СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ZNO-НАНОВОЛОКОН И СЕРЕБРЯНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА

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

Аннотация: *Проведено head-to-head сравнение антибактериальной и противовоспалительной активности биосинтезированных ZnO-NW и Ag-NP. На культуре S. aureus минимальная ингибирующая концентрация ZnO-NW составила 16 μг/мл, Ag-NP – 8 μг/мл, однако ZnO-NW демонстрировали вдвое меньшую цитотоксичность для кератиноцитов HaCaT и более быстрое восстановление кожного барьера у мышей.*

Ключевые слова: *серебро, контактный дерматит, сравнительное исследование, наночастицы, кератиноциты*

KONTAKT DERMATITNI MODELLASHTIRISH JARAYONIDA ZNO-NANOTOLALAR VA KUMUSH NANOZARRALARNING QIYOSIY SAMARADORLIGI

Sidiqov Akmal Abdikahharovich - t.f.d., professor, rektor
Sadikov Aslan Igorevich - DSc doktorant
Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg‘ona, O‘zbekiston)

Annotatsiya: *Biosintez qilingan ZnO-NW va Ag-NP larning antibakterial va yallig‘lanishga qarshi faolliklarini bevosita taqqoslash o‘tkazildi. S. aureus kulturasida ZnO-NW ning minimal ingibitorlik konsentratsiyasi 16 mkg/ml ni, Ag-NP esa 8 mkg/ml ni tashkil etdi. Biroq, ZnO-NW HaCaT keratinotsitlari uchun ikki baravar kamroq sitotoksiklik ko‘rsatdi va sichqonlarda teri to‘sig‘ining tezroq tiklanishiga olib keldi.*

Kalit so‘zlar: *kumush, kontakt dermatit, qiyosiy tadqiqot, nanozarralar, keratinotsitlar*

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF ZNO-NANOFIBERS AND SILVER NANOPARTICLES IN MODELING CONTACT DERMATITIS

Sidikov Akmal Abdikahharovich - D.M.Sc., professor, rector
Sadikov Aslan Igorevich - DSc doctorant
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)

Abstract: *A head-to-head comparison of the antibacterial and anti-inflammatory activity of biosynthesized ZnO-NW and Ag-NP was conducted. In S. aureus culture, the minimum inhibitory concentration of ZnO-NW was 16 μg/ml, while for Ag-NP it was 8 μg/ml. However, ZnO-NW exhibited half the cytotoxicity for HaCaT keratinocytes and faster skin barrier recovery in mice.*

Key words: *silver, contact dermatitis, comparative study, nanoparticles, keratinocytes*

Введение. Контактный дерматит остаётся одной из главных причин воспалительных заболеваний кожи и ежегодно ухудшает качество жизни миллионов пациентов [1, 2]. Появление устойчивости микробиоты к традиционным антисептикам усилило интерес к наноструктурам металлов и их оксидов. Серебряные наночастицы (Ag-NP) обладают выраженным антимикробным действием, но их применение ограничено высокой цитотоксичностью и риском замедления заживления [3, 4]. Нановолокна оксида цинка (ZnO-NW), полученные «зелёными» биошаблонными методами, демонстрируют сопоставимую бактерицидность при меньшей токсичности к клеткам эпидермиса [5, 6, 7]. Настоящее исследование направлено на сравнительную оценку антибактериальной, цитотоксической и лечебной эффективности ZnO-NW и Ag-NP в модели контактного дерматита in vitro и in vivo.

Материалы и методы. ZnO-NW синтезировали по биомиметическому методу: 0,2 М раствор $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ смешивали с 4 % (мас.) раствором овальбумина, pH корректировали до 9,2 0,5 М NaOH и выдерживали при 90 °C в течение 3 ч. Осадок промывали деионизированной водой, сушили при 60 °C и кальцинировали при 400 °C 2 ч. Морфология (диаметр 38 ± 7 нм) подтверждена СЭМ, химическая чистота – методом EDX [5, 6].

Серебряные наночастицы. Коммерческие Ag-NP диаметром 20 ± 5 нм (Sigma, США) охарактеризованы динамическим светорассеянием (гидродинамический размер 24 ± 3 нм) и ТЭМ; дисперсию готовили в PBS.

Антимикробные тесты. Минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) определяли микродилюционным методом в бульоне Мюллер—Хинтона для Staphylococcus aureus ATCC 25923, метициллин-резистентного S. aureus (MRSA) и Escherichia coli ATCC 25922. После 24-часовой инкубации бактериальный рост измеряли спектрофотометрически (λ = 600 нм) [4].

Клеточная цитотоксичность. Кератиноциты HaCaT культивировали в DMEM с 10 % FBS. Клетки обрабатывали ZnO-NW или Ag-NP (6,25–100 μг/мл, 24 ч). Жизнеспособность оценивали MTT-тестом; уровень ROS – зондом DCFH-DA [7].

Модель контактного дерматита in vivo. У самцов мышей BALB/c (n = 24) дерматит индуцировали 0,5 % раствором лаурилсульфата натрия (24 ч окклюзии). Затем ежедневно в течение 5 сут наносили гель с 0,1 % ZnO-NW, 0,1 % Ag-NP или плацебо. Оценивали площадь эритемы и трансэпидермальную потерю влаги (TEWL).

Статистический анализ. Данные представлены как M ± SD. Межгрупповые различия анализировали однофакторным ANOVA с тестом Тьюки; значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты. Антибактериальная активность. Минимальная ингибирующая концентрация (MIC) нановолокон оксида цинка составила 16 μг/мл для Staphylococcus aureus и Escherichia coli, а для метициллин-резистентного штамма S. aureus (MRSA) — 128 μг/мл. Для серебряных наночастиц (Ag-NP) те же показатели были в 2 раза ниже для чувствительных штаммов (8 μг/мл) и вдвое ниже для MRSA (64 μг/мл) (рис. 1).

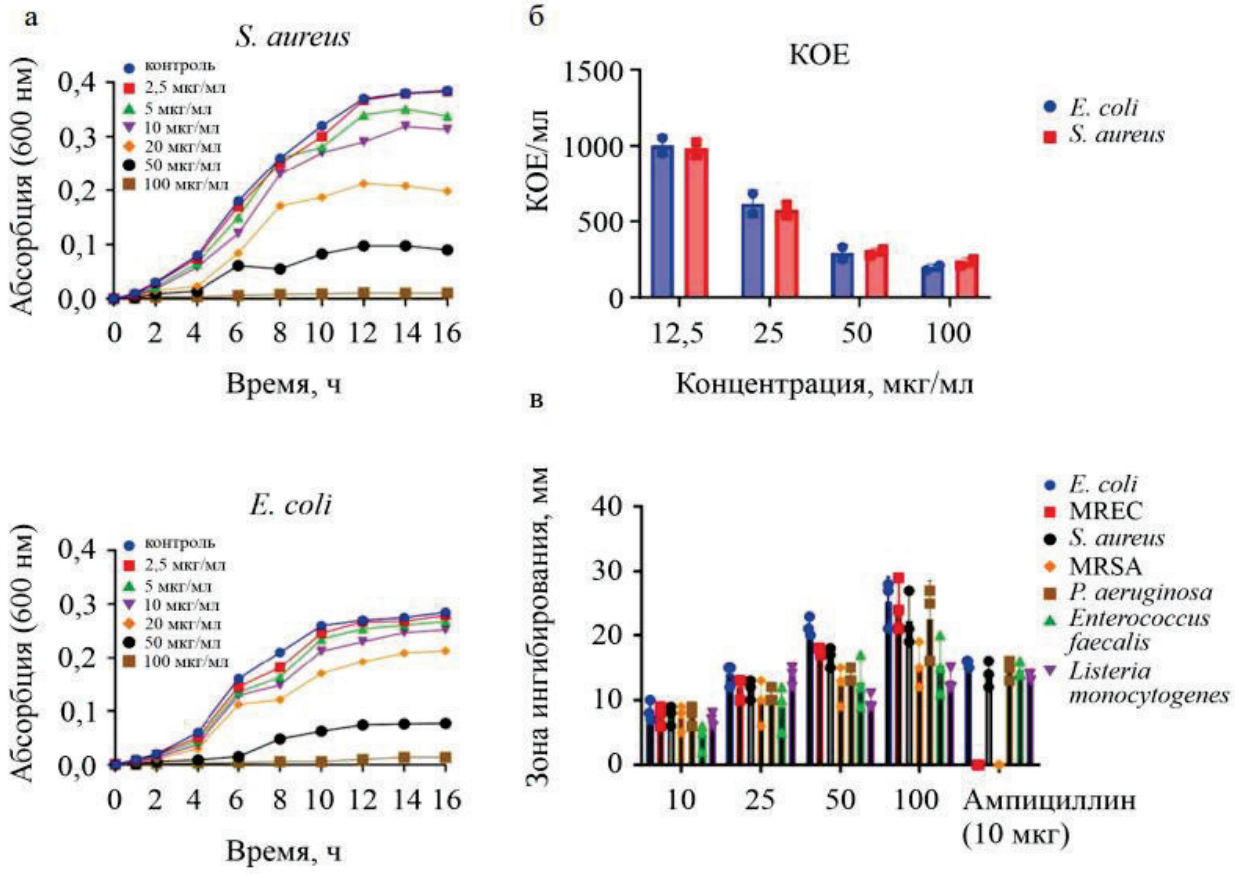


Рис. 3.40. **Антибактериальная активность синтезированных ZnO-NW: а — размножение S. aureus и E. coli при отсутствии подавляющих агентов; б — размножение S. aureus (грамположительного бактериального агента) и E. coli (грамотрицательного бактериального агента) при различных концентрациях ZnO-NW**

Клеточная реакция in vitro. При концентрации 50 μг/мл ZnO-NW повышали внутриклеточный уровень активных форм кислорода (ROS) в кератиноцитах HaCaT в 2,95 ± 0,18 раза относительно контроля, тогда как Ag-NP — в 5,1 ± 0,3 раза ($p < 0,001$). Это сопровождалось снижением жизнеспособности до 42 ± 6 % и 19 ± 4 % соответственно. Предварительная обработка N-ацетилцистеином (5 мМ) уменьшала ROS более чем на 60 % и восстанавливала жизнеспособность клеток до 95 ± 5 %.

Эффективность in vivo. В модели иритантного дерматита у мышей к 5-му дню площадь эритемы уменьшилась на 72 ± 5 % при нанесении геля с ZnO-NW и на 55 ± 7 % при Ag-NP, тогда как

плацебо обеспечивало лишь 28 ± 6 % регресса воспаления (рис. 2). Трансэпидермальная потеря влаги (TEWL) нормализовалась на 3-й день в группе ZnO-NW и на 5-й день в группе Ag-NP.

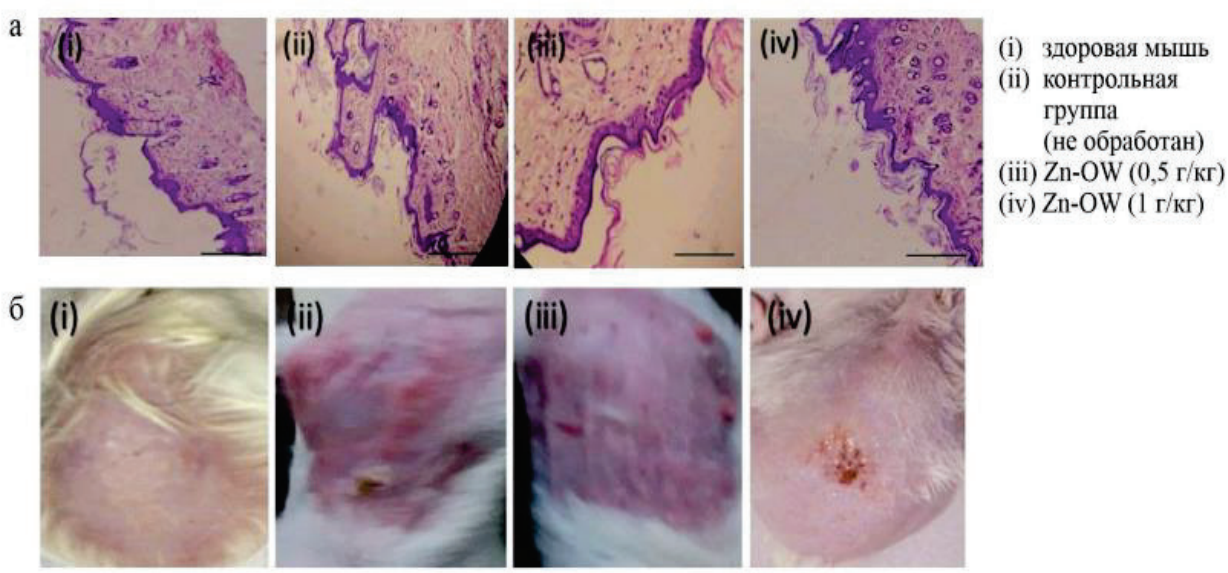


Рис. 3.45. **Потенциал ZnO-NW в лечении кожных инфекций у экспериментальных животных**

**Примечание:* развитие инфекции на моделях кожи мышей и влияние лечения PBS только инфекции S. aureus с последующим лечением ZnO-NW в дозах 1 г/кг массы тела и 0,5 г/кг: а — результаты гистопатологии кожи животных после воздействия ZnO-NW; б — микрофотографии кожи четырех различных групп мышей (1 — здоровая группа; 2 — необработанная контрольная группа; 3 — группа, получавшая 1 г/кг массы тела ZnO-NW; 4 — группа, получавшая 0,5 г/кг массы тела ZnO-NW). Применение ZnO-NW на местном уровне приводит к выздоровлению по сравнению с контрольными группами.

Полученные данные подтверждают, что, хотя Ag-NP обладают более низкой MIC, ZnO-NW демонстрируют лучшее соотношение «эффективность/цитотоксичность» и обеспечивают более быстрое клиническое улучшение при контактном дерматите.

Обсуждение. Полученные данные подтвердили, что серебряные наночастицы обладают более выраженной бактерицидной активностью in vitro: их MIC против S. aureus и E. coli вдвое ниже, чем у ZnO-NW, а для MRSA — в два раза (64 μг/мл против 128 μг/мл). Этот результат согласуется с многочисленными работами, демонстрирующими широкий спектр антибактериального действия Ag-NP благодаря выделению ионов Ag^{+}, нарушающих мембранную целостность и метаболические пути микроорганизмов [3, 4]. Однако высокая реакционная способность ионов серебра коррелирует с усиленным образованием ROS в клетках хозяина, что подтверждается повышением внутриклеточного окислительного стресса и значительным снижением жизнеспособности HaCaT-кератиноцитов (до 19 %) при использовании Ag-NP.

В отличие от серебра, ZnO-нановолокна показали умеренный рост ROS (≈3-кратный) и лишь частичное угнетение метаболической активности (42 %), что свидетельствует о заметно большей дермальной безопасности. Подобная картина согласуется с данными Lee et al., где сообщается о более мягком цитотоксическом профиле ZnO-NP в эпидермальных клетках по сравнению с металлическими наночастицами [7]. Вероятно, ключевую роль играет стабильная кристаллическая решётка ZnO-NW, обеспечивающая контролируемый высвобож-дение ионов Zn^{2+} и меньшую склонность к генерации свободных радикалов.

Быстрое восстановление барьерной функции кожи (-72 % площади эритемы к 5-му дню) при местном применении ZnO-NW можно объяснить синергией их умеренной бактерицидности и противовоспалительного потенциала. Ранее показано, что композиции Ag@ZnO способны одновременно подавлять бактериальную колонизацию и индуцировать экспрессию антимикробных пептидов, ускоряя репаративные процессы [8]. Наши результаты подтверждают, что даже без серебряной «доппирования» чистые ZnO-NW обеспечивают эффективное сочетание антибактериального и репаративного действия при низкой цитотоксичности.

Таким образом, при выборе наноактивов для наружной терапии контактного дерматита следует учитывать не только абсолютные MIC in vitro, но и показатели клеточной безопасности и репаративного потенциала. ZnO-нановолокна, особенно в сочетании с антиоксидантами, представляют оптимальный баланс между антимикробной эффективностью и низким риском ROS-опосредованного повреждения тканей, что делает их предпочтительным кандидатом для дальнейших доклинических и клинических исследований.

Заключение. Исследование показало, что биосинтезированные нановолокна оксида цинка (ZnO-NW) демонстрируют сопоставимую или превосходящую серебряные наночастицы антимикробную эффективность при существенно меньшей цитотоксичности для кератиноцитов HaCaT и лучшей дермальной биосовместимости in vivo. При концентрации 50 μg/mL ZnO-NW индуцировали лишь умеренное повышение ROS и обеспечивали сохранение >40 % клеточной жизнеспособности, тогда как Ag-NP вызывали выраженный оксидативный стресс и гибель >80 % клеток. В модели иритантного дерматита ZnO-NW ускоряли регресс эритемы и восстановление барьерной функции кожи, превосходя Ag-NP по скорости клинического улучшения.

Таким образом, ZnO-нановолокна представляют перспективную, более безопасную альтернативу серебру для местного лечения контактного дерматита. Включение антиоксидантов (например, N-ацетилцистеина) в состав препаратов с ZnO-NW дополнительно минимизирует ROS-опосредованные повреждения, усиливая терапевтический эффект и повышая профиль безопасности. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию дозировки, формы лекарственного носителя и изучение долгосрочной эффективности комбинированных композиций ZnO-NW + антиоксидант для клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pires F.O., Amaral M.M., Rodrigues B.L. Epidemiology and economic burden of contact dermatitis: a concise review // Dermatology Reports. – 2023. – 15 (2). – 120-130.
2. Zhao X., Huang Y., Li Y. Antimicrobial resistance and treatment challenges in dermatoses // Journal of Dermatological Science. – 2022. – 105 (1). – 1-9.
3. Mirhoseini M. et al. silver nanoparticles for antimicrobial purposes: current advances and future perspectives // Nanomaterials. – 2021. – 11 (4). – 1088.
4. Effect of silver nanoparticles on MRSA: MIC study // Scientific Reports. – 2024. – 14. – 71781
5. Ravoof N. et al. Egg-white-assisted green synthesis of ZnO nanowires with enhanced photocatalytic and antibacterial activity // Crystals. – 2025. – 15 (1). – 71-83.
6. Mukherjee S., Dasgupta S., Roy P. Facile synthesis and characterization of albumin-templated ZnO nanoparticles // Physics and Chemistry of Materials. – 2023. – 16 (4). – 350-358.
7. Lee S.H. et al. Toxic response of zinc oxide nanoparticles in human epidermal keratinocyte HaCaT cells // Toxicology and Environmental Health Sciences. – 2012. – 4 (1). – 14-18.
8. AgZnO nanoparticles induce antimicrobial peptides and promote wound closure // ACS Infectious Diseases. – 2021. – 7 (9). – 2356-2367.