DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-152-157

Синдром низкой резистентности к гистамину: причина или следствие патологии ЖКТ?

Турчина М. С., Карасева З. В.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева» (Орел, Россия)

Low histamine resistance syndrome: is it cause or result of gastrointestinal tract pathology?

M. S. Turchina, Z. V. Karaseva

Orel State University (Orel, Russia)

Для цитирования: Турчина М. С., Карасева З. В. Синдром низкой резистентности к гистамину: причина или следствие патологии ЖКТ? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;179(7): 152–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-152-157

For citation: Turchina M. S., Karaseva Z. V. Low histamine resistance syndrome: is it cause or result of gastrointestinal tract pathology? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7): 152–157. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-152-157

✉ *Corresponding author:*

Турчина Мария Сергеевна
Mariya S. Turchina
turchina-57@mail.ru

Турчина Мария Сергеевна, доцент кафедры внутренних болезней

Карасева Зоя Владимировна, студентка 6 курса

Mariya S. Turchina, Associate Professor, Department of Internal Medicine; ORCID: 0000–0002–8501–748X

Zoya V. Karaseva, 6 year student; ORCID: 0000–0002–7224–3277

Резюме

В настоящее время в РФ, как и во всем мире, отмечается рост аллергических заболеваний, в том числе растет количество гастроинтестинальных проявлений аллергии. При этом наряду с Ig-E-опосредованными реакциями имеют место анафилактические реакции, обусловленные избыточным высвобождением гистамина и других биологически активных веществ из тучных клеток. Данные патологические процессы могут способствовать обострению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, усиливая субклиническое воспаление слизистой оболочки, способствуя развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушениям моторики ЖКТ. В то же время, большинство практикующих врачей не уделяет должного внимания возможному влиянию аллергических и псевдоаллергических реакций на течение синдрома раздраженной толстой кишки и функциональной диспепсии. При этом, необходимо учесть, что в случае синдрома низкой резистентности к гистамину у большинства пациентов достаточно введения ограничений в рацион питания и нет необходимости в назначении лишних лекарственных препаратов. Учитывая широкую распространенность функциональных расстройств ЖКТ и их значительное влияние на качество жизни больных, необходим поиск новых методов профилактики и лечения данной группы патологических состояний.

Ключевые слова: синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, гистамин, низкая резистентность, псевдоаллергические реакции

Summary

Currently, in the Russian Federation, as well as throughout the world, there is an increase in allergic diseases, including an increase in the number of gastrointestinal manifestations of allergies. Moreover, along with Ig-E-mediated reactions, anaphylactoid reactions occur due to the excessive release of histamine and other biologically active substances from mast cells. These pathological processes can contribute to exacerbation of functional disorders of the gastrointestinal tract,

enhancing subclinical inflammation of the mucous membrane, contributing to the development of visceral hypersensitivity and gastrointestinal motility. At the same time, most medical practitioners do not pay due attention to the possible impact of allergic and pseudo-allergic reactions on the course of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. At the same time, it is necessary to take into account that in the case of the syndrome of low resistance to histamine in most patients, the introduction of restrictions on the diet is sufficient and there is no need to prescribe excess drugs. Given the widespread prevalence of functional disorders of the gastrointestinal tract and their significant impact on the quality of life of patients, it is necessary to search for new methods of prevention and treatment of this group of pathological conditions.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, histamine, low resistance, pseudo-allergic reactions

В современном мире отмечается ежегодный рост аллергических заболеваний. Опираясь на эпидемиологические исследования, проведенные в США, можно отметить, что у 20% населения выявлены тяжелые аллергические заболевания, в то время, как у 50% определяются непостоянные симптомы аллергии. Европейские страны имеют примерно такие же статистические показатели [1]. Самый высокий уровень заболеваемости аллергическими заболеваниями среди стран Европы выявлен в Швеции и Великобритании [2].

К сожалению, в России проблемам алергопатологии не уделяется должного внимания. Согласно статистическим данным Института Иммунологии ФМБА России различными формами аллергических заболеваний страдают от 17 до 30% населения. Однако лишь 18% пациентов обращаются к специалистам в первый год заболевания. По данным ВОЗ за последние десять лет в России уровень людей, страдающих различными формами аллергии увеличился на 20%, и эта цифра стремится к неуклонному росту. В связи с этим диагностика, лечение и профилактика аллергических заболеваний является важной задачей, стоящей перед здравоохранением.

Гораздо чаще среди населения стала встречаться пищевая аллергия. Однако, наибольшее внимание данной проблеме уделяется врачами-педиатрами, в то время как особенности ведения больных старших возрастных групп с пищевой аллергией до сих пор остается нерешенной проблемой, особенно среди врачей амбулаторного звена здравоохранения.

Некоторые зарубежные исследователи приводят данные, что около 50–60% больных с пищевой аллергией имеют гастроинтестинальные проявления, которые занимают второе место по частоте среди других проявлений пищевой сенсибилизации.

К факторам риска развития пищевой аллергии с гастроинтестинальными проявлениями у взрослых пациентов относятся: генетическая предрасположенность к хроническим заболеваниям ЖКТ, загрязнение окружающей среды, повышенная проницаемость слизистой ЖКТ для макромолекул, нарушения местной системы иммунитета слизистой оболочки ЖКТ, качественные и количественные отклонения в составе кишечной микрофлоры [3, 4].

Вместе с этим клиническим сходством с истинной пищевой аллергией обладает синдром нарушения резистентности организма человека к гистамину. В случае традиционного обследования подобных пациентов алергопробы оказываются отрицательными, а также не удается выявить

специфические Ig E. В результате большинством врачей такое состояние расценивается как функциональные расстройства ЖКТ, что не совсем верно и приводит к неправильной тактике ведения пациентов. Лечение данного синдрома является относительно простым и ведет к достаточно быстрому улучшению качества жизни пациентов.

Синдром низкой толерантности к гистамину чаще всего проявляется такими симптомами, как нарушение стула, абдоминальная боль, тахикардия и различные виды аритмий, ассоциированные с приемом пищи, головная боль, гиперемия кожных покровов. В мире данным заболеванием страдает примерно 1% населения [5]. Преимущественно данным заболеванием страдают взрослые люди, на детей приходится около 20% [1].

Гистамин является биогенным амином, имеющим молекулярную формулу $C_5H_9N_3$. Первые описания гистамина принадлежат Генри Халлет Дейлу и датируются 1910 годом, а в 1932 году гистамин стал рассматриваться в качестве вещества, участвующего в каскаде аллергических реакций. Гистамин синтезируется из аминокислоты гистидина в результате ее декарбоксилирования [6]. В организме человека гистамин выступает как один из важнейших медиаторов воспаления, принимает участие во многих аллергических реакциях. Основными биологическими эффектами гистамина являются расширение кровеносных сосудов и увеличение проницаемости сосудистой стенки [7]. Кроме того, гистамин стимулирует выработку соляной кислоты обкладочными клетками желудка и участвует в регуляции фаз сна и бодрствования. Наибольшее количество гистамина находится в резидентных лейкоцитах – тучных клетках. Тучные клетки выполняют роль стимуляторов иммунной защиты организма от различных микроорганизмов и паразитов, а также имеют связь с развитием реакций гиперчувствительности в организме человека. В условиях присутствия в макроорганизме чужеродных антигенов тучные клетки синтезируют большое количество гистамина. Также гистамин определяется в базофилах и тромбоцитах, где он хранится во внутриклеточных пузырьках. Симптомами высвобождения гистамина могут быть кожный зуд, покраснение кожи, бронхоспазм, ринорея. Нередко признаком высвобождения гистамина выступает угрожающий жизни человека анафилактический шок.

Весь спектр биологических эффектов гистамина является следствием активации специфических рецепторов гистамина, расположенных во всех тканях организма [8].

Дегрануляция тучной клетки может осуществляться как IgE-опосредованная реакция, так и происходить вне зависимости от Ig E. За высвобождение гистамина независимо от IgE отвечают циклические нуклеотиды цАМФ и цГМФ, которые играют роль посредников в патогенезе развития псевдоаллергической реакции. Гистамин является прямым триггерным фактором, увеличивающим синтез цАМФ в организме человека. Однако при воздействии алкогольных напитков, ряда пищевых продуктов медиаторов воспаления, гипоксии, лекарственных средств, повышении температуры тела концентрация цАМФ уменьшается, что влечет за собой освобождение факторов комплемента (C3a и C5a), приводящих к повышению уровня гистамина в крови [9, 10].

Под действием гистамина фенотип лимфоцитов (CD4+ и CD8+) меняется, происходит увеличение активности Fc-рецепторов [11].

Нарушение процессов синтеза и распада гистамина являются причиной его непереносимости. Главный фермент, ответственный за метаболизм гистамина – диаминооксидаза (DAO). Существует мнение, что данный фермент регулирует элиминацию внеклеточного гистамина после его высвобождения. Также за распад внеклеточного гистамина ответственен белок моноаминоксидаза (MAO). Внутриклеточный гистамин инактивируется за счет цитозольного белка HNMT. Недостаточность фермента DAO и белка HNMT приводит к возникновению псевдоаллергической реакции в ответ на прием различных продуктов питания, алкоголя или лекарственных веществ [11, 12, 13].

Причинами недостаточного синтеза DAO может быть наличие желудочно-кишечных заболеваний у пациента, влекущих за собой повреждение энтероцитов [14, 15].

Некоторые биогенные амины, алкогольные напитки и различные лекарственные средства способны конкурентно ингибировать расщепление гистамина ферментом DAO [16].

Доказано, что непереносимость гистамина может быть как приобретенной, так и врожденной. Приобретенная непереносимость гистамина связана с приемом медикаментов, ингибирующих DAO. Данный вид непереносимости является обратимым и исчезает с отменой приема веществ, влияющих на степень активности DAO. Врожденная непереносимость гистамина является следствием наличия генетических дефектов, препятствующих расщеплению гистамина [17]. Так воспалительные и опухолевые заболевания ЖКТ (доброкачественные и злокачественные), аллергическая энтеропатия, спру, болезнь Крона, язвенный колит выступают предикторами возникновения генетической DAO-ассоциированной предрасположенности к появлению у пациента синдрома низкой резистентности к гистамину [18, 19, 20].

Выраженность клинических симптомов в данном случае напрямую коррелирует с уровнем активности DAO, при этом даже незначительное снижение концентрации этого фермента вызывает клинические проявления аллергии.

При активации гистамином H1-рецепторов возникает спазм гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева, повышается сосудистая проницаемость, уменьшается скорость проведения импульсов в АВ-узле, появляется кожный зуд [21, 22]. Также воздействие на H1-рецепторы вызывает повышенное высвобождение оксида азота из эндотелия внутричерепных артерий, что влечет за собой появление головных болей [23, 24].

У большинства пациентов с наличием мигрени было обнаружено значительное снижение активности DAO. При этом ограничение поступления гистамина с пищей (исключение алкогольных напитков, сыров) приводило к снижению рецидивов головной боли [25, 26].

В это же время, синтез DAO осуществляется плацентарной тканью [27], поэтому беременность способствует возникновению ремиссии у женщин, которые страдают ассоциированной с высвобождением гистамина головной болью [23, 24, 28].

Симптомами воздействия гистамина на дыхательную систему являются насморк, ощущение заложенности носа. Следствием спазма гладких мышц бронхов выступает бронхиальная астма [29]. Помимо того, в эпителии трахеобронхиального дерева обнаружен цитозольный белок HNMT, расщепляющий внутриклеточный гистамин. Пониженная активность HNMT может быть причиной развития астмы у пациентов [13, 30].

Непереносимость гистамина может проявляться нарушением менструального цикла у женщин. Посредством воздействия на H1-рецепторы, гистамин вызывает повышенный синтез эстрадиола, который оказывает стимулирующий эффект на миометрий. Увеличение концентрации эстрогенов в крови приводит к усиленному синтезу простагландина F2a, который воздействует на эндометрий матки, вызывая болевой синдром во время менструации. В свою очередь количество эстрогенов в крови прямо пропорционально количеству гистамина [31, 32].

Проявлением активации H2-рецепторов гистамина являются усиление секреции соляной кислоты желудком, увеличение производства катехоламинов, расслабление мышц трахеобронхиального дерева. Воздействие гистамина на ЖКТ приводит к возникновению болей в животе без четкой локализации, усиленного газообразования в кишечнике, диареи [33, 34].

Влияние на H3-гистаминовые рецепторы приводит к нарушению фаз сна и бодрствования, развитию головной боли, рвоты центрального генеза, повышению или снижению температуры тела, нарушению памяти и ментальных функций организма, изменению аппетита [35, 36].

Менее всего изучены H4-гистаминовые рецепторы, известно, что они преимущественно расположены в мононуклеарных клетках крови, вилочковой железе, костном мозге, селезенке, кишечнике, печени и легких [3, 21, 37, 38, 39].

Повышение концентрации гистамина в организме человека чаще всего связано с употреблением в пищу определенных продуктов питания. Гистамин содержится во многих пищевых

продуктах в различных концентрациях. Более того, концентрация гистамина в продуктах питания тем выше, чем дольше возможный срок хранения пищи. В данном случае на первое место по содержанию гистамина выходят высоко белковые продукты – морская рыба [40, 41] молочные продукты (твердые сорта сыра, белок куриного яйца) свинина, колбасы, сосиски, мясные сыро – копченые изделия [42].

Среди овощей наибольшее количество гистамина содержится в квашенной капусте, шпинате, баклажанах. Некоторые фрукты, например, цитрусовые, папайя, ананасы, помидоры, клубника, способны вызывать высвобождение эндогенного гистамина. Большие концентрации гистамина отмечены в красном вине, пиве, орехах, шоколаде, специях [11].

Другие биогенные амины, совместно с гистамином, способны приводить к его непереносимости путем конкурентного ингибирования фермента DAO или усиления высвобождения гистамина в ЖКТ.

В связи с тем, что клинические проявления непереносимости гистамина имеют не IgE-опосредованный механизм, то важным звеном в развитии патологической реакции организма играет количество гистамина, накопленного в организме.

Концентрация гистамина в организме человека зависит от активности фермента DAO (чем она ниже, тем выше уровень гистамина). Ряд лекарственных веществ (панкурониум, тубокурарин, тиопентал натрия, морфин, добутамин, верапамил, метоклопрамид, изониазид, ацетилцистеин, аминофиллин, циклофосфамид, амитриптилин) способен инактивировать фермент DAO или увеличивать высвобождение эндогенного гистамина [43, 44, 45].

Диагностика синдрома низкой резистентности к гистамину должна быть комплексной. В первую очередь необходимо провести тщательный сбор анамнеза пациента. При этом особое внимание важно уделить употреблению лекарственных средств или продуктов питания, способных влиять на метаболизм гистамина в организме.

Важно уделить внимание наличию у пациента жалоб со стороны ЖКТ и их связи с употреблением в пищу продуктов-гистаминолибераторов. Важным отличием от истинной пищевой аллергии в подобных случаях является отсутствие дозозависимого эффекта при употреблении таких продуктов.

При проведении лабораторно-инструментального обследования необходимо исключить IgE-опосредованный механизм развития аллергической реакции (определение специфических IgE в сыворотке крови, проведение аллергопроб).

Если у пациента имеется подозрение на псевдо-аллергическую реакцию, следующим шагом должно быть определение уровня активности фермента DAO в крови. Достаточно точным способом определения активности DAO является биопсия кишечника, но данный метод имеет свои недостатки из-за наличия ограничений его использования [25]. Современным методом определения активности

фермента DAO в крови признан способ DHIT деградации гистамина. Для реализации данного метода исследования необходим забор сыворотки крови пациента [46].

Нормальные уровни активности фермента DAO составляют не более 80 HDU/мл, при этом за 1 HDU (единица деградации гистамина) берут такую концентрацию DAO, которая может инактивировать 0, 11 нг гистамина в 1 мл сыворотки крови. Данные результаты независимы от пола и возраста пациента.

Показатель DAO от 40 до 80 HDU/мл говорит о снижении его активности, а результат ниже 40 HDU/мл является показателем резкого снижения активности фермента.

Однако способ определения активности DAO с помощью метода DHIT противопоказан к использованию у беременных женщин и пациентов с анафилактическим шоком.

В настоящее время стал популярным прик-тест с гистамином (Тест Гистамин 50) [47]. Для его осуществления необходимо нанести на кожу предплечья после скарификации 1% раствор гистамина. В месте скарификации отмечают появление папулы, размер которой меняется в течение 50 минут. Размер папулы более 5 мм можно трактовать как положительный (говорит о низкой активности фермента DAO). Важнейшими плюсами данного метода исследования являются его простота и безопасность, а также возможность оценки результатов в динамике. Данный метод определения уровня активности DAO можно проводить один раз в месяц на протяжении 6–10 месяцев пациентам, находящимся на безгистаминовой диете [48].

Лечение синдрома низкой резистентности к гистамину включает в себя два основных направления: ограничение поступления в организм гистамина из внешней среды и проведение заместительной терапии, направленной на увеличение активности фермента DAO [49].

В связи с тем, что гистамин чаще всего попадает в организм человека с пищей, необходимо соблюдение диеты, исключающей употребление продуктов, содержащих высокие концентрации гистамина. Исследования данного вопроса показали, что даже 3 месяца соблюдения диеты с ограничением гистамина привело к положительному эффекту у большинства пациентов [50, 51].

Увеличение активности фермента DAO можно добиться с помощью употребления аскорбиновой кислоты, пиридоксина, цинка, магния и меди [46]. Также возможна заместительная терапия препаратами, содержащими DAO. На территории Российской Федерации зарегистрирован препарат HistDAO, который является биологически активной добавкой, увеличивающей распад гистамина за счет повышения эндогенного DAO в ЖКТ. Данное лекарственное вещество лишено нежелательных эффектов из-за отсутствия резорбтивного действия на организм человека, действие препарата осуществляется исключительно в тонком кишечнике. HistDAO не содержит в своем составе гистамин, лактозу и глютен; рекомендован детям старше 6 лет и взрослым с синдромом низкой резистентности к гистамину [25].

Литература | References

1. Rosell-Camps A., Zibetti S., Pérez-Esteban G., Vila-Vidal M. et al. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *RevEsp Enferm Dig.* 2013; 105(4): 201–207 DOI: 10.4321/s1130-01082013000400004
2. Asher M. L. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin. Exp. Allergy.* 1998; 28 (5): 52–66 DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x
3. Kovacova-Hanusova E., Buday T., Gavliakova S., Plevkova J. (2015). Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia.* 2015; 43(5): 498–506 DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.001
4. Богданова Н. М., Булатова Е. М., Лобанова Е. А., Габруская Т. В. Кишечная микробиота: современные представления. *Педиатрия.* 2009; 87(3): 104–110. Bulatova E. M., Bogdanova N. M., Lobanova E. A., Gabrusskaya T. V. Intestinal microbiota: current views. *Pediatrics.* 2009; 88 (3).
5. Jarisch R. (ed), Götz M., Hemmer W., Missbichler A. et al. Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. – New York: Georg Thieme Verlag, 2004
6. Kanki M., Yoda T., Tsukamoto T., Baba E. Histidine decarboxylases and their role in accumulation of histamine in tuna and dried saury. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(5): 1467–1473 DOI: 10.1128/aem.01907-06
7. Best C. H., Dale H. H., Dudley H. W., Thorpe W. V. The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. *J Physiol.* 1927;62(4): 397–417 DOI: 10.1113/jphysiol.1927.sp002369
8. AccessScience Editors. Histamine and histamine intolerance. AccessScience. McGraw-Hill Education. 2014 DOI: 10.1036/1097-8542.br10229141
9. Vlie-Boerstra B.J., Van der H. S., Oude Elberink J. N., Kluin-Nelemans J. C. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine releasing foods: what is the evidence? *Neth J. Med.* 2005; 63(7): 244–249
10. Ring J., Kohn F. M. Fallstricke und Fehlerquellen in der Dermatologie. *Allergologie.* – Munich, Germany: Urban & Vogel, 2004 – P. 105–120 DOI: 10.1007/978-3-7091-0577-1
11. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2007; 85(5): 1185–1196. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185
12. Schwelberger H. G. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. Histamine: biology and medical aspects. – Budapest: SpringMed Publishing, 2004, pp. 43–52
13. Schwelberger H. G. Histamine N-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene. Histamine: biology and medical aspects. – Budapest: SpringMed Publishing, 2004 – P. 53–59
14. Schmidt W. U., Sattler J., Hesterberg R., Roher H. D. et al. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions.* 1990; 30(1–2): 267–270 DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1185
15. Raithel M., Kufner M., Ulrich P. Hahn E. G. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res.* 1999; 48(0): 75–76 DOI: 10.1007/s000110050414
16. Wantke F., Hemmer W., Haglmüller T., Gotz M. et al. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 97(1): 238–238 DOI: 10.1016/s0091-6749(96)80440-4
17. Зайцев В. Г., Желтова А. А. Непереносимость гистамина и активность диаминооксидазы: проблемы виртуального скрининга. *Российский иммунологический журнал.* 2016; 10(19): 553–554. Zaitsev V. G., Zheltova A. A. Histamine intolerance and diamine oxidase activity: issues of virtual screening. *Russian Journal of Immunology.* 2016;10(19):553–554. (In Russ.)
18. Petersen J., Drasche A., Raithel M., Schwelberger, H. G. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflamm Res.* 2003; 52(0): 69–70 DOI: 10.1007/s000110300059
19. Schwelberger H. G., Drasche A., Petersen J., Raithel M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: from small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm Res.* 2003; 52(0): 71–73 DOI: 10.1007/s000110300060
20. Petersen J., Raithel M., Schwelberger H. G. Histamine N-methyltransferase and diamine oxidase gene polymorphisms in patients with inflammatory and neoplastic intestinal diseases. *Inflamm Res.* 2002; 51(1): 91–92.
21. Thurmond R. L. The histamine H4 receptors: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol.* 2015; 31(6): 65 DOI: 10.3389/fphar.2015.00065
22. Siebenhaar F., Melde A., Magerl M., Zuberbier T. et al. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2016; 30(10): 1774–1777 DOI: 10.1111/jdv.13778
23. Alstadhaug K. B. Histamine in migraine and brain. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2014; 54(2): 246–259 DOI: 10.1111/head.12293
24. Jadid-Niaragh F., Mirshafiey A. Histamine and histamine receptors in pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Neuropharmacology.* 2010; 59(3): 180–189 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.005
25. Steinbrecher I., Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie.* 2005; 28(03): 84–91 DOI: 10.5414/alp28085
26. Wantke F., Gotz M., Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy.* 1993; 23(12): 982–985 DOI: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00287.x
27. Morel F., Surla A., Vignais P. V. Purification of human placenta diamine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 187(1): 178–186
28. Jarisch R., Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 110 (1): 7–12 DOI: 10.1159/000237304
29. Kritas S. K., Saggini A., Cerulli G., Speziali A. et al. Asthma and mast cell biology. *Eur J Inflamm.* 2014; 12(2): 261–265 DOI: 10.1177/1721727x1401200205
30. Yan L., Galinsky R. E., Bernstein J. A., Liggett S. B. et al. Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma. *Pharmacogenetics.* 2000; 10(3): 261–266 DOI: 10.1097/00008571-200004000-00007
31. Bodis J., Tinneberg H. R., Schwarz, H., Papenfuss F. et al. The effect of histamine on progesterone and estradiol secretion of human granulosa cells in serum-free culture. *Gynecol Endocrinol.* 1993; 7(4): 235–239 DOI: 10.3109/09513599309152507
32. Jarisch R. Histamine Intolerance. Histamine Intolerance in Women. – Heidelberg: Springer Verlag, 2014, pp. 109–115 DOI: 10.1007/978-3-642-55447-6_6

33. Jutel M., Akdis M., Akdis C. A. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(12): 1786–1800 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03374.x
34. Alhazzani W., Alenezi F., Jaeschke R. Z., Moayyedi P. et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2013; 41(3): 693–705 DOI: 10.1097/ccm.0b013e3182758734
35. Ellenbroek B. A., Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. *Trends Neurosci*. 2014; 37(4): 191–195 DOI: 10.1016/j.tins.2014.02.007
36. Tabarean I. V. Histamine receptor signaling in energy homeostasis. *Neuropharmacology*. 2016; 106: 13–19 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.04.011
37. Komericki P., Klein G., Reider N., Hawranek T. et al. Histamine intolerance: of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Wien Klin Wochenschr*. 2011; 123(1–2): 15–20 DOI: 10.1007/s00508-010-1506-y
38. Zampeli E., Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157(1): 24–33 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00151.x
39. Thewes J., Rakoski J., Ring, M. Histamine Intolerance Imitated a Fish Allergy. *Acta Dermato-Venereologica*, 1999; 79(1): 89–89 DOI: 10.1080/000155599750011859
40. Visciano P., Schirone M., Tofalo R., Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol*. 2014; 5: 500 DOI: 10.3389/fmicb.2014.00500
41. Schwelberger, H. G. Histamine intolerance: a metabolic disease? *Inflamm Res*. 2009; 59(S2): 219–221 DOI: 10.1007/s00011-009-0134-3
42. Sattler J., Lorenz W. Amine Oxidases and Their Impact on Neurobiology. *Intestinal diamine oxidases and enterol-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model.* – Vienna: Springer, 1990. – P. 291–314 DOI: 10.1007/978-3-7091-9113-2_39
43. Sattler J., Hesterberg R., Lorenz W., Schmidt U. et al. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents Actions*. 1985; 16(3–4): 91–94 DOI: 10.1007/bf01983109
44. Wantke F., Proud D., Siekierski E., Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment. *Inflamm Res*. 1998; 47(10): 396–400 DOI: 10.1007/s000110050350
45. Schwelberger H. G. Histamine intolerance: overestimated or underestimated. *Inflamm Res*. 2009; 58(1): 51–52 DOI: 10.1007/s00011-009-2004-4
46. Kofler L., Ulmer H., Kofler, H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*. 2011: 1–5 DOI: 10.5402/2011/353045
47. Music E., Korosec P., Silar M., Adamic K et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Kin Wochenschr*. 2013; 125(9–10): 239–243 DOI: 10.1007/s00508-013-0354-y
48. Kohn, J. B. Is There a Diet for Histamine Intolerance? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014; 114(11): 1860 DOI: 10.1016/j.jand.2014.09.009
49. Colome Rivero G., Tormo Carnicer R., Rosell Camps A. et al. Diaminooxidase low levels and paediatric gastrointestinal pathology. 47Th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 9–12 June 2014. Jerusalem, Israel.
50. San Mauro Martin I., Brachero S., Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergologia et Immunopathologia*. 2016; 44(5): 475–483 DOI: 10.1016/j.aller.2016.04.015