

УДК: 616-008.6:615.218.1.015.5

СИНДРОМ НИЗЬКОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГІСТАМІНУ: ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПРАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ*

Зубченко Світлана¹, Мазур Марія², Юр'єв Сергій³, Маруняк Степан¹

¹Львівський національний університет імені Данила Галицького,
кафедра клінічної імунології та алергології, Львів, Україна

²Львівська міська лікарня №1 імені Князя Лева, Львів, Україна

³Українська школа молекулярної алергології та імунології, Київ, Україна

Резюме. Гістамін – біогенний амін, що синтезується в людському організмі і виступає в ролі медіатора низки біологічних реакцій. Позаклітинний шлях метаболізму гістаміну проходить за участі ферменту діаміноксидази. Недостатня активність даного ферменту призводить до формування синдрому низької толерантності до гістаміну і клінічним наслідкам, пов'язаним з плейотропними ефектами гістаміну. У статті наведені основні причини зниження активності діаміноксидази, типова клінічна симптоматика, яка характеризує даний синдром, алгоритм діагностики та особливості лікування пацієнтів. Описано також альтернативний, безпечний для пацієнтів тест для діагностики синдрому низької толерантності до гістаміну – «Histamin 50-Skin-Prick Test». На підставі наведених клінічних випадків показано сучасні діагностичні можливості у конкретних пацієнтів з проявами алергопатології. Розуміння патогенезу синдрому низької толерантності до гістаміну, вивчення питання діагностики недостатності діаміноксидази дає широкі можливості до вибору ефективних підходів у лікуванні пацієнтів, відтак потребує більш глибокої обізнаності лікарів різних спеціальностей.

Ключові слова: гістамін, діаміноксидаза, синдром низької толерантності до гістаміну, діагностика.

SYNDROME OF LOW TOLERANCE TO HISTAMINE: VALUE FOR PRACTICAL MEDICINE

Svitlana Zubchenko, Maria Mazur, Sergiy Yuriev, Stepan Marunyak

Resume. Histamine – biogenic amine that is synthesized in the human body and acts as a mediator of a number of biological reactions. The extracellular histamine pathway involving enzymes diamine oxidase. Lack activity of this enzyme leads to a syndrome of histamine intolerance and out comes related to the pleiotropic effects of histamine. The article presents the main causes of decreased activity diamine oxidase, typical clinical symptoms that characterize this syndrome, diagnostical go rithm and characteristics of patients. Described as analternative, safe for patient test for diagnosing the syndrome of histamine intolerance – «Histamin 50-Skin-Prick Test». Based on the clinical cases shows modern diagnostic capabilities in specific patients with manifestations of allergic pathology. Understanding the pathogenesis of the syndrome of histamine intolerance, research in to the diagnosis of failure diamine oxidase gives opportunities to the choice of effective approaches in the treatment of patients so requires a deep knowledge of physicians of differents pecialties.

Keywords: histamine, diamine oxidase, syndrome of histamine intolerance, diagnostic.

* Матеріали міжкафедрального семінару Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Лікарської комісії Наукового товариства імені Тараса Шевченка і Львівського обласного терапевтичного товариства

У 1910 році Henry Dale and та ін. з Wellcome Laboratories вперше описали біогенний амін – гістамін(2-[4-імідазоліл]етиламін), виділений ними з *Claviceps purpurea* (Dale and Laidlaw, 1910). Згодом, у 1927 році Best та інші довели, що гістамін – це природний компонент людського організму, який синтезується з амінокислоти гістидину шляхом декарбоксілювання за участі ферменту L-гістидин декарбоксілази, коферментом якої є піридоксаль фосфат (Best et al., 1927). Гістамін виробляється у багатьох клітинах організму (мастоцити, базофіли, шлункові ентерохроматофільні клітини, гістамінергічні нейрони тощо), зберігається внутрішньоклітинно у везикулах і виділяється при стимуляції клітин, ініціюючи значну кількість фізіологічних і патологічних процесів. Зокрема, гістамін сприяє спазму гладкої мускулатури бронхів і кишківника, розширенню судин і збільшенню їх проникності, посиленню шлункової секреції, розвитку тахікардії та аритмії, впливає на артеріальний тиск, нейропередачу, імунокорекцію тощо (Kritas et al., 2013). Гістамін також може синтезуватися у клітинах епідермісу, слизовій шлунку та в нейронах. У цих клітинах висока швидкість його обміну, тому він майже не депонується і виділяється постійно (Jutel et al., 2009).

Плейотропність ефектів гістаміну пов'язана з його здатністю зв'язуватися з мембранними рецепторами різних клітин, яких на даний час описано чотири типи: H1-, H2-, H3- та H4-гістамінорецептори (Nakamura et al., 2000).

Знання щодо клінічних ефектів дії гістаміну необхідні для багатьох практикуючих лікарів. Відтак, для клінічних імунологів та алергологів важливо знати, що дегрануляція мастоцитів з вивільненням гістаміну може бути результатом зв'язування специфічного антигену (зокрема алергену) з Fc ϵ R1 рецептором на їх поверхні. Активація мастоцитів також може відбуватися за рахунок неімунних механізмів, а саме: стимулюють дегрануляцію нейропептиди (субстанція P), компоненти системи комплементу (C3a і C5a), низка цитокінів (IL-1, IL-3, IL-8, GM-CSF), фактор активації тромбоцитів, ліпопротеїди, гіперосмолярність, стан гіпоксії, деякі фізичні та хімічні фактори (екстремальна температура, травми, вібрація, вживання алкоголю, низка продуктів хар-

чування та медикаментів тощо) (Maintz and Novak, 2007).

Розщеплення гістаміну відбувається двома шляхами:

- шляхом окисного дезамінування до імідазолацетальдегіду за участю діамінооксидази (DAO, раніше «гістаміназа») – поза клітинно;
- шляхом метилування імідазольного ядра до N4-метилгістаміну за участі гістамін-N-метил трансферази (HNMT) – внутрішньоклітинно.

Фермент DAO накопичується у мембраноасоційованих везикулярних структурах епітеліальних клітин і вивільняється з них під час стимуляції. DAO відповідає за рівень поза клітинного гістаміну, який може підвищуватись після споживання багатої на гістамін їжі чи активації мастоцитів (Schwelberger, 2004). З іншого боку, фермент HNMT є цитозольним протеїном, дія якого проявляється лише у внутрішньоклітинному просторі (Schwelberger, 2004). Відтак, дані ферменти не конкурують між собою за субстрат.

Порушення толерантності до гістаміну (ПТГ) – це патологічний процес, який виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здатністю організму елімінувати його. Надлишкове накопичення гістаміну призводить до розвитку симптоматики, що виникає за рахунок зв'язування згаданими вище гістамінорецепторами. Визначено, що понад 1% людей, з них – переважна більшість жінок середнього віку, мають цей синдром, хоча й існує думка, що цей показник значно занижений через гіподіагностику ПТГ (Kohl, 2014).

У здорових людей ферментативний бар'єр клітин епітелію тонкої кишки, що забезпечується DAO, протидіє надмірному всмоктуванню в кров гістаміну зовнішнього походження. Порушення толерантності до гістаміну, тобто зростання рівня гістаміну в плазмі, може виникати за умов недостатності ферменту чи його інгібування. У таких випадках розвиток симптомів можливий навіть за надходження невеликої кількості гістаміну (наприклад з продуктами харчування), що зазвичай добре переносяться здоровими людьми (Schwelberger, 2009).

Причини зниження активності DAO є різні: генетична схильність, захворювання шлунково-кишкового каналу (запальні захворювання кишківника, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, інфекції, паразитарні інвазії, мальабсорбція, дисбактеріоз), хронічні захворювання нирок, вірусні гепатити, цироз печінки, хронічна кропив'янка тощо (Honzawa et al., 2011). Можливе пригніченням DAO іншими біогенними амінами, алкоголем чи медикаментами (див. таблиця 1.) (Maintz et al., 2011). Зменшення активності DAO може формуватися за умов недостатності кофакторів: вітаміну B6, вітаміну C, Cu та Zn (Maintz et al., 2006). Деякі речовини-гістамінолібератори, здатні викликати вивільнення гістамі-

ну з ендогенних джерел організму (Fuchs et al., 2011). Гормони, які виділяються під час стресу, здатні як безпосередньо активізувати мастоцити і вивільняти гістамін, так і негативно впливати на епітелій тонкої кишки, ініціюючи зменшення синтезу DAO (Kritas et al., 2014). Щодо генетичних факторів, то на сьогодні досліджено різні генетичні варіанти ферменту DAO. Ген, кодуючий DAO знаходиться у фрагменті 7 хромосоми (7q34-Q36) геному людини, складається з 5 екзонів і 4 інтронів. Встановлено значний взаємозв'язок між активністю DAO та 7 одиничними нуклеотидними поліморфізмами (SNP). Вважається, що лише один з цих семи SNP, який розміщений в третьому екзоні, пов'язаний з низькою активністю DAO (Yan et al., 2000).

Таблиця 1

Джерела гістаміну та можливі причини зростання його рівня в організмі

Причина зростання	Джерела
Природні продукти з великою кількістю гістаміну	Помідори, баклажани, шпинат, риба, курятина та м'ясо, що тривало зберігалось. Усі ферментативні продукти (сир, квашена капуста, вино, пиво тощо)
Природні гістамінолібератори	Ананас, банани, цитрусові, полуниця, горіхи, папайя, помідори, лакриці, спеції, бобові, какао, алкоголь; риба, морепродукти, свинина, яєчний білок
Гістамінолібератори штучного походження	Добавки (барвники, консерванти, стабілізатори, підсилювачі смаку, ароматизатори)
Бактерії та дріжджі, що сприяють продукції гістаміну	Закваска, французький хліб
Харчові продукти, що знижують активність DAO	Алкоголь
Медикаменти, що знижують активність DAO	Антиаритмічні (верапаміл, пропafenон), антибіотики (цефуроксим, клавуланова кислота, доксициклін, ізоніазид), антидепресанти (амітриптилін, діазепам, інгібітори MAO-1, галоперидол), протинудотні (метоклопрамід), антигістамінні препарати (прометазин, циметидин), антигіпертензивні препарати (дигідролазин), бронходилататори (амінофілін, теофілін), діуретики (фуросемід), муколітики (N-ацетилцистеїн, амброксол), міорелаксанти (панкуроній, d-тубокурарин), хінідин
Медикаменти, що викликають вивільнення гістаміну	Знеболюючі (морфін, кодеїн, ацетилсаліцилова кислота), антибіотики (D-циклосерин, хлорохін, пентамідин), антигіпотензивні (добутамін), антигіпертензивні препарати (верапаміл, алпронолол), протикашльові (кодеїн), цитостатики (циклофосфамід), діуретики (амлорид), йод-вмісні контрастні речовини, місцеві анестетики (мезокаїн, прокаїн, маркаїн), міорелаксанти (d-тубокурарин), наркотичні засоби-анестетики (барбітурати, тіопентал)
Препарати, що інактивують піридоксин (віт. B6)	Антигіпертензивні препарати (гідралазин), антибіотики (d-циклоспорин, ізоніазид), гормональні контрацептиви (з естрогеном)
Алергічні реакції	IgE-залежне вивільнення гістаміну з мастоцитів
Речовини, що потенціюють IgE-залежне вивільнення гістаміну	Знеболюючі-жарознижуючі (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, флурбспрофен, індометацин, кетопрофен, мефенамінова кислота, напроксен)
Інфекції, травма, шок	

Визначено, що при концентрації гістаміну у плазмі від 0,3 до 1нг/мл не виникає жодних клінічних ознак (Dyer et al., 1982). Симптоми порушення толерантності до гістаміну характеризуються дозозалежним ефектом (Ind et al., 1982). Навіть, у здорових людей може розвинутися сильний біль голови або флюшинг через вживання великої кількості продуктів, що містять гістамін (Morrow et al., 1991). Типові симптоми порушення толерантності до гістаміну включають гастроінтестинальні розлади, чхання, ринорею, закладеність носа, біль голови, дисменорею, гіпотонію, аритмію, кропив'янку, флюшинг та астму. У більшості випадків на синдром ПТГ вказує наявність двох і більше типових симптомів (Hershko et al., 2011).

Власне описана клінічна симптоматика часто потребує диференціальних підходів до діагностики патологічних порушень зі сторони різних органів і систем і, відповідно, обізнаності клініцистів з даним синдромом (рисунком 1). Хочемо особливу увагу акцентувати алергологам, оскільки багато подібного у симптоматиці ПТГ і алергічних станів. Перш за все, необхідно ретельно зібрати анамнез, включаючи дані про спожиті продукти харчування або медикаменти, що можуть вплинути на метаболізм гістаміну, супутні хвороби і об'єктивні прояви алергічних реакцій. Потрібно також в'яснити у пацієнта, чи настає покращення стану на тлі приймання антигістамінних препаратів,

Рисунок 1

Алгоритм діагностики порушення толерантності до гістаміну*



* Diagnostic pathway for histamine intolerance. Adapted with permission from Maintz L et al. Dtsch Arztebl 2006; 103:A3477-83.

стабілізаторів тучних клітин, дотримання безгістамінової дієти (на підставі ведення харчових щоденників) (Warner, 2005).

На другому етапі діагностики необхідно проведення алергологічного обстеження пацієнта за допомогою шкірних прік-тестів з пілковими (для виключення можливих перехресних реакцій) і харчовими алергенами, визначення рівня загального і специфічних IgE в крові для виключення істинної харчової алергії. Часто вирішальним у діагностиці причини алергопатології, особливо у випадку «небажаних» реакцій на продукти харчування, є проведення компонентної діагностики методом ImmunoCAP. У низці випадків постає потреба дослідження триптази сироватки для діагностики прихованого мастоцитозу (зауважимо, рівень триптази у сироватці нормалізується через 6-12 годин, тому зразок крові необхідно досліджувати вчасно!) (Missbichler, 2004).

При відсутності даних, які б вказували на наявність істинно-алергічного механізму в патогенезі захворювання, необхідно визначити рівень DAO в крові пацієнта. Донедавна використовували кілька різних методів визначення DAO, однак деякі з них були визнані недостатньо інформативними (метод деградації утресцину, поміченого радіоактивною міткою), з певними обмеженнями (дослідження біоптату ділянки кишківника) або дороговартісними (Jarisch, 2011). Останнім часом широкого застосування набув шкірний прік-тест з 1% розчином гістаміну, описаний у літературі як «Histamin 50-Skin-Prick Test». Суть тесту полягає у визначенні розміру папули через 50 хвилин після скарифікації. Наявність розміру папули більше 5 мм вказує на знижену активність DAO. Даний тест є простим у виконанні, абсолютно безпечним і має доказову базу (Kofler et al., 2011).

Зручність і необхідність даного методу хочемо продемонструвати на прикладі клінічних випадків.

Мета дослідження. На основі проведення компонентних досліджень і виконання тесту «Histamin 50-Skin-Prick Test» показати їх діагностичні можливості у конкретних пацієнтів з проявами алергопатології.

Матеріали та методи дослідження. Проводили шкірні прік-тести екстрактами алер-

генів (Diater, Іспанія), визначення загального і специфічних IgE (sIgE) методом ІФА з використанням тест систем «Euroimmun». Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлюоросцентний метод ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

Результати та їх обговорення. Клінічний приклад 1.

Пацієнт А., 44 роки звернувся на консультативний прийом зі скаргами на періодичний шкірний висип у ділянках тулуба, рук, ніг, шиї, що супроводжувався свербіжем і виникав після споживання їжі. Зв'язку з конкретним продуктом харчування не було. Приймання антигістамінних препаратів приносило незначне полегшення стану хворого. Пацієнту проведено етапну діагностику відповідно консенсусу з молекулярної алергодіагностики (Canonica et al., 2013). Результати досліджень були наступними: шкірні прік-тести (в період клінічної ремісії): гістамін (+++), тест-контроль (-), сезонні, побутові, грибкові (цвілеві) алергени – відємні, алергени kota – (+++), собаки – (++), 50-ти хвилинна гістамінова проба – позитивна. sIgE (ІФА): кіт – 2-й клас, собака – 1-й клас, м'ясо (свинина, яловичина), молоко – позитивні значення.

Алергокомпонентна діагностика: Fel d 1 – 0,04 kU/l, Fel d 4 – 0,12 kU/l, Fel d 2 – 2,4 kU/l, Can f 1 – 0,20 kU/l, Can f 5 – 0.03 kU/l, Bos d 6 – 35 kU/l.

Діагноз: Алергічний дерматит, сенсibiliзація до мінорних алергенів kota і собаки (сироватковий альбумін), сироваткового альбуміну м'яса (яловичина) і молока. Синдром порушення толерантності до гістаміну.

Відповідно до верифікованого діагнозу, пацієнт отримав наступні рекомендації: споживати молоко і м'ясо лише після термічної обробки. Для корекції синдрому порушення толерантності до гістаміну – дієта з вилученням гістамінолібераторів, замісна терапія препаратами діаміноксидази (HistDAO). АІТ алергенами kota і собаки даному пацієнту не показана (позитивні результати лише до мінорних алергенів).

Клінічний приклад 2. Пацієнт М., 28 років, звернувся зі скаргами на закладеність носа, ринорею і сьозотечу, чхання, свербіж, які від-

мічав впродовж останніх 4-х років і конкретно вказував на період з березня до початку червня. За детальними анамнестичними даними стало відомо, що у хворого періодично з'являвся дискомфорт у ротовій порожнині (відчуття набряку і затерпання язика, губ, свербіж) після споживання кісточкових. За результатами алергодіагностики визначено: шкірні прик-тести: гістамін (++) , тест-контроль (-), береза (>5 мм), вільха(>5 мм), ліщина (++++), граб (+++), яблуко (-), персик (++++). Алергокомпонентна діагностика: rBet v 1 (PR-10) – 31,07kU/l, rBet v 2-4 – 0,03 kU/l, rPru p 1 (PR-10) – 12,04 kU/l, rPru p 4– 0,03 kU/l, rPru p 3 (nsLTP) – 0,02 kU/l.

Діагноз: Алергічний риніт, інтермітуючий перебіг, сенсibilізація до пилку весняних дерев. Перехресна харчова алергія до фруктів родини розоцвітних.

Пацієнту рекомендовано проведення АІТ сумішшю пилку дерев. Вилучити зі споживання фрукти у сирому вигляді і споживати лише після термічної обробки.

Через рік лікування (на етапі підтримуючої дози) пацієнту провели моніторинг рівня специфічних алергенів для оцінки ефективності АІТ. Отримали результат ImmunoCAP («Phadia AB»): rBet v 1 - 15,02kU/l, rBet v 2-4 – 0,03 kU/l, що вказувало на хорошу ефективність вибраного лікування. Однак, причиною моніторингу було ще й те, що пацієнта продовжували турбувати закладеність носа незалежно від періоду полінації на тлі запропонованої дієти. Окрім цього,

періодично з'являлись шкірні висипання, метиоризм. У зв'язку з цим, пацієнту запропоновано проведення 50-ти хвилинної гістамінової проби, результат якої виявився позитивним.

Таким чином, пацієнту верифіковано діагноз: Алергічний риніт, інтермітуючий перебіг, сенсibilізація до пилку весняних дерев. Перехресна харчова алергія до фруктів родини розоцвітних. Синдром порушення толерантності до гістаміну.

Відтак, рекомендовано – продовження АІТ, дотримання зазначеної вище дієти+ вилучення продуктів, збагачених гістаміном і гістамінолібераторів, замісна терапія препаратами діаміноксидази (HistDAO).

Висновки:

1. Синдром порушення толерантності до гістаміну є важливим для практичної медицини, відтак потребує більш глибокої обізнаності лікарів різних спеціальностей.
2. Розуміння патогенезу ПТГ, вивчення питань діагностики недостатності DAO дає широкі можливості до вибору ефективних підходів у лікуванні пацієнтів.
3. Лікарям алергологам при диференційній алергодіагностиці «небажаних» реакцій на продукти харчування необхідно звертати увагу на ймовірність наявності у пацієнта синдрому ПТГ.
4. Проба «Histamin 50-Skin-Prick Test» є альтернативною, безпечною, доступною для виконання і ефективною для діагностики синдрому ПТГ.

Література

1. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics / G. W. Canonica, I. G. Ansotegui, R. Pawankar [et al.]. // World Allergy Organ J. – 2013. – №6. – P. 17.
2. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamineoxidase gene with diamine oxidase serum activities / L. Maintz, C. F. Yu, E. Rodríguez [et al.]. // Allergy. – 2011. – №66. – P. 893–902.
3. Asthma and mast cell biology / S. K. Kritas, A. Saggini, G. Cerulli [et al.]. // Eur J Inflamm. – 2014. – №12. – P. 261–5.
4. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: importance of evaluation of small intestinal permeability / Y. Honzawa, H. Nakase, M. Matsuura, T. Chiba. // Inflamm Bowel Dis. – 2011. – №17. – P. 23–5.
5. Concentration effect relationships of infused histamine in normal volunteers / P. W. Ind, M. J. Brown, F. J. Lhoste [et al.]. // Agents Actions. – 1982. – №12. – P. 12–6.
6. Constitutive hyperhistaminaemia: a possible mechanism for recurrent anaphylaxis / A. Y. Hershko, Z. Dranitzki, R. Ulmanski [et al.]. // Scand J Clin Lab Invest. – 2011. – №61. – P. 449–52.
7. Dale H. H. The physiological action of beta-aminazolyethylamine / H. H. Dale, P. P. Laidlaw. // J Physiol. – 1910. – №41. – P. 318–44.
8. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema / L. Maintz, S. Benfadal, J. P. Allam [et al.]. // J Allergy Clin Immunol. – 2006. – №117. – P. 1106–12.

9. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning / J. D. Morrow, G. R. Margolies, J. Rowland, L. J. Roberts. // *N Engl J Med.* – 1991. – №324. – P. 716–20.
10. Histaminová intolerance, snížená aktivita diaminoxidázy / M. Fuchs, I. Svarcová, L. Macková, H. Minářková. // *Alergie.* – 2011. – №13. – P. 229–33.
11. Jarisch R. Histamine intolerance / R. Jarisch. // *Aerztemagazin.* – 2004. – №8. – P. 1–4.
12. Jutel M. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology / M. Jutel, M. Akdis, C. A. Akdis. // *Clin Exp Allergy.* – 2009. – №39. – P. 1786–800.
13. Kofler L. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance / L. Kofler, H. Ulmer, H. Kofler. // *ISRN Allergy.* – 2011. – №35. – P. 30–45.
14. Kohl J. B. Is there a diet for histamine intolerance? / J. B. Kohl. // *J Acad Nutr Diet.* – 2014. – №114. – P. 1860.
15. Luteolin inhibits mast cell-mediated allergic inflammation / S. K. Kritas, A. Saggini, G. Varvara [et al.]. // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2013. – №27. – P. 955–9.
16. Maintz L. Histamine and histamine intolerance / L. Maintz, N. Novak. // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – №85. – C. 1185–96.
17. Measurement of plasma histamine: description of an improved method and normal values / J. Dyer, K. Warren, S. Merlin [et al.]. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1982. – №70. – P. 82–7.
18. Missbichler A. Diagnostic proof of the DAO activity in serum and plasma / A. Missbichler. // Georg Thieme Verlag KG. – 2004. – P. 8–17.
19. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R / T. Nakamura, H. Itadani, Y. Hidaka [et al.]. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2000. – №279. – P. 615–20.
20. N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma / L. Yan, R. E. Galinsky, J. A. Bernstein [et al.]. // *Pharmacogenetics.* – 2000. – №10. – P. 261–6.
21. Schwelberger H. G. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene / H. G. Schwelberger. // *Histamine: biology and medical aspects.* Budapest: SpringMed Publishing. – 2004. – P. 43–52.
22. Schwelberger H. G. Histamine intolerance: overestimated or underestimated? / H. G. Schwelberger. // *Inflamm Res.* – 2009. – №58. – P. 51–2.
23. Schwelberger H. G. Histamine N-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene / H. G. Schwelberger. // *Histamine: biology and medical aspects.* Budapest: SpringMed Publishing. – 2004. – P. 53–9.
24. The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts / C. H. Best, H. H. Dale, H. W. Dudley, W. V. Thrope. // *J Physiol.* – 1927. – №62. – P. 397–417.
25. Warner J. O. European Food Labelling Legislation—a nightmare for food manufacturers and allergy sufferers alike / J. O. Warner. // *Pediatr. Allergy. Immunol.* – 2005. – №16. – C. 1–2.

Стаття надійшла 1.12.2016

Після допрацювання 12.12.2016

Прийнята до друку 16.12.2016