

СУБСТАНЦИЯ P И СТРЕСС АССОЦИИРОВАННЫ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

Н.В. Микрюкова¹, Н.М. Калинина^{1,2}¹ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Аллергические заболевания являются актуальной проблемой практического здравоохранения и в последнее десятилетие привлекают все более пристальное внимание врачей различных специальностей. Ведущим звеном в патогенезе стресс-индуцированной крапивницы является нейрогенное иммунное воспаление, сопровождающееся повышением уровня нейропептида субстанции P (SP).

Цель. Анализ взаимосвязи между стрессорным фактором и уровнем субстанции P с последующим обоснованием показателя в качестве биомаркера для оценки клинического течения и прогноза заболевания у пациентов с хронической крапивницей.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 165 взрослых в возрасте от 18 до 68 лет. В основную группу были включены 97 пациентов с подтвержденным диагнозом хронической крапивницы (ХК), проходивших лечение в клинике в период с 2018 по 2023 г. Группу сравнения составили 68 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой пациентов. Уровень субстанции P в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (Infinite F50 Tecan, Австрия) с использованием тест-системы СЕА393Hu. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного комплекса STATA 18 (StataCorp LLC).

Результаты. Отмечалось повышение продукции субстанции P у пациентов с ХК 220,62 пг/мл по отношению к группе сравнения — 96,57 пг/мл, $p < 0,001$. При анализе логистической регрессии выявлена ассоциация между стрессом, уровнем субстанции P у пациентов с ХК и установлено, что при увеличении концентрации субстанции P на 1 пг/мл шанс возникновения ХК увеличивался в 1,02 раза, при наличии стрессовой ситуации в качестве триггера риск развития ХК повышался в 3 раза.

Выводы. С помощью построения мультивариантной модели логистической регрессии получены положительные значения параметров модели (с уровнем значимости $p \leq 0,01$), указывающие на то, что именно воздействие стресс-фактора и повышение концентрации субстанции P в крови ассоциировано с увеличением шанса возникновения хронической крапивницы. На основании полученных данных концентрация субстанции P в крови пациентов с ХК может рассматриваться в качестве потенциального диагностического биомаркера, который можно рекомендовать для расширения панели скрининговых тестов, уточняющих патогенез возникновения заболевания, что позволит улучшить дифференциальную диагностику нозологии и обеспечить раннее выявление пациентов со стресс-индуцированной крапивницей.

Ключевые слова: субстанция P; стресс; хроническая крапивница; тучная клетка

Для цитирования: Микрюкова Н.В., Калинина Н.М. Субстанция P и стресс ассоциированы с развитием хронической крапивницы. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2024;26(4):21–26. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-21-26>

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в рамках НИР «Клинико-лабораторная диагностика хронической крапивницы у взрослых».

Соответствие принципам этики: исследование одобрено на заседании независимого этического комитета ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол № 6/21от 24.06.2021). Все пациенты и здоровые добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Микрюкова Наталья Васильевна natalya@mikryukov.info

Статья поступила: 06.08.2024. После доработки: 18.11.2024. Принята к публикации: 19.11.2024.

SUBSTANCE P AND STRESS ARE ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC URTICARIA

Natalya V. Mikryukova¹, Natalia M. Kalinina^{1,2}¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Introduction. Allergic diseases are a pressing challenge in practical healthcare, attracting increased attention of various medical specialists. The pathogenesis of stress-induced urticaria is driven by neurogenic immune inflammation, accompanied by an increase in the level of neuropeptide substance P (SP).

Objective. Assessment of the relationship between stress factors and substance P levels with the purpose of justifying the use of SP as a biomarker for assessing the clinical course and prognosis of the disease in patients with chronic urticaria.

Materials and methods. The study was involved 165 adults aged 18–68 years. The main group included 97 patients with the confirmed diagnosis of chronic urticaria (CU) who were treated in a hospital setting in the period from 2018 to 2023. The comparison group included 68 practically healthy individuals, comparable in gender and age with the study group of patients. The level of substance P in the blood serum was estimated by immunoenzymatic techniques (Infinite F50 Tecan, Austria), using a СЕА393Hu test system. Statistical processing of the results was performed using the STATA 18 software package (StataCorp LLC).

Results. An increase in the production of substance P to 220.62 pg/mL in CU patients, compared to 96.57 pg/mL in the reference group ($p < 0.001$), was observed. The logistic regression revealed an association between stress and substance P levels in CU patients. Thus, an increase in the concentration of substance P by 1 pg/mL led to a 1.02-fold increase in the CU risk. The CU risk increased by 3 times in the presence of a stress situation as a trigger.

Conclusions. The constructed multivariate logistic regression model produced positive values of the model parameters ($p \leq 0.01$). This indicates the correlation between the increased blood levels of substance P under the impact of stress factors and the risk of chronic urticaria development. The data obtained suggests that the concentration of substance P in the blood of CU patients can be considered as a potential diagnostic biomarker. This biomarker can be recommended for extending panel screening tests to clarify the pathogenesis of the disease, thus improving the differential diagnosis of the disease and facilitating early detection of patients with stress-induced urticaria.

Keywords: substance P; stress; chronic urticaria; mast cell

© Н.В. Микрюкова, Н.М. Калинина, 2024

For citation: Mikryukova N.V., Kalinina N.M. Substance P and stress are associated with the development of chronic urticaria. *Extreme Medicine*. 2024;26(4):21–26. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-21-26>

Funding: the study was carried out within the framework of the research project “Clinical and laboratory diagnostics of chronic urticaria in adults” of Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.

Compliance with the principles of ethics: the study was approved by the Ethics Committee of the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Protocol No. 6/21 06/24/2021). All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Natalya V. Mikryukova natalya@mikryukov.info

Article received: 6 Aug. 2024. **Revised:** 18 Nov. 2024. **Accepted:** 19 Nov. 2024.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания являются актуальной проблемой практического здравоохранения и в последнее десятилетие привлекают все более пристальное внимание врачей различных специальностей. В настоящее время именно взаимосвязь иммунологического и нейrogenного звеньев рассматривается в качестве ведущего механизма в формировании воспалительной реакции при аллергических заболеваниях.

В современной аллергологии крапивница представляет серьезную проблему, занимая по частоте встречаемости третье место после аллергического ринита и бронхиальной астмы [1].

Стресс — собирательный термин, обозначающий ряд физиологических реакций организма в ответ на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды [2], охватывающий три взаимосвязанных понятия: стимулы (как внутренние, так и внешние), которые вызывают стресс; физиологические и поведенческие реакции, активируемые в ответ на эти стимулы; и патологические последствия чрезмерной стимуляции. Психогенные воздействия выступают в качестве звена в череде последовательных иммунологических событий и приводят к обострению заболевания, находясь в тесной связи с основными факторами патогенеза [3].

В настоящее время иммунологи придерживаются концепции нейrogenного воспаления как основного звена в формировании/обострении хронической крапивницы (ХК), которое обусловлено чрезмерным высвобождением гипоталамических нейропептидов, сопряженных с нейропептидами кожи, продуцирующихся в кератиноцитах, эндотелиальных клетках и др. Большинство исследователей не исключают того, что именно психические факторы могут потенцировать течение аллергических заболеваний. Некоторыми авторами подчеркивается также факт обострения течения крапивницы на фоне напряжения психоэмоциональной сферы под влиянием отрицательных эмоций [4]. При этом активация корковых областей вследствие стресса приводит к изменению производства SP надпочечниками и нисходящими вегетативными волокнами [5].

Исследования последних лет подтверждают значимость стресса в развитии ХК [6, 7]; были изучены тревожность и беспокойство, а также выявлена высокая частота посттравматического стрессового расстройства среди пациентов с данной нозологией [8, 9]. У значительной части пациентов с хронической крапивницей (ХК) в анамнезе наблюдали стрессовые ситуации задолго до появления симптомов и признаков данного заболевания [10]. Психогенные воздействия приводят к стимуляции оси

«гипоталамус — гипофиз», сопряженной с активацией центров вегетативной нервной системы и высвобождением нейротрансмиттеров (нейропептидов и гормонов), воздействующих на эффекторные системы организма (иммунную, сердечно-сосудистую, а также на кожные покровы) [5, 11]. Хронические стрессорные факторы приводят к увеличению плотности кожных нервных волокон, повышению продукции тучных клеток, фактора роста нервов (NGF) и отдельных нейропептидов [12].

F. Wang, T.B. Yang, B.S. Kim в экспериментах на животных продемонстрировали активацию тучных клеток (ТК) как мозга, так и кожи в условиях воздействия стрессовых факторов [13].

Тучные клетки экспрессируют множество рецепторов, которые позволяют распознавать и реагировать на широкий спектр инфекционных патогенов и эндогенных молекул, вырабатываемых поврежденными тканями. Так, на ТК экспрессируется высокоаффинный рецептор иммуноглобулина E (FcεR1) и рецептор тирозинкиназы (KIT), играющие важную роль в развитии аллергических реакций и в иммунном ответе при глистной инвазии [14]. Вместе с тем тучные клетки экспрессируют микробные рецепторы распознавания образов: Toll-подобный рецептор (TLR) и NOD-подобный рецептор [14]. Аларминовые рецепторы семейства интерлейкинов, например для IL-33 и рецептор для тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), посредством которого ТК участвует в иммунном воспалении Th2-типа [15]. Mas-связанный с G-белком рецептор X2 (MRGPRX2) распознает нейропептиды, антимикробные пептиды и пептиды яда насекомых. Кроме того, эти рецепторы присутствуют и на других эффекторных клетках иммунной системы — базофилах и эозинофилах [16].

Мембранный белок группы адгезивных рецепторов, сопряженных с G-белком (adhesion G protein-coupled receptor E2, ADGRE2), является механическим сенсором в тучных клетках. Он вызывает дегрануляцию в ответ на воздействие вибрации у людей, страдающих от вибрационной крапивницы, и может сигнализировать о проникновении и миграции гельминтов через кожу [17]. Таким образом, тучные клетки играют важную роль в защите человека от гельминтов, бактерий, ядов животных и насекомых. Высвобождение кортикотропин-рилизинг-фактора из эозинофилов и сенсорных нейронов (при стрессе) приводит к дегрануляции ТК через рецепторы кортикотропин-рилизинг-гормона [12].

Часто встречается крапивница, причиной развития/обострения которой выступает стрессовый фактор, при этом ведущим звеном патогенеза является нейrogenное иммунное воспаление, сопровождающееся повышением уровня нейропептида субстанции P (SP) [12].

Субстанция P — нейропептид периферических окончаний чувствительных С-волокон кожи, который обладает широким спектром прямых и непрямых биологических эффектов, приводящих к таким патофизиологическим реакциям, как отек, вазодилатация и зуд [17].

Субстанция P экспрессируется в центральной и периферической нервной системе, иммунных клетках и является нейропептидом, биологическая активность которого проявляется через два рецептора на клеточной мембране: нейрокининовый рецептор, связанный с G-белком (NKR), и MRGPRX2. Известно, что у пациентов с хронической крапивницей ТК экспрессируют MRGPRX2 в большем количестве [18], а нейромедиатор SP является наиболее информативным диагностическим маркером у пациентов с ХК [19].

Активация NKR опосредует нейронные сигнальные пути, связанные с возникновением ощущений и различных эмоциональных реакций.

Субстанция P (SP) играет важную роль в ощущении боли, поскольку передает информацию о повреждении тканей от периферических рецепторов в центральную нервную систему, где она преобразуется в болевые ощущения. Пока болевые сигналы передаются по аксонам соматосенсорной области мозга, сенсорные нейроны также выделяют SP в области поврежденной ткани [20]. В дальнейшем это приводит к дегрануляции тучных клеток, расширению сосудов за счет расслабления гладкой мускулатуры сосудов и хемотаксису клеток иммунной системы. Такое взаимодействие между иммунной и нервной системами называется нейрогенным воспалением [21]. Кроме того, исследования показали, что SP увеличивает экспрессию молекул адгезии эндотелия и лейкоцитов на микрососудистых эндотелиальных клетках, что приводит к диапедезу лейкоцитов [22]. Существуют примеры синергетического действия различных триггеров тучных клеток. Так, А. Тараканова и соавт. показали, что SP увеличивает экспрессию рецептора IL-33 ST2, а IL-33 увеличивает экспрессию NKR на тучных клетках человека [23], что приводит к увеличению секреции IL-1 β — ключевого провоспалительного цитокина.

Тем не менее на данный момент нет единого гармонизированного представления развития нейрогенного воспаления при ХК. В современных клинических протоколах по ведению пациентов с ХК данному звену патогенеза отводится второстепенная роль.

Цель работы: анализ взаимосвязи между стрессорным фактором и уровнем субстанции P с последующим обоснованием показателя в качестве биомаркера для оценки клинического течения и прогноза заболевания у пациентов с хронической крапивницей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе ФГБУ ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова МЧС России. В исследование были включены 165 взрослых в возрасте от 18 до 68 лет, из них 89 мужчин и 76 женщин. В основную группу было включено 97 пациентов (мужчин — 45, женщин — 52) с подтвержденным диагнозом хронической крапивницы, получавшими лечение в клинике в период с 2018 по 2023 г. Группу сравнения составили 68 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, без симптомов крапивницы и иной аллергической/соматической патологии [24].

Критерием включения пациентов в основную группу было наличие рецидивирующих уртикарных высыпаний и/или ангиоотечков в течение более 6 недель. Диагноз хронической крапивницы устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы [25].

В ходе исследования у пациентов был собран анамнез заболевания и жизни. При опросе уточнялись вопросы, составившие основу для формирования группы факторов риска развития/обострения хронической крапивницы, отдельное внимание уделено стрессовым факторам как потенциальным триггерам возникновения/обострения ХК.

У пациентов с хронической крапивницей и лиц из группы сравнения определяли уровень субстанции P в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (Infinite F50 Tescan, Австрия) с использованием тест-системы CEA393Hu (Cloud-Clone Corp., Китай). Образцы крови для получения сыворотки отбирали в вакутейнер с активатором свертывания, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Образцы сыворотки хранились в пробирках типа Эппендорф при температуре -80 °C. Перед исследованием все компоненты набора и образцы сыворотки находились при комнатной температуре +22 °C.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного комплекса STATA 18 (StataCorp LLC). Сравнение выборок данных проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни. За критический уровень значимости принимали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При характеристике пациентов с ХК установлено, что все пациенты в момент проведения исследования находились в стадии обострения заболевания. В исследовании обе группы были сопоставимы по описательным характеристикам (полу и возрасту).

В ходе исследования получены статистически значимые различия в содержании субстанции P в сыворотке крови у пациентов с ХК. Так, уровень субстанции P более чем на 56% превышал аналогичный показатель у лиц из группы сравнения. Соответствующие данные описательных характеристик пациентов и концентрации нейропептида субстанции P представлены в таблице 1.

Для независимой оценки биомаркеров и вероятности развития хронической крапивницы была построена мультивариантная регрессионная модель с прямым последовательным включением статистически значимых переменных прогностических факторов (концентрация субстанции P в сыворотке крови, наличие стрессовой ситуации, возраст, пол). Характеристика множественной логистической регрессии представлена в таблице 2.

Положительные значения параметров модели (с уровнем значимости $p \leq 0,01$) указывают на то, что воздействие стресс-фактора и повышение концентрации субстанции P в крови ассоциировано с увеличением шанса возникновения хронической крапивницы. Влияние остальных факторов не было значимо.

Согласно данным регрессионного анализа, представленным в таблице 2, установлено, что при увеличении концентрации субстанции P на 1 пг/мл шанс возникновения ХК увеличился в 1,02 раза, при наличии стрессовой ситуации в качестве триггера риск развития ХК повышался в 2,873 раза. Данные о повышении концентрации

Таблица 1. Описательные характеристики, концентрация субстанции P у пациентов с хронической крапивницей и в группе сравнения

Показатель/признак	Группа сравнения, n = 68	Пациенты с хронической крапивницей, n = 97
Возраст, лет	41,10 ± 12,52	38,59 ± 8,96
Пол М/Ж	44/24	45/52
Субстанция P, пг/мл	96,57 [78,04–138,16]	220,62 [127,30–302,65]*

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в формате в виде Me [Q1–Q3].

* статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения, $p < 0,05$.

Таблица 2. Параметры мультивариантной модели логистической регрессии

Хроническая крапивница	Отношение шансов	p-value	95% доверительный интервал
Стресс	2,873	0,014	0,15–0,81
Субстанция P	1,015	0,000	1,01–1,02
Пол	0,611	0,210	1,01–1,02
Возраст	1,0309	0,100	0,99–1,07

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

SP у пациентов с обострением крапивницы в результате стрессовой ситуации свидетельствовали о возможности использования количественного уровня нейротрансмиттера субстанции P в качестве биомаркера для выявления триггера ХК.

Для определения эффективности и качества модели расчета риска возникновения ХК была построена ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) и рассчитан показатель качества модели AUC (площадь под кривой). Соответствующие данные представлены на рисунке 1.

С помощью построения мультивариантной модели логистической регрессии можно прогнозировать вероятность наличия взаимосвязи развития хронической крапивницы с воздействием факторов риска (стресса, пола, возраста, повышения концентрации субстанции P). В логистической регрессионной модели точка отсечения позволяет сделать заключение о связи/отсутствии возникновения заболевания: если прогнозируемая вероятность превосходит порог отсечения — вывод о наличии

заболевания, в противном случае — о его отсутствии. Качество правильной диагностики наличия/отсутствия заболевания оценивается чувствительностью модели Se (долей верно спрогнозированных случаев наличия заболевания) и специфичностью Sp (долей верно спрогнозированных случаев отсутствия заболевания).

Общую чувствительность модели оценивали с помощью ROC-кривой, демонстрирующей зависимость чувствительности от величины 1 — специфичности. Общую чувствительность модели определяли как площадь фигуры AUC под графиком ROC-кривой (ее величина составила 0,8326). Данное значение превышает 0,8, что позволяет сделать вывод о высокой прогностической силе построенной модели. Оптимальный порог отсечения определялся как точка баланса между чувствительностью и специфичностью модели. Наиболее оптимальным являлся критерий отсечения 0,7, так как при нем отмечали наилучшее соотношение специфичности и чувствительности модели риска развития ХК в зависимости от прогностических факторов риска.

Наибольшее значение для диагностики крапивницы выявлено для стресс-фактора и концентрации субстанции P. Данные о повышении концентрации SP у пациентов с обострением крапивницы в результате стрессовой ситуации свидетельствуют о возможности использования нейротрансмиттера субстанции P в качестве биомаркера для выявления триггера ХК. Наличие клинической симптоматики и повышения в кровотоке субстанции P свидетельствуют о заболевании, что делает возможным коррекцию терапии для достижения более устойчивого эффекта.

Субстанция P представляет собой провоспалительный нейропептид, связанный со стрессом, высвобождаемый из сенсорных нервных окончаний и являющийся ключевым медиатором в связи ЦНС с кожей. Она вызывает дегрануляцию тучных клеток и появление волдырей и/или ангиоотеков при ХК. SP является одним из ключевых нейромедиаторов, который первым реагирует на стрессорный фактор и вносит вклад в протекающее в коже воспаление с нейрогенным компонентом [19].

Повышение уровня субстанции P у пациентов, страдающих ХК, по отношению к группе сравнения было статистически значимым, что согласуется с данными других исследований [19, 26–28]. В некоторых исследованиях [29,

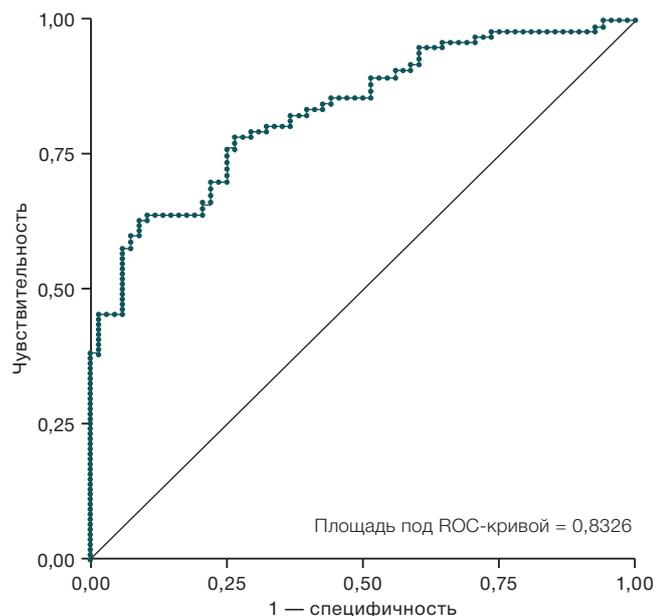


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. ROC-кривая для оценки четырехфакторной модели риска возникновения хронической крапивницы

30] изучалась взаимосвязь между уровнем субстанции P и тяжестью депрессии у пациентов с ХК, на основании этих данных исследователями была подтверждена причинно-следственная связь между развитием ХК и депрессией, однако выявленные взаимосвязи требуют более углубленного изучения.

В нашем исследовании согласно статистической модели прогностическими факторами риска развития хронической крапивницы являлись повышенный уровень в крови субстанции P и стрессовое воздействие. Стресс-индуцированность может сопутствовать многим соматическим заболеваниям и ухудшать их течение. Возможно, анализ уровней субстанции P при другой патологии приведет к пониманию взаимосвязи между стрессом и болезнью с точки зрения иммунных взаимодействий и обеспечит комплексную основу для целенаправленных вмешательств и нового понимания диагностики и лечения заболеваний.

Следует отметить необходимость оценки влияния стресса у пациентов с ХК для своевременного направления их на консультацию к психотерапевту для назначения психологического или психофармакологического лечения для уменьшения проявлений крапивницы.

Литература / References

1. Колхир ПВ. Разработка эндотипической классификации хронической спонтанной крапивницы на основании изучения комплекса биомаркеров с персонализированным подходом к терапии: автореф. дис. д-р. мед. наук. М., 2016. Kolkhir PV. Development of the endotypic classification of chronic spontaneous urticaria based on the study of a complex of biomarkers with a personalized approach to therapy: abst. dis. Doc. Sci.(Med.). M., 2016 (In Russ.). EDN: ZPXVPZ
2. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*.1936;138(3479):32. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.2.230a>
3. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*.2004;1032:1–7. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.001>
4. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High Prevalence of Mental Disorders and Emotional Distress in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *ActaDermVenereol*. 2011;91(5):557–61. <https://doi.org/10.2340/00015555-1109>
5. Pondeljak N, Lugović-Mihelić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *ClinTher*. 2020;42(5):757–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.008>
6. Lindsay K, Goulding J, Solomon M, Broom B. Treating chronic spontaneous urticaria using a brief 'whole person' treatment approach: a proof-of-concept study. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:40. <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0082-7>
7. Schüt C, Magerl M, Hawro T, et al. Disease activity and stress are linked in a subpopulation of chronic spontaneous urticaria patients. *Allergy*. 2020;75(1):224–6. <https://doi.org/10.1111/all.14015>
8. Donnelly J, Ridge K, O'Donovan R, Conlon N, Dunne PJ. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *BMC Psychol*.2023;11(1):239. <https://doi.org/10.1186/s40359-023-01284-2>
9. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): an under-recognized comorbidity. *Clin Dermatol*. 2012;30(3):351–4. <https://doi.org/10.1016/j.cindermatol.2012.01.012>
10. Ridge K, Conlon N, Hennessy M, Dunne PJ. Feasibility assessment of an 8-week attention-based training programme in the management of chronic spontaneous urticarial. *Pilot and Feasibility Studies*.2021;7(1):103. <https://doi.org/10.1186/s40814-021-00841-z>
11. Deussing JM, Chen A. The Corticotropin-Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2225–86. <https://doi.org/doi:10.1152/physrev.00042.2017>
12. Keller JJ. Cutaneous neuropeptides: the missing link between psychological stress and chronic inflammatory skin disease?. *ArchDermatolRes*. 2023;315(7):1875–81. <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02542-4>
13. Wang F, Yang TB, Kim BS. The Return of the Mast Cell: New Roles in Neuroimmune Itch Biology. *J InvestDermatol*. 2020;140(5):945–51. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.12.011>
14. Haidl ID, Marshall JS. Human mast cell activation with viruses and pathogen products. *Methods Mol Biol*.2015;1220:179–201. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_12
15. Tsuzuki H, Arinobu Y, Miyawaki K, et al. Functional interleukin-33 receptors are expressed in early progenitor stages of allergy-related granulocytes. *Immunology*.2017;150(1):64–73. <https://doi.org/10.1111/imm.12667>
16. Wedi B, Gehring M, Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy*. 2020; 75(9): 2229–42. <https://doi.org/10.1111/all.14213>
17. Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018;142:381–93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.034>
18. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy ClinImmunol*. 2014; 134(3): 622–33. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.004>
19. Basak PY, Erturan I, Yuksel O, Kazanoglu OO, Vural H. Evaluation of serum neuropeptide levels in patients with chronic urticarial. *Indian J DermatolVenereolLeprol*. 2014;80(5):483. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.140345>
20. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*. 2017;8(9):644–61. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0395-5>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования выявлено статистически значимое повышение нейрпептида субстанции P в сыворотке крови у пациентов с ХК. С помощью построения мультивариантной модели логистической регрессии получены положительные значения параметров модели (с уровнем значимости $p \leq 0,01$), указывающие на то, что именно воздействие стресс-фактора и повышение концентрации субстанции P в крови ассоциировано с увеличением шанса возникновения хронической крапивницы. Построенная логистическая модель имела высокую общую чувствительность, что позволяет сделать вывод о ее высокой прогностической силе. На основании полученных данных концентрация субстанции P в крови пациентов с ХК может рассматриваться в качестве потенциального диагностического биомаркера, который можно рекомендовать для расширения панели скрининговых тестов, уточняющих патогенез возникновения ХК, что позволит улучшить дифференциальную диагностику нозологии и обеспечить раннее выявление пациентов со стресс-индуцированной крапивницей для назначения патогенетической терапии.

21. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol.* 2018;40(3):249–59. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0675-z>
22. Takashima A. Harnessing DCs by substance P. *Blood.* 2013;121(15):2815–16. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483354>
23. Taracanova A, Tsilioni I, Conti P, Norwitz ER, Leeman SE, Theoharides TC. Substance P and IL-33 administered together stimulate a marked secretion of IL-1 β from human mast cells, inhibited by methoxyluteolin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(40):9381–90. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810133115>
24. Микрюкова НВ, Калинина НМ Иммунопатогенез хронической крапивницы у взрослых (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина.* 2020; 3(76):77–85. Mikryukova NV, Kalinina NM Immunopathogenesis of chronic urticaria in adults (scientific review). *Preventive and clinical medicine.* 2020; 3(76):77–85 (In Russ.). EDN: [DTDBOG](https://doi.org/10.1073/pnas.1810133115)
25. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. Данилычева ИВ, Ильина НИ, Лусс ЛВ. *Российский аллергологический журнал.* 2018;15(5):47–62. Federal clinical guidelines. Urticaria. Danilycheva IV, Il'ina NI, Luss LV, et al. *Russian Allergological Journal.* 2018;15 (5):47–62 (In Russ.).
26. Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2833–36. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.226>
27. 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;32:217–28. <https://doi.org/10.1007/s10565-016-9330-4>
28. Fadaee J, Khoshkhui M, Emadzadeh M, Hashemy SI, FaridHosseini R, JabbariAzad F, et al. Evaluation of Serum Substance P Level in Chronic Urticaria and Correlation with Disease Severity. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020;19(1):18–26. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v19i1.2414>
29. 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;30(2):171–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01732.x>
30. 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;26(12):667978. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.667978>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.В. Микрюкова — сбор, анализ данных, написание текста; Н.М. Калинина — редактирование, внесение принципиальных изменений, окончательное утверждение версии статьи.

ОБ АВТОРАХ

Микрюкова Наталья Васильевна
<https://orcid.org/0000-0002-3196-8300>
natalya@mikryukov.info

Калинина Наталия Михайловна, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0001-8444-9662>
doctkalin@mail.ru