



Изучение клинических особенностей генетического полиморфизма фермента диаминоксидазы у детей младшего и подросткового возраста*

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

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», (ул. Пирогова, 1, Новосибирск, 630090, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ 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., Воронина Е.Н., Денисов М.Ю. Изучение клинических особенностей генетического полиморфизма фермента диаминоксидазы у детей младшего и подросткового возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 59–64 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-59-64

* Иллюстрации
2–4 – на цветной
вклейке в журнал
(стр. I–II).

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., факультет медицины и психологии, Институт медицины и медицинских технологий
Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней
Быстрова Валерия Игоревна, врач-ординатор, факультет медицины и психологии, Институт медицины и медицинских технологий
Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины; проф. кафедры внутренних болезней факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий
Воронина Елена Николаевна, к.б.н., н.с. Лаборатории фармакогенетики
Денисов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета медицины и психологии Института медицины и медицинских технологий

Резюме

Обоснование. Нарушенная активность диаминоксидазы (ДАО) – фермента, который участвует в деградации гистамина, приводит к его аккумуляции в кровеносной системе, обуславливая различные клинические проявления. В литературе патология иногда обозначается как «энтеральный гистаминоз».

Цель исследования. Изучить ассоциацию клинических проявлений генетических полиморфизмов rs10156191 и rs2052129 гена AOC1 у детей младшего и подросткового возраста.

Методы. Получен буккальный эпителий у 87 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет, из них девочек – 48, мальчиков – 39. Пациенты были разделены на 3 группы исходя из аллельных вариантов. Группу № 1 (24 человека) составляли пациенты с G/Grs2052129, rs10156191 C/C, группу № 2 (27 человек) – rs2052129 G/G, rs10156191 C/T, группу № 3 (36 человек) – rs2052129 G/T, rs10156191 C/C.

Метод определения полиморфизма ДАО – определение аллельных вариантов гена AOC rs10156191 и rs2052129 гена AOC1 стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе “Real-Time CFX96 Touch” в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН.

Анкетирование производилось на основании авторских опросников и основанных на данных литературы.

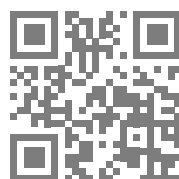
Результаты. Исследование показало, что при генотипе C/T полиморфизма rs10156191 достоверно чаще отмечается возникновение запоров ($p < 0,001$), а генотип G/T rs2052129 влияет на появление болей в животе ($p < 0,001$). При оценке клинического ответа на диету с низким содержанием гистамина – положительный эффект был обнаружен у 86% пациентов ($p < 0,001$). Взаимосвязь между полом и клиническими проявлениями гистаминоза выявлена не была.

Заключение. Генетическая предрасположенность у обследуемых пациентов реализовалась в виде таких клинических проявлений со стороны ЖКТ как запор и боль в животе.

Ключевые слова: гистамин, непереносимость гистамина, низкогистаминовая диета, диаминоксидаза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ISNZJI



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-59-64>

Study of clinical features of genetic polymorphism of the enzyme diamine oxidase in children and adolescents*

E.V. Shrayner^{1,2}, A.I. Khavkin^{3,4}, V.I. Bystrova^{1,2}, G.I. Lifshits^{1,2}, E.N. Voronina², M.Yu. Denisov¹

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

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

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

⁴ Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)

For citation: Shrayner E.V., Khavkin A.I., Bystrova V.I., Lifshits G.I., Voronina E.N., Denisov M.Yu. Study of clinical features of genetic polymorphism of the enzyme diamine oxidase in children and adolescents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 59–64. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-59-64

* Illustrations 2–4 to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–II).

Evgeniya V. Shrayner, PhD, Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; 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; ORCID: 0000–0001–7308–7280

Valeria I. Bystrova, resident physician, Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0000–0003–3522–5384

Galina I. Lifshits, MD, Head of the Laboratory of Personalized Medicine; Professor of the Department of Internal Medicine, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0000–0001–9048–7710

Elena N. Voronina, PhD, research fellow, Pharmacogenetics Laboratory; ORCID: 0000–0002–3405–6980

Mikhail Yu. Denisov, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine and Psychology, Institute of Medicine and Medical Technologies; ORCID: 0000–0003–1173–7553

Summary

Aim. To develop a non-invasive method for diagnosing reflux esophagitis in patients with comorbid pathology: HP associated chronic gastritis and atopic dermatitis.

Materials and methods. Two groups of children were examined: 60 had AtD and HP+CG and 30 had HP+CG without At D. Risk factors were selected on the basis of clinical, anamnestic, laboratory, and instrumental data, a decision tree was created as well.

Conclusion. The conducted research allowed us to develop a plausible non-invasive method for diagnosing reflux esophagitis in children with AtD and HP+CG. Every risk factor (female gender, complaints of bitterness in the mouth, heartburn, abdominal pain, increased fat mass according to impedanceometry and increased level of zonulin in feces) is estimated as 1 point; the sum of points 5 and more indicates the presence of reflux esophagitis with a probability of 94.1% (invention application № 2024139936 from 26.12.2024).

Keywords: atopic dermatitis, esophagitis, risk factors

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Обоснование

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).

Пищевая гиперчувствительность является одной из наиболее часто встречающихся нежелательных реакций на пищу. Хронические функциональные симптомы со стороны ЖКТ, такие как вздутие, спазмы, диарея встречаются у более чем 20% населения. При этом, непереносимость гистамина замечена у 1–3% населения [3]. В контексте

гистаминоза обычно учитываются гендерные различия, примерно 80% составляют женщины. Есть гипотеза, что содержание ДАО связано с менструальным циклом. В ходе исследований было выявлено, что пика активности ДАО достигает во время лютеиновой фазы по сравнению с фолликулярной [3].

ДАО представляет собой гомодимер с двумя изоформами, который катализирует окислительное дезаминирование первичной аминогруппы внеклеточного гистамина. Фермент является секреторным белком, хранящимся в везикулярных структурах плазматической мембраны [1, 4] и локализуется в эпителиальных клетках тонкого кишечника, плаценте, почках и тимусе [5, 6, 7]. В кишечнике активность ДАО прогрессивно возрастает от двенадцатиперстной кишки к подвздошной [8], связана с вершиной ворсинок зрелых энтероцитов и постоянно высвобождается из эпителия кишечника в собственную пластинку. Далее фермент связывается с базолатеральной мембраной, где и происходит взаимодействие с гистамином, а остаток транспортируется в кровоток и связывается с эндотелиальными клетками [9].

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

Ключевыми генами, ответственными за поддержание физиологического уровня гистамина, являются *HDC* (отвечает за синтез эндогенного гистамина), *AOC1*, *HNMT*, *MAOVi* и *ALDH7A1* (участвуют в процессах деградации гистамина и его метаболитов). В целом по данным “GeneOntology” в метаболических путях гистамина задействованы белки и ферменты, кодируемые более 200 генами.

Метаболизируется гистамин при помощи двух основных механизмов:

- путем окислительного дезаминирования диаминоксидазой (кодируется геном медь-содержащей аминоксидазы 1 – *AOC1*), локали-

зованным на хромосоме 7q36.1; кофактором для данного фермента выступают ионы меди и кальция [6];

- путем метилирования гистамин- N-метилтрансферазой (кодируется геном *HNMT*, локализованный на хромосоме 22q22.1).

Первичная непереносимость гистамина связана с мутациями в гене, кодирующем ДАО. Было обнаружено более 50 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Некоторые из этих полиморфизмов могут приводить к производству белка с измененной активностью и вызывать симптомы непереносимости гистамина [10, 11, 12]. В частности, SNP rs10156191, rs1049742, rs2268999 и особенно rs1049793 имеют значение для снижения функции фермента ДАО у людей европейского происхождения [3]. Также сообщалось о SNP в промоторной области (стартовая площадка для начала транскрипции), который снижает экспрессию гена ДАО (rs2052129) [12]. Среди африканского населения ген rs35070995, у жителей Азии ген rs45558339 являются причиной дефицита ДАО. Перечисленные вариации генов обычно изменяют функциональную способность фермента. Последствием этого является кинетическая трансформация фермента, которая, в свою очередь, замедляет деградацию гистамина [11].

Параллельно были обнаружены три SNP, которые связаны с увеличением активности фермента ДАО (rs2071514, rs1049748 и rs2071517) [3].

Фенотипически вышеуказанные полиморфизмы проявляются снижением скорости работы ДАО, а замедление процесса деградации гистамина приводит к увеличению его концентрации в крови. В результате возникают разнообразные клинические проявления, затрагивающие пищеварительную, сердечно-сосудистую, дыхательную, репродуктивную, нервную систему и кожу.

Цель исследования: изучить клинические проявления генетических полиморфизмов rs10156191 и rs2052129 гена *AOC1*, кодирующего фермент ДАО, у детей младшего и подросткового возраста.

Методы

Получен буккальный эпителий у 87 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет, из них девочек – 48, мальчиков – 39. Пациенты были разделены на 3 группы исходя из аллельных вариантов. Группу № 1 (24 человека) составляли пациенты с G/Grs2052129, rs10156191 C/C, группу № 2 (27 человек) – rs2052129 G/G, rs10156191 C/T, группу № 3 (36 человек) – rs2052129 G/T, rs10156191 C/C. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании было подписано родителями или опекунами пациентов.

Критерии включения: возраст пациентов от 3 до 18 лет, наличие двух и более основных клинических проявлений непереносимости гистамина, отсутствие таких заболеваний, как непереносимость лактозы, мальабсорбция фруктозы и целиакия, наличие информированного добровольного согласия.

Критерии исключения: возраст младше 3 и старше 18 лет, наличие хотя бы одной сопутствующей патологии: непереносимость лактозы, мальабсорбция фруктозы, целиакия, отсутствие информированного добровольного согласия.

Метод определения ДАО – исследование на наличие полиморфных локусов rs10156191 гена *AOC1* и rs2052129 гена *AOC1* стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе “Real-Time CFX96 Touch” в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. Результаты проведенной ПЦР интерпретированы с помощью программного обеспечения “CFX 77 Maestro”.

Анкетирование производилось с помощью авторских опросников и материалов, основанных на данных литературы [12, 13, 14].

Рисунок 1. Сравнительный анализ между группами

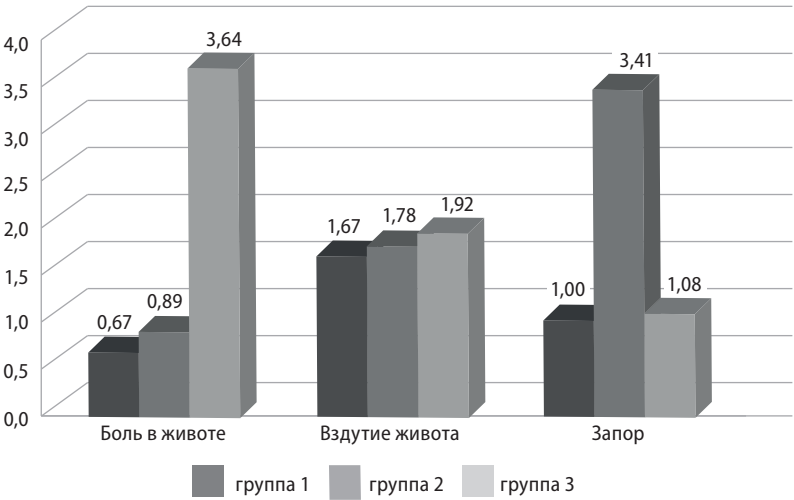


Таблица 1. Сравнительный анализ между исследуемыми группами

Примечание: * достоверность различий при $p<0,05$

Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p-value
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Боль в животе	0,67	0,76	0,89	1,05	3,64	0,96	0,001*
Вздутие живота	1,67	1,40	1,78	1,65	1,92	1,65	0,869
Запор	1,00	1,02	3,41	1,37	1,08	1,44	0,001*

Таблица 2. Сравнительный анализ по эффективности диеты

Примечание: * достоверность различий при $p<0,05$

Показатель	Есть улучшение		Нет улучшений		p-value
	n	%	n	%	
Изменения	54	86	9	14	0,001*

Таблица 3. Применение диетической коррекции у обследуемых пациентов

Примечание: * достоверность различий при $p<0,05$.

Критерий	До диеты	На фоне диеты	p-value
Боль в животе	6.3 ± 0.8	2.2 ± 1.4	0.01*
Вздутие живота	5.2 ± 1.2	4.5 ± 0.7	0.7
Тип стула по БШ	1.5 ± 0.7	3.2 ± 0.4	0.02*

Результаты

В ходе работы был проведен сравнительный анализ между исследуемыми группами.

По данным генетического анализа выявлены следующие взаимосвязи: при варианте G/TC/C достоверно чаще встречается боль в животе ($p<0,001$), а при G/GC/T – запор ($p<0,001$).

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по показателям: боль в животе и запор. Как видно боль в животе сильнее проявляется в группе 3. Запор сильнее проявляется в группе 2, (рис. 1).

Также пациенты отмечали и другие клинические проявления гистаминазной непереносимости: головокружение (13 человек), тошнота (10 человек), отрыжка (6 человек), полнота после приема пищи (8 человек), кожный зуд (5 человек), покраснение кожи (6 человек), головная боль (14 человек), заложенность носа и чихание (9 человек).

Так как в первой группе не выявлено снижение активности ДАО по генетическому анализу, то диета была назначена для пациентов групп 2 и 3. Нами проведена оценка эффективности диетической коррекции в группах со сниженной активностью фермента по данным генетического обследования,

табл. 2. Статистический анализ производился с помощью критерия χ^2 Пирсона и t-критерия Стьюдента.

Диета с низким содержанием гистамина, назначенная пациентам, включала в себя [15, 16, 17]:

1. Разрешенные продукты (рис. 2):
2. Запрещенные продукты (рис. 3) [рисунок авторов]:
3. С осторожностью (по индивидуальной переносимости) (рис. 4):

Диета с низким содержанием гистамина вызвала улучшение или исчезновение симптоматики гистаминоза у пациентов 2 и 3 групп. Этот факт подтверждает влияние гистамина на клинические проявления его непереносимости при определенных полиморфизмах генов.

Для оценки симптомов у пациентов использовалась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) и Бристольская шкала (БШ) форм кала. Оценка эффективности диеты производили в среднем через 6 недель.

После диетической коррекции у пациентов произошло изменение формы стула: с 1–2 типа по Бристольской шкале на 3–4 тип.

Обсуждение

В исследовании выявлено, что запор встречается чаще при генотипе G/G (rs2052129) C/T (rs10156191). Связано это с влиянием гистамина на желудочно-кишечный тракт, а именно с замедлением моторики кишечника [18]. С другой стороны, боль в животе достоверно чаще отмечалась у людей с G/T (rs2052129) C/C (rs10156191). Этот факт подтверждают эффекты гистамина на гладкомышечную мускулатуру внутренних органов [16]. Накопленные данные указывают на то, что в основе формирования и поддержания висцеральной гиперчувствительности лежит периферическая активация и сенсбилизация чувствительных нервных окончаний кишечной стенки и брыжейки провоспалительными медиаторами, которые высвобождаются в результате дегрануляции тучных клеток [18]. Так, гистамин вызывает непроизвольные мышечные спазмы пищеварительных органов, которые и провоцируют боль в животе, в основном после приема пищи [19].

Описанные выше механизмы влияния гистамина могут приводить к транзиторному дефициту лактазы за счет снижения её выработки в энтероцитах тонкой кишки [4]. Дальнейшее усвоение лактозы кишечной микрофлорой и обильная выработка углекислого газа приводит к выраженному метеоризму кишечника и вздутию живота, однако в данном исследовании анализ накопленных данных не выявил корреляции между вздутием живота и непереносимостью гистамина у пациентов. Подобные изменения в энтероцитах будут

возникать и при целиакии. Под влиянием глютена в слизистой оболочке тонкой кишки происходит иммуновоспалительный процесс, который приводит к атрофии [20, 21].

В литературных источниках нет информации о применении диетической коррекции у пациентов со сниженной активностью фермента ДАО. Соответственно, сравнить полученные нами результаты с подобными работами мы не можем. Однако, мы имеем возможность оценить применение лекарственного препарата (например, полиэтиленгликоля (макрогола). В исследовании [19], проведенном в 2013 году, оценивали его эффективность у детей с хроническим запором. На момент начала исследования пациенты предъявляли жалобы на боли в животе различной интенсивности и локализации (76,7%), снижение частоты дефекации (менее 3 раз в неделю) – 100%, изменение формы и консистенции стула (93,3%), метеоризм – 53,3%. Через 4 недели лечения полиэтиленгликолем у преимущественного большинства детей были купированы боли в животе, метеоризм, натуживание при дефекации, а также достигнута нормализация частоты и консистенции стула. Через 8 недель лечения только у 3 пациентов сохранялись единичные жалобы на метеоризм и сильное натуживание при акте дефекации. Данные результаты позволяют нам провести аналогию и сделать вывод, что диетическая коррекция сопоставима по эффективности с назначением слабительных средств у детей.

Заключение

Генетическая предрасположенность у обследуемых пациентов реализовалась в виде таких клинических проявлений со стороны ЖКТ как запор и боль в животе. В связи с обнаруженной закономерностью, рекомендуем проводить диагностическое

лечение (диета с низким уровнем гистамина на 4–8 недель) всем пациентам с клиническими проявлениями, описанными ранее, при исключении сопутствующей патологии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

ВКЛАД АВТОРОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Евгения Владимировна Шрайнер – разработка концепции, набор пациентов;

Анатолий Ильич Хавкин – подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Валерия Игоревна Быстрова – проведение исследования, подготовка и редактирование текста;

Галина Израилевна Лифшиц – утверждение окончательного варианта статьи;

Елена Николаевна Воронина – проведение генетического тестирования;

Михаил Юрьевич Денисов – подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Литература | References

1. 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.
2. 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
3. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués M.T., Latorre-Moratalla M., Vidal-Carou M.D.C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules.* 2020;10(8):1181. Published 2020 Aug 14. doi: 10.3390/biom10081181
4. 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.
5. 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. Published 2021 Jun 29. doi: 10.3390/nul3072228.
 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. Published 2019 Aug 8. doi: 10.2147/JAA.S164806.
 9. Mikryukova N.V., Kalinina N.M. Role of diamine oxidase in the pathogenesis of chronic urticaria. *Medical Immunology*. 2022;24(1):181–186. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-ROD-2204.
Микрюкова Н.В., Калинина Н.М. Роль диаминооксидазы 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. Published 2017 Dec 27. doi: 10.1186/s40413-017-0174-z.
 11. Kucher Aksana N. Association of Polymorphic Variants of Key Histamine Metabolism Genes and Histamine Receptor Genes with Multifactorial Diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2019;(55): 794–814.
 12. Kaur S., Ali A., Siabhalaei 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*. 2020;24:100619. doi: 10.1016/j.mgene.2019.100619.
 13. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. Problems of food allergy in children. Mechanisms of development, features of the course, clinical variants. Publisher: GEOTAR-Media, 2022. (in Russ.) SBN: 978-5-9704-6362-8.
Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. Проблемы пищевой аллергии у детей. Механизмы развития, особенности течения, клинические варианты. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2022 г. SBN: 978-5-9704-6362-8.
 14. Macharadze D. Sh. Food allergy in children and adults. Clinic, diagnostics, treatment. Publisher: GEOTAR-Media, 2020, 396 p. (in Russ.)
Мачарадзе Д.Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых. Клиника, диагностика, лечение. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2020 г., 396 с.
 15. Schnedl W.J., Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021;(13):1262. doi: 10.3390/nul3041262.
 16. Shreiner E.V., Khavkin A.I., Bystrova V.I., Lifshits G.I., Denisov M. Yu., Esina M.A. Nutritional Aspects of Histamine Intolerance. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4): 86–93. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-86-93.
Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Быстрова В.И., Лифшиц Г.И., Денисов М.Ю., Есина М.А. Пищевые аспекты непереносимости гистамина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(4): 86–93. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-86-93.
 17. 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.
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;(6):194–204. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-194-204.
 18. Golubeva Yu.A., Sheptulina A.F., Drapkina O.M. Histamine intolerance and irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(6):130–135. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed202326061130.
Голубева Ю.А., Шептулина А.Ф., Драпкина О.М. Роль непереносимости гистамина в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Профилактическая медицина. 2023;26(6):130–135. doi: 10.17116/profmed202326061130.
 19. Eremeeva A.V. Experience of osmotic laxatives (polyethylene glycol 4000) usage in treatment of chronic constipation in children. *Current Pediatrics*. 2013;12(4):172–175. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i4.747.
Еремеева А.В. Опыт применения осмотического слабительного (полиэтиленгликоля 4000) в лечении хронического запора у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(4):172–175. doi: 10.15690/vsp.v12i4.747.
 20. Khavkin A.I., Bystrova V.I., Schreiner E.V., Nikolaychuk K.M., Lifshits G.I., Denisov M.Yu. Celiac disease: old problem, new solutions. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2023; 13(4): 64–71. (In Russ.) doi: 10.20953/2224-5448-2023-4-64-71.
Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В., Николайчук К.М., Лифшиц Г.И., Денисов М.Ю. Целиакия: старая проблема, новые решения. Вопросы диетологии. 2023; 13(4): 64–71. doi: 10.20953/2224-5448-2023-4-64-71.
 21. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В., Николайчук К.М., Лифшиц Г.И., Денисов М.Ю. Целиакия и витаминно-минеральная недостаточность. Вопросы диетологии. 2024; 14(1): 54–60. doi: 10.20953/2224-5448-2024-1-54-60.
 22. Khavkin A.I., Bystrova V.I., Schreiner E.V., Nikolaychuk K.M., Lifshits G.I., Denisov M.Yu. Celiac disease and vitamin-mineral deficiencies. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2024; 14(1): 54–60. (In Russ.) doi: 10.20953/2224-5448-2024-1-54-60.

К статье

Изучение клинических особенностей генетического полиморфизма фермента диаминоксидазы у детей младшего и подросткового возраста (стр. 59–64)

To article

Study of clinical features of genetic polymorphism of the enzyme diamine oxidase in children and adolescents (p. 59–64)

Рисунок 2. Разрешенные продукты при соблюдении низкогистаминовой диеты [рисунок авторов].

 Мясо	Телятина, говядина, индейка и курица (темное мясо без кожи и костей), перепел, утка, кролик
 Рыба	Свежевыловленная рыба или рыба шоковой заморозки (кроме сортов из запрещенного списка). Пресноводная форель, треска, минтай
 Фрукты	Абрикос, айва, брусника, виноград, вишня, гранат, дыня, ежевика, клюква, кокос, смородина, крыжовник, нектарин, облепиха, персик, хурма, черника, яблоко, черешня, дыня
 Жиры	Оливковое, кокосовое масло, масло гхи, масло черного тмина, масло из тыквенных семечек, рыбий жир
 Субпродукты	Говяжий язык
 Орехи и семечки	Бразильский орех, кокос, макадамия, семена подорожника, тыквенные семечки, чиа
 Яйца	Перепелиные яйца, яичный желток
 Овощи	Артишок, батат или сладкий картофель, сладкий болгарский перец, брокколи, капуста краснокочанная, белая или зеленая (не квашеная!), пекинская капуста, белый лук, морковь, огурец, патиссон, листовой салат, белый и красный редис, репа, свекла, сельдерей, спаржа, тыква, цветная капуста, цуккини
 Напитки	Вода питьевая без газа, кокосовая вода, кокосовое молоко, клюквенный морс, напиток из бузины, липовый чай, мятный чай, миндальное молоко, ромашковый чай, чай из шалфея, чай из вербены
 Специи	Гвоздика, кардамон, кинза, кориандр, корица, куркума, тимьян, чабрец, тмин, петрушка, базилик, шалфей, лавровый лист

Рисунок 3. Запрещенные продукты в низкогистаминовой диете [рисунок авторов].

 Мясо	Свинина, любое мясо с прилавка, копченое, соленое, маринованное, консервированное, вяленое
 Рыба	Анчоусы, сайра, сардина, сельдь, тунец, скумбрия, а также вся копченая, соленая, маринованная и консервированная рыба
 Выпечка	
 Соления	Все ферментированные овощи (все соленое, квашеное, маринованное)
 Фрукты	Цитрусовые (лимон, апельсин, лайм и цедра), фруктовые консервы
Все виды морепродуктов и моллюсков	
 Орехи	Грецкий орех, семечки подсолнечника
Все виды субпродуктов (кроме языка)	
 Мясные полуфабрикаты	Сосиски, колбасы, консервы, шашлык, ветчина, различные колбасные изделия
Замороженные заготовки	

Рисунок 4.

Продукты, которые необходимо употреблять с осторожностью при соблюдении низкогистаминовой диеты (рисунок авторов).

Овощи	Горох, стручковая фасоль, лук репчатый, укроп, зеленый лук, чеснок, мангольд, стручковая фасоль, брюссельская капуста
Фрукты и ягоды	Груша, манго, инжир, слива, чернослив, шиповник
Орехи и семечки	Кедровый орех, кешью, лесной орех, миндаль, подсолнечное масло, фундук
Напитки	Зеленый чай, кофе, цикорий, травяные сборы
Шоколад	