

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-10>
УДК: 616.5-005.98-031.84-02-036



Локальні набряки шкіри: причини і механізми розвитку

Недельська С.М., <https://orcid.org/0000-0002-4366-3723>, e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com

Ярцева Д.О., <https://orcid.org/0000-0002-8185-466X>, e-mail: doc_yartseva@i.ua

Кряжев О.В., <https://orcid.org/0000-0003-4258-975X>, e-mail: kryajev76@gmail.com

Самохін І.В., <https://orcid.org/0000-0001-7644-1046>, e-mail: siv317.n@gmail.com

Мазур В.І., <https://orcid.org/0000-0001-9811-6850>, e-mail: viktori9mazur@gmail.com

Кляцька Л.І., <https://orcid.org/0000-0002-0941-7852>, e-mail: kljatska2016@gmail.com

Лямцева О.В., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

Федосєєва О.С., <https://orcid.org/0009-0007-9171-981X>, e-mail: Lenacheery986@gmail.com

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Запоріжжя, Україна

Localized skin edema: etiologies and mechanisms of development

Nedelska S.M., <https://orcid.org/0000-0002-4366-3723>, e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com

Yartseva D.O., <https://orcid.org/0000-0002-8185-466X>, e-mail: doc_yartseva@i.ua

Kriazhev O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4258-975X>, e-mail: kryajev76@gmail.com

Samokhin I.V., <https://orcid.org/0000-0001-7644-1046>, e-mail: siv317.n@gmail.com

Mazur V.I., <https://orcid.org/0000-0001-9811-6850>, e-mail: viktori9mazur@gmail.com

Kliatska L.I., <https://orcid.org/0000-0002-0941-7852>, e-mail: kljatska2016@gmail.com

Liamtseva O.V., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

Fedosieieva O.S., <https://orcid.org/0009-0007-9171-981X>, e-mail: Lenacheery986@gmail.com

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

Ключові слова:

локальні набряки шкіри, ангіоедема, мастоцити, гістамін, брадикінін, калікреїн-кінінова система.

Для кореспонденції:

Ярцева Дар'я Олександрівна
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра факультетської педіатрії;
вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua

© Недельська С.М., Ярцева Д.О.,
Кряжев О.В., Самохін І.В., Мазур В.І.,
Кляцька Л.І., Лямцева О.В.,
Федосєєва О.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Локальні набряки шкіри є поширеним проявом у практиці алерголога, дерматолога та сімейного лікаря. Етіопатогенетично – це гетерогенна група станів, де однаковий фенотип може мати принципово різну природу і клініцист має розуміти механізми набряку у конкретного пацієнта.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані (2020–2025 рр.) щодо етіології та патогенезу локальних набряків шкіри, що доступні для пошуку українською та англійською мовами.

Матеріали та методи. Огляд літератури виконаний в форматі нарративного огляду з використанням баз даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar та українських фахових журналів (період 01.2020–09.2025; мови: українська, англійська). Критерії включення: огляди, оригінальні дослідження, настанови European Academy of Allergy and Clinical Immunology/World Allergy Organization (EAACI/WAO), консенсуси та клінічні випадки, що стосуються причин/механізмів ангіонабряку (локального набряку шкіри).

Результати. Механізм розвитку локальних набряків шкіри зводиться до двох патогенетичних моделей: гістамінергічної (мастоцитарної, опосередкованої медіаторами опасистих клітин) та брадикінінергічної. Для першої характерні активація мастоцитів (імунологічна (IgE-залежна та IgE-незалежна) і неімунологічна), дегрануляція з вивільненням преформованих та вторинних медіаторів). Для другої ключовими є дисбаланс калікреїн-кінінової системи та системи комплементу (внаслідок генетичних дефектів (SERPING1, F12, PLG і інших) та набутих станів (аутоімунні, околімфопрліферативні захворювання, вплив медикаментів)). В обох моделях провідним є зростання мікросудинної проникності за законом Франка–Старлінга і визначальна роль ендотеліального глікокаліксу та лімфатичного дренажу у резолюції набряку.

Висновки. Розмежування мастоцитарного та брадикінінергічного механізмів на рівні тригерів та молекулярних подій є ключем до інтерпретації фенотипів, що дозволить клініцисту диференційовано підходити до призначення терапії

та спостереження за пацієнтом, а також закладає основу для подальших робіт з діагностики та таргетної терапії. Відмінності фенотипів базуються на комбінації відповіді на антигістамінні препарати та характеристиках самого набряку.

Для цитування:

Недельська С.М., Ярцева Д.О., Кряжев О.В., Самохін І.В., Мазур В.І., Кляцька Л.І., Лямцева О.В., Федосієва О.С. Локальні набряки шкіри: причини і механізми розвитку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1084-1100. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-10>

Keywords:

localized skin edema, angioedema, mast cells, histamine, bradykinin, kallikrein-kinin system, endothelial barrier function, contact system activation.

For correspondence:

Yartseva Dariia Oleksandrivna
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Faculty Pediatrics;
28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua

© Nedelska S.M., Yartseva D.O., Kriazhev O.V., Samokhin I.V., Mazur V.I., Kliatska L.I., Liantseva O.V., Fedosieieva O.S., 2025

ABSTRACT

Background. Localized skin edema is a common presentation in the practices of allergists, dermatologists, and family physicians. From an etiopathogenetic perspective, it represents a heterogeneous group of conditions in which an identical phenotype may arise from fundamentally different mechanisms. Identifying the operative mechanism in each patient is crucial for appropriate evaluation and targeted management.

Purpose – to synthesize contemporary evidence (2020–2025) on the etiologies and pathogenesis of localized skin edema available in Ukrainian- and English-language sources.

Materials and Methods. Narrative literature review using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and Ukrainian specialty journals (01.2020–09.2025; languages: Ukrainian and English). Inclusion criteria: reviews, original studies, EAACI/WAO guidelines, consensus statements, and case reports addressing causes/mechanisms of angioedema (localized skin edema).

Results. The development of localized skin edema converges on two mechanistic models: histaminergic (mast cell-mediated) and bradykinin-mediated. The former features mast-cell activation (immunologic–IgE-dependent and IgE-independent–and non-immunologic), degranulation with release of preformed and secondary mediators. The latter is driven by dysregulation of the kallikrein–kinin system and the complement system due to genetic defects (*SERPING1*, *F12*, *PLG*, and others) and acquired conditions (autoimmune and lymphoproliferative disorders, medication effects). In both models, the principal event is increased microvascular permeability within the (revised) Starling framework, with a decisive role of the endothelial glycocalyx and lymphatic drainage in edema resolution.

Conclusions. Distinguishing mast cell-driven and bradykinin-mediated mechanisms at the levels of triggers and molecular events is key for phenotypic interpretation, enabling clinicians to tailor therapy and follow-up, and laying the groundwork for subsequent work on diagnostics and targeted treatment. Uniquely, the review considers not only the causes of localized skin edema but also the mechanisms underlying its resolution.

For citation:

Nedelska SM, Yartseva DO, Kriazhev OV, Samokhin IV, Mazur VI, Kliatska LI, Liantseva OV, Fedosieieva OS. Localized skin edema: etiologies and mechanisms of development. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):1084-1100. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-10>

ВСТУП

Локальні набряки шкіри є поширеним проявом у практиці алерголога, дерматолога, педіатра та сімейного лікаря. Попри видиму простоту симптома, етіопатогенетично – це гетерогенна група станів, де однаковий фенотип (обмежене набухання шкіри/слизових) може мати принципово різну природу [1, 2]. В міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду (МКХ-10) використовуються коди Т78.3 та D84.1 для позначення набутих та спадкових форм відповідно, але на практиці кодування ІgЕ-залежного набряку залишається зоною відповідальності лікаря, оскільки МКХ-10 вже не відповідає сучасним класифікаціям хвороб. Рекомендації міжнародних алергологічних товариств (ЕААСІ/ВАО) пропонують застосувати уніфікований термін *angioedema* (ангіонабряк) як найбільш точний, проте остаточна номенклатура залишається дискусійною [1, 3]. Важливо відрізнити

INTRODUCTION

Localized skin edema is a common presentation in the practice of allergists, dermatologists, pediatricians and family physicians. Despite the apparent simplicity of the symptom, from an etiopathogenetic standpoint it represents a heterogeneous group of conditions in which the same phenotype (limited swelling of the skin and/or mucosa) can have fundamentally different causes [1, 2]. In the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), codes T78.3 and D84.1 are used to denote acquired and hereditary forms, respectively. But in practice, the coding of IgE-dependent edema remains the responsibility of the physician, since ICD-10 no longer corresponds to modern disease classifications. Current recommendations of international allergy societies (EAACI/WAO) advocate the unified term *angioedema* as the most precise descriptor, although final nomenclature remains a matter of debate [1, 3].

локальні набряки від генералізованих, адже в перших домінують локальні зміни мікросудинної проникності й лімфатичного кліренсу і, відповідно, вони розвиваються за іншими етіопатогенетичними принципами [4, 5]. Складність встановлення діагнозу, призначення лікування і розуміння прогнозу пацієнта зумовлена різноманітністю причин та механізмів розвитку, оскільки один і той самий стимул (наприклад, вплив нестероїдних протизапальних препаратів) може мати різні патогенетичні шляхи. Дебют спадкових форм набряків може відбуватись у дорослому віці, а маніфестація медикаментозно-опосередкованого набряку проявляється через декілька місяців або років після початку прийому пацієнтом відповідних ліків. Поширення ксенобіотиків в оточуючому людину середовищі призводить до змін імунної відповіді системно та локально, внаслідок чого класичне поняття «алергія», коли нею вважались хвороби з IgE-залежним механізмом, вже не працює. Всі ці особливості спонукають шукати інформацію, яка постійно оновлюється і відповідає сучасним викликам.

Мета роботи – синтезувати дані 2020–2025 рр. щодо причин і механізмів локальних набряків шкіри з балансом українських та міжнародних джерел, що дасть змогу науковцям і клініцистам краще зрозуміти природу цього стану і поліпшити допомогу пацієнтам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Огляд підготовано у форматі нарративного літературного огляду з елементами прозорого відтворення пошуку (PRISMA-lite). Протокол не реєструвався, оскільки метою було синтезувати сучасні дані за останні 5 років (період з 1 січня 2020 року по 30 вересня 2025 року) про етіологію та патогенез локальних набряків шкіри. Для аналізу використані такі джерела: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar; українські фахові журнали; настанови EAACI/WAO та документи Міністерства охорони здоров'я України [3, 6].

Для історичного огляду використовувалися окремі джерела більш ранніх років, якщо вони мали фундаментальне значення (наприклад, оригінальний опис закону Франка-Старлінга чи класичні статті з опису спадкового ангіоневротичного набряку) [4, 7]. Використані мови джерел – англійська і українська.

Приклади ключових пошукових запитів (булева логіка) англійською і українськи відповідники:

- («localized skin edema» OR angioedema) AND (histamine OR histaminergic OR mast cell* OR MRGPRX2) AND (mechanism* OR pathogenesis)
- (angioedema OR «bradykinin-mediated») AND (kallikrein OR «contact system» OR «C1 inhibitor» OR SERPING1 OR F12 OR PLG OR ANGPT1) AND (mechanism* OR pathogenesis)
- (endothelial AND (glycocalyx OR «VE-cadherin» OR «claudin-5» OR caveolin OR transcytosis)) AND (permeability OR «Starling»)
- (dietary histamine OR «histamine intolerance» OR DAO) AND (skin OR edema)

It is important to distinguish localized edema from generalized one, as the former is driven predominantly by local increases in microvascular permeability and alterations in lymphatic clearance and therefore develops according to different etiopathogenetic principles [4, 5]. The complexity of making a diagnosis, prescribing treatment and understanding the patient's prognosis is due to the heterogeneity of the causes and mechanisms of development, since the same stimulus (for example, the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) can have different pathogenetic pathways. The debut of hereditary forms of edema can occur in adulthood, and the manifestation of drug-mediated edema can appear several months or years after the patient starts taking the appropriate medications. The spread of xenobiotics in the human environment leads to changes in the systemic and local immune response, as a result of which the classic concept of «allergy», when diseases with an IgE-dependent mechanism were considered, no longer works. All these features encourage us to look for information that is constantly updated and meets modern challenges.

Objective – is to synthesize 2020–2025 data on the causes and mechanisms of localized skin edema, balancing Ukrainian and international sources to help researchers and clinicians better understand the condition and improve patient care.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

This review was conducted as a narrative literature review with elements that enable transparent reproducibility of the search (PRISMA-lite). Protocol was not register, as the objective was to synthesize contemporary evidence from the last five years – January 1, 2020 to September 30, 2025 – on the etiologies and pathogenesis of localized skin edema. Sources consulted included PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Ukrainian specialty journals, EAACI/WAO guidelines, and documents of the Ministry of Health of Ukraine [3, 6].

For historical context, selected earlier publications were included when foundational (e.g., the original/revised Starling framework; classical descriptions of hereditary angioedema) [4, 7]. Languages: English and Ukrainian.

Examples of key search strings (Boolean logic):

- («localized skin edema» OR angioedema) AND (histamine OR histaminergic OR mast cell* OR MRGPRX2) AND (mechanism* OR pathogenesis)
- (angioedema OR «bradykinin-mediated») AND (kallikrein OR «contact system» OR «C1 inhibitor» OR SERPING1 OR F12 OR PLG OR ANGPT1) AND (mechanism* OR pathogenesis)
- (endothelial AND (glycocalyx OR «VE-cadherin» OR «claudin-5» OR caveolin OR transcytosis)) AND (permeability OR «Starling»)
- (dietary histamine OR «histamine intolerance» OR DAO) AND (skin OR edema)

– (ACE inhibitor* OR ARNI OR neprilysin OR DPP-4 inhibitor* OR tPA) AND angioedema AND (mechanism* OR bradykinin)

Критерії включення:

Типи публікацій: настанови/консенсузи (EAACI/WAO; МОЗ України), огляди, оригінальні дослідження, клінічні серії/кейси з фокусом на етіологію та патогенез.

Тематика: етіологія та/або патогенез локальних набряків шкіри/ангіонабряку (гістамінергічні та/або брадикинін-опосередковані шляхи).

Мови: українська, англійська.

Період: 2020–2025 рр. (з винятками для «класичних» робіт, зазначених у тексті).

Критерії виключення:

– Публікації, що зосереджені лише на діагностиці/терапії без розкриття механізмів.

– Дублікати; некоректні або відсутні повні тексти; доповіді без рецензування; листи без даних; відверто низька методологічна якість за попередньою оцінкою.

Обробка дублікатів: експорт результатів у менеджер бібліографії (RIS/CSV), автоматичне зіставлення DOI/PMID/назв, далі відбирали вручну за автором/роком/журналом.

Ручна селекція (рубрики оцінки): для кожної позиції дані вносили в таблицю з урахуванням популяції/моделі, типу фенотипу гістамінергічний/брадикиніновий/змішаний), механістичну подію (мастоцит/кінінова система/ендотеліальний бар'єр/лімфодренаж), дизайн, ключові біомаркери/тести, релевантність клінічній практиці.

Підсумок відбору (PRISMA-lite):

– Ідентифіковано записів: 126
– Після видалення дублікатів: 108
– Скринінг назв/рефератів: 108 → виключено 55 (не відповідають критеріям)
– Оцінено повних текстів: 53 → виключено 20 (без механістичного фокусу/неповні дані/низька якість)
– Включено до синтезу: 33 публікації, з них – 17 оригінальних досліджень, 13 оглядових/нарративних, 3 настанови/політичні документи [1–33].

Етіологія локальних набряків шкіри. Сучасні дані зводять різноманіття локальних набряків шкіри до двох базових механізмів – гістамінергічного (мастоцитарного, опосередкованого медіаторами опасистих клітин) та брадикинінергічного [1, 3]. Тому далі ми приведемо інформацію щодо етіопатогенезу цих варіантів та спробуємо пояснити, які особливості мають ці дві принципово різні групи і як це може бути корисним у практиці лікаря. Для кращої візуалізації основні причини, згідно з консенсусними документами EAACI/WAO (2021–2023) було зібрано в табл. 1, 2 та 3.

– (ACE inhibitor* OR ARNI OR neprilysin OR DPP-4 inhibitor* OR tPA) AND angioedema AND (mechanism* OR bradykinin)

Inclusion criteria:

Publication types: guidelines/consensus statements (EAACI/WAO; Ministry of Health of Ukraine), reviews, original studies, and clinical series/case reports with a focus on etiology and pathogenesis.

Scope: etiology and/or pathogenesis of localized skin edema/angioedema (histaminergic and/or bradykinin-mediated pathways).

Languages: Ukrainian, English.

Period: 2020–2025 (with clearly noted exceptions for «classical» works cited for context).

Exclusion criteria:

– Publications focused only on diagnostics/therapy without mechanistic content.

– Duplicates; missing or inaccessible full texts; non-peer-reviewed reports; letters without data; evidently low methodological quality on preliminary appraisal.

Duplicate handling: search results were exported to a reference manager (RIS/CSV). Automatic matching by DOI/PMID/title was followed by manual reconciliation (author/year/journal).

Manual selection (screening rubric): for each record, we tabulated: population/model, phenotype type (histaminergic/bradykinin-mediated/mixed), mechanistic focus (mast cell/kallikrein-kinin system/endothelial barrier/lymphatic drainage), study design, key biomarkers/tests, and clinical relevance.

Selection flow (PRISMA-lite):

– Records identified: 126
– After duplicate removal: 108
– Title/abstract screening: 108 → excluded 55 (out of scope)
– Full-text assessed: 53 → excluded 20 (no mechanistic focus/incomplete data/low quality)
– Included in synthesis: 33 publications (17 original studies, 13 reviews/narratives, 3 guidelines/policy documents) [1–33].

Etiologies of Localized Skin Edema. Contemporary evidence reduces the variety of localized skin edema to two core mechanisms – histaminergic (mast cell-mediated) and bradykinin-mediated [1, 3]. Below, we outline the etiopathogenesis of these variants and highlight how their distinct features can guide clinical decision-making. For clarity, the main causes summarized from EAACI/WAO consensus documents (2021–2023) are compiled in Tables 1–3.

Таблиця 1. Узагальнювальна таблиця тригерів локальних набряків шкіри
Table 1. Summary of triggers of localized skin edema

Тип Type	Механізм Mechanism	Тригери Triggers	Клінічні приклади Clinical examples
Гістамінергічний Histaminergic	Активация мастоцитів, їх деградація, вивільнення гістаміну і інших медіаторів, підвищення проникності судин Mast-cell activation →	Алергічні (IgE/IgG), ліки-активатори, інфекції, фізичні фактори, непереносимість гістаміну, токсини. Allergic (IgE/IgG), drug-induced mast-cell activators, infections, physical factors,	Гострий алергічний ангіонабряк, кропив'янка, інфекційно-асоційовані форми [1, 2, 8, 9]. Acute allergic angioedema,

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

	degranulation → release of histamine and other mediators → ↑ microvascular permeability	histamine intolerance, toxins	urticaria, infection-associated forms [1, 2, 8, 9].
Брадикінінергічний Bradykinin-mediated	Дисбаланс калікреїн-кінінової системи, підвищення концентрації брадикініну, підвищення проникності судин. Imbalance of the kallikrein-kinin system → ↑ bradykinin → ↑ microvascular permeability	Генетичні (<i>SERPING1</i> , <i>F12</i> , <i>PLG</i> , <i>ANGPT1</i>), набуті (аутоімунні), ліки (іАПФ, ARNI/NEP-і, DPP-4-і, tPA), естрогени у схильних, токсини. Genetic (<i>SERPING1</i> , <i>F12</i> , <i>PLG</i> , <i>ANGPT1</i>), acquired (autoimmune), drugs (ACE inhibitors, ARNI/NEP inhibitors, DPP-4 inhibitors, tPA), estrogens in susceptible individuals, toxins	Спадковий/набутий ангіоневротичний набряк; медикаментозні форми [3, 6, 10–14]. Hereditary/acquired angioedema; drug-induced forms [3, 6, 10–14]

Примітки / Notes:

ACE – angiotensin-converting enzyme; АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент; ARNI – angiotensin-receptor–neprilysin inhibitor; /БРА – інгібітор неперилізіну/блокатор рецепторів до ангіотензину; NEP – neprilysin; НЕП – неперилізін; DPP-4 – dipeptidyl peptidase-4; ДПП-4 – дипептидил-пептидаза-4; tPA – tissue plasminogen activator; тАП – активатор тканинкового плазміногену.

Гістамінергічні (мастоцитарні) тригери описані в табл. 2. Histaminergic (mast cell-mediated) triggers see Table 2.

Таблиця 2. Гістамінергічні локальні набряки шкіри: причини та механізми
Table 2. Histaminergic localized skin edema: causes and mechanisms

Підгрупа Subgroup	Тригери/приклад Triggers/examples	Механізми Mechanisms
Імунологічні (IgE) Immunologic (IgE)	Харчові алергени, латекс, отрути перетинчастокрилих, пеніциліни. Food allergens, latex, Hymenoptera venoms, penicillins	Дегрануляція мастоцитів через FcεRI, вивільнення гістаміну. Mast-cell degranulation via FcεRI with histamine release
Неімунологічні (MRGPRX2/псевдоалергія) Non-immunologic (MRGPRX2 / pseudo-allergy)	Опіоїди, фторхінолони, місцеві анестетики, контрастні речовини Opioids, fluoroquinolones, local anesthetics, contrast agents	MRGPRX2/GPCR-опосередкована дегрануляція (без IgE). MRGPRX2/GPCR-mediated mast-cell degranulation (IgE-independent)
Інфекційно-асоційовані Infection-associated	Вірусні/бактеріальні інфекції Viral/bacterial infections	Toll-like рецептори + C3a/C5a (анафілотоксини) Toll-like receptors (TLRs) + C3a/C5a (anaphylatoxins)
Індуковані фізичними факторами Induced by physical factors	Холод, тепло, тиск, вібрація. Cold, heat, pressure, vibration	Механочутливі канали, нейропептиди Mechanosensitive channels, neuropeptides
Непереносимість гістаміну Histamine intolerance	Біогенні аміни (сири, риба, ферментовані продукти), алкоголь; гістамінолібератори Biogenic amines (aged cheeses, fish, fermented foods), alcohol; histamine-liberating foods	Зниження рівня ДАО + підвищення надходження гістаміну + гістаміноліберация. ↓ DAO (diamine oxidase) + ↑ dietary histamine load + histamine liberation
Токсини Toxins	Отрути комах, павуків/скорпіонів, медуз/моллюсків, зміїні отрути. Venoms of insects, spiders/scorpions; jellyfish/mollusks; snake venoms	Пряма дегрануляція/гістаміноподібні агенти. Direct mast-cell degranulation / histamine-like agents

Примітки / Notes:

ДАО (DAO) – діамінооксидаза (diamine oxidase); GPCR – G-protein-coupled receptor; G-ППР – G-протеїнов'язаний рецептор; TLR – Toll-like receptor; ТПР – Toll-подібний рецептор.

Імунологічні (IgE/IgG-опосередковані) тригери реалізуються за рахунок перехресного зв'язування IgE на високоафінному рецепторі FcεRI опасистої клітини, що активує Syk-PLCγ-IP₃/Ca²⁺ – каскад, SNARE-апарат і швидко дегрануляцію з викидом гістаміну, триптази, хімази; упродовж хвилин синтезуються простагландини PGD₂ і цистеїніл-лейкотрієни CysLT (LTC₄/D₄/E₄) [2]. Гістамін через свій рецептор H₁ індукує скорочення ендотелію, відкриття міжклітинних щілин та вазодилатацію; PGD₂ і лейкотрієни пролонгують цей ефект.

Неімунологічні (MRGPRX2-залежні та інші) чинники. Ця група також є різномірною за стимулами, які спричиняють дегрануляцію опасистих клітин через

Immunologic (IgE/IgG-mediated) triggers operate via cross-linking of IgE on the high-affinity FcεRI receptor of the mast cell, which activates the Syk-PLCγ-IP₃/Ca²⁺ cascade, the SNARE machinery, and rapid degranulation with the release of histamine, tryptase, and chymase; within minutes, PGD₂ and cysteinyl leukotrienes (CysLT: LTC₄/D₄/E₄) are synthesized [2]. Histamine acting through the H₁ receptor induces endothelial cell contraction, opening of intercellular gaps, and vasodilation; PGD₂ and leukotrienes prolong this effect.

Non-immunologic (MRGPRX2-dependent and other) factors. This is a heterogeneous group of stimuli, which trigger mast-cell degranulation via diverse

різні рецептори. Частина ліків (опіоїди, фторхінолони, деякі місцеві анестетики, контрастні речовини) активують мастоцит через MRGPRX2 або інші рецептори без участі IgE; C3a/C5a діють як анафілатоксини, для них теж є свої рецептори на опасистих клітинах; фізичні стимули (холод/тепло/тиск/вібрація/штрихове подразнення шкіри) – через механочутливі канали й нейропептиди, що полегшують дегрануляцію. MRGPRX2-залежний механізм на даному етапі не доступний для об'єктивізації в рутинній клінічній практиці, оскільки валідовані діагностичні тести відсутні. Крім того, тергетна терапія для MRGPRX2-залежного шляху знаходиться на сьогодні на етапі розробки [9, 15, 16, 17].

Інфекційні тригери спричиняють розпад мастоциту через Toll-like рецептори, одночасно комплекс утворює C3a/C5a (анафілатоксини), які додатково активують опасисті клітини і ендотелій (тобто, як правило, вони діють за неімунологічним механізмом) [9]. Клінічно набряк частіше супроводжується кропив'янкою та швидко відповідає на антигістамінні препарати і глюкокортикостероїди [1].

Непереносимість гістаміну як один із різновидів псевдоалергічних реакцій також може бути причиною локальних набряків шкіри. Непереносимість гістаміну формується, коли є дисбаланс між надходженням гістаміну (внаслідок вживання їжі, багатой на гістамін) і його деградацією (внаслідок дефіциту ферментів, що розщеплюють), а також викидом преформованого гістаміну із гранул опасистих клітин внаслідок впливу гістамінолібераторів. Описані різні діагностичні підходи до непереносимості гістаміну (включно з лабораторними тестами кількості DAO та її активності, провокаційні проби з гістаміном та інші), але аналіз клінічних випадків показує, що на сьогодні оптимальною тактикою є пробна чітко спланована низькогістамінова дієта та ведення щоденників самоспостереження/харчування [2, 8, 18, 19].

Токсини (отрути комах (бджоли/оси/мурашки), павуків/скорпіонів, медуз/моллюсків і деякі зміїні отрути) можуть провокувати дегрануляцію опасистих клітин прямо або містять гістаміноподібні молекули, які діють за неімунологічним механізмом [9].

Гістамінергічний механізм є найбільш поширеним і лежить в основі переважної більшості випадків локальних набряків. Дія всіх тригерів мастоцитарного набряку зводиться до спільної події – дегрануляції мастоцитів і вивільнення медіаторів, що створюють умови для локального набряку.

Брадикінінергічні тригери описані в табл. 3.

receptors. Several drugs (opioids, fluoroquinolones, some local anesthetics, contrast media) activate mast cells through MRGPRX2 or other GPCRs without IgE involvement; C3a/C5a act as anaphylatoxins through their own mast-cell receptors; physical stimuli (cold/heat/pressure/vibration/skin stroking [dermographism]) act via mechanosensitive channels and neuropeptides that facilitate degranulation. The MRGPRX2-dependent mechanism is currently not amenable to objective verification in routine clinical practice, as validated diagnostic tests are not yet available. In addition, targeted therapy for the MRGPRX2-mediated pathway is still in the developmental stage. [9, 15, 16, 17].

Infectious triggers activate mast cells via Toll-like receptors, while complement simultaneously generates C3a/C5a (anaphylatoxins) that further activate mast cells and endothelium (i.e., this typically proceeds through a non-immunologic mechanism) [9]. Clinically, edema accompanied by urticaria and responds rapidly to antihistamines and glucocorticoids [1].

Histamine intolerance – as a form of pseudo-allergic reaction – can also cause localized skin edema. It arises from a mismatch between histamine intake (consumption of histamine-rich foods) and histamine degradation (deficiency of degrading enzymes), together with the release of preformed histamine from mast-cell granules under the influence of histamine-liberating substances. Various diagnostic approaches to histamine intolerance have been described (including laboratory tests for DAO concentration and activity, histamine provocation tests, and others). However, analysis of clinical cases shows that, at present, the most appropriate strategy is a trial of a carefully structured low-histamine diet combined with self-monitoring and food diaries [2, 8, 18, 19].

Toxins (venoms of insects – bees/wasps/ants – spiders/scorpions, jellyfish/mollusks, and certain snake venoms) may provoke mast-cell degranulation directly or contain histamine-like molecules that act through non-immunologic mechanisms [9].

Overall, the histaminergic mechanism is the most prevalent and underlies the majority of localized edema cases. The action of all mast-cell triggers converges on a common event – mast-cell degranulation with mediator release that creates the conditions for localized edema.

Bradykinin-mediated triggers described in Table 3.

Таблиця 3. Брадикінінергічні локальні набряки шкіри: етіологія і механізми
Table 3. Bradykinin-mediated localized skin edema: etiologies and mechanisms

Підгрупа Subgroup	Тригери/приклади Triggers/examples	Механізми Mechanism
Спадкові (з дефіцитом C1-інгібітора, HAE-C1-INH) Hereditary (C1-inhibitor deficiency; HAE-C1-INH)	<i>SERPING1</i> (тип I/II) <i>SERPING1</i> (types I/II)	Зниження кількості/функції C1-INH, неконтрольована активація контактної системи, підвищення концентрації брадикініну ↓ Amount/function of C1-INH → uncontrolled activation of the contact system → ↑ bradykinin
Спадкові (з нормальним вмістом C1-інгібітора, HAE-nC1-INH) Hereditary (normal C1-inhibitor; HAE-nC1-INH)	<i>F12, PLG, ANGPT1</i> (± <i>KNG1</i>) <i>F12, PLG, ANGPT1</i> (± <i>KNG1</i>)	Мутації генів, що кодують систему фібринолізу та коагуляції, підвищене утворення кінінів Gene mutations affecting coagulation/fibrinolysis pathways → increased kinin generation

Продовження таблиці 3 / Continuation of Table 3

Набуті Acquired	Аутоантитіла, лімфопроліферація Autoantibodies, lymphoproliferative disorders	Функціональний дефіцит C1-INH Functional C1-INH deficiency
Ліки, які уповільнюють деградацію брадикініну/субстанції P Drugs that slow bradykinin/substance P degradation	іАПФ; NEP-i/ARNI; DPP-4-i ACE inhibitors; NEP inhibitors/ARNI; DPP-4 inhibitors	Блок катаболізму брадикініну/субстанції P, підвищення концентрації брадикініну Block catabolism of bradykinin/substance P → ↑ bradykinin
Ліки, що посилюють утворення брадикініну Drugs that increase bradykinin formation	Фібринолітики (tPA) Fibrinolytics (tPA)	Плазмін, активація FXII/калікреїну, підвищення концентрації брадикініну Plasmin → activation of FXII/kallikrein → ↑ bradykinin
Гормони Hormones	Естрогени у пацієнтів з HAE-nC1-INH Estrogens in HAE-nC1-INH	Посилення експресії FXII та чутливості кінінового каскаду ↑ FXII expression and heightened sensitivity of the kinin cascade
Токсини/патерни Toxins/patterns	Зміїні отрути; бактеріальні ліпополісахариди Snake venoms; bacterial lipopolysaccharides (LPS)	Калікреїн-подібні ферменти/активація FXII Kallikrein-like enzymes / FXII activation

Примітки / Notes:

HAE – hereditary angioedema; CAH – спадковий ангіонабряк; C1-INH – C1 inhibitor; C1-інг – C1-інгібітор; ACE – angiotensin-converting enzyme; АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент; NEP – neprilysin; НЕП – неприлизин; ARNI – angiotensin-receptor–neprilysin inhibitor; БРА – інгібітор неприлизину/блокатор рецепторів до ангіотензину; DPP-4 – dipeptidyl peptidase-4; DPP-4 – дипептидил-пептидаза-4; tPA – tissue plasminogen activator; тАП – тканевий активатор плазміногену; FXII – factor XII; фХІІ- фактор XII.

Брадикінінергічні набряки можна поділити на спадкові та набуті. Спадкові пов'язані з дефектами генів, що кодують C1-інгібітор та білки систем коагуляції і фібринолізу. Набуті пов'язані з дією певних ліків та онко/лімфопроліферативними/аутоімунними захворюваннями/токсичною дією отруту.

Генетичні фактори. Дефекти *SERPING1* (ген, що кодує кількість/функцію C1-інгібітора; спадковий ангіонабряк типів I/II) чи мутації *F12* (фактор Хагемана), *PLG*, *ANGPT1* (спадковий ангіонабряк з нормальною концентрацією C1-інгібітора) зсувають контактну систему в бік неконтрольованого утворення брадикініну [3, 6, 10]. У жінок перебіг CAH з нормальною концентрацією C1-інгібітора часто є естроген-залежним (при прийомі комбінованих оральних контрацептивів або замісній гормональній терапії).

Набуті брадикінінові набряки. Розвиваються як результат дії аутоантитіл до компонента комплексу (C1q) або лімфопроліферативних процесів (функціональний дефіцит інгібіції калікреїну) [3].

Медикаментозно-опосередковані брадикінінові набряки (виникають внаслідок зниження деградації брадикініну/субстанції P або підвищують утворення брадикініну, як правило, є набутими):

– **АПФ-інгібітори** (еналаприл, лізиноприл, периндоприл тощо): блокують катаболізм брадикініну/субстанції P і є класичною причиною медикаментозно-опосередкованого набряку, особливо набряку язика [14].

– **інгібітори** неприлизину (сакубітріл/валсартан; історично омпатрилат; рацекодотрил): знижують метаболізм брадикініну або субстанції P; заборонено суміщати з інгібіторами АПФ; при переході потрібна «відмивка» ≥36 год. [11, 14].

– **інгібітори** дипептидил-пептидази (гліптини, цукрознижувальні препарати): менш потужні, але

Bradykinin-mediated edema can be divided into hereditary and acquired forms. Hereditary forms are linked to defects in genes encoding C1-inhibitor and proteins of the coagulation/fibrinolysis systems. Acquired forms are associated with certain medications and onco/lymphoproliferative/autoimmune disorders or the toxic action of venoms.

Genetic factors. Defects in *SERPING1* (gene encoding the quantity/function of C1-inhibitor; hereditary angioedema types I/II) or mutations in *F12* (Hageman factor), *PLG*, *ANGPT1* (hereditary angioedema with normal C1-inhibitor) shift the contact system toward uncontrolled bradykinin generation [3, 6, 10]. In women, the course of HAE with normal C1-INH is often estrogen-dependent (e.g., during combined oral contraception or hormone-replacement therapy).

Acquired bradykinin-mediated edema. Develops due to autoantibodies to complement components (C1q) or lymphoproliferative processes leading to functional deficiency of kallikrein inhibition [3].

Drug-mediated bradykinin edema (arises from reduced degradation of bradykinin/substance P or increased formation of bradykinin; typically acquired):

– **ACE inhibitors** (enalapril, lisinopril, perindopril, etc.): block catabolism of bradykinin/substance P and are a classic cause of drug-induced edema, especially tongue swelling [14].

– **Neprilysin inhibitors/ARNI** (sacubitril/valsartan; historically omapatrilat; racecadotril): reduce metabolism of bradykinin or substance P; contraindicated with ACE inhibitors; a ≥36-hour washout is required when switching [11, 14].

– **DPP-4 inhibitors** (gliptins, antidiabetic agents): weaker effect alone, but risk increases when combined with ACE inhibitors [10].

у комбінації з інгібіторами АПФ ризик розвитку набряку зростає [10].

– **Фібринолітики (tPA)** спричиняють типовий оролінгвальний ангіонабряк після тромболізу, частіше у пацієнтів, які приймають іАПФ внаслідок збільшення продукції брадікініну [13].

– **Естрогени** (комбіновані оральні контрацептиви, замісна гормональна терапія) у схильних пацієнтів (з дефектами гена фактора Хагемана) [3, 6].

Токсини/ліпополісахариди клітинних стінок бактерій. Зміни отрути (*Bothrops jararaca*) містять калікреїн-подібні ферменти/брадікінін-потенціювальні пептиди; павукові/скорпіонови та морські пептидні токсини активують протеолітичні каскади; бактеріальний ліпополісахарид активує фактор XII і контактну систему [3, 6, 20].

Брадікінінергічні набряки формуються на тлі підвищеної концентрації брадікініну (внаслідок або посиленого його синтезу, або уповільнення деградації), ці набряки характеризуються відсутністю чіткої відповіді на антигістамінні препарати та глюкокортикостероїди.

Що знання етіології набряків дає нам для клінічної практики? Завдяки цьому ми розуміємо певні закономірності в розвитку набряків, за якими можемо запідозрити той чи інший варіант і надати необхідну допомогу пацієнту. Для гістамінергічних набряків типовий швидкий початок, зазвичай він поєднується з кропив'ячкою та добре відповідає на антигістамінні препарати. Для брадікінінергічних набряків характерний повільний розвиток (може бути впродовж декількох днів), довша тривалість, відсутність відповіді на антигістамінні та/або глюкокортикостероїди, вищий ризик ураження дихальних шляхів [1, 3, 14]. Якщо ми підозрюємо набряк, спричинений ліками, то варто насамперед переглянути прийом іАПФ, інгібіторів ніприлізину, інгібіторів дипептидилпептидази, фібринолітиків та естрогенів, а також часовий зв'язок із симптомами [11, 12, 13, 14, 21, 22, 23].

Механізми розвитку локальних набряків шкіри.

Локальний набряк шкіри виникає, коли швидкість фільтрації плазми з дрібних судин шкіри у міжклітинний простір перевищує спроможність лімфатичної системи до її відведення. Передусім це стосується мікрівенулярного сегмента судинного русла.

Механізми розвитку локальних набряків шкіри ґрунтуються на дисбалансі між силами, що утримують рідину всередині судин, та чинниками, які сприяють її виходу в інтерстицій. Класичним підґрунтям для цього є **закон Франка–Старлінга**, згідно з яким фільтрація рідини через капілярну стінку визначається різницею між гідростатичним та онкотичним тиском у судинах і тканинах:

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

де:

J_v – швидкість трансудації рідини,

K_f – коефіцієнт фільтрації (залежить від проникності капілярної стінки),

P_c – капілярний гідростатичний тиск,

P_i – інтерстиційний гідростатичний тиск,

π_c – онкотичний тиск плазми,

π_i – онкотичний тиск інтерстицію,

σ – коефіцієнт відбиття для білків.

У нормі баланс цих сил забезпечує мінімальний вихід рідини в інтерстицій із подальшою її резорбцією

– **Fibrinolytics (tPA):** typical orolingual angioedema after thrombolysis, more frequent in ACE-inhibitor users, via increased bradykinin production [13].

– **Estrogens** (combined oral contraceptives, hormone-replacement therapy) in susceptible patients (e.g., with *F12* variants) [3, 6].

Toxins/bacterial lipopolysaccharides. Snake venoms (*Bothrops jararaca*) contain kallikrein-like enzymes/bradykinin-potentiating peptides; spider/scorpion and marine peptide toxins can activate proteolytic cascades; bacterial LPS activates factor XII and the contact system [3, 6, 20].

Bradykinin-mediated edema develops against a background of elevated bradykinin concentrations (due to increased synthesis or slowed degradation) and is characterized by poor response to antihistamines and glucocorticoids.

Clinical implications. Etiologic insight helps infer patterns at the bedside. Histaminergic edema typically has a rapid onset, often coexists with urticaria, and responds well to antihistamines. Bradykinin-mediated edema develops slowly (over hours to days), lasts longer, shows little/no response to antihistamines and/or glucocorticoids, and carries a higher risk of airway involvement [1, 3, 14]. If drug-induced edema is suspected, first review exposure to ACE inhibitors, neprilysin inhibitors/ARNI, DPP-4 inhibitors, fibrinolytics, and estrogens, and check temporal relationships with symptoms [11, 12, 13, 14, 21, 22, 23].

Mechanisms of localized skin edema development.

Localized skin edema arises when the rate of plasma filtration from cutaneous microvessels into the interstitial space exceeds the capacity of the lymphatic system to remove it. This applies primarily to the microvenular segment of the vascular bed.

The mechanisms are grounded in an imbalance between forces that retain fluid intravascularly and factors that promote its efflux into the interstitium. The classical framework is the **Frank–Starling principle**, according to which fluid filtration across the capillary wall is determined by the difference between hydrostatic and oncotic pressures in vessels and tissues:

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

where

J_v – transudation (filtration) rate;

K_f – filtration coefficient (depends on capillary wall permeability);

P_c – capillary hydrostatic pressure;

P_i – interstitial hydrostatic pressure;

π_c – plasma colloid oncotic pressure;

π_i – interstitial colloid oncotic pressure;

σ – reflection coefficient for proteins.

Under physiological conditions, the balance of these forces results in minimal interstitial fluid formation, followed

лімфатичною системою. При набряках цей баланс порушується за рахунок різкого зростання проникності капілярів, що є спільною ланкою патогенезу як гістамінергічних, так і брадикінінергічних набряків. Сучасна ревізія цього принципу враховує вирішальну роль ендотеліального глікокаліксу (ЕГК). Він є шаром глікопротеїнів і протеогліканів, що вкриває ендотелій і регулює проникність. Пошкодження глікокаліксу (запалення, оксидативний стрес, інфекції) призводить до неконтрольованої втрати плазми в інтерстицій. Зсув ЕГК і зменшення підглікокаліксного онкотичного тиску знижують ефективність «реабсорбції» у венулярному відділі; резорбція рідини переважно відбувається через лімфатичні капіляри, що визначає тривалість і вираженість набряку [4, 7, 24].

Механізм розвитку набряку за подіями можна умовно розділити на декілька етапів для полегшення сприйняття.

Етап 1. Вплив тригерів (етіологічних факторів), що призводять до вивільнення специфічних медіаторів. При гістамінергічному шляху відбувається дегрануляція опасистих клітин (імунологічно- або неімунологічно-опосередкована), вивільнення медіаторів (гістаміну, триптази, простагландинів, лейкотрієнів та інших) [9, 15, 16, 17]. При розвитку локального набряку за брадикініновим механізмом відбувається активація контактної системи внаслідок дефіциту C1-інгібітора, який впливає на процеси перетворення прекалікреїну в калікреїн, плазміногену в плазмін. Брадикінін, зв'язуючись із рецептором B₂ на ендотелії, активує eNOS та простагліциновий шлях, що спричиняє вазодилатацію й підвищення проникності; при запаленні індукується B₁-рецептор, чутливий до des-Arg9-BK [25]. Крім того, активований фактор Хагемана є активатором перетворення прекалікреїну в калікреїн та неактивного фактора 11 в активний. За відсутності C1-інгібітора цей процес призводить до неконтрольованого накопичення брадикініну. Окрім підсиленого утворення брадикініну на розвиток набряків цього типу може впливати уповільнення його деградації внаслідок дії ліків, описаних в розділі етіології [3, 6, 10, 11, 12, 20, 21, 22, 25]. Набряк, асоційований з прийомом фібринолітиків при інсульті пояснюють підвищенням локального утворення плазміну та брадикініну [13]. У частини пацієнтів медіатори можуть взаємно підсилювати проникність судин (VEGF/гістамін) на тлі зниженої деградації брадикініну, що клінічно дає «змішану» картину (гістаміно-брадикініновий набряк), в такому випадку важливо зібрати медикаментозний/харчовий анамнез і оцінити часові зв'язки з тригерами [25, 26, 27].

Після вивільнення специфічних медіаторів настає **етап 2** – події, які відбуваються в ендотелії. До них відносять параклітинну проникність (адгезивні контакти), коли гістамін, фактор росту ендотелію судин (VEGF) та прозапальні цитокіни запускають каскад нереперторних тирозинкіназ Src/Yes, що призводить до фосфорилування VE-кадгерину і формування міжендотеліальних щілин [26, 27, 28, 29]. Додатково залучені сигнальні молекули акто-міозинового комплексу (Rac1/RhoA), які сприяють скороченню м'язових волокон і розширюють «пори». Крім того, у мікровенулах ключовим бар'єрним білком

by lymphatic uptake. In edema, this balance is disturbed primarily by an acute increase in capillary permeability – a common pathogenic link in both histaminergic and bradykinin-mediated edema.

A modern revision of the principle recognizes the decisive role of the endothelial glycocalyx (EG) – a glycoprotein/proteoglycan layer covering the endothelium that regulates permeability. Shedding or damage of the glycocalyx (inflammation, oxidative stress, infection) leads to uncontrolled plasma loss into the interstitium. Disruption of the EG and a reduction of subglycocalyx oncotic pressure diminish the effectiveness of venular «reabsorption»; thus, fluid return occurs predominantly via lymphatic capillaries, which determines the duration and magnitude of edema [4, 7, 24].

Event-based stages of edema development.

Step 1. Triggers leads to mediator release. In the histaminergic pathway, mast cells degranulate (via immunologic or non-immunologic activation), releasing mediators—histamine, tryptase, prostaglandins, leukotrienes, and others [9, 15, 16, 17]. In bradykinin-mediated edema, the contact system is activated, typically when C1-inhibitor deficiency permits accelerated conversion of prekallikrein into kallikrein and plasminogen into plasmin. Bradykinin (BK) binding to B₂ receptors on endothelium activates eNOS and the prostacyclin pathway, causing vasodilation and increased permeability; with inflammation, B₂ receptors (responsive to des-Arg9-BK) are induced [25]. Activated factor XII (Hageman factor) also drives conversion of prekallikrein to kallikrein and factor XI to XIa; in the absence of C1-INH, this leads to uncontrolled BK accumulation. Beyond enhanced BK formation, slowed BK degradation due to medications (see Etiologies) also promotes this edema type [3, 6, 10, 11, 12, 20, 21, 22, 25]. tPA-associated edema after stroke is explained by increased local plasmin and BK generation [13]. In some patients, mediators may potentiate permeability synergistically (e.g., VEGF/histamine) against a background of reduced BK breakdown, yielding a mixed (histamine–bradykinin) phenotype; here, a careful medication and dietary history and temporal linkage to triggers are essential [25, 26, 27].

Step 2. Endothelial events. Key mechanisms include paracellular permeability (adhesive junctions): histamine, VEGF, and pro-inflammatory cytokines engage the Src/Yes kinase cascade, leading to VE-cadherin phosphorylation and inter-endothelial gap formation [26, 27, 28, 29]. Rac1/RhoA signaling within the actomyosin apparatus promotes contractility and widens these «pores.» In dermal microvenules, claudin-5 is a pivotal barrier protein; its reduction or mislocalization increases macromolecular leakage [30]. A transcellular route also operates: under histamine/VEGF, caveolar

є клаудин-5. Його зниження або дислокація посилює витік макромолекул [30]. І ще один механізм – трансклітинний шлях, завдяки якому під дією гістаміну та VEGF активується кавеоларна трансцитоза (Cav-1, динамін-2), що забезпечує перенесення альбуміну/білків крізь ендотелій [26].

Етап 3 – зміни в гемодинаміці мікросудин та глікокаліксі. У гострій фазі набряку підвищується гідралічна провідність ендотелію, збільшується ефективна площа обміну (включаються додаткові мікросудини), а коефіцієнт відбиття σ зменшується (легше проходять білки). Це зсуває баланс Старлінга в бік фільтрації; «зворотна» абсорбція в посткапілярних венулах мінімальна, а головна роль у виведенні рідини переходить до лімфатичної системи [4, 5, 7, 24].

Етап 4 – лімфатичний дренаж і розрешення набряку. Лімфатичні капіляри («button» – зв'язки) легко приймають інтерстиціальну рідину; далі колектори з клапанами перекачують її завдяки міогенним скороченням, що тонко регулюються оксидом азоту і метаболітами; механочутливі канали (зокрема TRPV4) та зсувна напруга визначають частоту та силу скорочень [24, 31, 32, 33]. Якщо навантаження на лімфатичні судини перевищує помпову здатність або є їх дисфункція, то набряк триває довше.

Етап 5 – завершення набряку. Розсмоктування набряку потребує таких змін: відновлення ендотеліального глікокаліксу та міжклітинних контактів, нормалізації мікросудинної гемодинаміки, адекватної лімфатичної евакуації. Якщо дія тригерів повторюється чи відбувається порушення лімфовідтоку, формується фенотип «легкоіндукованого» або зтяжненого набряку.

Узагальнену схему формування локального набряку шкіри або слизових оболонок представлено на рис. 1.

transcytosis (Cav-1, dynamin-2) ferries albumin/proteins across the endothelium [26].

Step 3. Microvascular hemodynamics and the glycocalyx. In the acute phase, endothelial hydraulic conductivity ($\uparrow L_p$) rises, the effective exchange area ($\uparrow S$) expands (recruitment of additional microvessels), and the reflection coefficient ($\downarrow \sigma$) falls (proteins traverse more readily). The Starling balance thus shifts toward filtration; «reabsorption» in post-capillary venules is minimal, and lymphatics assume the dominant role in fluid removal [4, 5, 7, 24].

Step 4. Lymphatic drainage and resolution. Lymphatic capillaries with «button» junctions readily admit interstitial fluid; collecting lymphatics propel it via intrinsic myogenic contractions, finely regulated by nitric oxide and metabolites. Mechanosensitive channels (notably TRPV4) and shear stress set contraction frequency and strength [24, 31, 32, 33]. If lymphatic load exceeds pump capacity or intrinsic dysfunction is present – edema persists.

Step 5. Termination of edema. Resolution requires: restoration of the endothelial glycocalyx and junctional integrity, normalization of microvascular hemodynamics, and adequate lymphatic evacuation. Recurrent triggers or impaired lymph flow favor a phenotype of «easily induced» or protracted edema.

The generalized scheme of the formation of local edema of the skin or mucous membranes is presented in Figure 1.

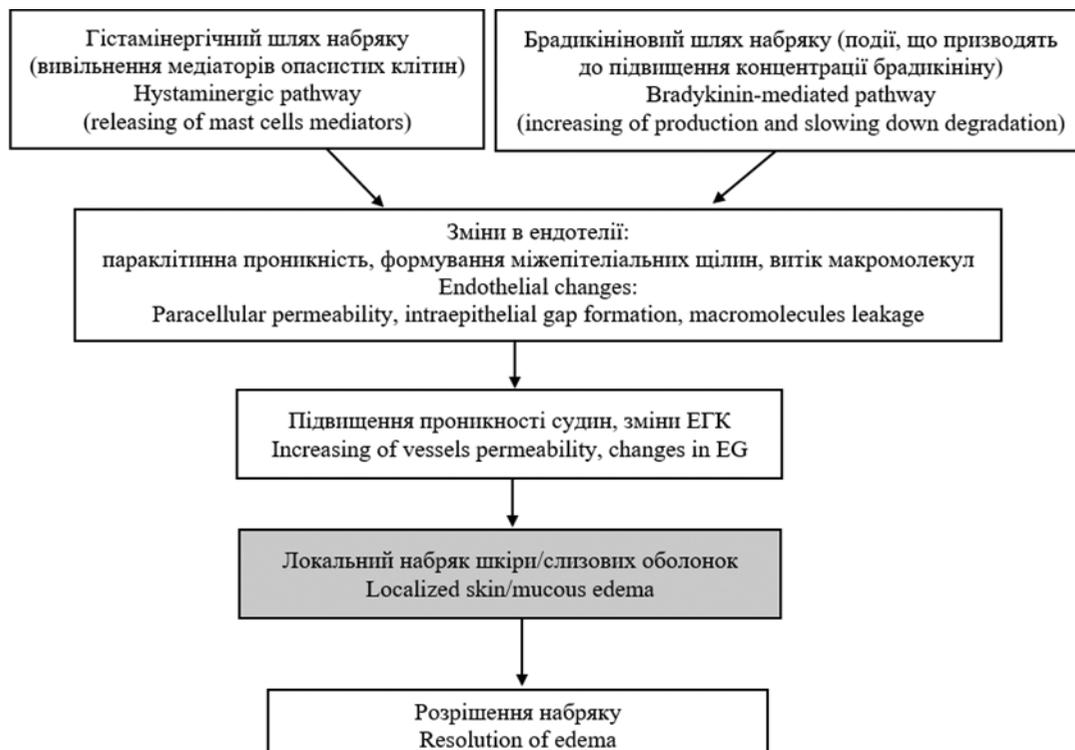


Рис. 1. Узагальнена схема розвитку локального набряку
Fig. 1. General scheme of local edema development

ОБГОВОРЕННЯ

Поділ на гістамінергічні (мастоцитарні, опосередковані медіаторами опасистих клітин) та брадикінін-опосередковані набряки корисний для клінічної навігації тригерів і вибору цільових втручань. З урахуванням сучасних даних у рутинній практиці, окрім стандартно відомих підходів до збору анамнезу, доцільно додатково: 1) ретельно шукати зв'язок розвитку набряку з прийомом ліків, що уповільнюють деградацію брадикініну; 2) у випадках підозри на непереносимість гістаміну – оцінювати не лише симптоми, але й дієтичне навантаження біогенними амінами та вживання гістамінолібераторів, а також лікарських засобів, що спричиняють дефіцит діамінооксидази [2, 18, 19]; 3) врахувати внесок лімфатичної помпи й мікросудинної гемодинаміки в персистенції набряку [24, 31, 32, 33].

Стан ендотеліального бар'єру визначається тонким балансом фосфорилування VE-кадгерину, органоспецифічною експресією клаудину-5, активністю кавеоларної трансцитози та цілісністю ендотеліального глікокаліксу [16, 17, 18, 26, 30, 32]. У гострій фазі ці ланки зсувають рівняння Старлінга у бік фільтрації; швидкість резолуції надалі залежить від лімфатичного відтоку. Це пояснює, чому одна й та сама концентрація гістаміну або брадикініну може давати різну клінічну вираженість та інтенсивність локального набряку залежно від локальної механіки тканин, стану ендотеліального глікокаліксу і лімфодренажу.

Практичні рекомендації для клініциста:

1. Припущення про етіопатогенез набряку. Якщо набряк розвивається швидко і супроводжується розвитком кропив'янки, то вірогідно, це гістамінергічний набряк. Якщо початок набряку повільний (декілька днів), без кропив'янки, а розрешення процесу затягується, то вірогідно набряк має брадикініновий механізм.

2. Анамнез пацієнта – оцінка впливу тригерів. Необхідно оцінити вплив алергенів, медикаментів (іАПФ, інгібітори неприлізину, дипептидилпептидази, фібринолітики, естрогени), інфекції, фізичні тригери, дієтичні фактори (високобіогенні продукти, алкоголь), прийом гістамінолібераторів, отрути/укус.

3. Оцінити часові зв'язки. Якщо набряк виник протягом хвилини–години після експозиції дії причинного фактора, то вірогідно він має мастоцитарне походження. Якщо розвиток набряку відтермінований і тривалий, то вірогідно він є брадикінін-опосередкованим.

4. Модифікація ризику для пацієнта з медикаментозно-опосередкованими брадикініновими набряками. При підозрі на кініновий механізм скасувати іАПФ; при переході на сакубітріл/валсартан витримати ≥ 36 год «відмивки». Уникати комбінацій іАПФ+інгібітори неприлізину та іАПФ+інгібітори дипептидилпептидази.

5. При непереносимості гістаміну – дієтична корекція. Тимчасова низькоамінова дієта з виключенням гістамінолібераторів та продуктів з високим вмістом гістаміну; перегляд препаратів, що пригнічують діамінооксидазу; оцінка симптомів у динаміці.

6. Документування та освіта пацієнта. Дуже важливим є фіксувати тригери, час до початку симптомів, тривалість набряку, відповідь на лікарські засоби;

DISCUSSION

Dividing localized edema into histaminergic (mast cell-mediated) and bradykinin-mediated forms is useful for navigating triggers and selecting targeted interventions. In routine practice, beyond standard history-taking, it is reasonable to additionally: (1) carefully seek any link between edema episodes and use of drugs that slow bradykinin degradation; (2) in suspected histamine intolerance, assess not only symptoms but also dietary biogenic-amine load, intake of histamine-liberating foods, and medications that reduce diamine oxidase (DAO) activity [2, 18, 19]; (3) consider the contribution of the lymphatic pump and microvascular hemodynamics to edema persistence [24, 31, 32, 33].

The state of the endothelial barrier is governed by a fine balance among VE-cadherin phosphorylation, organ-specific expression of claudin-5, the activity of caveolar transcytosis, and the integrity of the endothelial glycocalyx [16, 17, 18, 26, 30, 32]. In the acute phase, these factors shift the Starling equation toward filtration; subsequently, the rate of resolution depends on lymphatic outflow. This explains why the same concentration of histamine or bradykinin can yield different clinical severity and intensity of localized edema depending on local tissue mechanics, the glycocalyx state, and lymphatic drainage.

Practical recommendations for the clinicians:

1. Working etiopathogenetic hypothesis. Rapid-onset edema accompanied by urticaria is most likely histaminergic. A slowly developing edema (hours–days) without urticaria and with protracted resolution is more suggestive of a bradykinin-mediated mechanism.

2. History – assessment of trigger exposure. Evaluate allergens; medications (ACE inhibitors, neprilysin inhibitors/ARNI, DPP-4 inhibitors, fibrinolytics, estrogens); infections; physical triggers; dietary factors (biogenic-amine-rich foods, alcohol); intake of histamine-liberating foods; venoms/stings.

3. Temporal relationships. Onset within minutes–hours after exposure points to a mast cell-mediated origin; delayed and prolonged onset suggests bradykinin-mediated edema.

4. Risk modification in suspected drug-mediated bradykinin edema. Discontinue ACE inhibitors; when switching to sacubitril/valsartan, observe a ≥ 36 -hour washout. Avoid combinations ACE inhibitor + neprilysin inhibitor and ACE inhibitor + DPP-4 inhibitor.

5. Histamine intolerance – dietary management. A temporary low-amine diet with exclusion of histamine-liberating foods and products high in histamine; review drugs that inhibit DAO; monitor symptom dynamics.

6. Documentation and patient education. Record triggers, latency to onset, edema duration, and response to medications; explain the likely cause of edema and the importance of adherence; provide written advice on avoiding identified triggers.

7. Indications for in-depth work-up/referral. Recurrent edema without urticaria, laryngeal/gastrointestinal involvement, or lack of response to antihistamines/

рекомендовано роз'яснити пацієнту причину набряку і важливість виконання рекомендацій, надати письмові поради щодо уникнення встановлених тригерів.

7. Визначити показання до поглибленого обстеження/направлення. Рецидивні набряки без кропив'янки, ураження гортані/кишки, відсутність відповіді на антигістамінні та глюкокортикоїди – підстава для диференціації брадикинінових форм (зокрема підозра на спадковий/набутий ангіонабряк) за окремими протоколами. Рецидивні набряки з кропив'яркою потребують виключення впливу алергенів, лікарських засобів, пошуку аутоімунних або інфекційних захворювань.

ВИСНОВКИ

Локальні набряки шкіри – результат підвищення мікросудинної проникності у межах двох базових патогенетичних моделей (мастоцитарний та брадикинін-індукований набряк). Розуміння тригерів, каскадів медіаторів та їх впливу на параметри судинної проникності визначає логіку діагностики та майбутньої таргетної терапії. Сучасне розуміння причин і механізмів розвитку локальних набряків шкіри та слизових оболонок ґрунтується на поєднанні класичних уявлень і нових знань про роль ендотеліального бар'єру та медіаторних шляхів. Подальші дослідження мають бути спрямовані на валідацію біомаркерів, що дозволять диференціювати тип набряку на ранніх етапах, а також на пошук нових таргетних терапій [1–33].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for urticaria. *Allergy*. 2022. Vol. 77, № 3. P. 734–766. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15090>
2. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués M.T., Latorre-Moratalla M.L., Vidal-Carou M.D.C. Histamine intolerance: The current state of the art. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 2183. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12072183>
3. Maurer M., Magerl M., Betschel S., Aberer W., Ansotegui I.J., Aygören-Pürsün E., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – 2021 revision and update. *Allergy*. 2022. Vol. 77, № 7. P. 1961–1990. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15214>
4. Richter R.P., Payne G.A., Ambalavanan N., Gaggari A., Richter J.R. The endothelial glycocalyx in critical illness. *Matrix biology Plus*. 2022. Vol. 14, P. 1–21. DOI: [10.1016/j.mbps.2022.100106](https://doi.org/10.1016/j.mbps.2022.100106)
5. Dull R.O., Hahn R.G. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. *Critical Care*. 2022. Vol. 26. P. 273. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2>
6. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Спадковий ангіоневротичний набряк» (Наказ МОЗ №159 від 26.01.2023) [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2023. Доступ: <https://www.dec.gov.ua/mtd/spadkovyj-angionevrotichnyj-nabryak/> (дата звернення: 10.11.2025).
7. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange. *British Journal of Anaesthesia*. 2012. Vol. 108, № 3. P. 384–394. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>
8. Hrubiško M., Danila O., Bánovčinová L., Wawruch M. Histamine Intolerance – The More We Know the Less We Know. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 7. P. 2228. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072228>
9. Chompunud Na Ayudhya C., Ali H. Mas-Related G Protein–Coupled Receptor-X2 and Its Role in Non-immunoglobulin E–Mediated Drug Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2022. Vol. 42, № 2. P. 269–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.12.003>
10. Cassano N., Nettis E., Di Leo E., Ambrogio F., Vena G.A., Foti C. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clinical and Molecular Allergy*. 2021. Vol. 19. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00164-7>

glucocorticoids warrants evaluation for bradykinin-mediated forms (including hereditary/acquired angioedema) per dedicated protocols. Recurrent edema with urticaria requires assessment for allergens, culprit drugs, and underlying autoimmune or infectious diseases.

CONCLUSIONS

Localized skin edema results from increased microvascular permeability within two fundamental pathogenic models: mast cell–mediated and bradykinin-mediated edema. Understanding triggers, mediator cascades, and their effects on vascular-barrier parameters shapes the logic of diagnosis and future targeted therapy. Contemporary insight into the causes and mechanisms of localized edema of the skin and mucosa blends classical concepts with emerging knowledge about the endothelial barrier and mediator pathways. Further research should prioritize validation of biomarkers enabling early differentiation of edema types and the development of new targeted treatments [1–33].

REFERENCES

1. Zuberbier T., Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15090>
2. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MDC. Histamine intolerance: The current state of the art. *Nutrients*. 2020;12(7):2183. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12072183>
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–1990. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15214>
4. Richter RP, Payne GA, Ambalavanan N, Gaggari A, Richter JR. The endothelial glycocalyx in critical illness. *Matrix biology Plus*. 2022;14:1–21. DOI: [10.1016/j.mbps.2022.100106](https://doi.org/10.1016/j.mbps.2022.100106)
5. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. *Critical Care*. 2022;26:273. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2>
6. Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care «Hereditary angioedema» (Order No. 159, 26 Jan 2023) [Internet]. Kyiv: MoH; 2023. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/spadkovyj-angionevrotichnyj-nabryak/> (cited 2025 Nov 10). (in Ukrainian)
7. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(3):384–394. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>
8. Hrubiško M, Danila O, Bánovčinová L, Wawruch M. Histamine Intolerance – The More We Know the Less We Know. *Nutrients*. 2021;13(7):2228. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072228>
9. Chompunud Na Ayudhya C, Ali H. Mas-Related G Protein–Coupled Receptor-X2 and Its Role in Non-immunoglobulin E–Mediated Drug Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2022;42(2):269–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.12.003>
10. Cassano N, Nettis E, Di Leo E, Ambrogio F, Vena G.A, Foti C. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clinical and Molecular Allergy*. 2021;19:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00164-7>

11. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO® (sacubitril/valsartan). Prescribing Information. *Silver Spring*. 2024. URL: <https://surl.lu/mwieez>
12. Singh B., Cusick A.S., Goyal A., Patel P. ACE Inhibitors. *StatPearls Publishing*. 2025. URL: <https://surl.li/twveyz>
13. Tolu-Akinnawo O., Ogwu O.I., Nnamani I., Talabi T. Ipsilateral orolingual angioedema following alteplase administration for the treatment of suspected acute ischemic stroke. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 5. P. e38714. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.38714>
14. Landry L., Witten T., Anwar A.I., Jackson C.N., Talbot N.C., Ahmadzadeh S., et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Other Medications Associated With Angioedema. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 11. P. e49306. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.49306>
15. West P.W., Chéret J., Bahri R., Kiss O., Wu Z., Macphee C.H., et al. The MRGPRX2-Substance P pathway regulates mast cell migration. *iScience*. 2024. Vol. 27, № 10. P. 110984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110984>
16. Castells M., Madden M., Oskeritzian C.A. Mast cells and MRGPRX2: pathophysiology and clinical relevance. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2025. Vol. 25. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01183-5>
17. Macphee C.H., Dong X., Peng Q., Paone D.V., Skov P.S., Baumann K., et al. Pharmacological blockade of the mast cell MRGPRX2 receptor supports investigation of its relevance in skin disorders. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1433982. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433982>
18. Saha Turna N., Chung R., McIntyre L. A review of biogenic amines in fermented foods: occurrence and health effects. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 2. P. e24501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24501>
19. Jackson K., Busse W., Gálvez-Martín P., Terradillos A., Martínez-Puig D. Evidence for dietary management of histamine intolerance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26. № 18. P. 9198. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26189198>
20. Lira A.L., Liu T., Aslan J.E., Puy C., McCarty O.J.T. Lipopolysaccharide supramolecular organization regulates activation of coagulation factor XII. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2025. Vol. 1867, № 3. P. 184415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2025.184415>
21. Eworuke E., Welch E. C., Haug N., Horgan C., Lee H. S., Zhao Y., Ting-Ying. Comparative risk of angioedema among sacubitril/valsartan vs ACE inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023. Vol. 81. № 4. P. 379–391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.033>
22. Rubin S., Scirica B.M. Prediction and prevention of ACEI-induced angioedema. *Hypertension Research*. 2024. Vol. 47. P. 1042–1052. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01491-9>
23. Pathak G.N., Truong T.M., Chakraborty A., Rao B., Monteleone C. Tranexamic acid for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2024. Vol. 11, № 1. P. 94–99. DOI: <https://doi.org/10.15441/ceem.23.051>
24. Breslin J.W. Edema and lymphatic clearance: molecular mechanisms and ongoing challenges. *Clinical Science*. 2023. Vol. 137, № 18. P. 1451–1476. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20220314>
25. Bekassy Z., Lopatko Fagerström I., Bader M., Karpman D. Crosstalk between the renin–angiotensin, complement and kallikrein–kinin systems. *Nature Reviews Immunology*. 2022. Vol. 22, № 4. P. 235–249. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00634-8>
26. Wakasugi R., Suzuki K., Kaneko-Kawano T. Molecular mechanisms regulating vascular endothelial permeability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 12. P. 6415. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25126415>
27. Sjöberg E., Melssen M., Richards M., Ding Y., Chanoca C., Chen D., et al. Endothelial VEGFR2-PLCγ signaling regulates vascular permeability and antitumor immunity through eNOS/Src. *Journal of Clinical Investigation*. 2023. Vol. 133, № 20. P. e161366. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI161366>
28. Jin Y., Ding Y., Richards M., Kaakinen M., Giese W., Baumann E., et al. Tyrosine-protein kinase Yes controls endothelial junctional plasticity by regulating VE-cadherin phosphorylation and endocytosis. *Nature Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 1. P. 1030–1045. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00172-z>
29. Nan W., Deng H., Du Z., Zhang Y. Molecular mechanism of VE-cadherin in regulating endothelial barrier function. *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. P. 1234104. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1234104>
30. Richards M., Nwadozi E., Pal S., Martinsson P., Kaakinen M., Gloger M., et al. Claudin-5 protects the peripheral endothelial barrier in an organ- and vessel-type-specific manner. *eLife*. 2022. Vol. 11. P. e78517. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.78517>
31. Ohhashi T., Kawai Y., Maejima D., Hayashi M., Watanabe-Asaka T. Physiological Roles of Lymph Flow-Mediated Nitric Oxide in Lymphatic System. *Lymphatic Research and Biology*. 2023. Vol. 21, № 3. P. 253–261. DOI: <https://doi.org/10.1089/lrb.2022.0072>
11. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO® (sacubitril/valsartan). Prescribing Information. *Silver Spring*. 2024. URL: <https://surl.lu/mwieez>
12. Singh B., Cusick AS, Goyal A, Patel P. ACE Inhibitors. *StatPearls Publishing*. 2025. URL: <https://surl.li/twveyz>
13. Tolu-Akinnawo O, Ogwu OI, Nnamani I, Talabi T. Ipsilateral Orolingual Angioedema Following Alteplase Administration for the Treatment of Suspected Acute Ischemic Stroke. *Cureus*. 2023;15(5):e38714. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.38714>
14. Landry L, Witten T, Anwar AI, Jackson CN, Talbot NC, Ahmadzadeh S, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Other Medications Associated With Angioedema. *Cureus*. 2023;15(11):e49306. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.49306>
15. West PW, Chéret J, Bahri R, Kiss O, Wu Z, Macphee CH., et al. The MRGPRX2-Substance P pathway regulates mast cell migration. *iScience*. 2024;27(10):110984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110984>
16. Castells M, Madden M, Oskeritzian CA. Mast cells and MRGPRX2: pathophysiology and clinical relevance. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2025;25:5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01183-5>
17. Macphee CH, Dong X, Peng Q, Paone DV, Skov PS, Baumann K, et al. Pharmacological blockade of the mast cell MRGPRX2 receptor supports investigation of its relevance in skin disorders. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1433982. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433982>
18. Saha Turna N, Chung R, McIntyre L. A review of biogenic amines in fermented foods: occurrence and health effects. *Heliyon*. 2024;10(2):e24501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24501>
19. Jackson K, Busse W, Gálvez-Martín P, Terradillos A, Martínez-Puig D. Evidence for dietary management of histamine intolerance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(18):9198. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26189198>
20. Lira AL, Liu T, Aslan JE, Puy C, McCarty OJT. Lipopolysaccharide supramolecular organization regulates activation of coagulation factor XII. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2025;1867(3):184415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2025.184415>
21. Eworuke E, Welch EC, Haug N, Horgan C, Lee HS, Zhao Y, Ting-Ying. Comparative risk of angioedema among sacubitril/valsartan vs ACE inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(4):379–391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.033>
22. Rubin S, Scirica BM. Prediction and prevention of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hypertension Research*. 2024;47:1042–1052. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01491-9>
23. Pathak GN, Truong TM, Chakraborty A, Rao B, Monteleone C. Tranexamic acid for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2024;11(1):94–99. DOI: <https://doi.org/10.15441/ceem.23.051>
24. Breslin JW. Edema and lymphatic clearance: molecular mechanisms and ongoing challenges. *Clinical Science*. 2023;137(18):1451–1476. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20220314>
25. Bekassy Z, Lopatko Fagerström I, Bader M, Karpman D. Crosstalk between the renin–angiotensin, complement and kallikrein–kinin systems. *Nature Reviews Immunology*. 2022;22(4):235–249. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00634-8>
26. Wakasugi R, Suzuki K, Kaneko-Kawano T. Molecular mechanisms regulating vascular endothelial permeability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(12):6415. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25126415>
27. Sjöberg E, Melssen M, Richards M, Ding Y, Chanoca C, Chen D, et al. Endothelial VEGFR2-PLCγ signaling regulates vascular permeability and antitumor immunity through eNOS/Src. *Journal of Clinical Investigation* 2023;133(20):e161366. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI161366>
28. Jin Y, Ding Y, Richards M, Kaakinen M, Giese W, Baumann E, et al. Tyrosine-protein kinase Yes controls endothelial junctional plasticity by regulating VE-cadherin phosphorylation and endocytosis. *Nature Cardiovascular Research*. 2022;1:1030–1045. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00172-z>
29. Nan W, Deng H, Du Z, Zhang Y. Molecular mechanism of VE-cadherin in regulating endothelial barrier function. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1234104. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1234104>
30. Richards M, Nwadozi E, Pal S, Martinsson P, Kaakinen M, Gloger M, et al. Claudin-5 protects the peripheral endothelial barrier in an organ- and vessel-type-specific manner. *eLife*. 2022;11:e78517. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.78517>
31. Ohhashi T, Kawai Y, Maejima D, Hayashi M, Watanabe-Asaka T. Physiological Roles of Lymph Flow-Mediated Nitric Oxide in Lymphatic System. *Lymphatic Research and Biology*. 2023;21(3):253–261. DOI: <https://doi.org/10.1089/lrb.2022.0072>

32. Lampejo A.O., Jo M., Murfee W.L., Breslin J.W. The microvascular-lymphatic interface and tissue homeostasis. *Journal of Vascular Research*. 2022. Vol. 59. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000525787>
33. Schulz M.E., Akerstrom V.L., Song K., Broyhill S.E., Li M., Lambert M.D., et al. Regulation of collecting lymphatic vessel contractile function by TRPV4 channels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2025. Vol. 45. P. e412–e436. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.322100>

32. Lampejo AO, Jo M, Murfee WL, Breslin JW. The microvascular-lymphatic interface and tissue homeostasis. *Journal of Vascular Research*. 2022;59:1–16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000525787>
33. Schulz ME, Akerstrom VL, Song K, Broyhill SE, Li M, Lambert MD, et al. Regulation of collecting lymphatic vessel contractile function by TRPV4 channels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2025;45:e412–e436. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.322100>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики, часових періодів (2020-2025 рр.) і типів досліджень, так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar та українські фахові журнали із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; для оригінальних досліджень ми фіксували мінімальні індикатори: дизайн, розмір вибірки, набір/слідування/контроль конфаундерів, повнота звітності. У частини досліджень ризик упередженості був підвищеним, а міждослідницька варіабельність показників залишалася істотною, що знижує внутрішню валідність сукупних оцінок і обмежує узагальнюваність висновків на інші популяції та клінічні контексти. Це нарративний огляд за останні 5 років і, попри системний пошук, імовірно публікаційна упередженість і недоступність частини повних текстів; деякі класичні джерела є старшими за 5 років і були цитовані для контексту (модифікований Старлінг). Гетерогенність і аналіз чутливості. Найчастіші бар'єри для узагальнення стосувалися таких моментів: клінічної гетерогенності фенотипів (наявність/відсутність уртикарії; гострі або рецидивні епізоди); різних визначень «гістамінергічний»/«мастоцитарний»/«брадикинін-опосередкований» у джерелах; відмінних сурогатних маркерів проникності (VE-cadherin/claudin-5, показники глікокаліксу, трансклітинний транспорт); варіацій у якості дизайну оригінальних робіт. Формальний метааналіз не проводився, однак ми виконали чутливісну перевірку нарративного висновку, повторно зваживши синтез із виключенням робіт з підвищеним ризиком упередженості (малий розмір вибірки/нечіткі критерії). Напрями та інтерпретація результатів не змінилися, що підсилює стійкість основних висновків.

Перспективи подальших досліджень

Аналіз етіопатогенезу локальних набряків шкіри дозволяє зробити певні висновки щодо перспектив подальших наукових досліджень у таких напрямках:

1. Ендотеліальний глікокалікс і бар'єрні контакти. Потрібні клінічні дослідження з валідованими біомаркерами ушкодження глікокаліксу (наприклад, syndecan-1, гіалуронан) та *in vivo* візуалізацією, а також таргетні стратегії стабілізації VE-cadherin/claudin-5 і зменшення кавеоларної трансцитози.
2. Тканинно-специфічна деградація кінінів. Порівняльні роботи щодо внеску iAPФ, неприлізину, інгібіторів дипептидилпептидази-4, амінопептидази Р у шкірі/слизових; моделювання «перехресних» сценаріїв (інгібування кількох пептидаз одночасно).
3. MRGPRX2-опосередкована активація мастоцитів. Розробка селективних антагоністів/функціональних тестів для стратифікації ризику лікарських реакцій без участі IgE.
4. Лімфатична помпа та мікросудинна механіка. Роль NO/TRPV4/зсувної напруги у резолюції набряку; можливості немедикаментозної модуляції (позиціонування, локальна компресія, термічні стимули) як додаток до етіотропних втручань.
5. Гістамін в їжі та непереносимість гістаміну. Стандартизація протоколів оцінки харчових біогенних амінів (зокрема

Limitations of the study

The authors acknowledge that the limitations of this review stem from the predefined scope of topics, time window (2020–2025), study types, and source accessibility. The search strategy covered PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and Ukrainian specialty journals within specified indexing dates. Included studies varied in design and methodological quality; for original investigations we recorded minimal indicators—study design, sample size, enrollment/blinding/control of confounders, and completeness of reporting. In a subset of studies, the risk of bias was elevated and between-study heterogeneity remained substantial, which reduces the internal validity of aggregated judgments and limits the generalizability of conclusions to other populations and clinical contexts. This is a narrative review restricted to the last five years and, despite a structured search, publication bias and lack of access to some full texts are possible; several classical sources older than five years were cited for context (revised Starling principle).

Heterogeneity and sensitivity analysis. The main barriers to synthesis concerned: clinical heterogeneity of phenotypes (presence/absence of urticaria; acute vs recurrent episodes); divergent definitions of «histaminergic»/«mast cell-mediated»/«bradykinin-mediated» across sources; differing surrogate markers of permeability (VE-cadherin/claudin-5, glycocalyx indices, transcellular transport); and variation in the methodological quality of original studies. A formal meta-analysis was not undertaken; however, we performed a sensitivity check of the narrative conclusions by re-weighting the synthesis after excluding studies with higher risk of bias (small sample size/unclear criteria). The direction and interpretation of results did not change, supporting the robustness of the main conclusions.

Prospects for further research

Research perspectives emerging from the etiopathogenetic analysis of localized skin edema:

1. Endothelial glycocalyx and barrier junctions. Clinical studies with validated biomarkers of glycocalyx injury (e.g., syndecan-1, hyaluronan) and *in-vivo* imaging; targeted strategies to stabilize VE-cadherin/claudin-5 and to reduce caveolar transcytosis.
2. Tissue-specific kinin degradation. Comparative work on the contributions of ACE, neprilysin, DPP-4, aminopeptidase P in skin/mucosa; modeling of «cross-inhibition» scenarios (simultaneous inhibition of multiple peptidases).
3. MRGPRX2-mediated mast-cell activation. Development of selective antagonists/functional assays to stratify risk of IgE-independent drug reactions.
4. Lymphatic pump and microvascular mechanics. Roles of NO/TRPV4/shear stress in edema resolution; opportunities for non-pharmacologic modulation (positioning, local compression, thermal stimuli) as adjuncts to etiology-directed care.
5. Dietary histamine and histamine intolerance. Standardization of protocols for assessing dietary biogenic amines (including serotonin, putrescine, cadaverine), the impact of histamine-liberating foods, and interactions with DAO-inhibiting drugs.
6. Pharmacogenetics of angioedema. Identification of genetic risk markers for drug-mediated edema and prospective validation of clinical risk scores.

серотоніну, путресцину, кадаверину), впливу «гістамінолібераторів», взаємодій з препаратами, що пригнічують діамінооксидазу.

6. Фармакогенетика ангіонабряку. Ідентифікація генетичних маркерів ризику при медикаментозно-опосередкованих набряках та проспективна валідація клінічних оцінок.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоналізовані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (*Committee on Publication Ethics*).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, редагування, та перекладу. Для цього використовувався ChatGPT-5 (OpenAI, версія від червня 2025 р.). Після обробки первинного документу отриманий рукопис був відредагований авторами відповідно до їх погляду на описувані події. Усі результати, отримані за допомогою інструментів генеративного штучного інтелекту, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Жодні інструменти штучного інтелекту не використовувались для генерації первинних даних. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Ця декларація не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

Conflicts of Interest

All authors have submitted the ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors affirm no actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support could be related to the subject of the submitted material or that sponsored the studies described.

Ethical Compliance

The authors affirm that this manuscript was prepared exclusively on the basis of openly published scientific sources. No identifiable patient data, and no results of primary clinical or preclinical studies, were used. Accordingly, approval by an institutional ethics committee was not required. The study was conducted in accordance with good scientific practice and international ethical standards, including the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Use of Artificial Intelligence

The authors acknowledge the use of generative artificial intelligence tools during manuscript preparation. In line with the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), tasks involving proofreading, editing, and translation were delegated under full human supervision. ChatGPT-5 (OpenAI, June 2025 release) was used for these purposes. Following AI-assisted processing, the resulting text was edited by the authors to reflect their interpretation of the subject matter. All AI-assisted outputs were carefully verified, revised, and approved by the authors, who take full responsibility for the content and conclusions. No artificial intelligence tools were used to generate primary data. Generative AI tools are not listed as authors and bear no responsibility for the final results. This declaration does not apply to the use of basic tools for grammar, spelling, or reference formatting.

Primary Data and Materials

The authors confirm that no primary medical records (inpatient charts, outpatient cards, examination protocols, or individual laboratory/instrumental results) and no statistical databases were used in this work. All statements and syntheses are supported by citations to primary sources available in open access or through academic library resources. Additional materials related to the source-selection process or methodological details of the analysis can be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», номер державної реєстрації 0120U10114, термін виконання: 2025–2030 рр., керівник – завідувачка кафедри факультетської педіатрії, доктор медичних наук, професор С.М. Недельська.

Funding

This article forms part of the scheduled research project of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine «Scientific substantiation of diagnostic strategies, optimization of therapeutic measures, improvement of rehabilitation and preventive algorithms in the follow-up of pediatric patients of different ages», State registration No. 0120U10114, project period 2025–2030; Principal Investigator – Head of the Department of Faculty Pediatrics, Doctor of Medical Sciences, Professor S.M. Nedelska.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Недельська Світлана Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
тел.: +38 (067) 788-21-84

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті.

Ярцева Дар'я Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua
тел.: +38 (098) 865-59-05

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, формулювання висновків.

Кряжев Олександр Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: kryajev76@gmail.com
тел.: +38 (097) 719-55-84

Внесок автора: підбір літературних джерел для розділу етіологія локальних набряків, редагування відповідного розділу статті.

Самохін Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: siv317.n@gmail.com
тел.: +38 (067) 618-19-88

Внесок автора: підбір літературних джерел для розділу механізми розвитку локальних набряків шкіри, редагування відповідного розділу статті.

Мазур Вікторія Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: viktori9mazur@gmail.com
тел.: +38 (096) 618-60-75

Внесок автора: аналіз етіопатогенезу локальних набряків шкіри для визначення перспектив подальших наукових досліджень і формування відповідного розділу.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nedelska Svitlana Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
tel.: +38 (067) 788-21-84

Author's contribution: conceptualization and study design; final approval of the manuscript.

Yartseva Dariia Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua
tel.: +38 (098) 865-59-05

Author's contribution: conceptualization and study design; literature search; data collection; data analysis and interpretation; manuscript writing; formulation of conclusions.

Kryazhev Oleksandr Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: kryajev76@gmail.com
tel.: +38 (097) 719-55-84

Author's contribution: selection of literature sources for the etiologies of localized skin edema section; editing of the corresponding section of the manuscript.

Samokhin Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: siv317.n@gmail.com
tel.: +38 (067) 618-19-88

Author's contribution: selection of literature sources for the mechanisms of development of localized skin edema section; editing of the corresponding section of the manuscript.

Mazur Viktoriia Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: viktori9mazur@gmail.com
tel.: +38 (096) 618-60-75

Author's contribution: analysis of the etiopathogenesis of localized skin edema to identify prospects for further research and to develop the corresponding section.

Кляцька Лариса Іванівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;

e-mail: kljatska2016@gmail.com

тел.: +38 (067) 730-77-84

Внесок автора: підбір літературних джерел для розділу по брадікініновим медикаментозно-опосередкованим набрякам та синтез цієї інформації для написання статті.

Лямцева Олена Валентинівна – асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;

e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

тел.: +38 (099) 246-58-64

Внесок автора: формування таблиць, редагування англomовного варіанту статті.

Федосєєва Олена Станіславівна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Педіатрія», асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;

e-mail: Lenacheery986@gmail.com

тел.: +38 (095) 021-00-31

Внесок автора: формування англomовного варіанту статті, адаптація списку літературних джерел.

Kliatska Larysa Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;

e-mail: kljatska2016@gmail.com

tel.: +38 (067) 730-77-84

Author's contribution: selection of literature sources for the section on bradykinin-mediated drug-induced edema and synthesis of this information for manuscript writing.

Liamtseva Olena Valentynivna – Assistant Professor of Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;

e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

tel.: +38 (099) 246-58-64

Author's contribution: preparation of tables and editing of the english-language version of the article.

Fedosieieva Olena Stanislavivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Pediatrics», Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;

e-mail: Lenacheery986@gmail.com

tel.: +38 (095) 021-00-31

Author's contribution: preparation of the english-language version of the article and adaptation of the reference list.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
08.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
29.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025