

РОЛЬ SP В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

Микрюкова Н.В.¹, Калинина Н.М.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Хроническая крапивница (ХК) представляет собой серьезную проблему в аллергологии. Несмотря на достаточно большое количество исследований, неизвестен точный патогенез заболевания. Клинически ХК проявляется волдырями и/или ангиоотеками и длится более 6 недель. Подразделяется на спонтанную (без очевидных триггеров) и индуцированную, когда триггером являются физические и химические раздражители.

Достаточно сложным является поиск причины. Наиболее часто пациенты называют триггером прием в пищу конкретных продуктов. Второй по значимости причиной ХК, после нарушений в диете, называют стресс. Было показано, что психический или эмоциональный стресс вызывает дегрануляцию тучных клеток (ТК) и выделение гистамина. Самым информативным маркером ХК считается нейромедиатор Substance P (SP), лежащий в основе нейроиммунного воспаления.

Цель исследования – изучение роли SP в патогенезе ХК, оценка взаимосвязи SP с триггерами крапивницы и сопутствующей патологией.

Мы обследовали 97 пациентов с ХК и 68 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Исследовалась сыворотка крови, в которой определялся уровень гистамина, субстанции P (SP) методом иммуноферментного анализа. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия в анамнезе пищевой и лекарственной непереносимости, наличия сопутствующего аутоиммунного тиреоидита (АИТ), влияния стресса как триггера ХК.

При анализе средних уровней гистамина и SP в группе пациентов, страдающих ХК по сравнению с группой контроля достоверных корреляций не выявлено. Отмечалось повышение практически в 3 раза уровня гистамина у пациентов, страдающих АИТ (28,25 нг/мл и 83,61 нг/мл).

Однако при оценке уровня гистамина у пациентов с ХК и имеющих в анамнезе пищевую и лекарственную непереносимость, триггер стресс и АИТ средние значения показателя не были достоверны.

При оценке показателя SP у пациентов, имеющих в анамнезе лекарственную, пищевую непереносимость, АИТ и стресс в качестве триггера ХК мы получили достоверно значимые повышения SP по сравнению с группой контроля при $p < 0,05$.

Адрес для переписки:

Микрюкова Наталья Васильевна
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России
197345, Россия, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.
Тел.: 8 (812) 702-63-45 (доб. 33-31).
E-mail: natalya@mikryukov.info

Address for correspondence:

Natalia V. Mikryukova
A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation
Medicine, EMERCOM of Russia
54 Optikov St
St. Petersburg
197345 Russian Federation
Phone: +7 (812) 702-63-45 (acc. 33-31).
E-mail: natalya@mikryukov.info

Образец цитирования:

Н.В. Микрюкова, Н.М. Калинина «Роль SP
в патогенезе хронической крапивницы» // Российский
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 2. С. 141-148.
doi: 10.46235/1028-7221-7127-ROS

© Микрюкова Н.В., Калинина Н.М., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Mikryukova, N.M. Kalinina “Role of substance P
in the pathogenesis of chronic urticaria”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023,
Vol. 26, no. 2, pp. 141-148.
doi: 10.46235/1028-7221-7127-ROS

© Mikryukova N.V., Kalinina N.M., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-7127-ROS

Наши результаты подтверждают, что система нейроиммунного воспаления вовлечена в патогенез активации тучных клеток у пациентов с ХК. Требуются дальнейшие исследования для выделения отдельного фенотипа стресс-индуцированной ХК и определения возможности его психофармакологической коррекции.

Ключевые слова: гистамин, Substance P, хроническая крапивница, стресс, триггер

ROLE OF SUBSTANCE P IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC URTICARIA

Mikryukova N.V.^a, Kalinina N.M.^{a, b}

^a A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Chronic urticaria (CU) is a serious issue in clinical allergology. Exact pathogenesis of diseases is unknown despite a fairly large number of studies. From clinical view, CU manifests as wheals and/or angioedema, lasting for more than 6 weeks. It is classified into spontaneous (without obvious triggers) and induced CU (in cases of evident physical and chemical stimuli). It is quite difficult to reveal its cause. Most often, the patients refer to specific foods as a trigger factor. Stress is the second leading cause of CU after breaking the diet. Mental or emotional stress has been shown to cause degranulation of mast cells (MC) and histamine release. Substance P (SP) is a neurotransmitter, which underlies neuroimmune inflammation, being considered the most informative marker of CU. The purpose of our study was to assess a role of SP in the CU pathogenesis and to determine the relationship of SP with known urticaria triggers and comorbidities.

We examined 97 patients with CU and 68 apparently healthy individuals matched by sex and age. The levels of histamine and substance P (SP) were determined in blood serum by enzyme immunoassay. The patients were classified into groups, depending on the history of food and drug intolerance, presence of concomitant autoimmune thyroiditis (AIT), influence of stress as a trigger for CU.

When analyzing the average levels of histamine and SP in the group of patients suffering from CU, compared with the control group, no significant correlations were found. We detected an almost 3-fold increase of histamine levels in the patients suffering from AIT (28.25 ng/mL versus 83.61 ng/mL). However, when assessing the level of histamine in patients with CU and with a history of food and drug intolerance, trigger stress and AIT, the average values of the indicator did not show significant differences. Meanwhile, when assessing the SP index in patients with a history of drug, food intolerance, AIT and stress as a trigger for CU, we have found a significant increase in SP in the patients when compared with control group ($p < 0.05$).

Our results confirm the neuroimmune inflammation system to be involved in genesis of mast cell activation in CU patients. Further studies are required in order to discern a specific phenotype of stress-induced CU and determine the opportunities for its psychopharmacological correction.

Keywords: histamine, Substance P, chronic urticaria, stress, trigger factor

Введение

Хроническая крапивница — это заболевание, которое проявляется возникновением уртикарных высыпаний, которые сопровождаются сильным зудом, снижающим качество жизни пациента, нарушениями сна и невозможностью вы-

полнять профессиональные обязанности. В мире ХК страдает от 1% до 3% населения, женщины в 2 раза чаще мужчин [25]. Несмотря на достаточно большое количество исследований, точный патогенез заболевания остается неизвестным.

Хроническая крапивница длится более 6 недель и подразделяется на спонтанную, без оче-

видных триггеров, и индуцированную, когда триггером может быть температура, давление, УФО, стресс.

Главными в патогенезе крапивницы являются ТК и базофилы. Медиаторы, основным из которых является гистамин, высвобождаются из активированных ТК и вызывают активацию сенсорных нейронов, привлечение клеток в кожу, расширение и повышение проницаемости посткапиллярных венул и лимфатических сосудов дермы, что приводит к утечке сыворотки в ткани и появлению волдыря, ангиоотека и зуда. Даже в неповрежденной коже пациентов с ХК отмечается активация молекул адгезии, периваскулярная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами и измененная экспрессия цитокинов [26].

ТК экспрессируют множество рецепторов (к хемокинам, простагландинам, иммуноглобулинам, к компонентам комплемента, Toll-подобные рецепторы, рецепторы к нейропептидам и др.) активация которых приводит к дегрануляции ТК. Экспрессия высокоаффинного рецептора для IgE (FcεRI) и низкоаффинного рецептора для IgG (FcγRIIA), и их перекрестное связывание индуцирует высвобождение провоспалительных и иммуномодулирующих медиаторов, определенные типы тучных клеток (например, кожные и синовиальные) экспрессируют MAS рецептор-X2, связанный с G-белком (MRGPRX2) [21].

В ходе ряда исследований было показано, что такие нейротрансмиттеры, как SP, участвуют в дегрануляции ТК и выработке хемокинов [11].

SP представляет собой нейропептид (нейромедиатор) состоящий из 11 аминокислот, который относится к семейству пептидов, известных как тахикинины. SP высвобождается из сенсорных нейронов и относится к неадренергической нехолинергической системе (NANC). После высвобождения он способен активировать некоторые другие воспалительные факторы [12]. В свою очередь, медиаторы тучных клеток гистамин и триптаза могут активировать сенсорные нервы, поддерживая взаимодействие между тучными клетками и сенсорными волокнами при воспалении кожи, вызванном ТК. Согласно современным данным, биологическая активность SP может проявляться не только через Neurokinin-1 receptor (NK-1), но и через MRGPRX2, и вызывать активацию тучных клеток. Было обнаружено, что MRGPRX2 активируется в коже пациентов с тяжелой хронической крапивницей [7]. Отмечено, что постоянные стрессовые ситуации и инфекционные процессы у пациентов, страдающих хронической крапивницей, могут активировать тучные клетки путем высвобождения нескольких

нейропептидов и антимикробных белков защиты хозяина, действующих через MRGPRX2 [3]. Еще в 2004 г. было показано, что высвобождение нейропептидов из сенсорного нерва вызвано повышением концентрации цитозольного Ca²⁺ [8]. Кожные сенсорные нервы экспрессируют MRGPRX2 в дополнение к управляемым напряжением Ca-каналам, активация которых увеличивает концентрацию цитозольного Ca²⁺. MRGPRX2 вовлечены в гистамин-независимые пути зуда. Их активация на тучных клетках вызывает сильный зуд, который впоследствии приводит к разрушению клеток кожи и прогрессированию воспалительного процесса в коже [22].

Многие авторы подтверждают вовлечение SP в патогенез крапивницы, основанный на способности SP вызывать зуд кожи и ангиоотек, вызывать дегрануляцию тучных клеток и базофилов и действовать как сенсibilизатор ТК, усиливая их чувствительность к различным триггерам [10]. В исследовании на пациентах с крапивницей Metz M. (2014) показал, что циркулирующие уровни SP значительно повышены в соответствии с тяжестью заболевания [14], однако в работе Fadaee J. (2020) значение SP не коррелировало с тяжестью крапивницы и ангионевротического отека [6], что получило подтверждение в исследовании Memet B. и соавт. (2021 г.) [13], в котором определена связь уровня SP у пациентов с ХК с тяжестью депрессии, но не с активностью крапивницы. В 2016 году Zheng W. и соавт. выявил увеличение количества циркулирующих SP-положительных базофилов [24]. Определено, что SP вызывает дегрануляцию базофилов, полученных от пациентов с хронической крапивницей. Кроме того, SP может участвовать в псевдоаллергических реакциях и действовать как фактор, высвобождающий гистамин у пациентов с крапивницей. Показано, что базофилы пациентов с хронической крапивницей активирует АКТГ и его рилизинг-фактор [5].

Повышение NLRP-3-воспаления было продемонстрировано при депрессии и стрессе, что доказывает связь между психологическими факторами и обострением крапивницы в результате эмоционального стресса [9]. Продемонстрированы повышение уровня С-реактивного белка, интерлейкина 18 и значительное снижение базального кортизола у пациентов с хронической крапивницей в связи с тяжестью заболевания и стрессом. Таким образом, хронический стресс может способствовать формированию порочного круга в патогенезе крапивницы [20].

Существует лекарственный препарат Апрепитант, который является антагонистом рецептора

NK1 (рецептора SP) и применяется при лечении рвоты, устойчивой к химиотерапии [16]. Он показал свою эффективность в лечении хронического зуда и ХК, устойчивой к терапии [15, 19, 21].

Если корреляция SP и ХК доказана, то его основной рецептор NK1 может стать новым средством лечения кожных заболеваний, связанных с хроническим зудом, в том числе и ХК.

В связи с различными результатами предыдущих исследований мы вернулись к изучению и оценке роли SP у пациентов с хронической крапивницей.

Одной из подгрупп пациентов, страдающих ХК, были спасатели, чья профессия характеризуется высоким уровнем стресса.

Цель исследования – изучение роли SP в патогенезе ХК, оценка взаимосвязи SP с триггерами крапивницы, наследственностью, сопутствующей патологией.

Материалы и методы

Критериями включения пациентов в исследование явилось наличие рецидивирующего течения крапивницы и/или ангиоотечков на протяжении 6 и более недель. Диагноз «хроническая крапивница» установлен с использованием материалов согласительного документа EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 г.; T. Zuberbier, W. Aber, R. Asego и соавт., 2018 г. и федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы 2018 г. (Данилычева И.В., 2018) [1].

В исследование включено 165 человек, от 18 до 68 лет, 76 женщин, 89 мужчин, из них 97 пациентов, страдающих хронической крапивницей. Группу сравнения составили 68 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, не имевших клинических проявлений крапивницы и не страдающих сопутствующей аллергопатологией.

В исследование были включены пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России в 2018-2023 гг. От испытуемых было получено информированное согласие. Это исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России.

У каждого участника исследования был тщательно собран анамнез заболевания и жизни. Исследовалась сыворотка крови, в которой определялся уровень гистамина, субстанции P (SP).

Определение концентрации гистамина (НА) проведено методом иммуноферментного анализа (ИФА) (CEA927Ge96Tests для гистамина (НА),

Cloud-Clone Corp.) Определение концентрации Субстанции P (SP) проведено методом ИФА (CEA393Hu96Tests для SubstanceP (SP), Cloud-Clone Corp.) Тест-системы Cloud-Clone Corp. (Ухань) сертифицированы для научных исследований.

При исследовании определение концентрации проводили по «сэндвич»-схеме твердофазного ИФА в две стадии с последующей детекцией на основе пероксидазы хрена. Регистрация результатов ИФА проводилась с помощью микропланшетного фотометра при длине волны 450 нм. При определении гистамина чувствительность 0,52 нг/мл, диапазон определения 1,23-100 нг/мл. При определении SP чувствительность 5,42 пг/мл, диапазон определения 12,35-1000 пг/мл.

Статистический анализ. Коэффициент корреляции рассчитывался с помощью программы RStudio (RStudio PBC, США) для операционной системы Windows 10 64 (Microsoft, США), с помощью языка программирования R, который разработан для статистической обработки и анализа данных. Значение $p < 0,05$ указывало на статистически значимую разницу. Количественные данные представлены в виде средних со стандартным (среднеквадратическим) отклонением. Для оценки значимости различий между сравниваемыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Для проверки равенства дисперсий двух выборок применялся критерий Фишера.

Результаты

В исследование было включено 97 пациентов с хронической крапивницей, мужчин 45 (46,4%), женщин 52 (53,6%); диагноз «крапивница» был установлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы 2018 г. (Данилычева И.В., 2018). Группу контроля составили 68 здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст пациентов составил $41,10 \pm 12,52$ года (возрастной диапазон – от 18 до 68 лет). В сыворотке крови участников исследования были определены методом ИФА уровни гистамина и SP.

У пациентов страдающих хронической крапивницей прослеживались следующие закономерности уровней гистамина и SP в зависимости от наличия имеющейся в анамнезе пищевой и лекарственной непереносимости, сопутствующего АИТ, влияния стресса как триггера ХК, которые представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ГИСТАМИНА, SP В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. HISTAMINE AND SP LEVELS IN BLOOD SERUM, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicators	Гистамин, нг/мл Histamin, ng/mL	SP, пг/мл SP, pg/mL
Группа контроля Control group (n = 68)	28,25 (7,58-100,00)	101,89 (48,95-229,16)
Пациенты с ХК Patients with CU (n = 97)	24,75 (6,16-100,00)	133,91 (70,90-273,16)
Пациенты с ХК и пищевой непереносимостью Patients with CU and food intolerance (n = 46)	31,94 (4,57-100,00)	202,87 (91,22-294,56)*
Пациенты с ХК и лекарственной непереносимостью Patients with CU and drug intolerance (n = 43)	18,82 (3,75-91,65)	207,03 (102,22-298,34)*
Пациенты с ХК и АИТ Patients with CU and autoimmune thyroiditis (n = 14)	83,61 (4,70-100,00)	204,68 (111,89-282,86)*
Пациенты со стресс- индуцированной ХК Patients with stress induced CU (n = 35)	26,98 (7,29-100,00)	192,64 (94,13-298,38)*

Примечание. * – $p < 0,05$ достоверно по сравнению с группой контроля по U-критерию Манна–Уитни.

Note. *, $p < 0.05$ significantly compared with the control group according to the Mann–Whitney U test.

При анализе средних уровней гистамина и SP в подгруппе пациентов, страдающих ХК, по сравнению с группой контроля, и гистамина в подгруппах пациентов ХК с пищевой и лекарственной непереносимостью в анамнезе, имеющих сопутствующий АИТ и описывающих стресс триггером ХК достоверных корреляций не выявлено. Однако оценивая показатель SP у пациентов, имеющих в анамнезе лекарственную, пищевую непереносимость, АИТ и стресс в качестве триггера ХК мы получили достоверно значимые повышения SP по сравнению с группой контроля при $p < 0,05$.

Обсуждение

Общеизвестно, что главный медиатор хронической крапивницы — гистамин, который продуцируется, в основном, ТК и базофилами. Нейротрансмиттер SP, посредством дегрануляции ТК и базофилов, может вызвать ХК. Наше исследование было направлено на уточнение роли SP в патогенезе ХК. Средние значения гистамина и SP у пациентов с ХК достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

У пациентов, страдающих ХК и имеющих сопутствующую патологию (АИТ) отмечалось повышение практически в 3 раза уровня гистамина (28,25 нг/мл и 83,61 нг/мл). Средние значения ги-

стамина у пациентов с ХК и имеющих в анамнезе пищевую и лекарственную непереносимость, триггер стресс и АИТ достоверно не отличались от контрольной группы.

В группах с АИТ у пациентов с ХК, с лекарственной и пищевой непереносимостью показатели SP были достоверно выше, чем в контрольной группе.

Средние уровни SP в сыворотке крови пациентов с ХК не превышали показатели контрольной группы. Следует отметить, аналогичные результаты получены в исследованиях Memet и соавт. [13] и Tedeschi и соавт. [18]. Противоположные данные получены Fadaee и соавт. [6], Zheng и соавт. [24], Metz и соавт. [14] и Basak и соавт. [4] которые отметили повышение уровня SP у пациентов с ХК. В частности, в исследовании Javad Fadaee в 2020 г. [6] было показано, что уровень SP у пациентов с ХК был в два раза выше, чем у здоровых. Basak и соавт., изучая несколько нейропептидов в своем исследовании 2014 года, выявили значимое (также в два раза) повышение вещества P у пациентов с ХК [4]. Metz и соавт. в том же году показали значительное (в четыре раза) увеличение уровня SP у пациентов с ХК по сравнению со здоровыми [14]. В своем исследовании Zheng и соавт. в 2016 г. подтвердили повышение циркулирующего SP (в 3 раза) у пациентов с ХК [24].

Оценивая влияние стресса на средние значения SP мы выявили значимое повышение показателя у пациентов, описывающих стресс как триггер обострения ХК (p -value = 0,0271).

Связь SP с депрессией

Некоторые предыдущие исследования изучали взаимосвязь SP и депрессии у пациентов с ХК. В исследовании Memet В. (2021) уровни SP не коррелировали с показателями активности крапивницы, но были связаны с тяжестью депрессии [13], что подтвердило исследование Schut и соавт., в котором также была доказана связь уров-

ня SP в сыворотке не с тяжестью крапивницы, а с уровнем депрессии, и авторы предположили возможную причинно-следственную связь между ХК и психическим дистрессом и призвали к дальнейшим исследованиям, чтобы подтвердить, является ли повышенный уровень стресса у ХК причиной или результатом их высокого уровня заболеваемости [17].

Ограничения исследования

Мы не изучали уровень стресса, приняв во внимание исследование Baldwin AL, что стресс может модулировать активацию тучных клеток и усугублять течение крапивницы [2].

И мы не ориентировались на степень тяжести ХК, т. к. предыдущие исследователи не выявили корреляции между уровнем SP в сыворотке крови и степенью активности ХК [6].

Предметом дальнейших исследований может явиться изучение роли стресса в обострении ХК и связи с SP, что потребует других терапевтических подходов в лечении стресс-индуцированной крапивницы с помощью психотерапии, антидепрессантов, и, возможно, антагониста рецептора NK1.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что уровень продукции SP коррелировал с наличием сопутствующих состояний и заболеваний у пациентов с ХК. Настоящая работа подтвердила взаимосвязь хронической крапивницы со стрессом. И важным выводом из нашего исследования является необходимость оценки уровня стресса и психического здоровья пациентов с ХК, и возможное психофармакологическое воздействие на сопутствующие состояния и определение потенциальной пользы вмешательств, направленных на уменьшение симптомов крапивницы.

Список литературы / References

1. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Феденко Е.С., Шульженко А.Е. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница // Российский фллергологический журнал, 2018. Т. 15, № 5. С. 47-62. [Danilicheva I.V., Ilina N.I., Luss L.V., Fedenko E.S., Shulzhenko A.E. Federal Clinical Recommendations. Urticaria. Updated, 2018. *Rossiyskiy Allergologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Allergy*, 2018, Vol. 15, no. 5, pp. 47-62. (In Russ.)]
2. Baldwin A.L. Mast cell activation by stress. *Methods Mol. Biol.*, 2006, Vol. 315, pp. 349-360.
3. Bansal C.J., Bansal A.S. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2019 Vol. 15, 56. doi: 10.1186/s13223-019-0372-z.
4. Basak P.Y., Erturan I., Yuksel O., Kazanoglu O.O., Vural H. Evaluation of serum neuropeptide levels in patients with chronic urticaria. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2014, Vol. 80, no. 5, 483. doi: 10.4103/0378-6323.140345.

5. Dyke S.M., Carey B.S., Kaminski E.R. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, Vol. 38, no. 1, pp. 86-92.
6. Fadaee J., Khoshkhui M., Emadzadeh M., Hashemy S.I., Farid Hosseini R., Jabbari Azad F., Ahanchian H., Lavi Arab F. Evaluation of serum substance P level in chronic urticaria and correlation with disease severity. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2020, Vol. 19, no. 1, pp. 18-26.
7. Fujisawa D., Kashiwakura J., Kita H., Kikukawa Y., Fujitani Y., Sasaki-Sakamoto T., Kuroda K., Nunomura S., Hayama K., Terui T., Ra C., Okayama Y. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 3, pp. 622-633.
8. Jans R., Sartor M., Jadot M., Poumay Y. Calcium entry into keratinocytes induces exocytosis of lysosomes. *Arch. Dermatol. Res.*, 2004, Vol. 296, no. 1, pp. 30-41.
9. Kaufmann F.N., Costa A.P., Ghisleni G., Diaz A.P., Rodrigues A.L.S., Peluffo H., Kaster M.P. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav. Immun.*, 2017, Vol. 64, pp. 367-383.
10. Kocatürk E., Maurer M., Metz M., Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin. Transl. Allergy*, 2017, Vol. 7, 1. doi: 10.1186/s13601-016-0139-2.
11. Kulka M., Sheen C.H., Tancowny B.P., Grammer L.C., Schleimer R.P. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology*, 2008, Vol. 123, no. 3, pp. 398-410.
12. Lisowska B., Lisowski A., Siewruk K. Substance P and chronic pain in patients with chronic inflammation of connective tissue. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 10, e0139206. doi: 0.1371/journal.pone.0139206.
13. Memet B., Vurgun E., Barlas F., Metz M., Maurer M., Kocatürk E. In chronic spontaneous urticaria, comorbid depression linked to higher disease activity, and substance P levels. *Front. Psychiatry*, 2021, Vol. 12, 667978. doi: 10.3389/fpsy.2021.667978.
14. Metz M., Krull C., Hawro T., Saluja R., Groffik A., Stanger C., Staubach P., Maurer M. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, Vol. 134, no. 11, pp. 2833-2836.
15. Ohanyan T., Schoepke N., Eirefelt S., Hoey G., Koopmann W., Hawro T., Maurer M., Metz M. Role of substance P and its receptor neurokinin 1 in chronic prurigo: a randomized, proof-of-concept, controlled trial with topical aprepitant. *Acta Derm. Venereol.*, 2018, Vol. 98, no. 1, pp. 26-31.
16. Sanger G.J., Andrews P.L.R. A history of drug discovery for treatment of nausea and vomiting and the implications for future research. *Front. Pharmacol.*, 2018, Vol. 9, 913. doi: 10.3389/fphar.2018.00913.
17. Schut C., Magerl M., Hawro T., Kupfer J., Rose M., Gieler U., Maurer M., Peters E.M.J. Disease activity and stress are linked in a subpopulation of chronic spontaneous urticaria patients. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 1, pp. 224-226.
18. Tedeschi A., Lorini M., Asero R. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005, Vol. 30, no. 2, pp. 171-175.
19. Tey H.L., Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus: a look into the future. *Br. J. Dermatol.*, 2011, Vol. 165, no. 1, pp. 5-17.
20. Varghese R., Hui-Chan C.W., Bhatt T. Reduced cognitive-motor interference on voluntary balance control in older tai chi practitioners. *J. Geriatr. Phys. Ther.*, 2016, Vol. 39, no. 4, pp. 190-199.
21. Varricchi G., Rossi F.W., Galdiero M.R., Granata F., Criscuolo G., Spadaro G., de Paulis A., Marone G. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2019, Vol. 179, no. 4, pp. 247-261.
22. Vietri J., Turner S.J., Tian H., Isherwood G., Balp M.M., Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2015, Vol. 115, no. 4, pp. 306-311.
23. Yosipovitch G., Bernhard J.D. Clinical practice. Chronic pruritus. *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 368, no. 17, pp. 1625-1634.
24. Zheng W., Wang J., Zhu W., Xu C., He S. Upregulated expression of substance P in basophils of the patients with chronic spontaneous urticaria: induction of histamine release and basophil accumulation by substance P. *Cell Biol. Toxicol.*, 2016, Vol. 32, no. 3, pp. 217-228.

25. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., Bernstein J.A., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Buense Bedrikow R., Canonica G.W., Church M.K., Craig T., Danilycheva I.V., Dressler C., Ensina L.F., Giménez-Arnau A., Godse K., Gonçalo M., Grattan C., Hebert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Katelaris C.H., Kocatürk E., Kulthanan K., Larenas-Linnemann D., Leslie T.A., Magerl M., Mathelier-Fusade P., Meshkova R.Y., Metz M., Nast A., Nettis E., Oude-Elberink H., Rosumeck S., Saini S.S., Sánchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Staubach P., Sussman G., Toubi E., Vena G.A., Vestergaard C., Wedi B., Werner R.N., Zhao Z., Maurer M.; Endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAAITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDV, SIAAIC, SIDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2018, Vol. 73, no. 7, pp. 1393-1414.

26. Zuberbier T., Schadendorf D., Haas N., Hartmann K., Henz B.M. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographitic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997, Vol. 114, no. 1, pp. 86-89.

Авторы:

Микрюкова Н.В. – заведующая отделением профилактики и экспертизы профессиональной пригодности поликлиники ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Калинина Н.М. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; профессор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Mikryukova N.V., Head, Department of Prevention and Expertise of Professional Suitability of the Polyclinic, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Kalinina N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Laboratory Diagnostics A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia; Professor, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 02.04.2023
Отправлена на доработку 01.05.2023
Принята к печати 27.05.2023

Received 02.04.2023
Revision received 01.05.2023
Accepted 27.05.2023