



Шерматова М.М.¹, Торшина И.Е.², Магомедгаджиев Б.Г.¹, Расулов М.Т.¹,
Гаджимурадов М.Н.¹ ✉, Магомедова З.Ш.¹

¹ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

² Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Роль токсикантов во внутриутробной и постнатальной патологии кожи мышей и пациентов с врожденным дистрофическим буллезным эпидермолизом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Шерматова М.М., Торшина И.Е., Магомедова З.Ш.; сбор и обработка материала – Шерматова М.М., Гаджимурадов М.Н., Магомедгаджиев Б.Г., Расулов М.Т.; статистическая обработка, написание текста – Шерматова М.М.; редактирование – Торшина И.Е.

Спонсорство: научное исследование финансируется из средств ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Подана: 26.02.2026

Принята: 16.03.2026

Контакты: gabenu@mail.ru

Резюме

Введение. Внутриутробная патология плода имеет мультифакторную природу, при этом одним из факторов риска является антропогенное загрязнение среды обитания. Как правило, до 85% врожденных пороков развиваются на ранних этапах формирования плода. Их частота линейно возростала с уровнем нагрузки минеральных удобрений на пашню и выбросом поллютантов во вдыхаемый воздух.

Цель. Оценить изменения кожных покровов лабораторных животных и пациентов с врожденным дистрофическим буллезным эпидермолизом, обусловленные воздействием антропогенных факторов внутриутробно и на последующем жизненном этапе.

Материалы и методы. Исследовалось потомство белых мышей линии аутбредные SHK, подвергнутых воздействию антропогенных поллютантов. Изучен anamnesis vitae и anamnesis morbi 35 пациентов, страдающих врожденным дистрофическим буллезным эпидермолизом (ДВБЭ).

Результаты. Проведенное исследование продемонстрировало снижение рождаемости под воздействием агрохимикатов, рождение мышат с аплазией кожи, а также отставание в развитии (кахетичные). На территориях экологического стресса дети с ДВБЭ чаще рождаются с проявлением тяжелой врожденной кожной патологии (аплазия кожи, эрозивно-язвенные элементы), нежели в населенных пунктах, лишенных экологических проблем, – 92,31% и 44,4% соответственно ($p < 0,01$). Прослеживается прямая корреляция между тяжестью течения генодерматоза и окружающей экологией – ухудшение состояния последней ведет к росту ДВБЭ.

Выводы. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что смена благополучной экологии среды проживания на загрязненную для больных ДВБЭ имеет более выраженные клинические последствия, нежели постоянное пребывание в условиях напряженной экологии.

Ключевые слова: агрохимикаты, внутриутробное развитие, эксперимент, буллезный эпидермолиз, экология

Shermatova M.¹, Torshina I.², Magomedhajiye B.¹, Rasulov M.¹, Gadzhimuradov M.¹ ✉, Magomedova Z.¹

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

The Role of Toxicants in Intrauterine and Postnatal Skin Pathology in Mice and Patients with Congenital Dystrophic Epidermolysis Bullosa

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Shermatova M., Torshina I., Magomedova Z.; collection and processing of the material – Shermatova M., Gadzhimuradov M., Magomedhajiye B., Rasulov M.; statistical processing, writing of the text – Shermatova M.; editing – Torshina I.

Sponsorship: the scientific research is funded from the funds of the Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Submitted: 26.02.2026

Accepted: 16.03.2026

Contacts: gabenu@mail.ru

Abstract

Introduction. Intrauterine fetal pathology is multifactorial, with anthropogenic environmental pollution being one of the risk factors. Typically, up to 85% of congenital defects develop in the early stages of fetal development. Their incidence increased linearly with the level of mineral fertilizer application on arable land and pollutant emissions into the air we breathe.

Purpose. To evaluate changes in the skin of laboratory animals and patients with congenital dystrophic epidermolysis bullosa, caused by exposure to anthropogenic factors in utero and during the subsequent life cycle.

Materials and methods. The offspring of outbred SHK mice exposed to anthropogenic pollutants were studied. The life and death histories of 35 patients with congenital dystrophic epidermolysis bullosa (CDEB) were examined.

Results. The study demonstrated a decrease in fertility under the influence of agrochemicals, the birth of mice with aplasia of the skin, as well as developmental delays (cachectic). In areas of environmental stress, children with DVBE are born with severe congenital skin pathology (skin aplasia, erosive and ulcerative elements), rather than in settlements devoid of environmental problems – 92.31% and 44.4%, respectively ($p < 0.01$). There is a direct correlation between the severity of the course of genodermatosis and the surrounding environment – the deterioration of the latter leads to an increase in BEBS.

Conclusion. Our results allow us to conclude that the change from a safe ecological living environment to a polluted one for patients with DVBE has more pronounced clinical consequences than permanent residence in a stressed environment.

Keywords: agrochemicals, intrauterine development, experiment, epidermolysis bullosa, ecology

■ ВВЕДЕНИЕ

Внутриутробная патология плода поликаузально обусловлена, и одним из факторов риска является антропогенное загрязнение среды обитания ксенобиотиками, которые выступают в качестве источников экологического риска и вызывают рост частоты врожденных аномалий [1–3]. Наиболее распространенным является химическое загрязнение почвы, воды и атмосферного воздуха поллютантами, которое нарушает процесс эмбриогенеза. Так, установлена прямая корреляция между частотой врожденных пороков в регионе и уровнем диоксида азота и оксида углерода в атмосфере [4, 5]. Учесть все эндо- и экзогенные факторы, провоцирующие патологию неонатального периода, не представляется возможным [6]. К причинам экологозависимых заболеваний относят антропогенное загрязнение среды, ксенобиотики, воздействие вредных профессиональных агентов на родителей зародыша в период его развития и до зачатия [7]. Проживающие в таких условиях испытывают хроническое низкодозовое воздействие химических соединений, которые вызывают эмбриотоксический и общетоксический эффект [8]. Однако в каждом регионе эти раздражители имеют особенности, формирующие структуру, характер, распространенность и уровень патологии плода, которые требуют детального изучения [9].

Формирование врожденных пороков зависит от характера (химической структуры) воздействия внешних агентов на эмбрион. Так, избыточное содержание пестицидов в продуктах часто вызывает внутриутробно отклонение в виде расщепления твердого неба, а тяжелых металлов – развитие нарушений нервной и пищеварительной систем. Как правило, до 85% врожденных пороков развиваются на ранних этапах формирования плода [7]. Их частота линейно возростала с уровнем нагрузки минеральных удобрений на пашню и выбросом поллютантов во вдыхаемый воздух [10]. Удельный вес врожденных пороков кожи и подкожной клетчатки составляет 1,5% в структуре эмбриональной аномалии развития Курской области [7], зафиксирована их корреляция с концентрацией оксида углерода ($r=0,440$) и аммиака ($r=0,466$).

Установлено, что перфторальные химические соединения окружающей среды на раннем пренатальном этапе ингибируют целиогенез и трансдукцию сигнальных путей эмбриона, что дебютирует врожденными кожными аномалиями у новорожденных [11].

Микробиом кожи в послеродовую фазу жизни и весь онтогенез испытывает эндо- и экзогенное воздействие. Кожа является основным органом, перманентно взаимодействующим с внешней средой [3]. Изменение (загрязнение) среды обитания вызывает дебют и рецидивы дерматозов, так как снижается способность дермы к поддержанию гомеостаза, нарушаются регуляторные и регенеративные механизмы в ней [12, 13]. Твердые частицы загрязненного воздуха активируют секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-8) и способствуют деградации коллагена кожи [14]. Генетическая предрасположенность (внутриутробные мутации) на фоне агрессивного токсического воздействия агентов окружающей среды обуславливает реакцию окислительного стресса кожи, нарушается структурная целостность и барьерная функция кожи, активизируются воспалительные реакции и усугубляются патологические процессы дермы [3, 13]. Для каждого химического раздражителя необходимо определить группу риска [14].

Зарубежные исследователи Arriaza B. et al. (2018) представили данные об адаптации человека к токсичным элементам. Так, современное население Анд демонстрирует толерантность к большим дозам мышьяка, которым перегружены реки (естественное загрязнение) пустыни Атакама [15]. Все теории приспособления макроорганизма относятся и к явлению экоадаптации, которая включает механизм активации генетически обусловленного «естественного» исцеления. Различная чувствительность особи к средовым агентам объясняется ее сформированным индивидуальным генетическим полиморфизмом. Результатом такого экогенетического взаимодействия может быть как адаптация, так и патологическое состояние. Чаше экопатология носит неспецифический характер, а нозология обусловлена степенью адаптации макроорганизма к экологическому стрессу. Содействуют элиминации загрязнителей и процессу адаптации к условиям экстресса санаторно-курортные факторы [16].

Кожа является первой линией иммунной защиты, и ее взаимодействие с агрессивными соединениями окружающей среды приводит к дебюту некоторых кожных заболеваний: псориаза, акне, атопического дерматита [17]. В ситуации антропогенного загрязнения требуется комплексный подход в их предупреждении: стратегия экологической профилактики, поведенческая профилактика, раннее выявление и устранение вредных стимулов, лечение заболевания на раннем этапе [13]. Последнее требует своевременной верификации патологического состояния и высокой квалификации специалиста первичного звена. Сложнее задача с больными врожденным дистрофическим буллезным эпидермолизом, так как защитная функция кожи у них существенно нарушена [18]. Клиническая изменчивость фенотипа при этом заболевании часто не коррелирует с генотипом, и определенную роль в этом играют параметры загрязнения окружающей среды [19]. Дистрофическая форма буллезного эпидермолиза (ДВБЭ) проявляется образованием пузырных элементов, вызванных трением, физической и экологической травмой. Для этого заболевания свойственно рубцевание по всему телу, дистрофия и выпадение ногтей [20]. В эксперименте на лабораторных мышах установлено, что цитокины являются генетическими модификаторами у животных и человека, страдающего врожденным буллезным эпидермолизом (ББЭ). Именно условия окружающей среды влияют на провоспалительные цитокины кожи, которые определяют высокую внутрисемейную генетическую изменчивость локусов генов при ББЭ, что отражается на клинических проявлениях этого генодерматоза [21].

Важным является определение региональных особенностей загрязнения среды проживания, ее влияние на формирование врожденных пороков развития (ВПР) кожи и течение хронических дерматозов, что позволит адаптировать к ним профилактические мероприятия. Для решения этой задачи проведен эксперимент с животными и установлено наблюдение за пациентами с ДВБЭ, «хрупкая» кожа которых имеет низкую устойчивость к экзогенным раздражителям.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения кожных покровов лабораторных животных и пациентов с врожденным дистрофическим буллезным эпидермолизом, обусловленные воздействием антропогенных факторов внутриутробно и на последующем жизненном этапе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Экспериментальные модели.

Исследовалось потомство белых мышей линии аутбредные SHK, подвергнутых воздействию антропогенных поллютантов:

- пестицид «Демитан» – группа белых мышей, получающих его, именуется в эксперименте «Демитан»;
- фунгицид «Титул-390» – сообщество мышей называют «Титул»;
- минеральное удобрение «Аммиачная селитра» – группа «АС»;
- воздействие электромагнитного излучения мобильного телефона – группа «ЭМИ»;
- комплексная затравка: одновременное воздействие вышеуказанным пестицидом, фунгицидом, минеральным удобрением и электромагнитным излучением – группа «КмЗт»;
- контрольная группа – группа «КрГр».

В каждой группе было 14 грызунов: 10 самок и 4 самца.

Продолжительность хронического воздействия, согласно патенту № 2732873С1, составила 6 месяцев, а ежедневная доза затравки 1/50 от LD50 [22]. Агрохимикаты добавляли в питьевую воду. Воздействие электромагнитным излучением мобильного телефона (ЭМИ) проводилось 7 часов 21 минуту в день. Расчет проводили исходя из рекомендации Котерова А.Н. и соавт. (2018), где указано, что 9,1 дня жизни мыши соответствует 39 дням жизни человека [23], т. е. за 1 день мышь должна получить воздействие ЭМИ, соответствующее 7 часам 21 минуте. Беременные самки весь период внутриутробного развития приплода подвергались воздействию вышеуказанных затравок и ЭМИ. Потомство первых двух месяцев хронического эксперимента (П1) наблюдалось 1,5 месяца и подверглось клиническому осмотру и дерматоскопическому обследованию. По достижении возраста 1,5 месяца проводилось патогистологическое исследование биоптата кожи области спинки.

Патогистологическое исследование. По достижении 1,5-месячного возраста у приплода всех изучаемых групп взяты биоптаты кожи из области спинки. Материал для фиксации помещали в 10% рН-нейтральный раствор формалина, далее образцы тканей проходили полную гистологическую обработку и заливались в парафин. Из парафиновых блоков на санном микротоме готовили срезы, которые монтировали на предметные стекла и красили гематоксилином и эозином с последующим гистологическим исследованием.

При статистической обработке определяли коэффициент рождаемости (интенсивный показатель) по формуле:

$K = \text{количество приплода} / \text{численность особей},$

где K – интенсивный показатель.

Ошибку показателя вычисляли по формуле:

$$m_k = \sqrt{\frac{K}{n}},$$

где m_k – средняя ошибка,

K – коэффициент или показатель в %,

n – численность особей.

Затем вычисляли доверительный критерий Стьюдента (t) по формуле:

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где p – интенсивный показатель (K).

Для частот определяли 95% доверительные интервалы (ДИ 95%) через угловое преобразование показателей по Фишеру. Значимость различия оценивали по пересечению ДИ 95% и двустороннему варианту точного критерия Фишера [29].

Статистическая часть работы осуществлялась в программе MS Excel.

2. Пациенты, страдающие врожденным дистрофическим буллезным эпидермолизом.

Изучен anamnesis vitae и anamnesis morbi 35 пациентов, страдающих ДВБЭ. Это весь республиканский контингент с этой формой ВБЭ: 30 человек с тяжелым рецессивным, один со среднетяжелым рецессивным и четверо со среднетяжелым доминантным. Состояние пациента и его кожных покровов оценивали по 11 параметрам Бирмингемского индекса тяжести врожденного дистрофического буллезного эпидермолиза [24].

Экологию населенного пункта и района проживания/выезда пациента с ДВБЭ определяли в соответствии с докладами управления Роспотребнадзора по Республике Дагестан, Минприроды Республики Дагестан и России, а также по экологическому паспорту городов и районов Республики Дагестан [25–28].

Молекулярно-генетические исследования. Лабораторное исследование по полноэкзомному секвенированию ДНК 15 пациентов с тяжелым рецессивным ДВБЭ проведены в 3 лабораториях г. Москвы: лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики при Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей Минздрава России, при центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико», а также в медицинском центре «Геоаналитика». У одного пациента диагноз подтвержден с помощью иммунофлюоресцентного антигенного картирования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами изучен приплод первых 2 месяцев эксперимента (табл. 1). Во всех 6 исследуемых группах зафиксированы новорожденные мышата.

Как следует из табл. 1, затравки повлияли на способность белых мышей производить потомство. Если в контрольной группе было 54 новорожденных, то в группе «Титул» – 7 ($p < 0,0001$), и это единственный помет в ней, в группе «Демитан» – 18 мышат ($p < 0,001$). Различия статистически значимы. В последней группе 2 беременные самки умерли на последних сроках беременности в судорогах и со значительным отеком тела. У них был затруднен процесс родоразрешения. В то же время в одном из жизнеспособных пометов этой клетки было 10 мышат, у которых отсутствуют патологические изменения на коже: цвет кожи подошвы розово-красный, на туловище выражен кожный рисунок. Однако часть приплода, рожденного в этой группе, в конце второго месяца имела ВПР кожи: у 2 мертворожденных мышат в области шеи отсутствовал кожный покров (аплазия кожи), 2 родились недоразвитые в позе эмбриона (рис. 1) и 4 живые без видимой кожной патологии (умерли через 2 суток).

Таблица 1
Клинико-морфологические характеристики приплода мышей, с внутриутробного периода подвергнутых воздействию антропогенных факторов
Table 1
Clinical and morphological characteristics of the offspring of mice exposed to anthropogenic factors from the prenatal period

Группа	p*	Родилось, абсолютное число / K**	Поколение первых 2 месяцев (П1)	
			Клиническая картина приплода	Патогистологическая картина биоптата кожи
КрГр	–	54/3,86**	Активны, без видимой патологии	Без патологии
АС	<0,05	33/2,36**	Активность снижена, 2 кахетичных в приплоде	Дискератоз, в дерме отек, инфильтрат, рельеф дермальных сосочков сглажен, отек гиподермы
«Демитан»	<0,001	18/1,29**	Активность снижена, 2 – с аплазией кожи, 2 – рождены на стадии эмбриона	Рельеф дермальных сосочков сглажен, отек гиподермы
«Титул»	<0,0001	7/0,5**	Активны, без видимой патологии	Рельеф дермальных сосочков сглажен, отек гиподермы
КмЗт	<0,001	23/1,64**	Активны, 1 кахетичный в приплоде	Гипертрофия стержней волос дермы с эктазией фолликулов
ЭМИ	>0,05	50/3,57**	Активны, без видимых патологий	Дерма отечна

Примечания: p* – сравнение с контрольной группой; K** – коэффициент рождаемости за 2 месяца на 1 мышь.

Аплазия кожи нами наблюдалась у пациентов с рецессивным ДВБЭ – внутриутробное их вынашивание, как правило, проходило на экологически неблагополучных территориях (рис. 2).

Как следует из табл. 1, в группе АС родилось 33 мышонка (K=2,36) с невысокой активностью и вялыми движениями. Различия с контрольной группой (K=3,86) статистически значимы (p<0,05). Среди них двое отставали в развитии и умерли на 1-м месяце жизни. В клетке, где мыши получают комплексную затравку, родилось 23 детеныша, и из них один впоследствии в 1,5-месячном возрасте в 3 раза отставал в размерах и весе от собратьев.

Электромагнитное излучение практически не оказало влияния на способность к размножению в этой совокупности грызунов (потомство из 50 особей), которая сопоставима с контрольной группой (p>0,05) (табл. 1).

По прошествии 1,5 месяца изучена патоморфологическая картина кожи грызунов в каждой группе, а на рис. 3 представлен морфологический срез кожи контрольной группы. В гистологическом препарате кожи контрольной группы различают три слоя: эпидермис, дерму и гиподерму. Сосудистое русло развито с неравномерным кровенаполнением сосудов гиподермы.

Морфологическая картина биоптата мышей группы ЭМИ демонстрирует сходство с контрольным препаратом, но рельеф эпидермиса и дермы слабо выражен, а также дерма умеренно отечна с мелким фокусом нейтрофилов и макрофагов (табл. 1).

В группах «Титул» и «Демитан» в биопсийном материале кожи зафиксирован эпидермис равномерной толщины, рельеф эпидермальных тяжей и дермальных сосочков сглажен, а гиподерма умеренно отечная. В группах АС и КмЗт просматривается еще и дисгиперкератоз на ограниченных участках, а в дерме – мелкоочаговый лейкоцитарно-макрофагальный инфильтрат (рис. 4).



Рис. 1. Группа «Демитан». Два новорожденных мышонка с идентичной аплазией кожи в области шеи (внизу рисунка) и двое недоразвитых в позе эмбриона (вверху рисунка)
Fig. 1. The Demitan group. Two newborn mice with identical aplasia of the skin in the neck area (bottom of the picture) and two underdeveloped in the fetal position (top of the picture)



Рис. 2. Девочка в возрасте 6 месяцев с диагнозом «рецессивный дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз. Врожденная аплазия кожи медиальной поверхности правой стопы»
Fig. 2. A 6-month-old girl diagnosed with recessive dystrophic congenital epidermolysis bullosa. Congenital aplasia of the skin of the medial surface of the right foot

У мыши из когорты КмЗт в дерме видна гипертрофия волосяных стержней с эктазией фолликулов. Анализ морфологической картины препаратов кожи всех групп белых мышей, подверженных воздействию антропогенных факторов, демонстрирует патогистологические изменения (табл. 1).

У пациентов с тяжелым рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом диагноз подтвержден в результате биоинформатического анализа данных секвенирования ДНК. Выявлены патогенные варианты изменения ДНК в гене COL7A1 (с.8245G>A, с.8002G>C, с.3577delG, g.48604152C>T, chr3:g.48623654del, g.48621756dup, g.48605051C>G, g.48623653del, с.1054_1060delGGTGCCA), которые приводят к развитию доминантных и рецессивных форм ДВБЭ. Дифференциальная диагностика между доминантной и рецессивной формами ДВБЭ проводилась на основании клинической картины и анамнеза.

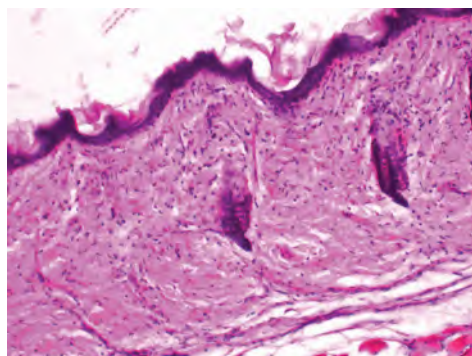


Рис. 3. Контрольная группа. Кожа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Эпидермис неравномерной толщины представлен 1–3 слоями плоского эпителия, располагающегося на базальной мембране. Дерма состоит из коллагеновых и эластических волокон, расположенных петлеобразно и в основном параллельно поверхности кожи. Количество волосных фолликулов различно в разных участках дермы. В дерме преобладают фибробласты и тучные клетки
Fig. 3. The control group. Skin. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 100$. The epidermis of uneven thickness is represented by 1–3 layers of squamous epithelium located on the basement membrane. The dermis consists of collagen and elastic fibers arranged in a loop and mostly parallel to the skin surface. The number of hair follicles varies in different areas of the dermis. Fibroblasts and mast cells predominate in the dermis

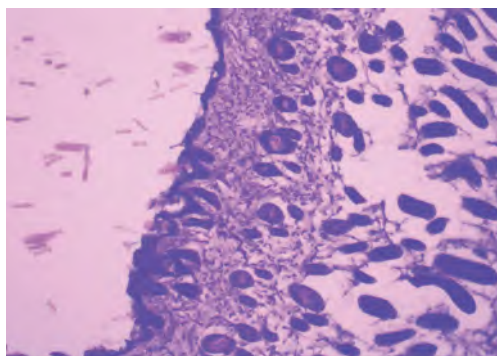


Рис. 4. Группа АС. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Поверхность кожи множественно мелкососочкового вида с участками дискератоза, местами сглаженным рельефом эпидермиса и дермальных сосочков, умеренной мелкоочаговой лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией
Fig. 4. The ACE group. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 100$. The surface of the skin is of a numerous small-scale appearance with areas of dyskeratosis, in places, smooth relief of the epidermis and dermal papillae, moderate small-focal leukocyte-macrophage infiltration

У пациентов с ДВБЭ мы изучали состояние кожных покровов в период новорожденности (табл. 2).

Как видно из табл. 2, антенатальный период в условиях благополучной экологической обстановки протекал у 9 пациентов, а 26 испытывали негативное влияние антропогенных факторов. У последних высока частота врожденного нарушенного эмбриогенеза кожи – аплазии (34,62% [ДИ 95%: 17,9–53,6%]) с последующим формированием рубцовых дефектов. Эрозивно-язвенные элементы манифестировали у более чем половины новорожденных этой группы – 15 (57,69% [ДИ 95%: 38,6–75,7%]) человек, которые в совокупности с аплазией составляют 92,31% [ДИ 95%: 79,2–99,2%]. Вышеуказанная патология зафиксирована у 4 (44,4% [ДИ 95%: 15,4–75,8%]) пациентов из группы сравнения, различия между когортами пациентов статистически значимы ($p < 0,01$). Совершенно иная ситуация складывается при анализе новорожденных, у которых не отмечалось манифестных проявлений наследственного дерматоза на кожных покровах. В группе пациентов, внутриутробное развитие которых происходило в условиях санитарно-эпидемиологического благополучия, удельный вес

Таблица 2

Клинические проявления в натальную фазу развития ребенка с генетической мутацией ДВБЭ в зависимости от экологии окружающей среды в антенатальный период (абс. ч. / % [ДИ 95%: нижн. ДГ – верхн. ДГ])

Table 2

Clinical manifestations in the natal phase of development of a child with a genetic mutation of DVBE, depending on the ecology of the environment in the antenatal period (abs. h. / % [95% CI: low – upper DH])

Состояние кожных покровов		Экология в период внутриутробного развития				p
		Неблагополучная экология, n=26		Благополучная экология, n=9		
Без кожной патологии		2/7,7% [ДИ 95%: 0,8–20,8%]		5/55,6% [ДИ 95%: 24,2–84,6%]		<0,01
Манифестные проявления	Пузыри, эрозии, язвы	24/92,3% [ДИ 95%: 79,2–99,2%]	15/57,69% [ДИ 95%: 38,6–75,7%]	4/44,4% [ДИ 95%: 15,4–75,8%]	3/33,33% [ДИ 95%: 8,1–65,4%]	<0,01
	Аплазия		9/34,62% [ДИ 95%: 17,9–53,6%]		1/11,11% [ДИ 95%: 0–38,2%]	
Отягощенный анамнез	Унаследованный ВБЭ	6/23,08% [ДИ 95%: 9,2–40,8%]		4/44,4% [ДИ 95%: 15,4–75,8%]		>0,05
	Мутация в гене	COL7A1		COL7A1		
Неотягощенный анамнез	Возможно, мутация de novo	20/76,92% [ДИ 95%: 59,2–90,8%]		5/55,6% [ДИ 95%: 24,2–84,6%]		>0,05
	Мутация в гене / Дополнительные мутации	COL7A1 / KRT5, LAMC2		COL7A1		

таких пациентов составляет 55,6% [ДИ 95%: 24,2–84,6%], что статистически значимо превышает подобный показатель в другой группе, антенатальный период которой проходил в зоне экологического стресса, – 7,7% [ДИ 95%: 0,8–20,8%] ($p < 0,01$).

По данным табл. 2, у 20 (76,92% [ДИ 95%: 59,2–90,8%]) пациентов из зоны экологического прессинга среди близких родственников ранее не зафиксировано случаев буллезного эпидермолиза, а из 9 пациентов, проживающих на территориях экоморфорта, неотягощенный анамнез наблюдался в 5 (55,6% [ДИ 95%: 24,2–84,6%]) случаях. Мы констатируем в первой когорте (неблагополучная среда) более высокую возможность развития мутации в гене COL7A1 de novo, нежели во второй, но диапазоны значений ДИ 95% пересекаются. У 2 пациентов из неблагополучных районов методом ДНК-исследования установлены также дополнительные мутации: патогенная делеция с.1054C>T в гене KRT5 у одного из них и вероятно патогенная с.599C>A в гене LAMC2 у второго. Нуклеотидные замены в экзонах COL7A1, а также последние две можно интерпретировать как результат воздействия антропогенных факторов на этапе внутриутробного формирования плода.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что угроза генетических мутаций, соответствующих определенным клиническим формам ДВБЭ, возрастает пропорционально повышению уровня антропогенного загрязнения окружающей среды, в которой происходит антенатальное формирование плода.

Мы также исследовали влияние экологии среды проживания на тяжесть течения ДВБЭ у 6 пар близких родственников (табл. 3).

Таблица 3
Сравнительное течение ДВБЭ у близких родственников под влиянием экологии среды проживания в различные периоды жизненного цикла
Table 3
Comparative course of DVBE in close relatives under the influence of the ecology of the living environment in different periods of the life cycle

Развернутый диагноз буллезного эпидермолиза / ген, мутация	Родственные связи, возраст	Экология региона на период внутриутробного развития	Проявление ВБЭ в период новорожденности	Экология региона проживания	BEBS
1. Среднетяжелый доминантный дистрофический / ДНК-исследование не проведено	Мать, 53 года	Неблагополучная	Без проявлений, на 8-м месяце появился пузырь	Неблагополучная	10,75
	Дочь, 29 лет	Неблагополучная	Без проявлений, к 1-му году появился пузырь	В 18 лет вышла замуж в район с благополучной экологией	5,75
2. Тяжелый рецессивный дистрофический / COL7A1, с.3577d (гомозигота) – ВПМ ¹	Сестра, 12 лет	Благополучная (село Хаджал-Махи)	1 пузырь на пятке	Стала неблагополучной после массового появления теплиц	68,0
	Сестра, 9 лет	Благополучная (село Хаджал-Махи)	1 пузырь на пятке		76,0
3. Тяжелый рецессивный дистрофический / COL7A1, с.3577d (гомозигота) – ВПМ ¹	Двоюродный брат, 13 лет	Неблагополучная	Пузырь на губах, шее и животе	Неблагополучная	52,5
	Двоюродный брат, 6,5 года	Благополучная	Аплазия кожи на правой пятке	Благополучная	43,0
4. Тяжелый рецессивный дистрофический / COL7A1, с.4172d (гомозигота) – ПМ ²	Двоюродная сестра, 15 лет	Благополучная	Пузырь на губе	Благополучная	46,0
	Двоюродная сестра, 17 лет	Неблагополучная	Аплазия всей правой голени	Неблагополучная	85,0
5. Тяжелый рецессивный дистрофический / COL7A1, с.3577d (гомозигота) – ВПМ ¹	Сестра, 30 лет	Благополучная (Кыргызстан, проживание до 4-летнего возраста)	Пузыри на коже	Неблагополучная	68,0
	Сестра, 16 лет	Неблагополучная	Пузыри на коже	Неблагополучная	58,0
6. Тяжелый рецессивный дистрофический / COL7A1, с.8002G>C (гомозигота) – ВВГПМ ³	Сестра, 11 лет	Неблагополучная (г. Махачкала)	Аплазия голени и 2 пальцев стопы	Неблагополучная (г. Каспийск)	65,0
	Брат, 6 лет	Неблагополучная (г. Каспийск)	Пузыри на коже грудной области		36,5

Примечания: ¹ ВПМ – вероятно патогенная мутация; ² ПМ – патогенная мутация; ³ ВВГПМ – высоко вероятно патогенная мутация.

Родственники, страдающие ВБЭ, имеют идентичную генетическую мутацию, ассоциированную с этим генодерматозом, которая передается по наследству, а степень пенетрации генной мутации, форма манифестации заболевания, его осложнения

и сопутствующая патология обусловлены множеством факторов. Среди последних велика роль химических, токсических и физических агентов окружающей среды.

Как видно из табл. 3, мать и дочь, страдающие доминантной формой ДВБЭ (№ 1 в табл. 3), в пренатальный период испытали воздействие идентичных агрессивных агентов окружающей среды. Обе в первые дни жизни имели свободные от высыпаний кожные покровы. В последующем с 18-летнего возраста дочь проживала в дружных, экологически благоприятных условиях, и ее BEBS в 2 раза ниже, чем у матери, которая сохранила место проживания, – 5,75 и 10,75 соответственно.

В случае 2 кузин с рецессивным ДВБЭ и гомозиготной патогенной делецией с.4172d (ген COL7A1) (№ 4 в табл. 3) наблюдаются существенные различия в тяжести течения заболевания, обусловленные разнообразием окружающей среды. У девушки, проживающей в условиях декомпенсированной экосистемы, в первые дни жизни зафиксирована обширная аплазия голени, а к 17 годам высокий Бирмингемский индекс – 85,0. У ее кузины из региона со стабильно благополучной экологией с рождения заболевание проявило себя лишь единичным пузырем на губе, а к 15-му году жизни BEBS составлял 46,0 балла. Мы пришли к выводу, что экология окружающей среды определяет тяжесть манифестации ДВБЭ с первых дней и в последующий жизненный период.

Если в условиях благополучной экологии и отмечался случай манифестации ВБЭ (наиболее распространенная в регионе нуклеотидная замена с.3577d в гене COL7A1) с аплазией кожи области пятки в период новорожденности у одного из кузенов (№ 3 из табл. 3), то последующее развитие генодерматоза протекало в легкой форме, а тяжесть BEBS к 7-летнему возрасту составляла 43,0. Этот показатель на 9,5 пункта ниже, чем у 13-летнего родственника из зоны экологического пресинга. У последнего в первые дни жизни если и были более легкие проявления ДВБЭ в виде пузырей, в отличие от его родственника (локальная аплазия наружных покровов правой пятки), то они носили распространенный диссеминированный характер (на губе, шее, животе), обусловленный прежде всего токсическими свойствами среды проживания.

Анализ *anamnesis vitae* и *morbi* родных брата и сестры (№ 6 в табл. 3) показал, что внутриутробное формирование плода (сестра) с высоко вероятно патогенной гомозиготной мутацией с.8002G>C (ген COL7A1) в условиях крупного города, экология которого загрязняется выбросами промышленных предприятий, большого потока автотранспорта и мусорными отходами, отражается не только на клинике в период новорожденности (обширная аплазия голени и 2 пальцев стопы), но и на прогрессировании заболевания в последующие годы. К 11 годам BEBS составил 68,0 балла, несмотря на переезд в город-спутник с меньшей антропогенной нагрузкой. У брата BEBS в 1,78 раза ниже – 36,5. Оба проживали в идентичных условиях неблагоприятной экологии окружающей среды города-спутника столицы республики (г. Каспийск), но антенатальный период сестры, как указано выше, протекал в условиях более выраженного антропогенного загрязнения среды проживания (г. Махачкала).

Резко негативно сказывается на состоянии пациента с ДВБЭ смена благоприятной экологии на неблагоприятную среду проживания. Так, одна из сестер с характерной для популяции ДВБЭ Республики Дагестан делецией с.3577d в гене COL7A1 (№ 5 в табл. 3) родилась и до 4 лет жила в условиях чистой экосистемы. Затем переехала

в регион с высокой антропогенной нагрузкой, где впоследствии родилась ее младшая сестра. На момент обследования (возраст пациенток 16 и 30 лет) BEBS у младшей сестры был на 10,0 балла ниже – 58,0 и 68,0 соответственно.

Подобную закономерность наблюдали у 2 сиблингов женского пола с нуклеотидным вариантом с.3577d в экзоне 27 гена COL7A1 (№ 2 в табл. 3), которые родились и проживали в благополучных экологических условиях, а в последние 3 года в их селе обустроены обширные тепличные хозяйства, и, как следствие, состояние кожных покровов обоих сиблингов ухудшилось, а тяжесть заболевания прогрессировала и составила 68,0 и 76,0 балла BEBS соответственно.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Антропогенные факторы оказывают негативное влияние на развитие организма человека внутриутробно и внеутробно. Особенно это опасно для пациентов с низким порогом чувствительности к экзо- и эндогенным раздражителям. К такой категории относятся пациенты с генодерматозами: ихтиозом, кератодермией, ВБЭ. В Республике Дагестан самая крупная популяция ВБЭ, и эта группа пациентов нуждается в постоянной симптоматической терапии, а «хрупкая» кожа и слизистые требуют оградить их от воздействия раздражающих агентов. Воздействие токсикантов на кожные покровы изучено на лабораторных мышах. Проведенное исследование продемонстрировало снижение рождаемости под воздействием агрохимикатов. По сравнению с контрольной группой в клетках «Титул» и «Демитан» этот показатель в 7,76 и 3,0 раза ниже соответственно. В последней группе рождены мышата с аплазией кожи и незавершенным эмбриогенезом. В условиях экологического стресса страдает динамика развития в постнатальный период: в группах АС и КмЗт наблюдались кахетичные мышата. Однако подавляющее большинство новорожденных не имели клинически выраженной патологии, но в гистологических препаратах каждой когорты зафиксированы патоморфологические изменения, что является реакцией кожных покровов на воздействие физико-химических агентов.

Статистически чаще на территориях экологического стресса дети с ДВБЭ рождаются с проявлением тяжелой врожденной кожной патологии (аплазия кожи, эрозивно-язвенные элементы), нежели в населенных пунктах, лишенных экологических проблем, – 92,31% и 44,4% соответственно ($p < 0,01$). Обратная пропорциональность наблюдается у новорожденных, страдающих ДВБЭ: чем ниже антропогенное загрязнение среды проживания, тем выше удельный вес новорожденных без кожной патологии либо с легкими пятнистыми проявлениями – 55,6%, что статистически значимо выше показателей в группе, проживающей в экологически неблагоприятном населенном пункте, – 7,7% ($p < 0,01$).

На форму пенетрации идентичной генетической мутации у родственников также существенно влияет среда проживания, что наблюдалось на 6 парах пациентов, каждую из которых объединяют узы родства. У них прослеживается прямая корреляция между тяжестью течения генодерматоза и окружающей экологией – ухудшение состояния последней ведет к росту BEBS. Даже более тяжелые проявления ДВБЭ у одного из двоюродных братьев в постнатальный период (аплазия кожи, у родственника были пузыри в первые дни жизни) в последующем при стабильно благополучной экологии уменьшились, и заболевание протекало в более легкой форме (43,0 балла BEBS), нежели у кузена (52,5 балла BEBS), проживающего на территории,

испытывающей повышенную антропогенную нагрузку. При проявлении ДВБЭ в период новорожденности у пациентов с аплазией наружных покровов территория экологического стресса способствует прогрессированию площади поражения кожи и осложнений до уровня Бирмингемского индекса в 85,0 балла. Такая клиническая картина существенно диссоциирует с BEBS кузины в 46,0 балла, проживающей в условиях благополучной экологии.

В то же время в исследовании установлено, что смена благополучной для жизни территории на неблагополучную переносится пациентом с ДВБЭ тяжелее, нежели постоянное, с периода внутриутробного развития, проживание в условиях экологического стресса, и BEBS при этом также существенно разнится у сиблингов, например с разницей в 10 пунктов (68,0 и 58,0).

Загрязнение выхлопными газами, промышленными отходами, пылевыми частицами в столице республики (г. Махачкала) превышает показатели в городе-спутнике (г. Каспийск). И если пациент с ДВБЭ (мутация с.8002G>C в экзоне 108 гена COL7A1) неонатальный период и первые 4 года жизни проживал в городе Махачкале, а затем переехал в город Каспийск, то заболевание продолжает прогрессировать под воздействием более низких концентраций токсико-химических агентов города-спутника, а BEBS достигает у пациента высоких цифр в 65,0 балла. Его сиблинг, весь жизненный цикл которого пришелся на г. Каспийск, имел показатель Бирмингемского индекса в 1,8 раза ниже.

Все варианты патогенных мутаций при рецессивном ДВБЭ выявлены в гене COL7A1 (у 2 пациентов обнаружены дополнительные делеции в генах KRT5, LAMC2), которые вызвали нарушение синтеза полнофункционального белка. Вышеуказанные мутации могут быть обусловлены антропогенными агентами, под их влиянием формировать фенотип пациента.

■ ВЫВОДЫ

1. Воздействие агропромышленных химических препаратов в период внутриутробного развития эмбриона мыши повышает риск генетических мутаций. Подобная корреляция наблюдается у пациентов с ДВБЭ, антенатальный период которых проходил в условиях неблагополучной экологии. Прессинг неблагоприятных экофакторов на этом этапе может способствовать развитию у пациентов патогенной делеции в гене COL7A1 (*de novo*), а также эпигенетических мутаций.
2. Если внутриутробное формирование пациента с ДВБЭ (фенотип обусловлен мутацией в гене COL7A1) происходило в условиях экологического равновесия, то на неблагополучную экологическую среду его макроорганизм реагирует более высоким BEBS, нежели сиблинг с подобным патогенным нуклеотидным вариантом генетической мутации, который весь жизненный цикл провел в условиях экостресса. Таким образом, смена благополучной экологии среды проживания на загрязненную для пациентов с ДВБЭ имеет более выраженные клинические последствия, нежели постоянное пребывание в условиях напряженной экологии.
3. При проживании сиблингов с идентичной делецией в гене COL7A1 в условиях аналогично благополучной окружающей среды более тяжелое течение ДВБЭ развивается у того из них, антенатальный период которого прошел в условиях агрессивной экосистемы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aydinov G.T., Marchenko B.I., Sinelnikova Yu.A. Results of the monitoring of congenital malformations in children in the Rostov region. *Hygiene and Sanitation*. 2017;96(11):1064–1069. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-11-1064-1069>
2. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., et al. Congenital anomalies as a cause of stillbirth. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;10(2):263–267. (In Russ.). URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7481>
3. Bocheva G., Slominski R.M., Slominski A.T. Environmental Air Pollutants Affecting Skin Functions with Systemic Implications. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 22;24(13):10502. DOI: 10.3390/ijms241310502
4. Agarkov N.M., Churnosov M.I., Osipova O.A., et al. Effect of Anthropogenic Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Congenital Malformations in Newborns. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020;65(6):34–41. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-34-41
5. Makosko A.A., Matesheva A.V. On the trends in the prevalence of environmentally conditioned diseases due to technogenic pollution of the atmosphere. *Innovations*. 2012;10(162):98–105. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-tendentsiyah-rasprostranennosti-ekologicheskii-obuslovlennykh-zabolevaniy-vsledstvie-tehnogennogo-zagryazneniya>
6. Korsakov A.V., Geger E.V., Lagerev D.G., et al. Incidence of Congenital Malformations among Newborns in Ecologically Unfavorable Territories of the Bryansk Region (2000–2017). *Human Ecology*. 2019;11:35–47. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-4-356-362>
7. Selyutina M.Yu., Evdokimov V.I., Sidorov G.A. Congenital malformations as an indicator of the ecological state of the environment. *Actual problems of medicine*. 2014;11(182):177–173. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyye-poroki-razvitiya-kak-pokazatel-ekologicheskogo-sostoyaniya-okruzhayushey-sredy>
8. Bannikova L.P., Valeullina N.N. Environmental factors and their influence on the formation of congenital malformations in children. *Continuous medical education and science*. 2021;16(3):3–10. (In Russ.). [Medj.ru/cm/16/3/3-10](https://medj.ru/cm/16/3/3-10)
9. Bannikova L.P., Efremov V.M., Suslov P.V. Congenital malformations of children as an informative criterion for the ecological state of atmospheric air in Chelyabinsk. *Continuous medical education and science*. 2021;16(1):7–12. (In Russ.). URL: <https://cmegas.elpub.ru/jour/article/view/73>
10. Verzilina I.N., Churnosov M.I., Evdokimov V.I. Study of the influence of mineral fertilizers on the morbidity of newborns. *Gigiena i Sanitariya*. 2015;3:70–73. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vliyaniya-mineralnykh-udobreniy-na-zabolevaemost-novorozhdennykh>
11. Zhao M., Yin N., Yang R., et al. Understanding the effects of per- and polyfluoroalkyl substances on early skin development: Role of ciliogenesis inhibition and altered microtubule dynamics. *Sci Total Environ*. 2024 Feb 25;913:169702. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.169702
12. Belzer A., Parker E.R. Climate Change, Skin Health, and Dermatologic Disease: A Guide for the Dermatologist. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):577–593. DOI: 10.1007/s40257-023-00770-y
13. Mahler V. Skin diseases associated with environmental factors. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017 Jun;60(6):605–617. DOI: 10.1007/s00103-017-2543-8
14. Kim K.E., Cho D., Park H.J. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sci*. 2016 May 1;152:126–34. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.039
15. Arriaza B., Amarasiwardena D., Standen V., et al. Living in poisoning environments: Invisible risks and human adaptation. *Evol Anthropol*. 2018 Sep;27(5):188–196. DOI: 10.1002/evan.21720
16. Grigoryev A.I., Grigoryev K.I. Role of environmental diseases in the development of adaptation disorders in children and adolescents. *Meditinskaya Sestra*. 2018;20(7):32–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-07-07>
17. Yang Y., Qu L., Mijakovic I., et al. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microb Cell Fact*. 2022 Aug 29;21(1):176. DOI: 10.1186/s12934-022-01901-6
18. March O.P., Kocher T., Koller U. Context-Dependent Strategies for Enhanced Genome Editing of Genodermatoses. *Cells*. 2020 Jan 29;9(1):112. DOI: 10.3390/cells9010112
19. Has C., Castiglia D., del Rio M., et al. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat*. 2011 Nov;32(11):1204–12. DOI: 10.1002/humu.21576
20. Shamsudheen K., Rijith J., Ankit V., et al. Case Report: Whole exome sequencing reveals a novel frameshift deletion mutation p.G2254fs in COL7A1 associated with autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *F1000Res*. 2016 May 17;5:900. DOI: 10.12688/f1000research.8380.2
21. Roth W., Reuter U., Wohlenberg C., et al. Cytokines as genetic modifiers in K5-/- mice and in human epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat*. 2009 May;30(5):832–41. DOI: 10.1002/humu.20981
22. Tumalaeva O.M., Magomedov M.G. Federal'naya sluzhba po intellektual'noj sobstvennosti. Patent №2732873 S1 ot 24.09.2020 god "Sposob modelirovaniya nerazvivayushcheysoya beremennosti u kryv v usloviyah eksperimenta", bulletin' № 27. (In Russ.)
23. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., et al. The Relationship Between the Age of the Based Laboratory Animals (Mice, Rats, Hamsters and Dogs) and the Age of Human: Actuality for the Age-Related Radiosensitivity Problem and the Analysis of Published Data. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(1):5–24. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014
24. Moss C., Wong A., Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1057–65. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09041.x
25. Renuntiatio Civitatis Rospotrebnadzor Department pro Reipublicae Dagestanae "De statu sanitariae et epidemiologicae salutis incolarum in Republica Dagestan anno 2022". Makhachkala. 2023:250. (In Russ.)
26. Publica relatio Ministerii Resources Naturalis et Ecologiae Reipublicae Dagestanae "De statu ambitus et usu facultatum naturalium Reipublicae Dagestanae anno 2021". Makhachkala. 2022:45. (In Russ.)
27. De statu et praesidio condicionis Foederationis Russicae anno 2022. Publica fama. M.: Ministerium Resources Naturalium et Environmentorum Russiae; Lomonosov Academiae publicae Moscoviiae. 2023:686. (In Russ.)
28. Gadzhimuradova K.M., Magomedova M.Z. (2024) Instructio propria manualis. Makhachkala: IPC DSMU. (In Russ.)
29. Glanc S. (1999) *Mediko-biologicheskaya statistika*. M.: Praktika. (In Russ.)