

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-194-204>

Недостаточность диаминооксидазы и ее роль в патогенезе заболеваний

Шрайнер Е. В.^{1,2}, Хавкин А. И.^{3,4}, Быстрова В. И.¹, Лифшиц Г. И.^{1,2}, Денисов М. Ю.¹

¹ Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

³ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

⁴ Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», (ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Быстрова В. И., Лифшиц Г. И., Денисов М. Ю. Недостаточность диаминооксидазы и ее роль в патогенезе заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 194–204. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-194-204

✉ Для переписки:
Шрайнер Евгения Владимировна
sch704@icloud.com

* **Иллюстрации**
1–4 —
на цветной
вклейке
в журнал
(стр. IX–X).

Шрайнер Евгения Владимировна, к. м. н., врач гастроэнтеролог, педиатр, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета
Хавкин Анатолий Ильич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института
Быстрова Валерия Игоревна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Лифшиц Галина Израилевна, д. м. н., зав. Лаборатории персонализированной медицины; проф. кафедры внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана
Денисов Михаил Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета

Резюме

EDN: IYPKHM



Непереносимость гистамина — гистаминоз, представляет собой расстройство, связанное с нарушением способности усваивать поступающий внутрь гистамин. Гистаминоз встречается у 1–3% населения. Данное состояние было описано в начале 21-го века. В этой статье представлен обзор непереносимости гистамина, в основном посвященный клиническим проявлениям, диагностике и лечению.

Ключевые слова: непереносимость гистамина, диаминооксидаза, гистамин, гистаминоз

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-194-204>

Diamine oxidase deficiency and its role in the pathogenesis of diseases

E. V. Shrayner^{1,2}, A. I. Khavkin^{3,4}, V. I. Bystrova¹, G. I. Lifshits^{1,2}, M. Yu. Denisov¹

¹ Novosibirsk State University, (1, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia)

² Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russia)

⁴ Belgorod State University (BelSU), (85, st. Pobeda, Belgorod, 308015, Russia)

For citation: Shrayner E. V., Khavkin A. I., Bystrova V. I., Lifshits G. I., Denisov M. Yu. Diamine oxidase deficiency and its role in the pathogenesis of diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 194–204. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-194-204

✉ **Corresponding author:**
Evgenia V. Shrayner
sch704@icloud.com

Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000–0003–3606–4068
Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A. V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Institute of Medicine; ORCID: 0000–0001–7308–7280
Valeria I. Bystrova, student at the V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000–0003–3522–5384
Galina I. Lifshits, MD, Head of the Laboratory of Personalized Medicine; Professor of the Department of Internal Medicine V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000–0001–9048–7710
Mikhail Yu. Denisov, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; ORCID: 0000–0003–1173–7553

Summary

* Illustrations 1 – 4 to the article are on the colored inset of the Journal (p. IX – X).

Histamine intolerance is a disorder associated with impaired ability to absorb ingested histamine. Histaminosis occurs in 1–3% of the population. This condition was described at the beginning of the 21st century. This article provides an overview of histamine intolerance, mainly devoted to clinical manifestations, diagnosis and treatment.

Keywords: histamine intolerance, diamine oxidase, histamine, histaminosis

Введение

Отрицательные последствия чрезмерного потребления гистамина были впервые описаны более 60 лет назад. Они сначала были классифицированы как отравление скомброидной рыбой или скомбротоксикоз, связанный с употреблением рыб из семейств Scombridae и Scomberesocidae (например, тунца, сельди и макрели).

Непереносимость гистамина представляет собой патологическое состояние, возникающее в результате уменьшения способности организма к эффективному метаболизму гистамина в желудочно-кишечном

тракте. Несбалансированный и повышенный уровень гистамина в крови является основным результатом употребления продуктов, содержащих гистамин [1]. Необходимо, чтобы фракции экзогенного гистамина не попали в системный кровоток. Иными словами, существует потребность в определённом защитном механизме кишечника. Такую роль будет выполнять диаминоксидаза (DAO). За последнее десятилетие, гистаминоз получил широкое признание среди общественности и ученых.

Эпидемиология

Пищевая гиперчувствительность является одной из наиболее часто встречающихся нежелательных реакций на пищу. Хронические функциональные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как вздутие, спазмы, диарея встречаются у более чем 20% населения. Непереносимость гистамина замечена у 1–3% населения [1]. В контексте гистаминоза обычно учитываются гендерные различия. Из общей встречаемости гистаминоза примерно 80% составляют женщины. Есть гипотеза, что содержание DAO связано с менструальным циклом. В ходе

исследований было выявлено, что пика активности DAO достигает во время лютеиновой фазы по сравнению с фолликулярной [1]. Болезненные менструации также могут быть связаны с количеством гистамина и уровнем DAO [2]. Это является следствием расположения H1-рецепторов гистамина в матке [3]. Имеются данные о том, что активность DAO изменяется в определенные периоды жизни. Так, DAO активно вырабатывается плацентой и повышается во время беременности, что приводит к уменьшению или исчезновению симптомов гистаминоза у женщин.

Этиология

DAO представляет собой гомодимер с двумя изоформами, который катализирует окислительное дезаминирование первичной аминогруппы гистамина. DAO — секреторный белок, хранящийся в везикулярных структурах плазматической мембраны и ответственный за деградацию внеклеточного гистамина [4, 5].

DAO обнаруживается в эпителиальных клетках тонкого кишечника, плаценте, почках и тимусе [2, 6, 7]. В кишечнике активность DAO прогрессивно возрастает от двенадцатиперстной кишки к подвздошной [8]. Диаминоксидаза связана с кончиками ворсинок зрелых энтероцитов и постоянно высвобождается из эпителия кишечника в собственную пластинку. Далее фермент связывается с базолатеральной мембраной, где и происходит взаимодействие с гистамином (рис. 1), а остаток транспортируется в кровоток и связывается с эндотелиальными клетками [9].

Функция DAO в организме человека — участие в деградации биогенных аминов, в основном, гистамина, что, в свою очередь, препятствует развитию аллергии и других клинических проявлений.

Содержание DAO было обнаружено в тимусе, клетках тонкого кишечника и плаценте [10].

Непереносимость гистамина бывает первичная и вторичная [11]. Первичная непереносимость гистамина связана с мутациями в гене, кодирующем DAO. Было обнаружено более 50 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Некоторые из этих полиморфизмов могут приводить к производству белка с измененной активностью и вызывать симптомы непереносимости гистамина [12, 13]. В частности, SNP rs10156191, rs1049742, rs2268999 и особенно rs1049793 имеют значение для снижения функции фермента DAO у людей европейского происхождения [1]. Также сообщалось о SNP в промоторной области (стартовая площадка для начала транскрипции), который снижает экспрессию гена DAO (rs2052129) [13]. Среди африканского населения ген rs35070995 и у жителей Азии ген rs45558339 являются причиной дефицита DAO. Перечисленные вариации генов обычно изменяют функциональную способность фермента. Последствием этого является кинетическая трансформация фермента,

которая, в свою очередь, замедляет деградацию гистамина [12].

Параллельно были обнаружены три SNP, которые связаны с увеличением активности фермента DAO (rs2071514, rs1049748 и rs2071517) [1].

Вторичная непереносимость гистамина в большинстве случаев вызвана сопутствующими заболеваниями ЖКТ, приёмом лекарственных средств, ингибирующих DAO, а также употреблением продуктов с высоким содержанием гистамина [14].

Сопутствующие заболевания ЖКТ

Ряд воспалительных заболеваний кишечника, которые влияют на целостность слизистой оболочки, могут вызывать нарушение активности DAO, причем степень этого нарушения связана с тяжестью повреждения слизистой оболочки [7]. В этом контексте активность DAO предлагается как индикатор сохранности слизистой оболочки кишечника. Исследование, проведенное Moriуama и соавт. [15], показало, что активность этого фермента может служить полезным прогностическим фактором поражения слизистой оболочки кишечника у пациентов, проходящих химиотерапию. Они обнаружили, что

снижение активности DAO в плазме было связано с тяжестью повреждения слизистой оболочки, определяемой при микроскопическом исследовании. В их исследовании у крыс с диареей и тяжелым повреждением слизистой оболочки уровни активности DAO в плазме крови были более заметно снижены на 5-й день, чем у крыс с менее тяжелыми симптомами и повреждениями. Таким образом, активность DAO в плазме крови является потенциальным объективным показателем тяжести диареи и повреждения слизистой оболочки в острой фазе противоракового лечения [16].

Болезнь Крона и язвенный колит

В случае болезни Крона, активность DAO отражает вовлеченность кишечника в развитие заболевания и рассматривается как маркер для оценки тяжести заболевания. Было обнаружено, что содержание гистамина значительно повышено в пораженной слизистой оболочке при болезни Крона и язвенном колите [17]. В 1990 году Schmidt и соавт. в исследовании брали участки кишечника, вовлеченные и не вовлеченные в заболевание, для того, чтобы проанализировать их на предмет активности DAO.

Было обнаружено, что активность DAO значительно снижена (примерно на 50%) в пораженных областях по сравнению со здоровой стенкой. Исходя из полученных данных, был сделан вывод, что оценка активности DAO в биопсийном материале может привести к улучшению командной работы врачей с пациентом [18]. Кроме того, был сделан вывод, что гистамин способствует реакциям слизистой оболочки в кишечнике и отражает степень воспаления толстой кишки [19].

Расстройства, подобные синдрому раздраженного кишечника (СРК)

Наиболее часто регистрируемыми состояниями являются СРК, функциональная диспепсия и синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР). Все они проявляются различными функциональными, неспецифическими, неаллергическими симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, преимущественно болью в животе, вздутием живота и диареей [20]. Об этих симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта, включая их множественные комбинации, также сообщают пациенты с непереносимостью гистамина [6].

Предполагается, что различные патогенетические механизмы могут быть ответственны за СРК. Однако 80% пациентов с СРК определили пищу, содержащую гистамин, как возможный триггер возникновения их симптомов [21]. Триггеры этих симптомов-комплексов до конца не изучены, и непереносимость гистамина с множеством симптомов может сыграть определенную роль.

В поисках этиологических факторов недавно был описан пищевой никель (Ni) как возможная причина развития симптомов, подобных СРК [22]. Избыточное количество никеля и соединений никеля может вызывать повреждение или апоптоз эпителиальных клеток кишечника и связанных с ним иммунных клеток, повреждать структуру и функцию кишечного барьера [23]. Некоторые продукты, описанные как содержащие Ni, включая помидоры, какао, грибы, моллюски, орехи, консервированные продукты, цельнозерновая мука, кукуруза, лук и чеснок содержат гистамин и, следовательно, плохо перевариваются пациентами с непереносимостью гистамина. В связи с корреляцией симптомов при данных заболеваниях, измерение уровня активности DAO в сыворотке крови у определенных пациентов может помочь прояснить связь между ними [22].

Пищевая непереносимость/нарушения всасывания

Непереносимость углеводов в основном вызвана недостаточностью лактазы и мальабсорбцией фруктозы. При нарушении метаболизма лактоза и фруктоза попадают в толстый кишечник, где они являются бактериальным субстратом. Это приводит к ферментации с выделением водорода.

- Непереносимость лактозы заключается в неспособности переваривать дисахарид лактозу, который в основном содержится в молоке и молочных продуктах. Мальабсорбция лактозы обусловлена дефицитом фермента лактазы, которая гидролизует лактозу до двух моносахаридов, а именно глюкозы

и галактозы [24]. Если потребление лактозы сопровождается симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, то это называется лактазной недостаточностью. Клиническая диагностика в основном проводится с помощью водородного дыхательного теста. Во время проведения водородного дыхательного теста у пациентов с непереносимостью лактозы и значениями DAO в сыворотке крови < 10 ЕД/мл, наблюдались более высокие уровни H₂ в конце выдоха. Кроме того, эти 82 пациента сообщали о большем количестве симптомов во время дыхательного теста по сравнению с пациентами с непереносимостью лактозы со значениями DAO > 10 ЕД/мл. В данном исследовании сделан вывод о том, что непереносимость гистамина необходимо учитывать как сопутствующее заболевание у пациентов с непереносимостью лактозы [25].

- Растущее количество потребляемой фруктозы приводит к увеличению числа жалоб, вызванных

нарушением ее всасывания. При этой мальабсорбции моносахарид фруктоза неадекватно всасывается эпителиальными переносчиками глюкозы, GLUT-5 и GLUT-2, в слизистой оболочке кишечника [24]. Мальабсорбция фруктозы описана в нескольких исследованиях и подробных обзорах [26]. Таким образом, клинический диагноз мальабсорбции фруктозы также проводится с помощью водородного дыхательного теста. Обычно дыхательный тест для диагностики мальабсорбции фруктозы проводится с напитком, содержащим 25 г фруктозы. Существует дозозависимая и ограниченная способность к усвоению 50 г фруктозы, описанная у 80% здоровых людей. В данном исследовании была описана распространенность значений DAO в сыворотке крови < 10 ЕД/мл у 55% пациентов [24]. Это свидетельствует о наличии у них непереносимости гистамина, сочетающейся с непереносимостью лактозы и фруктозы.

Целиакия

Интересно отметить, что у большого числа пациентов с рефрактерной целиакией была обнаружена непереносимость гистамина [27]. Также было выявлено, что некоторые продукты, содержащие

глютен, такие как хлеб, лапша, овсянка и алкоголь, содержат и высокий уровень гистамина, что означает возможное совместное присутствие целиакии и чувствительности к гистамину [28].

Helicobacter pylori (H.p.)

Давно известно, что H.p. вызывает изменение среды желудка и тем самым влияет на всасывание определенных питательных веществ. Некоторые исследования подтверждают связь гастрита, вызванного H.p. с патогенезом диспептических симптомов [44]. У пациентов с функциональными, неспецифическими, неаллергическими симптомами со стороны

желудочно-кишечного тракта необходимо рассмотреть возможность заражения H.p. и назначить эрадикацию [29]. Оценивать заражение H.p. необходимо, потому что основными стимуляторами секреции желудочного сока являются гастрин и гистамин, которые совместно с H.p. изменяют его количество и состав.

Эозинофильный гастроэнтерит (ЭГЭ)

ЭГЭ — это расстройство пищеварения, которое характеризуется эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Механизмы, лежащие в основе этого заболевания, до сих пор неизвестны. Однако рекрутинг и активация эозинофилов и тучных клеток взаимосвязаны. Тучные клетки индуцируют образование эозинофилов в слизистой оболочке, а эозинофилы, в свою очередь, могут активировать тучные клетки. Считается, что это ось «эозинофилы–тучные клетки», участвующая в функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, связанных с повышенной чувствительностью внутренних органов и нарушением моторики. Хотя при ЭГЭ кортикостероиды кажутся основой эффективной терапии, альтернативные схемы лечения включают

стабилизаторы тучных клеток и антигистаминные препараты. Симптомы при этой патологии — боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, экзема и ринит напоминают основные жалобы при непереносимости гистамина [30].

Самостоятельной формой представляется эозинофильный эзофагит как хроническое иммунное заболевание, характеризующееся плотным эозинофильным инфильтратом в слизистой оболочке пищевода. Основными жалобами являются застой пищи и симптомы, похожие на рефлюкс. Патофизиология этого локализованного воспаления также неизвестна, но было высказано предположение, что в нем участвуют несколько цитокинов и, помимо других, пролиферация эозинофилов и высвобождающих гистамин тучных клеток [31].

Лекарственные средства, влияющие на активность DAO

Дефицит фермента DAO может быть временным и обратимым состоянием. Такая ситуация может происходить благодаря ингибированию за счёт влияния различных лекарственных средств (таб. 1).

Доступность медикаментов для населения в большинстве случаев имеет отрицательную сторону.

Невозможно учесть все потенциальные последствия применяемых тех или иных препаратов. Согласно статистическим данным примерно 20% населения Европы регулярно принимают такие лекарственные средства, которые ингибируют DAO. Данное положение свидетельствует о росте числа людей, склонных

к воздействию побочных эффектов гистамина, поступившего в организм через продукты питания [32]. Широко известные препараты клавулановая кислота и β-лактамный антибиотик показали ингибирующий эффект DAO. Стоит иметь в виду, что последний часто назначается в терапевтической практике вместе с амоксициллином [2]. Значительное подавление ферментативной активности также наблюдалось при использовании антигипертензивного препарата верапамила. В большинстве случаев структурное сходство указанных препаратов с гистамином

могло бы объяснить их способность взаимодействовать с активным центром DAO и снижать его ферментативную активность [1]. Дефицит меди, витамина С и пиридоксина могут быть возможными причинами снижения активности DAO [33]. Некоторые из этих медикаментов, такие как ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты, доступны без рецепта. Однако они могут вызвать нежелательные реакции в желудочно-кишечном тракте, включая увеличенный риск гастроинтестинальных кровотечений [8].

Патогенез развития заболевания

DAO — один из ферментов, отвечающих за расщепление гистамина в организме. Его функция в организме человека — это участие во всех фазах воспалительного процесса, ответственность при осуществлении механизмов аллергической реакции, а также участие в ишемии [10]. Необходимо упомянуть про участие в процессах пищеварения — он постоянно синтезируется в слизистой оболочке тонкой кишки и выполняет роль барьера, препятствуя поступлению различных экзогенных аминов. В энтероцитах имеется специальная структура — базолатеральная мембрана — тут и происходит накопление DAO. Можно выделить две причины синдрома непереносимости гистамина: во-первых, происходит аккумуляирование гистамина из пищи, а во-вторых, его поступление в системный кровоток по причине замедления работы фермента [34]. В просвете кишечника уровень гистамина может увеличиваться не только при пероральном приеме, но также в результате декарбоксилирования гистидина из гемоглобина при желудочно-кишечных кровотечениях, кишечной непроходимости и септических состояниях. Однако вопрос о повышенном уровне гистамина при сепсисе все еще вызывает дискуссии. Генетическое разнообразие в определённых специфических генах (АОС1 на 7-й хромосоме) может определять функциональную активность, а также уровень DAO в плазме крови [12]. Ген DAO, расположенный на 7q35, имеет размер около 10 кб. В период

беременности уровень DAO возрастает примерно в 150 раз. Исследования показали повышенные уровни DAO в сыворотке и плазме крови у беременных [35], при этом выяснилось, что сама плацента является источником этого фермента. Это объясняет, почему у беременных женщин, страдающих непереносимостью гистамина, наблюдается снижение или полное исчезновение симптомов гистаминоза. Другим путем деградации гистамина является его обработка с помощью фермента HNMT — гистамин-N-метилтрансферазы. Этот цитозольный фермент отвечает за регулирование внутриклеточного уровня гистамина. Инактивация внутриклеточного гистамина осуществляется путем метилирования имидазольного кольца. Затем этот метаболит окисляется [2]. Несмотря на то, что он также присутствует в желудочно-кишечном тракте, его роль в деградации экзогенного гистамина или гистамина, производимого кишечной микрофлорой, представляется маловероятной [1] (рис. 2). Перечисленные причины объясняют как фракции экзогенного, а также эндогенного гистамина принимают участие в многочисленных клинических реакциях. Существуют 4 типа рецепторов (подтипы H1-H4), с каждым из которых связывается гистамин. Избыточное накопление гистамина в каждом отделе расположения этих рецепторов может привести к нарушению тех специфических реакций, за которые и отвечают данные рецепторы (рис. 3).

Таблица 1
Лекарственные средства с возможным воздействием на метаболизм и распределение гистамина в организме [2, 32]

Table 1
Medicaments with possible effects on the metabolism and distribution of histamine in the body [2, 32]

Группа	Представители
Препараты, влияющие на метаболизм гистамина	
Противоинфекционные средства	Цефуроксим, изониазид, клавулановая кислота, доксициклин, неомицин В
Антиаритмические средства	Пропафенон, Верапамил
Антигипертензивные средства	Клофелин, Дигидралазин, Алпренолол
Антидепрессанты	Амитриптилин, ингибиторы моноаминоксидазы 1
Витамины	Аскорбиновая кислота, тиамин
Муколитические препараты	Ацетилцистеин, амброксол
Нейролептик	Галоперидол
Анальгетические препараты	Ацетилсалициловая кислота, метамизол, НПВС
Противорвотное средство	Метоклопрамид
Мочегонные средства	Амилорид, фуросемид
Снижают активность DAO	
Блокаторы H1/H2-рецепторов	Циметидин, прометазин
Другие вещества, влияющие на метаболизм гистамина	
Рентгенконтрастные вещества, содержащие йод	

Клинические проявления

Клинические проявления непереносимости гистамина характеризуются разнообразием и неспецифичностью из-за обширного распространения гистаминовых рецепторов в организме. Самыми частыми и выраженными симптомами являются желудочно-кишечные расстройства, такие как вздутие живота (92% случаев), чувство сытости после еды, диарея, боли в животе и запор (55–73% случаев). Кроме того, почти все пациенты жалуются на тошноту. Респираторные и дерматологические симптомы также встречаются довольно часто. Важными являются и симптомы со стороны нервной (головокружение и головная боль) и сердечно-сосудистой систем (головокружение, головные боли и учащенное сердцебиение). Однако проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как низкое кровяное давление и учащенное сердцебиение, встречаются

реже [36]. Типичные признаки непереносимости гистамина включают кожные проявления, такие как покраснение лица (эритема), зуд и крапивница на теле. Для женщин с непереносимостью гистамина дисменорея может быть единственным клиническим симптомом.

О взаимосвязи трех или более желудочно-кишечных симптомов с поражением других органов сообщалось в 97% случаев, при этом у одного пациента наблюдалось в среднем 11 проявлений [37]. Симптомы обычно появляются через некоторое время (от нескольких минут до 4 часов) после употребления продукта, содержащего гистамин, и включают потоотделение, жжение во рту и горле, крапивницу, зуд, артериальную гипотензию, тахикардию, головную боль и головокружение, тошноту, рвоту, диарею и бронхиальную обструкцию (рис. 4)

Диагностика

Для диагностики непереносимости гистамина и других нарушений мальабсорбции были предложены различные диагностические стратегии и тесты. В отличие от некоторых других заболеваний, например, целиакии, не существует широко принятого лабораторного анализа для диагностики гистаминоза [1, 34]. Вопреки значительному прогрессу в понимании непереносимости гистамина, до сих пор не удалось достичь консенсуса относительно диагностического подхода. Неспецифичность клинических проявлений часто приводит пациентов к обращению за консультацией к различным

специалистам в поисках объяснения и лечения своих разнообразных симптомов [38].

Нынешний диагностический алгоритм включает комбинацию критериев, которые включают появление типичных клинических симптомов и исключение других соответствующих заболеваний [34]. Подозрение на непереносимость гистамина может возникнуть на основе вышеупомянутых клинических проявлений. Также важно учитывать, связаны ли клинические проявления с употреблением продуктов, богатых гистамином, или применением препаратов, которые подавляют активность DAO.

Активность фермента DAO в сыворотке крови

Активность фермента DAO в сыворотке крови является наиболее изученным, но все еще противоречивым методом лабораторной диагностики. Пороговое значение активности фермента DAO в сыворотке крови, которое считается свидетельством непереносимости гистамина, предложено на уровне 10 Ед/мл [30]. Однако активность DAO может значительно варьировать у одного и того же человека. Именно поэтому в некоторых случаях низкая активность DAO может быть обнаружена без наличия клинических симптомов, а в других случаях нормальная активность DAO может быть присутствовать при наличии симптомов непереносимости. Некоторые исследователи указывают на потенциал этого диагностического подхода

в поиске причин симптомов у пациентов с подозрением на гистаминоз [1, 39]. Одно исследование, проведенное Boehm и коллегами в 2017 году, продемонстрировало, что ИФА (иммуноферментный анализ) может достоверно и точно измерять активность фермента DAO у человека в различных биологических жидкостях, и подчеркнуло потенциал фермента DAO как биомаркера при различных заболеваниях [35]. Тем не менее, у некоторых пациентов не удалось подтвердить связь между активностью фермента DAO в сыворотке крови и симптомами непереносимости гистамина. Это может быть объяснено естественными колебаниями активности фермента DAO у отдельных людей в течение дня или месяца [38].

Активность DAO в слизистой оболочке кишечника

Активность фермента DAO в слизистой оболочке кишечника является потенциальным надежным методом диагностики. Для этого требуется проведение биопсии ткани толстой кишки во время колоноскопии. Несколько исследований были посвящены этому диагностическому подходу

и показали сниженную катаболическую активность фермента DAO у пациентов с крапивницей и пищевой аллергией, сопровождающейся повышением уровня гистамина. Однако важность и точность этого метода требуют более подробного изучения.

Внутрикожный тест на аллергию

Внутрикожный тест на аллергию был предложен Kofler и соавт. для диагностики непереносимости гистамина. В ходе теста используется 0,9% физиологический раствор в качестве отрицательного контроля, а на неповрежденную кожу наносится 1% раствор гистамина, после чего производится прокол ланцетом. Рост волдыря более 3 мм через 50 минут считается положительным результатом. Чувствительность теста составляет 79%, а специфичность — 81,3% [27]. Этот тест может быть использован в качестве дополнительного диагностического метода для гистаминоза. Пациенты с симптомами непереносимости гистамина наблюдались с отсроченной ремиссией волдыря после введения гистамина под кожу, что указывает на сниженную способность деградации гистамина. Такие же результаты были получены

в исследовании, проведенном Wagner et al., которые также обнаружили корреляцию между задержкой исчезновения волдырей и сниженной активностью фермента DAO в плазме крови. Однако этот тест имеет ограничения, поскольку он не отражает деградацию гистамина в тонком кишечнике и может быть трудно использовать для дифференциальной диагностики гистаминоза от других аллергических расстройств [40].

Однако данный тест может быть бесполезным, если у пациента имеется приобретенный дефицит фермента DAO, связанный с наличием кишечного заболевания. В таких случаях рекомендуется использовать пероральный тест на определение содержания гистамина и исследование метаболитов гистамина в моче.

Определение гистамина и его метаболита в моче

В 2017 году был предложен новый диагностический подход, который основан на определении уровня гистамина и его метаболита 1-метилгистамина в моче с использованием сверхвысокопроизводительной жидкостной хроматографии и флуориметрии [4]. Этот неинвазивный тест предлагает более удобную альтернативу по сравнению с определением активности фермента DAO, поскольку он требует меньше времени, образцов и специализированного оборудования. В будущем добавление определения гистамина и его метаболитов в моче к диагностическим процедурам, проводимым перед выделением гистамина из пищи, может стать оптимальным подходом.

Предполагается, что у людей с непереносимостью гистамина профиль выделения гистамина и его метаболитов с мочой может отличаться от нормальных людей [2]. Однако необходимо дополнительное подтверждение потенциальной диагностической полезности этого подхода для пациентов с непереносимостью гистамина, а также расширение профиля экскреции другими метаболитами гистамина для получения более точной информации о возможных изменениях, вызванных непереносимостью гистамина. Эти исследования помогут определить, насколько эффективен и надежен этот метод в диагностике непереносимости гистамина и расширить наше понимание изменений в метаболизме гистамина у пациентов с этим состоянием.

Уровень гистамина в плазме

Определение уровня гистамина в плазме крови может быть использовано как один из аспектов диагностики непереносимости гистамина. Существующие методы обнаружения гистамина включают колориметрию, флуоресценцию, ИФА и хроматографию, но они обладают высокой стоимостью и неудобством.

Тест-провокация гистамином является диагностическим методом, который также позволяет определить индивидуальную пороговую дозу гистамина, способную вызвать симптомы у человека.

Интересно отметить, что при пероральном приеме «чистого» гистамина в дозах, эквивалентных тем, которые содержатся в продуктах, вызывающих симптомы непереносимости гистамина, не удается точно воспроизвести симптомы той же степени тяжести. Влияние алкоголя и других биогенных аминов, таких как путресцин, кадаверин и тирамин, присутствующих в пищевых продуктах, может усиливать реакцию. Однако основным недостатком этого теста является необходимость практически непрерывного наблюдения со стороны специалиста в течение длительного времени.

В некоторых исследованиях было установлено, что пороговая доза гистамина для провокационного теста составляет 75 мг [36]. Считается, что

это безопасная и обычная диетическая доза для здорового человека. Проведение этого теста приводит к случайному набору клинических симптомов, которые могут проявляться по-разному у разных пациентов или вообще не проявляться. Иногда у здоровых людей могут возникать симптомы непереносимости гистамина. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании 75 мг гистамина вызвали симптомы (тахикардию, чихание, зуд в носу, ринорею) у 5 из 10 здоровых пациентов [2].

Из-за вышеуказанных причин пероральный тест на определение содержания гистамина не рекомендуется для диагностики гистаминоза из-за высокого риска и низкой диагностической ценности. Кроме того, до сих пор не разработан универсальный протокол для проведения данного теста [1].

Наоборот, в другом исследовании четырнадцати пациентам с подозрением на непереносимость гистамина было перорально введено 75 мг гистамина или плацебо. Уровни гистамина в плазме крови измерялись каждые 10 минут и результаты сравнивались с группой из четырех здоровых людей. В этой работе не было обнаружено значимых различий в уровнях гистамина в плазме крови между экспериментальной группой и группой плацебо.

Было также отмечено, что после приема плацебо у 33% пациентов наблюдался повышенный уровень гистамина в плазме, в то время как примерно у 50% проявлялись симптомы непереносимости гистамина. Исходя из этих данных, можно сделать

вывод, что диагностика по уровню гистамина в плазме крови не является точным и специфичным методом. Рекомендуется использовать его в сочетании с другими диагностическими подходами для достижения более надежных результатов.

Оценка однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена AOC1

Для оценки наличия генетического дефицита фермента DAO была предложена возможность проведения неинвазивного генетического анализа, который может идентифицировать однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена AOC1. SNP rs10156191, rs1049742, rs2268999 и особенно rs1049793 имеют значение для снижения функции фермента DAO у людей европейского происхождения [1]. Также сообщалось о SNP в промоторной области, которые снижают экспрессию гена DAO (rs2052129) [18]. Среди африканского населения ген rs35070995 и у жителей Азии ген rs45558339 являются причиной дефицита DAO. Перечисленные вариации генов обычно изменяют функциональную способность фермента. Последствием этого является кинетическая трансформация фермента, которая, в свою очередь, замедляет деградацию гистамина [12]. Параллельно были обнаружены три SNP, которые связаны с увеличением активности фермента DAO (rs2071514, rs1049748 и rs2071517) [1]. Однако для определения диагностического потенциала этого теста требуются дальнейшие научные исследования.

В связи с отсутствием согласованного диагностического подхода и клинически подтвержденных схем предлагается нижеследующий алгоритм для диагностики непереносимости гистамина. (таб.2)

Также важно учитывать, принимает ли пациент какие-либо лекарства, которые могут потенциально снижать активность фермента DAO. Если не обнаружено таких факторов, то появление двух или более типичных симптомов непереносимости гистамина, а также их улучшение или исчезновение на фоне диеты с низким содержанием гистамина, подтверждают диагноз непереносимости гистамина [41]. Важно вести тщательный 24-часовой учет всех потребляемых продуктов и наблюдать за клиническими проявлениями при соблюдении диеты. Это необходимо для установления точной связи между употреблением пищи и появлением симптомов, если такая связь имеется. Длительность диеты с низким содержанием гистамина для подтверждения диагноза вводится на период от 4 до 8 недель [1].

Лечение

Среди терапевтических подходов золотым стандартом является диета с низким содержанием гистамина. Наряду с диетическими мерами, добавки DAO, способствующие расщеплению поступающего в организм гистамина, рекомендуются в качестве вспомогательного лечения лицам с кишечным дефицитом

DAO [1]. В острых и клинически более тяжелых случаях или в случаях, когда поступивший в организм гистамин не может быть полностью выведен при соблюдении диеты с низким содержанием гистамина, могут быть использованы антигистаминные препараты (предпочтительно кратковременное применение).

Диета с низким содержанием гистамина

Не существует общепринятых диетических рекомендаций. Существует некоторое расхождение

в исследованиях относительно типов продуктов, которые рекомендуется избегать во время диеты.

Таблица 2
Алгоритм диагностики непереносимости гистамина

Table 2
Diagnostic algorithm for histamine intolerance

Анамнез	
Наличие 2 и более симптомов непереносимости гистамина	
Проявление симптомов менее чем через 4 часа после приема пищи	
Необходимо исключение сопутствующих заболеваний	
Диагностическая терапия (4–8 недель)	
Улучшение симптомов после отмены лекарственных средств, которые влияют на метаболизм и распределение гистамина	
Улучшение симптомов после приема антигистаминных препаратов (кратковременное применение)	
Улучшение симптомов после диеты с низким содержанием гистамина	
Улучшение симптомов после приема добавок DAO	
Дополнительные тесты	
Оценка однонуклеотидного полиморфизма (SNPs) гена DAO/HNMT	
Определение концентрации и активности DAO в плазме крови или при биопсии кишечника	
Гистамин 50 (тест)	
Определение содержания гистамина и его метаболитов в моче и кале	
Определение содержания гистамина в крови	
Пероральный тест (провокация гистамином)	

Однако рекомендуется избегать потребления твердых и полутвердых сыров, жирной рыбы и моллюсков в любом виде, а также сырых ферментированных мясных продуктов, маринованных овощей, ферментированных соевых продуктов, алкоголя, куриных яиц, шоколада и грибов. Принцип диеты с низким содержанием гистамина заключается в выборе продуктов, которые обычно содержат низкий уровень гистамина и других биогенных аминов. Мясо и рыбу следует употреблять только свежими. Также следует избегать овощей и фруктов, которые стимулируют

выработку эндогенного гистамина, таких как шпинат, помидоры, цитрусовые, клубника, баклажаны, авокадо, папайя, бананы, киви, ананасы и сливы.

Пациенту следует знать, что после определенного периода времени некоторые исключенные продукты могут быть постепенно введены обратно в рацион.

Соблюдение диеты с низким содержанием гистамина приводит к улучшению желудочно-кишечных, кожных и неврологических симптомов, а в некоторых случаях может наблюдаться повышение уровня активности фермента DAO в сыворотке крови.

Экзогенное снабжение DAO

Было установлено, что добавление фермента DAO улучшает качество жизни пациентов с непереносимостью гистамина. Фермент DAO был предложен для нормализации состояния и жизни пациентов. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) разрешило использование экстракта свиных почек, содержащего 0,3 мг фермента DAO, в качестве нового продукта питания [2]. Согласно EFSA, максимальная суточная доза фермента DAO, который поступает в организм извне, составляет 0,9 мг. Лекарственная форма фермента должна быть желудочно-резистентной, чтобы доставить его неповрежденным в тонкий кишечник, где предполагается его воздействие. Исследования продемонстрировали, что экзогенные добавки фермента DAO уменьшают симптомы в клинической практике.

Кроме того, существуют и другие потенциальные источники фермента DAO, которые не обязательно должны быть животного происхождения. В 2020 году Comas-Basté и соавт. [1] провел исследование для определения способности растений из семейства бобовых расщеплять гистамин. Целью исследования было выявить растения с ферментативной активностью DAO (*in vitro*) и рассмотреть их потенциал как активных компонентов ферментативных добавок. Лиофилизация ростков позволила сохранить их ферментативную активность неизменной в течение 12 месяцев. Результаты исследования показали, что в будущем некоторые съедобные бобовые растения могут быть использованы для производства добавок, содержащих фермент DAO, для лечения непереносимости гистамина [2].

Антигистаминные препараты

Лечение основано на эмпирическом опыте, поскольку отсутствуют рандомизированные клинические исследования, подтверждающие их эффективность в данном заболевании. Антагонисты H1- и H2-рецепторов могут быть использованы для облегчения симптомов после употребления пищи с высоким содержанием гистамина, однако они не предназначены для длительного лечения.

Большинство антигистаминных препаратов не влияют на активность фермента DAO, хотя некоторые сообщения свидетельствуют о возможности

циметидина и дигидралазина подавлять его активность, а димедролу, наоборот, повышать активность [2]. Выбор терапевтической дозы и типа антигистаминных препаратов (H1/H2) определяется врачом на основе симптомов (желудочно-кишечный тракт, нервная система, кожа), при этом рекомендуется отдавать предпочтение препаратам второго или третьего поколения. Блокаторы H2-рецепторов могут быть использованы пациентами с симптомами, связанными с желудочно-кишечным трактом.

Дополнительные стратегии в управлении рисками

В управлении рисками непереносимости гистамина рассматриваются дополнительные стратегии. Некоторые авторы предлагают включение кофакторов фермента DAO в качестве дополнительной терапии. Витамин C, медь и витамин B₆ рассматриваются как возможные добавки, которые могут помочь корректировать непереносимость

гистамина [42, 43]. Установлено, что суточная доза витамина C в диапазоне 300–500 мг способствует деградации гистамина и ингибирует дегрануляцию тучных клеток. Еще одной стратегией является добавление пробиотиков, которые могут изменить микробиом и снизить выработку микробного фермента L-гистидиндекарбоксилазы.

Литература | References

1. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1181. doi: 10.3390/biom10081181
2. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021;13(7):2228. doi: 10.3390/nu13072228
3. Jarisch R. *Histamine Intolerance*. Springer; Berlin, Germany: 2014. Histamine intolerance in women; pp. 109–115.
4. Comas-Basté O., Latorre-Moratalla M. L., Bernacchia R., Veciana-Nogués M. T., Vidal-Carou M. C. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;145:379–385. doi: 10.1016/j.jpba.2017.06.029.

5. Miyoshi J, Miyamoto H, Goji T, et al. Serum diamine oxidase activity as a predictor of gastrointestinal toxicity and malnutrition due to anticancer drugs. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(11):1582–1590. doi: 10.1111/jgh.13004.
6. Schwelberger H. G., Feurle J., Ahrens F. Characterization of diamine oxidase from human seminal plasma. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(6):983–986. doi: 10.1007/s00702-013-0983-3.
7. Enko D., Meinitzer A., Mangge H. et al. Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:4893501. doi: 10.1155/2016/4893501.
8. Blanca-Lopez N., Soriano V., Garcia-Martin E., Canto G., Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:217–233. doi: 10.2147/JAA.S164806.
9. Mikryukova N. V., Kalinina N. M. Role of diamine oxidase in the pathogenesis of chronic urticaria. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(1):181–186. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-ROD-2204.
Микрюкова Н. В., Калинина Н. М. Роль диаминоксидазы в патогенезе хронической крапивницы. *Медицинская иммунология*. 2022;24(1):181–186. doi: 10.15789/1563-0625-ROD-2204.
10. Afify S. M., Pali-Schöll I. Adverse reactions to food: the female dominance — A secondary publication and update. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):43. doi: 10.1186/s40413-017-0174-z.
11. Nazar W., Plata-Nazar K., Sznurkowska K., Szlagatys-Sidorkiewicz A. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5):1486. doi: 10.3390/nu13051486.
12. Kucher Aksana. Association of Polymorphic Variants of Key Histamine Metabolism Genes and Histamine Receptor Genes with Multifactorial Diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2019; 55:794–814. doi: 10.1134/S102279541907010X.
13. Kaur S., Ali A., Siahbalei Y., Ahmad U., Nargis F., Pandey A. K., Singh B. Association of Diamine oxidase (DAO) variants with the risk for migraine from North Indian population. *Meta Gene* 2019. doi: 10.1016/j.mgene.2019.1006.
14. Latorre-Moratalla M. L., Comas-Basté O., Bover-Cid S., Vidal-Carou M. C. Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food Chem Toxicol*. 2017;99:78–85. doi: 10.1016/j.fct.2016.11.011
15. Moriyama K., Kouchi Y., Morinaga H. et al. Diamine oxidase, a plasma biomarker in rats to GI tract toxicity of oral fluorouracil anti-cancer drugs. *Toxicology*. 2006;217(2–3):233–239. doi: 10.1016/j.tox.2005.09.017.
16. Fukudome I., Kobayashi M., Dabanaka K. et al. Diamine oxidase as a marker of intestinal mucosal injury and the effect of soluble dietary fiber on gastrointestinal tract toxicity after intravenous 5-fluorouracil treatment in rats. *Med Mol Morphol*. 2014;47(2):100–107. doi: 10.1007/s00795-013-0055-7.
17. Schnedl W. J., Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021;13(4):1262. doi: 10.3390/nu13041262.
18. Schmidt W. U., Sattler J., Hesterberg R. 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: 10.1007/BF01969057.
19. Thompson J. S., Burnett D. A., Markin R. S., Vaughan W. P. Intestinal mucosa diamine oxidase activity reflects intestinal involvement in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol*. 1988; 83(7): 756–760.
20. Borghini R., Donato G., Alvaro D., Picarelli A. New insights in IBS-like disorders: Pandora's box has been opened; a review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(2):79–89.
21. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634–641. doi: 10.1038/ajg.2013.105.
22. Borghini R., Puzzono M., Rosato E. et al. Nickel-Related Intestinal Mucositis in IBS-Like Patients: Laser Doppler Perfusion Imaging and Oral Mucosa Patch Test in Use. *Biol Trace Elem Res*. 2016;173(1):55–61. doi: 10.1007/s12011-016-0650-2.
23. Huang L., He F., Wu B. Mechanism of effects of nickel or nickel compounds on intestinal mucosal barrier. *Chemosphere*. 2022;305:135429. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.135429.
24. Schnedl W. J., Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(17):2960–2967. doi: 10.1080/10408398.2020.1791049.
25. Enko D., Kriegshäuser G., Halwachs-Baumann G., Mangge H., Schnedl W. J. Serum diamine oxidase activity is associated with lactose malabsorption phenotypic variation. *Clin Biochem*. 2017;50(1–2):50–53. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.08.019.
26. Tuck C. J., Ross L. A., Gibson P. R., Barrett J. S., Muir J. G. Adding glucose to food and solutions to enhance fructose absorption is not effective in preventing fructose-induced functional gastrointestinal symptoms: randomised controlled trials in patients with fructose malabsorption. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(1):73–82. doi: 10.1111/jhn.12409.
27. Zhao Y., Zhang X., Jin H., Chen L., Ji J., Zhang Z. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Bio-molecules*. 2022;12(3):454. doi: 10.3390/biom12030454.
28. Schnedl W. J., Mangge H., Schenk M., Enko D. Non-responsive celiac disease may coincide with additional food intolerance/malabsorption, including histamine intolerance. *Med Hypotheses*. 2021;146:110404. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110404.
29. Tomita T., Oshima T., Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Oct 18;20(12):55. doi: 10.1007/s11894-018-0663-4.
30. Schnedl W. J., Schenk M., Lackner S., Enko D., Mangge H., Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(6):1779–1784. doi: 10.1007/s10068-019-00627-3.
31. D'Alessandro A., Esposito D., Pesce M., Cuomo R., De Palma G. D., Sarnelli G. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):150–158. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.150.
32. Valent P., Akin C., Bonadonna P. et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1125–1133.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.006.
33. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185–1196. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1185.
34. Tuck C. J., Biesiekierski J. R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1684. doi: 10.3390/nu11071684.
35. Boehm T., Pils S., Gludovacz E. et al. Quantification of human diamine oxidase. *Clin Biochem*. 2017;50(7–8):444–451. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.12.011.

36. Schink M., Konturek P.C., Tietz E. et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(4):10.26402/jpp.2018.4.09. doi: 10.26402/jpp.2018.4.09.
37. Kung H. F., Lee Y. C., Huang Y. L., Huang Y. R., Su Y. C., Tsai Y. H. Degradation of Histamine by *Lactobacillus plantarum* Isolated from Miso Products. *J Food Prot*. 2017;80(10):1682–1688. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-17-135.
38. Reese I., Ballmer-Weber B., Beyer K. et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int*. 2017;26(2):72–79. doi: 10.1007/s40629-017-0011-5.
39. Peralta T., Bastias C., Beltran-Ortiz C., Durán M., Ramos V., Antonieta G.M., Ferrer P. Histamine intolerance: clinical characterization and determination of serum diamine oxidase (dao) in a series of cases and controls. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-60226/v1.
40. Wagner A., Buczyłko K., Zielińska-Bliźniewska H., Wagner W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(5):538–543. doi: 10.5114/ada.2019.89504.
41. Shulpekova Y. O., Nechaev V. M., Popova I. R. et al. Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients*. 2021;13(9):3207. doi: 10.3390/nu13093207.
42. Kovacova-Hanuszkova E., Buday T., Gavliakova S., Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):498–506. doi: 10.1016/j.aller.2015.05.001.
43. Rosell-Camps A., Zibetti S., Pérez-Esteban G., Vila-Vidal M., Ferrés-Ramis L., García-Teresa-García E. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(4):201–206. doi: 10.4321/s1130-01082013000400004.
44. Lifshits G. I., Shrayner E. V., Kokh N. V., Voronina E. N., Khavkin A. I. Clinical significance of studying the genetic polymorphism of adhesion factors in *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(1):18–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-18-23.

Лифшиц Г. И., Шрайнер Е. В., Кох Н. В., Воронина Е. Н., Хавкин А. И. Клиническое значение изучения генетического полиморфизма факторов адгезии при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(1):18–23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-18-23.

К статье

Недостаточность диаминоксидазы и ее роль в патогенезе заболеваний (стр. 194–204)

To article

Diamine oxidase deficiency and its role in the pathogenesis of diseases (p. 194–204)

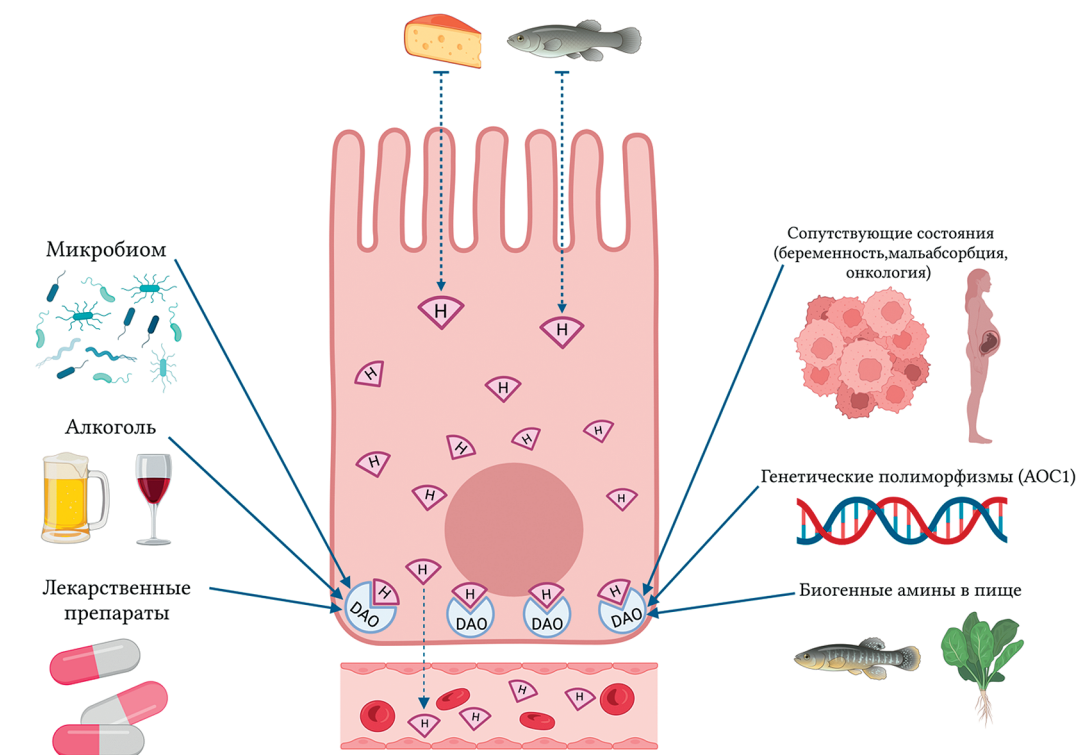


Рисунок 1. Причины пониженной активности фермента DAO у людей.
Обозначения: DAO — диаминоксидаза; H — гистамин

Figure 1. Causes of reduced DAO enzyme activity in humans.
Notes: DAO, diamine oxidase; H, histamine

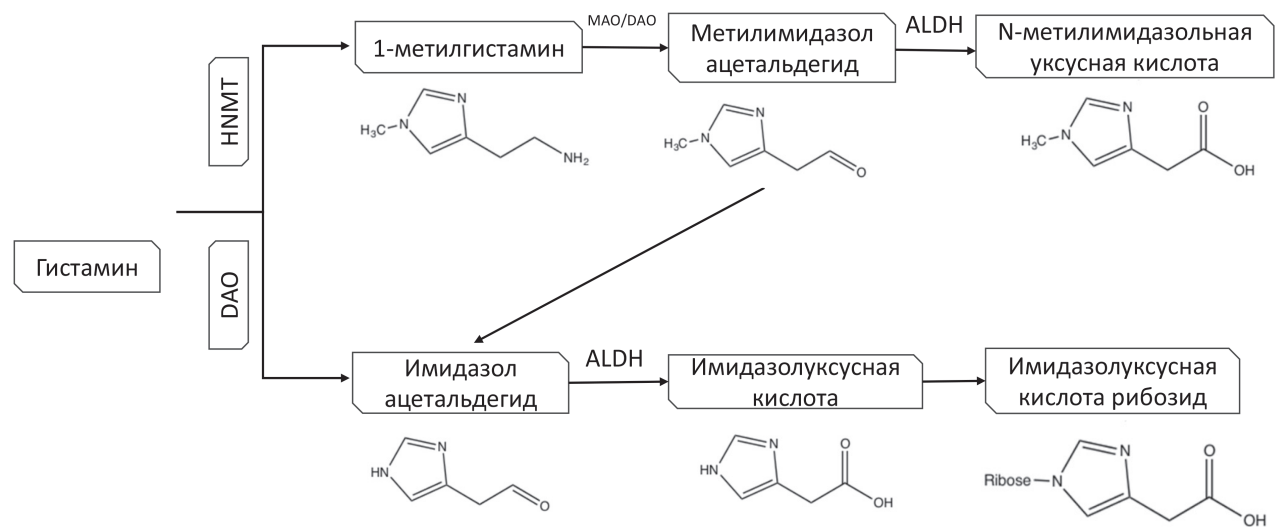


Рисунок 2. Пути деградации гистамина в организме человека.

Figure 2. Histamine degradation pathways in the human body.

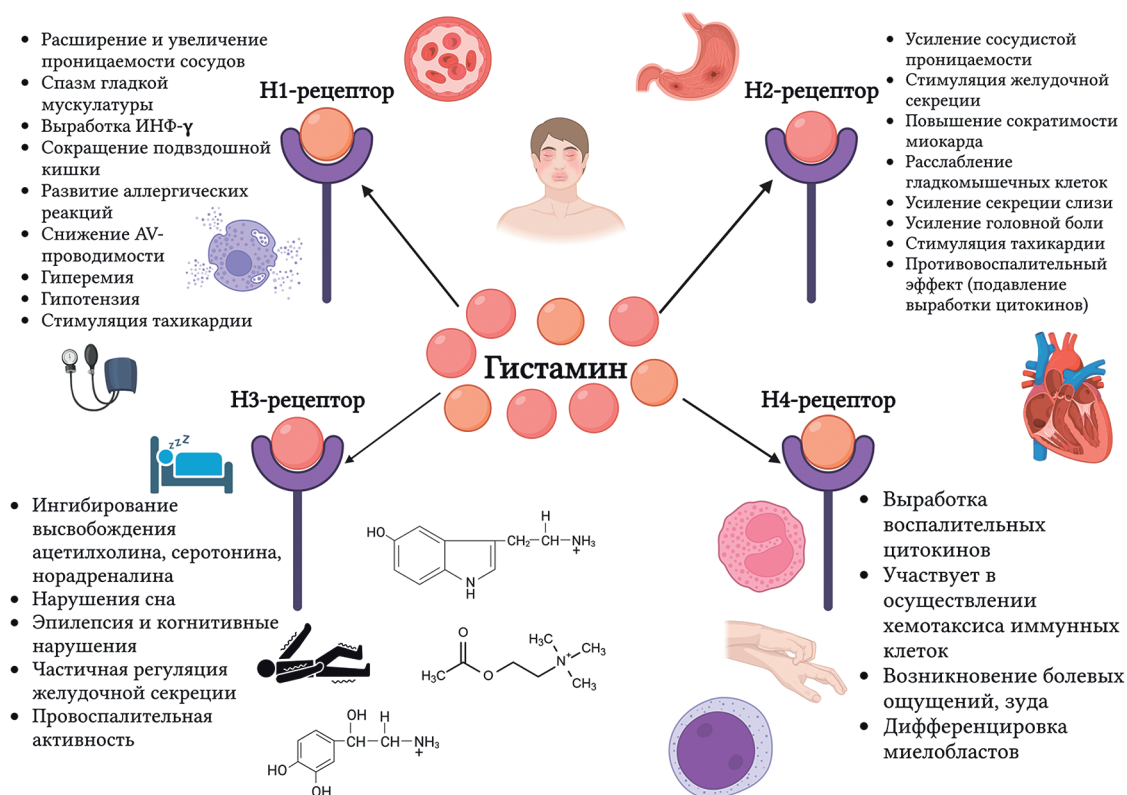


Рисунок 3. Рецепторы гистамина в организме человека.

Figure 3. Histamine receptors in the human body.

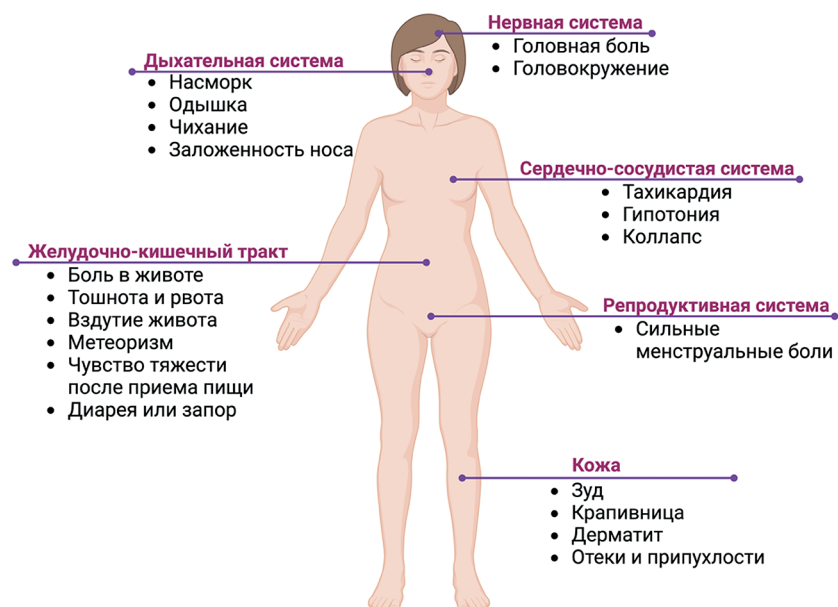


Рисунок 4. Клинические проявления непереносимости гистамина.

Figure 4. Clinical manifestations of histamine intolerance.