

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Дерматовенерология

Dermatovenereology

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-605-623

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗУДА И СОСТОЯНИЯ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И У БОЛЬНЫХ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ КАК ИНДИКАТОР АНТРОПОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

М.М. ШЕРМАТОВА¹, М.Н. ГАДЖИМУРАДОВ¹, И.Е. ТОРШИНА²

¹ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация

² Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить воздействие антропогенных химических факторов на кожу лабораторных животных и клинические проявления дистрофического буллёзного эпидермолиза (ДБЭ).

Материал и методы: исследование лабораторных белых мышей (без кожной патологии, возраст 9-11 недель) было продолжительностью шесть месяцев. В каждую из 4 групп исследования вошли 14 грызунов: 10 самок и 4 самца. Каждая группа подвергалась воздействию определённым агро-ядохимикатом, а тяжесть зуда измерялась по шкале Visual Analogue Scale (VAS). Группа больных ДБЭ состояла из 35 пяти человек, которые были условно разделены на подгруппы, исходя из экологии района проживания. Зуд у них оценивался по шкале «Five-Point Likert», состоящей из пяти градаций.

Результаты: в эксперименте антропогенные химические агенты вызывали у белых мышей дерматиты, тяжёлые осложнения и зуд кожи. Интенсивность последнего резко возрастала и у больных ДБЭ в зоне экологического стресса и исчезала, либо значительно уменьшалась на территории экологического комфорта. Его выраженность коррелировала с тяжестью кожного процесса. Постоянный зуд кожи сопровождался хроническими эрозивно-язвенными дефектами кожи у больных ДБЭ, а его отсутствие сигнализировало о скорой их регенерации. В зоне усиленного воздействия антропогенных факторов у больных ДБЭ зафиксирован рост Бирмингемского индекса тяжести, а симптоматическая терапия у них была эффективна лишь на фоне благополучной экосреды проживания.

Заключение: больным ДБЭ нежелательно проживание на экологически неблагополучной территории, агенты которой нивелируют эффект лечебно-профилактических мероприятий, провоцируют зуд кожи и затрудняют эпителизацию эрозий/язв.

Ключевые слова: дистрофический буллёзный эпидермолиз, средства защиты растений, агрохимикаты, ядохимикаты, мышиные модели.

Для цитирования: Шерматова ММ, Гаджимуратов МН, Торшина ИЕ. Комплексная оценка зуда и состояния кожи в эксперименте и у больных буллёзным эпидермолизом как индикатор антропогенного загрязнения среды обитания. *Вестник Авиценны*. 2026;28(3):605-23. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-605-623>

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF ITCHING AND SKIN LESIONS EXPERIMENTALLY AND IN PATIENTS WITH DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA AS AN INDICATOR OF ANTHROPOGENIC POLLUTION OF THE HABITAT

M.M. SHERMATOVA¹, M.N. GADZHIMURADOV¹, I.E. TORSHINA²

¹ Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russian Federation

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Objective: To assess the effects of anthropogenic chemical factors on the skin of laboratory animals and the clinical manifestations of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB).

Methods: The study of laboratory white mice (without skin pathology, aged 9-11 weeks) lasted six months. Each of the 4 study groups consisted of 14 rodents: 10 females and 4 males. Each group was exposed to a specific agrochemical pesticide, and itching severity was measured using the Visual Analog Scale (VAS). The DEB group consisted of 35 individuals, conditionally divided into subgroups based on the environmental conditions of their place of residence. Itching in these patients was assessed using a five-point Likert scale.

Results: In the experiment, anthropogenic chemical agents caused dermatitis, severe complications, and skin itching in white mice. Itching intensity also increased sharply in patients with DEB in areas of environmental stress and disappeared or significantly decreased in areas of environmental comfort. Its severity correlated with the severity of the skin process. Persistent skin itching was accompanied by chronic erosive-ulcerative skin defects in patients with DEB, while its absence signaled their imminent regeneration. In areas with increased exposure to anthropogenic factors, a Birmingham Severity Index was increased in patients with DEB, and symptomatic therapy was effective only in favorable environmental living conditions.

Conclusion: Patients with DEB should avoid living in environmentally unfavorable areas, as the agents present there negate the effects of therapeutic and preventive measures, provoke skin itching, and hinder epithelialization of erosions/ulcers.

Keywords: *Dystrophic epidermolysis bullosa, plant protection products, agrochemicals, pesticides, mouse models.*

For citation: Shermatova MM, Gadzhimuradov MN, Torshina IE. Kompleksnaya otsenka zuda i sostoyaniya kozhi v eksperimente i u bol'nykh bullyoznym epidermolizom kak indikator antropogennogo zagryazneniya sredy obitaniya [Comprehensive assessment of itching and skin lesions experimentally and in patients with dystrophic epidermolysis bullosa as an indicator of anthropogenic pollution of the habitat]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):605-23. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-605-623>

ВВЕДЕНИЕ

Длительно протекающий (шесть и более недель) кожный зуд интерпретируется как хронический и является междисциплинарной проблемой дерматологов, психоневрологов, онкологов и терапевтов. Проявляется он в перманентной потребности потереть кожу для снятия неприятного состояния [1, 2]. Тяжело переносится его распространённая, резистентная к терапии форма, этиопатогенез которой недостаточно исследован и может быть обусловлен, как разнообразными экологическими агентами, так и раздражением нервных окончаний в эрозивно-язвенных элементах кожи [3-5]. Поэтому, на практике, этиопатогенетический подход к лечению генерализованного зуда является проблематичным [2].

Особенно актуальна проблема хронического зуда у больных дистрофическим буллёзным эпидермолизом (ДБЭ), который ими тяжело переносится, существенно снижает качество жизни и не регрессирует на фоне противозудных препаратов. В коже этой категории пациентов нарушен обмен веществ, часто обширные эрозивно-язвенные поверхности вызывают её дисбактериоз и воспаление, что вызывает раздражение нервных окончаний дермы и нарушает их адекватное функционирование [6-8].

Ядо- и агрохимикаты через продукты питания и воду попадают в организм человека (желудочно-кишечный тракт, лёгкие, кожу) и являются очень опасными [9-13], вызывая дисбактериоз, зуд кожных покровов, экозависимые заболевания (токсикодермия, экзема), манифестацию и обострение генетически детерминированных дерматозов (атопический дерматит, псориаз, красный плоский лишай) [14-16]. На фоне средств защиты растений (СЗР) обостряются заболевания внутренних органов и систем (новообразования, болезни печени, почек и крови), которые проявляются хроническим зудом кожных покровов [17]. В то же время, реакцией макроорганизма на поступление ядохимикатов является потребность в расчёсах [16].

Зуд препятствует заживлению раневой поверхности, причём для детей свойственно расчёсывать эрозивно-язвенные элементы, что ведёт к их прогрессированию. Вопрос о причине зуда при ДБЭ не всегда имеет ответ, а весь комплекс факторов, затрудняющих регенерацию ран, установить не представляется возможным. Зуд при некоторых формах ДБЭ не поддаётся терапии. Одним из немногих физиотерапевтических методов в лечении БЭЭ является климатотерапия, которая способствует снижению интенсивности зуда, а также процессу заживления раны [18, 19].

Больные БЭЭ чувствительны к агрессивным агентам экосреды проживания, так как имеют генетический дефект дермальных белков, который нарушает внутрикожное сцепление клеток между собой и максимально выражен при рецессивном ДБЭ [20]. При этом подтипе зуд беспокоит, как в области раны, так и на видимо здоровых участках кожных покровов [21]. СЗР, усугубляя заболевания органов и систем (метгемоглобинемию, желёз внутренней секреции, почек, центральной нервной системы) провоцируют зуд и прогрессирование кожного процесса [22]. Кроме того, в некоторых наблюдениях установлено, что изменение микроклимата также вызывает чувство зуда [23]. Основной подход в лечении ДБЭ является стимулирование эпителизации вторичных дефектов кожи, устранение болевого симптома и чувства зуда [24].

Средства лечения зуда изучаются на мышиных моделях. Эти животные служат экспериментальной базой в исследовании влияния экофакторов на макроорганизм [14, 25-27]. Методом генной инженерии получены мыши, страдающие рецессивной формой ДБЭ, что позволяет проанализировать у них значение экзогенных травмирующих факторов на жизнеспособность грызунов и воз-

INTRODUCTION

Long-term skin itching (lasting six weeks or more) is considered chronic and represents an interdisciplinary problem for dermatologists, psychoneurologists, oncologists, and internists. It manifests as a persistent need to rub the skin to relieve the unpleasant sensation [1, 2]. Its widespread, treatment-resistant form is particularly difficult to tolerate; its etiopathogenesis has not been sufficiently studied and may involve a variety of environmental agents, as well as irritation of nerve endings in erosive-ulcerative skin lesions [3-5]. Therefore, in practice, an etiopathogenetic approach to treating generalized itching is problematic [2].

Chronic itching is particularly relevant in patients with dystrophic epidermolysis bullosa (DEB), who tolerate it poorly, experience a substantial reduction in quality of life, and do not achieve symptom regression despite antipruritic medications. In patients in this category, skin metabolism is impaired; extensive erosive-ulcerative surfaces often cause dysbiosis and inflammation, which irritate dermal nerve endings and disrupt their function [6-8].

Pesticides and agrochemicals enter the human body through food and water (the gastrointestinal tract, lungs, and skin). They are highly dangerous [9-13], causing dysbiosis, skin itching, environmentally dependent diseases (toxicoderma, eczema), and the manifestation and exacerbation of genetically determined dermatoses (atopic dermatitis, psoriasis, lichen planus) [14-16]. Against the background of plant protection products (PPPs), diseases of internal organs and systems (neoplasms, liver, kidney, and blood diseases) are exacerbated and manifest as chronic skin itching [17]. At the same time, the macroorganism's response to pesticide intake is the urge to scratch [16].

Itching interferes with wound healing, and children in particular tend to scratch erosive-ulcerative lesions, leading to their progression. The cause of itching in DEB is not always clear, and it is not possible to identify the full range of factors that impede wound regeneration. Itching in some forms of DEB resists therapy. One of the few physiotherapeutic methods used to treat DEB is climatotherapy, which reduces itching intensity and supports wound healing [18, 19].

Patients with DEB are sensitive to aggressive agents in their living environment because a genetic defect in dermal proteins disrupts cell adhesion within the skin, most pronounced in recessive DEB [20]. In this subtype, itching occurs both in the wound area and on apparently healthy skin [21]. PPPs, aggravating diseases of organs and systems (methemoglobinemia, disorders of the endocrine glands, kidneys, and central nervous system), provoke itching and progression of the skin process [22]. In addition, some observations suggest that changes in the microclimate can also cause itching [23]. The main approach to treating DEB is to stimulate epithelialization of secondary skin defects and eliminate pain and itching [24].

Researchers investigate treatments for itching using mouse models. These animals serve as an experimental basis for studying the effects of environmental factors on the macroorganism [14, 25-27]. Through genetic engineering, researchers have obtained mice with the recessive form of DEB, making it possible to analyze the significance of exogenous traumatic factors for rodent viability and the potential for rehabilitation medicine [28]. Experiments with this category of mice showed that herbicides carry a high oncogenic risk, being officially classified in the United States as hazardous to humans. In a similar cohort of genetically

возможности реабилитационной медицины [28]. Именно эксперимент с данной категорией мышей установил, что гербициды несут высокий онкогенный риск, которые, например, в США официально отнесены к категории опасных для людей. У подобной когорты генно-модифицированных мышей (несут мутации тяжёлого ДБЭ) экспериментальным методом удалось изменить патологический аллель (отсечь часть генома) и получить популяцию с лёгким фенотипом ДБЭ [29].

СЗР поступают в организм мышей теми же путями, что и человеку: желудочно-кишечный тракт (продукты питания, вода), лёгкие, через кожные покровы, что используется и в экспериментах с лабораторными мышами, и в разработке препаратов больным генодерматозами [30, 31].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить воздействие антропогенных химических факторов на кожу лабораторных животных и клинические проявления ДБЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование лабораторных белых мышей было продолжительностью шесть месяцев, что соответствует продолжительности хронического эксперимента [32], а за пациентами, страдающими ДБЭ, наблюдение составило три года. Экспериментальные животные подвергались воздействию агрохимикатов и СЗР, а состояние кожных покровов больных ДБЭ оценивалось с учётом экологии среды постоянного, временного и краткосрочного пребывания.

Критерием отбора мышей в экспериментальную часть исследования являлась принадлежность к одной линии – племенные животные стока SNK (белые аутбредные) со сертификатом здоровья, в возрасте 9-11 недель, без кожной патологии. В каждую из 4 групп исследования вошли 14 грызунов: 10 самок и 4 самца.

Группа больных ДБЭ состояла из тридцати пяти человек, среди которых 85,7% (n=30) страдали тяжёлой рецессивной формой, 11,4% (n=4) – среднетяжёлой доминантной и 2,9% (n=1) – среднетяжёлой рецессивной. Женский пол был представлен 65,7% (n=23) индивидуумами, а мужской – 34,3% (n=12). Исследуемая группа состояла из 22,9% (n=8) детей дошкольного возраста (до 7 лет), 48,6% (n=17) в возрасте от 7 до 18 лет, а 28,6% (n=10) человек достигли совершеннолетия и старше.

Наблюдение проводилось за всей когортой пациентов ДБЭ, проживающих и состоящих на диспансерном учёте в Республике Дагестан. Критерием исключения из исследования явился отказ пациента от участия в нём. Из 35 пациентов 28 проживали на территориях высокого антропогенного загрязнения (города Махачкала, Каспийск, Кизилюрт и село Хаджал-Махи Хасавюртовского района), а 7 – в экологически благополучных населённых пунктах (пос. Ханар, Левашинский, Хунзахский, Акушинский районы, сёла Новоллак и Заречное, г. Буйнакск).

Пациенты с ДБЭ были условно разделены на подгруппы, и в них проводился сравнительный анализ Бирмингемского индекса тяжести, площади поражения кожи, сроков эпителизации вторичных эфлоресценций, изменения интенсивности зуда и результатов симптоматической терапии, исходя из экологии среды проживания, либо временного пребывания. Бирмингемский индекс тяжести состоит из 11 параметров: площадь вовлечения кожи, ногтей, слизистой полости рта, гортани, пищевода, конъюнктивы глаз, сращения пальцев, малигнизации ран, количества хронических ран, облысения и кахексии. Каждый из них оценивается в 1-5 баллов, кожа – 1-50. Затем результаты суммируются,

modified mice carrying mutations associated with severe DEB, an experimental method allowed researchers to modify the pathological allele (removing part of the genome) and obtain a population with a mild DEB phenotype [29].

PPPs enter the bodies of mice through the same routes as in humans: the gastrointestinal tract (food and water), the lungs, and through the skin. These routes are used in both experiments with laboratory mice and in developing treatments for patients with genodermatoses [30, 31].

PURPOSE OF THE STUDY

To assess the effects of anthropogenic chemical factors on the skin of laboratory animals and the clinical manifestations of DEB.

METHODS

The laboratory study in white mice lasted six months, corresponding to the duration of a chronic experiment [32], while patients with DEB were followed up for three years. The experimental animals were exposed to agrochemicals and plant protection products (PPPs). At the same time, the skin condition of patients with DEB was assessed considering environmental conditions of permanent, temporary, and short-term residence.

The criterion for selecting animals for the experimental part of the study its strain – breeding stock of SNK mice (white outbred mice) with a health certificate, aged 9-11 weeks, without skin pathology. Each of the 4 study groups consisted of 14 rodents: 10 females and 4 males.

The DEB group included 35 individuals: 85.7% (n=30) had the severe recessive form, 11.4% (n=4) the moderate-to-severe dominant form, and 2.9% (n=1) the moderate-to-severe recessive form. Females accounted for 65.7% (n=23) of the individuals, while males accounted for 34.3% (n=12). The study group consisted of 22.9% (n=8) preschool-aged children (under 7 years), 48.6% (n=17) aged 7 to 18 years, and 28.6% (n=10) adult patients.

We observed the entire cohort of DEB patients residing in and registered for dispensary follow-up in the Republic of Dagestan. The exclusion criterion was a patient's refusal to participate in the study. Of the 35 patients, 28 lived in areas with high anthropogenic pollution (the cities of Makhachkala, Kaspiysk, and Kizilyurt and the village of Khadzhal-Makhi in Khasavyurt District), while 7 lived in environmentally favorable settlements (Khanar settlement; Levashinsky, Khunzakhsky, and Akushinsky districts; the villages of Novolak and Zarechnoe; and the city of Buynaksk).

Patients with DEB were conditionally divided into subgroups, and a comparative analysis was performed of the Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity Score, the extent of skin involvement, the time required for epithelialization of secondary efflorescences, changes in itching intensity, and the results of symptomatic therapy, based on the environmental conditions of permanent residence or temporary stay. The Birmingham severity index consists of 11 parameters: the area of involvement of skin, nails, oral mucosa, larynx, esophagus, ocular conjunctiva, finger fusion, wound malignant transformation, the number of chronic wounds, alopecia, and cachexia. Each parameter is scored from 1 to 5 points, while skin involvement is scored from 1 to 50. The results are then summed to obtain the overall severity index: the higher the index, the more severe the DEB course.

и выводится общий индекс тяжести: чем он выше, тем тяжелее протекает ДБЭ.

В зависимости от наименования химического соединения, использованного в эксперименте с грызунами, последние были разделены на соответствующие группы «Демитан» (ядохимикат кишечного действия), «Титул» (СЗР противогрибкового действия), «АС» (агрохимикат аммиачная селитра), а также «КмЗт» (комплексное воздействие вышеуказанных веществ). Соединения растворялись, согласно патенту [32], в питьевой воде в суточной дозе 1/50 от половины летальной дозы (LD 50) мышей. Эта доза рассчитывалась на одну мышь, исходя из её среднего веса (26,6 грамм) и количества потребляемой воды в сутки (3,9 мл). Так, была вычислена 1/50 от LD 50 для Демитана, что составило 0,064 г на одну мышь, и эта масса добавлялась ежедневно в питьевую воду из расчёта 0,064 г на 3,9 мл воды. Продолжительность исследования составила шесть месяцев [32, 33].

Тяжесть зуда у мышей измерялась по шкале Visual Analogue Scale (VAS), разработанной для животных (собак, кошек), при этом вписывались данные в градуированную вертикальную шкалу с указанием степени расчёсывания (0-10 баллов) [34]. Так, 0-2 балла по вышеуказанной шкале присваивались при редких эпизодах почесывания, 3-4 балла – когда чесалось интенсивнее и чаще, но прекращалось во время сна или еды, 5-6 баллов – это почесывание во время сна, и при расчёсах повреждалась кожа, 7-8 баллов выставлялись при интенсивном почесывании во время еды и сна с повреждением кожи, 9-10 баллов – это постоянные непрекращающиеся расчёсы. Структуры кожи и её придатков исследовались цифровым прибором – дерматоскопом «Aramo Smart Lite ASL-100» (Aram Huvis, South Korea), который увеличивал изображение поверхности, позволял проводить её фотофиксацию и сохранять её.

У всей популяции больных ДБЭ при включении в исследование фиксировались Бирмингемский индекс тяжести (BEBS), наличие и продолжительность зуда в соответствии со шкалой Лайкерта, сроки эпителизации эрозивно-язвенных элементов, экология среды постоянного проживания и планируемого в течении года краткосрочного пребывания (выезда). Клиническое обследование жителей столицы Республики Дагестан (Махачкала) и города спутника (Каспийск) проводилось в очном формате с фотофиксацией участков поражения, а проживающих в отдалённых населённых муниципальных образованиях осуществлялось в дистанционном формате, в режиме «врач – врач первичного звена». Этим же методом продолжалось наблюдение и за пациентами при выезде в населённые пункты временного проживания. Через год симптоматического лечения проводилась повторная фиксация изучаемых показателей пациентов и их сравнительная характеристика.

Зуд у больных с ДБЭ оценивался в соответствии с их ощущением потребности в расчёсах по шкале «Five-Point Likert», состоящей из пяти градаций от 1 (нет зуда) до 5 (постоянный) [35].

Экологическая обстановка в каждом населённом пункте, районе устанавливалась из официальных источников – ежегодных отчётов министерств и ведомств, как регионального, так и федерального уровней, а также самоучителю для врачей, в котором содержится информация об экологическом паспорте районов и городов региона [36].

Этическая экспертиза. Все пациенты были подробно проинформированы о цели и задачах исследования, плане его проведения, и подписали информированное согласие, а научное исследование одобрено этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета (01.09.2022). Содержание животных соответствовало требованиям ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными живот-

Depending on the name of the chemical compound used in the rodent experiment, the animals were divided into corresponding groups: “Demitan” (an intestinal-action pesticide), “Titul” (an antifungal PPP), “AS” (the agrochemical ammonium nitrate), and “KmZt” (combined exposure to the above substances). According to the patent [32], the compounds were dissolved in drinking water at a daily dose of 1/50 of half the lethal dose (LD50) for mice. This dose was calculated per mouse based on its average body weight (26.6 grams) and daily water consumption (3.9 mL). Thus, 1/50 of the LD50 for Demitan was calculated to be 0.064 g per mouse, and this amount was added daily to the drinking water at a rate of 0.064 g per 3.9 mL of water. The study lasted six months [32, 33].

The severity of itching in mice was measured using the Visual Analog Scale (VAS), developed for animals (dogs and cats), with the data recorded on a graded vertical scale indicating the degree of scratching (0-10 points) [34]. Thus, 0-2 points on the above scale were assigned for rare episodes of scratching; 3-4 points when scratching was more intense and frequent but stopped during sleep or eating; 5-6 points for scratching during sleep, with the skin being damaged by scratching; 7-8 points for intense scratching during eating and sleep accompanied by skin damage; and 9-10 points for constant, uninterrupted scratching. We examined the skin and its appendages using a digital device, the “Aramo Smart Lite ASL-100” dermatoscope (Aram Huvis, South Korea), which magnified the surface image, enabled photographic documentation, and allowed image storage.

At the time of inclusion in the study, the entire population of patients with DEB was assessed for the Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity Score (BEBS), the presence and duration of itching according to the Likert scale, the time required for epithelialization of erosive-ulcerative lesions, the environmental conditions of permanent residence, and planned short-term stays (travel) during the year. We conducted in-person clinical examinations of residents of the capital of the Republic of Dagestan (Makhachkala) and its satellite city (Kaspiysk), with photographic documentation of affected areas. At the same time, patients living in remote municipal settlements were examined remotely in a “physician – primary care physician” format. The same method was used to continue observing patients when they traveled to settlements where they temporarily resided. After one year of symptomatic treatment, the studied patient parameters were recorded again and comparatively analyzed.

Itching in patients with DEB was assessed by their perceived need to scratch using a five-point Likert scale ranging from 1 (no itching) to 5 (constant itching) [35].

The environmental conditions in each settlement and district were obtained from official sources – annual reports from ministries and agencies at both regional and federal levels – as well as a self-study manual for physicians containing information on the environmental profiles of the region's districts and cities [36].

Ethical review. All patients were fully informed about the study's purpose, objectives, and procedures and signed informed consent forms. The Ethics Committee of Dagestan State Medical University approved the study (September 1, 2022). The housing and care of the animals complied with the requirements of GOST 33216-2014, “Guidelines for the Housing and Care of Laboratory Animals. Rules for the Housing and Care of Laboratory Rodents and Rabbits”, and the experimental part was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

ными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», а экспериментальная часть проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала осуществлена с помощью программы «BIOSTAT 4.03» с определением долей (%). Сравнение качественных показателей проведено с помощью точного критерия Фишера. Различия были статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различные участки тела здоровых грызунов имеют присущую им дерматоскопическую картину, которая взята за основу. На хвосте волосистой покров белесоватый, все волосы расположены в одном направлении (к концу хвоста), и сквозь них просвечивает розовая кожа. Ушная раковина розового цвета с редким волосистым покровом и древовидными просвечивающимися сквозь кожный покров сосудами. Кожа спинки розового цвета с выраженным кожным рисунком, а на подошве, разделённой бороздками на ромбовидные участки, небольшое скопление роговых масс, коготки – прозрачно-белесоватые. Дважды в месяц проводилась повторная дерматоскопия вышеуказанных участков, а также оценивалась интенсивность зуда животных.

Каждые 14-15 дней проводилось клинико-инструментальное обследование животных, а результаты вносились в соответствующий каждой группе журнал. Так, в табл. 1 представлены результаты эксперимента, проведённого в группе «Демитан».

Из табл. 1 следует, что клинически видимые симптомы манифестировали на втором месяце наблюдения в виде дерматита в области мордочки, а потребность в расчёсах, оцениваемая в 7-8 баллов на третьем месяце, отразилась на появлении эксфолиаций в области ушной раковины. Дерматоскопическая картина была представлена нарушением укладки волос хвостовой части тела (рис. 1), гиперкератозом и шелушением подошвенной области (рис. 2).

Тяжесть зуда сохранялась на протяжении всего шестимесячного эксперимента и сопровождалась тяжёлыми инвалидизирующими осложнениями: псевдосиндактилией, опухолевидной отёчностью суставов конечностей и хвостовой части (четвёртый месяц, рис. 3-5), разрушением выступающей части уха (пятый месяц) и распространённым облысением нижней части тела (шестой месяц, рис. 6).

Клинико-инструментальное изучение группы «Титул» в течение шести месяцев отражено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в этой группе сроки появления дерматита мордочки, а также интенсивного зуда, гиперкератоза подошвы и диффузного облысения области брюшка были идентичны группе «Демитан».

В группе «АС» патологическая потребность в расчёсах появилась также на третьем месяце (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в те же сроки, что и в группах «Демитан» и «Титул», отмечались дерматит мордочки и патологическое ороговение подошвенной поверхности, которые сохранялись на период всего эксперимента. Их можно интерпретировать, как раннюю и постоянную реакцию макроорганизма на воздействие токсических веществ, возникающих при отсутствии симптомов патологического зуда. В первый же месяц эксперимента на коже ладоней появился гиперкератоз и обильное шелушение. Это можно объяснить, как одну из ранних ответных реакций организма мышей на токсическое воздействие затравки. Вышеуказанный

Statistical analysis. Statistical processing of the data was performed using the “BIOSTAT 4.03” software, with proportions (%) determined. Qualitative indicators were compared using Fisher’s exact test. We considered differences statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Different parts of healthy rodent bodies have characteristic dermoscopic appearances, which we used as the baseline. On the tail, the hair coat is whitish, with all hairs oriented in the same direction (toward the tip of the tail), and pink skin is visible through them. The auricle is pink, with sparse hair and branching vessels visible through the skin. The skin of the back is pink with a pronounced skin pattern, while on the sole, divided by grooves into diamond-shaped areas, there is a small accumulation of horny material; the claws are transparently whitish. We repeated dermoscopy of the above-mentioned areas twice a month and also assessed itching intensity in the animals.

Every 14-15 days, we performed clinical and instrumental examinations and entered the results into the corresponding journal for each group. Thus, Table 1 presents the results of the experiment conducted in the “Demitan” group.

As shown in Table 1, clinically visible symptoms manifested during the second month of observation in the form of dermatitis in the facial area, while the need to scratch, assessed at 7-8 points during the third month, was reflected in the appearance of excoriations in the auricular area. Dermoscopy showed disruption of the normal hair orientation in the tail region (Fig. 1), hyperkeratosis, and scaling of the plantar area (Fig. 2).

The itching persisted throughout the six-month experiment. It was accompanied by severe, disabling complications: pseudo-syndactyly, tumor-like swelling of the limb joints and tail area (fourth month, Figs. 3-5), destruction of the protruding part of the ear (fifth month), and extensive alopecia of the lower part of the body (sixth month, Fig. 6).

Table 2 presents the clinical and instrumental findings for the “Titul” group over six months.

As shown in Table 2, in this group, the timing of the onset of facial dermatitis, intense itching, plantar hyperkeratosis, and diffuse alopecia of the abdominal area was identical to that in the “Demitan” group.

In the “AS” group, the pathological urge to scratch also appeared in the third month (Table 3).

As shown in Table 3, dermatitis of the facial area and pathological keratinization of the plantar surface were observed at the same time points as in the “Demitan” and “Titul” groups and persisted throughout the entire experiment. These findings can be interpreted as an early and persistent response of the macroorganism to exposure to toxic substances, occurring in the absence of symptoms of pathological itching. As early as the first month of the experiment, hyperkeratosis and profuse scaling appeared on the palmar skin. This may be explained as one of the early response reactions of the mice to the toxic effects of the test substance. The above-mentioned finding may be considered a diagnostic sign of the dermatotoxic effects of chemical compounds. The plantar area is regularly traumatized, and under the influence of plant protection products and chemical fertilizers, keratinization processes are disrupted, leading to hyperkeratosis.

Таблица 1 Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «Демитан»

Table 1 Severity of itching, clinical manifestations, and dermoscopic appearance in the "Demitan" group

Показатель Indicator	Месяц эксперимента Month					
	I	II	III	IV	V	VI
Клиника/Clinical manifestations						
	Интенсивность зуда в баллах/Itching intensity, points					
	1-2	1-2	7-8	7-8	7-8	7-8
Периорбитальный дерматит (эксориации, воспаление) Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation)		+	+	+	+	+
Эксориации ушной раковины Excoriations of the auricle			+	+	+	+
Периокулярный дерматит Periocular dermatitis		+	+	+	+	+
Псевдосиндактилия Pseudosyndactyly				+	+	+
Деформации, выпадения когтей Deformities and loss of claws				+		+
Отёк, инфильтрация суставов Swelling and infiltration of joints						
Экзематизация кожи Eczematization of the skin						
Инфильтрация подошвы Infiltration of the sole				+	+	+
Опухолевидная инфильтрация хвоста Tumor-like infiltration of the tail				+	+	+
Мутиляция ушных раковин Mutilation of the auricles					+	+
Диффузная алопеция брюшка Diffuse alopecia of the abdomen						+
Дерматоскопическая картина/Dermoscopic appearance						
Эксориации и нагноение ушной раковины Excoriations and suppuration of the auricle			+	+	+	+
Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок Scales and hyperkeratosis of the paw soles	+		+	+	+	+
Разнонаправленность волосков хвоста Disordered orientation of tail hairs			+	+	+	+
Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва) Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole)				+	+	+
Корочки в области хвоста Crusts in the tail area				+	+	+

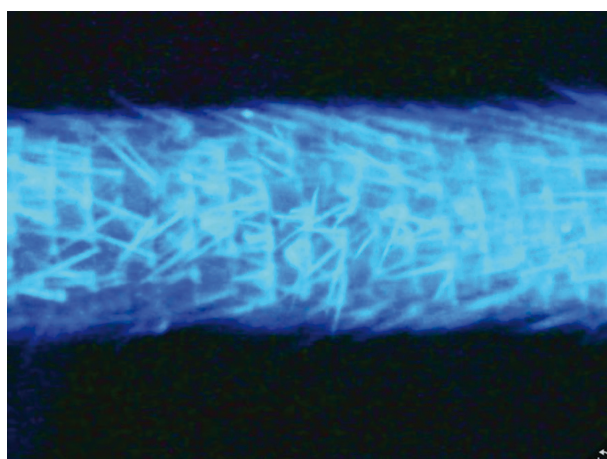


Рис. 1 Дерматоскопия области хвоста: разнонаправленное расположение волосков области хвоста («взъерошенность»). Дерматоскоп ASL-100, линза ×30 UV (ультрафиолетовый диапазон)

Fig. 1 Dermoscopy of the tail area: multidirectional arrangement of hairs in the tail area ("ruffled" appearance). ASL-100 dermatoscope, ×30 UV lens (ultraviolet range)

The parameters studied in the "KmZt" group are presented in Table 4.

Animals in this group did not develop severe complications deforming the joints. However, edema of the plantar surface of the paw and tumor-like swelling of areas of the tail with disappearance of the skin pattern were observed (Fig. 7) in the fourth and sixth months, respectively.



Рис. 2 Дерматоскопия подошвенной поверхности передней правой лапки: кожа подошвы сухая, складки грубые, резко выраженный гиперкератоз, множественные чешуйки. Дерматоскоп ASL-100, линза $\times 30$ NL (видимый диапазон)

Fig. 2 Dermoscopy of the plantar surface of the right forepaw: the plantar skin is dry; the skin folds are coarse, with pronounced hyperkeratosis and multiple scales. ASL-100 dermatoscope, $\times 30$ NL lens (visible-light range).



Рис. 3 Фотоизображение передней правой лапки мыши: деформация и псевдосиндактилия лапки

Fig. 3 Photograph of the right forepaw of a mouse: deformity and pseudosyndactyly of the paw



Рис. 4 Фотоизображение задних лапок мыши: отёк и инфильтрация в области суставов и обеих стоп

Fig. 4 Photograph of the hind paws of a mouse: edema and infiltration in the area of the joints and both feet



Рис. 5 Фотоизображение хвоста мыши: опухолевидные образования и деформация хвоста

Fig. 5 Photograph of the tail of a mouse: tumor-like formations and deformity of the tail



Рис. 6 Фотоизображение области брюшка мыши: диффузная аллопеция

Fig. 6 Photograph of the abdominal area of a mouse: diffuse alopecia

Таблица 2 Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «Титул»

Table 2 Severity of itching, clinical manifestations, and dermoscopic findings in the "Titul" group

Показатель Indicator	Месяц эксперимента Month					
	I	II	III	IV	V	VI
Клиника/Clinical manifestations						
	Интенсивность зуда в баллах/Intensity of itching, points					
	1-2	1-2	7-8	7-8	7-8	7-8
Периорбитальный дерматит (эксориации, воспаление) Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation)		+	+	+	+	+
Эксориации ушной раковины Excoriations of the auricle						
Периокулярный дерматит Periocular dermatitis		+	+	+	+	+
Псевдосиндактилия Pseudosyndactyly						
Деформации, выпадения когтей Deformities and loss of claws						+
Отёк, инфильтрация суставов Swelling and infiltration of joints						
Экзематизация кожи Eczematization of the skin						
Инфильтрация подошвы Infiltration of the sole						
Опухолевидная инфильтрация хвоста Tumor-like infiltration of the tail						
Мутиляция ушных раковин Mutilation of the auricles						
Диффузная алопеция брюшка Diffuse alopecia of the abdomen						+
Дерматоскопическая картина/Dermoscopic findings						
Эксориации и нагноение ушной раковины Excoriations and suppuration of the auricle						
Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок Scales and hyperkeratosis of the paw soles	+	+	+	+	+	+
Разнонаправленность волосков хвоста Disordered orientation of tail hairs						
Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва) Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole)						
Корочки в области хвоста Crusts in the tail area	+				+	+

признак можно считать диагностическим симптомом дерматотоксического воздействия химических соединений. Область подошв регулярно травмируется, а под воздействием средств защиты растений и химических удобрений процессы кератинизации нарушаются, что ведёт к гиперкератозу.

Изученные показатели в группе «КмЗт» представлены в табл. 4.

У животных этой группы не было тяжёлых осложнений, деформирующих суставы. Однако, наблюдались отёк подошвенной поверхности лапки и опухоль участков хвостовой части тела с исчезновением рисунка кожи (рис. 7), на четвёртом и шестом месяцах соответственно.

У одной особи из группы «КмЗт» с третьего месяца наблюдения сформировался очаг сухой экземы, который сохранялся до завершения эксперимента (рис. 8).

Антропогенные факторы, протестированные на экспериментальных моделях, продемонстрировали токсико-аллергиче-

In one animal in the "KmZt" group, a focus of dry eczema developed from the third month of observation and persisted through the end of the experiment (Fig. 8).

The anthropogenic factors tested in experimental models demonstrated a toxic-allergic effect, which manifested as symptoms of perioral (periocular) dermatitis and itching. The latter, as observed in the experiment, decreased as the mice adapted to the chemical irritants. In view of the above, it was of interest to study the condition of the skin and the intensity of itching in patients with DEB (Table 5).

As shown in Table 5, when skin defects regenerated early (within 1 month), only 10% (n=1) of cases had permanent intense itching. Among the 25 patients with prolonged healing of secondary efflorescences, constant severe itching was observed more frequently – in 64% (n=16) of cases; the difference was statistically significant by two-sided Fisher's exact test (p=0.007). There-

Таблица 3 Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «АС»**Table 3.....**

Показатель Indicator	Месяц эксперимента Month					
	I	II	III	IV	V	VI
Клиника/Clinical manifestations						
	Интенсивность зуда в баллах/Intensity of itching, points					
	1-2	1-2	5-6	7-8	7-8	5-6
Периорбитальный дерматит (эксориации, воспаление) Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation)			+	+	+	+
Эксориации ушной раковины Excoriations of the auricle						
Периокулярный дерматит Periocular dermatitis		+	+	+	+	+
Псевдосиндактилия Pseudosyndactyly						
Деформации, выпадения когтей Deformities and loss of claws				+	+	+
Отек, инфильтрация суставов Swelling and infiltration of joints						
Экзематизация кожи Eczematization of the skin						
Инфильтрация подошвы Infiltration of the sole						
Опухолевидная инфильтрация хвоста Tumor-like infiltration of the tail						
Мутиляция ушных раковин Mutilation of the auricles						
Диффузная алопеция брюшка Diffuse alopecia of the abdomen			+	+	+	
Дерматоскопическая картина/Dermoscopic findings						
Эксориации и нагноение ушной раковины Excoriations and suppuration of the auricle						
Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок Scales and hyperkeratosis of the paw soles	+	+	+	+	+	+
Разнонаправленность волосков хвоста Disordered orientation of tail hairs						
Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва) Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole)				+	+	+
Корочки в области хвоста Crusts in the tail area				+	+	+

ский эффект, который проявлялся симптомами периорального (периокулярного) дерматита и зуда. Последний, как наблюдалось в эксперименте, снижался при адаптации мышей к химическим раздражителям. В связи с вышеизложенным, интересным представлялось изучение состояния наружных покровов и интенсивности зуда у больных ДБЭ (табл. 5).

Из табл. 5 видно, что при ранних сроках регенерации дефектов кожи (до 1 месяца), лишь в 10% (n=1) случаев имел место перманентный интенсивный зуд. Среди 25 больных с длительным периодом заживления вторичных эфлоресценций постоянно сильный зуд отмечался чаще – 64% (n=16) случаев, при этом различие по двустороннему варианту точного критерия Фишера было статистически значимо (p=0,007). Поэтому можно сделать вывод о том, что постоянный зуд кожи сопровождает длительный эрозивно-язвенный дефект кожи у больных ДБЭ. В то же время, обращает внимание то, что при ранних сроках регенерации кожи (до 1 месяца) в 80% случаев зуд вообще отсутствовал, тогда как

fore, persistent skin itching accompanies prolonged erosive-ulcerative skin defects in patients with DEB. At the same time, it is noteworthy that when skin regeneration occurred early (within 1 month), itching was completely absent in 80% of cases, whereas in the group of patients with a prolonged healing period, itching was absent in only 20% of cases; this difference was also statistically significant (p=0.002).

We found that the clinical picture of DEB and the symptom of itching changed dramatically in patients from the environmental-stress zone after a short-term trip to a region with favorable environmental conditions (Table 6).

As shown in Table 6, two patients traveled to settlements with unfavorable environmental conditions (agro-industrial areas), and no positive change in the epithelialization time of the morphological lesions was recorded. The remaining patients showed a different picture, as they periodically stayed (14 to 90

Таблица 4 Выраженность зуда, клиника и дерматоскопическая картина в группе «КмЗт»

Table 4 Severity of itching, clinical manifestations, and dermoscopic findings in the "KmZt" group

Показатель Indicator	Месяц эксперимента Month					
	I	II	III	IV	V	VI
	Клиника/Clinical manifestations					
	Интенсивность зуда в баллах / Intensity of itching, points					
	1-2	1-2	5-6	7-8	7-8	7-8
Периорбитальный дерматит (эксориации, воспаление) Periorbital dermatitis (excoriations, inflammation)		+	+	+	+	+
Эксориации ушной раковины Excoriations of the auricle			+	+	+	+
Периокулярный дерматит Periocular dermatitis		+	+	+	+	+
Псевдосиндактилия Pseudosyndactyly						
Деформации, выпадения когтей Deformities and loss of claws				+	+	+
Отёк, инфильтрация суставов Swelling and infiltration of joints						
Экзематизация кожи Eczematization of the skin			+	+	+	+
Инфильтрация подошвы Infiltration of the sole				+	+	+
Опухолевидная инфильтрация хвоста Tumor-like infiltration of the tail						+
Мутиляция ушных раковин Mutilation of the auricles						
Диффузная алопеция брюшка Diffuse alopecia of the abdomen						
Дерматоскопическая картина/Dermoscopic findings						
Эксориации и нагноение ушной раковины Excoriations and suppuration of the auricle			+	+	+	+
Чешуйки, гиперкератоз подошвы лапок Scales and hyperkeratosis of the paw soles	+	+	+	+	+	+
Разнонаправленность волосков хвоста Disordered orientation of tail hairs						
Отсутствие рельефа кожи в области опухолевидной инфильтрации (подошва) Loss of the skin relief in the area of tumor-like infiltration (sole)						+
Корочки в области хвоста Crusts in the tail area					+	+

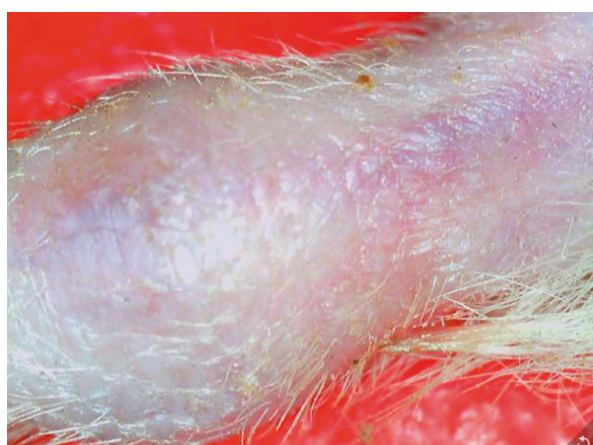


Рис. 7 Дерматоскопия опухолевидного образования в области хвоста: кожа над опухолевидным образованием атрофична, кожный рисунок отсутствует. Дерматоскоп ASL-100, линза x30 NL (видимый диапазон)

Fig. 7 Dermoscopy of a tumor-like formation in the tail area: the skin overlying the tumor-like formation is atrophic, and the skin pattern is absent. ASL-100 dermatoscope, x30 NL lens (visible-light range)



Рис. 8 Фотоизображение области левой лопаточной области: сухая экзема в ультрафиолетовом диапазоне освещения

Fig. 8 Photograph of the left scapular region: dry eczema under ultraviolet illumination

Таблица 5 Выраженность зуда и сроки эпителизации эрозивно-язвенных эффоресценций у больных ДБЭ, % (n)**Table 5** Severity of itching and time to epithelialization of erosive-ulcerative efflorescences in patients with DEB, % (n)

Время регенерации эрозии/язвы кожи Time to regeneration of skin erosion/ulcer	Характеристика зуда/Characteristic of itching				Всего Total
	Постоянно сильный Constantly severe	Постоянно слабый Constantly mild	Эпизодический Episodic	Отсутствует Absent	
Не регенерирует 2-3 месяца Does not regenerate for 2-3 months	12 (3)	–	–	4 (1)	16 (4)
Не регенерирует 3-6 месяцев Does not regenerate for 3-6 months	20 (5)	4 (1)	–	–	24 (6)
Не регенерирует свыше 6 месяцев Does not regenerate for more than 6 months	32 (8)	–	12 (3)	16 (4)	60 (15)
Итого Total	64 (16)	4 (1)	12 (3)	20 (5)	100 (25)
Регенерирует в течение 1 месяца, n=10 Regenerates within 1 month, n=10	10 (1)	–	10 (1)	80 (8)	100 (10)
p	=0.007	–	>0.05	=0.002	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между значениями в группе с ранней регенерацией и всеми вместе взятыми нерегенерирующими группами (по точному критерию Фишера)

Note: p – statistical significance of differences between the values in the group with early regeneration and all groups with non-regenerating lesions taken together (Fisher's exact test)

в группе больных с длительным периодом заживления зуд отсутствовал лишь в 20% наблюдений, что также имело статистическую значимость ($p=0,002$).

Нами установлено, что клиническая картина манифестных проявлений ДБЭ и симптом зуда кардинально менялись у больных из зоны экостресса при кратковременном выезде в регион с благополучной экологией (табл. 6).

Как следует из табл. 6, два пациента выезжали в населённые пункты с неблагополучной экологией (агропромышленные районы), и положительной динамики в сроках эпителизации морфологических элементов не зафиксировано. Иная картина отмечена у остальных пациентов, которые периодически пребывали (от 14 до 90 дней) на территориях экологического комфорта. Так, 9 человек жаловались на отсутствие регенерации свыше полугода. Эти вторичные высыпания у них эпителизировались в течение 14-30 дней. У двух пациентов язвенные дефекты в этот период не рецидивировали, и необходимость в симптоматической терапии отпала. Постоянный и эпизодический зуд беспокоил семерых, который на новом месте у них отсутствовал. У двух пациентов местом временного переезда был город Санкт-Петербург, и у них также исчезла потребность в расчёсах, а регенерация вторичных эффоресценций происходила в короткие сроки (до 1 месяца).

По возвращении на постоянное место жительства клиническая картина рецидивировала в течение одной-полутора недель, а BEBS, измеряемый ежегодно, вырос у девяти больных из когорты наблюдения, у четверых не изменился и у одного с доминантной формой снизился с 10,75 до 10,45. Данный пациент страдал лёгкой формой ДБЭ и, следовательно, имел более низкую чувствительность к внешним факторам. Средний показатель BEBS поднялся в этой группе наблюдения за год на 2,0 балла. Исследование позволяет сделать вывод о целесообразности проживания больных ДБЭ в зоне экологического комфорта в течение длительного периода, так как кратковременное воздействие санаторно-курортных факторов неэффективно в долгосрочной перспективе.

В отдельную группу наблюдения были определены 14 пациентов с ДБЭ, которые не выезжали из зоны экостресса (табл. 7).

Как следует из табл. 7, снижение Бирмингемского индекса тяжести и уменьшение площади поражения кожных покровов достигнуты лишь у двух пациентов в результате диспансерного на-

days) in areas of environmental comfort. Thus, 9 patients complained that their lesions had not regenerated for more than six months. In these patients, the secondary lesions became epithelialized within 14-30 days. In two patients, the ulcerative defects did not recur during this period, and the need for symptomatic therapy disappeared. Constant and episodic itching bothered seven patients but disappeared after they relocated to a new environment. Two patients temporarily relocated to the city of Saint Petersburg, and in these patients the urge to scratch also disappeared. At the same time, the secondary efflorescences regenerated within a short period (up to 1 month).

After returning to their permanent place of residence, the clinical manifestations recurred within one to one and a half weeks, and the BEBS, measured annually, increased in nine patients from the observed cohort, remained unchanged in four, and decreased in one patient with the dominant form from 10.75 to 10.45. This patient had a mild form of DEB and therefore had lower sensitivity to external factors. The mean BEBS in this observation group increased by 2.0 points over one year. The study suggests that long-term residence in an environmentally favorable area is advisable for patients with DEB, since short-term exposure to health-resort environmental factors is ineffective in the long term.

A separate observation group consisted of 14 patients with DEB who did not leave the environmental-stress zone (Table 7).

As shown in Table 7, only two patients achieved a reduction in the Birmingham severity index and a decrease in the area of skin involvement as a result of dispensary follow-up and treatment. Both patients had the mild dominant form of DEB, in which the external integument of the macroorganism is stable and resistant to provoking toxic-mechanical agents. In three patients, the condition stabilized, and disease progression was prevented, which, under the pressure of an unfavorable living environment, can be interpreted as a successful outcome. In the remaining nine patients with DEB, the genodermatosis progressed by several BEBS units; the mean BEBS in this cohort increased by 1.2 points, compared with 1.8 points in the previous group. Thus, a short-term stay in a health-resort setting among

Table 6 Severity and clinical manifestations of DEB following a short-term relocation from an environmental-stress zone

Клиника в населённом пункте постоянного проживания Clinic at the place of permanent residence		Клиника в населённом пункте временного пребывания Clinic at the place of temporary stay						
14 пациентов с диагнозом ДБЭ 14 patients with DEB	Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions/ulcers	Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch	Средний BEBS – 54.6 Mean BEBS – 54.6	Экология Ecology	Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions/ulcers	Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch	Средний BEBS через год – 56.4 Mean BEBS after 1 year – 56.4	
	No. 1	Не регенерируют 3-6 месяцев Do not regenerate for 3-6 months	Сильное Strong	64.5	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Слабое Mild	66.5
	No. 2	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Отсутствует Absent	67.5	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Нет None	69.5
	No. 3	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Отсутствует Absent	67.0	Неблагоприятная Unfavorable	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Нет None	74.0
	No. 4	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Эпизодически Episodic	82.0	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Нет None	85.0
	No. 5	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	51.0	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Нет None	51.0
	No. 6	Не регенерируют 2-3 месяца Do not regenerate for 2-3 months	Сильное Strong	34.5	Благоприятная Favorable	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	36.5
	No. 7	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	63.0	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Нет None	65.0
	No. 8	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Отсутствует Absent	11.5	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Нет None	12.5
	No. 9	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Отсутствует Absent	64.5	Неблагоприятная Unfavorable	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Нет None	66.5
	No. 10	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	49.5	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Нет None	52.5
	No. 11	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	68.0	Благоприятная Favorable	Регенерируют Regenerate	Нет None	68.0
	No. 12	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	76.0	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	76.0
	No. 13	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	10.7	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	10.4
No. 14	Регенерируют 2-3 месяца Regenerate within 2-3 months	Сильное Strong	29.5	Благоприятная Favorable	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	29.5	

Таблица 6 Тяжесть течения и клинические проявления ДЭЗ при кратковременном переезде из зоны экостресса

блюдения и лечения. Оба страдали лёгкой доминантной формой ДБЭ, при которой наружные покровы макроорганизма стабильны и устойчивы к провоцирующим токсико-механическим агентам. У трёх больных состояние стабилизировалось, и удалось предотвратить прогрессирование заболевания, что в условиях прессинга неблагоприятной экологии среды проживания можно интерпретировать, как успешный результат. У остальных девяти больных ДБЭ манифестные проявления генодерматоза прогрессировали на несколько единиц BEBS, причём средний его показатель в этой когорте вырос на 1,2 балла, а в предыдущей группе – на 1,8. Таким образом, непродолжительное пребывание в санаторно-курортных условиях больных ДБЭ, проживающих на постоянной основе в условиях экостресса, никак не повлияло на тяжесть течения генодерматоза в среднем по группе. Пациенты испытывали облегчение, значительный регресс симптомов и проявлений заболевания только на момент непосредственного присутствия в зоне экокомфорта. Из вышеизложенного сделан вывод о необходимости по медицинским показаниям больным, страдающим ДБЭ, постоянного проживания на экологически благополучных территориях.

Нами также изучены течение ДБЭ и результат терапии у четверых пациентов, которые не выезжали из экологически благополучного населённого пункта (табл. 8).

Анализ табл. 8 позволяет констатировать, что у всех больных ДБЭ из зоны экокомфорта эрозивно-язвенные дефекты кожи регенерировали в течение короткого времени: 1 неделя/месяц. Слабый зуд присутствовал у одного из них, а у другого полуторогодовалого ребёнка лёгкое желание почёсывания провоцировалось потоотделением. Результаты двенадцатимесячной терапии дали положительную динамику, либо стабилизировали процесс. Так, первый и второй в списке пациенты перенесли операции по поводу псевдосиндактилии и сужения пищевода, что оставило неизменным значение BEBS через год, хотя проявления генодерматоза на коже значительно регрессировали. Итак, в целом средний индекс тяжести заболевания за год в этой группе снизился с 45,25 до 44,13, а комплекс лечебно-профилактических мероприятий в условиях экологического комфорта позволил добиться положительных результатов в коррекции осложнений ДБЭ.

Пациенты с ДБЭ из зоны экокомфорта, периодически выезжавшие из неё, выделены для наблюдения в группу из 3 человек (табл. 9).

Из табл. 9 видно, что для всех троих больных ДБЭ был характерен быстрый регресс вторичных высыпаний и, кроме того, их не беспокоило чувство потребности в почёсывании. Пациент первый в списке выезжал в другую страну с благополучной экологией населённого пункта и демонстрировал стабильное снижение показателей BEBS. Интересными нам представляются следующие больные. Второй в списке выезжал периодически в высокогорное родовое село с благополучной экологией, но с разрежённым воздухом. Его общее состояние ухудшилось, появился сильный зуд кожи (ранее беспокоил лишь при травмировании), а поражения наружных покровов тела там носили распространённый характер. Организм данного пациента тяжело адаптировался к условиям высокогорья и реагировал ухудшением основного процесса. Третья в списке пациентка страдала лёгкой доминантной формой ДБЭ. Её состояние на фоне лечения улучшилось, зуд не беспокоил. Надо отметить, что своё детство она провела в селе, испытывающим высокую агропромышленную нагрузку, и постоянно страдала от сильного зуда. Последний исчез при переезде (вышла замуж) на территорию с благополучной экологией.

Результаты исследования, отражённые в двух последних таблицах, позволяют сделать вывод о том, что совокупность мер,

patients with DEB who permanently reside under environmental stress did not affect the severity of the genodermatosis on average across the group. Patients experienced relief and significant regression of disease symptoms and manifestations only while they were actually present in an environmentally comfortable area. Based on this, we concluded that, for medical reasons, patients with DEB should permanently reside in environmentally favorable areas.

We also studied the course of DEB and the treatment outcomes in four patients who did not leave an environmentally favorable settlement (Table 8).

Analysis of Table 8 shows that in all patients with DEB from the environmentally favorable area, erosive-ulcerative skin defects regenerated within a short period: 1 week to 1 month. One patient had mild itching, while another, a one-and-a-half-year-old child, had a slight urge to scratch triggered by sweating. Twelve months of therapy showed positive dynamics or stabilization of the disease process. Thus, the first and second patients on the list underwent surgery for pseudosyndactyly and esophageal stricture, respectively, which left the BEBS value unchanged after one year. However, skin manifestations of the genodermatosis had significantly regressed. Overall, the mean disease severity index in this group decreased from 45.25 to 44.13 over the year, and the comprehensive therapeutic and preventive measures implemented under environmentally favorable conditions achieved positive results in correcting DEB complications.

We selected patients with DEB from the environmentally favorable area who periodically traveled outside it for observation (n=3; Table 9).

Table 9 shows that all three patients with DEB had rapid regression of secondary lesions and did not experience an urge to scratch. The first patient traveled to another country with a favorable environment and showed a stable decrease in BEBS values. The following patients are of particular interest. The second patient periodically traveled to his ancestral highland village, which had a favorable environment but low air density. His general condition deteriorated, severe skin itching appeared (previously occurring only following skin trauma), and the lesions of the external integument were widespread. The patient's body adapted poorly to the high-altitude conditions and responded with a worsening of the underlying disease process. The third patient on the list had the mild dominant form of DEB. Her condition improved during treatment, and she was not troubled by itching. It should be noted that she spent her childhood in a village experiencing a high level of agro-industrial exposure and constantly suffered from severe itching. The latter disappeared after she moved (following marriage) to an area with a favorable environmental setting.

The results of the study presented in the two most recent tables allow us to conclude that a combination of measures, including timely treatment and prevention of exacerbations, contributes to a reduction in BEBS in patients with DEB only under environmentally favorable living conditions.

DISCUSSION

The experimental part of the study suggests that the intensity of itching in laboratory mice exposed to pesticides and agrochemicals reflects the severity of the skin process. We also found a similar dependence of itching severity on environmental condi-

Таблица 7 Тяжесть течения и клинические проявления ДБЭ при безвыездном проживании в зоне экостресса**Table 7** Severity and clinical manifestations of DEB in patients continuously residing in an environmental-stress zone

14 пациентов с диагнозом ДБЭ 14 patients with DEB	Клиника в населённом пункте постоянного местопребывания Clinic at the place of permanent residence			
	Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions	Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch	Средний BEBS – 49.9 Mean BEBS – 49.9	Средний BEBS через год – 51.1 Mean BEBS after 1 year – 51.1
No. 1	Не регенерируют 3-6 месяцев Do not regenerate for 3-6 months	Сильное Strong	73.0	76.0
No. 2	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Эпизодически Episodic	38.0	44.0
No. 3	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	73.5	77.0
No. 4	Не регенерируют 3-6 месяцев Do not regenerate for 3-6 months	Сильное Strong	38.0	40.0
No. 5	Не регенерируют 3-6 месяцев Do not regenerate for 3-6 months	Сильное Strong	42.7	45.0
No. 6	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	43.7	45.0
No. 7	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Сильное Strong	29.5	29.5
No. 8	Не регенерируют 2-3 месяца Do not regenerate for 3-6 months	Сильное Strong	71.5	73.5
No. 9	Не регенерируют 3-6 месяцев Do not regenerate for 3-6 months	Сильное Strong	29.2	27.2
No. 10	Не регенерируют 2-3 месяца Do not regenerate for 3-6 months	Сильное Strong	44.2	46.2
No. 11	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	68.0	68.0
No. 12	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	58.0	58.0
No. 13	Не регенерируют свыше 6 месяцев Do not regenerate for more than 6 months	Сильное Strong	76.0	77.0
No. 14	Регенерируют в течение 1 недели Regenerate within 1 week	Нет None	13.0	10.0

включающих своевременное лечение и профилактику обострений, для больных ДБЭ способствует снижению BEBS только в условиях экологически благополучной среды проживания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ экспериментальной части работы позволяет утверждать, что интенсивность симптома зуда у лабораторных мышей на фоне потребления ядо- и агрохимикатов отражает тяжесть кожного процесса. Подобная зависимость тяжести зуда от экологии среды проживания и состояния наружных покровов установлена и в популяции больных ДБЭ.

Генерализованный хронический зуд, токсикодермия, обострение дерматозов – наиболее частая реакция макроорганизма на многочисленные экологические стимулы [3, 4], при этом дерма реагирует полиморфными эфлоресценциями, а симптом зуда резистентен к симптоматической терапии [5, 16]. Довольно часто в исследованиях этот симптом изучается на грызунах, в том числе с модулированным ДБЭ: подходы к его лечению, питанию и реакцию на экзогенные раздражители, жизнестойкость [26, 28].

tions of residence and the condition of the external integument in patients with DEB.

Generalized chronic itching, toxicoderma, and exacerbation of dermatoses are the most common reactions of the macroorganism to numerous environmental stimuli [3, 4]. At the same time, the dermis responds with polymorphic efflorescences, and itching is resistant to symptomatic therapy [5, 16]. This symptom is often studied in experimental rodents, including those with modulated DEB, with investigations addressing treatment approaches, nutrition, responses to exogenous irritants, and viability [26, 28].

The study established that chemical compounds provoke itching of varying intensity in healthy mouse models, as well as disabling lesions in the form of pseudosyndactyly and mutilation of the auricle. The latter occurred in the fourth month of exposure against a background of itching rated at 7-8 points (on the 10-point VAScat scale). Dermoscopy as early as the first month made it possible to identify pronounced hyperkeratosis and dense scales on the plantar surfaces of the mice's paws. These findings may represent early signs of the toxic effects of mine-

Таблица 8 Тяжесть течения и клинические проявления ДБЭ при безвыездном проживании в зоне экологического комфорта**Table 8** Severity and clinical manifestations of deb in patients permanently residing in an environmentally favorable area

4 пациента с диагнозом ДБЭ 4 patients with DEB	Клиника в населённом пункте постоянного местопребывания Clinic at the place of permanent residence			
	Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions	Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch	Средний BEBS – 45.2 Mean BEBS – 45.2	Средний BEBS через год – 44.1 Mean BEBS after 1 year – 44.1
No. 1	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	65.5	65.5
No. 2	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	46.0	46.0
No. 3	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Слабое Mild	45.5	43.0
No. 4	Регенерируют в течение 1 недели Regenerate within 1 week	Нет (появляется при потоотделении) None (occurs with sweating)	24.0	22.0

Таблица 9 Тяжесть течения и клинические проявления ДБЭ у пациентов, выезжающих из зоны экологического комфорта**Table 9** Severity and clinical manifestations of DEB in patients traveling outside the environmentally favorable area

3 пациента с диагнозом ДБЭ 3 patients with DEB	Клиника в населённом пункте постоянного проживания Clinic at the place of permanent residence			Клиника в населённом пункте временного пребывания Clinic at the place of temporary stay			
	Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions	Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch	Средний BEBS – 39.7 Mean BEBS – 39.7	Экология Ecology	Время регенерации язвенных дефектов кожи Time to regeneration of skin erosions	Ощущение потребности в расчёсах Sensation of an urge to scratch	Средний BEBS через год – 38.4 Mean BEBS after 1 year – 38.4
No. 1	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	59.0	Благоприятная (Киргизия) Favorable (Kyrgyzstan)	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет None	56.0
No. 2	Регенерируют в течение 1 месяца Regenerate within 1 month	Нет (может возникнуть при травмировании кожи) None (may occur when the skin is traumatized)	53.5	Благоприятная (Кулинский район) Favorable (Kulinsky District)	Резкое обострение, изъязвление кожи Severe exacerbation, widespread skin ulceration	Сильное Severe	53.5
No. 3	Регенерируют в течение 1 недели Regenerate within 1 week	Нет (ранее проживала в Хасавюртовском районе, и зуд был сильный) None (previously lived in Khasavyurt District, where itching was severe)	6.7	Благоприятная (Мекка) Favorable (Mecca)	Не появляются эрозивно-язвенные эффоресценции No erosive-ulcerative efflorescences developed	Нет None	5.7

В исследовании установлено, что химические соединения провоцируют у здоровых мышиных моделей зуд различной интенсивности, а также инвалидизирующие поражения в виде псевдосиндактилии и мутиляции ушной раковины. Последние имели место на 4-ом месяце воздействия затравкой на фоне 7-8 балль-

ral fertilizer and plant-protection products on rodents, along with perioral and periorbital dermatitis, which manifested in the second month of the experiment. This dermatitis represents a mild involvement of the external integument in the pathological process and is accompanied by mild itching (1-2 points). Thus, itching

ного зуда (по 10 балльной шкале VAScat). Дерматоскопия уже на 1-ом месяце позволила установить выраженный гиперкератоз и плотные чешуйки на подошвенной поверхности лапок мышей. Их можно отнести к ранним признакам токсического влияния минерального удобрения и СЗР на грызунов, наряду с периоральным и периорбитальным дерматитами, которые манифестировали на 2-ом месяце эксперимента. Вышеуказанные дерматиты являются лёгкой степенью вовлечения наружных покровов мышей в патологический процесс, которые сопровождаются слабо выраженным зудом (1-2 балла). Таким образом, выраженность зуда и кожного процесса являются индикаторами токсико-аллергического состояния организма белых мышей.

В коже пациентов, страдающих ДБЭ, нарушены интраэпидермальные связи, и поэтому они высокочувствительны к агрессивным агентам окружающей среды [19], что усугубляется при ДБЭ врождёнными пороками развития органов и систем [20]. Кожные покровы и слизистые пациентов, страдающих этим генодерматозом, демонстрируют высокую чувствительность к аллергенам, травме и экологическим раздражителям, а механизм зуда у них остаётся неясным [6]. В то же время, в исследовании зафиксировано, что потребность в расчёсах у больных ДБЭ резко уменьшается, либо исчезает на территориях экологического комфорта. При этом регенерация кожных дефектов протекает в значительно более короткие сроки, а повторного их рецидива может не наблюдаться, либо вновь возникшие элементы более поверхностны. Также и Бирмингемский индекс тяжести снижается на фоне комплекса диспансерных мероприятий только у пациентов, проживающих на постоянной основе в зоне экологического комфорта. Прессинг экологических раздражителей вызывает его рост, либо, в лучшем случае, показатель сохраняется на том же уровне, несмотря на проводимую терапию. Таким образом, экология среды проживания оказывает существенное влияние на результаты симптоматической терапии у больных ДБЭ.

Обобщение итогов научной работы позволяет предположить ведущую роль экологических поллютантов (агро- и ядохимикаты) в этиопатогенезе тяжёлых инвалидизирующих осложнений у больных ДБЭ. Так, у лабораторных моделей химические раздражители способствовали развитию псевдосиндактилии, деформации суставов, разрушению пальцев и ушной раковины на четвёртом месяце эксперимента. Таким образом, больным ДБЭ крайне нежелательно проживание на экологически опасной территории, агенты которой нивелируют эффект лечебно-профилактических мероприятий и способствуют прогрессированию заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте антропогенные химические агенты вызывают у белых мышей зуд кожи, дерматиты и тяжёлые осложнения. На фоне воздействия на организм больных ДБЭ антропогенных агентов окружающей среды зафиксированы рост Бирмингемского индекса тяжести, пролонгация регенерации вторичных эфлюресценций, ощущения кожного зуда, а симптоматическая терапия эффективна в случае благополучной экосреды проживания. Каждому из региональной популяции больных ДБЭ (35 человек) установлен населённый пункт с благоприятной для его макроорганизма экологией. Пациентам, безвыездно проживающим в условиях экологического стресса, даны рекомендации по минимизации негативного эффекта окружающей среды.

severity and the skin process indicate the toxic-allergic state in white mice.

In the skin of patients with DEB, intraepidermal connections are impaired, making them highly sensitive to aggressive environmental agents [19], a condition further aggravated in DEB by congenital malformations of organs and systems [20]. The skin and mucous membranes of patients with this genodermatosis show high sensitivity to allergens, trauma, and environmental irritants, while the mechanism of itching remains unclear [6]. At the same time, the present study documented that the need to scratch in patients with DEB markedly decreases or disappears in environmentally comfortable areas. In addition, skin defects regenerate in significantly shorter periods, and recurrence may not occur, or newly arising lesions may be more superficial. The Birmingham severity index likewise decreases against the background of comprehensive dispensary measures only in patients permanently residing in an environmentally comfortable area. Environmental irritant pressure causes the index to increase or, at best, remain unchanged despite ongoing therapy. Thus, residential environmental conditions substantially influence the outcomes of symptomatic therapy in patients with DEB.

Overall, this study's findings suggest a leading role for environmental pollutants (agrochemicals and pesticides) in the etio-pathogenesis of severe disabling complications in patients with DEB. Thus, in laboratory models, chemical irritants contributed to the development of pseudosyndactyly, joint deformities, and destruction of the digits and auricle in the fourth month of the experiment. Therefore, patients with DEB should strongly avoid living in environmentally hazardous areas, as the agents present there negate the effects of therapeutic and preventive measures and contribute to disease progression.

CONCLUSION

In the experiment, anthropogenic chemical agents caused skin itching, dermatitis, and severe complications in white mice. In patients with DEB exposed to anthropogenic environmental agents, we documented an increase in the Birmingham severity index, prolonged regeneration of secondary efflorescences, and skin itching. At the same time, symptomatic therapy was effective when environmental conditions were favorable. For each patient in the regional population with DEB (35 individuals), we identified a settlement with environmental conditions favorable for their macroorganism. Patients permanently residing under environmental stress received recommendations to minimize adverse environmental effects.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Villa-Arango AM, Velásquez-Lopera MM, Cardona R. Chronic pruritus. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(1):85-98. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.345>
- Roh YS, Choi J, Sutaria N, Kwatra SG. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.076>
- Murota H, Katayama I. Evolving understanding on the aetiology of thermally provoked itch. *Eur J Pain.* 2016;20(1):47-50. <https://doi.org/10.1002/ejp.777>
- Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: Getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):263-92. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8488-5>
- Paul JC. Wound itch: An update. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(9):463-9. <https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000200>
- Papanikolaou M, Onoufriadi A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. <https://doi.org/10.1111/bjd.19496>
- Yang DY, Jing WW, Liu X, Li L, Lu T, Li XL. Pruritus anesis in dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with Dupilumab. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(2):1-4. <https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000096>
- Lee SG, Kim SE, Jeong IH, Lee SE. Mechanism underlying pruritus in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Role of interleukin-31 from mast cells and macrophages. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(5):895-903. <https://doi.org/10.1111/jdv.19738>
- Speldewinde PC, Slaney D, Weinstein P. Is restoring an ecosystem good for your health? *Sci Total Environ.* 2015;502:276-9. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.09.028>
- Sailaukhanuly Y, Carlsen L, Tulegenov A, Nurzhanova A, Kenessov B, Kamysbayev D. Distribution and risk assessment of selected organochlorine pesticides in Kyzyl Kairat village from Kazakhstan. *Environ Monit Assess.* 2016;188(6):358. <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5353-9>
- Ku T, Tan X, Liu Y, Wang R, Fan L, Ren Z, et al. Triazole fungicides exert neural differentiation alteration through H3K27me3 modifications: In vitro and in silico study. *J Hazard Mater.* 2023;459:132225. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132225>
- Abou Diwan M, Lahimer M, Bach V, Gosselet F, Khorsi-Cauet H, Candela P. Impact of pesticide residues on the gut-microbiota-blood-brain barrier axis: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6147. <https://doi.org/10.3390/ijms24076147>
- Scorza FA, Beltramini L, Bombardi LM. Pesticide exposure and human health: Toxic legacy. *Clinics (Sao Paulo).* 2023;78:100249. <https://doi.org/10.1016/j.clin-sp.2023.100249>
- Lowe ME, Akhtari FS, Potter TA, Fargo DC, Schmitt CP, Schurman SH, et al. The skin is no barrier to mixtures: Air pollutant mixtures and reported psoriasis or eczema in the Personalized Environment and Genes Study (PEGS). *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2023;33(3):474-81. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00502-0>
- Bose S, Senthil Kumar P, Rangasamy G, Prasannamedha G, Kanmani S. A review on the applicability of adsorption techniques for remediation of recalcitrant pesticides. *Chemosphere.* 2023;313:137481. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137481>
- Gu X, Li Z, Su J. Air pollution and skin diseases: A comprehensive evaluation of the associated mechanism. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024;278:116429. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116429>
- Welz-Kubiak K, Reszke R, Szepletowski JC. Pruritus as a sign of systemic disease. *Clin Dermatol.* 2019;37(6):644-56. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.031>
- Альбанова ВИ. Врождённый буллёзный эпидермолиз: клиника, диагностика, лечение. Краткое руководство для врачей. Москва, РФ: Национальная академия микологии; 2024. 358 с.
- Леонова МА, Мурашкин НН. Пруригенозная форма дистрофического буллёзного эпидермолиза: клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(6):479-83. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476>
- Скворцов ВВ, Ерёмкина ГВ, Белякова ЕВ, Ерёмченко АА, Ясько НВ. Врождённый буллёзный эпидермолиз в медицинской практике. *Медицинская сестра.* 2021;3:31-5. <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-03-06>
- Papanikolaou M, Onoufriadi A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epider-
- Villa-Arango AM, Velásquez-Lopera MM, Cardona R. Chronic pruritus. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(1):85-98. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.345>
- Roh YS, Choi J, Sutaria N, Kwatra SG. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.076>
- Murota H, Katayama I. Evolving understanding on the aetiology of thermally provoked itch. *Eur J Pain.* 2016;20(1):47-50. <https://doi.org/10.1002/ejp.777>
- Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: Getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):263-92. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8488-5>
- Paul JC. Wound itch: An update. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(9):463-9. <https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000200>
- Papanikolaou M, Onoufriadi A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. <https://doi.org/10.1111/bjd.19496>
- Yang DY, Jing WW, Liu X, Li L, Lu T, Li XL. Pruritus anesis in dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with Dupilumab. *Adv Skin Wound Care.* 2024;37(2):1-4. <https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000096>
- Lee SG, Kim SE, Jeong IH, Lee SE. Mechanism underlying pruritus in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Role of interleukin-31 from mast cells and macrophages. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(5):895-903. <https://doi.org/10.1111/jdv.19738>
- Speldewinde PC, Slaney D, Weinstein P. Is restoring an ecosystem good for your health? *Sci Total Environ.* 2015;502:276-9. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.09.028>
- Sailaukhanuly Y, Carlsen L, Tulegenov A, Nurzhanova A, Kenessov B, Kamysbayev D. Distribution and risk assessment of selected organochlorine pesticides in Kyzyl Kairat village from Kazakhstan. *Environ Monit Assess.* 2016;188(6):358. <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5353-9>
- Ku T, Tan X, Liu Y, Wang R, Fan L, Ren Z, et al. Triazole fungicides exert neural differentiation alteration through H3K27me3 modifications: In vitro and in silico study. *J Hazard Mater.* 2023;459:132225. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132225>
- Abou Diwan M, Lahimer M, Bach V, Gosselet F, Khorsi-Cauet H, Candela P. Impact of pesticide residues on the gut-microbiota-blood-brain barrier axis: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6147. <https://doi.org/10.3390/ijms24076147>
- Scorza FA, Beltramini L, Bombardi LM. Pesticide exposure and human health: Toxic legacy. *Clinics (Sao Paulo).* 2023;78:100249. <https://doi.org/10.1016/j.clin-sp.2023.100249>
- Lowe ME, Akhtari FS, Potter TA, Fargo DC, Schmitt CP, Schurman SH, et al. The skin is no barrier to mixtures: Air pollutant mixtures and reported psoriasis or eczema in the Personalized Environment and Genes Study (PEGS). *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2023;33(3):474-81. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00502-0>
- Bose S, Senthil Kumar P, Rangasamy G, Prasannamedha G, Kanmani S. A review on the applicability of adsorption techniques for remediation of recalcitrant pesticides. *Chemosphere.* 2023;313:137481. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137481>
- Gu X, Li Z, Su J. Air pollution and skin diseases: A comprehensive evaluation of the associated mechanism. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024;278:116429. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116429>
- Welz-Kubiak K, Reszke R, Szepletowski JC. Pruritus as a sign of systemic disease. *Clin Dermatol.* 2019;37(6):644-56. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.031>
- Albanova VI. Vrozhdyonnyy bullyoznyy epidermoliz: klinika, diagnostika, lechenie. *Kratkoe rukovodstvo dlya vrachej [Congenital bullous epidermolysis: Clinic, diagnostics, treatment. A brief guide for physicians].* Moscow, RF: Natsional'naya akademiya mikologii; 2024. 358 p.
- Leonova MA, Murashkin NN. Pruriginoznaya forma distroficheskogo bullyoznogo epidermoliza: klinicheskiy sluchay [Pruriginous form of dystrophic epidermolysis bullosa: A clinical case]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2022;19(6):479-83. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476>
- Skvortsov VV, Eryomina GV, Belyakova EV, Eryomenko AA, Yasko NV. Vrozhdyonnyy bullyoznyy epidermoliz v meditsinskoy praktike [Congenital epidermolysis bullosa in medical practice]. *Meditsinskaya sestra.* 2021;3:31-5. <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-03-06>
- Papanikolaou M, Onoufriadi A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epider-

- in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. <https://doi.org/10.1111/bjd.19496>
22. Asefa EM, Damtew YT, Ober J. Pesticide water pollution, human health risks, and regulatory evaluation: A nationwide analysis in Ethiopia. *J Hazard Mater.* 2024;478:135326. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.135326>
 23. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):73-8. <https://doi.org/10.1111/bjd.12885>
 24. Кубанов АА, Чикин ВВ, Карамова АЭ, Мончаковская ЕС. Наружная терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(6):6-19. <https://doi.org/10.25208/vdv1290>
 25. Jaber BM, Petroianu GA, Rizvi SA, Borai A, Saleh NA, Hala SM, et al. Protective effect of metoclopramide against organophosphate-induced apoptosis in the murine skin fibroblast L929. *J Appl Toxicol.* 2018;38(3):329-40. <https://doi.org/10.1002/jat.3543>
 26. Yassky D, Kim BS. Mouse Models of Itch. *J Invest Dermatol.* 2024;144(12):2634-44. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.08.018>
 27. Kawai R, Ichimasu N, Katagiri K. IL-4 and IL-13 are not involved in IL-31-induced itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol.* 2024;33(6):e15115. <https://doi.org/10.1111/exd.1>
 28. Strega CL, Miller WC, Eide C, Hubbard J, Tolar J. Methods for decreasing preweaning mortality in a fragile mouse model of hypomorphic collagen VII deficiency. *Comp Med.* 2024;74(2):99-104. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-23-000087>
 29. Popis MC, Wagner RE, Constantino-Casas F, Blanco S, Frye M. Considerations for skin carcinogenesis experiments using inducible transgenic mouse models. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):67. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3182-3>
 30. Palmieri MA, Molinari BL. Effect of sodium arsenite on mouse skin carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2015;43(5):704-14. <https://doi.org/10.1177/0192623314566240>
 31. Zrelski MM, Kustermann M, Winter L. Muscle-related plectinopathies. *Cells.* 2021;10(9):2480. <https://doi.org/10.3390/cells10092480>
 32. Тумалаева ОМ, Магомедов МГ. Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Патент № 2732873 С1 от 24.09.2020 г. «Способ моделирования неразвивающейся беременности у крыс в условиях эксперимента», бюллетень № 27.
 33. Xu HS, Chen Y, Lin YJ, Eldefrawy F, Kramer NE, Siracusa JS, et al. Nanocellulose dysregulated glucose homeostasis in female mice on a Western diet: The role of gut microbiome. *Life Sci.* 2025;370:123567. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123567>
 34. Коломбо С, Сартори Р, Скьявано К, Борио С. Разработка и проверка визуальной аналоговой шкалы для оценки тяжести зуда у кошек владельцами (VAScat). *Российский ветеринарный журнал.* 2023;1:47-53.
 35. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner A, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):53-9. <https://doi.org/10.1111/pde.12391>
 36. Гаджимурадова КМ, Магомедова МЗ. *Экологический паспорт городов и районов Республики Дагестан (дерматологический блок) (самоучитель). Самоучитель для врачей курсантов.* Махачкала, РФ: ИПЦ ДГМУ; 2024. 168 с.
 37. molysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816-25. <https://doi.org/10.1111/bjd.19496>
 22. Asefa EM, Damtew YT, Ober J. Pesticide water pollution, human health risks, and regulatory evaluation: A nationwide analysis in Ethiopia. *J Hazard Mater.* 2024;478:135326. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.135326>
 23. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):73-8. <https://doi.org/10.1111/bjd.12885>
 24. Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Naruzhnaya terapiya bol'nykh vrozhdynnym bullyoznym epidermolizom [External therapy for patients with congenital bullous epidermolysis]. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(6):6-19. <https://doi.org/10.25208/vdv1290>
 25. Jaber BM, Petroianu GA, Rizvi SA, Borai A, Saleh NA, Hala SM, et al. Protective effect of metoclopramide against organophosphate-induced apoptosis in the murine skin fibroblast L929. *J Appl Toxicol.* 2018;38(3):329-40. <https://doi.org/10.1002/jat.3543>
 26. Yassky D, Kim BS. Mouse Models of Itch. *J Invest Dermatol.* 2024;144(12):2634-44. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.08.018>
 27. Kawai R, Ichimasu N, Katagiri K. IL-4 and IL-13 are not involved in IL-31-induced itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol.* 2024;33(6):e15115. <https://doi.org/10.1111/exd.1>
 28. Strega CL, Miller WC, Eide C, Hubbard J, Tolar J. Methods for decreasing preweaning mortality in a fragile mouse model of hypomorphic collagen VII deficiency. *Comp Med.* 2024;74(2):99-104. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-23-000087>
 29. Popis MC, Wagner RE, Constantino-Casas F, Blanco S, Frye M. Considerations for skin carcinogenesis experiments using inducible transgenic mouse models. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):67. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3182-3>
 30. Palmieri MA, Molinari BL. Effect of sodium arsenite on mouse skin carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2015;43(5):704-14. <https://doi.org/10.1177/0192623314566240>
 31. Zrelski MM, Kustermann M, Winter L. Muscle-related plectinopathies. *Cells.* 2021;10(9):2480. <https://doi.org/10.3390/cells10092480>
 32. Tumalaeva OM, Magomedov MG. Federal'naya sluzhba po intellektual'noy sobstvennosti. Patent № 2732873 S1 ot 24.09.2020 god «Sposob modelirovaniya nerazvivayushcheysoya beremennosti u krys v usloviyakh eksperimenta», byulleten' № 27 ["A method for modeling an undeveloped pregnancy in rats under experimental conditions", Bulletin No. 27].
 33. Xu HS, Chen Y, Lin YJ, Eldefrawy F, Kramer NE, Siracusa JS, et al. Nanocellulose dysregulated glucose homeostasis in female mice on a Western diet: The role of gut microbiome. *Life Sci.* 2025;370:123567. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123567>
 34. Kolombo S, Sartori R, Skevano K, Borio S. Razrabotka i proverka vizual'noy analogovoy shkaly dlya otsenki tyazhesti zuda u koshek vladel'tsami (VAScat) [Development and validation of a visual analog scale for assessing the severity of itching in cats by owners (VAScat)]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal.* 2023;1:47-53.
 35. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner A, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):53-9. <https://doi.org/10.1111/pde.12391>
 36. Gadzhimuradova KM, Magomedova MZ. *Ekologicheskii pasport gorodov i rayonov Respubliki Dagestan (dermatologicheskii blok) (samouchitel'). Samouchitel' dlya vrachey kursantov [Ecological passport of the cities and districts of the Republic of Dagestan (dermatological unit) (self-help guide). A self-help guide for cadet doctors].* Makhachkala, RF: IPC DGMU; 2024. 168 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шерматова Милана Маратовна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Дагестанский государственный медицинский университет

Researcher ID: OAL-0523-2025

Scopus ID: 58165379500

ORCID ID: 0000-0002-5119-5210

SPIN-код: 9376-8335

Author ID: 1228999

E-mail: xakerov72@mail.ru

AUTHORS' INFORMATION

Shermatova Milana Maratovna, Postgraduate Student at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Dagestan State Medical University

Researcher ID: OAL-0523-2025

Scopus ID: 58165379500

ORCID ID: 0000-0002-5119-5210

SPIN: 9376-8335

Author ID: 1228999

E-mail: xakerov72@mail.ru

Гаджимурадов Марат Нурмагомедович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Дагестанский государственный медицинский университет

Researcher ID: OAJ-6496-2025

Scopus ID: 57208885644

ORCID ID: 0000-0002-3663-3235

SPIN-код: 9611-5619

Author ID: 132811

E-mail: gabenu@mail.ru

Торшина Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии, Смоленский государственный медицинский университет

Researcher ID: ABE-8437-202

Scopus ID: 57214321337

ORCID ID: 0000-0002-6562-0556

SPIN-код: 1222-6560

Author ID: 736731

E-mail: irina-torsina@ya.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствуют

Gadzhimuradov Marat Nurmagomedovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Dagestan State Medical University

Researcher ID: OAJ-6496-2025

Scopus ID: 57208885644

ORCID ID: 0000-0002-3663-3235

SPIN: 9611-5619

Author ID: 132811

E-mail: gabenu@mail.ru

Torshina Irina Evgenievna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases with the Course of Medical Cosmetology, Smolensk State Medical University

Researcher ID: ABE-8437-202

Scopus ID: 57214321337

ORCID ID: 0000-0002-6562-0556

SPIN: 1222-6560

Author ID: 736731

E-mail: irina-torsina@ya.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Гаджимурадов Марат Нурмагомедович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Дагестанский государственный медицинский университет

367000, Российская Федерация, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

Тел.: +7 (903) 4283764

E-mail: gabenu@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Gadzhimuradov Marat Nurmagomedovich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Dagestan State Medical University

367000, Russian Federation, Makhachkala, Lenin Sq., 1

Tel.: +7 (903) 4283764

E-mail: gabenu@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГМН, ТИЕ

Сбор материала: ШММ

Статистическая обработка данных: ШММ

Анализ полученных данных: ШММ, ГМН, ТИЕ

Подготовка текста: ШММ

Редактирование: ГМН, ТИЕ

Общая ответственность: ШММ, ГМН, ТИЕ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GMN, TIE

Data collection: ShMM

Statistical analysis: ShMM

Analysis and interpretation: ShMM, GMN, TIE

Writing the article: ShMM

Critical revision of the article: GMN, TIE

Overall responsibility: ShMM, GMN, TIE

Поступила 19.08.25

Принята в печать 27.08.26

Submitted 19.08.25

Accepted 27.08.26