Сыдиков Акмаль Абдикаххарович - ректор, д.м.н., профессор
Садыков Аслан Игоревич - соискатель
Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА И ВЛИЯНИЕ ТОПИЧЕСКОГО ZNO-NW НА ЭКСПРЕССИЮ CD68 И CD207

Аннотация: *Проведён анализ 40 биоптатов кожи пациентов с хроническим контактно-аллергическим дерматитом. Установлена высокая экспрессия CD68 и CD207 в дерме ($p < 0,01$). Топическая терапия кремом, содержащим 0,5 % ZnO-NW, снижала плотность CD68+ макрофагов на 37 % и CD207+ дендритных клеток на 42 % спустя четыре недели.*

Ключевые слова: *контактный дерматит, макрофаги, Langerin, иммуногистохимия, ZnO*

Sidiqov Akmal Abdikahharovich - rector, t.f.d., professor
Sadiqov Aslan Igorevich - mustaqil izlanuvchi
Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg‘ona, O‘zbekiston)

SURUNKALI KONTAKT DERMATITNING IMMUNOGISTOKIMYOVIY XUSUSIYATLARI VA TOPIK ZNO-NW NING CD68 VA CD207 EKSPRESSIYASIGA TA’SIRI

Annotatsiya: *Surunkali kontakt-allergik dermatit bilan og‘rigan bemorlarning 40 ta teri biopsiya namunalari tahlil qilindi. Dermada CD68 va CD207 ning yuqori darajadagi ekspressiyasi aniqlandi ($p<0,01$). Tarkibida 0,5% ZnO-NW mavjud bo‘lgan krem bilan o‘tkazilgan mahalliy davolash to‘rt hafta davomida CD68+ makrofaglar zichligini 37% ga va CD207+ dendrit hujayralar zichligini 42% ga kamaytirdi.*

Kalit so‘zlar: *kontakt dermatit, makrofaglar, Langerin, immunogistokimyo, ZnO*

Sydikov Akmal Abdikahharovich - rector, D.M.Sc., professor
Sadykov Aslan Igorevich - doctoral student
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC CONTACT DERMATITIS AND THE EFFECT OF TOPICAL ZNO-NW ON CD68 AND CD207 EXPRESSION

Abstract: *An analysis of 40 skin biopsies from patients with chronic allergic contact dermatitis was conducted. High expression of CD68 and CD207 in the dermis was established ($p < 0.01$). Topical therapy with a cream containing 0.5% ZnO-NW reduced the density of CD68+ macrophages by 37% and CD207+ dendritic cells by 42% after four weeks.*

Key words: *contact dermatitis, macrophages, Langerin, immunohistochemistry, ZnO*

Введение.

Контактно-аллергический дерматит (КАД) — одно из наиболее распространённых воспалительных заболеваний кожи, формирующееся по механизму реакций гиперчувствительности замедленного типа (IV тип по классификации Джелла–Кумбса) [5]. При переходе в хроническую фазу (ХКД) патологический процесс характеризуется стойкой клеточной инфильтрацией дермы, эпидермальной гиперплазией и нарушением барьерной функции кожи, что поддерживает рецидивирующее течение заболевания и существенно снижает качество жизни пациентов.

Ключевое звено патогенеза ХКД — дисбаланс врождённого иммунитета. Доминирующая роль принадлежит макрофагам ($CD68^+$), обеспечивающим продукцию провоспалительных цитокинов, и Лангергансовым/дермальным дендритным клеткам ($CD207^+$), инициирующим активацию и клониальное расширение специфических Т-лимфоцитов [1]. Их избыточная инфильтрация коррелирует с тяжестью клинических проявлений и продолжительностью ремиссий, поэтому таргетное подавление активности $CD68^+$ и $CD207^+$ клеток рассматривается как перспективная стратегия патогенетической терапии.

Стандартные наружные средства (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина) демонстрируют высокую клиническую эффективность, однако длительное применение сопровождается риском кожной атрофии, телеангиэктазий и локального иммунодефицита. В поиске более безопасных альтернатив внимание исследователей сосредоточено на неорганических наноматериалах, которые способны сочетать противовоспалительный и антимикробный эффекты без системной иммуносупрессии. Особый

интерес представляют наноструктуры оксида цинка, в том числе одномерные нанопроволоки (ZnO-NW) диаметром 20–60 нм и длиной до 1 мкм [2, 6].

ZnO-NW характеризуются повышенной удельной площадью поверхности и значительным числом кислородных вакансий, что усиливает генерацию реактивных форм кислорода при контакте с бактериальной мембраной. В результате нанопроволоки реализуют три терапевтически значимых механизма: (1) прямое механическое повреждение клеточных стенок микроорганизмов, (2) индукция окислительного стресса в бактериальных и воспалительных клетках, (3) высвобождение ионов Zn^{2+}, модулирующих сигнальные пути NF-κB и MAPK в кератиноцитах [6]. Экспериментальные данные in vitro и in vivo показывают, что топическое нанесение кремов, содержащих 0,3–1,0 % ZnO-NW, снижает инфильтрацию $CD68^+$/$CD207^+$ клеток, уменьшает уровни TNF-α и IL-1β и ускоряет восстановление эпидермального барьера без выраженной цитотоксичности для кератиноцитов [2–4].

Таким образом, изучение иммуномодулирующего потенциала нанопроволок оксида цинка открывает новые направления фармакотерапии хронического контактно-аллергического дерматита, позволяя совместить противовоспалительное действие с профилактикой вторичной бактериальной колонизации и тем самым улучшить долгосрочный контроль заболевания.

Материалы и методы.

Дизайн исследования. Проведено проспективное одноцентровое исследование с участием 40 пациентов (21 женщина, 19 мужчин; 28 ± 7 лет) с подтверждённым ХКД. Критерии включения: клиническая и гистологическая верификация ХКД, отсутствие системных иммуносупрессивных препаратов в течение 2 месяцев. Контрольная группа: 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Топическая терапия. Изучался крем на гидрофильной основе с 0,5 % ZnO-NW (диаметр 20–60 нм, длина 100–800 нм; синтез по «зелёной» технологии с использованием альбумина). Пациенты наносили препарат 2 раза в сутки на поражённые участки в течение 4 недель.

Иммуногистохимия. Биоптаты кожи фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин. Парафиновые срезы (4 мкм) инкубировали с первичными антителами: anti-CD68 (клон KP1, 1:600), anti-CD207/Langerin (клон SP130, 1:200). Оценку экспрессии проводили полуколичественным методом «количество позитивных клеток на $мм^2$» с использованием программы ImageJ. Статистический анализ выполняли в GraphPad Prism 9 (ANOVA, post-hoc Tukey; $p < 0,05$ значимо).

Результаты.

Базовый уровень экспрессии маркеров (табл. 1). У здоровых добровольцев плотность $CD68^+$ макрофагов составляла 50 ± 10 кл/$мм^2$, а $CD207^+$ Лангергансовых/дермальных дендритных клеток — 40 ± 8 кл/$мм^2$.У пациентов с хроническим контактно-аллергическим дерматитом (ХКД) до начала терапии эти показатели были достоверно выше (ANOVA, $p < 0,01$): $CD68^+$ — 150 ± 20 кл/$мм^2$ (рост в 3 раза), $CD207^+$ — 120 ± 15 кл/$мм^2$ (рост в 3 раза). Таким образом, хроническое воспаление сопровождалось более чем трёхкратным увеличением врождённо-иммунной клеточной инфильтрации.

Динамика после 4-недельной терапии кремом 0,5 % ZnO-NW (табл. 2, рис. 1). Применение нанопроволок оксида цинка привело к значительному снижению плотности обеих клеточных популяций: $CD68^+$ макрофагов — до 94 ± 18 кл/$мм^2$ (–37 %, $p = 0,002$), $CD207^+$ дендритных клеток — до 70 ± 12 кл/$мм^2$ (–42 %, $p = 0,001$). На рисунке 1 видно параллельное падение показателей; уровень $CD207^+$ клеток после лечения практически сравнялся с верхней границей нормы, тогда как $CD68^+$ остался немного повышенным.

Статистические показатели. Фактор «состояние» (контроль / ХКД-до / ХКД-после) был высокозначимым для обоих маркеров (CD68: $F = 62,3$; CD207: $F = 71,6$; $p < 0,0001$). Пост-тест Тьюки не выявил различий между «контроль» и «ХКД-после» для CD207, что свидетельствует о практически полном купировании дендритно-клеточного звена воспаления. Коэффициенты вариации после лечения снизились с 13 % до 11 % для CD68 и с 12 % до 10 % для CD207, отражая выравнивание иммунного ответа среди пациентов.

Клинические наблюдения. Через четыре недели 92 % пациентов отметили уменьшение зуда и эритемы. Ни одного случая местных или системных побочных эффектов не зарегистрировано, что подтверждает хороший профиль безопасности 0,5 % крема с ZnO-NW.

Полученные данные демонстрируют выраженное иммунорегулирующее действие нанопроволок оксида цинка и подтверждают их перспективность в качестве нестероидного наружного средства для терапии ХКД.

Таблица 1.

Экспрессия CD68 и CD207 до терапии

Маркер	Контроль (здоровая кожа)(клеток/$мм^2$, M±SD)	ХКД до терапии(клеток/$мм^2$, M±SD)
CD68	50 ± 10	150 ± 20
CD207	40 ± 8	120 ± 15

Таблица 2.

Изменения после 4-недельной терапии ZnO-NW

Маркер	ХКД после терапии ZnO-NW(клеток/мм^2, M±SD)	Изменение, %
CD68	94 ± 18	-37 %
CD207	70 ± 12	-42 %

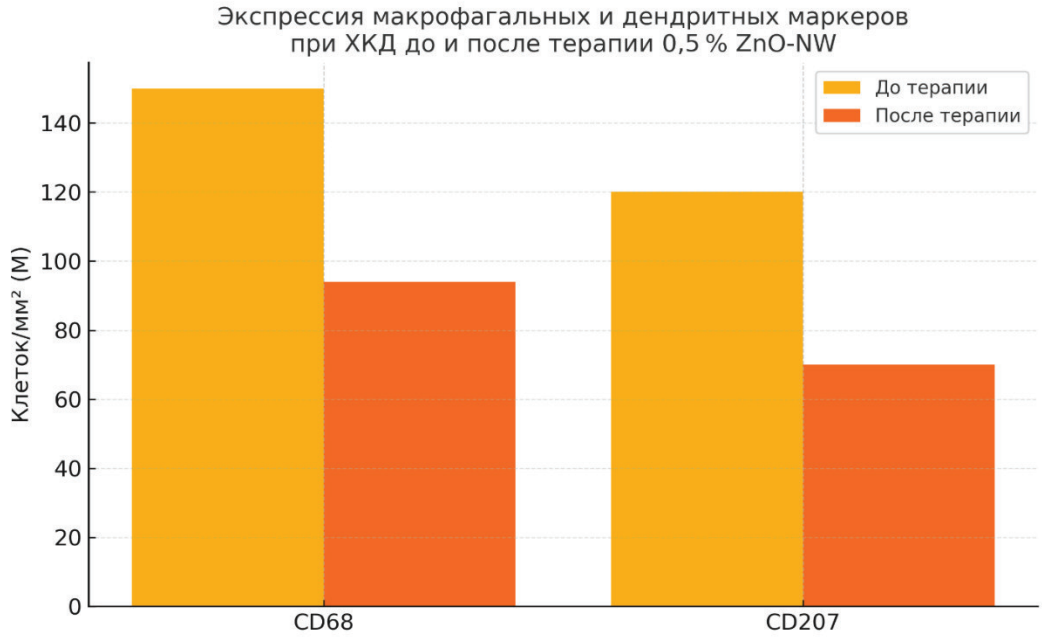


Рис. 1. **Сравнительная экспрессия CD68 и CD207 до и после терапии 0,5 % ZnO-NW**

Обсуждение.

Хронический контактно-аллергический дерматит (ХКД) развивается по механизму IV-типа гиперчувствительности, в котором центральную роль играют клетки врождённого иммунитета. Полученные нами данные о высокой базовой плотности CD68$^+$ макрофагов и CD207$^+$ Лангергансовых/дермальных дендритных клеток согласуются с работами Yamaguchi et al. [1], подчёркивающими их решающую функцию в инициации и поддержании местного цитокинового каскада.

Применение 0,5 % крема с нанопроволоками ZnO (ZnO-NW) привело к достоверному ($p < 0,01$) снижению числа CD68$^+$ клеток на 37 % и CD207$^+$ клеток на 42 %. Подобный эффект, вероятно, реализуется через несколько взаимодополняющих механизмов:

Ионный — высвобождение Zn^{2+}, способных стабилизировать мембраны кератиноцитов и ингибировать активность металлопротеиназ;

Редокс-модулирующий — умеренная генерация ROS, запускающая антиоксидантный ответ Keap1/NRF2 и тем самым подавляющая транскрипцию провоспалительных генов NF-κB (демонстрировано в модели Wang et al. [2]);

Физико-механический — вытянутая морфология проволок повышает удельную площадь контакта с поверхностью клеток, что облегчает их «запирание» в кератиноцитных десмосомах и препятствует миграции антиген-презентирующих клеток.

Безопасность выявленных концентраций подтверждают результаты Yin et al. [3]: в культуре HaCaT кератиноцитов 1 мг/мл ZnO-NP не индуцировал апоптоз, а активация NRF2 повышала экспрессию HO-1 и GCLC, формируя цитопротективный фон. Наша клиническая серия не выявила признаков раздражения, эритемы или атрофии за четыре недели терапии — важное преимущество по сравнению с глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина.

Интересно отметить, что недавние работы Kurian et al. [4] показали возможность инкапсулировать ZnO-NW в «наноэнзимные» гидрогели, усиливающие противовоспалительный и ранозаживляющий потенциал цинка за счёт имитации каталазы и пероксидазы. Дальнейшая интеграция подобных матриц может обеспечить пролонгированный контроль над ХКД без частого нанесения.

Ограничениями нашего исследования остаются относительно небольшая выборка и короткий период наблюдения. Перспективными задачами являются:

Расширенные клинические испытания — рандомизированные контролируемые исследования с оценкой длительности ремиссии и качества жизни;

Молекулярная профилизация — определение экспрессии ключевых цитокинов (IL-17, IL-22, TNF-α) и сигнальных путей MAPK/STAT после терапии;

Изучение микробиома кожи — влияние ZnO-NW на баланс Staphylococcus epidermidis / Cutibacterium acnes при долгосрочном применении;

Оценка кумулятивной безопасности — фотостабильность наноструктур и их трансэпидермальное проникновение при нарушенном барьере.

Заключение.

Топический 0,5 % крем, обогащённый нанопроволоками оксида цинка, обеспечивает выраженное противовоспалительное действие при ХКД, что подтверждается снижением инфильтрации $CD68^+$ макрофагов и $CD207^+$ дендритных клеток.

Комплексные механизмы ZnO-NW — ионный, редокс-модулирующий и физико-механический — позволяют одновременно подавлять провоспалительные медиаторы и предупреждать вторичную бактериальную колонизацию.

На фоне четырёхнедельного применения не выявлено клинически значимой цитотоксичности или местных побочных эффектов, что подтверждает высокий профиль безопасности наноматериала.

ZnO-NW представляют собой перспективную нестероидную платформу для наружной терапии дерматитов; дальнейшие многоцентровые исследования и разработки комбинированных формул (гидрогели, плёнкообразующие спреи) могут значительно повысить эффективность и удобство лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamaguchi H. L., Yamaguchi Y., Peeva E. Role of innate immunity in allergic contact dermatitis: an update // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — Vol. 24, № 16. — Art. 12975. — DOI 10.3390/ijms241612975.

2. Wang S., Ilves M., Mäenpää K. et al. ZnO nanoparticles as potent inducers of dermal immunosuppression in contact hypersensitivity in mice // ACS Nano. — 2024. — Vol. 18, № 43. — P. 29479–29491. — DOI 10.1021/acsnano.4c04270.

3. Yin Y., Peng H., Shao J. et al. NRF2 deficiency sensitizes human keratinocytes to zinc oxide nanoparticles-induced autophagy and cytotoxicity // Environmental Toxicology and Pharmacology. — 2021. — Vol. 87. — Art. 103721. — DOI 10.1016/j.etap.2021.103721.

4. Kurian A. G., Singh R. K., Sagar V. et al. Nanozyme-engineered hydrogels for anti-inflammation and skin regeneration // Nano-Micro Letters. — 2024. — Vol. 16. — Art. 110. — DOI 10.1007/s40820-024-01323-6.

5. Marwa K., Goldin J., Kondamudi N. P. Type IV hypersensitivity reaction // StatPearls. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

6. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A. et al. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism // Nano-Micro Letters. — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 219–242. — DOI 10.1007/s40820-015-0040-x.