанты (уплотняющие эпидермис); противопсориазные; местнораздражающие. Несмотря на разнообразие фармакологических эффектов, эти средства объединяет то, что их использование характеризуется двумя взаимосвязанными процессами: с одной стороны, они воздействуют непосредственно на пораженную кожу; с другой — через кожу на другие органы и системы организма.

Ряд средств для системного применения также оказывает существенное влияние на состояние кожного покрова и с этой точки зрения может быть отнесен к дерматотропным препаратам.

Для проведения скрининга потенциальных дерматотропных средств и оценки их специфической активности на этапе доклинических испытаний необходимо использовать адекватные экспериментальные модели.

Соответствующих общепринятых рекомендаций в нормативной документации нет.

### ОБЩИЕ ПОДХОДЫ

*Дизайн исследования* планируется в зависимости от предполагаемой активности (ранозаживляющая, противоожоговая, противовоспалительная и т.д.) потенциального лекарственного средства и этапа разработки (скрининг, углубленное исследование). Независимо от этапа разработки выраженность специфического действия нового вещества сравнивают с соответствующими показателями в группах позитивного и негативного контроля, а также в группе животных, получавших референтный препарат в эффективной дозе. Выбранные для оценки состояния животных показатели определяют исходно (до начала опыта), несколько раз на протяжении эксперимента и через определенное время после его окончания. Все исследования должны проводиться в соответствии с утвержденными в лаборатории стандартными процедурами.

*Лабораторные животные, формирование групп.* Для моделирования заболеваний кожи используют белых беспородных крыс самцов, мышей самцов, морских свинок, кроликов, кошек, в ряде случаев — линейных животных. Перед началом эксперимента животных выдерживают на карантине в течение 10 – 14 дней, по истечении этого срока их осматривают, взвешивают и выбраковывают некондиционных. В каждую группу целесообразно включать не менее 10 – 15 особей, что позволяет выполнить адекватную статистическую обработку полученных результатов. Уменьшить общее количество включенных в эксперимент особей можно за счет использования крупных животных (кролики, кошки), на каждом из которых можно испытывать разные препараты на разных участках кожи [7]. Рандомизацию животных по группам проводят одним из принятых в биологической статистике

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологических исследований (зав. — А. В. Бурякина) Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, Санкт-Петербург, 197376, ул. Проф. Попова, 14.

методов. Животных индивидуально метят по принятой в лаборатории системе. Все болезненные процедуры и операции проводятся под наркозом (как правило, эфирным).

*Пути введения фармакологических веществ.* Общепринятым и наиболее целесообразным является нанесение дерматотропных препаратов на кожу. В зависимости от характера патологии используют разные лекарственные формы для местного применения: растворы, мази, кремы, гели, пластыри, пленки, губки, присыпки, бальзамы и др., которые апробируются в экспериментальных условиях. Иногда изучаются дерматотропные эффекты системных средств — в таких случаях их вводят внутрь, внутривенно, внутримышечно, подкожно и т.п.

*Выбор доз.* Выбор эффективной дозы осуществляется на этапе скрининга. При выполнении углубленных фармакологических исследований вещество необходимо исследовать в 2–3 дозах, входящих в терапевтический диапазон. В зависимости от лекарственной формы препараты для местного применения дозируют, используя различные устройства и приспособления: жидкие формы — при помощи мерных пипеток, мягкие — дозирующих ложечек, пластыри и пленки — по площади. ЛД<sub>50</sub> следует рассчитывать на первых этапах разработки, чтобы оценить токсический потенциал нового средства и соотношение эффективных и токсических доз.

*Эталонные препараты.* Препарат сравнения выбирают, исходя из предполагаемого спектра фармакологической активности и природы исследуемого вещества, лекарственной формы потенциального препарата, а также возможного механизма его действия на поврежденную кожу с учетом адекватности используемой модели патологического состояния. Это могут быть дерматологические средства с преимущественно ранозаживляющим (солкосерил, актовегин и др.), противовоспалительным (препараты диклофенака, индометацина и др.), капилляропротекторным (препараты эсцина, рутозида, троксерутина и др.), противоаллергическим действием (препараты диметиндена и др.). Возможно использование нескольких эталонных препаратов, если исследуется широкий спектр фармакологических свойств нового лекарственного средства. Обязательным условием должна быть регистрация эталонного препарата в РФ.

*Экспериментальные модели.* Для оценки влияния препаратов на процесс заживления ран можно использовать легко воспроизводимые модели раневого повреждения кожи и подкожной жировой клетчатки у мышей и крыс — модели полнослойных линейных и плоскостных кожных ран [21]. *Линейные раны* у крыс представляют продольный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки по средней линии спины длиной 5 см. После выполнения разреза края раны сближают, накладывая 3 шва на равном расстоянии друг от друга. Начиная со дня операции, животным опытных групп на поверхность раны наносят исследуемые вещества и

эталонные препараты, а в контроле — плацебо (или используют другие пути введения). На 8-е сутки животных умерщвляют, вырезают кусок раневой поверхности кожи высотой 2 см и шириной 3 см (по 1,5 см в обе стороны от рубца) и с помощью модифицированных аптечных весов определяют прочность рубца на разрыв, подвешивая груз увеличивающейся массы к лоскуту кожи. Данные тензиометрических измерений для животных из разных групп усредняют, получившиеся средние величины сравнивают между собой. Средство можно считать перспективным для использования в качестве ранозаживляющего, если масса груза, необходимого для разрыва рубца, увеличивается по сравнению с контролем в 1,5–2 раза. Целесообразно также выполнять гистологический контроль, позволяющий оценить полноценность процесса заживления раны. Применение ранозаживляющих средств должно предотвращать грубую грануляцию дефекта, способствовать полной эпителизации раны. Глубина раны у леченых животных обычно на 1/3–1/2 меньше, чем в контроле. Для воспроизведения модели плоскостных кожных ран спины у крыс под эфирным наркозом выстригают шерсть и подшерсток в области середины спины и вырезают кожный лоскут площадью 400 мм<sup>2</sup> (удаляя также подкожную жировую клетчатку) по специальному трафарету. Дефекты кожи оставляют открытыми на протяжении всего периода наблюдений. О темпах заживления раневых повреждений у крыс из разных групп судят, периодически снимая выкройки ран на кальку, взвешивая их или оценивая периметр (измеряют курвиметром) либо площадь раны. На 2-е сутки после операции у нелеченых крыс поверхность дефектов кожи покрывается тонким струпом, образованным раневым отделяемым. При взятии животных в руки корочка легко повреждается, просачивается экссудат. Ярко выражены признаки воспаления: края раны отличаются сильной отечностью, наблюдаются гнойное воспаление на границе с омертвевшей тканью, расплавление некротических масс. В опытных группах признаки воспаления должны быть сглажены, особенно если испытуемое вещество обладает выраженным антиэкссудативным действием. У всех животных регистрируют время полного затягивания ран, которое без лечения обычно составляет 35–40 дней. Испытуемое средство можно считать перспективным для использования в качестве ранозаживляющего, если наблюдается более благоприятная динамика заживления, и раны затягиваются в среднем на 5–7 дней раньше, чем в контроле. Важным условием успеха является правильный выбор схемы лечения, так как нет и не будет препарата, пригодного для лечения ран вне зависимости от фазы раневого процесса [5, 6]. Целесообразно также выполнять гистологический/цитологический контроль; бактериологическое исследование раневого отделяемого; термометрию внутри и вокруг раны [7]. Можно использовать и другие модификации модели плоскостной полнослойной кожной раны, например, у мышей [8], кошек [7] или собак [3]. В ряде лаборатор-

рий разработаны специальные устройства для экспериментального моделирования кожных ран [7]. В зависимости от целей эксперимента можно использовать разные способы утяжеления течения раневого процесса, например, регулярное (через сутки) снятие струпа с раны [8] или ее микробное обсеменение. Раны можно контаминировать, в частности, суточной культурой золотистого стафилококка (что особенно актуально, учитывая устойчивое преобладание стафилококков в составе микрофлоры разных ран в клинических условиях [6]) или 16 – 18-часовыми культурами анаэробов. Для экспериментального изучения возможностей лечения гнойных ран предложены также модели гнойно-воспалительных процессов у кроликов, вызванных *Staphylococcus aureus* 209P, *Clostridium perfringens* 27, *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides melanogenicus* [4].

Для оценки противовоспалительного действия потенциального лекарственного средства можно использовать одну из моделей термического ожога кожи у крыс [11, 15]. Применяя контактный высокотемпературный способ (устройство на основе электропаяльника), можно варьировать степень повреждения кожи (при подборе условий нанесения ожога необходим гистологический контроль). Так, ожоги спины ША степени у крыс вызывает прикладывание на 10 с к предварительно депилированной коже разогретой до 200 °С медной пластины с силой 1,5 н, а для получения ожогов ШВ степени температура пластины должна составлять 240 °С, экспозиция — 14 с, а сила, с которой пластину прижимают к коже — 1,6 н [10]. Размер пластины может варьировать, оптимальный — (2,5 × 2,5) см<sup>2</sup>. Общем состоянии животных судят на основании поведенческих реакций, аппетита, массы тела, выживаемости. Наблюдение за процессом заживления ожоговых ран проводят ежедневно, а величину ожоговых дефектов измеряют несколько раз на протяжении опыта. Оценка результатов эксперимента проводится так же, как и в случае модели плоскостных кожных ран. При разработке специализированных средств можно использовать модели химических ожогов. Повреждения, причиненные химическими агентами, отличаются от термических ожогов тем, что агрессивные химические вещества продолжают разрушать ткани до тех пор, пока не инактивируются, нейтрализуются или не уменьшится их концентрация. Таким образом, повреждающее действие химического ожога продолжительнее, чем термического. Для воспроизведения химических ожогов в экспериментальных условиях можно использовать разные вещества: сильные окислители (хромовая кислота, гипохлорид натрия, перманганат калия), коррозивы (фенол, белый фосфор, дихроматы, гидроксид натрия), обезвоживатели (щавелевая кислота), нарывные агенты (кантариды, диметилсульфоксид, горчиный газ, бензин, метилбромид), протоплазматические яды (аммиак, муравьиная, уксусная, крезоловая, трихлоруксусная кислоты). Глубокие ожоги вызывает, например, подкожная инъекция 9 % водного рас-

твора уксусной кислоты. Можно использовать также смеси химических соединений, в частности, накожные аппликации фенола и крезола [14].

Для создания модели обморожения можно использовать жидкий азот: к задней конечности крысы с предварительно удаленным шерстным покровом площадью 1 – 2 см<sup>2</sup> прикладывают на 3 мин вату, смоченную в жидком азоте (по всей площади поражения сразу появляются множественные петехии). Криотравма может быть создана также распылением хлорэтила на предварительно депилированную заднюю лапу наркотизированной крысы под контролем температуры при помощи электротермометра с игольчатым датчиком [12].

Особое значение имеет разработка препаратов для лечения длительно не заживающих ран — трофических язв, пролежней. Такие средства должны обеспечивать очищение раны, стимуляцию образования грануляций, защиту их от высыхания и вторичного инфицирования, ускорение дифференцирования молодой соединительной ткани и продукцию эпителиальной ткани [2, 13]. Простым способом моделирования трофических язв у крыс является пересечение правого седалищного нерва, производимое под эфирным наркозом [18]. О ранозаживляющих свойствах исследуемого вещества судят по динамике размеров образующихся в результате пересечения нерва язв правой нижней конечности, а также по таким показателям, как температура тела, поведенческие реакции, двигательная активность животных. Нарушение трофики — один из факторов, способствующих образованию пролежней. Для изучения эффективности потенциальных противопролежневых средств мы предлагаем использовать модель пареза задних конечностей у крыс с последующим нанесением механической раны, ожога или обморожения. Для моделирования пареза животным под эфирным наркозом при помощи острых ножниц пересекают спинной мозг на уровне поясничного отдела (преходящий паралич задних конечностей) или середины грудного отдела позвоночника (необратимый паралич задних конечностей). Рану ушивают, обрабатывают йодом, а затем на одной из задних конечностей (внешняя сторона бедра) создают кожный дефект: плоскостную кожную рану, ожог либо обморожение, как было описано выше. Испытуемые средства и референтные препараты первый раз наносят через 2 ч после операции, а далее — ежедневно 1 раз в день. Курс лечения составляет не менее 7 дней. Об эффективности лечения судят по результатам гистологического контроля: сравнивают состояние тканей на правой и левой конечностях для каждого животного, а также проводят сравнительную оценку данных по группам. У большинства животных, оставленных без лечения, через неделю наблюдается типичная картина вторично инфицированной раны: повреждения эпителизованы лишь частично; новообразованный эпителий вторично инфильтрирован лейкоцитами и разрушен, под ним видна грануляционная ткань, богатая клетками фибробластического ряда и воспалительного инфи-

трата. Особенно много лейкоцитов содержится под эпидермисом; образовавшиеся в процессе регенерации волокна частично расплавлены. Под действием противопролежневых средств наблюдается типичная картина эпителизованного рубца: полная эпителизация раневой поверхности, эпителий утолщен в 1,5–2 раза, имеет ровную базальную мембрану без сосочков, волосяные фолликулы и сальные железы отсутствуют, дерма замещена плотной соединительной тканью.

Для оценки капилляропротекторного действия дерматотропных средств подходят модели повышенной сосудистой проницаемости кожи у мышей и крыс. Одной из них является *модель ксилоловых петехий* [1]. Для ее воспроизведения в предварительно выстриженную кожу спины у белых беспородных мышей (крыс) на участке размером  $1,2 \times 1,2 \text{ см}^2$  втирают ксилол в течение 30 с. В результате этого воздействия уже через 1,5 мин начинают появляться петехии, количество которых быстро увеличивается. Для оценки капилляропротекторных свойств потенциальных дерматопротекторов мы предлагаем измерять время появления трех первых петехий и количество петехий на площади  $1 \text{ см}^2$  через 2 ч после втирания ксилола при помощи наложения прозрачной стандартной сетки-шаблона. Испытуемое вещество можно считать перспективным для дальнейшего изучения, если его применение на 40–50 % задерживает время появления петехий и снижает их количество не менее чем на 25 %. Об изменении сосудистой проницаемости под действием воспалительных агентов можно судить также по выходу трипановой сини в очаг воспаления. Обычно для этого создают асептическое воспаление нанесением на заднюю лапку мыши ксилола (0,02 мл). За 10 мин до этого животным внутрибрюшинно вводят 0,3 мл 0,3 % водного раствора красителя трипанового синего. Испытуемые вещества наносят местно за 2–2,5 ч до введения краски. Интенсивность окраски воспаленного участка отражает степень проницаемости капилляров.

Для оценки потенциальных противоаллергических свойств дерматологических препаратов целесообразно использовать легко воспроизводимую *модель экспериментального аллергического контактного дерматита* [9, 16] у морских свинок. Животных сенсибилизируют по стандартной схеме. В качестве аллергена применяют 2,4-динитрохлорбензол (ДНХБ) в виде 5 % спиртово-ацетонового раствора. Реактивность кожи после разрешающей инъекции выражается в баллах от 0 до 5 по шкале кожных проб [19]. В контроле применение ДНХБ вызывает уже после первой накожной аппликации у всех животных умеренную гиперемию (1–1,3 балла), а у части из них — отек тканей, что подтверждает развитие контактного дерматита. После каждого последующего нанесения ДНХБ тяжесть местных проявлений усугубляется, и к 5-му дню заболевания отмечается резкое повреждение кожных покровов с образованием геморрагической корки (4–5 баллов). Толщина кожной складки увеличивается в среднем в 1,5–2 раза. После нанесения разрешающей

дозы ДНХБ у всех животных в контроле в течение 48 ч развивается выраженная воспалительная реакция (3,2–3,8 балла). Исследуемое средство можно считать перспективным, если существенно снижается острота дерматита (на 5-е сутки в среднем не превышает 1 балла; толщина кожной складки значительно ниже, чем в контроле), а после разрешающей аппликации не обнаруживаются признаков раздражения кожи. Для создания модели атопического дерматита острого течения можно использовать бесшерстных крыс с гипомагнемией.

Антимикотические средства для лечения *себорейного дерматита* целесообразно изучать на соответствующей модели у морских свинок [20]. После снижения иммунитета у животных при помощи глюкокортикоидов им в течение недели втирают в кожу культуру *P. ovale*. Уже через 3 дня на месте втирания культуры развиваются эритема и шелушение, а к концу недели — фолликулит. Использование антимикотических средств путем втирания в себорейный очаг приводит к уменьшению воспалительной и гиперкератотической реакций, а к 5–7-му дню — к полному разрешению экспериментального дерматита.

Так как в патогенезе раневого процесса, в том числе ожогового, существенное место занимает развитие воспалительных реакций, то целесообразно изучать эффективность потенциальных ранозаживляющих и противоожоговых средств на стандартных моделях воспаления [17]: для оценки антиэкссудативного действия — формалиновый (карагениновый, гистаминовый, термический) отек задней конечности у мышей (крыс), перитонит у крыс, для оценки антипролиферативного действия — ватная (фетровая) гранулема у крыс, для оценки антиальтеративной активности — подкожная инъекция 9 % водного раствора уксусной кислоты в бок крысы. Наиболее адекватной моделью для оценки противовоспалительного действия наружных средств считается ультрафиолетовая эритема у морских свинок.

### Основные этапы исследования специфической активности

*Скрининговые исследования.* Выбор модели для скрининга зависит от предполагаемой активности нового дерматотропного средства. Ранозаживляющие средства можно тестировать на модели линейных ран кожи, противоожоговые — на модели термических ожогов, противоаллергические — на модели контактного дерматита, противовоспалительные — на модели формалинового отека лапы и т.п. На этом этапе используются мелкие животные и отбирается наиболее перспективное для дальнейшего изучения соединение.

*Углубленное изучение специфической активности* проводят, используя несколько экспериментальных моделей для оценки влияния потенциального препарата на разные стороны течения патологического процесса в коже — экссудацию, пролиферацию, боль, состояние капилляров, присоединение инфекции. Изуча-

ют особенности профилактического и лечебного применения нового лекарственного средства — разные режимы введения. На этом этапе оценивают также острую токсичность препарата, его аллергизирующие и местнораздражающие свойства. Острую токсичность местных дерматотропных средств определяют, нанося их на кожу экспериментальным животным — мышам, крысам, морским свинкам. В связи с ограничением количества наносимого на кожу вещества процедуру нанесения можно выполнять несколько раз на протяжении суток с часовыми перерывами. Целесообразно ограничиться восьмикратным нанесением вещества. Если все животные выжили в течение суток после последнего нанесения средства, то его можно считать практически нетоксичным. Для нанесения большого количества вещества мышам можно выстригать до 70 % площади поверхности тела. Однако из-за потери большей части шерстного покрова животных в этом случае необходимо содержать в отдельном помещении вивария с повышенной температурой воздуха — 27 °С. Расчет ЛД<sub>50</sub> проводится по обычной схеме. В тех случаях, когда ЛД<sub>50</sub> препарата при местном введении нельзя рассчитать из-за невозможности многократно увеличивать дозу, рассчитывают соответствующий показатель для системного введения действующего вещества. На этом этапе определяется наиболее оптимальный режим использования потенциального лекарственного препарата, оценивается также его терапевтический индекс.

*Дополнительные фармакологические исследования* зависят от токсико-фармакологического профиля препарата. Помимо уже перечисленных методик, они могут включать изучение анальгетических свойств нового дерматотропного вещества (горячая пластина, электрическое раздражение хвоста, давление на лапу у крыс, укуснокислые корчи у мышей), а также исследование противомикробных свойств. Методики можно найти в соответствующих разделах указаний по доклиническим исследованиям [17]. Дальнейшие исследования безопасности дерматотропных средств проводят по общепринятой схеме; они включают изучение хронической токсичности, а также других видов (помимо аллергизирующего и местнораздражающего действия) специфической токсичности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. О. Барнаулова, О. Д. Барнаулов, *Юбилейная X Конференция Нейроиммунология*, Санкт-Петербург (2001), с. 12.
2. А. В. Басков, *Ж. Вопр. нейрохирург. им. Н. Н. Бурденко*, № 1, 7 – 10 (2000).
3. В. В. Белогуров, *Автореф. дис. канд. вет. наук*, Москва (2005).
4. Блатун Л. А., Ляпунов Н. А., Калининченко Н. Ф. и др., *Антибиотики и химиотерапия*, № 12, 20 – 24 (1998).
5. Л. А. Блатун, *Фармацевтич. вестн.*, № 3, 18 – 19 (2002).
6. Л. А. Блатун, Приложение, *Хирургия к журналу Consilium medicum*, 9(1), 8 – 13 (2007).
7. А. А. Воробьев, Д. Г. Утенков, С. В. Поройский, Патент РФ. 41908 (2004).
8. А. В. Горбачева, С. Г. Аксиненко, К. Л. Зеленская, Ю. В. Нестерова, *Бюл. СО РАМН*, № 1(107), 12 – 15 (2003).
9. П. М. Залкан, Е. А. Иевлева, *Актуальные вопросы профессиональной дерматологии*, Москва (1965), сс. 106 – 112.
10. Ю. Клебановас, Л. Лашас, Д. Лашене, Д. Пангоните, *Проблемы эндокринологии*, 51(1), 42 – 46 (2005).
11. В. И. Легеца, В. Н. Хребтович, Е. В. Зиновьев, *Пат. физиол. и эксперим. тер.*, № 3, 25 – 28 (2004).
12. В. Н. Морозов, В. Н. Дармограй, А. А. Хадарцев и др., *Запорожский медицинский журнал*, 2(1), 64 – 66 (2004).
13. Х. А. Мусалатов, М. Н. Елизаров, М. А. Насридинов, *Медицинская помощь: научно-практический журнал*, № 3, 11 – 14 (2002).
14. В. И. Ноздрин, А. С. Кинзирский, Ю. П. Архапчев и др., *Альманах Ретиноиды*, № 15, 12 – 23 (2003).
15. Б. А. Парамонов, В. Ю. Чебогарев, *Бюл. эксперим. биол.*, 134(11), 593 (2002).
16. А. С. Рабен, О. Г. Алексеева, Л. А. Дуева *Экспериментальный аллергический контактный дерматит*, Медицина, Москва (1970).
17. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, 2-е изд., Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005). — перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005.
18. Т. Н. Саватеева, А. Л. Коваленко, М. К. Шевчук, А. В. Лычаков, *Здоровье нации — основа процветания России*, Москва (2005), с. 19.
19. С. В. Суворов, *Профилактика профессиональных заболеваний кожи рабочих железнодорожного транспорта как комплексная гигиеническая проблема*, Транспорт, Москва (1974).
20. Г. И. Суколин, *Русский медицинский журнал*, 6(6), 382 – 386 (1998).
21. И. О. Убашев, В. Э. Назаров-Рыгдылон, С. М. Баторова, К. С. Лоншакова, *Раны и их лечение в тибетской медицине*, Наука (1990).

Поступила 13.01.09

## METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF DERMOTROPIC DRUGS

N. Yu. Frolova, T. I. Mel'nikova, A. V. Buryakina, E. K. Vishnevskaya, E. L. Avenirova, K. V. Sivak, and A. V. Karavaeva

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, ul. Prof. Pavlova 14, St. Petersburg, 197376, Russia

Methodological approaches to preclinical evaluation of the efficiency of potential dermotropic preparations are proposed on the basis of original investigations and an analysis of published data. At the first stage of the preclinical investigation of preparations for external application, it is necessary to estimate their acute toxicity, allergenic activity, and local irritation effect in addition to studying the specific activity.

**Key words:** Dermotropic preparations, specific activity, safety, experimental models, reference drugs.