

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ГИСТАМИНА, ДИАМИНОКСИДАЗЫ И СУБСТАНЦИИ P В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

Н. В. Микрюкова<sup>1</sup>✉, Н. М. Калинина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Возникновение и прогрессирование различных заболеваний, в том числе хронической крапивницы, связаны со стрессом. Ось кишечник-мозг-кожа используется для объяснения корреляций между состоянием нервной системы, желудочно-кишечного тракта, а также системным и местным воспалением в коже. В контексте оси кишечник-мозг-кожа мы обобщили воспалительные и иммунные механизмы хронической крапивницы и стресса. Целью нашего исследования было показать взаимосвязь между нейротрансммитером субстанцией P и диаминоксидазой, ферментом, разрушающим гистамин в кишечнике у пациентов, страдающих хронической крапивницей. В исследование было включено 165 взрослых людей от 18 до 68 лет, 97 пациентов страдали хронической крапивницей, группу сравнения составили 68 условно здоровых лиц. Методом ИФА (Cloud-Clone Corp; Китай) одновременно оценивали уровни субстанции P, диаминоксидазы и гистамина в сыворотке крови. Была выявлена прямая заметная корреляционная связь ( $p = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) между субстанцией P и диаминоксидазой у пациентов, страдающих хронической крапивницей, и в группе сравнения, что подтвердило наличие оси кишечник-мозг-кожа. В статье представлены теоретическая основа и новые цели для лечения хронической крапивницы. Обсуждена возможность предотвратить и лечить эти патологические состояния путем модуляции микробиоты кишечника, определены место диеты и изменения образа жизни, способствующие улучшению состояния здоровья в целом.

**Ключевые слова:** субстанция P, диаминоксидаза, гистамин, хроническая крапивница, стресс, ось кишечник-мозг-кожа

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

**Вклад авторов:** авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Н. В. Микрюкова — сбор, анализ данных, написание текста; Н. М. Калинина — редактирование, внесение принципиальных изменений, окончательное утверждение версии статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** от испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Комитетом по этике ФГБУ ВЦЭРМ имени А. М. Никифорова МЧС России (протокол №6/21 от 24 июня 2021 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Васильевна Микрюкова  
ул. Оптиков, д. 54, г. Санкт-Петербург, 197345, Россия; natalya@mikryukov.info

**Статья получена:** 02.12.2023 **Статья принята к печати:** 16.02.2024 **Опубликована онлайн:** 14.03.2024

**DOI:** 10.47183/mes.2024.004

## CORRELATIONS BETWEEN SERUM LEVELS OF HISTAMINE, DIAMINE OXIDASE, SUBSTANCE P IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

Mikryukova NV<sup>1</sup>✉, Kalinina NM<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The onset and progression of various disorders, including chronic urticaria, are associated with stress. The gut-brain-skin axis is used to describe correlations among the nervous system, gastrointestinal tract states and systemic and skin inflammation. We have summarized inflammatory and immune mechanisms underlying chronic urticaria and stress in the context of the gut-brain-skin axis. The study was aimed to show the relationships between substance P, the neurotransmitter, and diamine oxidase, the enzyme disrupting histamine in the gut of patients suffering from chronic urticaria. A total of 165 adults aged 18–68 were enrolled; 97 patients had chronic urticaria, the comparison group was formed of 68 nominally healthy individuals. ELISA (Cloud-Clone Corp; China) was used to simultaneously estimate serum levels of substance P, diamine oxidase, and histamine. We revealed a significant positive correlation ( $p = 0.5$ ;  $p < 0.05$ ) between substance P and diamine oxidase in patients with chronic urticaria and in the comparison group, which confirmed the existence of the gut-brain-skin axis. The paper provides theoretical background and new targets for treatment of chronic urticaria. The possibility of prevention and treatment of these disorders by modulation of gut microbiota is discussed, the place of diet and the lifestyle modification contributing to improvement of general health are determined.

**Keywords:** substance P, diamine oxidase, histamine, chronic urticaria, stress, gut-brain-skin axis

**Funding:** the study was supported by the Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, within the framework of the research project "Clinical and laboratory diagnosis of chronic urticaria in adults".

**Author contribution:** the authors declare compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. Mikryukova NV — data acquisition and analysis, manuscript writing; Kalinina NM — editing, introduction of fundamental changes, final approval of the version of the article.

**Compliance with ethical standards:** the subjects submitted the informed consent to participation in the study approved by the Ethics Committee of the Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (protocol № 6/21 dated 24 June 2021).

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalya V. Mikryukova  
Optikov, 54, Saint Petersburg, 197345, Russia; natalya@mikryukov.info

**Received:** 02.12.2023 **Accepted:** 16.02.2024 **Published online:** 14.03.2024

**DOI:** 10.47183/mes.2024.004

Быстрый темп жизни в современном обществе, последние события, начиная с пандемии новой коронавирусной инфекции, вызывают серьезную тревогу и стресс. Это приводит к множеству адаптивных физиологических изменений сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной

систем, что существенно нарушает аллостаз в организме человека. Суть аллостаза заключается в том, что физиологические системы всегда колеблются, чтобы адаптироваться к окружающей среде [1]. В зависимости от продолжительности и интенсивности физической и

психологический стресс может быть острым или хроническим. Острый стресс связан с внезапным, кратковременным, единичным, неповторяющимся состоянием, таким как дорожно-транспортное происшествие, хирургическое вмешательство [2]. Хронический стресс — результат длительного и часто повторяющегося воздействия психогенных или физиологических стрессоров. Это вызывает эндокринные и поведенческие реакции, которые регулируются различными нейробиологическими системами. Известна тесная связь между стрессовыми жизненными событиями и заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, дыхательной систем, онкологическими заболеваниями, патологией желудочно-кишечного тракта и кожи [3].

Для обозначения двусторонней связи между нервной и другими системами, например, желудочно-кишечным трактом, кожей, был принят термин «ось». Наиболее изучена ось кишечник-мозг. Концепция оси кишечник-мозг включает не только классические пути вегетативной нервной системы, симпатические и парасимпатические, но также эндокринные взаимодействия (ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники), связи внутри мозга, существующие между когнитивными и эмоциональными функциями [4]. В коммуникацию вовлекаются энтеральная нервная система, метаболические пути [5]. Тучные клетки — важные эффекторные клетки оси кишечник-мозг. Под влиянием стресса они высвобождают широкий спектр нейротрансмиттеров и провоспалительных цитокинов, которые могут влиять на физиологию желудочно-кишечного тракта [6]. Активация блуждающего нерва цитокинами стимулирует противовоспалительные реакции нейронов, так как ацетилхолин, основной нейротрансмиттер блуждающего нерва, ослабляет высвобождение таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкин 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), IL6 и IL18. Иммунные клетки вырабатывают различные нейротрансмиттеры, воздействуя на серотонинергические системы, регулируют настроение и поведение. Лейкоциты, например, синтезируют и высвобождают кортикотропин и эндорфины в ответ на бактериальные липополисахариды [4]. Стресс и печаль модулируют голод и пищевые предпочтения. Калорийная пища может улучшить самочувствие. Еда также служит важным фактором влияния на кишечный микробиом [7].

Микробиом играет важную роль в здоровье человека, гомеостазе, иммунной системе и патогенезе заболеваний [7]. Нарушение связи между микробиомом и организмом хозяина активно изучали при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Исследователями было показано, что хронический стресс активирует каспазу-1, влияя на состав микробиома кишечника, что приводит к снижению относительной численности *Akkermansia spp.* и *Blautia spp.* и увеличению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [8], *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis* [9]. Рецептор IL1 типа I и его лиганды экспрессируются в областях мозга, отвечающих за реакцию на стресс и передачу сигналов IL1 $\beta$ , что имеет основополагающее значение в опосредовании нейроповеденческих и нейроэндокринных реакций на стресс и адаптацию. Различные стрессоры активируют воспаление через рецепторы NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) или P2X7 (Purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor), что приводит к созреванию каспазы-1, которая вызывает высвобождение IL1 $\beta$  и IL18. мРНК каспазы-1 и NLRP3 повышены в клетках крови пациентов с депрессией [8]. Наиболее изученными психическими расстройствами, связанными

с осью кишечник-мозг, являются депрессия и тревога. Было доказано, что подавление предшественника триптофана ассоциировано с микробиомом кишечника. Учитывая выявленное противомикробное и противовоспалительное действие антидепрессантов, приводящее к восстановлению микробиоты кишечника, было предложено лечить депрессивные и тревожные состояния, манипулируя микробиомом и осью кишечник-мозг [4]. В недавней работе была оценена взаимосвязь между выраженностью нарушений в микробиоме кишечника и тяжестью когнитивных нарушений при расстройстве аутистического спектра у детей [10]. В другом исследовании показано, что изменение состава кишечной микробиоты может способствовать развитию нейродегенеративного процесса [11].

Диета играет важную роль в определении состава микробиоты кишечника. Продуцируемые ею метаболиты не только модулируют иммунный ответ слизистой, но и воздействуют на легкие и мозг. Микроаспирация бактерий или перемещение сенсibilизированных иммунных клеток через лимфу и кровь также могут влиять на иммунный ответ других органов. Дисбиоз кишечника связан с рядом заболеваний легких, включая астму и муковисцидоз. Двухнаправленные связи между кишечником и легкими (ось кишечник-легкие) иллюстрируются кишечными нарушениями, наблюдаемыми при заболеваниях легких. Как было показано в исследовании, иммунные клетки слизистых оболочек могут мигрировать через лимфатическую систему, что определяет иммунный ответ в различных органах (желудочно-кишечный тракт, легкие и др.). Т- и В-клетки из Пейеровых бляшек могут перемещаться в кровотоки и мигрировать как в кишечник, так и во внекишечные участки (включая бронхиальный эпителий и лимфоидные ткани) [12]. Было показано, что иммунные клетки (Т- и В-клетки, секретирующие sIgA, обеспечивающие иммунитет слизистой), которые находятся в собственной пластинке кишечника и брыжеечных лимфатических узлах, нейтрализуют большинство транслоцирующих бактерий, однако фрагменты погибших бактерий перемещаются из брыжеечной лимфатической системы в системный кровоток. Эти бактериальные фрагменты и метаболиты могут модулировать иммунный ответ в легких [13]. Возможно, подобный патофизиологический механизм существует и по отношению к другим системам организма человека.

Появляются новые исследования микробиома кожи и его связи с кишечником [14]. Существуют работы, описывающие ось кишечник-мозг-кожа [15]. Так, были описаны взаимосвязи микробиоты кишечника, эмоциональных состояний и системного и местного воспаления в коже. Дисбиоз кишечника способствовал Th17-опосредованному воспалению кожи через сигнальный путь IL23, IL17, увеличивая продукцию IL22 и интерферона гамма (IFN $\gamma$ ), что приводило к гиперпролиферации кератиноцитов [16]. Реакции кожи, вызванные стрессом, в первую очередь, включают секрецию цитокинов (например, IL6, IL1, IFN $\gamma$ ) и активацию периферического кортикотропин-рилизинг-гормона кожи, продуцируемого себоцитами, кератиноцитами и тучными клетками [17]. Нервная, эндокринная и иммунная системы имеют много общих медиаторов (например, нейротрансмиттеров, нейропептидов, гормонов, цитокинов), которые во время стресса могут модулировать активность иммунной системы [18, 19]. Периферические нервы в коже, высвобождая

**Таблица.** Корреляционные взаимосвязи у пациентов, включенных в исследование по хронической крапивнице, между показателями Гистамин — Диаминоксидаза, Субстанция Р — Диаминоксидаза

Показатель	Гистамин — Диаминоксидаза	Субстанция Р — Диаминоксидаза
Корреляционные взаимосвязи в группе сравнения (n = 68)	-0,4	0,5
Корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с хронической крапивницей (n = 97)	-0,4	0,5
Корреляционные взаимосвязи у всех людей, включенных в исследование (n = 165)	-0,4	0,5

**Примечание:**  $\rho$  — степень корреляции.

нейропептиды (субстанцию Р (SP), нейротрофический фактор головного мозга и фактор роста нервов), опосредуют нейрогенное воспаление. Таким образом, SP представляет собой провоспалительный нейропептид, связанный со стрессом. Биологическое действие SP в основном опосредовано рецепторами нейрокина (NK)-1. Путь рецептора SP/NK-1 может активироваться в ответ на стрессовую стимуляцию как периферической, так и центральной нервной системы. В исследовании было показано, что преимущественно NK-1 экспрессируется на тучных клетках, что указывает на важную роль активации NK-1-рецептора в дегрануляции тучных клеток, вызванной стрессом [20]. Другие исследователи показали, что SP может участвовать в опосредованной кортикотропин-рилизинг-гормоном дегрануляции тучных клеток во время стресса [21]. Было также показано, что SP может повышать вирулентность микробиома кожи за счет изменения цитоскелета бактерий, что может быть еще одним механизмом, способствующим его роли в нейрогенном воспалении [22]. При депрессии наблюдали высокие уровни SP, что позволяет предположить, что патогенез депрессии связан с SP/NK-1 [20].

Высокий уровень интереса к проблеме свидетельствует о ее актуальности, поэтому целью данной работы было показать взаимосвязь между нейротрансмисмитером SP и диаминоксидазой, ферментом, разрушающим гистамин в кишечнике у пациентов, страдающих хронической крапивницей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании были изучены субстанция Р, диаминоксидаза и гистамин у пациентов, страдающих хронической крапивницей. Методом иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp; Китай) одновременно оценивали все три показателя в сыворотке крови пациентов с хронической крапивницей и в группе сравнения. В исследование было включено 165 взрослых людей 18–68 лет. Из них 97 пациентов с хронической крапивницей находились на амбулаторном лечении в ФГБУ ВЦЭРМ имени А. М. Никитина МЧС России с 2018 по 2023 г. Критерии включения: наличие рецидивирующего течения крапивницы и/или ангиоотечков на протяжении 6-ти и более недель. Диагноз хронической крапивницы был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы [23]. Группу сравнения составили 68 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, без проявлений крапивницы и аллергических заболеваний.

У каждого участника исследования был собран анамнез заболевания и жизни, большое внимание уделяли триггерам хронической крапивницы, имеющейся

сопутствующей патологии. Триггером у 46 из 97 пациентов, страдающих хронической крапивницей, была пищевая непереносимость, 27 пациентов описывали стресс в качестве триггера данного заболевания.

Для статистической обработки данных была использована программа R для Windows, были оценены взаимосвязи исследуемых субстанции Р, диаминоксидазы и гистамина с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для более точной оценки силы корреляционной связи была применена шкала Чеддока. Статистически значимыми различия сравниваемых показателей считали при  $p$ -value < 0,05.

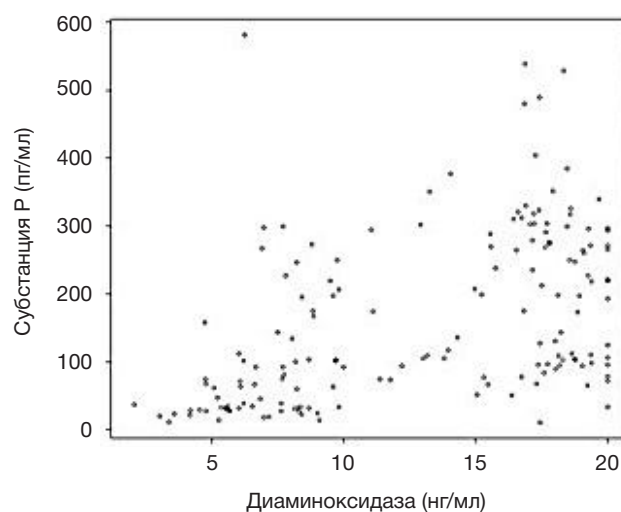
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были оценены взаимосвязи исследуемых субстанции Р, диаминоксидазы и гистамина с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми ( $p$  < 0,05) оказались взаимосвязи диаминоксидазы с гистамином и диаминоксидазы и субстанции Р (таблица).

При проведении корреляционного анализа была получена умеренная обратная взаимосвязь между гистамином и диаминоксидазой, ферментом, деградирующим гистамин. Обращает внимание прямая заметная корреляционная связь между субстанцией Р и диаминоксидазой (рисунок).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нейропептид субстанция Р может образовывать практически прямую связь между кожей и мозгом. На фермент диаминоксидазу, синтезируемый апикальными клетками кишечника, могут воздействовать различные



**Рис.** Диаграмма рассеяния, отражающая зависимость субстанции Р и диаминоксидазы

механизмы — от генетического подавления активности до влияния микробиома [24]. В последнее время диаминооксидазу предлагают в качестве маркера целостности слизистой оболочки [25].

В литературе была найдена лишь одна работа, включающая одновременное исследование субстанции P и диаминооксидазы [26]. В 2023 г. были опубликованы результаты экспериментального исследования на крысиной модели, авторы которого изучали синдром раздраженного кишечника (СРК), вызванный хроническим стрессом. Была отмечена высокая экспрессия SP и диаминооксидазы при СРК. В последние годы считают, что СРК индуцируется комбинацией факторов, включая изменения висцеральной чувствительности, нарушение желудочно-кишечной функции и оси кишечник-мозг, в том числе изменение микробиома [27]. Диаминооксидаза как фермент, продуцируемый в ворсинках слизистой оболочки кишечника, отражает повреждение и репарацию эпителия, который выделяется в кровь или в полость кишечника после повреждения и некроза слизистой оболочки кишечника. Уровень диаминооксидазы в сыворотке крови в норме очень низкий, но при росте воспалительного процесса он повышается, поскольку происходит высвобождение фермента в кровь в больших количествах. В нашем исследовании была отмечена тенденция к повышению уровня диаминооксидазы и субстанции P в сыворотке крови при обострении хронической крапивницы по отношению к группе сравнения. Однако у пациентов с крапивницей вне обострения мы выявили статистически достоверное повышение диаминооксидазы и субстанции P, что подтверждает сохранение воспалительного процесса в ремиссии заболевания и требует дальнейшего изучения.

## Выводы

В нашем исследовании была подтверждена взаимосвязь между нейротрансмиттером субстанцией P и диаминооксидазой, ферментом, деградирующим гистамин в кишечнике, как у пациентов, страдающих хронической крапивницей, так и в группе сравнения. Это подтвердило существующую гипотезу оси кишечник-мозг-кожа. Однако патогенез хронической крапивницы представляет собой многофакторный комплекс изменений в иммунной системе и передаче сигналов оси кишечник-мозг-кожа. Существующие в настоящее время терапевтические подходы в лечении крапивницы четко определены, но не всегда успешны. При дефиците диаминооксидазы сейчас рекомендации в основном касаются диеты и использования пищевых добавок. Однако диета не всегда эффективна, возможно, в будущем диетическое лечение будет основано в том числе и на особенностях микробиома человека. Другими целями, представляющими интерес, являются воздействия на нейротрансмиттеры, которые, возможно, станут основой будущих методов лечения вместе с модуляцией микробиома после индивидуального профилирования. Было рекомендовано использовать все методы, направленные на коррекцию стресса и поддержание аллостаза, что включает не только диету, но также адекватный и качественный сон, позитивное социальное взаимодействие. Влияние на все звенья оси кишечник-мозг-кожа, способствующие аллостазу, могут помочь процессу выздоровления, поскольку присущая мозгу адаптивная пластичность может влиять на другие системы более эффективно [28].

## Литература

- McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22 (2): 108–24.
- Musazzi L, Tornese P, Sala N, Popoli M. What acute stress protocols can tell us about PTSD and stress-related neuropsychiatric disorders. *Front Pharmacol*. 2018; 12 (9): 758. DOI: 10.3389/fphar.2018.00758. PMID: 30050444.
- Malagelada JR. The brain-gut team. *Dig Dis*. 2020; 38 (4): 293–8. DOI: 10.1159/000505810. PMID: 32114574.
- Chen P, Zhang L, Feng Y, Liu YF, Si TL, Su Z, et al. Brain-gut axis and psychiatric disorders: A perspective from bibliometric and visual analysis. *Front Immunol*. 2022; 16 (13): 1047007. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047007. PMID: 36466907.
- Шаповалова Н. С. Ось кишечник-мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9 (4): 33–50.
- Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014; 13 (3): 177–90. DOI: 10.2174/1871528113666140522104422. PMID: 24853682.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28: 203–9.
- Wong ML, Inerra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry*. 2016; 21 (6): 797–805.
- Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science*. 2018; 359 (6375): 592–7.
- Благонравова А. С., Галова Е. А., Широкова И. Ю., Галова Д. А. Ось «кишечник-мозг» — результаты клинического исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 6: 5–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-5-13.
- Брисякян Л. А., Полуэктова Е. А., Полуэктов М. Г. Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023; 15 (1): 90–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96.
- Matsuno K, Ueta H, Shu Z, Xue-Dong X, Sawanobori Y, Kitazawa Y, et al. The microstructure of secondary lymphoid organs that support immune cell trafficking. *Arch Histol Cytol*. 2010; 73: 1–21. DOI: 10.1679/aohc.73.1.
- Thye AY, Bah YR, Law JW, Tan LT, He YW, Wong SH, et al. Gut-Skin Axis: Unravelling the Connection between the Gut Microbiome and Psoriasis. *Biomedicines*. 2022; 10 (5): 1037. DOI: 10.3390/biomedicines10051037. PMID: 35625774.
- Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol*. 2021; 39 (5): 829–39. DOI: 10.1016.
- Wang X, Li Y, Wu L, Xiao S, Ji Y, Tan Y, et al. Dysregulation of the gut-brain-skin axis and key overlapping inflammatory and immune mechanisms of psoriasis and depression. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111065. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111065.
- Ferraretto A, Donetti E, García-Mena J, Pacheco-López G. Editorial: The gut-skin-brain axis in human health and disease. *Front Nutr*. 2023; 16 (10): 1155614. DOI: 10.3389/fnut.2023.1155614. PMID: 36875850.
- Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine reviews*. 2000; 21 (5): 457–87.
- Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, Nedoszytko B, Żmijewski MA, Cubała WJ, et al. Axis in psoriasis-psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects. *Int J Mol*



- Sci. 2022; 23 (2): 669. DOI: 10.3390/ijms23020669. PMID: 35054853.
19. Andrzej TS, Michal AZ, Przemyslaw MP, Jerzy PS, Ralf P, How UV. Light touches the brain and endocrine system through skin, and why, *endocrinology*. 2018; 159 (5): 1992–2007. DOI: 10.1210/en.2017-03230.
  20. Remröd C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299 (2): 85–91. DOI: 10.1007/s00403-007-0745-x.
  21. Asadi S, Alysandratos KD, Angelidou A, Miniati A, Sismanopoulos N, Vasiadi M, et al. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells. *J Invest Dermatol*. 2012; 132 (2): 324–9. DOI: 10.1038/jid.2011.334.
  22. Mijouin L, Hillion M, Ramdani Y, Jaouen T, Duclairoir-Poc C, Follet-Gueye ML, et al. Effects of a skin neuropeptide (substance p) on cutaneous microflora. *PLoS One*. 2013; 8 (11): 78773.
  23. Данилычева И. В., Ильина Н. И., Лусс Л. В. и др. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. Российский аллергологический журнал. 2018; 15 (5): 47–62.
  24. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2013; 69 (3): 273–81. DOI: 10.1111/all.12330.
  25. Yusuke H, Hiroshi N, Minoru M, Tsutomu C. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011; 17 (2): 23–5. DOI: 10.1002/ibd.21588.
  26. Xu Y, Yao R, Zhao W, et al. Spirocycloperazinium salt compound DXL-A-24 improves visceral sensation and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome. *Heliyon*. 2023; 9 (6): 16544. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16544.
  27. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes*. 2016; 7 (5): 365–83. DOI: 10.1080/19490976.2016.1218585.
  28. McEwen BS. The untapped power of allostasis promoted by healthy lifestyles. *World Psychiatry*. 2020; 19 (1): 57–8. DOI: 10.1002/wps.20720. PMID: 31922670.

## References

1. McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22 (2): 108–24.
2. Musazzi L, Tornese P, Sala N, Popoli M. What acute stress protocols can tell us about PTSD and stress-related neuropsychiatric disorders: A perspective from bibliometric and visual analysis. *Front Immunol*. 2022; 16 (13): 1047007. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047007. PMID: 36466907.
3. Malagelada JR. The brain-gut team. *Dig Dis*. 2020; 38 (4): 293–8. DOI: 10.1159/000505810. PMID: 32114574.
4. Chen P, Zhang L, Feng Y, Liu YF, Si TL, Su Z, et al. Brain-gut axis and psychiatric disorders: A perspective from bibliometric and visual analysis. *Front Immunol*. 2022; 16 (13): 1047007. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047007. PMID: 36466907.
5. Shapovalova NS. The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9 (4): 33–50. Russian.
6. Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014; 13 (3): 177–90. DOI: 10.2174/1871528113666140522104422. PMID: 24853682.
7. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28: 203–9.
8. Wong ML, Inserra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry*. 2016; 21 (6): 797–805.
9. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, Boleij A, Taddese R, Geis AL, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science*. 2018; 359 (6375): 592–7.
10. Blagonravova AS, Galova EA, Shirokova IYu, Galova DA. The gut-brain axis — clinical study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 6: 5–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-5-13. Russian.
11. Brsikyan LA, Poluektova EA, Poluektov MG. The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023; 15 (1): 90–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96. Russian.
12. Matsuno K, Ueta H, Shu Z, Xue-Dong X, Sawanobori Y, Kitazawa Y, et al. The microstructure of secondary lymphoid organs that support immune cell trafficking. *Arch Histol Cytol*. 2010; 73: 1–21. DOI: 10.1679/aohc.73.1.
13. Thye AY, Bah YR, Law JW, Tan LT, He YW, Wong SH, et al. Gut-Skin Axis: Unravelling the Connection between the Gut Microbiome and Psoriasis. *Biomedicines*. 2022; 10 (5): 1037. DOI: 10.3390/biomedicines10051037. PMID: 35625774.
14. Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol*. 2021; 39 (5): 829–39. DOI: 10.1016.
15. Wang X, Li Y, Wu L, Xiao S, Ji Y, Tan Y, et al. Dysregulation of the gut-brain-skin axis and key overlapping inflammatory and immune mechanisms of psoriasis and depression. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111065. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111065.
16. Ferraretto A, Donetti E, Garcia-Mena J, Pacheco-López G. Editorial: The gut-skin-brain axis in human health and disease. *Front Nutr*. 2023; 16 (10): 1155614. DOI: 10.3389/fnut.2023.1155614. PMID: 36875850.
17. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine reviews*. 2000; 21 (5): 457–87.
18. Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, Nedoszytko B, Żmijewski MA, Cubała WJ, et al. Axis in psoriasis-psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (2): 669. DOI: 10.3390/ijms23020669. PMID: 35054853.
19. Andrzej TS, Michal AZ, Przemyslaw MP, Jerzy PS, Ralf P, How UV. Light touches the brain and endocrine system through skin, and why, *endocrinology*. 2018; 159 (5): 1992–2007. DOI: 10.1210/en.2017-03230.
20. Remröd C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299 (2): 85–91. DOI: 10.1007/s00403-007-0745-x.
21. Asadi S, Alysandratos KD, Angelidou A, Miniati A, Sismanopoulos N, Vasiadi M, et al. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells. *J Invest Dermatol*. 2012; 132 (2): 324–9. DOI: 10.1038/jid.2011.334.
22. Mijouin L, Hillion M, Ramdani Y, Jaouen T, Duclairoir-Poc C, Follet-Gueye ML, et al. Effects of a skin neuropeptide (substance p) on cutaneous microflora. *PLoS One*. 2013; 8 (11): 78773.
23. Danilicheva IV, Ilna NI, Luss LV, et al. Federal Clinical Recommendations. Urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2018; 15 (5): 47–62. Russian.
24. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2013; 69 (3): 273–81. DOI: 10.1111/all.12330.
25. Yusuke H, Hiroshi N, Minoru M, Tsutomu C. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011; 17 (2): 23–5. DOI: 10.1002/ibd.21588.
26. Xu Y, Yao R, Zhao W, et al. Spirocycloperazinium salt compound DXL-A-24 improves visceral sensation and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome. *Heliyon*. 2023; 9 (6): 16544. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16544.
27. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes*. 2016; 7 (5): 365–83. DOI: 10.1080/19490976.2016.1218585.
28. McEwen BS. The untapped power of allostasis promoted by healthy lifestyles. *World Psychiatry*. 2020; 19 (1): 57–8. DOI: 10.1002/wps.20720. PMID: 31922670.