

УДК: 616-021.5:616.12-008.314
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.28

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ НА ПОЄДНАНУ ПАТОЛОГІЮ: БРАДИКІНІН-ОПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ

*Н. М. Каспрук, С. О. Батрановська,
С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук,
Т. М. Унгурян, А. Є. Петрюк*

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Фармакологічна гіперчутливість викликає незадовільні терапевтичні результати при будь-якій супутній патології. Проблема поєднання алергопатології та ендокринопатій стає все більш актуальною, що зумовлено як розповсюдженістю ендокринопатій так і прогресуванням алергічних реакцій в загальному серед населення. Зі збільшенням застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) зростає частота виникнення ангіоневротичного набряку. Диференціація різних варіантів ангіоневротичного набряку є важливою складовою діагностики.

Метою дослідження було провести аналіз особливостей реакцій гіперчутливості у хворих на цукровий діабет, вивчити особливості перебігу випадків ангіоневротичних набряків, покращити діагностику, прогнозування та профілактику патології.

Вважаємо за потрібне привернути увагу лікарів терапевтичного та хірургічного профілів на особливості перебігу випадків ангіоневротичних набряків на тлі базової терапії інгібіторами АПФ.

Матеріали та методи. Проаналізовані амбулаторні карти, історії хвороб 188 пацієнтів, хворих на цукровий діабет із зафіксованими в документації епізодами реакцій, що трактували, як алергічні (основна група) та 122 пацієнтів стаціонару обласної клінічної лікарні з подібними процесами без діабету за 10 років (2015-2024 рр.). Серед основної групи виділена підгрупа з реакціями гіперчутливості, що проявлялися ангіоневротичними набряками та/або гострою кропив'ячкою – 48 пацієнтів. Також проаналізовані дані анкет-опитувальників пацієнтів, які зверталися за консультативною допомогою на кафедру клінічної імунології, алергології та ендокринології за вказаний період часу. Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистично-аналітичні. Дослідження проведено з дотриманням основних принципів біоетики відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Аналіз клінічних даних здійснювався ретроспективно на основі медичної документації та анкет-опитувальників. Пацієнти, які проходили анкетування та консультативне обстеження, надали інформовану згоду на використання отриманих даних у науково-дослідницькій роботі. Усі персональні дані пацієнтів були деперсоналізовані та використані виключно з науковою метою. Дослідження не передбачало додаткових інвазивних втручань та не створювало жодних ризиків для здоров'я пацієнтів. Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів описової та порівняльної статистики. Дані наведені у вигляді абсолютних та відносних величин (%). Порівняння показників між групами здійснювали з урахуванням клінічних та анамнестичних характеристик. Кореляційний аналіз застосовували для оцінки зв'язку між тривалістю цукрового діабету та частотою реакцій гіперчутливості. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках пілотного проекту. На етапі подальших досліджень проєкт передбачає розширення вибірки та уточнення отриманих результатів.

Результати дослідження. Давність захворювання діабетом хворих, які включені в дослідження, була від одного до 30 років. Інсулінозалежний діабет діагностований у 82% пацієнтів. Анамнестичні дані щодо наявності реакцій гіперчутливості на ліки та харчові продукти хворих із інсулінозалежним діабетом були позитивні майже в 3 рази частіше, ніж в контрольній групі, що корелювало із давністю захворювання. За останні роки (2017-2024 рр.) спостерігали зміни й у загальній структурі гіперергій у порівнянні із попередньо аналізованим періодом (2014-2016 рр.). Виявили зміну акцентів в сторону збільшення випадків, що корелювали саме з медикаментозною гіперчутливістю, частіше алергічні реакції у хворих на цукровий діабет були пов'язані із прийомом аналогових препаратів інсуліну, антибіотиків, місцевих анестетиків, рентгенконтрастних речовин, кардіологічних препаратів. Серед лікарських засобів, на які виявлена підвищена чутливість, або є анамнестичні відомості про них, частотний розподіл виглядає наступним чином: препарати інсулінів – 22,7%; засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси – 23,17%; антибіотики – 20,5%; нестероїдні протизапальні засоби – 9,7%; препарати кардіогрупи – 9,1%; вітаміни – 3,6%; фітоформи – до 2%. В результаті поглибленого обстеження хворих з епізодами ангіоневротичного набряку проаналізовані випадки, зокрема, що асоціювалися з вживання лізиноприлу в 55- та 70-річної жінки, які проявлялися болем у животі (в другому випадку додатково з блюванням та діареєю). Результати комп'ютерної томографії виявили набряк стінки тонкої кишки. Після відміни препарату епізоди набряку не повторювалися впродовж року. Епізоди асиметричного ангіоневротичного набряку на обличчі у двох чоловіків 62 та 68 років – на фоні прийому раміприлу (алергологічний анамнез не обтяжений), також чоловіків 59 та 75 років з виразним генералізованим свербіжем шкіри без висипань, але ізольованими асиметричними набряками кінцівок на фоні прийомів еналаприлу. Після повної відмови від застосування препаратів з групи інгібіторів АПФ спостерігали регрес симптомів в інтервалі від 1 тижня до 2 місяців. У 4-х з 6-и описаних випадків спостерігалась додатково фотосенсибілізація та гіперестезія шкіри.

Висновки. 1. Частота гіперергічних реакцій у хворих з інсулінозалежним діабетом в 2,9 разів перевищує таку для інших хворих терапевтичного профілю, прямо пропорційна часу виникнення та важкості захворювання. 2. У клінічній практиці важливо диференціювати гістамін-індукований ангіоневротичний набряк від брадикінін-опосередкованого. Пацієнти з позитивним алергоанамнезом мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ. Якщо пацієнт із ангіоневротичним набряком «не дає відповіді» на антигістамінні та кортикостероїди, необхідно запідозрити брадикінін-опосередкований ангіоневротичний набряк. 3. Терапію інгібіторами

АПФ слід негайно припинити та замінити засобом, що належить до іншої групи гіпотензивних препаратів. 4. Знання рідкісних причин гострого абдомінального болю дозволяє хірургам розширити спектр диференціальної діагностики та уникнути невиправданих втручань. У випадках ангіоневротичного набряку лише тонкої кишки важливо виключити дефіцит інгібіторів С1-естерази. 5. Анестезіологи повинні знати про такі побічні реакції, що можуть виникати у пацієнтів інтраопераційно на фоні базового прийому деяких гіпотензивних засобів. 6. Програма профілактичних заходів повинна включати обов'язкову професійну дієтологічну освіту хворих, запобігання поліпрагмазії та ретельну фіксацію даних про виявлені реакції гіперчутливості в медичній документації хворих на всіх рівнях.

Ключові слова: інгібітори АПФ; цукровий діабет; побічна дія; ангіоневротичний набряк; брадикінін.

Вступ

Алергія – це проблема, яка об'єднує лікарів різного фаху, часто додатково значуще знижує якість життя пацієнтів, а витрати для системи охорони здоров'я можуть бути чималими. Питання поєднання алергопатології та ендокринопатій стає все більш актуальним, що зумовлено як розповсюдженістю ендокринопатій (так приріст поширеності діабету в світі, за даними міжнародної діабетичної федерації, за 10 років підвищився більш ніж на 63%) так й прогресуванням алергічних реакцій в загальному серед населення (понад 30% мешканців планети мали хоча б один епізод реакції, що класифікувалась як алергічна). Фармакологічна гіперчутливість стає причиною незадовільного терапевтичного результату при будь-якій поєднаній патології. Гіперчутливість до фармпрепаратів складає до 15% усіх побічних реакцій на лікарські засоби (ЛЗ) та реєструється у до 10% населення країн світу [1, 2].

Переважаюча більшість епідеміологічних досліджень алергічних захворювань виконані або методом опитування населення, або аналізу матеріалів медичної статистики, які базуються на даних медичних закладів за зверненням до них хворих. Все це значно утруднює інтерпретацію їх даних, оскільки вибір методики дослідження має виключне значення, так як суттєво відображається на отриманих результатах [2, 3].

Першими контактують з пацієнтами, які страждають на ангіоневротичні набряки (АН) лікарі первинної ланки та невідкладної допомоги. Випадки підозри на неалергічний АН на цьому етапі – рідкість, а первинне звертання до профільного фахівця є випадковим [4, 5]. Слід зазначити, що, на жаль, навіть практикуючий алерголог не завжди може розпізнати брадикінін-індукований АН. Зі збільшенням застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) частота виникнення АН збільшується. Статистично у 0,1-0,5% пацієнтів виникають епізоди АН, які можуть з'явитись в перший місяць або навіть через кілька років після початку терапії, фактично – таких випадків більше, тому що далеко не про всі випадки побічних реакцій повідомляється через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду [6, 7, 8].

Важливою складовою діагностики є диференціювання різних варіантів АН. Механізм варіанту АН, що обговорюється, ґрунтується на накопиченні брадикініну, що провокується прийомом інгібіторів АПФ; інгібітор С1-естерази (С1-INH) також є потужним регулятором системи брадикініну. Інші ЛЗ, такі як імуносупресори, деякі види протидіабетичних препаратів або антагоністи кальцію, можуть збільшити ймовірність виникнення побічних ефектів, спричинених інгібіторами АПФ, у по-

єднанні з інгібіторами АПФ. Побічні ефекти, опосередковані брадикініном, зазвичай погано реагують на антигістамінні препарати, не залежать від дози та можуть бути потенційно небезпечними для життя [9, 10, 11].

Кількість АН, спричиненого інгібіторами АПФ, значно зросла за останні кілька років. Наразі цю групу препаратів використовують приблизно 40 мільйонів осіб у всьому світі. Зі збільшенням призначень інгібіторів АПФ, у тому числі й в умовах воєнного стану, проблема стає все більш актуальною. Щодня тисячам пацієнтів при різних захворюваннях (гіпертензія, цукровий діабет, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок) призначають інгібітори АПФ, тому логічно очікувати збільшення випадків «медикаментозного АН». Так, наприклад, у Сполучених Штатах зареєстровано понад 100000 щорічних візитів до відділень невідкладної допомоги з приводу АН індукованого інгібіторами АПФ, що становить до 50% усіх випадків АН, виявленого у відділеннях невідкладної допомоги [12, 13].

З огляду на те, що пацієнти не реагують на антигістамінні препарати блокатори H1-рецепторів та кортикостероїди, ранне клінічне виявлення та припинення прийому інгібіторів АПФ є методами вибору для довгострокового лікування АН, викликаного інгібіторами АПФ. Враховуючи, що алергічний гістаміноопосередкований АН та неалергічний брадикініноопосередкований АН лікуються різними підходами, різниця між ними є критичною [12, 14].

Набряк зазвичай триває від кількох годин до 72 годин і може проявлятися як несверблячий, підшкірний або підслизовий набряк органів. Він характеризується локалізованим набряком, спричиненим вивільненням гістаміну. Свербіж зустрічається рідко, і звичайні ділянки прояву включають руки, ноги, обличчя та геніталії, причому найчастіше спостерігається периорбітальний набряк [15]. У клінічній практиці найчастіше зустрічаються орофарингеальні та периорбітальні набряки. Рідкісним вважається ізольований АН тонкої кишки, часто залишається клінічно не діагностованим, оскільки проявляється (як симптоматично, так і рентгенологічно) подібно до таких захворювань як ішемія тонкої кишки, ентерити, лімфома, васкуліти, дефіцит С1-INH, хвороба Крона.

Механізм утворення брадикініну у будь-якій IgE-опосередкованій реакції багатofакторний. Він включає не тільки тканинну секрецію калікреїну, але й безпосередню активацію плазматичного каскаду секретованим гепарином, активацію на поверхні ендотеліальних клітин або вплив протеогліканів сполучної тканини.

Брадикінін утворюється шляхом взаємодії фактору XII, прекалікреїну та високомолекулярного кініно-

гену на негативно заряджених неорганічних поверхнях і макромолекулярних органічних поверхнях або шляхом збирання вздовж поверхні клітини. Каталіз уздовж клітинної поверхні вимагає цинк-залежного зв'язування фактора XII і високомолекулярного кініногену з білками, такими як рецептор глобулярної головки субкомпонента C1q комплексу, цитокератин 1 і рецептор активатора плазміногену урокінази. Ці 3 білки разом утворюють комплекс у клітинній мембрані, і ініціація залежить від аутоактивації фактора XII після зв'язування з g_c1qR (рецептор для глобулярних головок субкомпонента комплексу C1q). Існує також незалежний від фактора XII механізм обходу, який вимагає клітинного кофактора або протеази, що активує прекалікреїн. Брадикінін розщеплюється карбоксипептидазою N і АПФ. АН, що залежить від брадикініну, є наслідком спадкової або набутої недостатності C1-INH або використання інгібіторів АПФ для лікування гіпертензії, серцевої недостатності, діабету або склеродермії. Роль брадикініну при алергічному риніті, астмі та анафілаксії полягає в сприянні гіперреактивності тканин, місцевому запаленні та гіпотензії. Активація плазмозового каскаду відбувається в результаті вивільнення гепарину та активації ендотеліальних клітин, а також як вторинна подія, викликана іншими шляхами запалення. Будь-яке локальне розведення компонентів плазми знижує дію інгібіторів протеази та призводить до збільшення швидкості ферментативних реакцій, спрямованих на збільшення утворення кініну [1].

Нещодавні дані свідчать про те, що механізми, які лежать в основі побічних ефектів, є гетерогенними та складними. Прикладами є розгальмування калікреїн-кінінової системи, що призводить до локального та тимчасового надмірного вироблення брадикініну, як при спадкових або набутих типах дефіциту C1-INH, знижений катаболізм брадикініну (тобто індукований ЛЗ) та внутрішні аномалії в елементах судинного ендотелію [16, 17, 18].

На відміну від дефіциту C1-INH (спадковий ангіонабряк – САН), роль брадикініну менш чітко визначена для АН спричиненого інгібіторами АПФ, але вважається важливою, тоді як його роль у спричиненні симптомів анафілаксії не оцінюється. Існують докази активації каскаду, що утворює брадикінін плазми, при анафілаксії, опосередкованій Ig E. Ініціатором є гепарин опасистих клітин. Він включає алергічний риніт, алергічну астму, хронічну спонтанну кропив'янку або анафілаксію. Ці реакції часто призводять до системного (і локального) підвищення рівня брадикініну. Оскільки ефекти брадикініну не пригнічуються адреналіном, важка анафілаксія, наприклад шоківі стани, погано відповідають на його введення. В літературі це описано як «рефрактерна анафілаксія». Багато препаратів, доступних для лікування САН через дефіцит C1-INH, можуть бути ефективні. Наприклад, ікатібант можна вводити для блокування брадикініну, а ланаделумаб – для запобігання подальшого вироблення брадикініну. Кожен з них можна вводити як внутрішньовенно так і підшкірно. Оскільки АН, спричинений інгібіторами АПФ, є результатом пригнічення розпаду брадикініну (або, можливо, інших пептидів, інактивованих АПФ), а не надлишкової його продукції, єдиним

ефективним препаратом, що використовується для лікування САН, є ікатібант [9].

Метою роботи був аналіз особливостей реакцій гіперчутливості у хворих на цукровий діабет, вивчення характеру перебігу ангіоневротичного набряку, удосконалення діагностики, прогнозу та профілактики патології.

Вважаємо за потрібне привернути увагу лікарів терапевтичного та хірургічного профілів на особливості перебігу випадків ангіоневротичних набряків на тлі базової терапії інгібіторами АПФ.

Матеріали та методи

Проаналізовані амбулаторні карти, історій хвороб 188 пацієнтів на ЦД із зафіксованими в документації епізодами реакцій, що трактували, як алергічні (основна група) та 122 пацієнтів стаціонару обласної клінічної лікарні з подібними процесами без діабету за 10 років (2015-2024 рр.). Серед основної групи виділена підгрупа з реакціями гіперчутливості, що проявлялися АН та/або гострою кропив'янкою – 48 пацієнтів. Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистично-аналітичні.

У ході досліджень проаналізовані дані анкетопитувальників пацієнтів (Рисунок 1), що звертались за консультативною допомогою на кафедру клінічної імунології, алергології та ендокринології за вказаний період часу.

Для підтвердження діагнозу було використано наступні алгоритми діагностичного пошуку (Рисунок 2).

Ми провели систематичний пошук літератури в PubMed за останні 12 років з використанням термінів MeSH «ангіоневротичний набряк» (65 результатів) відповідно до рекомендацій PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis – Переважні елементи звітності для систематичних оглядів та метааналізу) [19, 20, 21]. Усі дослідження були опубліковані англійською мовою.

Дослідження проведено з дотриманням основних принципів біоетики відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Аналіз клінічних даних здійснювався ретроспективно на основі медичної документації та анкет-опитувальників. Пацієнти, які проходили анкетування та консультативне обстеження, надали інформовану згоду на використання отриманих даних у науково-дослідницькій роботі. Усі персональні дані пацієнтів були деперсоналізовані та використані виключно з науковою метою. Дослідження не передбачало додаткових інвазивних втручань та не створювало жодних ризиків для здоров'я пацієнтів.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів описової та порівняльної статистики. Дані наведені у вигляді абсолютних та відносних величин (%). Порівняння показників між групами здійснювали з урахуванням клінічних та анамнестичних характеристик. Кореляційний аналіз застосовували для оцінки зв'язку між тривалістю цукрового діабету та частотою реакцій гіперчутливості. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках пілотного проекту. На етапі подальших досліджень проект передбачає розширення вибірки та уточнення отриманих результатів.

| | |
|--|--|
| Ім'я пацієнта (№ медичної карти): | Дата опитування: |
| Чи була у пацієнта коли-небудь реакція на вакцину або під час операції? | |
| Чи є у пацієнта якісь хронічні захворювання? | |
| Чи є сімейний анамнез побічних реакцій? | |
| 1. Підозрювані препарати (спосіб введення, доза тощо). Чи приймалися інші препарати під час реакції? | |
| 2. Шкірні симптоми (локалізація, тривалість, зовнішній вигляд, свербіж?) | Нешкірні симптоми (наприклад, головний біль, шлунково-кишкові симптоми тощо) |
| 3. Коли виникла реакція? Чи виникла реакція при хронічній гіперсекреції слизу? | |
| 4. Кількість отриманих доз до появи реакції. | |
| 5. Схожі симптоми, коли НЕ приймається препарат? (так, ні) | |
| 6. Подібні симптоми під час прийому будь-яких ІНШИХ ліків? (так, ні) | |
| 7. ІНШІ ліки того ж класу, які пацієнт може переносити? | |
| 8. Супутнє захворювання? | |
| 9. Попереднє лікування цим препаратом? Коли? | |
| 10. Лікування реакції? | |

Рисунок 1. Анкета-опитувальник щодо побічних реакцій на препарат.

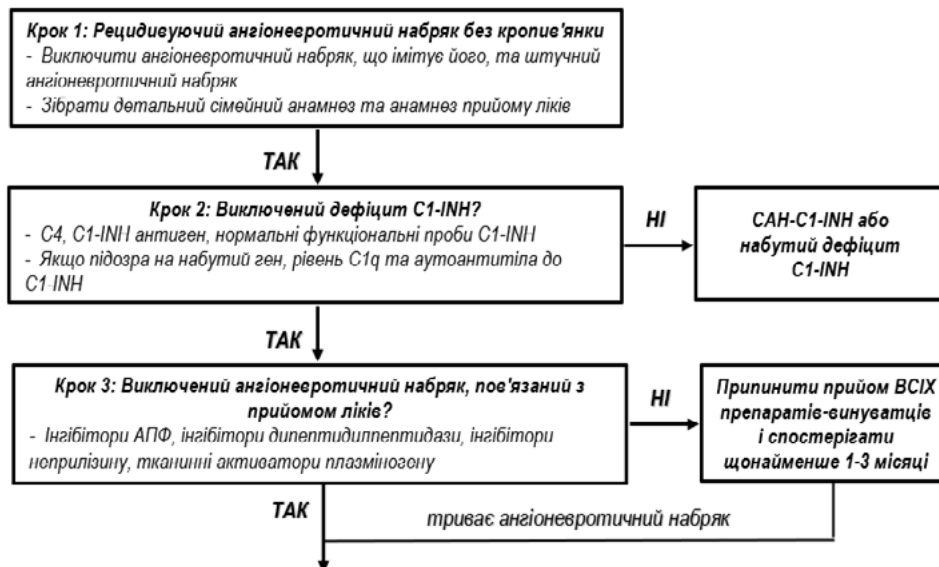


Рисунок 2. Алгоритм діагностичного пошуку варіантів ангіоневротичного набряку.

Результати та обговорення

Давність захворювання діабетом хворих, які включені в дослідження, була від одного до 30 років. Інсулінозалежний діабет діагностований у 82% пацієнтів. Анамнестичні дані щодо наявності реакцій гіперчутливості на ЛЗ та харчові продукти хворих із інсулінозалежним діабетом були позитивні майже в 3 рази частіше, ніж в контрольній групі, що корелювало із давністю захворювання.

За останні роки (2017-2024 рр.) спостерігали зміни й у загальній структурі гіперергій у порівнянні із попередньо аналізованим періодом (2014-2016 рр.). Виявили зміну акцентів в сторону збільшення випадків, що корелювали саме з медикаментозною гіперчутливістю, частіше алергічні реакції у хворих на цукровий діабет були пов'язані із прийомом аналогових препаратів інсуліну, антибіотиків, місцевих анестетиків, рентгенконтрастних речовин, кардіологічних препаратів.

Серед ЛЗ, на які виявлена підвищена чутливість, або є анамнестичні відомості про них, частотний розподіл виглядає наступним чином: препарати інсулінів – 22,7%; засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси – 23,17%; антибіотики – 20,5%; нестероїдні протизапальні засоби – 9,7%; препарати кардіогрупи – 9,1%; вітаміни – 3,6%; фітоформи – до 2%.

В групі ЛЗ, доступних для контролю ускладнень цукрового діабету, серцево-судинні препарати, і зокрема інгібітори АПФ, займають чільне місце. Експериментальні та епідеміологічні дані свідчать про те, що активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи відіграє важливу роль у збільшенні мікро- та макросудинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом. За такого ж ступеня контролю артеріального тиску, порівняно з іншими антигіпертензивними засобами, інгібітори АПФ демонструють функцію та захист тканин досліджуваних органів. Ці ефекти є результатом пригнічення як гемодинамічних, так і тканинних ефектів ангіотензину II. Нарешті з'являється все більше аргументів на користь використання інгібіторів АПФ на дуже ранніх стадіях у пацієнтів з цукровим діабетом [22].

Особливу увагу привертають також можливі ризики брадикінін-опосередкованих набряків у вагітних жінок із підвищеним артеріальним тиском. Це пов'язано із фізіологічними змінами під час вагітності, а саме, підвищенням утворення вазоактивних пептидів, зокрема брадикініну, що пов'язано з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зростанням потреби у вазодилатції для забезпечення плацентарного кровообігу [23].

Немає опублікованих даних щодо частоти виникнення кропив'янки та АН під час вагітності. Однак, оскільки

вони трапляються у молодих жінок, їх частота ймовірно така ж або навіть вища, ніж у загальній популяції. Але в міжнародних рекомендаціях щодо гінекологічного та акушерського ведення пацієнтів з САА повідомляється про вищу частоту нападів у першому триместрі вагітності. У деяких звітах також зазначається збільшення частоти нападів у другому або третьому триместрі. Вважається, що швидке підвищення рівня естрогену на початку та в кінці вагітності та збільшення пролактогенних гормонів є причиною цього зростання, тоді як баланс між естрогеном і прогестероном у другому триместрі знижує частоту нападів. Припинення прийому хронічних препаратів, таких як даназол, під час вагітності є обов'язковим через його вірилізуючий вплив на плід, але це часто призводить до загострень. Під час вагітності напади частіше виникають у черевній порожнині, іноді імітуючи скорочення матки та хірургічні невідкладні стани. У кількох звітах про випадки також спостерігалася вища частота нападів у післяпологовому періоді [24, 25].

В результаті поглибленого обстеження хворих з епізодами АА проаналізовані випадки, зокрема, що асоціювалися з застосуванням лізіноприлу в 55- та 70-річної жінок, які проявлялися болем у животі (в другому випадку додатково з блюванням та діареєю). Результати комп'ютерної томографії виявили набряк стінки тонкої кишки. Після відміни препарату епізоди набряку не повторювалися впродовж року. Епізоди асиметричного АА на обличчі у двох чоловіків 62 та 68 років – на фоні прийому раміприлу (алергологічний анамнез не обтяжений), також чоловіків 59 та 75 років з виразним генералізованим свербіжем шкіри без висипань, але ізольованими асиметричними набряками кінцівок на фоні прийомів еналаприлу. Після повної відмови від застосування ЛЗ з групи інгібіторів АПФ спостерігали регрес симптомів в інтервалі 1 тиждень – 2 місяця. У 4-х з 6-и описаних випадків спостерігалася додатково фотосенсибілізація та гіперестезія шкіри.

Диференціальна діагностика передусім виключала гістаміновий та спадковий варіанти АА, а також: гормональні порушення у жінок, серцеву недостатність, синдром верхньої порожнистої вени, запальний процес у підшкірній клітковині обличчя, лімфатичні набряки, оперізуючий лишай, Хворобу Крона, системні захворювання сполучної тканини, гострий живіт.

Щодо диференціації варіантів набутих АА – брали за основу розподіл всіх їх варіантів на групи:

- ідіопатичний гістамінергічний – реагує на лікування антигістамінними ЛЗ, є найпоширенішою формою АА. У патогенезі ймовірно бере участь гістамін, що виділяється з мастоцитів шкіри після впливу алергену (їжа, ЛЗ, отрута комах), але не завжди вдається визначити відповідальний фактор;

- ідіопатичний негістамінергічний – не реагує на лікування антигістамінними ЛЗ, основну роль у патогенезі ймовірно відіграє брадикінін;

- асоційований з прийомом інгібіторів АПФ; виникає внаслідок підвищення концентрації брадикініну, який за нормальних умов інактивується АПФ. Крім цього АПФ також нейтралізує ряд нейрокінінів, зокрема речовину Р і нейрокінін А, які мають важливе значення в патогенезі АА. Незрозуміло, чому у деяких пацієнтів набряк також виникає після прийому блокатора рецепторів ангіотензину

(0,13% пацієнтів, які приймають ці ЛЗ), хоча загалом відомо, що ці ЛЗ не впливають на метаболізм кінінів.

- асоційований з дефіцитом С1-ІНН; патомеханізми цього типу різноманітні: причиною можуть бути нейтралізуючі антитіла до С1-ІНН.

На жаль, немає ізольованих лабораторних біомаркерів, які б підтверджували діагноз АА, спричиненого інгібіторами АПФ. Наведемо перелік основних біомаркерів, що можуть допомогти підтвердити діагноз:

1. Підвищений рівень брадикініну в плазмі крові є ключовим показником.

2. Активність плазмового калікреїну посилюється через стимуляцію кінін-калікреїнів (важливий фермент, який бере участь у вивільненні брадикініну).

3. С1-ІНН (нормальні значення, з долею ймовірності, виключає спадковий або набутий ангіоневротичний синдром, пов'язаний із дефіцитом С1-ІНН).

4. Помірне підвищення D-димеру (при важкому АА може активуватися система згортання крові. Це призводить до утворення мікротромбів і їх подальшого розщеплення, що пояснює підвищення D-димеру).

5. Підвищення рівня NO (оксид азоту). Брадикінін стимулює вироблення оксиду азоту (NO) через активацію ендотеліальної NO-синтази (eNOS). NO є потужним вазодилатором, що збільшує проникнення судинної стінки. Високий рівень NO може бути опосередкованим маркером, що підтверджує активність кінін-калікреїнової системи, додатково підтверджує генез АА.

6. Розглядається також роль прозапальних цитокінів, які можуть бути задіяні: ІЛ-6, TNF α , ІЛ-1 β .

Серед особливостей АА, спричиненого інгібіторами АПФ, на які пропонуємо звертати особливу увагу є наступні:

1. Підвищений ризик у літніх пацієнтів (> 65 років), які мають в анамнезі медикаментозну алергію та/або сезонну алергію.

2. Історія споживання тютюну, тому що пошкодження ендотелію судин сприяє значному накопиченню брадикініну. Курці, особливо ті, хто приймають інгібітори АПФ (еналаприл, лізіноприл), мають вищий ризик брадикінін-опосередкованого АА.

3. Набряк у глибших тканинах травного тракту як початкові прояви є факторами ризику тяжкого перебігу.

4. Пацієнти з АА на інгібітори АПФ частіше мали в анамнезі реакції гіперчутливості на нестероїдні протизапальні засоби (9,2% проти 4,2%, P < 0,001).

5. Випадки АА частіше виникають протягом 1-го року після початку лікування. Частота епізодів АА тривалий час може бути відносно постійною.

6. Набряки органів травного тракту спричиняють такий сильний біль і виражені супутні симптоми, що імітують «гострий живіт», стаючи причиною лапаротомій.

7. САА має входити до рутинного плану диференціальної діагностики рецидивуючого абдомінального болу неясного генезу. Актуальність абдомінального синдрому при САА пов'язана з тим, що 93% пацієнтів даної групи мають напади болю в животі (абдомінальний біль може бути першою маніфестацією захворювання).

Висновки

1. Частота гіперергічних реакцій у хворих з інсулінозалежним діабетом в 2,9 разів перевищує таку для

інших хворих терапевтичного профілю, прямо пропорційна часу виникнення та важкості захворювання.

2. У клінічній практиці важливо диференціювати гістамін-індукований ангіоневротичний набряк від брадикінін-опосередкованого. Пацієнти з позитивним алергоанамнезом мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ. Якщо пацієнт із ангіоневротичним набряком «не дає відповіді» на антигістамінні та глюкокортикостероїди, необхідно запідозрити брадикінін-опосередкований набряк.

3. Терапію інгібіторами АПФ слід негайно припинити та замінити засобом, що належить до іншої групи гіпотензивних препаратів.

4. Знання рідкісних причин гострого абдомінального болю дозволяє хірургам розширити спектр диференціальної діагностики та уникнути невиправданих втручань. У випадках ангіоневротичного набряку лише тонкої кишки важливо виключити дефіцит інгібіторів С1-естерази.

5. Анестезіологи повинні знати про такі побічні реакції, що можуть виникати у пацієнтів інтраопераційно на фоні базового прийому деяких гіпотензивних засобів.

6. Програма профілактичних заходів повинна включати обов'язкову професійну дієтологічну освіту хворих, запобігання поліпрагмазії та ретельну фіксацію даних про виявлені реакції гіперчутливості в медичній документації хворих на всіх рівнях.

Література:

1. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1333-93. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.028> PMID: 36122788.
2. Pallardy M, Bechara R, Whritenour J, Mitchell-Ryan S, Herzyk D, Lebec H, et al. Drug hypersensitivity reactions: review of the state of the science for prediction and diagnosis. *Toxicol Sci.* 2024;200(1):11-30. DOI: <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfae046> PMID: 38588579; PMCID: PMC11199923.
3. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472> PMID: 33204386; PMCID: PMC7607509.
4. Hébert J, Boursiquot JN, Chapdelaine H, Laramée B, Desjardins M, Gagnon R, et al. Bradykinin-induced angioedema in emergency department. *Int J Emerg Med.* 2022;15(1):15. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12245-022-00408-6> PMID: 35350995; PMCID: PMC8966254.
5. Briggs B, Cline D, Husain I. Disposition of emergency department patients presenting with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Int J Emerg Med.* 2025;18(1):11. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12245-024-00772-5> PMID: 39794708; PMCID: PMC11724552.
6. Gülbahar O. Angioedema without wheals: a clinical update. *Balkan Med J.* 2021;38(2):73-81. DOI: <http://doi.org/10.5152/balkanmedj.2021.20060> PMID: 33593719; PMCID: PMC8909242.
7. Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. *Drugs and Drug Candidates.* 2023;2(3):708-27. DOI: <https://doi.org/10.3390/ddc2030036>
8. Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106081. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106081> PMID: 31835086.
9. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[update 2025 Jan; cited 2026 Jan 6]. Abdulkarim A, Craig TJ. Hereditary Angioedema. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266>
10. Suffritti C, Chan S, Ferrara AL, Lekli E, Palestra F, Tuncay G, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Drugs. *J Clin Med.* 2025;14(16):5712. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm14165712> PMID: 40869540; PMCID: PMC12386469.
11. Papapostolou N, Gregoriou S, Katoulis A, Makris M. Five-Membered Nitrogen Heterocycles Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors Induced Angioedema: An Underdiagnosed Condition. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(3):360. DOI: <http://doi.org/10.3390/ph17030360> PMID: 38543146; PMCID: PMC10974338.
12. Jayasinghe M, Caldera D, Prathiraja O, Jena R, Coffie-Pierre JA, Agyei J, et al. A Comprehensive Review of Bradykinin-Induced Angioedema Versus Histamine-Induced Angioedema in the Emergency Department. *Cureus.* 2022;14(11): e32075. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.32075> PMID: 36600855; PMCID: PMC9803396.
13. Lima H, Zheng J, Wong D, Wasserman S, Sussman GL. Pathophysiology of bradykinin and histamine mediated angioedema. *Front Allergy.* 2023;4:1263432. DOI: <http://doi.org/10.3389/falgy.2023.1263432> PMID: 37920409; PMCID: PMC10619149.
14. Rubin S, Tomaszewski M. Prediction and prevention of ACE-inhibitor-induced angioedema – an unmet clinical need in management of hypertension. *Hypertens Res.* 2024;47(2):257-60. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41440-023-01491-9> PMID: 37945891.
15. Nishad M, Verma S, Maqsood R, Pal RS. Etiology, Recent Advances, and Clinical Trials Data for the Treatment of Angioedema: A Review. *Rev Recent Clin Trials.* 2025;20(2):79-95. DOI: <http://doi.org/10.2174/0115748871307432240930051749> PMID: 39400012.
16. Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(2):398-411.e1. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.024> PMID: 38670233.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження доцільно спрямувати на поглиблене вивчення патогенетичних механізмів брадикінін-опосередкованих ангіоневротичних набряків у пацієнтів із коморбідною патологією. Перспективним є розширення клінічних спостережень з метою розробки додаткових прогностичних критеріїв ризику розвитку тяжких реакцій на тлі терапії інгібіторами АПФ, а також вдосконалення алгоритмів диференційної діагностики реакцій гіперчутливості та їх можливої профілактики.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті: Каспрук Н. М. – концептуалізація, методологія, планування, збір матеріалу, дослідження, аналіз результатів, написання тексту; Батрановська С. О. – планування, аналіз результатів, написання тексту, оформлення, редагування; Мельничук С. П. – методологія, аналіз результатів, редагування; Копчук Т. Г. – аналіз результатів, підготовка до друку; Унгурян Т. М. – аналіз результатів, підготовка до друку; Петрюк А. Є. – збір матеріалу, підготовка до друку.

Конфлікт інтересів. Немає.

Використання штучного інтелекту. При проведеному дослідженні та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування. Дослідження виконане власним коштом.

17. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021;60(1):35-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.044> PMID: 33218838.
18. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* 2017;10(1):15. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12245-017-0141-z> PMID: 28405953; PMCID: PMC5389952.
19. Mathey CM, Maj C, Eriksson N, Krebs K, Westmeier J, David FS, et al. Meta-analysis of ACE inhibitor-induced angioedema identifies novel risk locus. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(4):1073-82. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.921> PMID: 38300190.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005> PMID: 19631508.
21. Grumach AS, Veronez CL, Csuka D, Farkas H. Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis. *Front Immunol.* 2021;12:785736. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.785736> PMID: 34956216; PMCID: PMC8694242.
22. Cordonnier DJ, Zaoui P, Halimi S. Role of ACE inhibitors in patients with diabetes mellitus. *Drugs.* 2001;61(13):1883-92. DOI: <http://doi.org/10.2165/00003495-200161130-00001> PMID: 11708761.
23. Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(6):1668-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70123-0](http://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70123-0) PMID: 8987958.
24. Kadar L, Kivity S. Urticaria and Angioedema in Pregnancy. *Curr Derm Rep.* 2013; 2:236-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13671-013-0061-y>
25. Stanhewicz AE, Nuckols VR, Pierce GL. Maternal microvascular dysfunction during preeclamptic pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(9):1083-101. DOI: <http://doi.org/10.1042/CS20200894> PMID: 33960392; PMCID: PMC8214810.

SPECIFIC FEATURES OF ALLERGIC REACTIONS IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES: BRADYKININ-MEDIATED REACTIONS

N. Kaspruk, S. Batranovska, S. Melnychuk, T. Kopchuk, T. Unhuryan, A. Petriuk

**Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

Allergic disorders constitute a significant problem that substantially impairs quality of life, engages practitioners across multiple medical specialties, and imposes a considerable economic burden on healthcare systems. Unsatisfactory therapeutic outcomes in comorbid conditions are frequently attributable to pharmacological hypersensitivity. The widespread and increasing use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has been associated with a marked rise in the incidence of angioedema. Accurate differentiation among the various forms of angioedema therefore remains a critical element of the diagnostic process.

The aim of the work was to analyse the features of hypersensitivity reactions in patients with diabetes mellitus, to examine the characteristics of angioedema cases, and to improve the diagnosis, prognosis, and prevention of this pathology.

The attention of practitioners in therapeutic and surgical specialties should be directed towards the specific features of angioedema in patients receiving ACE inhibitor therapy.

Materials and methods. Outpatient medical records and case histories of 188 patients with diabetes mellitus who had documented episodes of reactions classified as allergic (main group) and of 122 patients with similar reactions but without diabetes mellitus over a 10-year period (2015-2024) were analysed. Within the main group, a subgroup of 48 patients with hypersensitivity reactions manifesting as angioedema and/or acute urticaria was identified. Data from questionnaires completed by patients who consulted the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology during the specified period were also analysed. General clinical, biochemical, immunoenzymatic, instrumental, statistical, and analytical methods were employed. The study was conducted in accordance with the fundamental principles of bioethics as set out in the World Medical Association Declaration of Helsinki. Clinical data were analysed retrospectively on the basis of medical documentation and questionnaires. Informed consent for the use of the obtained data in scientific research was provided by patients who completed questionnaires and underwent consultative examination. All personal data were anonymised and used exclusively for scientific purposes. No additional invasive interventions were performed, and no risk to patient health was incurred. Statistical processing was performed using descriptive and comparative statistical methods. Data are presented as absolute and relative values (%). Comparisons between groups were conducted with account taken of clinical and anamnestic characteristics. Correlation analysis was applied to assess the relationship between the duration of diabetes mellitus and the frequency of hypersensitivity reactions. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. The study was performed as part of a pilot project. Further research is planned to expand the sample size and verify the obtained results.

Results and discussion. The duration of diabetes mellitus in the patients included in the study ranged from 1 to 30 years. Insulin-dependent diabetes mellitus was diagnosed in 82% of the patients. A positive history of hypersensitivity reactions to medications and food products was elicited nearly three times more frequently in patients with insulin-dependent diabetes mellitus than in the control group, and this frequency correlated directly with the duration of the disease. In recent years (2017-2024), changes were also observed in the overall structure of hyperergic reactions compared with the previously analysed period (2014-2016). A shift towards an increased proportion of cases associated with hypersensitivity reactions to medications was identified. Allergic reactions in patients with diabetes mellitus were more frequently associated with insulin preparations, antibiotics, local anaesthetics, radiocontrast agents, and cardiac medications. Among the medications to which hypersensitivity was documented or reported in the medical history, the frequency distribution was as follows: insulin preparations – 22.7%; medications affecting the digestive system and metabolic processes – 23.17%; antibiotics – 20.5%; nonsteroidal anti-inflammatory medications – 9.7%; cardiac medications – 9.1%; vitamins – 3.6%; phytoforms – up to 2%. In-depth examination of patients with episodes of angioedema included analysis of cases associated with lisinopril use in a 55-year-old woman and a 70-year-old woman who presented with abdominal pain (in the latter case accompanied by vomiting and diarrhoea). Computed tomography demonstrated oedema of the small-intestine wall. After discontinuation of the medication, no further episodes of oedema occurred during the following year. Asymmetric facial angioedema was documented in two men aged 62 and 68 years during ramipril therapy (with an uncomplicated allergic history), as well as in men aged 59 and 75 years with pronounced generalised skin itching without rashes but with isolated asymmetric oedema of the extremities during enalapril therapy. Complete discontinuation of ACE inhibitors resulted in regression of symptoms within 1 week to 2 months. In 4 of the 6 described cases, additional photosensitivity and skin hyperaesthesia were observed. Differential diagnosis primarily excluded IgE-mediated anaphylaxis but also considered hormonal disorders in women (symmetrical facial and extremity swelling), heart failure (pastiness), superior vena cava syndrome (chronic facial oedema), acute allergic contact dermatitis, erysipelas or subcutaneous inflammatory processes of the face, lymphoedema, shingles, Crohn's disease, systemic connective-tissue diseases, and acute abdomen.

Conclusions. 1. Patients with insulin-dependent diabetes mellitus exhibit a 2.9-fold higher incidence of hypersensitivity reactions compared with other therapeutic patients, with frequency directly correlating with disease duration and severity. 2. Differentiation between histamine-mediated and bradykinin-mediated angioedema constitutes a critical aspect of clinical practice. A markedly increased risk of angioedema during ACE inhibitor therapy has been demonstrated in patients with a positive allergic history. Failure of angioedema to respond to antihistamines and corticosteroids should raise suspicion of a bradykinin-mediated aetiology. 3. Immediate discontinuation of ACE inhibitor therapy is required, with subsequent replacement by an antihypertensive agent from a different pharmacological class. 4. Knowledge of rare causes of acute abdominal pain expands the differential diagnostic spectrum for surgeons, thereby enabling avoidance of unnecessary interventions. C1-esterase inhibitor deficiency should be excluded in cases presenting with isolated angioedema of the small intestine. 5. Anaesthesiologists must be informed of potential adverse intraoperative reactions in patients on long-term treatment with certain antihypertensive medications. 6. Mandatory professional nutritional education, prevention of polypharmacy, and meticulous recording of documented hypersensitivity reactions in patient records at all levels of care are recommended as integral components of the preventive measures programme.

Keywords: ACE Inhibitors; Diabetes Mellitus; Side Effects; Angioedema; Bradykinin.

Відомості про авторів:

Каспрук Наталія Михайлівна – к.мед.н., доцентка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

e-mail: kaspruk.nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-0574>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58401072800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-5469-2017>

Батрановська Світлана Олександрівна – викладачка фахового коледжу на кафедрі фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

e-mail: batranovska.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2822-7314>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/PIJ-1915-2026>

Мельничук Світлана Петрівна – к.мед.н., доцентка кафедри фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

e-mail: pasevich.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-178X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203509732>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-6942-2017>

Копчук Тамара Григорівна – к.мед.н., доцентка кафедри фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

e-mail: kopchuk.tamara@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-0243>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202743875>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4380-2017>

Унгурян Тетяна Миколаївна – к.мед.н., викладачка фахового коледжу БДМУ на кафедрі фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

e-mail: unhuryan.tetyana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5872-2178>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215721386>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4448-2017>

Петриук Анатолій Євгенович – к.мед.н., викладач фахового коледжу БДМУ на кафедрі фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

e-mail: Petriuk.Anatolii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2789-0579>

Contact information:

N. Kaspruk – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergy and Endocrinology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: kaspruk.nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-0574>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58401072800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-5469-2017>

S. Batranovska – Teacher of the BSMU Vocational College at the Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: batranovska.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2822-7314>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/PIJ-1915-2026>

S. Melnychuk – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: pasevich.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-178X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203509732>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-6942-2017>

T. Kopchuk – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: kopchuk.tamara@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-0243>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202743875>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4380-2017>

T. Unhuryan – Candidate of Medical Sciences, Teacher of the Vocational College at the Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: unhuryan.tetyana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5872-2178>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215721386>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4448-2017>

A. Petriuk – Candidate of Medical Sciences, Teacher of the Vocational College at the Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: Petriuk.Anatolii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2789-0579>

Поступило до редакції: 06 грудня 2025 р.

Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.

Опубліковано: 27 березня 2026 р.

