

Морфологические и иммуногистохимические маркеры оценки эффективности терапии полифенолами и антоцианами в моделях атопического дерматита

Д.И. Петров^{1,2}, Л.В. Вихарева¹, С.Л. Матусевич¹

¹ ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

² ГАУЗ ТО Областной кожно-венерологический диспансер, Тюмень, Россия

Резюме. Атопический дерматит – хронический воспалительный дерматоз, в основе которого лежат комплексное повреждение эпидермального барьера и формирование опосредованного Т-хелперами 2-го типа воспаления. Морфологически это проявляется нарушением терминальной дифференцировки кератиноцитов, перестройкой рогового слоя, снижением экспрессии филаггрина и клаудина-1, а также формированием дермального воспалительного инфильтрата и признаками оксидативного повреждения. Растительные полифенолы, включая антоцианы, рассматриваются как мультитаргетные модуляторы, способные одновременно ослаблять воспалительную активность, усиливать антиоксидантный ответ и поддерживать восстановление барьерных структур эпидермиса. В обзоре систематизированы морфологические и иммуногистохимические маркеры, применяемые в экспериментальных моделях атопического дерматита, приводятся данные о влиянии полифенолов и антоцианов на толщину эпидермиса, выраженность его межклеточного отека, инфильтрацию, содержание барьерных белков и баланс окислительно-восстановительных реакций. Отдельное внимание уделено постановке исследовательской задачи по разработке стандартизованных дерматотропных средств из растительного сырья, включая *Epilobium (Chamerion) angustifolium* L., и требованиям к доклинической верификации их тканевых эффектов.

Ключевые слова: атопический дерматит, эпидермальный барьер, филаггрин, клаудин-1, Nrf2/HO-1, антоцианы

Для корреспонденции: Даниил Иванович Петров. E-mail: fatsplat@mail.ru

Для цитирования: Петров Д.И., Вихарева Л.В., Матусевич С.Л. Морфологические и иммуногистохимические маркеры оценки эффективности терапии полифенолами и антоцианами в моделях атопического дерматита. Клини. эксп. морфология. 2026;15(3):15–24. DOI: 10.31088/CEM2026.15.3.15-24.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 19.01.2026. Получена после рецензирования 28.01.2026. Принята в печать 16.02.2026.

Morphological and immunohistochemical markers for evaluating the effects of polyphenols and anthocyanins in experimental models of atopic dermatitis

D.I. Petrov^{1,2}, L.V. Vikhareva¹, S.L. Matusevich¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Tyumen Regional Dermatology and Venereology Outpatient Clinic, Tyumen, Russia

Abstract. Atopic dermatitis is a chronic inflammatory dermatosis characterized by complex impairment of the epidermal barrier and the development of Th2-mediated inflammation. Morphologically, these changes are manifested by disturbed terminal differentiation of keratinocytes, remodeling of the stratum corneum, reduced expression of filaggrin and claudin-1, as well as the formation of a dermal inflammatory infiltrates and signs of oxidative damage. Plant polyphenols, including anthocyanins, are regarded as multi-target modulators capable of simultaneously attenuating inflammatory activity, enhancing the antioxidant defense, and promoting restoration of epidermal barrier structures. This review systematizes the morphological and immunohistochemical markers used in experimental models of atopic dermatitis and summarizes current data on the effects of polyphenols and anthocyanins on epidermal thickness, the severity of epidermal inter-

cellular edema and dermal inflammatory infiltrates, the expression of barrier proteins, and cutaneous redox homeostasis. Special attention is paid to framing *Epilobium (Chamerion) angustifolium* L. (fireweed) as a promising subject for future research aimed at the development of standardized dermatotropic formulations and the identification of preclinical endpoints, rather than as a source of established evidence of efficacy in experimental models of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, epidermal barrier, filaggrin, claudin-1, Nrf2/HO-1, anthocyanins

Corresponding author: Daniil I. Petrov. E-mail: fatsplat@mail.ru

For citation: Petrov D.I., Vikhareva L.V., Matusevich S.L. Morphological and immunohistochemical markers for evaluating the effects of polyphenols and anthocyanins in experimental models of atopic dermatitis. Clin. exp. morphology. 2026;15(3)15–24 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.3.15-24.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 19.01.2026. **Received in revised form** 28.01.2026. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

Атопический дерматит (АД) – распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, нарушением сна и снижением качества жизни [1, 2]. Современная базисная и таргетная терапия расширила возможности контроля АД, однако сохраняется запрос на безопасные адьювантные препараты длительного применения [3–6]. В этом контексте барьер-ориентированный подход важен с позиции ключевого патогенетического звена и морфологического подтверждения эффективности. Последнее возможно за счет оценки воспроизводимых признаков изменения рогового и зернистого слоев, нарушения дифференцировки кератиноцитов, дефектов межклеточных контактов, динамики воспалительной и сосудистой реакции [7, 8].

Цель настоящего обзора – на основании анализа данных о морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) проявлениях АД обосновать оптимальную панель маркеров оценки состояния эпидермального барьера, Th2-воспаления (воспаления 2-го типа), окислительного статуса кожи при разработке дерматотропных средств [9–14]. Практический интерес представляет оценка возможности использования отечественных источников полифенолов и антоцианов на основе доступного растительного сырья.

Эпидермальный барьер при АД: структура и морфологические проявления

Эпидермальный барьер формируется роговым слоем, где корнеоциты, окруженные липидным матриксом, обеспечивают механическую и химическую защиту, удержание воды и поддержание кислотности на уровне 5,4–5,9. Нарушение дифференцировки кератиноцитов является одной из наиболее устойчивых характеристик АД и сопровождается снижением количества филагрина (filaggrin, FLG), что приводит к уменьшению содержания натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor, NMF), изменению гидратации и pH поверхности кожи, повышению проницаемости и трансэпидермальной потери воды [15]. Вносят вклад и нарушения липидного состава рогового слоя, в част-

ности дисбаланс церамидов и ферментов их синтеза, что напрямую влияет на организацию межклеточного матрикса и устойчивость к внешним воздействиям [16, 17].

Помимо рогового слоя существенную роль в обеспечении барьерной функции играют верхние слои эпидермиса, формируемые плотными контактами (tight junctions, TJ). Они локализуются преимущественно в зернистом слое и обеспечивают парацеллюлярный транспорт. Ключевой белок, наиболее часто анализируемый при АД, – клаудин-1 (claudin-1, CLDN1). Снижение интенсивности и непрерывности мембранного ИГХ-окрашивания клаудина-1, а также нарушение его мембранной локализации ассоциированы с повышенной проницаемостью эпидермиса и тяжестью АД [8, 18, 19].

С морфологической позиции важно, что TJ-дефект может проявляться не только количественным снижением окрашивания, но и «мозаичностью» распределения белка в зернистом слое, что требует стандартизованного подхода к оценке ИГХ-препаратов.

Классическая гистологическая картина АД включает сочетание эпидермальных и дермальных изменений. На уровне эпидермиса выявляют гиперкератоз, акантоз (утолщение шиповатого слоя с удлинением эпидермальных выростов) различной выраженности и спонгиоз (отек эпидермиса с расширением межклеточных пространств), возможны очаговые признаки экссудации. В дерме наблюдаются периваскулярные или диффузные лимфогистиоцитарные инфильтраты, часто с примесью эозинофилов и тучных клеток, а также сосудистая реакция [7, 20].

Кроме нарушений рогового слоя и TJ-барьера при АД страдают структуры межклеточной адгезии: адгезивные пояски (*zonula adherens*), основным компонентом которых является Е-кадгерин, и десмосомы (*macula adherens*), включающие десмосомальные кадгерин десмоглеин-1 и десмоглеин-3. В обзоре термин «десмосомы» используется как синоним *macula adherens*, тогда как контакты типа *zonula adherens* рассматриваются отдельно как адгезивные пояски. Нарушение организации этих структур при дерматозах

сопровождается межклеточным отеком и способствует формированию спонгиоза [14, 21]. На уровне дермы хроническое течение заболевания характеризуется ремоделированием коллагенового и эластического матрикса, утолщением сосочкового слоя и персистенцией периваскулярного инфильтрата, что тоже целесообразно рассматривать как дополнительные морфологические критерии [7, 10].

Данные изменения отражают дисбаланс между репаративной гиперпролиферацией (акантоз), нарушением межклеточной адгезии (спонгиоз) и хронической иммунной стимуляцией (инфильтрат и сосудистые изменения). Таким образом, оценка барьер-ориентированной терапии должна включать не только уменьшение воспалительного инфильтрата, но и восстановление дифференцировки эпидермиса, структуры рогового слоя и TJ-организации.

Иммунные механизмы барьерной недостаточности

Одним из центральных звеньев АД является Th2-опосредованное воспаление. Цитокины IL-4 и IL-13 через рецепторные комплексы, содержащие IL-4Rα, активируют JAK/STAT6-сигнальные пути (Janus kinases/signal transducer and activator of transcription 6) и меняют развитие кератиноцитов: снижается экспрессия филаггрина и ряда белков дифференцировки, ослабевает барьерная функция и одновременно усиливается продукция хемокинов, поддерживающих воспалительную инфильтрацию [22, 23]. Иммунный компонент при АД активно закрепляет барьерную недостаточность, что объясняет сохранение склонности к рецидивам у ряда пациентов даже на фоне регулярного применения смягчающих и увлажняющих средств (эмолентная терапия) и необходимо учитывать при разработке методов эффективной коррекции.

При нарушении барьерной функции кератиноциты также выделяют алармины (TSLP, IL-33, IL-25), которые активируют дендритные клетки и лимфоидные клетки (ILC2), поддерживая смещение иммунного ответа в сторону Th2. Такой эпителиально-иммунный контур усиливает воспаление и способствует хронизации патологического процесса [24].

В экспериментальных моделях АД именно уровень аларминов и их локальная экспрессия в эпидермисе могут отражать эффективность вмешательств, направленных на стабилизацию барьерной функции, даже при умеренном влиянии на системные показатели.

Наряду с JAK/STAT-осью существенную роль играют NF-κB (nuclear factor kappa B p65) и MAPK-пути (mitogen-activated protein kinases), которые активируются в ответ на цитокины, TLR-сигналы и микробные факторы. Хроническая активация NF-κB способствует экспрессии провоспалительных медиаторов, ферментов и молекул адгезии, поддерживая инфильтрацию дермы и сосудистую реакцию [25]. MAPK-каскады (ERK, p38, JNK) участвуют в регуляции пролифера-

ции и продукции цитокинов, что морфологически может проявляться устойчивым акантозом и ремоделированием [23]. С точки зрения выбора мишеней для природных соединений это важно потому, что многие полифенолы способны оказывать умеренное, но многопрофильное влияние на эти механизмы.

Отдельного рассмотрения заслуживает зуд – ключевой симптом АД, который не сводится к субъективному ощущению. IL-31-зависимые пути формируют нейроиммунный механизм самоповреждения рогового слоя и усиления воспаления [26, 27].

Таким образом, при сохранении зуда и механических воздействиях даже выраженный противовоспалительный эффект не всегда обеспечивает долговременную стабилизацию, а при оценке экспериментальных средств целесообразно сопоставлять морфологические данные с поведенческими признаками зуда и функциональными показателями [28, 29]. Для наглядности основные морфологические признаки АД и локализация ключевых ИГХ-маркеров представлены на рисунке.

Дисбиоз кожи и *Staphylococcus aureus* как модификаторы морфологической картины

Понимание роли кожного микробиома за последние годы существенно углубилось, и дисбиоз при АД рассматривается как фактор, поддерживающий хроническое воспаление [30, 31]. Колонизация *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) и микробные продукты могут активировать неспецифический иммунитет, усиливая воспаление, и нарушать барьерные структуры [32–34].

Для морфологической оценки важно, что микробный компонент способен менять качественный состав инфильтрата, влиять на выраженность экссудации и повреждения рогового слоя. Кроме того, устойчивость *Staphylococcus aureus* и биопленки потенциально объясняет часть случаев неполного ответа на терапию. Это делает оправданным включение в дизайн доклинических исследований маркеров, характеризующих микробиом кожи и учет антимикробного потенциала растительных экстрактов.

Окислительно-восстановительные процессы

Окислительный стресс при АД проявляется повышением уровней активных форм кислорода, усилением перекисного окисления липидов и накоплением продуктов повреждения. Это может напрямую ухудшать структуру липидного матрикса рогового слоя, усугублять воспаление и замедлять репарацию [25]. В морфологическом исследовании это целесообразно рассматривать как отдельный измеряемый блок, особенно если изучается действие антиоксидантно-активных соединений, к которым относятся полифенолы и антоцианы.

Ядерный фактор эритроидного происхождения 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor, 2Nrf2) – ключевой регулятор антиоксидантного ответа, контролирующий



Рис. Схема основных морфологических признаков и локализации ключевых иммуногистохимических маркеров при атопическом дерматите.

При атопическом дерматите регистрируется следующее: роговой слой – гиперкератоз, снижение содержания филаггрина и лорикрина (FLG/LOR); зернистый слой – снижение дифференцировки, снижение содержания клаудина-1 и белка плотных контактов (CLDN1/ZO-1); шиповатый/базальный слой – акантоз (утолщение шиповатого слоя, удлинение эпидермальных выростов), спонгиоз (межклеточный отек эпидермиса), DSG1/DSG3 (десмосомы), Nrf2 (ядро) и HO-1 (цитоплазма); дерма – периваскулярный/диффузный лимфогистиоцитарный инфильтрат ± эозинофилы, тучные клетки, сосудистая реакция, изменение содержания IL-4/IL-1β (pSTAT6), IL-31, CD3, MBP (эозинофилы)

Fig. Main morphological features and localization of key immunohistochemical markers in atopic dermatitis.

The following changes are observed: hyperkeratosis and reduced filaggrin and loricrin (FLG/LOR) expression in the stratum corneum; impaired keratinocyte differentiation and decreased claudin-1 and tight junction protein (CLDN1/ZO-1) expression in the stratum granulosum; acanthosis, spongiosis, altered DSG1/DSG3 expression, and changes in Nrf2 and HO-1 localization in the stratum spinosum/stratum basale; and perivascular and/or diffuse lymphohistiocytic infiltrates with ± eosinophils and vascular response in the dermis, accompanied by altered IL-4/IL-1β (pSTAT6), IL-31, CD3, and MBP expression

активность гемоксигеназы-1 (heme oxygenase-1, HO-1) и других цитопротективных ферментов. Модуляция Keap1/Nrf2-системы рассматривается как перспективный подход при воспалительных заболеваниях кожи, включая АД [35–37].

С позиции ИГХ-анализа важно учитывать не только общую интенсивность Nrf2-окраски, но и признаки ядерной локализации как отражение активации транскрипционного ответа. В паре с этим логично оценивать HO-1 как функциональный маркер защитной реакции, что повышает доказательность выводов о модулирующем действии исследуемого средства.

Экспериментальные модели АД и стандарты морфологической оценки

Наиболее распространены гаптен-индуцированные (2,4-динитрохлорбензол – DNCB, 2,4-динитрофторбензол – DNFB, оксазолон) модели АД. Протоколы включают сенсибилизацию и повторные аппликации, приводящие к гиперкератозу, акантозу, спонгиозу и формированию дермального инфильтрата [10, 38, 39]. Эти модели удобны при разработке топических средств, поскольку позволяют напрямую сопоставлять клиническое улучшение с тканевыми изменениями

и ИГХ-маркерами барьера и воспаления. При этом их триггер (химическая сенсибилизация) и динамика процесса отличаются от клинического АД у человека, поэтому получаемые эффекты корректнее трактовать как доказательство тканевого механизма действия в выбранной модели, а не как прямое ранжирование клинической эффективности [10, 11, 38, 39].

MC903-индуцированная модель применима для анализа эпителиальных аларминов и Th2-активации, это делает ее полезной при изучении средств с предполагаемым влиянием именно на данные звенья патогенеза, но относится к экзогенно индуцированным протоколам, что следует учитывать при экстраполяции [10, 40]. NC/Nga-мыши представляют модель хронического течения АД-подобного дерматита, однако результаты зависят от условий содержания и микробной нагрузки. Тем не менее эта модель ценна при оценке длительных эффектов и продолжительности ремиссии [10].

Ограничения морфологической и иммуногистохимической оценки связаны с низкой сопоставимостью доклинических результатов, преимущественно из-за гетерогенности протоколов (модель, длительность, дозы, лекарственная форма), и различиями в глубине морфологического анализа, что требует заранее за-

данной панели маркеров и минимальной стандартизации оценки [10, 11, 38]. При морфометрии толщины эпидермиса важно фиксировать анатомическую зону и ориентацию среза, для ИГХ – задавать критерии мембранной «непрерывности» TJ-белков и отдельно учитывать ядерную или цитоплазматическую локализацию транскрипционных факторов (например, Nrf2). Для обеспечения сопоставимости при разработке дерматотропных средств целесообразно использовать унифицированный набор конечных точек, включающий клиническую оценку, гистологию и ИГХ. Наиболее практично рассматривать три уровня барьера: роговой слой, зернистый слой и воспалительно-нейроиммунный компонент. Если исследование нацелено на зуд и нейроиммунный компонент, целесообразно включать IL-31, маркеры нейрогенного воспаления и поведенческую оценку зуда (независимый подсчет по видеофиксации) [27, 28].

Растительные полифенолы и антоцианы при АД: механизмы действия и морфологические маркеры эффективности

Антоцианы рассматриваются как одна из наиболее перспективных групп полифенолов в дерматологии. Полифенолы объединяют широкий спектр растительных соединений, для которых описаны антиоксидантные и противовоспалительные эффекты. В контексте АД ключевым является их потенциал воздействовать на несколько узлов патогенеза одновременно: снижать активность NF-κB/MAPK, модулировать ответ через Nrf2-зависимые механизмы и опосредованно влиять на барьерные белки эпидермиса [9, 12]. Эта мультитаргетность особенно важна при хроническом дерматозе, где моноподнаправленное вмешательство может приводить к улучшению одного параметра, но не обеспечивать устойчивое восстановление барьерной функции.

При этом значимы ограничения интерпретации доклинических данных. Во-первых, для антоцианов и многих полифенолов характерны низкая системная биодоступность, быстрый метаболизм и выраженная зависимость эффектов от формы введения; во-вторых, антоцианы химически нестабильны (pH-зависимые превращения, чувствительность к свету/температуре/кислороду и ионам металлов), что влияет на фактическое содержание в тканях; в-третьих, при высоких дозах и определенных условиях полифенолы могут демонстрировать прооксидантное поведение, поэтому обязателен контроль дозы и маркеров эффективности [25, 40].

Антоцианы при АД действуют через цепочку ослабления окислительного повреждения – снижение провоспалительной активации – активация дифференцировки кератиноцитов и TJ-белков. На моделях дерматита показаны воспроизводимые морфологические эффекты: уменьшение толщины эпидермиса и индекса акантоза/спонгиоза, снижение площади дермального инфильтрата, частичное восстановление экспрессии

FLG и CLDN1, а также уменьшение таких маркеров оксидативного повреждения, как 4 гидроксинафталаль (4 hydroxynonenal, 4 HNE) и 8 гидроксигуанидин (8 hydroxy 2' deoxyguanosine, OHdG) [41, 42] на фоне активации Nrf2/HO-1 [43, 44]. Отдельно следует различать эффекты чистых соединений и многокомпонентных экстрактов: без стандартизации по маркерным компонентам и аналитического контроля партий причинно-следственная связь остается ограниченной [40, 45]. Прямое сравнение эффективности осложнено гетерогенностью протоколов, однако сопоставление по унифицированным конечным точкам позволяет выделить повторяющиеся эффекты различных классов полифенолов (табл. 1).

Наиболее частые причины несопоставимости: различия в дозах и форме доставки, разный протокол морфологического анализа и отсутствие ослепления при оценке ИГХ-препаратов, поэтому в таблице 1 отражается направление эффектов, а не ранжирование эффективности.

Лекарственная форма имеет принципиальное значение, поскольку стабильность и доступность полифенолов в тканях ограничены. Современные подходы включают использование гелей, гидрогелей и полимерных систем, обеспечивающих локальный контроль воспаления и оксидативного стресса и, как следствие, более выраженное тканевое улучшение [45, 49, 50].

Для практики разработки это означает, что при сравнении сырого экстракта и формулированного продукта морфологическая разница может быть значимой и должна учитываться при интерпретации результатов.

***Epilobium angustifolium* (кипрей узколистный) как источник полифенолов: постановка исследовательской задачи для моделей АД**

Кипрей узколистный (*Epilobium (Chamerion) angustifolium* L.) представляет интерес как источник полифенольных соединений (эллаготанины, флавоноиды; в отдельных работах — антоциановые фракции), потенциально релевантных барьер-ориентированным стратегиям при воспалительных дерматозах [51–53]. Если сопоставлять этот профиль с патогенезом АД, наиболее значимыми являются противовоспалительные и антиоксидантные свойства полифенолов [54, 55], а также возможный антимикробный эффект [56, 57]. Тем не менее опубликованные данные о его эффективности именно в стандартизованных моделях АД на текущий момент ограничены, поэтому последующий текст следует рассматривать как постановку исследовательской задачи: какие маркеры, модели и критерии качества нужны, чтобы перевести фитохимические / *in vitro* наблюдения в доклинически доказуемый тканевой эффект [58, 59].

Перевод растительного сырья в препарат, пригодный для доклинического и затем клинического обоснования, требует стандартизации состава и валидации. Для полифенольных и антоциан-богатых экстрактов

Таблица 1 | Table 1

**Сравнительная характеристика эффектов полифенолов в экспериментальных моделях atopического дерматита |
Comparative evaluation of polyphenols in experimental models of atopic dermatitis**

Класс препаратов (модель) Class of compounds (model)	Воспаление: NF-κB/MAPK; JAK/STAT6 Inflammatory pathways: NF-κB/MAPK; JAK/STAT6	Морфология: толщина эпидермиса; акантоз/спонгиоз; инфильтрат Morphological changes: epidermal thickness; acanthosis/spongiosis; infiltrate	Барьерная функция: FLG; CLDN1; TJ Barrier function: FLG; CLDN1; TJ	Окислительно-восстановительные реакции: 4-HNE/8-OHdG, Nrf2/HO-1 Redox status: 4-HNE/8-OHdG, Nrf2/HO-1	Ограничения Limitations
Антоцианы (DNCB, оксазолон) Anthocyanins (DNCB, oxazolone) [9, 12, 41, 42]	↓ / Нет данных No data available	↓ / ↓ / ↓	↑ / ↑ / 0	↓ / ↑	Нет стандартизации состава, дозы, формы препарата; гетерогенность панели маркеров; открытое Lack of standardization of composition, dose, and formulation; heterogeneity of marker panels; open label design
Смеси полифенолов из растительных экстрактов (DNCB) Plant extract-derived polyphenol mixtures (DNCB) [9, 12, 43]	↓ / Нет данных No data available	↓ / ↓ / ↓	Нет данных No data available / 0	↑ / ↓	Нет стандартизации состава, валидации партий, противоречия по TJ/FLG; открытое Lack of standardization of composition and batch validation, TJ/FLG expression; open-label design
Стилбены (DNCB) Stilbenes (DNCB) [46]	↓ Th2-цитокины Th2-cytokines	↓ / ↓ / ↓	↑ / ↑ / 0	0 / 0	Нет сопоставимости доз; разные режимы введения; открытое Lack of dose comparability; different administration regimens; open-label design
Куркуминоиды (DNCB) Curcuminoids (DNCB) [47, 48]	↓ / Нет данных No data available	↓ / ↓ / ↓	0 / 0 / 0	0 / 0	Нет сопоставимых конечных точек Lack of comparable endpoints
Системы доставки полифенолов/ флавоноидов (различные) Polyphenol/ flavonoid delivery systems (various models) [45, 49, 50]	↓ / Нет данных No data available	↓ / ↓ / ↓	Зависит от носителя и активного вещества Depends on the carrier and the active compound	↑ / ↓	Гетерогенность носителей и активных веществ, неполная химическая характеристика, эффект носителя трудно отделить от эффекта полифенола Heterogeneity of carriers and active compounds, incomplete chemical characterization, and difficulty distinguishing carrier effects from polyphenol-specific effects

↓ – снижение показателя, ↑ – повышение показателя. 0 – без значимых изменений | ↓ – decrease in the parameter, ↑ – increase in the parameter, 0 – no significant changes

критичны выбор части растения, сезон и регион заготовки, условия сушки и экстракции, а также контроль профиля маркерных компонентов методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [54, 59].

Стандартизация позволит связать морфологическое улучшение с конкретной химической характеристикой экстракта и избежать низкой воспроизводимости между партиями. Для экстракта, ориентированного на адьювантную терапию АД, рационально выстроить доклиническую схему так, чтобы она отвечала требованиям доказательности: воспроизводимая модель (DNFB/DNFB или MC903), дозозависимая оценка, сравнение лекарственных форм, а также комплексная морфология и ИГХ-панель [10, 39, 40]. В таблице 2 приведен пример базовой минимальной панели маркеров, которая позволяет оценивать барьерную функцию, воспаление и выраженность окислительно-восстановительных реакций без чрезмерного расширения протокола.

Оценка клинической выраженности дерматита, морфометрия толщины эпидермиса и индекса акантоза/спонгиоза, полуколичественная оценка экспрессии FLG, CLDN1 и Nrf2/HO-1 (H-score), подсчет IL-4/IL-13- и IL-31-позитивных клеток, доли дермы, занятой воспалительным инфильтратом, а также маркеров оксидативного стресса (4-HNE или 8-OHdG) в стандартных

моделях DNFB/DNFB и MC903 позволяют оценить восстановление всех трех уровней барьера (роговой слой, TJ-барьер, воспалительно-нейроиммунный компонент) [10, 27, 39, 40].

Заключение

В обзоре систематизированы морфологические и иммуногистохимические маркеры для оценки терапевтической эффективности полифенолов и антоцианов в экспериментальных моделях атопического дерматита. Установлено, что растительные полифенолы регулируют воспалительные реакции, восстанавливают барьерные белки филаггрин и клаудин-1, активируют антиоксидантную систему Nrf2/HO-1. Рекомендуется панель маркеров для оценки барьер-ориентированной терапии, включая толщину эпидермиса, экспрессию TJ-белков и окислительный стресс. Показана необходимость стандартизации состава экстрактов и протоколов исследований. Антоциансодержащее сырье, такое как *Epilobium (Chamerion) angustifolium* L., следует рассматривать как перспективную платформу для разработки стандартизованных дерматотропных препаратов на основе российского растительного сырья.

Таблица 2 | Table 2

Рекомендуемые морфологические и иммуногистохимические маркеры для оценки барьер-ориентированных вмешательств при АД (пример панели) | Recommended histological and immunohistochemical marker panel for assessing barrier-oriented interventions in atopic dermatitis (an example panel)

Блок Domain	Гистология Histological features	ИГХ-маркеры (минимум) Minimum IHC marker panel	Интерпретация Interpretation
Барьер рогового слоя Stratum corneum barrier	Толщина, гипер-/паракератоз, спонгиоз, шелушение/трещины; сухость Thickness, hyperkeratosis, parakeratosis, spongiosis, scaling/cracking; dryness	FLG ± лорикрин FLG ± loricrin	Восстановление дифференцировки; нормализация оси FLG–NMF; улучшение барьерной функции и гидратации Restoration of epidermal differentiation; normalization of FLG–NMF axis; improvement of barrier function and hydration
Зернистый слой Granular layer barrier	Целостность, непрерывность/«мозаичность», отсутствие выраженного спонгиоза Integrity, continuity/ mosaic pattern, absence of pronounced spongiosis	CLDN1 ± белок плотных контактов zonula occludens 1, окклюдин CLDN1 ± ZO-1 (TJP1), occludin	Нормализация «внутреннего» эпидермального барьера, снижение парацеллюлярной проницаемости Normalization of the internal epidermal barrier and reduction of paracellular permeability
Воспаление Inflammation	Инфильтрат, сосудистая реакция Inflammatory infiltrate, vascular response	p-STAT6 или NF-κB p65 ± IL-4/IL-13 p-STAT6 or NF-κB p65 ± IL-4/IL-13	Активность Th2-сигналинга/ воспалительных каскадов Activity of Th2 signaling and inflammatory cascades
Окислительное повреждение и цитопротективный ответ Oxidative damage and cytoprotective response	Некробиоз кератиноцитов, вакуолизация, дегенерация коллагеновых волокон Keratinocyte necrobiosis, vacuolization, collagen fiber degeneration	4-HNE или 8-OHdG + Nrf2/HO-1 4-HNE or 8-OHdG + Nrf2/HO-1	Баланс между повреждением тканей и цитопротекторной защитой Balance between tissue damage and cytoprotective defense

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Bieber T.* Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):21–40. DOI: 10.1038/s41573-021-00266-6.
2. *Boguniewicz M.* Atopic dermatitis: best of guidelines and yardstick. *Allergy Asthma Proc.* 2025;46(1):19–25. DOI: 10.2500/aap.2025.46.240087.
3. *Kamata M, Tada Y.* Optimal use of Jak inhibitors and biologics for atopic dermatitis on the basis of current evidence. *JID Innov.* 2023;3(3):100195. DOI: 10.1016/j.xjidi.2023.100195.
4. *Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN et al.* Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: living systematic review and network meta-analysis update. *JAMA Dermatol.* 2024;160(9):936–44. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.2192.
5. *Gutermuth J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S.* Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol.* 2022;186(3):440–52. DOI: 10.1111/bjd.20832.
6. *Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S et al.* Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047–55. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.
7. *Langan SM, Irvine AD, Weidinger S.* Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
8. *Yoshida T, Beck LA, De Benedetto A.* Skin barrier defects in atopic dermatitis: from old idea to new opportunity. *Allergol Int.* 2022;71(1):3–13. DOI: 10.1016/j.alit.2021.11.006.
9. *Wu S, Pang Y, He Y, Zhang X, Peng L, Guo J et al.* A comprehensive review of natural products against atopic dermatitis: flavonoids, alkaloids, terpenes, glycosides and other compounds. *Biomed Pharmacother.* 2021;140:111741. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111741.
10. *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. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.07.016.
11. *Sakamoto K, Nagao K.* Mouse models for atopic dermatitis. *Curr Protoc.* 2023;3(3):e709. DOI: 10.1002/cpz1.709.
12. *Farhan M.* The promising role of polyphenols in skin disorders. *Molecules.* 2024;29(4):865. DOI: 10.3390/molecules29040865.
13. *Li D, Han Y, Zhou J, Chen J, Tey HL, Tan TTY.* Flavonoids in atopic dermatitis: mechanisms, delivery innovations, and translational strategies. *Front Pharmacol.* 2025;16:1631977. DOI: 10.3389/fphar.2025.1631977.
14. *Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY.* Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2867. DOI:10.3390/ijms21082867.
15. *Stefanovic N, Irvine AD.* Filaggrin and beyond: new insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(2):187–95. DOI: 10.1016/j.anai.2023.09.009.
16. *Upadhyay PR, Seminario-Vidal L, Abe B, Ghobadi C, Sims JT.* Cytokines and epidermal lipid abnormalities in atopic dermatitis: a systematic review. *Cells.* 2023;12(24):2793. DOI: 10.3390/cells12242793.
17. *Sakai T, Hatano Y.* Stratum corneum pH and ceramides: key regulators and biomarkers of skin barrier function in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2025;118(2):51–7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2025.04.001.
18. *Xia Y, Cao H, Zheng J, Chen L.* Claudin-1 mediated tight junction dysfunction as a contributor to atopic march. *Front Immunol.* 2022;13:927465. DOI: 10.3389/fimmu.2022.927465.
19. *Katsarou S, Makris M, Vakirlis E, Gregoriou S.* The role of tight junctions in atopic dermatitis: a systematic review. *J Clin Med.* 2023;12(4):1538. DOI: 10.3390/jcm12041538.
20. *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al.* Consensus-based European guidelines for the treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891.
21. *Tanei R, Hasegawa Y.* Immunological pathomechanisms of spongiotic dermatitis in skin lesions of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6682. DOI: 10.3390/ijms23126682.
22. *Guttmann-Yassky E, Kabashima K, Worm M, Luna PC, Hong HC, Chovatiya R et al.* Efficacy and safety of rocatinlimab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in ROCKET-IGNITE and ROCKET-HORIZON: two global, double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 clinical trials. *Lancet.* 2026;407(10523):53–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01865-3.
23. *Trier AM, Kim BS.* Insights into atopic dermatitis pathogenesis lead to newly approved systemic therapies. *Br J Dermatol.* 2023;188(6):698–708. DOI: 10.1093/bjd/ljac016.
24. *Luo J, Zhu Z, Zhai Y, Zeng J, Li L, Wang D et al.* The role of TSLP in atopic dermatitis: from pathogenetic molecule to therapeutic target. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:7697699. DOI: 10.1155/2023/7697699.
25. *De Simoni E, Candelora M, Belleggia S, Rizzetto G, Molinelli E, Capodaglio I et al.* Role of antioxidants supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a critical narrative review. *Front Nutr.* 2024;11:1393673. DOI: 10.3389/fnut.2024.1393673.
26. *Trier AM, Mack MR, Fredman A, Tamari M, Ver Heul AM, Zhao Y et al.* IL-33 signaling in sensory neurons promotes dry skin itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1473–80.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.09.014.
27. *Legat FJ.* Itch in atopic dermatitis – what is new? *Front Med (Lausanne).* 2021;8:644760. DOI: 10.3389/fmed.2021.644760.
28. *Zhang Z, Chang C, Xiao L, Su H, Lyu Y, Zhao J et al.* The neuro-immune axis in atopic dermatitis: from pathogenic mechanisms to targeted neuroimmunotherapy. *J Inflamm Res.* 2025;18:18079–113. DOI: 10.2147/JIR.S578036.
29. *Lacwik J, Kraik K, Laska J, Tota M, Sędek Ł, Gomulka K.* IL-31/33 axis in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(20):10162. DOI: 10.3390/ijms262010162.
30. *Elizalde-Jiménez IG, Ruiz-Hernández FG, Carmona-Cruz SA, Pastrana-Arellano E, Aquino-Andrade A, Romo-González C et al.*

- Global antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2024;160(11):1171–81. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.3360.
31. Kim HB, Alexander H, Um JY, Chung BY, Park CW, Flohr C *et al.* Skin microbiome dynamics in atopic dermatitis: understanding host-microbiome interactions. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2025;17(2):165–80. DOI: 10.4168/aaair.2025.17.2.165.
 32. Wang Z, Hülpiusch C, Traidl-Hoffmann C, Reiger M, Schlöter M. Understanding the role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: strain diversity, microevolution, and prophage influences. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1480257. DOI: 10.3389/fmed.2024.1480257.
 33. Okamoto H, Li S, Nakamura Y. The role of skin dysbiosis and quorum sensing in atopic dermatitis. *JID Innov.* 2025;5(4):100377. DOI: 10.1016/j.xjidi.2025.100377.
 34. Hou B, Shao H, Yuan D, Tham EH. Skin and gut microbiome in atopic dermatitis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Pediatr Allergy Immunol.* 2025;36(12):e70265. DOI: 10.1111/pai.70265.
 35. Ogawa T, Ishitsuka Y. The role of the KEAP1-NRF2 system in atopic dermatitis and psoriasis. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(7):1397. DOI: 10.3390/antiox11071397.
 36. Salman S, Paulet V, Hardonnière K, Kerdine-Römer S. The role of NRF2 transcription factor in inflammatory skin diseases. *Biofactors.* 2025;51(2):e70013. DOI: 10.1002/biof.70013.
 37. Luo Y, Hu J, Zhou Z, Zhang Y, Wu Y, Sun J. Oxidative stress products and managements in atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1538194. DOI: 10.3389/fmed.2025.1538194.
 38. Han SY, Im DS. Evodiamine alleviates 2,4-dinitro-1-chloro-benzene-induced atopic dermatitis-like symptoms in BALB/c mice. *Life (Basel).* 2024;14(4):494. DOI: 10.3390/life14040494.
 39. Ye S, Zhu L, Ruan T, Jia J, Mo X, Yan F *et al.* Comparative study of mouse models of atopic dermatitis. *Heliyon.* 2025;11(2):e41989. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e41989.
 40. Zheng R, Ren Y, Liu X, He C, Liu H, Wang Y *et al.* Exogenous drug-induced mouse models of atopic dermatitis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024;77:104–16. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.01.003.
 41. No H, Nam SH, Seo HW, Seo J, Park SH, Kim SB *et al.* Purple corn extract alleviates 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like phenotypes in BALB/c mice. *Anim Cells Syst (Seoul).* 2021;25(5):272–82. DOI: 10.1080/19768354.2021.1974938.
 42. Dorjsembe B, Nho CW, Choi Y, Kim JC. Extract from black soybean cultivar A63 extract ameliorates atopic dermatitis-like skin inflammation in an oxazolone-induced murine model. *Molecules.* 2022;27(9):2751. DOI: 10.3390/molecules27092751.
 43. Lv WJ, Huang JY, Li SP, Gong XP, Sun JB, Mao W *et al.* *Portulaca oleracea* L. extracts alleviate 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice. *Front Nutr.* 2022;9:986943. DOI: 10.3389/fnut.2022.986943.
 44. Guo X, He L, Sun J, Ye H, Yin C, Zhang W *et al.* Exploring the potential of anthocyanins for repairing photoaged skin: a comprehensive review. *Foods.* 2024;13(21):3506. DOI: 10.3390/foods13213506.
 45. Kim YE, Choi SW, Kim MK, Nguyen TL, Kim J. Therapeutic hydrogel patch to treat atopic dermatitis by regulating oxidative stress. *Nano Lett.* 2022;22(5):2038–47. DOI: 10.1021/acs.nanolett.1c04899.
 46. Tang KW, Hsu CY, Aljuffali IA, Alalaiwe A, Lai WN, Gu PY *et al.* Skin delivery of synthetic benzoyl pterostilbenes suppresses atopic dermatitis-like inflammation through the inhibition of keratinocyte and macrophage activation. *Biomed Pharmacother.* 2024;170:116073. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116073.
 47. Kumkum R, Aston-Mourney K, McNeill BA, Hernández D, Rivera LR. Bioavailability of anthocyanins: whole foods versus extracts. *Nutrients.* 2024;16(10):1403. DOI: 10.3390/nu16101403.
 48. Dzah CS, Sun Y, Fu Q. Prooxidant behaviour of dietary polyphenols: mechanism and major influencing factors. *Adv Red Res.* 2024;11:100099. DOI: 10.1016/j.arres.2024.100099.
 49. Kakkar V, Saini K, Singh KK. Challenges of current treatment and future prospects of nanoformulations for atopic dermatitis. *Pharmacol Rep.* 2023;75(5):1066–95. DOI: 10.1007/s43440-023-00510-3.
 50. Narad P, Gokhale K, Wairka S. Flavonoids-based delivery systems to treat atopic dermatitis. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2024;98:105909. DOI: 10.1016/j.jddst.2024.105909.
 51. Tsvetov N, Pasichnik E, Korovkina A, Gosteva A. Extraction of bioactive components from *Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop. with choline chloride and organic acids natural deep eutectic solvents. *Molecules.* 2022;27(13):4216. DOI: 10.3390/molecules27134216.
 52. Иренина О.И., Елисеева С.А. Изучение биохимического состава и лечебных свойств растения кипрей узколистный (иван-чай). *Ползуновский вестник.* 2021;2:44–54. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2021.02.006.
 53. Irinina OI, Eliseeva SA. The study of biochemical composition *Epilobium angustifolium* (fireweed). *Polzunovskiy Vestnik.* 2021;2:44–54 (In Russ.). DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2021.02.006.
 54. Nowak A, Zagórska-Dziok M, Perużyńska M, Cybulska K, Kucharska E, Ossowicz-Rupniewska P *et al.* Assessment of the anti-inflammatory, antibacterial and anti-aging properties and possible use on the skin of hydrogels containing *Epilobium angustifolium* L. extracts. *Front Pharmacol.* 2022;13:896706. DOI: 10.3389/fphar.2022.896706.
 55. Hryč B, Kljakić AC, Cetiz MV, Ak G, Zengin G, Senkardes I *et al.* Network pharmacology of *Epilobium angustifolium* metabolites in relation to *in vitro* analyses of its extracts. *Fitoterapia.* 2025;183:106552. DOI: 10.1016/j.fitote.2025.106552.
 56. Zawawi NA, Ahmad H, Madatheri R, Fadilah NIM, Maarof M, Fauzi MB. Flavonoids as natural anti-inflammatory agents in the atopic dermatitis treatment. *Pharmaceutics.* 2025;17(2):261. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020261.
 57. Song HK, Park SH, Kim HJ, Jang S, Choo BK, Kim HK *et al.* Inhibitory effect of *Sanguisorba hakusanensis* Makino ethanol extract on atopic dermatitis-like responses in NC/Nga mice and human keratinocytes. *Sci Rep.* 2023;13(1):14594. DOI: 10.1038/s41598-023-41676-3.
 58. Dreger M, Adamczak A, Foksowicz-Flaczyk J. Antibacterial and antimycotic activity of *Epilobium angustifolium* L. extracts: a re-

- view. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(10):1419. DOI: 10.3390/ph16101419.
58. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2020;18(7):e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410.
59. Бояринцев Д.И., Кузьминов И.В., Брытова К.В., Русакова О.А. Стандартизация сырья, полученного из надземных органов кипрея узколистного (*Chamaenerion angustifolium* L.). Химия растительного сырья. 2024;3:177–187. DOI: 10.14258/jcprm.20240312495.
- Boyarintsev DI, Kuzminov IV, Bryutova KV, Rusakova OA. Standardization of raw materials obtained from aerial organs of natural fire-broad (*Chamaenerion angustifolium* L.). Khimiya Rastitelnogo Syrja = Chemistry of Plant Raw Material. 2024;3:177–187 (In Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20240312495.

Информация об авторах

Даниил Иванович Петров – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета, врач-дерматовенеролог областного кожно-венерологического диспансера Тюмени.

Лариса Владимировна Вихарева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой топографической анатомии Тюменского государственного медицинского университета.

Сергей Львович Матусевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Тюменского государственного медицинского университета.

Author information

Daniil I. Petrov – Assistant, Department of Dermatology and Venereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University; Dermatologist and Venereologist, Tyumen Regional Dermatology and Venereology Outpatient Clinic.
<https://orcid.org/0000-0003-2705-1927>

Larisa V. Vikhareva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Topographic Anatomy, Tyumen State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>

Sergey L. Matusevich – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0005-1517-5764>

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).