

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092.9

Елистратова И.В.^{1,2}, Полякова М.В.¹, Волкова Е.Н.¹, Морозов С.Г.¹

Оценка патологических изменений у мышей при моделировании atopического дерматита

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

²ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», 143914, Балашиха Московской области, микрорайон Никольско-Архангельский Вишняковское шоссе, владение 101

Целью работы было моделирование atopического дерматита (АД) человека с использованием динитрохлорбензола (ДНХБ), а также его сочетания с овальбумином (ОВА). у мышей линии BALB/c. Полученная модель по клиническим и гистологическим признакам имела соответствие с АД человека средней тяжести. При исследовании кожи мышей в острой фазе заболевания было показано наличие сухости и эрозии кожи, а в хронической фазе было утолщения эпидермиса, отёк и воспаление дермы, инфильтрация кожи тучными клетками. Применение ОВА совместно с ДНХБ вызывало изменение кожи мышей, которые более соответствовали изменениям кожи человека при АД, чем воздействие только ДНХБ. Исследование кератиноцитов кожи мышей в острой и хронической стадиях эксперимента позволило установить повышение уровня экспрессии белков теплового шока по сравнению с показателями клеток в контрольной группе мышей.

Ключевые слова: модель atopического дерматита; кожа; кератиноциты; белки теплового шока

Для цитирования: Елистратова И.В., Полякова М.В., Волкова Е.Н., Морозов С.Г. Оценка патологических изменений у мышей при моделировании atopического дерматита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 144–152.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.144-152

Участие авторов: концепция – Елистратова И.В., Морозов С.Г.; дизайн исследования – Волкова Е.Н., Морозов С.Г.; работа с животными – Елистратова И.В., Полякова М.В.; сбор и обработка материала – Елистратова И.В.; написание текста, редактирование – Волкова Е.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Морозов Сергей Георгиевич, e-mail: biopharm@list.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № FGFU-2025-0003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.09.2025

Принята к печати 17.11.2025

Опубликована 27.03.2026

Elistratova I.V.^{1,2}, Polyakova M.V.¹, Volkova E.N.¹, Morozov S.G.¹

Assessment of pathological changes in mice in a model of atopic dermatitis

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

²Federal State Institution of Higher Education "Main Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation". 143914, Balashikha, Moscow region, Nikolsko-Arkhangelsky Vishnyakovskoe highway microdistrict, possession 101

The aim of this study was to simulate human atopic dermatitis (AD) using dinitrochlorobenzene (DNCB), as well as its combination with ovalbumin (OvA). The resulting model was clinically and histologically similar to moderate human AD. Examination of mouse skin during the acute phase of the disease revealed the dryness and erosion, while the chronic phase revealed the epidermal thickening, dermal edema and inflammation, as well as the mast cell infiltration. The OvA exposure in a combination with DNCB revealed the changes in mouse skin which were more consistent with changes in human skin in AD than exposure to DNCB alone. Mouse skin keratinocytes examination during the acute and chronic stages of the experimental AD revealed the increased heat shock proteins expressions compared to its levels in the control group of mice.

Keywords: model of atopic dermatitis; skin; keratinocytes; heat shock proteins

For citation: Elistratova I.V., Polyakova M.V., Volkova E.N., Morozov S.G. Assessment of pathological changes in mice in a model of atopic dermatitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 144–152. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.144-152

Author's contribution: concept – Elistratova I.V., Morozov S.G.; research design – Volkova E.N., Morozov S.G.; animal work – Elistratova I.V., Polyakova M.V.; data collection and processing – Elistratova I.V.; text writing and editing – Volkova E.N. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

For correspondence: Morozov S.G. biopharm@list.ru

Information about the authors:

Elistratova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-0393-4947>

Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

Financing. This review was supported by the state assignment No FGFU-2025-0003.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 22.09.2025

Accepted 17.11.2025

Published 27.03.2026

Введение

Атопический дерматит (АД) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, в основе патогенеза которого лежит ряд нарушений – генетических, иммунных, нейроэндокринных, стрессовых и т.д. [1]. Особенности поражения кожи зависят от тяжести течения АД, его клинических характеристик, острой или хронической стадии. Модельные системы АД на животных (мышях, крысах, собаках и др.), в коже которых происходят изменения, похожие на события в коже человека при АД, позволяют более глубоко исследовать патофизиологические механизмы этого заболевания. В частности, модели на животных позволили прояснить механизм системной сенсибилизации к аллергенам при дефектах барьерной функции кожи, когда продуцируемые эпителиальными клетками цитокины приводят к возникновению и поддержанию аллергического воспаления и атопического марша [2].

Модели АД на мышах имеют преимущество в том, что в эксперимент можно взять большое количество линейных животных с известным генотипом и фенотипом, в том числе, мышей линий BALB/c, NC/Nga, C57Bl/6, Swiss и т.д. В настоящее время используют более 20 моделей АД у мышей и более 40 индукторов АД. Чаще работают с мышами линии BALB/c из-за более выраженной кожной реакции на введение стимуляторов АД по сравнению с мышами других линий. Каждая из мышинных моделей имеет свои преимущества и недостатки и отражает те или иные особенности течения АД человека [3, 4]. Но ни одна из моделей АД на мышах не воспроизводит достоверно патогенез АД человека, достигается не более 37% соответствия АД человека, что связано с анатомическими различиями кожи мышей и человека: особенностями кератиноцитов, строением дермы и локальным иммунным ответом кожи мышей и человека [3]. Некоторые индукторы, используемые в мышинных моделях, вы-

зывают поверхностный дерматит и некроз, которые обычно не регистрируются при АД у человека. Особенности каждой из моделей позволяют решать те или иные задачи по изучению патогенеза АД.

Модельные системы АД на мышах можно разделить на индуцируемые и спонтанные, последние развиваются у некоторых линий генетически детерминированных мышей (NC/Nga и мыши с шелушащимся хвостом), а также у трансгенных и нокаутных мышей. В индуцируемых моделях АД используют или специальную диету (например, дефицит ряда полиненасыщенных жирных кислот и крахмалов, что вызывает симптомы АД у голых мышей [5]), или местное применение стимуляторов, повреждающих кожные покровы (аллергены, антигены, гаптены, бактерии и их метаболиты, цитокины, химические вещества) [3]. Чаще всего используют 2,4-динитрохлорбензол (2,4-dinitrochlorobenzene, ДНХБ), оксазолон (oxazolone), кальципотриол (calcipotriol), экстракт антигена клеща *Dermatophagoides farina* из пыли, пищевые аллергены (овальбумин, ОвА), интерлейкины (IL31, IL23). ДНХБ, оксазолон, экстракт клеща и ОвА вызывают эпидермальную гиперплазию, зуд, воспаление 2-го типа, тогда как введение цитокинов (IL23) вызывает акантоз, утолщение эпидермиса, воспаление 1-го типа [3].

Воспроизводимость модели ДНХБ не постоянная, в статьях даются разные концентрации, объёмы и частота нанесения ДНХБ на кожу мышей, нет точного описания фенотипов АД, указаний на стадию АД и т.д. Также следует учитывать, что у человека на острой стадии АД поражения кожи сопровождаются эритемой, серозным экссудатом и мокнутием, а при хроническом течении АД проявления эритемы уменьшаются, появляется лихенизация и шелушащиеся бляшки. АД человека может сопровождаться как высоким уровнем сывороточного IgE, так и нормальными значениями IgE, но при этом всегда имеются нарушения в регуляции взаимодействия иммунных клеток и сдвиги в иммунном статусе [6].

В модельной системе с использованием ДНХБ оценка соответствия АД человека проводится по утолщению эпидермиса и дермы кожи спины мышей, инфильтрации тучных клеток в коже, по повышению уровня IgE и гистамина в плазме и экспрессии цитокинов, секретируемых Т-хелперами первого и второго порядка (Th1, Th2), изменению барьерных белков кожи, экспрессии генов, связанных с воспалением [7].

Для изучения зуда оптимальной модельной системой является использование урушиола (urushiol), при которой утолщение эпидермиса и агрегация воспалительных клеток в коже, а также расчесывающее поведение мышей более стабильно по сравнению с действием ДНХБ или оксазолон [8].

Роль эозинофилов и тучных клеток в развитии гиперкератоза и фиброза дермы при обострении АД исследовали на инбредных мышах линии Yama с генетической эозинофилией, которым ДНХБ наносили на ушную раковину, в результате был индуцирован АД с тяжелым фиброзом дермы и с более выраженной инфильтрацией эозинофилов и экспрессией IL-4 по сравнению с мышами Balb/c и NC/Nga [9].

В данной работе были поставлены несколько **целей**:

- 1) создать модель АД на мышах линии BALB/c, которая соответствовала бы АД средней тяжести у человека,
- 2) уточнить клинические, гистологические и биохимические изменения у мышей при данной модели,
- 3) измерить уровни экспрессии белков теплового шока в клетках кожи мышей в острой и хронической стадиях экспериментального АД.

Методика

Реактивы. В работе использовали динитрохлорбензол (Chloro-2,4-dinitrobenzene, ДНХБ, Sigma-Aldrich, № 237329), овальбумин (ОвА, Sigma-Aldrich, № A2512), ацетон (Sigma-Aldrich, № O1514). Смесь ацетона и оливкового масла (Borges 100%, Испания) в отношении 3:1 использовали как растворители для ДНХБ. Для гистологии использовали гематоксилин и эозин и толуидиновый синий (все Sigma-Aldrich Co.).

Животные. Работа проведена в ФГБНУ «НИИОПП» на мышах линии BALB/c – самцах ($n = 100$), в начале эксперимента в возрасте 8 недель и весом 21 ± 1 г. Содержание лабораторных животных и эксперименты проводили в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в эксперименте, и требованиями Директивы Совета ЕС «О сбли-

жении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (86/609/ЕЕС), национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», а также в соответствии с решением Этического комитета ФГБНУ «НИИОПП» (протокол №2 от 04.04.2023 г. и №4 от 05.08.2025 г.). Все мыши получали стандартный гранулированный корм для мышей, содержались по одному животному в клетке (во избежание возможных повреждений кожи при контакте с другим животным) при постоянной температуре воздуха $+23$ °С, влажности воздуха 45% и 12-часовом цикле освещения. Все мыши проходили акклиматизацию к данным лабораторным условиям в течение недели.

Экспериментальные модели atopического дерматита. Дизайн данного эксперимента является авторской модификацией дизайна работы [10], в которой данная схема показала хорошие результаты моделирования АД средней тяжести у людей. Шерсть на холке мышей аккуратно, не повреждая эпидермиса, срезали ножницами с закруглёнными краями на площади 1 кв. см, через 24 часа проверяли, чтобы было полное отсутствие ссадин или повреждений, после этого отбирали по 20 мышей в каждую группу.

Группа I – интактный контроль (без стрижки шерсти).

Группа II – контроль физ. раствора: мышам в выстриженную кожу втирали 100 мкл физиологического раствора в 1-й, 4-й, 8-й дни и далее каждые 3 дня в течение 3-х недель.

Группа III – контроль растворителей: мышам в выстриженную кожу втирали 100 мкл смеси ацетона и оливкового масла (3:1) в 1-й, 4-й, 8-й дни и далее каждые 3 дня в течение 3-х недель.

Группа IV – ДНХБ: выстриженную кожу мышей обрабатывали 1% раствором ДНХБ в объёме 100 мкл в 1-й и 4-й день эксперимента, затем, начиная с 8 дня, каждые 3 дня в течение последующих 3-х недель в кожу втирали 100 мкл 0,5% раствора ДНХБ.

Группа V – ДНХБ + ОвА: на участок выстриженной кожи в 1-й день наносили 100 мкл 1% раствора ДНХБ, в 3-й день – 100 мкл раствора ОвА, в 5-й день – 100 мкл 0,5% раствора ДНХБ и на 7 день – 50 мкл ОвА. Затем каждые 3 дня чередовали втирание 100 мкл 0,5% раствора ДНХБ и 50 мкл ОвА. Применение ОвА обусловлено тем, что его комбинация с ДНХБ точнее отражает состояние кожи человека при АД по сравнению с моделью, вызванной одним ДНХБ [10].

На 14-й день от начала эксперимента по 10 мышей из каждой группы из 20 животных забивали путём цервикальной транслокации для оценки реакции острой фазы АД. Для оценки хронической фазы АД животных забивали на 28-й день. Были проанализированы образцы крови, кожи спины, селезенки, регионарных лимфатических узлов, тимуса, печени, а также перитонеальный экссудат.

Гистологическое исследование кожи мышей. После цервикальной транслокации мышей на 14-й и 28-й дни эксперимента ткань кожи спины разрезали на кусочки и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, затем заключали в парафиновый блок, который нарезали на серийные срезы толщиной 5 мкм, депарфинировали ксилолом и подвергали гидратации. Предметные стекла со срезами окрашивали гематоксилином и эозином для оценки толщины эпидермиса, для оценки инфильтрации тканей тучными клетками и эозинофилами срезы окрашивали толуидиновым синим. После окрашивания срезы подвергали дегидратации. Окрашенные стёкла анализировали под микроскопом Olympus (Япония) при 400-кратном увеличении, каждое стекло было разделено на 5 секций для наблюдения, была рассчитана средняя толщина эпидермиса и дермы.

Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили стандартным твердофазным методом [11]. Кровь отбирали из орбитального синуса при забое мышей на 14-й или 28-й дни эксперимента. Сыворотку получали центрифугированием с ускорением 5000g в течение 10 минут. IgE измеряли с помощью коммерческого набора «Mouse IgE ELISA Kit» (Mybiosource, San Diego, CA, USA) по протоколу фирмы. Цитокины измеряли с помощью набора для ИФА для мышей (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). Сыворотку разводили физ.раствором 1:20, оптическую плотность измеряли при 450 нм с помощью ИФА-ридера (микропланшетный абсорбционный спектрофотометр; Bio-Rad Lab., Inc., Hercules, CA, USA). Образцы анализировали трижды, количество IgE и цитокинов рассчитывали на основе стандартных кривых.

Проточная цитометрия. Окраска клеток проводилась моноклональными антителами к белкам теплового шока (HSP), напрямую меченными флуоресцентными красителями (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). Экспрессия HSP измерялась на проточном цитометре FACSCalibur по программе SimulSet.

Статистическую обработку результатов проводили по программе ANOVA, для анализа групп с малой выборкой использовали метод непараметрического анализа Нью-мена-Кейлса, при котором статистически значимые различия между группами даны как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гистологическое исследование кожи мышей при моделировании АД

Оценивали толщину дермы и эпидермиса, наличие дефектов в эпидермисе, сухость кожи, эритему, эрозии и экзематозные поражения кожи, воспаление, отёк. В группе ДНХБ в острой фазе модели АД (на 14-й день от начала эксперимента) показаны гиперплазия и достоверное утолщение эпидермиса и дермы кожи спины по сравнению с интактным контролем ($P < 0,05$). В группе ДНХБ + ОвА показатели несколько выше по сравнению с группой только ДНХБ (табл. 1).

У людей в острой фазе АД имеется отёк дермы, отек эпидермиса (спонгиоз) вазодилатация, гиперкератоз, инфильтрация воспалительными клетками и увеличение толщины эпидермиса и дермы. Окрашивание гематоксилином и эозином срезов кожи мышей в группах ДНХБ и ДНХБ + ОвА выявило гиперплазию, гиперкератоз и спонгиоз в обеих группах, эпидермальная гиперплазия была достоверно выше ($P < 0,05$) в этих группах по сравнению с тремя контрольными группами. Таким образом, изменения в коже мышей в группах ДНХБ и ДНХБ + ОвА указывают на развитие изменений, характерных для изменений кожи человека при АД, что подтверждает создание модели АД на мышах.

Далее мы проанализировали гистологические изменения при переходе от острой к хронической стадии АД с применением ДНХБ и с ДНХБ + ОвА. Показано, что в стадии хронического воспаления (на 28-й день от начала эксперимента) толщина эпидермиса и дермы увеличилась во всех группах мышей при сохранении тенденции к более выраженной гиперплазии в группах ДНХБ и ДНХБ + ОвА (табл. 1).

У человека при накоплении в коже тучных клеток и их контакте с антигенами происходит дегрануляция с выходом гистамина, серотонина и других цитокинов, что приводит к аллергической реакции, развитию дерматита и зуда [12]. У людей в острой фазе АД обычно регистрируется накопление в дерме тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов, преобладают цитокины, секретируемые Th2-хелперами, повышена концентрация IL4, IL6, IL33, TNF- α , TSLP. Чтобы оценить соответствие модельной системы АД на мышах мы определили накопление клеток иммунной системы в дерме кожи подопытных мышей. Анализ срезов кожи спины мышей, окрашенных толуидиновым синим, позволил установить, что в группах мышей с ДНХБ и ДНХБ + ОвА (по сравнению с контрольными группами) достоверно ($P < 0,05$) повышена концентрация тучных клеток и эозинофилов в дерме кожи (в единицах на 1 мм²) (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Изменения кожи у мышей в модельной системе atopического дерматита человека

Skin changes in mice in a mouse model of human atopic dermatitis

Показатели / Indicators	Группы животных / Groups of animals				
	контроль интактный / untreated control (n = 10)	контроль физ. раствора / physical solution control (n = 10)	контроль растворителей* / solvent control* (n=10)	ДНХБ** / DNCB** (n = 10)	ДНХБ+ОвА*** / DNCB+ OvA*** (n = 10)
14-й день / day 14					
Толщина эпидермиса, мкм / Thickness of the epidermis, microns	13,9 ± 1,3	12,8 ± 1,7	14,3 ± 1,7	102 ± 7 #Δ	119 ± 6 #Δ
Толщина дермы, мкм / Thickness of the dermis, microns	209 ± 5	213 ± 6	227 ± 6	903 ± 49 #Δ	934 ± 51 #Δ
28-й день / day 28					
Толщина эпидермиса, мкм / Thickness of the epidermis, microns	14,1 ± 1,2	12,9 ± 1,4	14,8 ± 1,5	118 ± 8 #Δ	133 ± 9 #Δ
Толщина дермы, мкм / Thickness of the dermis, microns	217 ± 6	221 ± 5	231 ± 8	931 ± 53 #Δ	959 ± 47 #Δ

Примечание. * контроль растворителей – ацетон на оливковом масле 3:1; ** ДНХБ – 2,4-динитролорбензол; *** ОвА – овалбумин; #P < 0,05 по отношению к интактному контролю; ΔP < 0,05 по отношению к контролю растворителей.

Note. * solvent control – acetone in olive oil 3:1; ** DNCB – 2,4-dinitrochlorobenzene; *** OvA – ovalbumin; # P < 0.05 relative to intact control; ΔP < 0.05 with respect to solvent control.

Таблица 2 / Table 2

Изменения клеток в дерме кожи мышей в модельной системе atopического дерматита

Changes of cells in the dermis of the skin of mice in the model system of atopic dermatitis

Клетки (ед./мм²) ¥ / Cells (units/mm²)	Группы животных / Groups of animals				
	контроль интактный / untreated control (n = 10)	контроль физ. раствора / physical solution control (n = 10)	контроль растворителей* / solvent control* (n=10)	ДНХБ** / DNCB** (n = 10)	ДНХБ+ОвА*** / DNCB+ OvA*** (n=10)
14-й день / day 14					
Тучные клетки / Mast cells	11,3 ± 0,7	10,9 ± 0,7	13,0 ± 0,6	31,4 ± 2,2#Δ	34,9 ± 1,8#Δ
Эозинофилы / Eosinophils	13,3 ± 0,5	12,8 ± 0,5	14,8 ± 1,1	36,8 ± 3,1#Δ	40,6 ± 2,1#Δ
28-й день / day 28					
Тучные клетки / Mast cells	10,9 ± 0,6	11,0 ± 0,7	13,5 ± 0,5	35,9 ± 2,7#Δ	39,2 ± 2,5#Δ
Эозинофилы / Eosinophils	13,4 ± 0,8	13,2 ± 0,7	15,3 ± 0,7	41,5 ± 3,0#Δ	45,3 ± 2,6#Δ

Примечание. ¥ число клеток иммунной системы в поле зрения на срезах кожи мышей; * контроль растворителей – ацетон на оливковом масле 3:1; ** ДНХБ – 2,4-динитролорбензол; *** ОвА – овалбумин; # P < 0,05 по отношению к интактному контролю; Δ P < 0,05 по отношению к контролю растворителей.

Note. ¥ the number of immune system cells in the field of view on mouse skin slices; * solvent control – acetone in olive oil 3:1; ** DNCB – 2,4-dinitrochlorobenzene; *** OvA – ovalbumin; # P < 0.05 relative to intact control; Δp < 0.05 with respect to solvent control.

На 14-й день эксперимента инфильтрация тучных клеток и эозинофилов в дерму кожи мышей, получавших ДНХБ или ДНХБ + ОвА, была значительно выше по сравнению с контрольными группами ($P < 0,05$). На 28-й день эксперимента концентрация тучных клеток и эозинофилов была более выражена, чем на 14-й день. Мыши, получавшие ДНХБ + ОвА, имели более значимые показатели концентрации клеток в дерме, чем мыши, получавшие только ДНХБ. Эти результаты свидетельствуют о том, что обработка кожи мышей ДНХБ и ДНХБ + ОвА приводит к усилению инфильтрации тучных клеток и эозинофилов и значительным изменениям эпидермиса в коже спины.

Показатели IgE в сыворотке крови мышей при моделировании АД

У большинства людей с АД имеется повышенная концентрация IgE в сыворотке крови, которая возрастает при увеличении индекса SCORAD и тяжести течения АД. У некоторых пациентов уровень при АД может быть в норме, но при этом имеются грубые нарушения соотношения иммунных клеток. В модельной системе АД на мышах подтверждение развития патологии, соответствующей АД человека, подразумевает наличие повышенного уровня IgE в сыворотке крови мышей. На 14-й и 28-й дни эксперимента мы измеряли уровни общего сыворо-

точного IgE, овальбумин-специфического IgE (ОвА-sIgE) и овальбумин-специфического IgG1 (ОвА-sIgG1) у экспериментальных мышей (табл. 3).

В нашем эксперименте в группе мышей, получавших ДНХБ и ДНХБ + ОвА концентрация IgE в сыворотке крови достоверно увеличилась ($P < 0,05$) по сравнению с показателями сыворотки крови мышей контрольных групп, что указывает на индукцию atopического ответа под воздействием ДНХБ и ДНХБ + ОвА (табл. 3). Эти данные согласуются с результатами других авторов, которые использовали ДНХБ для индукции системного аллергического ответа [10, 12]. В конце эксперимента на 28-й день концентрация IgE в сыворотке крови была выше, чем на 14-й день, как в группе с ДНХБ + ОвА, так и в группе только с ДНХБ. Уровни ОвА-sIgE и ОвА-sIgG1 также повышены на 28-й день по сравнению с 14-м днём эксперимента в группах мышей, получавших ДНХБ и ДНХБ + ОвА (табл. 3). Что касается уровней ОвА-sIgE и ОвА-sIgG1 в контрольных группах мышей, то они были на уровне следовых количеств, что не даёт возможности указать их точную концентрацию в данной таблице. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, показавших повышение уровня овальбумин-специфических иммуноглобулинов при обработке мышей ДНХБ с овальбумином при моделировании АД [13].

Таблица 3 / Table 3

Уровень IgE и овальбумин-специфических IgE (ОвА-sIgE) и IgG1 (ОвА-sIgG1) в сыворотке крови мышей в модельной системе atopического дерматита

The level of IgE and ovalbumin-specific IgE (OvA-sIgE) and IgG1 (OvA-sIgG1) in the blood serum of mice in the model system of atopical dermatitis

Показатели / Indicators	Группы животных / Groups of animals				
	контроль интактный / untreated control (n = 10)	контроль физ. раствора / physical solution control (n = 10)	контроль растворителей* / solvent control* (n=10)	ДНХБ** / DNCB** (n = 10)	ДНХБ+ОвА*** / DNCB+ OvA*** (n=10)
14-й день / day 14					
IgE, нг/мл	272 ± 31	269 ± 29	291 ± 37	6125 ± 131 #Δ	7574 ± 187 #Δ
ОвА-sIgE, нг/мл	нет	нет	нет	1,62 ± 0,05 #Δ	26,33 ± 4,05 #Δ
ОвА-sIgG1, нг/мл	нет	нет	нет	1,08 ± 0,02 #Δ	21,05 ± 3,92 #Δ
28-й день / day 28					
IgE, нг/мл	275 ± 29	274 ± 36	287 ± 26	6752 ± 144 #Δ	8122 ± 213 #Δ
ОвА-sIgE, нг/мл	нет	нет	нет	1,94 ± 0,07 #Δ	38,91 ± 3,77 #Δ
ОвА-sIgG1, нг/мл	нет	нет	нет	1,38 ± 0,05 #Δ	32,14 ± 2,98 #Δ

Примечание. * контроль растворителей – ацетон на оливковом масле 3:1; ** ДНХБ – 2,4-динитрозлорбензол; *** ОвА – овальбумин; # $P < 0,05$ по отношению к интактному контролю; Δ $P < 0,05$ по отношению к контролю растворителей.

Note. * solvent control – acetone in olive oil 3:1; ** DNCB – 2,4-dinitroslozenzene; *** OvA – ovalbumin; # $P < 0.05$ relative to intact control; Δ $P < 0.05$ with respect to solvent control.

Полученные нами результаты указывают на то, что модельная система атопического дерматита с использованием ДНХБ и ДНХБ + ОвА приводит к развитию патологических изменений в коже и сыворотке мышей, которые соответствуют состоянию атопического дерматита средней степени тяжести у человека. Данная модельная система может быть использована для дальнейшего изучения патогенетических особенностей, характерных для АД в коже человека.

Экспрессия белков теплового шока в клетках кожи мышей при моделировании атопического дерматита

На 14-й день эксперимента на мышах проявляются изменения в коже и сыворотке, которые соответствуют острой фазе развития АД у человека. Продолжение обработки мышей ДНХБ или ДНХБ с овальбумином приводит к изменениям в коже мышей, которые более соответствуют хронической стадии АД человека.

Следующим этапом нашего исследования было измерение экспрессии белков теплового шока (HSP) в клетках кожи мышей на 14-й день эксперимента, то есть в модели острой фазы АД человека. Клетки кожи были выделены по используемой нами регулярно методике [14], которая позволяет получать жизнеспособные клетки и анализировать их на проточном цитометре. В данной модельной системе экспрессия всех белков теплового шока повышалась в двух контрольных группах, в которых кожа мышей была выстрижена (контроль физиологического раствора и контроль растворителей). Данное воздействие, как выяснилось, было существенным стрессом для мышей, что повлияло на экспрессию HSP (табл. 4). Однако экспериментальное воздействие ДНХБ или ДНХБ + ОвА оказало статистически значимое стрессорное воздействие на животных, что достоверно повысило уровень экспрессии всех исследованных HSP, как в кератиноцитах, так и в лимфоцитах кожи мышей.

Нашими ранними работами с клетками кожи людей, больных АД, было показано, что экспрессия HSP90 и HSP70 повышается при обострении атопического дерматита [15]. В данном эксперименте на мышах мы подтвердили нашу гипотезу, что в патогенезе атопического дерматита участвуют молекулярные шапероны – белки теплового шока, которые проводят сигналы стресса и оказывают влияние на утилизацию повреждённых белков в клетках. В следующей статье мы проанализируем данные по экспрессии HSP в других типах клеток, выделенных у мышей при моделировании атопического дерматита.

Заключение

Для создания модельной системы АД на мышах мы использовали схему, предложенную Kwak J. et al., [10], в которой изменения в коже мышей были вызваны втиранием ДНХБ в выстриженную зону на спине мышей линии BALB/c. Для получения более выраженных изменений в коже воздействие ДНХБ было усилено одновременным воздействием овальбумина. Согласно данным гистологического анализа, а также биохимическим показателям, благодаря данной схеме мы получили на мышах модель атопического дерматита средней степени тяжести у человека. Изменения в коже, а именно, утолщение эпидермиса и дермы после воздействия ДНХБ или ДНХБ + ОвА, соответствовали изменениям кожи при АД средней тяжести у человека. Также было установлено наличие повышенной концентрации тучных клеток и эозинофилов в дерме кожи мышей после воздействия ДНХБ или ДНХБ + ОвА. Кроме того, подтверждено повышение концентрации сывороточного IgE после указанных выше воздействий, что статистически достоверно отличалось от показателей контрольных групп. В нашем эксперименте были три контрольные группы мышей – это интактный контроль, когда мыши не подвергались вообще никакому воздействию, контроль физиологического раствора, когда выстриженная зона обрабатывалась только физ. раствором, а также контроль растворителей, в которых был растворён ДНХБ. Все три контрольные группы почти не отличались друг от друга по исследуемым показателям на соответствие модели АД. Однако, при измерении уровня экспрессии белков теплового шока у мышей с выстриженной кожей, экспрессия HSP была повышена, что отражает развитие стресса в ответ на подобное воздействие. Тем не менее, ДНХБ и ДНХБ + ОвА достоверно повышали все исследованные показатели. Таким образом, созданная модель АД позволяет использовать её для дальнейшего изучения особенностей патогенеза АД.

Выводы

1. Применение 1% раствора ДНХБ в объёме 100 мкл у мышей линии BALB/c позволяет в течение 14 дней создать модель острой фазы атопического дерматита средней степени тяжести у человека. Одновременное применение овальбумина усиливает действие ДНХБ и позволяет получить более стабильную модель.
2. Использование полученной модели атопического дерматита для измерения уровня экспрессии белков теплового шока в клетках мышей позволяет углублённо изучать патогенез АД и исследовать механизмы развития стресса при обострении атопического дерматита.

Таблица 4 / Table 4

Экспрессия белков теплового шока (HSP) (в условных единицах, у.е.) в клетках кожи мышей в острой фазе модели атопического дерматита (на 14-й день)
Expression of heat shock proteins (HSPs) (in relative units, r.u.) in mouse skin cells during the acute phase of an atopic dermatitis model (on day 14)

Показатели / Indicators	Группы животных/ Groups of animals				
	контроль интактный / untreated control (n = 10)	контроль физ. раствора / physical solution control (n = 10)	контроль растворителей* / solvent control* (n=10)	ДНХБ** / DNCB** (n = 10)	ДНХБ+ОвА*** / DNCB+ OvA*** (n=10)
Кератиноциты / Keratinocytes					
HSP60, у.е.	72 ± 4	86 ± 7	92 ± 9	138 ± 11 #Δ	152 ± 10 #Δ
HSP70, у.е.	124 ± 9	145 ± 8	154 ± 9	201 ± 13 #Δ	221 ± 14 #Δ
HSP90, у.е.	38 ± 3	56 ± 5	58 ± 4	94 ± 7 #Δ	127 ± 9 #Δ
Лимфоциты кожи / Skin lymphocytes					
HSP60, у.е.	85 ± 6	98 ± 5	106 ± 4	203 ± 16 #Δ	241 ± 13 #Δ
HSP70, у.е.	97 ± 4	106 ± 6	116 ± 6	185 ± 11 #Δ	237 ± 12 #Δ
HSP90, у.е.	29 ± 1	33 ± 1	38 ± 4	85 ± 5 #Δ	103 ± 7 #Δ

Примечание. * контроль растворителей – ацетон на оливковом масле 3:1; ** ДНХБ – 2,4-динитрозлорбензол; *** ОвА – овальбумин; #P < 0,05 по отношению к интактному контролю; Δ P < 0,05 по отношению к контролю растворителей.
Note. * solvent control – acetone in olive oil 3:1; ** DNCB – 2,4-dinitrozlorobenzene; *** OvA – ovalbumin; # P < 0.05 relative to intact control; ΔP < 0.05 with respect to solvent control.

Литература
(п.п. 1–13 см. References)

14. Кандалова О.В., Таратутина Н.В., Мартынова Е.А. Сравнение спонтанного и церамид-индуцированного апоптоза в клетках кожи больных атопическим дерматитом, экземой и псориазом. *Патогенез*. 2012; 10(4): 60–5.

15. Елистратова И.В., Кандалова О.В., Волкова Е.Н. и др. Экспрессия белков теплового шока в кератиноцитах кожи взрослых пациентов с атопическим дерматитом. *Бюл. Эксп. Биол. Мед.* 2025; 180(8): 171–4. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-171-174>

References

1. Yoon J., Lee J., Park A. et al. Type 2 Innate Lymphoid Cells and skin fibrosis in a murine model of atopic dermatitis-like skin inflammation. *J. Korean. Med. Sci.* 2024; 39(30): e221. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e221>

2. Ziegler S. Thymic stromal lymphopoietin, skin barrier dysfunction, and the atopic march. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(3): 306–11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.06.004>

3. Matsumoto K., Morita H., Nakae S. New insights into human atopic dermatitis provided by mouse models. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148(3): 722–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.016>

4. Ye S., Zhu L., Ruan T. et al. Comparative study of mouse models of atopic dermatitis. *Heliyon*. 2025; 11(2): e41989. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41989>

5. Fujii M., Shimazaki Y., Nabe T. Diet-induced mouse model of atopic dermatitis. *Methods Mol. Biol.* 2021; 2223: 79–86. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1001-5_6

6. Riedl R., Kühn A., Rietz D. et al. Establishment and characterization of mild atopic dermatitis in the DNCB-induced mouse model. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15): 12325. <https://doi.org/10.3390/ijms241512325>

7. Riedl R., Kühn A., Hupfer Y. et al. Characterization of different inflammatory skin conditions in a mouse model of DNCB-induced atopic dermatitis. *Inflammation*. 2024; 47(2): 771–88. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01943-x>

8. Donglang G., Tongtong L., Dan C. et al. Comparative study on different skin pruritus mouse models. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 630237. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.630237>

9. Yamada Y., Yoshizaki K., Sakurai M., Morimoto M. Establishment of new mouse model for allergic dermatitis showing severe fibrosis. *J. Vet. Med. Sci.* 2024; 86(12): 1303–10. <https://doi.org/10.1292/jvms.24-0394>
10. Kwak J., Doo H., Kim E. et al. A refined comparative mouse model of acute and chronic atopic dermatitis. *J. Anim. Sci. Technol.* 2025; 67(3): 636–50. <https://doi.org/10.5187/jast.2024.e93>
11. Davydov D., Lobanov A., Morozov S. et al. Neurodevelopment and phenotype-modulating functions of S100B protein: a pilot study. *Physiol. Behav.* 2015; 140: 188–96. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.037>
12. Lee H., Bae E., Ly S. Protective effect of *Lycium barbarum* eaf extracts on atopic dermatitis: *in vitro* and *in vivo* studies. *Nut.r Res. Pract.* 2023; 17(5): 855–69. <https://doi.org/10.4162/nrp.2023.17.5.855>
13. Xu B., Ling S., Zhang Y., Liu X., Luo Y., Yao X. Study the involvement of Langerin in mediating epicutaneous sensitization of atopic dermatitis-like mouse model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2023; 103(38): 3041–6. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230724-00084> (in Chinese)
14. Kandalova O.V., Taratutina N.V., Martinova E.A. Spontaneous and ceramide-induced apoptosis in the skin cells obtained from patients with atopic dermatitis, eczema, and psoriasis, compared with donors. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2012; 10(4): 60–5. (in Russian)
15. Elistratova I.V., Kandalova O.V., Volkova E.N. et al. Heat shock protein expression in skin keratinocytes of adult patients with atopic dermatitis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2025, 180(2), 171–4. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-171-174> (in Russian)

Сведения об авторах:

Елистратова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП; врач ФГКУЗ «ГВКГ Войск Национальной Гвардии»

Полякова Маргарита Вячеславовна, мл. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП

Волкова Елена Николаевна, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП

Морозов Сергей Георгиевич, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ НИИОПП