

А. В. БУРЛУЦКАЯ, В. Н. ФИРСОВА

## СИНДРОМ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГИСТАМИНА У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии № 2, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8(918)443-20-73; e-mail: gped2@lenta.ru

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Обратит внимание на актуальность проблемы для дальнейшего более глубокого изучения заболеваний у детей, в основе которых лежит нарушение обмена гистамина в организме, а именно повышение уровня внеклеточного гистамина. Изучить синдром непереносимости гистамина, вопросы диагностики и лечения недостаточности диаминоксидазы.

**Результаты.** Понимание этиологии и патогенеза синдрома непереносимости гистамина, изучение вопроса диагностики и лечения недостаточности диаминоксидазы дает новые возможности в успешном лечении, а главное предупреждении пищевой гиперчувствительности у детей.

**Ключевые слова:** гистамин, диаминоксидаза (ДАО), синдром непереносимости гистамина (СНГ), ГистДАО, кожный прик-тест, заместительная терапия, тест Гистамин 50

**Для цитирования:** Бурлуцкая А.В., Фирсова В.Н. Синдром непереносимости гистамина у детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(4):185-190. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-4-185-190.

For citation: Burlutskaia A.V., Firsova V.N. Syndrome of childrens histamine intolerans. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;24(4);185-190. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-4-185-190.

A. V. BURLUTSKAIA, V. N. FIRSOVA

### SYNDROME OF CHILDREN S HISTAMINE INTOLERANCE

Department of pediatrics № 2 of Kuban State Medical University of the Ministry of Health Care of the  
Russian Federation,  
4 Sedina Street, Krasnodar, 350063, Russia; tel.: 8(918)443-20-73; e-mail: gped2@lenta.ru

### SUMMARY

**Aim.** The purpose of the study: to pay attention to the urgency of the problem for further deeper study of diseases in children, which is based on the violation of histamine metabolism in the body, namely, increase in the level of extracellular histamine. To study the syndrome of intolerance to histamine (CIS), the diagnosis and treatment of diaminoxidase deficiency (DAO).

**Results.** Understanding the etiology and pathogenesis of the CIS, studying the diagnosis and treatment of DAO deficiency gives new opportunities in successful treatment, and most importantly prevention of food hypersensitivity in children.

**Keywords:** histamine, diaminoxidazy (DAO), a syndrome of intolerance to histamine (SIH), GISTDA, skin prick test, therapy, test Histamine 50

### Введение

В последние десятилетия отмечается постоянный рост аллергологических заболеваний среди детского и взрослого населения планеты. По результатам эпидемиологических исследований, в такой экономически развитой стране, как США, более 20% населения болеют выраженными аллергическими заболеваниями, а 40-50% имеют неустойчивые симптомы аллергии. В странах Европы статистические показатели аллергических болезней примерно такие же и составляют 15-25% [1].

Во Франции болезни, связанные с аллергией, встречаются у 5-6 млн. человек, в 70% из них преобладают респираторные проявления аллергии [2, 3]. Наибольшая распространенность аллергических заболеваний среди стран Европы встречается в Швеции и Великобритании [4, 2]. Распространенность аллергических состояний среди детского населения также является высокой и составляет около 40%, что объясняет повышенный интерес к этой проблеме со стороны ученых [5].

Диагностика, лечение и профилактика аллергической патологии до сих пор является сложной

и нерешенной задачей. Необходимость индивидуального подхода к лечению, минимизации возможных осложнений и побочных эффектов, особенно для детского организма, способствует постоянно-му поиску новых механизмов патогенеза и выбора адекватной тактики лечения [6].

Большой интерес ученых и клиницистов вызывает изучение обмена гистамина в организме. Гистамин, как химическое вещество, известен давно. Его открыл еще в 1910 году сэр Генри Халлетт Дейл [7].

Гистамин – биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа и псевдоаллергических реакций. Кроме того, гистамин является регулятором многих физиологических процессов в организме, таких как регуляция суточного ритма, тонуса сосудов, активности секреторных клеток слизистых оболочек. Он синтезируется в организме из аминокислоты гистидина при участии фермента пиридоксальфосфата, что является производным витамина B6 и фермента L-гистидиндекарбоксилазы. Гистидин накапливается в тучных клетках.

Кроме того, гистидин может попадать в организм с пищей, богатой гистамином. Одним из ключевых моментов в запуске аллергической реакции является высвобождение или дегрануляция гистамина вместе с протеазами и цитокинами из тучных клеток [8]. На поверхности тучной клетки расположены высокоспециализированные рецепторы FCER1. Они тесно связываются с высоко специфическими IgE, которые вырабатываются плазматическими клетками в ответ на аллерген. Связь с рецептором происходит таким образом, что Fab-регион, ответственный за связывание с антигеном, остается вне клетки. Соответственно, тучная клетка имеет информацию, на какой антиген необходимо реагировать.

Псевдоаллергические механизмы высвобождения гистамина из тучных клеток в организме, которые являются IgE-независимыми, регулируются циклическими нуклеотидами цАМФ и цГМФ. Так, гистамин, высвобожденный при дегрануляции тучных клеток, повышает концентрацию цАМФ.

При снижении концентрации цАМФ под действием медиаторов воспаления, алкоголя, некоторых продуктов питания, медикаментов, гипоксии, гипертермии, высвобождении комплементфакторов C3a и C5a регуляция уровня гистамина в крови нарушается, что приводит к его росту [9, 10].

В литературе имеются сведения об изменении фенотипа лимфоцитов под влиянием гистамина (CD4+ CD8+) и повышение Fc-рецепторной активности [11].

Разрушение внеклеточного гистамина осуществляется под влиянием секреторного белка диаминооксидазы (ДАО) и моноаминоксидазы (МАО) до N-метилимидазолацетальдегида. Внутриклеточный гистамин дезактивируется под действием ци-

тозольного белка HNMT. Если получается мало ДАО или цитолитического энзима, то уровень экзогенного и эндогенного гистамина в крови возрастает. Конечные метаболиты гистамина – имидазолилуксусная кислота и N-метилгистамин выводятся из организма с мочой [12].

На сегодня известно, что клинические проявления воздействия гистамина на организм зависят от того, с какими рецепторами он взаимодействует [13]. Так, выделяют четыре типа гистаминовых рецепторов. Связываясь с рецепторами H1, гистамин приводит к спазму мышечной ткани трахеи, бронхов, увеличивает сосудистую проницаемость, замедляет атриовентрикулярную проводимость, усиливает зуд [14]. Связанные с гистамином H2 рецепторы стимулируют желудочную секрецию и синтез катехоламинов, расслабляют гладкую мускулатуру бронхов. H3-гистаминовые рецепторы расположены главным образом в центральной нервной системе на уровне базальных ганглиев, гиппокампа и коры головного мозга. Они могут вызывать нарушения суточного ритма (бодрствование – сон), возникновение мигрени, головокружение, тошноты или рвоты центрального происхождения, изменения температуры тела, памяти, восприятия информации и регуляции аппетита [15, 16]. Наименее известные H4-гистаминовые рецепторы находятся в мононуклеарных клетках периферической крови и в тимусе, костном мозге, кишечнике, селезенке, легких и печени [17, 18].

Клинические проявления увеличения уровня гистамина в крови очень разнообразны и имеют много подобных аллергических состояний. Прежде всего, необходимо определиться в патогенезе клинических проявлений, исключив наличие истинной IgE-опосредованной аллергии, поскольку перспективой ее лечения является исключение пищевых продуктов, которые являются постоянными аллергенами. При отсутствии IgE-опосредованной аллергии можно заподозрить у больных синдром пониженной толерантности к гистамину, который редко диагностируется, но, по данным литературы, встречается у более 1% населения большинства стран мира.

Увеличение уровня внеклеточного гистамина в организме чаще связано с использованием в пищу определенных продуктов. Высокий уровень гистамина содержат продукты питания, которые имеют длительный срок хранения, в процессе хранения уровень гистамина может значительно увеличиваться.

Прежде всего, это морепродукты – скумбрия, сельдь, тунец; из молочных продуктов много гистамина содержится в твердых сырах длительного созревания (сыр чеддер, пармезан, эменталь); колбасы, сосиски, копченые изделия из мяса.

Из овощей богаты на гистамин квашеная капуста, шпинат, баклажаны. Такие фрукты, как киви, бананы, груши, ананасы, клубника, также имеют

высокое содержание гистамина. Много гистамина находится в алкогольных напитках, прежде всего это красное вино, шампанское, пиво [11].

В норме весь избыточный гистамин разрушается под действием ДАО в тонком кишечнике, не причиняя вреда организму. Дефицит в организме фермента ДАО приводит к недостаточному расщеплению в большей степени экзогенного гистамина, который попадает в организм с продуктами питания.

На уровень гистамина влияет снижение активности ДАО, что может быть связано с повреждением энтероцитов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (при воспалительных заболеваниях толстого кишечника, дефицита витамина В6, магния, цинка, приеме препаратов-ингибиторов ДАО) [19].

При значительном накоплении гистамин может вызвать общеаллергические симптомы. В этом случае речь идет о непереносимости гистамина, или синдроме непереносимости гистамина (СНГ) – Histamineintolerance (HIT).

Синдром непереносимости гистамина – это на сегодня мало изученное патологическое состояние, особенно у детей. Разнообразие клинических проявлений обусловлено появлением гистамин-связанных дозозависимых симптомов при повышении порогового уровня гистамина в организме и непосредственно зависит от уровня гистамина в крови и его влияния на гистаминовые рецепторы разных органов и систем организма.

Клинические проявления СНГ и жалобы могут быть очень разнообразными. Со стороны желудочно-кишечного тракта – это неспецифические боли в области живота, вздутие, диарея или запоры. Часто эти проявления возникают на фоне хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта – непереносимости лактозы, нарушение всасывания фруктозы, целиакии, болезни Крона, наличии инфекции *Helicobacter pylori*, неспецифического язвенного колита. Насморк, длительная заложенность носа, бронхообструкция являются частыми проявлениями СНГ со стороны дыхательной системы у детей. Несколько реже могут встречаться такие симптомы, как мигрени, повышение артериального давления, избыточный вес, синдром повышенной утомляемости, конъюнктивиты, артриты, различные сыпи на коже, крапивница, псориаз [20].

Клинические проявления СНГ диагностируются не только у взрослых. На сегодня нет четких статистических данных о распространенности СНГ у детей. Это связано с тем, что в педиатрии отсутствуют четкие критерии диагностики СНГ, а перечень жалоб и клинических проявлений очень разнообразен. Тяжесть и разнообразие течения у детей обусловлено анатомо-физиологическими особенностями органов и систем, особенно у детей раннего возраста. Прежде всего, это функ-

циональная незрелость печени, желудочно-кишечного тракта, частые нарушения биоценоза кишечника, нерациональное кормление (питание, которое не соответствует возрасту) и ухудшение экологической ситуации в целом [21]. Особенности нервной, дыхательной и иммунной систем обуславливают рост псевдоаллергических реакций у детей разного возраста, а также непереносимость пищевых продуктов, угроза развития бронхообструкции, вегетососудистой дистонии. Выраженность клинических проявлений СНГ у детей усиливается повышением уровня IgG (IgG1–IgG4) и IgM, как проявлений цитотоксической реакции 2-го типа, также связанных с анатомо-функциональными особенностями детского организма [10].

По данным Л.В. Лус (2009), непереносимость пищевых продуктов встречается у 65% больных с различными аллергическими состояниями. Из них истинные аллергические реакции на пищевые продукты обнаруживаются примерно у 35%, а псевдоаллергические – у 65%. У детей среди клинических проявлений СНГ, по данным литературы, преобладают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта – боли в области живота (89,6%) и периодическая рвота (49,2%) [18]. В других исследованиях указаны такие проявления абдоминального синдрома, как диарея и запоры [1, 17]. Среди жалоб, не связанных с состоянием желудочно-кишечного тракта, выделяли головную боль (50,7%), которая может быть обусловлена стимуляцией H1-гистаминовых рецепторов в стенках внутричерепных артерий и артериол [21].

Метаболические нарушения при СНГ также могут приводить к появлению таких иммуновоспалительных заболеваний, как псориатический артрит, идиопатическая апластическая анемия [22], синдром Muckle-Wells [23], системный ювенильный идиопатический артрит [21, 22]. Уменьшение активности ДАО может наблюдаться по целому ряду гистаминосоциированных заболеваний, которые сопровождаются сниженной толерантностью к гистамину – вирусные гепатиты, заболевания почек, системные заболевания [14, 24]. Высвобождение эндогенного гистамина под действием гистаминолибераторов приводит к усилению клинических проявлений аллергии. Уровень ДАО ниже у пациентов с пищевой аллергией, чем у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Диагностика СНГ имеет важное значение в выборе тактики лечения большинства аллергических заболеваний. Для этого, прежде всего, необходимо исключить наличие IgE-зависимой аллергии. В норме в плазме крови уровень гистамина составляет 27,8–38,9 мкг/л. При отсутствии данных о наличии истинно аллергического механизма в патогенезе заболевания, необходимо определить уровень ДАО в крови

больного. Для этого долгое время использовали метод, в основе которого лежало измерение деградации путресцина, помеченного радиоактивной меткой, который использовался как субстрат для фермента ДАО. После того, как стало известно, что в ДАО разная способность к деградации гистамина и путресцина, этот метод признан недостаточно информативным. Определить уровень ДАО возможно при получении биоптата из участка кишечника, но этот метод имеет свои ограничения [25]. Одним из современных методов определения уровня ДАО в крови является метод DNIT деградации гистамина. Для этого исследования используют сыворотку крови [22].

В норме по этой методике активность ДАО должна составлять более 80 HDU/мл, где за 1 HDU (единицу деградации гистамина) принимают такое количество ДАО, которая способна нейтрализовать 0,11 нг гистамина в 1 мл сыворотки крови. Показатели не зависят от пола и возраста пациентов.

Значение ДАО в пределах 40-80 HDU/мл свидетельствует о сниженной активности фермента, а при показателях меньше 40 HDU/мл – значительное снижение активности.

Тест DNIT не используют для диагностики уровня ДАО у беременных и пациентов с анафилактическим шоком. При проведении клинических исследований с определением уровня ДАО у пациентов с проявлениями СНГ, в том числе и у детей, было выявлено существенное снижение уровня ДАО в сыворотке крови, которое в большинстве случаев было ниже 40 HDU/мл [26].

В последнее время клиницисты чаще стали использовать кожный прик-тест с гистамином или Тест Гистамин 50. Для этого на кожу предплечья в месте скарификации наносится 1%раствор гистамина. Размер папулы на месте тестирования измеряется через 50 минут после скарификации. Если папула в диаметре больше 5 мм, то этот тест указывает на низкую активность ДАО. Тест является простым в исполнении и безопасным, что позволяет оценить эффективность лечения в динамике. Как правило, пациентам с диетой, свободной от гистамина, эту пробу выполняют один раз в месяц в течение 6-10 месяцев [27].

На сегодня определены два основные принципы лечения СНГ, которые включают ограничения попадания экзогенного гистамина в организм и проведения заместительной терапии препаратами, содержащими ДАО. Учитывая, что экзогенный гистамин попадает в организм преимущественно с продуктами питания, пациентам назначают диету, которая не содержит продукты богатые гистамином. У детей это, прежде всего, кисломолочные продукты длительного созревания, копчения, колбасы, приправы, дрожжевые продукты и фрукты, богатые гистамином. В индивидуальном подборе

диеты можно использовать определение совместимости пищевых продуктов по определению уровня специфических IgM и IgG. В этом направлении уже проведено много исследований, которые показали высокую эффективность диеты с ограничением гистамина уже через три месяца лечения, причем лечение диетой не вызывало клинически значимых признаков дефицита нутриентов [20]. Для повышения эффективности эндогенного фермента ДАО рекомендуется назначение в комплексном лечении витамина С, В6, цинка, магния и меди [28].

Увеличение уровня ДАО в крови у пациентов с СНГ возможно при использовании в комплексном лечении препаратов, содержащих ДАО. При низком уровне ДАО в крови эти препараты могут быть использованы в комплексном лечении наряду с ограничительной диетой, в случаях ее нарушения, при использовании медицинских препаратов, которые увеличивают уровень гистамина в крови. В России зарегистрирован препарат HistDAO, который представляет собой пищевую добавку для разрушения гистамина, содержит фермент ДАО, полностью идентичный человеческому, повышает содержание ДАО в желудочно-кишечном тракте. HistDAO не имеет побочных реакций, поскольку не всасывается в кровь, его действие ограничено только тонким кишечником. Рекомендуется детям с шести лет и взрослым из СНГ, не содержит гистамин, лактозу и глютен [21].

### Заключение

В связи с постоянным ростом различных аллергологических заболеваний у детей и взрослых, определение и диагностика СНГ является важной проблемой в современной педиатрии и нуждается в дальнейшем изучении. Понимание патогенеза СНГ, изучение вопроса диагностики недостаточности ДАО дает новые возможности в успешном лечении пищевой гиперчувствительности. Более тщательного изучения требует данная проблема в отношении детей, так как именно у них очень сложно распознать данное заболевание и предугадать его дальнейшее развитие.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кампс А.Р. Клинические аспекты питания и непереносимости гистамина у детей с симптомами хронического нарушения пищеварения. – М.: 2015. 156 с.
2. Asher M.L. ISAAC Steering Committee. Clin. Exp. Allergy. 1998; 28(5): 52 -66.
3. Humbert M. Editorial 100\* International Conference of the Amer. Thoracic Society. SCAN. 2004: 3.
4. Asher M.L. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Amer. Thoracic Society. S CAN. 2004: 3.
5. Передерий В.Г., Губская Е.Ю. Целиакия – самое частое заболевание тонкой кишки. – Киев, Вистка. 2013. 112 с.

6. Гацкая Д.А., Корицкая И.В. Динамика распространённости аллергических заболеваний среди детей и молодежи (результаты первого этапа эпидемиологического исследования). *Астма и аллергия*. 2015; 1: 17-22.
7. Dale H.D., Laidlaw P.D. The physiological action of  $\beta$ -iminazolyethylamine. *J. Physiol (London)*. 1910 (41): 318-344.
8. Maintz L., Bieber T., Novak N. Histamine intolerance in clinical practice. *DtschArztebl*. 2006; 103 (51-52): 3477-3483.
9. Vlie-Boerstra B.J., Van der H. S., Oude Elberink J.N. et al. Mastocytosis and adverse reactionsto biogenic amines and histamine releasing foods: what is the evidence? *Neth J. Med*. 2005;63: 244-249.
10. Ring J. *Angewandte Allergologie (Implemented allergology)*. J. Ring. – Munich, Germany: Urban & Vogel, 2004.
11. Maintz L., Novac N. Histamine and histamine intolerance. *Clin. Nutr*.2007; 85: 1185-1196.
12. Bieganski T. Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiolo Pol*. 1983; 34: 139-154.
13. Cataldi M., Borriello F., Granata F. et al. Histamine receptors and antihistamines: from Discovery to clinical applications. *Chem. Immunol. Allergy*. 2014; 100: 214-226.
14. Thurmond R.L. The histamine H4 receptors: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol*. 2015; 31(6): 65.
15. Ellenbroek B.A., Ellenbroek B.A., Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. *Trends Neurosci*. 2014; 37(4): 191-195.
16. Tabarean I.V. Histamine receptor signaling in energy homeostasis. *Neuropharmacology*. 2015: 21.
17. Komericki P., Klein G., Reider N. et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr*. 2011; 123(1-2): 15-20. DOI: 10.1007/s00508-010-1506-y.
18. Zampeli E., Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157: 24-33.
19. Дейл М. М., Формен Дж. К. Руководство по иммунофармакологии. – М.: Медицина; 1998, 332 с.
20. Colome Rivero G., Tormo Carnicer R., Rosell Camps A. et al. Diaminooxidase low levels and paediatric gastrointestinal pathology. 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 9-12 June 2014. Jerusalem, Israel.
21. Steinbrecher I. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie*. 2005; 28: 84-91.
22. Verma A., Deb D.K., Sassano A. et al. Cutting edge: activation of the p38 mitogen activated protein kinase signaling pathway mediates cytokineinducedhemopoietic suppression in aplastic anemia. *J. Immunol*. 2002; 168: 5984-5988.
23. Black A.K. Unusual urticarias. *J. Dermatol*. 2001; 28 (11): 632-634.
24. Arock M., Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev. Hematol*. 2010; 3: 497-516.
25. Jadid-Niaragh F., Mirshafiey A. Histamine and histamine receptors in pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 2010; 59: 180-189.
26. Kofler H., Aberrer W., Deibi M. et al. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie*. 2009; 32: 105-109.
27. Music E., Korosec P., Silar M. et al. Serum diamineoxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Kin Wochenschr*. 2013; 125(9-10): 239-43.
28. Schwelberger H.G. Histamine intolerance: overestimated or underestimated. *Inflamm Res*. 2009; 58(1): 51-52.

## REFERENCES

- Kamps Antonio Rossel'. *Klinicheskie aspekty pitaniya i neperenosivosti gistamina u detej s simptomami hronicheskogo narusheniya pishhevareniya / Antonio Rossel' Kamps*. – Moskva, 2015; 156p.
- Asher M. L. ISAAC Steering Committee. *Clin. Exp. Allergy*. 1998. 28 (5): 52 -66.
- Humbert M. Editorial 100\* International Conference of the Amer. Thoracic Society. *SCAN*. 2004; 3.
- Asher M. L. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. Amer. Thoracic Society. SCAN. 2004; 3.
- Perederij V.G., Gubskaja E.Ju. *Celiakija-samoe chastoe zabolevanie onkoj kishki: Monografija*. – Kiev, Vistka; 2013: 112.
- Gackaja D.A., Korickaja I.V. *Dinamika rasprostranennosti allergicheskij zabolevanij sredi detej i molodezhi (rezul'taty pervogo jetapa jepidemiologicheskogo issledovanija)*. Astma i allergija. 2015; 1: 17-22.
- Dale H.D., P.D. Laidlaw. The physiological action of  $\beta$ iminazolyethylamine. *J. Physiol (London)*. 1910 (41): 318-344.
- Maintz L., Bieber T., Novak N. Histamine intolerance in clinical practice. *DtschArztebl*. 2006; 103 (51-52): 3477-3483.
- Vlie-Boerstra B.J., van der H.S., Oude Elberink J. N. et al. Mastocytosis and adverse reactionsto biogenic amines and histamine releasing foods: what is the evidence? *Neth J. Med*. 2005; 63: 244-249.
- Ring J. *Angewandte Allergologie (Implemented allergology)*. J. Ring. -Munich, Germany: Urban & Vogel, 2004.
- Maintz L., Novac N. Histamine and histamine intolerance. *Clin. Nutr*. 2007; 85: 1185-1196.
- Bieganski T. Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *ActaPhysiolo Pol*. – 1983. – Vol. 34. -P. 139-154.
- Cataldi M., Borriello F., Granata F. et al. Histamine receptors and antihistamines: from Discovery to clinical applications. *Chem. Immunol. Allergy*. 2014; 100: 214-226.
- Thurmond R.L. The histamine H4 receptors: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol*. 2015. 31 (6): 65.
- Ellenbroek B.A., Ellenbroek B.A., Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. *Trends Neurosci*. 2014; 37(4): 191-195.
- Tabarean I.V. Histamine receptor signaling in energy homeostasis. *Neuropharmacology*. 2015; 21.
- Komericki P., Klein G., Reider N. et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomized, double-blind, placebocontrolled cross-over study. *Wien KlinWochenschr*. 2011; 123(1-2): 15-20.
- Zampeli E., Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157: 24-33.
- Dejl M.M., Formen Dzh.K. *Rukovodstvo po immunofarmakologii*. – Moskva: Medicina, 1998; 332.
- Colome Rivero G., Tormo Carnicer R., Rosell Camps A. et al. Diaminooxidase low levels and paediatric gastrointestinal pathology. 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 9-12 June 2014. Jerusalem, Israel.

21. Steinbrecher I. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie*. 2005; 28: 84-91.
22. Verma A., Deb D.K., Sassano A. et al. Cutting edge: activation of the p38 mitogen activated protein kinase signaling pathway mediates cytokineinducedhemopoietic suppression in aplastic anemia. *J. Immunol*. 2002; 168: 5984-5988.
23. Black A.K. Unusual urticarias. *J. Dermatol*. 2001; 28(11): 632-634.
24. Arock M., Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev. Hematol*. 2010; 3: 497-516.
25. Jadid-Niaragh F., Mirshafiey A. Histamine and histamine receptors in pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 2010; 59: 180-189.
26. Kofler H., Aberrer W., Deibi M. et al. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie*. 2009; 32: 105-109.
27. Music E., Korosec P., Silar M. et al. Serum diamineoxidasa activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Kin Wochenschr*. 2013; 125(9-10): 239-43.
28. Schwelberger H.G. Histamine intolerance: overestimated or underestimated. *Inflamm Res*. 2009; 58(1): 51-52.

Поступила / Received 31.04.2017  
Принята в печать / Accepted 01.06.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

**Контактная информация:** Фирсова Виолетта Николаевна; тел.: 8 (918) 443-20-73; e-mail: gped2@jenta.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

**Corresponding author:** Violetta N. Firsova; tel.: 8 (918) 443-20-73; e-mail: gped2@jenta.ru; 4 Sedina Street, Krasnodar, Russia, 350063.