

HISTAMÍNOVÁ INTOLERANCIA A MOŽNOSTI JEJ DIAGNOSTIKY HISTAMINE INTOLERANCE AND OPTIONS FOR ITS DIAGNOSTICS

VOZÁRIKOVÁ Viktória^{1,2}, BLAŽÍČKOVÁ Stanislava^{1,2}

¹ *Katedra laboratórných vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave, Trnava*

² *Laboratóriá Piešťany, spol. s.r.o., Piešťany*

ABSTRAKT

Východiská: Histamínová intolerancia (HIT) je porucha na úrovni gastrointestinálneho systému asociovaná s obmedzenou schopnosťou metabolizovať požitý histamín. Z dôvodu absencie dokonalo spoľahlivého diagnostického testu a variability klinických symptómov býva HIT často diagnostikovaná nesprávne.

Ciel: V prehľade predstavujeme rutinne využívané laboratórne diagnostické testy ako aj paletu novších a perspektívnych laboratórných vyšetrení pre diagnostiku HIT.

Metodika: Všetky informácie obsiahnuté v prehľade sme získali z časopiseckých titulov a plných textov článkov publikovaných v bibliografických databázach PubMed, SCOPUS a Web of Science.

Výsledky: Kvantitatívne stanovenie diaminooxidázy (DAO) v sére je prvou voľbou v diagnostike HIT. Medzi ďalšie testy, ktoré môžu diagnostiku HIT uľahčiť patrí stanovenie celkovej degradačnej kapacity histamínu, 50-minútový skin-prick test, či stanovenie DAO v črevnej sliznici. Analýza metabolitov histamínu v moči je pre pacienta komfortným vyšetrením, zatiaľ je však využívaná len vo výskumnej oblasti.

Záver: Aj napriek viacerým vyšetrovacím postupom k identifikácii HIT, zostávajú diietické opatrenia jedinou spoľahlivou diagnostickou aj terapeutickou cestou.

Kľúčové slová: Histamínová intolerancia. Diaminooxidáza. Histamín N-metyltransferáza. Nízko-histamínová diéta.

ABSTRACT

Background: Histamine intolerance (HIT) is a gastrointestinal disorder associated with and impairment of ability to metabolize ingested histamine. Due to the absence of a perfectly reliable diagnostic test and the variability of clinical symptoms, HIT is often misdiagnosed.

Objective: In the review, we present routinely used laboratory diagnostic tests as well as a range of newer and prospective laboratory examinations for the diagnosis of HIT.

Methods: All of the information contained in this publication has been drawn from journal titles and full texts of articles published in the bibliographic databases PubMed, SCOPUS and Web of Science.

Results: Quantitative determination of diamine oxidase (DAO) in serum is the first choice in the diagnosis of HIT. Other laboratory tests that can make diagnostic of HIT easier are determination of the total degradation capacity of histamine, the 50-minute skin-prick test, or the determination of DAO in the intestinal mucosa. Analysis of histamine metabolites in urine is a comfortable examination for the patient, but currently it is used only in the research field.

Conclusion: Despite several investigative procedures to identify HIT, the only reliable diagnostic and therapeutic way is low-histamine diet.

Key words: Histamine intolerance. Diaminooxidase. Histamin N-methyltransferase. Low-histamine diet.

ÚVOD

V súčasnej dobe sú nežiadúce reakcie na potraviny oveľa častejšie subjektívne vnímané ako objektívne overené. Klinické, diagnostické, či terapeutické postupy neustále napredujú, no vedecké poznatky o nealergických nežiadúcich reakciách, vrátane histamínovej intolerancie (HIT) môžeme označiť za nedostatočné. Nakoľko je HIT predmetom veľkého množstva diskusií v médiách, či na sociálnych sieťach, čoraz väčšie množstvo ľudí ju označuje za príčinu svojich klinických symptómov bez akéhokoľvek potvrdenia, či už klinickým odborníkom alebo pozitívnu laboratórnou analýzou. Výskyt HIT v celosvetovej populácii je 1 – 3 % [1]. Štúdie a vedecké dôkazy podporujúce predpokladanú súvislosť medzi požitím histamínu a nežiadúcimi reakciami však nie sú zatiaľ dostatočné a detailne overené, a rovnako chýba dokonalo spoľahlivý laboratórny test na objektívnu diagnostiku tejto gastrointestinálnej (GIT) poruchy, ktorá môže byť v mnohých prípadoch diagnostikovaná nesprávne [2, 3]. V súčasnosti sa v laboratórnej diagnostike HIT využíva kvantitatívne a funkčné stanovenie diaminooxidázy (DAO). Sľubným parametrom pre diagnostiku ako aj monitorovanie pacientov s HIT sa zdá byť vyšetrenie celkovej degradačnej kapacity histamínu. V prehľade uvádzame ďalšie možnosti diagnostiky HIT, ktoré nie sú rutinne indikované alebo sú zatiaľ využívané iba vo výskumnej sfére.

CIEĽ

Keďže problematika HIT je v súčasnej dobe veľmi aktuálna, cieľom tohoto prehľadu je predstaviť v stručnej forme súčasný stav poznatkov o HIT

a o možnostiach jej diagnostiky, ktoré môžu byť nápomocné odbornej komunite, ako aj pacientom.

METODIKA

Pri tvorbe review sme všetky informácie získali z vedeckých databáz PubMed, SCOPUS a Web of Science, s využitím kľúčových slov ako histamínová intolerancia, diagnostika histamínovej intolerance, DAO a HNMT.

VÝSKYT, FUNKCIA A CESTY DEGRADÁCIE HISTAMÍNU

Objav molekuly histamínu (2-[4-imidazolyl]etylamin) siaha až do roku 1910, pričom o 22 rokov neskôr bola táto látka identifikovaná ako mediátor anafylaktických reakcií [4, 5]. Histamín je konzervovaný autakoid nachádzajúci sa vo väčšine tkanív stavovcov. Z chemického hľadiska je biogénnym amínom, ktorý v ľudskom tele ovplyvňuje široké spektrum fyziologických funkcií rôznych buniek a tkanív, a podieľa sa na vývoji patologických stavov viacerých orgánových systémov [6, 7].

Syntéza endogénneho histamínu je v organizme zabezpečená dekarboxylačnou reakciou prekurzornej aminokyseliny histidínu pomocou enzýmu L-histidindekarboxylázy, ktorý vyžaduje ako kofaktor vitamín B6 [8, 9]. Primárnym miestom syntézy histamínu sú mastocyty a bazofily, v ktorých je skladovaný v konjugovanej forme s heparínom [10]. Prítomnosť histamínu bola zistená aj vo vezikulách histaminergických neurónov a enterochromafínových buniek žalúdka [8, 11]. Exogénny histamín prijíma človek potravou živočíšneho alebo rastlinného pôvodu. Exogénny histamín má väčší vplyv na rozvoj HIT [12].

Hladina medzi endogénnym a exogénnym histamínom je pod kontinuálnou genetickou kontrolou. Gény kódujúce enzýmy zodpovedné za syntézu a degradáciu histamínu a receptorov pre histamín, sú známe prítomnosťou polymorfných variant, ktoré podmieňujú individuálne rozdiely v reakciách sprostredkovaných histamínom [12, 13]. Z toho vyplýva aj variabilita klinických prejavov u jednotlivých pacientov po požití histamínu.

Ľudské telo je schopné inaktivovať histamín prostredníctvom dvoch dráh, ktorých súčasťou sú enzýmy diaminoxidáza (DAO) a histamín N-metyltransferáza (HNMT). Spôsob degradácie histamínu závisí od jeho lokality. U cicavcov je expresia DAO obmedzená na špecifické tkanivá [14, 15]. Viaceré štúdie uvádzajú najvyššiu aktivitu DAO

v oblasti tenkého čreva a *colon ascendens* hrubého čreva [16, 17]. Podobné hodnoty vykazuje placentárne tkanivo a aj obličky [18]. Enzým HNMT je exprimovaný vo viacerých tkanivách, pričom expresia dominuje v obličkách a v pečeni. Aktivita tohoto enzýmu bola potvrdená taktiež v slezine, prostate, vaječníkoch a v hrubom čreve [17]. HNMT je považovaný za kľúčový enzým pre degradáciu histamínu v bronchiálnom epiteli [19].

DIAGNOSTICKÉ NÁSTROJE K SPRÁVNEJ IDENTIFIKÁCII HIT

Stanovenie koncentrácie (kvantity) DAO v sére

Prítomnosť HIT v praxi najčastejšie koreluje najmä s nízkou koncentráciou a / alebo funkčnou aktivitou DAO, preto je stanovenie DAO označované ako parameter prvej voľby [11, 16]. Niektorí autori však popierajú význam DAO pri HIT, a to aj napriek klinickým symptómom, vylúčennej alergii a poklesu aktivity DAO v sére [20, 21]. Hladina DAO v sére sa u zdravých jedincov pohybuje v rozmedzí od 15 do 50 U/ml. Počas gravidity sa hodnota DAO môže zvýšiť 500 – 1000 násobne [22].

Princíp kvantitatívneho stanovenia DAO v sére je založený na sendvičovej enzymatickej imunoanalýze (ELISA) s využitím dvoch polyklonálnych protilátok. Diagnostická súprava obsahuje anti-DAO primárnu protilátku a sekundárnu protilátku konjugovanú so streptavidínperoxidázou. Substrátom je tetrametylbenzidín (TMB). Absorbancia vzniknutého farebného chromogénu je spektrofotometricky meraná pri 450 nm. Analytická citlivosť metódy dosahuje hodnotu 0,120 U/ml. Podľa základnej interpretácie značí hodnota sérovej koncentrácie DAO < 3 U/ml o vysokej pravdepodobnosti HIT, koncentrácia medzi 3 až 10 U/ml značí o zvýšenej pravdepodobnosti HIT a koncentrácia > 10 U/ml HIT označuje za nepravdepodobnú [23]. Výsledky však treba hodnotiť komplexne s ostatnými vyšetrovanými parametrami ako aj klinickou anamnézou pacienta. Nie je pravidlom, že pacienti so zníženou koncentráciou DAO majú pozitívnu symptomatológiu HIT.

Stanovenie funkčnej aktivity DAO

Enzymatická aktivita určuje rýchlosť degradácie histamínu. V prípade inhibície DAO, je odbúravanie endogénneho a inkorporovaného histamínu spomalené, následkom čoho dochádza k rôznorodým klinickým symptómom HIT. Približne 20 %

Európanov užíva lieky, ktoré inhibujú aktivitu DAO, ako napr. kyselina klavulanová, acetylcysteín, metamizol a ďalšie. Podobne alkohol a jeho oxidačný produkt acetaldehyd podporujú uvoľňovanie endogénneho histamínu a kompetitívne interagujú s aldehyddehydrogenázou, čím spomaľujú rýchlosť degradácie histamínu [24]. Deficit medi, vitamínu C a pyridoxínu sa označuje za potenciálny inhibítor aktivity DAO [11].

Stanovenie sérovej koncentrácie DAO v kombinácii so stanovením funkčnej aktivity DAO je v súčasnosti vhodným biomarkerom pre diferenciálnu diagnostiku HIT ako aj asociovaných klinických symptómov [19]. Vyšetrovaným biologickým materiálom môže byť sérum alebo plazma, rovnako ako pri stanovení koncentrácie DAO. Analytický postup tejto metódy je založený na meraní schopnosti DAO degradovať substrát, pri ktorom vzniká peroxid vodíka. Substrátom môže byť kadaverín, putrescín alebo histamín. Následne je pridané chromogénne činidlo DA-67, ktoré je v prítomnosti peroxidázy oxidované a zároveň transformované na metylénovú modrú [23, 25]. Intenzita sfarbenia je analyzovaná spektrofotometricky. Nevýhodou tohoto stanovenia, je že aktivita DAO môže u jedinca prirodzene variovať počas dňa alebo v priebehu mesiaca, či už z dôvodu požitej stravy, u žien podľa fázy menštruačného cyklu [26]. Viaceré štúdie podporujú význam stanovenia funkčnej aktivity DAO ako markera závažnosti HIT a prediktora v úspešnosti liečebnej terapie [27, 28].

Celková degradačná kapacita histamínu

Sledovanie celkovej degradačnej kapacity histamínu (THDC – z *angl.* total histamine degradation capacity) je jednou z ďalších možností monitorovania metabolizmu histamínu *in vitro*. Kvantitatívne sa definuje schopnosť degradovať endogénny histamín v homogenizovanej vzorke tkaniva, či v sére [14]. Princíp laboratórneho testu na stanovenie THDC v sére je založený na metóde ELISA. V priebehu testu dochádza k provokácii vzorky séra pacienta provokačným činidlom obsahujúcim histamín. Pacient záťažový histamínový provokačný test nepodstupuje, čo je výhodou. Po 24 hodinovej inkubácii získame výsledné množstvo odbúraného histamínu pred a po provokácii, ako aj percentuálne množstvo degradovaného histamínu. Podľa správnej interpretácie výsledkov je hodnota 0 – 25 % považovaná za nedostatočnú alebo nízku THDC, 25 – 40 % indikuje obmedzené THDC a hodnoty

> 40 % sú označované za normálne. I keď nie je veľa štúdií a výsledkov zaoberajúcich sa THDC, tento test môžeme označiť za cenný diagnostický nástroj k identifikácii a charakterizácii pacientov s klinickými symptómami, ktoré súvisia s narušeným metabolizmom histamínu.

Stanovenie DAO v biopptickej vzorke hrubého čreva

Je všeobecne známe, že črevný mikrobióm má obrovský vplyv na všetky imunologické procesy v tele hostiteľa. Spoľahlivou diagnostickou metódou HIT sa zdá byť stanovenie aktivity DAO vo vzorkách odobratých pri kolonoskopickom vyšetrení hrubého čreva. Ide o vysoko citlivú a špecifickú metódu s významným diagnostickým potenciálom [2, 9, 22, 29, 30].

Spektrum baktérií, ktoré sú schopné transformovať histidín na histamín, prirodzene kolonizujú GIT človeka a sú súčasťou fyziologickej črevnej mikroflóry. Zaujímavé je, že niektoré probiotické kmeňové vrátane baktérií mliečneho kvasenia, ako *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei* a *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* svojou dekarboxylázovou aktivitou môžu u citlivých jedincov prispieť k nárastu hladín histamínu a tým podporiť ich citlivosť na histamín [31]. Rovnako baktérie rodov *Staphylococcus* a *Proteus*, niekoľko neidentifikovaných rodov patriacich do čeľade *Enterobacteriaceae*, a druhy *Clostridium perfringens* a *Enterococcus faecalis* podporujú akumuláciu vysokých hladín histamínu v čreve a jeho následnú absorpciu v plazme s negatívnym dopadom na zdravie predisponovaného jedinca. Dysbióza môže vyvolať zápal črevnej sliznice, ktorý je asociovaný so zhoršenou aktivitou DAO [32]. Aj tieto skutočnosti potvrdzujú význam črevných baktérií pre imunitu ako aj pre celkové zdravie človeka.

Stanovenie histamínu a N-metylhistamínu v moči

Alternatívnym diagnostickým postupom k odhaleniu HIT je analýza histamínu a jeho metabolitu – N-metylhistamínu (MHA) vo vzorke moču. U jedincov s HIT dochádza k zvýšenej exkrécii histamínu a MHA, v porovnaní so zdravými jedincami. Ide o neinvazívne a pre pacienta pohodlné vyšetrenie s vysokou diagnostickou citlivosťou.

Princípom stanovenia je vysokoúčinná kvapalinová chromatografia s fluorimetrickou detekciou. Iné metódy neumožňujú simultánne stanovenie histamínu a MHA v moči [8,33,34]. Stále je však

potrebné overiť diagnostický význam tejto metódy u pacientov s HIT, ako aj doplniť exkrecný profil ďalšími metabolitmi histamínu pre získanie presnejších výsledkov.

Histamínový 50-skin prick test

K diagnostike HIT bol navrhnutý aj tento pomerne rýchly intradermálny test, pomocou ktorého je možné odhaliť spomalenú degradáciu histamínu. Metóda využíva 1%-ný roztok histamínu, ktorý je vpichom aplikovaný do predlaktia vyšetřovanému jedincovi. Po 50 minútach je možné odčítať výsledok. Ak je priemer červeného pupenca ≥ 3 mm výsledok hodnotíme pozitívne. Citlivosť testu je 79 % a špecifická 81 %. Ide o jednoduchý test, ktorý možno využiť v akejkoľvek ambulancii so zaškoleným personálom [3, 20].

Stanovenie enzymatickej aktivity DAO v sére a histamínový 50-skin prick test sa ukazuje za vhodný diagnostický postup k identifikácii deficitu DAO genetického alebo farmakologického pôvodu, ale na zistenie sekundárneho nedostatku DAO, ktorý sprevádza mnoho črevných ochorení dostačujúci nie je [30].

ZÁVER

V poslednej dobe sa stáva HIT čoraz častejším problémom každodennej lekárskej praxe vzhľadom na nešpecifickosť klinických symptómov, ktoré diagnostický a terapeutický manažment HIT neľahčujú. Okrem vylúčenia alergických ochorení a iných komorbidít, zahŕňa diagnostika HIT stanovenie kvantity a funkčnej aktivity DAO v krvnom sére. Doplnkovým a pre pacienta nezaťažujúcim vyšetřením je stanovenie THDC. Navrhované sú stále nové detekčné metódy, tie však nie sú zatiaľ implementované do rutínnej praxe. Perspektívnou metódou je vyšetřenie DAO v bioptickej vzorke črevnej sliznice, ako aj detekcia 1-metylhistamínu vo vzorke moču. Liečebné postupy pre HIT ponúkajú viaceré možnosti, zatiaľ však jedinou spoľahlivou diagnostickou a terapeutickou metódou je dodržiavanie dietetických opatrení a individuálny prístup ku každému pacientovi.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

[1] NOSKOVÁ E., VOCHOSKOVÁ K., KNOP V. et al. Histamine intolerance and anxiety disorders: Pilot cross-sectional study of histamine intolerance prevalence in cohort of patients with

anxiety disorders. *European Psychiatry*. 2022; 65 (S1): S387-S388.

- [2] REESE I., BALMER-WEBER B., BEYER K. et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo Journal International*. 2017; 26 (2): 72-79.
- [3] SCHWELBERGER H.G. Histamine intolerance: overestimated or underestimated? *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*. 2009; 58 (1): 51-52.
- [4] DALE H.H., LAIDLAW P.P. The physiological action of β -iminazolethylamine. *The Journal of Physiology*. 1910; 41 (5): 318-344.
- [5] STEINHOFF M., GRIFFITHS C., CHURCH M. et al. *Histamine*. In: Burns, T., Breathnach, S., Cox, N. and Griffiths, C., Ed., *Rook's Textbook of Dermatology*, Oxford: Blackwell Science. 2004, 9: 50-52.
- [6] SHULPEKOVA Y., NEACHEV V.M., POPOVA I.R. et al. Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients*. 2021; 13 (9): 3207.
- [7] ZHAO Y., ZHANG X., JIN H. et al. Histamine Intolerance—A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022; 12 (3): 454.
- [8] COMAS-BASTÉ O., LATORRE-MORATALLA M. L., BERNACCHIA R. et al. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017; 145: 379-385.
- [9] HRUBISKO M., DANIS R., HUORKA M. et al. Histamine Intolerance - The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021; 13 (7): 2228.
- [10] GAGIC M., JAMROZ E., KRIZKOVA S. et al. Current Trends in Detection of Histamine in Food and Beverages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019; 67 (3): 773-783.
- [11] MAINTZ L., YU C.F., RODRÍGUEZ E. et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities: Association of DAO SNPs with DAO serum activities. *Allergy*, 2011; 66 (7): 893-902.
- [12] CASTELLS M., BUTTERFIELD J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *The Journal of Allergy and Clinical*

- Immunology: In Practice*. 2019; 7 (4): 1097-1106.
- [13] KUCHER A.N. Association of Polymorphic Variants of Key Histamine Metabolism Genes and Histamine Receptor Genes with Multifactorial Diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2019; 55 (7): 794-814.
- [14] MARTIN I.S.M., BRACHERO S., VILAR G.E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergologia et Immunopathologia*. 2016; 44 (5): 475-483.
- [15] KOVACOVA-HANOUSKOVA E., BUDAY T., GAVLIAKOVA S. et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43 (9): 498-506.
- [16] RAITHEL M., SCHNEIDER H.T., HAHN E.G. Effect of Substance P on Histamine Secretion from Gut Mucosa in Inflammatory Bowel Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1999; 34 (5): 496-503.
- [17] SCHWELBERGER H.G. *Histamine N-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene*. In: Falus A, editors. Histamine: biology and medical aspects. Budapest: SpringMed Publishing. 2004: 53-59.
- [18] KLOCKER J., MÄTZLER S.A., HUETZ A. et al. Synthesis, metabolism and release of histamine: Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflammation Research*. 2005; 54 (1): S54-S57.
- [19] YAMAUCHI K., SEKIZAWA K., SUZUKI H. et al. Structure and function of human histamine N-methyltransferase: critical enzyme in histamine metabolism in airway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 1994; 267 (3): L342-L349.
- [20] KOFLER L., ULMER H., KOFLER H. et al. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*. 2011; 2011: 1-5.
- [21] TONDURY B., WUTHRICH B., SCHMID-GRENDELMEIER P. et al. Histamine intolerance: Is the determination of diamine oxidase activity in the serum useful in routine clinical practice? *Allergologie*. 2008; 31 (8): 350-356.
- [22] TAN Z., OU I., CAI W. et al. Advances in the Clinical Application of Histamine and Diamine Oxidase (DAO) Activity: A Review. *Catalysts*. 2022; 13 (1): 48.
- [23] BELTRÁN-ORTIZ C., PERALTA T., RAMOS V. et al. Standardization of a colorimetric technique for determination of enzymatic activity of diamine oxidase (DAO) and its application in patients with clinical diagnosis of histamine intolerance. *World Allergy Organization Journal*. 2020; 13 (9): 100457.
- [24] LEITNER R., ZOERNPFENNING E., MISSBICHLER A. Evaluation of the inhibitory effect of various drugs / active ingredients on the activity of human diamine oxidase *in vitro*. *Clinical and Translational Allergy*. 2014; 4 (S3): 2045-7022.
- [25] TAKAGI K., NAKAO M., OGURA Y. et al. Sensitive colorimetric assay of serum diamine oxidase. *Clinica Chimica Acta*. 1994; 226 (1): 67-75.
- [26] HAMADA Y., SHINOHARA Y., YANO M. et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clinical Biochemistry*. 2013; 46 (1-2): 99-102.
- [27] CUCCA V., RAMIREZ G.A., PIGNATTI P. et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022; 14 (7): 1513.
- [28] YACOUB M. R., RAMIREZ G. A., BERTI A. et al. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2018; 176 (3-4): 268-271.
- [29] MATYSIAK J. Histamine intolerance (HIT). *Journal of Medical Science*. 2022; 91 (3): e727.
- [30] COMAS-BASTÉ O., SÁNCHEZ-PÉREZ S., VECIANA-NOGUÉS M.T. et al. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020; 10 (8): 1181.
- [31] SCHINK M., KONTUREK P. C., TIETZ E. et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*. 2018; 69 (4).
- [32] SÁNCHEZ-PÉREZ S. COMAS-BASTÉ O., VECIANA-NOGUÉS M.T. et al. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021; 13 (5): 1395.
- [33] SÁNCHEZ-PÉREZ S., CELORIO-SARDÀ R., VECIANA-NOGUÉS M.T. et al. 1-methylhistamine as a potential biomarker of food histamine intolerance. A pilot study. *Frontiers in Nutrition*. 2022; 9: 973682.

- [34] KAWANISHI H., TOYO'OKA T., ITO K. et al. Rapid determination of histamine and its metabolites in mice hair by ultra-performance liquid chromatography with time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography*. 2006; 1132 (1-2): 148-156.