

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПРОФЕССИЙ ВЫСОКОГО РИСКА

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

Совокупность неблагоприятных факторов условий труда пожарных и спасателей требует контроля за состоянием их здоровья. В обзоре представлены варианты крапивниц, наиболее часто встречающиеся у представителей профессий высокого риска, такие как холинергическая крапивница, пищевая анафилаксия и крапивница, вызванная физической нагрузкой, холодовая, стрессиндуцированная крапивница. Сделан анализ опубликованных результатов исследований до 2020 г. и обсуждены возможные механизмы патогенеза хронической крапивницы.

Ключевые слова: крапивница, стресс, субстанция P, профессии высокого риска, спасатели**Вклад авторов:** Н. В. Микрюкова — сбор информации, написание текста; Н. М. Калинина — редактирование и рецензирование✉ **Для корреспонденции:** Наталья Васильевна Микрюкова
ул. Оптиков, д. 54, г. Санкт-Петербург, 197345; natalya@mikryukov.info**Статья получена:** 18.02.2021 **Статья принята к печати:** 02.03.2021 **Опубликована онлайн:** 15.03.2021**DOI:** 10.47183/mes.2021.006

CHRONIC URTICARIA ASSOCIATED WITH HIGH-RISK OCCUPATIONS

Mikryukova NV¹ ✉, Kalinina NM^{1,2}¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

In their line of duty, firefighters and rescuers are exposed to a combination of adverse factors, which necessitates monitoring their health. This review covers the most common variants of urticaria associated with high-risk occupations, such as cholinergic urticaria, food-induced anaphylaxis and exercise-induced urticaria, cold and stress-induced urticaria. The analysis includes the relevant research results published up to 2020; the discussion outlines the possible pathogenesis mechanisms of chronic urticaria.

Keywords: urticaria, stress, substance P, high-risk occupations, rescuers**Author contribution:** Mikryukova NV — information collection, manuscript authoring; Kalinina NM — editing and reviewing✉ **Correspondence should be addressed:** Natalya V. Mikryukova
Optikov, 54, St. Petersburg, 197345; natalya@mikryukov.info**Received:** 18.02.2021 **Accepted:** 02.03.2021 **Published online:** 15.03.2021**DOI:** 10.47183/mes.2021.006

Рост числа аварийных ситуаций и катастроф приводит к необходимости увеличивать число спасателей и одновременно повышать требования к состоянию их здоровья. С целью обеспечения максимальной эффективности профессиональной деятельности большое значение приобретают мероприятия по сохранению здоровья спасателей для проведения работ в очагах возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС). Совокупность неблагоприятных факторов условий труда спасателей требует контроля за состоянием их здоровья [1].

Много проблем в работе спасателей связано с человеческим фактором (учетом особенностей, возможностей человека, в том числе и как личности) и физической подготовкой (состоянием сердечно-сосудистой и легочной систем); контакт с высокотоксичными веществами, например, при проведении дезинфекции в условиях пандемии. Помимо спасателей к экстремальным профессиям причисляют пожарных, летчиков, военнослужащих. Под профессиями высокого риска понимают опасные профессии, при которых на работника воздействуют вредные производственные факторы (химические, чрезмерные физические, биологические), что приводит к угрозе жизни и высокому риску развития соматической патологии. Психологические стрессы включают длительные периоды относительного бездействия, сопровождающиеся тревогой, высокую стрессовую нагрузку и стрессовые ситуации при спасательных операциях, что отражается в клинико-лабораторных показателях.

Показано, например, что пожарные подвержены риску депрессии и посттравматического стрессового расстройства [2].

В связи с тем что описание состояния иммунной системы спасателей не нашло должного отражения в отечественной литературе, были подвергнуты анализу данные о лицах, условия труда которых во многом совпадают с деятельностью спасателей Министерства чрезвычайных ситуаций (МЧС) России: полицейских в других странах, участвующих в ликвидации ЧС и тушении пожаров, а также спортсменов мирового класса. Данные о состоянии их здоровья отрывочны, оно обусловлено хроническим стрессом, влиянием химически активных веществ, повышенными или чрезмерными физическими нагрузками, недосыпанием, суточным режимом работы. В этой связи было решено в качестве сравнения использовать данные этих исследований, так как понимание иммунопатологических механизмов позволит профилактировать, вовремя выявлять и устранять причину патологии.

Большинство исследований в области профессий высокого риска связано с патологией органов дыхания и с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лишь небольшое число работ посвящено дерматологической патологии у спасателей. Так, в 2016 г. было показано, что у молодых людей, выполняющих работу с высоким риском, часто встречаются кожные симптомы [3]. Наряду с дерматитами описаны различные виды крапивниц.

К хронической крапивнице относят группу заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотекоток длительностью более 6 недель. В мире этим заболеванием страдает 1–3% населения, женщины — в 2 раза чаще мужчин [4]. Хроническую крапивницу подразделяют на спонтанную, без очевидных триггеров, и индуцированную, когда триггером могут быть физические и химические раздражители. Физические включают в себя давление (при крапивнице с отсроченным давлением), облучение (при солнечной крапивнице), трение (при симптоматическом дермографизме), температуру (при холодовой и тепловой крапивнице) и вибрации (при вибрационном ангионевротическом отеке). Химическими триггерами могут быть вода (аквагенная крапивница), пот (при холинергической крапивнице) и другие химические соединения (при контактной крапивнице) [5]. Дифференциальная диагностика необходима при заболеваниях, исторически относившихся к крапивнице, и синдромах, включающих крапивницу/ангиоотек, таких как пигментная крапивница (мастоцитоз), уритикарный васкулит, брадикинин-опосредованный ангиоотек, анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой, и некоторые аутовоспалительные синдромы [4]. Однако, поскольку симптомы некоторых из них появляются в детском возрасте, маловероятно, что пациенты с данной патологией выберут своей профессией такой вид деятельности. Возможно подразделение в зависимости от причинного фактора, например, псевдоаллергические, стрессиндуцированные крапивницы.

Для большинства хронических крапивниц нет достоверных данных о распространенности заболеваемости. Хроническая индуцированная крапивница встречается у 0,5% населения, но до 70% пациентов испытывают системные реакции, включая анафилаксию в тяжелых случаях [5]. В литературе частота встречаемости некоторых видов индуцированной крапивницы представлена следующим образом: холинергическая крапивница — 4–11,2% населения, холодовая крапивница — треть всех случаев индуцированной крапивницы [6].

Крапивница, вызываемая физической нагрузкой

Холинергическая крапивница (ХК) возникает при повышении температуры тела при физической нагрузке, нахождении в душном помещении, горячей ванне, на фоне стресса и имеет характерные клинические проявления, однако точный патогенетический механизм остается не полностью понятным. Классифицированы четыре подтипа: ХК с поральной окклюзией; ХК с приобретенным генерализованным гипогидрозом; ХК с аллергией на пот; идиопатическая ХК [7].

Для понимания механизмов возникновения ХК некоторые авторы изучали роль гиперчувствительности к антигенам аутологичного пота в патогенезе хронической ХК [8, 9]. В 2010 г. в экспериментальной работе с использованием перевиваемой клеточной линии ТК LAD2 было обнаружено, что ацетилхолин дозозависимо индуцирует дегрануляцию, и выявлено нарушение экспрессии холинергических рецепторов мускарина 3 (CHRM3). CHRM3 не экспрессируется в области ангиодроза, но его экспрессия в небольшой степени сохраняется в гипогидротической области. В результате гистологического анализа обнаружен инфильтрат CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток вокруг желез внутренней секреции в ангидротической области. Авторы предположили, что в гипогидротической

области кожи во время физической нагрузки происходит высвобождение ацетилхолина, который не улавливается рецепторами потовых желез полностью (как при нормальном потоотделении) и воздействует на соседние ТК, которые могут продуцировать гистамин в ответ на ацетилхолин, поскольку ТК в гипогидротической области экспрессируют CHRM3 [10].

Подтипы крапивницы, чаще всего наблюдаемые у спортсменов, представляют собой острые формы, вызванные физическими стимулами, такими как физические упражнения, температура, солнечный свет, вода или определенные уровни внешнего давления. ХК — наиболее распространенный тип физической крапивницы, наблюдаемой у спортсменов в возрасте до 30 лет [11].

К сожалению, у ряда пациентов помимо кожных высыпаний развивалась анафилаксия, бронхиальная обструкция. В первую очередь это касалось молодых людей, которые активно занимались тяжелыми физическими упражнениями, например военнослужащих [12].

Анафилаксия, вызванная физическими упражнениями, является специфической опасной для жизни реакцией, которая очень непредсказуемо происходит у восприимчивых людей с ХК [13]. Возникновение тяжелой гипотонии, обморока или отека гортани накладывает определенные ограничения на оптимальную производительность, если это происходит у лиц с экстремальными профессиями. Для контроля симптомов обычно эффективно лечение соответствующими лекарствами, однако последние часто имеют побочные эффекты, недопустимые в ситуациях высокого риска. В литературе описаны четыре случая ХК у летчиков ВВС США [13].

Другими авторами была проведена дифференциальная диагностика у лиц с дерматологическими и системными симптомами, вызванными физической нагрузкой, в частности между такими состояниями, как ХК и анафилаксия, вызванная физической нагрузкой. В обоих случаях триггером для возникновения симптомов была дегрануляция ТК с выделением вазоактивных веществ. Индуцированные физической нагрузкой анафилаксию и ХК дифференцировали на основе морфологии крапивницы, воспроизводимости, прогрессирования анафилаксии и реакции на пассивное согревание. Диагноз ставили после тщательного анамнеза и изучения морфологии поражений. Лечение острых эпизодов анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, включало прекращение физической нагрузки, назначение адреналина и антигистаминных препаратов. Дальнейшая тактика требовала изменения или воздержания от физических упражнений, предотвращения сопутствующих факторов и профилактического использования таких лекарств, как антигистаминные препараты и стабилизаторы ТК [14].

Встречаются случаи пищевой анафилаксии и крапивницы, вызванной физической нагрузкой. Это редкое заболевание, при котором постприандиальные упражнения вызывают анафилаксию. В одном из обзоров представлены определение, этиология и патогенетические механизмы, лежащие в основе этого заболевания [15]. В нем сообщалось про ряд пищевых продуктов, включая пшеницу, яйца, курицу, креветок, моллюсков, орехи, фрукты и овощи, способных вызвать данную патологию, а также о том, что физические упражнения после приема пищи могут стимулировать высвобождение медиаторов из IgE-зависимых ТК, что приводит к крапивнице и анафилаксии при превышении определенного порогового уровня физической нагрузки. Более того, высокая интенсивность

физических упражнений чаще провоцирует приступ, чем упражнения низкой интенсивности и частоты. Некоторые другие факторы, такие как физический и психический стресс, усталость, сухой воздух, недостаточный сон, насморк, влажная погода и низкая температура, усиливают анафилаксию. По некоторым данным, интенсивные и продолжительные упражнения способствовали превращению лимфоцитов Th1 в лимфоциты Th2, с увеличением продукции Th2-цитокинов. Однако точный патогенез, лежащий в основе анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, неизвестен. Было высказано предположение, что физические упражнения снижают порог дегрануляции ТК. Другое исследование показало, что физические упражнения нарушают пищеварение и употребление пищи с большим количеством аллергенов, приводят к увеличению концентрации аллергенных белков в крови и к IgE-опосредованной сенсibilизации ТК. Последующее употребление аллергенной пищи приводило к дегрануляции ТК, высвобождению гистамина, развитию крапивницы, ангионевротического отека, снижению артериального давления и обмороку [15].

Существуют некоторые состояния, которые модулируют возникновение анафилаксии в качестве сопутствующих или потенцирующих факторов, действие которых приводит к запуску анафилаксии при незначительных дозах аллергена. Чаще всего описываемыми факторами анафилаксии оказываются физические упражнения, употребление алкоголя, некоторые продукты питания, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и сопутствующие инфекционные заболевания [16].

В одном из исследований выполняли постановку кожных проб с пищевыми аллергенами, предполагая IgE-опосредованный механизм заболевания. Однако ряд пациентов страдали от анафилаксии, независимо от употребляемой пищи, которая усиливалась при дополнительных физических упражнениях [17].

При обследовании пациентов с хронической крапивницей, связанной с физической нагрузкой, авторы другой работы наблюдали различные клинические симптомы [18]. У одних пациентов развивался только периорбитальный ангионевротический отек; у других — гигантская крапивница, хрипы и гипотония; у третьих — ХК. Пациенты только с кожными или подкожными проявлениями имели нормальный уровень гистамина в плазме. Уровни компонентов комплемента (C3, C4) оставались нормальными при всех формах крапивницы. Повышенный уровень гистамина в плазме обнаруживали только тогда, когда одновременно возникали системные симптомы, такие как гипотония [18].

В другом исследовании у одних пациентов с ХК и анафилаксией были выявлены признаки активации альтернативного пути комплемента, в то время как у других пациентов наблюдалась форма, которая вначале представляла собой ХК и затем прогрессировала до ангионевротического отека и сосудистого коллапса. Уровень гистамина в плазме был повышен во время анафилаксии, но никаких признаков активации комплемента обнаружено не было [19].

В исследовании [20] авторы представили физические проявления двух похожих состояний. Первое — ХК, т. е. хроническая крапивница, вызванная повышенной температурой тела. Второе — анафилаксия, вызванная физическими упражнениями. Анафилаксия может быть идиопатической, результатом воздействия определенного триггера (пища, лекарства или укусы насекомых) или

вызванной физической нагрузкой. Холинергическую крапивницу вызывают физические упражнения, повышение температуры тела, сильные эмоции, прием горячей или острой пищи или принятие душа с горячей водой. Заболевание характеризуется генерализованным покраснением кожи, крапивницей (волдырь 2–4 мм, окруженный эритемой) и зудом. Многие пациенты отмечают покалывание, зуд или жжение кожи перед появлением волдырей. По мере развития реакции макулы могут объединяться, образуя большие области эритемы, которые становятся все труднее распознать как крапивницу. Поражения появляются в любом месте на теле, но обычно они начинаются на туловище и шее и распространяются дистально, затрагивая лицо и конечности. В редких случаях прогрессирование крапивницы включает такие системные симптомы, как гипотензия, ангионевротический отек и бронхоспазм. Крапивница проявляется через 6 мин после начала физической нагрузки. Симптомы нарастают в течение 12–25 мин. Патогенез был связан с повышенным уровнем гистамина в сыворотке крови во время приступа. Была описана группа пациентов с аллергией I типа на собственный пот. Двадцать пациентов прошли аутологическое тестирование пота и продемонстрировали немедленную кожную реакцию. Подгруппа пациентов с симптомами, свидетельствующими о ХК, имела аллергическую крапивницу, которая проявлялась только при потении. Крапивница и анафилаксия, вызванные физическими упражнениями, начинались в течение 45 мин после начала упражнений. Основные симптомы, помимо крапивницы, включали бронхоспазм, ларингоспазм и/или сосудистый коллапс. Другими симптомами были внезапная усталость, ощущение жара, приливы крови, внезапный зуд, желудочно-кишечные расстройства, сдавливание горла, изменения голоса и проблемы с дыханием. В отличие от ХК размер волдыря достигал 10–15 мм. При отсутствии контроля крапивница, бронхоспазм и отек дыхательных путей прогрессировали до сосудистого коллапса. Патогенез был обусловлен внезапным высвобождением медиаторов базофилов и ТК, что подтверждалось повышением уровня триптазы в сыворотке крови. У пациентов со временем было отмечено развитие толерантности к физической нагрузке (уменьшение частоты приступов). Объяснение состоит в том, что со временем физические упражнения приводят к уменьшению воспалительного ответа лейкоцитов и снижению высвобождения провоспалительных цитокинов, а также к снижению регуляции экспрессии *toll*-подобных рецепторов 4 на поверхности иммунных клеток. Именно эти механизмы снижали системный иммунный ответ на физические упражнения [20].

В другой работе при анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, возникали анафилактические симптомы (кожные, респираторные, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые) после физической активности. Примерно в трети случаев идентифицировали кофакторы, такие как потребление пищи, температура (теплая или холодная) и лекарственные средства (особенно нестероидные противовоспалительные препараты). Были постулированы некоторые патофизиологические механизмы, такие как увеличение/изменение проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта, изменение уровня тканевой трансглутаминазы, способствующей перекрестному связыванию IgE, повышенная продукция цитокинов, перераспределение крови во время физических упражнений, приводящее к измененной

дегрануляции ТК, изменения в кислотно-щелочном балансе и сенсибилизация к омега-5-глиадину пшеницы (O5G) [21]. В 2020 г. были представлены исследования аллергии на O5G. У пациентов, имеющих диагноз «идиопатическая крапивница и анафилаксия», была диагностирована сенсибилизация к O5G. Физические упражнения оказались наиболее распространенным кофактором в обеих группах, за ними следовали алкоголь и нестероидные противовоспалительные препараты [22].

Холодовая крапивница

Не меньший интерес представляет холодовая крапивница. Распространенность холодовой крапивницы составляет 0,05% от всей популяции [23]. Ключевым патофизиологическим механизмом возникновения хронической индуцированной крапивницы является активация ТК кожи. Предполагается, что фактором активации ТК кожи при хронических индуцированных крапивницах служит образование аутоантигенов под действием физических факторов [24]. В ранних исследованиях случаев холодовой крапивницы показано локальное высвобождение гистамина вследствие стимуляции холодом [25].

Холодовая крапивница характеризуется возникновением волдырей и ангиоотекотков после воздействия холода. По данным ретроспективного анализа, средний температурный порог у пациентов с холодовой крапивницей составлял $13,7 \pm 6,0$ °C (4–26 °C) [26]. Возможно развитие анафилаксии при купании в водоемах. К атипичным холодовым крапивницам относят атипичную приобретенную холодовую крапивницу, замедленную холодовую крапивницу, холодовый дермографизм, холодовую холинергическую крапивницу и системную атипичную холодовую крапивницу. Выделяют первичную и вторичную холодовую крапивницу. Возможными причинами вторичной холодовой крапивницы являются системные заболевания, моноклональная (IgG) или смешанная (IgG/IgM, IgG/IgA) криоглобулинемия, вирусные, бактериальные инфекции, паразитарные инвазии, васкулиты [27].

Крапивница, индуцированная псевдоаллергенами

Существует взаимосвязь хронической крапивницы и псевдоаллергенов. Псевдоаллергены — это низкомолекулярные соединения, которые могут соединяться с рецептором X2, связанным с G-белком на мембране ТК, и снижать порог для других факторов, чтобы полностью активировать ТК для высвобождения медиаторов. Небольшой размер этих молекул делает невозможным непосредственное связывание IgE, и нет никаких доказательств того, что они действуют как гаптены. Тем не менее показано повышение проницаемости слизистой стенки кишечника под влиянием псевдоаллергенов и эффективности диеты с их низким содержанием [28].

Стрессиндуцированная крапивница

Ноцицепторные нейроны обладают многими из тех же путей молекулярного распознавания опасности, что и иммунные клетки, и в ответ на опасность периферическая нервная система напрямую связывается с иммунной системой, образуя интегрированный защитный механизм. Плотная сеть иннервации сенсорных и вегетативных волокон в периферических тканях и высокая скорость

нейронной трансдукции обеспечивают быструю локальную и системную нейрогенную модуляцию иммунитета. Периферические нейроны играют также важную роль в иммунной дисфункции при аутоиммунных и аллергических заболеваниях [29].

ТК кожи человека тесно связаны с сенсорными нервными окончаниями, которые высвобождают нейропептиды при антидромной стимуляции физическими или химическими раздражителями и стрессом. Недавно было вновь предложено сфокусироваться на роли субстанции P (SP) в развитии хронической крапивницы [30]. SP участвует в активации и дегрануляции ТК. В свою очередь, медиаторы ТК гистамин и триптаза могут активировать сенсорные нервы, поддерживая взаимодействие между ТК 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 Mas-рецепторы, связанные с G-белком (Mas-related G-proteincoupledreceptormember X2, или MRGPRX2), и вызывать активацию ТК. Было обнаружено, что MRGPRX2 активируется в коже пациентов с тяжелой хронической крапивницей [31]. Отмечено, что постоянные стрессовые ситуации и инфекционные процессы у пациентов, страдающих хронической крапивницей, могут активировать ТК путем активации нескольких нейропептидов и антимикробных белков защиты хозяина, действующих через MRGPRX2 [28].

Многие авторы подтверждают вовлечение SP в патогенез крапивницы, основанный на способности SP вызывать зуд кожи и ангиоотек, вызывать дегрануляцию ТК и базофилов и действовать как сенсибилизатор ТК, усиливая их чувствительность к различным триггерам [32]. Недавние исследования на пациентах с крапивницей показали, что циркулирующие уровни SP значительно повышены в соответствии с тяжестью заболевания [33], а также увеличено число циркулирующих SP-положительных базофилов [34]. Было показано, что SP вызывает дегрануляцию у 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.

Еще в 2004 г. было показано, что высвобождение нейропептидов из сенсорного нерва вызвано повышением концентрации цитозольного Ca^{2+} [35]. Кожные сенсорные нервы экспрессируют Mas-рецепторы G-связанных белков (MRGPR) в дополнение к управляемым напряжением Ca-каналам, активация которых увеличивает концентрацию цитозольного Ca^{2+} . MRGPR вовлечены в гистамин-независимые пути зуда. Их активация на ТК вызывает сильный зуд, который впоследствии приводит к разрушению клеток кожи и прогрессированию воспалительного процесса в коже [36].

Кроме того, катионные каналы, экспрессируемые на сенсорных нервных окончаниях, включают некоторые каналы TRP (от англ. *transient receptor potential channel*), которые участвуют в высвобождении нейропептидов. При воздействии на них начинается приток Ca^{2+} и высвобождаются нейропептиды, такие как SP и CGRP (от англ. *calcitonin gene-related peptide*), за которыми следует нейрогенное воспаление. TRP-опосредованный приток Ca^{2+} в кожу может регулировать экспрессию провоспалительных цитокиновых генов, воздействуя на иммунные клетки, в дополнение к высвобождению

нейропептидов. Помимо сенсорного нерва, TRPV1 обнаруживается и в клетках кожи, функционирующих в качестве сенсора боли на химические раздражители, включая кератиноциты, ТК, дендритные клетки, себоциты, дермальные кровеносные сосуды, волосяные фолликулы и потовые железы [27]. В эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц TRPV1-опосредованный приток Ca^{2+} вызывает вазодилатацию, выделяя оксид азота (NO). Между тем, TRPA1 представляет собой неселективный канал Ca^{2+} , который реагирует на ощущение холода ($< 17^{\circ}C$), в отличие от TRPV1. TRPA1 локализуется примерно в 60–75% сенсорных С-волокон, которые также являются TRPV1-позитивными. Местное применение cinnamaldehyde, агониста TRPA1, в коже человека вызывает значительное усиление ощущения зуда, что позволяет предположить центральную роль TRPA1 в механизме зуда [37]. В исследованиях изучалась роль TRPA1 в хроническом воспалении кожи. Считается, что каналы TRP, особенно TRPA1, действуют как «привратник», который опосредует передачу цитокинового кожного воспаления в сенсорную нервную активацию [38].

Немало внимания уделялось связи крапивницы с высокой распространенностью депрессии, тревоги, плохим качеством сна. Исследование TatTS подтвердило более высокие уровни депрессии и тревоги у лиц с хронической крапивницей [19]. Показано негативное влияние крапивницы на качество жизни и работоспособность [36].

Изучение экспрессии белка-переносчика серотонина в коже пациентов с хронической спонтанной крапивницей и его связи с депрессией и тревогой показало роль белка-переносчика серотонина (SERT) в патофизиологии воспалительных заболеваний кожи. У пациентов с хронической крапивницей экспрессия SERT была выше по сравнению с контрольной группой [39]. Появляется все больше свидетельств того, что продолжающийся стресс продлевает и усугубляет течение хронической крапивницы.

Показано, что базофилы пациентов с хронической крапивницей активируют АКГГ и его рилизинг-фактор [40]. Повышение NLRP-3-воспаления было продемонстрировано при депрессии и стрессе, что доказывает связь между психологическими факторами и обострением крапивницы в результате эмоционального стресса [41].

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 [42].

В связи с этим следует отметить, что стресс, приводящий к высвобождению нейропептидов сенсорных нервов, может изменить поведение клеток Лангерганса в дерме и иммунную систему кожи, направив иммунный ответ в сторону определенных Т-хелперных клеток. В частности, CGRP стимулирует клетки Th17 типа, способствуя усилению воспаления за счет рекрутирования Т-клеток и нейтрофилов [43].

Нейропептиды, такие как CGRP и VIP, могут активировать дендритные клетки в направлении Th2-типа

иммунного ответа и подавлять Th1-тип реагирования, стимулируя выработку определенных цитокинов, а также уменьшая или усиливая миграцию дендритных клеток в локальные лимфатические узлы [44, 45].

Учитывая, что сигнальные молекулы, высвобождаемые из периферических сенсорных нервных волокон, регулируют не только просвет мелких кровеносных сосудов, но и хемотаксис иммунных клеток, возвращение их в исходное состояние, созревание и активацию, становится ясно, что нейроиммунные взаимодействия гораздо более сложны [29].

Особенности иммунного воспаления у спасателей и пожарных

Интенсивность труда профессиональных спасателей и продолжительность трудовой деятельности вносят свой вклад в развитие нарушений функции органов и систем. Согласно методическим рекомендациям по лабораторной диагностике соматической патологии у спасателей, сотрудников противопожарной службы, для иммунологических показателей характерны повышение относительного и абсолютного числа клеток с маркерами CD25, HLAII, CD95, уровня спонтанной продукции IL1 β , увеличение абсолютного числа лимфоцитов, Т-клеток и Т-хелперов, сдвиг иммунного ответа в сторону Th2. Спонтанная продукция TNF, IL1 β выше референсных значений, что способствует формированию хронического воспаления в отсутствие инфекционного возбудителя. Прогрессивное увеличение общего уровня иммуноглобулина Е, зависящее от стажа работы, свидетельствует о сенсибилизации организма спасателей ингаляционными и контактными аллергенами [1].

При исследовании параметров системного воспаления у пожарных выявлено, что концентрации IL8, VEGF и TNF α в сыворотке крови значительно выше после участия в пожаротушении, чем в периоды отдыха [46]. Повышенные уровни циркулирующих цитокинов после воздействия дыма стимулировали костный мозг [47] и инициировали системный воспалительный ответ в результате вдыхания дыма. IL8, являясь мощным стимулятором костного мозга, способствовал миграции нейтрофилов в легочную ткань [48]. Это усиливало и продляло нейтрофильное воспаление в бронхах, а также поддерживало системное воспаление в результате вдыхания дыма.

Заключение

Представленный обзор литературы демонстрирует имеющиеся данные по механизмам возникновения хронических крапивниц, наиболее часто встречающихся у представителей профессий высокого риска. Формирование хронического воспаления в отсутствие инфекционного возбудителя не вызывает сомнений, а поиск информативных биомаркеров продолжается. Не подлежит сомнению роль SP в развитии воспалительного процесса, однако требуются дальнейшие исследования для уточнения его значимости. Понимание патогенетических механизмов иммунного воспаления позволит улучшить не только диагностику этих состояний, но и оптимизировать их профилактику.

Литература

- Алексанин С. С., редактор. Лабораторная диагностика соматической патологии у спасателей, сотрудников федеральной противопожарной службы Государственной противопожарной службы МЧС России и участников ликвидации радиационных аварий (методические рекомендации), СПб.: ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, 2015; 66 с.
- Guidotti TL, Clough TL. Occupational Health Concerns of Firefighting. *Annu Rev Public Health*. 1992; 13: 151–171.
- Aktas E, Esin MN. Skin disease symptoms and related risk factors among young workers in high-risk jobs. *Contact Dermatitis*. 2016; 75 (2): 96–105. PubMed PMID: 27271527.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R., Abdul Latiff A. H., Baker D, et al. The EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline for the definition and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73 (7): 1393–414.
- Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95 (3): 278–82.
- Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2550–3.
- Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. A Case of Cholinergic Urticaria Associated With Acquired Generalized Hypohidrosis and Reduced Acetylcholine Receptors: Cause and Effect? *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36 (5): 559–60.
- Bito T, Sawada Yu, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergology International*. 2012; 61: 539–544.
- Stephansson E, Koskimies S, Lokki ML. Exercise-induced Urticaria and Anaphylaxis. *Acta Derm Venereol*. 1991; 71 (2): 138–42.
- Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2683–6.
- Tlougan BE, Mancini AJ, Mandell JA, Cohen DE, Sanchez MR. Skin conditions in figure skaters, ice-hockey players and speed skaters: part II — cold-induced, infectious and inflammatory dermatoses. *Sports Med*. 2011; 41 (11): 967–84.
- Handfield KS, Dolan CK, Kaplan M, Cholinergic Urticaria With Anaphylaxis: Hazardous Duty of a Deployed US Marine. *Cutis*. 2015; 95 (4): 241–3.
- Whinnery JE, Anderson GK. Environmentally Induced Cholinergic Urticaria and Anaphylaxis. *Aviat Space Environ Med*. 1983; 54 (6): 551–3.
- Hosey RG, Carek PJ, Goo A. Exercise-induced Anaphylaxis and Urticaria. *Am Fam Physician*. 2001; 64 (8): 1367–72.
- Kim ChW, Figueroa A, Park ChH, Kwak YS, Kim KB, Seo DY, et al. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. *Nutr Res Pract*. 2013; 7 (5): 347–51.
- Zogaj D, Ibranjic A, Hoxha M. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Mater Sociomed*. 2014; 26 (6): 401–4.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125: 264–72.
- Lewis J, Lieberman P, Treadwell G, Erffmeyer J. Exercise-induced Urticaria, Angioedema and Anaphylactoid Episodes. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68 (6): 432–37.
- Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 115–20.
- Montgomery SL, Cholinergic Urticaria and Exercise-Induced Anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015; 14 (1): 61–63.
- Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of Exercise-Induced Anaphylaxis: Current Insights. *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 191–98.
- Li Ph H, Thomas I, Wong JCh, Rutkowski K, Lau C. Differences in omega-5-gliadin Allergy: East Versus West, *Asia Pac Allergy*. 2020; 10 (1): 5.
- Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Viera Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32 (3): 241–5.
- Борзова Е. Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц. *Российский аллергологический журнал*. 2019; 16 (2): 5–13.
- Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75 (5): 343–7.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C. EH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016; 71 (6): 780–802. DOI: 10.1111/all.12884.
- Stander S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Experimental dermatology*. 2004; 13 (3): 129–39.
- Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15: 56. PubMed PMID: 31528163.
- Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018; 40 (3): 249–59.
- Vena GA, Cassano N, Leo ED, Calogiuri GF, Nettis E. Focus on the role of substance P in chronic urticaria. *Clinical and Molecular Allergy*. 2018; 16: 24.
- Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. 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; 134: 622–33.
- Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 1.
- 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: 2833–6.
- 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.
- Jans R, Sartor M, Jadot M, Poumay Y. Calcium entry into keratinocytes induces exocytosis of lysosomes. *Archives of dermatological research*. 2004; 296 (1): 30–41.
- Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115 (4): 306–11.
- Hojland CR, Andersen HH, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde. *Acta DermatoVenereologica*. 2015; 95 (7): 798–803.
- Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhe V, 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.
- Zabolinejad N, Molkara S, Bakhshodeh B, Ghaffari-Nazari H, Khoshkhui M. The Expression of Serotonin Transporter Protein in the Skin of Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and Its Relation With Depression and Anxiety. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311 (10): 825–31.
- Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *ClinExp Allergy*. 2008; 38 (1): 86–92.
- Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun*. 2017; 64: 367–83.
- Varghese R, Hui-Chan CWY, Bhatt T. Reduced Cognitive-Motor Interference on Voluntary Balance Control in Older Tai Chi

- Practitioners, *J GeriatrPhysTher*. Oct-Dec 2016; 39 (4): 190–9.
43. Ding W, Stohl LL, Xu L, Zhou XK, Manni M, Wagner JA, et al. Calcitonin gene-related peptide-exposed endothelial cells bias antigen presentation to CD4+ T cells toward a Th17 response. *J Immunol*. 2016; 196 (5): 2181–94.
 44. Mikami N, et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J Immunol*. 2011; 186: 6886–93.
 45. Jimeno R, et al. Effect of VIP on the balance between cytokines and master regulators of activated helper T cells. *Immunol Cell Biol*. 2011; 90: 178–86.
 46. Gianniou N, Giannakopoulou C, Dima E, Kardara M, Katsaounou P, Tsakatikas A, et al. Acute Effects of Smoke Exposure on Airway and Systemic Inflammation in Forest Firefighters. *J Asthma Allergy*. 2018; 11: 81–88.
 47. Goto Y, Ishii H, Hogg JC, Shih C-H, Yatera K, Vincent R, et al. Particulate Matter Air Pollution Stimulates Monocyte Release from the Bone Marrow. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; 170 (8): 891–7.
 48. Terashima T, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Release of polymorphonuclear leukocytes from the bone marrow by interleukin-8. *Blood*. 1998; 92 (3): 1062–9.

References

1. Aleksanin SS, redaktor. Laboratornaja diagnostika somaticheskoy patologii u spasatelej, sotrudnikov federal'noj protivopozharnoj sluzhby Gosudarstvenoj protivopozharnoj sluzhby MChS Rossii i uchastnikov likvidacii radiacionnyh avarij (metodicheskie rekomendacii), SPb.: VCJeRM im. A. M. Nikiforova MChS Rosiii, 2015; 66 s. Russian.
2. Guidotti TL, Clough TL, Occupational Health Concerns of Firefighting. *Annu Rev Public Health*. 1992; 13: 151–171.
3. Aktas E, Esin MN. Skin disease symptoms and related risk factors among young workers in high-risk jobs. *Contact Dermatitis*. 2016; 75 (2): 96–105. PubMed PMID: 27271527.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R., Abdul Latiff A. H., Baker D, et al. The EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline for the definition and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73 (7): 1393–414
5. Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95 (3): 278–82.
6. Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2550–3.
7. Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. A Case of Cholinergic Urticaria Associated With Acquired Generalized Hypohidrosis and Reduced Acetylcholine Receptors: Cause and Effect? *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36 (5): 559–60.
8. Bito T, Sawada Yu, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergology International*. 2012; 61: 539–544.
9. Stephansson E, Koskimies S, Lokki ML. Exercise-induced Urticaria and Anaphylaxis. *Acta Derm Venereol*. 1991; 71 (2): 138–42.
10. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2683–6.
11. Tlougan BE, Mancini AJ, Mandell JA, Cohen DE, Sanchez MR. Skin conditions in figure skaters, ice-hockey players and speed skaters: part II — cold-induced, infectious and inflammatory dermatoses. *Sports Med*. 2011; 41 (11): 967–84.
12. Handfield KS, Dolan CK, Kaplan M, Cholinergic Urticaria With Anaphylaxis: Hazardous Duty of a Deployed US Marine. *Cutis*. 2015; 95 (4): 241–3.
13. Whinnery JE, Anderson GK. Environmentally Induced Cholinergic Urticaria and Anaphylaxis. *Aviat Space Environ Med*. 1983; 54 (6): 551–3.
14. Hosey RG, Carek PJ, Goo A. Exercise-induced Anaphylaxis and Urticaria. *Am Fam Physician*. 2001; 64 (8): 1367–72.
15. Kim ChW, Figueroa A, Park ChH, Kwak YS, Kim KB, Seo DY, et al. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. *Nutr Res Pract*. 2013; 7 (5): 347–51.
16. Zogaj D, Ibranji A, Hoxha M. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Mater Sociomed*. 2014; 26 (6): 401–4.
17. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125: 264–72.
18. Lewis J, Lieberman P, Treadwell G, Erffmeyer J. Exercise-induced Urticaria, Angioedema and Anaphylactoid Episodes. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68 (6): 432–37.
19. Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med SciMonit*. 2019; 25: 115–20.
20. Montgomery SL, Cholinergic Urticaria and Exercise-Induced Anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015; 14 (1): 61–63.
21. Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of Exercise-Induced Anaphylaxis: Current Insights. *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 191–98.
22. Li Ph H, Thomas I, Wong JCh, Rutkowski K, Lau C. Differences in omega-5-gliadin Allergy: East Versus West. *Asia Pac Allergy*. 2020; 10 (1), 5.
23. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Viera Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32 (3): 241–5.
24. Borzova EYu. Diagnostika hronicheskikh inducirovannyh krapivnic. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2019; 16 (2): 5–13.
25. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75 (5): 343–7.
26. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C. EH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016; 71 (6): 780–802. DOI: 10.1111/all.12884.
27. Stander S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Experimental dermatology*. 2004; 13 (3): 129–39.
28. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15: 56. PubMed PMID: 31528163.
29. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018; 40 (3): 249–59.
30. Vena GA, Cassano N, Leo ED, Calogiuri GF, Nettis E. Focus on the role of substance P in chronic urticaria. *Clinical and Molecular Allergy*. 2018; 16: 24.
31. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. 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; 134: 622–33.
32. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 1.
33. 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: 2833–6.
34. 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.
35. Jans R, Sartor M, Jadot M, Poumay Y. Calcium entry into keratinocytes induces exocytosis of lysosomes. *Archives of dermatological research*. 2004; 296 (1): 30–41.
36. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National

- Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (4): 306–11.
37. Hojland CR, Andersen HH, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde. *ActaDermatoVenereologica.* 2015; 95 (7): 798–803.
 38. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhe V, 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.
 39. Zabolinejad N, Molkara S, Bakhshodeh B, Ghaffari-Nazari H, Khoshkhui M. The Expression of Serotonin Transporter Protein in the Skin of Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and Its Relation With Depression and Anxiety. *Arch Dermatol Res.* 2019; 311 (10): 825–31.
 40. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *ClinExp Allergy.* 2008; 38 (1): 86–92.
 41. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun.* 2017; 64: 367–83.
 42. Varghese R, Hui-Chan CWY, Bhatt T. Reduced Cognitive-Motor Interference on Voluntary Balance Control in Older Tai Chi Practitioners. *J GeriatrPhysTher.* Oct-Dec 2016; 39 (4): 190–9.
 43. Ding W, Stohl LL, Xu L, Zhou XK, Manni M, Wagner JA, et al. Calcitonin gene-related peptide-exposed endothelial cells bias antigen presentation to CD4+ T cells toward a Th17 response. *J Immunol.* 2016; 196 (5): 2181–94.
 44. Mikami N, et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J Immunol.* 2011; 186: 6886–93.
 45. Jimeno R, et al. Effect of VIP on the balance between cytokines and master regulators of activated helper T cells. *Immunol Cell Biol.* 2011; 90: 178–86.
 46. Gianniou N, Giannakopoulou C, Dima E, Kardara M, Katsaounou P, Tsakatikas A, et al. Acute Effects of Smoke Exposure on Airway and Systemic Inflammation in Forest Firefighters. *J Asthma Allergy.* 2018; 11: 81–88.
 47. Goto Y, Ishii H, Hogg JC, Shih C-H, Yatera K, Vincent R, et al. Particulate Matter Air Pollution Stimulates Monocyte Release from the Bone Marrow. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2004; 170 (8): 891–7.
 48. Terashima T, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Release of polymorphonuclear leukocytes from the bone marrow by interleukin-8. *Blood.* 1998; 92 (3): 1062–9.