

## Синдром низкой толерантности к гистамину (Часть I)

**О.А. Наумова,**

Центр аллергических заболеваний верхних дыхательных путей,  
ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Колосийченко  
НАМН Украины»



О.А. Наумова

Обращаясь к врачу, пациенты часто жалуются на головную боль, насморк, гиперемиию кожи, диарею, тахикардию или аритмию после приема определенных пищевых продуктов. Поскольку эти симптомы характерны для аллергических заболеваний, то пациентам обычно назначается аллергологическое обследование. Однако его результаты зачастую оказываются негативными, что не характерно для IgE-опосредованных иммунных реакций. В таких случаях можно предположить **отсутствие толерантности к гистамину (ОТГ)**, наблюдающееся у 1% населения различных стран мира [1]. Ниже будет приведен обзор возможных этиологических факторов этого часто не диагностируемого состояния. При этом ОТГ, проявляющееся разнообразной клинической симптоматикой, относительно легко поддается лечению, что сопровождается повышением качества жизни пациентов. В рамках данной статьи рассмотрены особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома низкой толерантности к гистамину.

### Этиопатогенез синдрома низкой толерантности к гистамину

Гистамин (2-[4-имидазолил]этиламин) впервые был описан в качестве эндогенного вещества в 1910 г., а в качестве медиатора аллергических реакций – в 1932 г. Гистамин является биогенным амином, который синтезируется из аминокислоты гистидина путем декарбоксилирования; реакцию катализирует декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, коферментом которой является пиридоксальфосфат (витамин В<sub>6</sub>). Гистамин вырабатывается в тучных клетках, базофилах, тромбоцитах и некоторых нейронах, внутри которых депонирован в гранулах и выделяется при стимуляции. Гистамин является мощным медиатором ряда биологических реакций. Он может выделяться не только при дегрануляции тучных клеток (при связывании антител класса IgE на их поверхности с аллергеном), но и независимо от IgE, под действием циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ, выступающих в качестве вторичных мессенджеров. Триггеры, такие как гистамин или β-адренергическая стимуляция, повышают концентрацию цАМФ, ингибируя дегрануляцию тучных клеток по типу отрицательной обратной связи. Высвобожде-

ние гистамина усиливается в ответ на раздражители, которые снижают концентрацию цАМФ (α-адренергические и холинергические вещества); определенные цитокины, высвобождающиеся при воспалении; связывание факторов комплемента C3a и C5a с дополнительными рецепторами тучных клеток. «Неаллергическими» веществами, высвобождающими гистамин, могут быть:

- лекарственные препараты;
- продукты питания;
- химические и физические агенты;
- гипоксия;
- нейропептиды или ферменты, например фосфолипаза.

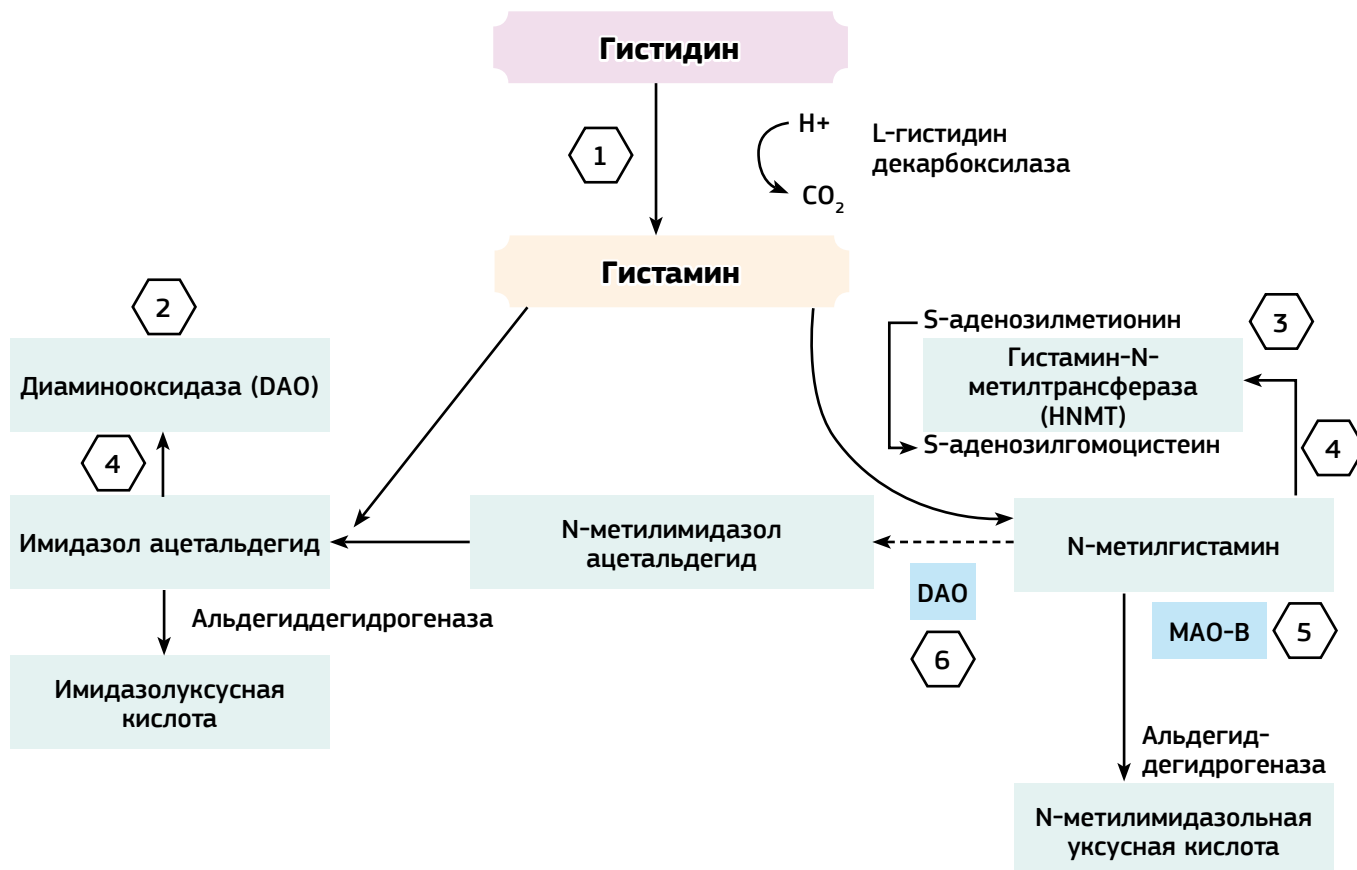
В обобщенном виде процесс образования гистамина и последующий его метаболизм приведены на **рисунке 1**.

Отсутствие толерантности к гистамину вызвано дисбалансом между его синтезом и разрушением. Гистамин может метаболизироваться двумя путями:

- путем окислительного дезаминирования с участием диаминооксидазы (DAO) (ранее известную как «гистаминаза»);
- путем метилирования с участием гистамин-N-метилтрансферазы (HNMT) (**см. рис. 1**).

DAO представляет собой секреторный белок, ответственный за разрушение внеклеточного гистамина, в то время как HNMT (цитозольный белок) инактивируют гистамин только внутриклеточно (например, в клетках печени) [2]. Фермент DAO, следовательно, играет ключевую роль в распаде поступающего с пищей гистамина. Недостаточная его активность может привести к описанным выше симптомам при употреблении продуктов, богатых гистамином [5], алкоголя [6] или лекарств, способствующих высвобождению гистамина или блокирующих DAO [7].

Причины ОТГ могут быть различными [1]. Выработка DAO, например, может уменьшаться при повреждении энтероцитов вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта [11, 21]. Распад гистамина могут конкурентно ингибировать другие биогенные амины, алкоголь [18], лекарственные препараты [7, 19]. Приобретенное ОТГ может быть обратимым при устранении вызывающих его причин, (например, прекращение приема блокирующих DAO препаратов).



Как уже упоминалось, гистамин синтезируется путем декарбоксации гистидина с участием гистидиндекарбоксилазы (1). Расщепляется он двумя способами: вне клетки – через оксидативную дезаминацию, реакция катализируется диаминооксидазой (DAO) (2); внутри клетки – посредством метилирования циклической структуры гистамина гистамин-N-метилтрансферазой (HNMT) (3). При пониженном уровне ингибирования происходит накопление гистамина. Действие обоих энзимов блокируется продуктами их же гидролиза по принципу обратной связи (4). N-метилгистамин окисляется моноаминоксидазой В (MAO-B) (5) или DAO (6). Но поскольку метилирование происходит в цитоплазме, именно MAO-B (5) в основном расщепляет N-метилгистамин *in vivo*.

**Рисунок 1. Метаболизм гистамина в организме**

Кроме приобретенных форм толерантности к гистамину, в последнее время интерес исследователей сосредоточен на ряде потенциальных генетических причин замедленного разрушения гистамина при воспалительных и опухолевых заболеваниях, пищевой аллергии, спру, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и аденоме толстого кишечника [22, 23, 24]. В частности, изучается вопрос о связи генетической предрасположенности к развитию этих заболеваний с DAO [2].

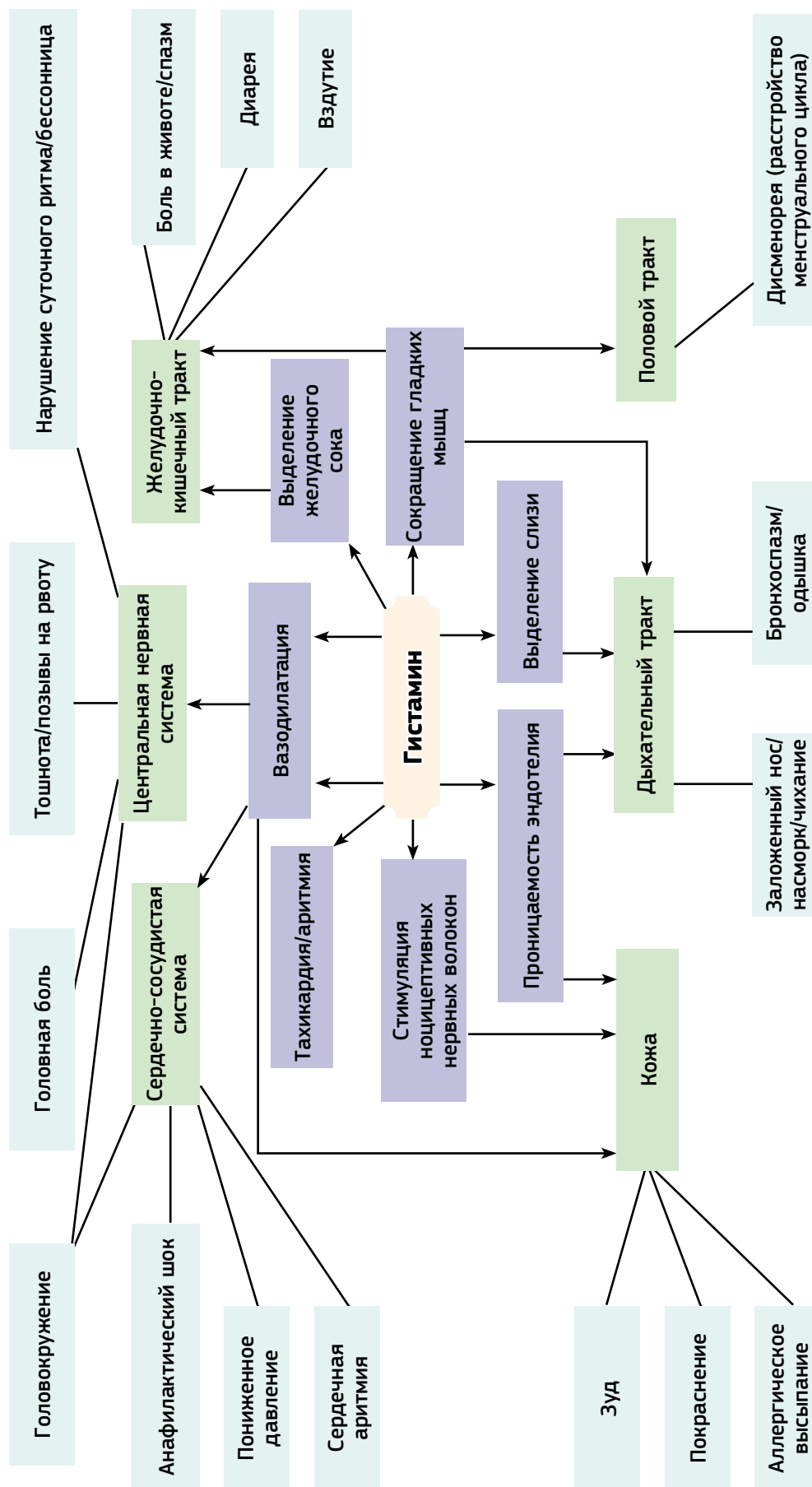
### Клинические проявления синдрома низкой толерантности к гистамину

Среди лиц, страдающих ОТГ (1% населения), до 80% составляют женщины среднего возраста [1]. Превышение индивидуального порога толерантности к гистамину приводит к проявлению гистамин-связанных симптомов, выраженность которых зависит от дозы. У больных со сниженной активностью DAO даже небольшое количество гистамина приводит к появлению ряда симптомов, обусловленных наличием рецепторов гистамина во многих органах (рис. 2). Для ОТГ типичны желудочно-кишечные симптомы, заложенность носа

или насморк, головная боль [8, 9], дисменорея, артериальная гипотензия, аритмии, крапивница, зуд, покраснение кожи и хрипы в легких [1, 6].

#### Головная боль

Гистамин может вызывать головную боль как у страдающих, так и у не страдающих мигренью пациентов, и эта реакция является дозозависимой. Гистамин-индуцированная головная боль – это головная боль сосудистого генеза, вызванная прежде всего оксидом азота (NO). Гистамин может вызвать высвобождение NO из эндотелия посредством стимуляции рецепторов гистамина (H<sub>1</sub>) в крупных внутричерепных артериях. У многих страдающих мигренью отмечено уменьшение уровня активности DAO и возникновение приступов, провоцируемых употреблением богатых гистамином продуктов, таких как вино или зрелый сыр. При соблюдении диеты, исключающей гистамин, было отмечено облегчение состояния этих пациентов [9, 10]. У некоторых женщин с головными болями, связанными с определенными продуктами, во время беременности отмечалось значительное улучшение состояния, что можно связать с высоким плацентарным производством DAO [8].



**Рисунок 2.** Гистамин-связанные клинические симптомы (L. Maintz et al., 2006)

### **Желудочно-кишечный тракт**

Желудочно-кишечные симптомы являются еще одним распространенным признаком ОТГ и могут включать в себя неспецифические боли в животе, колики, вздутие живота и диарею. Повышение уровня гистамина в сочетании с пониженной активностью DAO были зарегистрированы при ряде воспалительных и опухолевых желудочно-кишечных заболеваний, таких как болезнь Крона [11], неспецифический язвенный колит, аллергические энтеропатии [12], пищевая аллергия [13, 14], колоректальные полипы и карциномы [15]. Результаты биопсии толстого кишечника у пациентов с пищевой аллергией показали уменьшение активности HNMT в сочетании со снижением уровня деградации гистамина. В этих условиях ферменты не могут компенсировать друг друга, а повреждение слизистой оболочки при желудочно-кишечных заболеваниях может привести к нарушениям обмена гистамина в связи с уменьшением выработки DAO.

### **Дыхательные пути**

Во время или сразу после приема алкоголя или пищи, содержащей большое количество гистамина, пациенты с ОТГ отмечают появление насморка, заложенности носа и режы — приступов бронхиальной астмы. В случае последней отмечается снижение активности HNMT, ответственной за разрушение гистамина в бронхиальном эпителии [16].

### **Ассоциированные заболевания**

Уменьшение активности DAO может наблюдаться у больных с хронической почечной недостаточностью, вирусными гепатитами, циррозом печени и хронической крапивницей — типичными гистамин-ассоциированными заболеваниями с пониженной толерантностью к эндогенному гистамину.

## **Факторы, влияющие на толерантность к гистамину**

### **Половые гормоны**

В женских половых путях гистамин производится главным образом в тучных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках матки и яичников. Женщины с ОТГ часто страдают циклическими головными болями и дисменореей. Это связано с тем, что гистамин, воздействуя на  $H_1$ -рецепторы, заметно увеличивает выработку эстрадиола и незначительно — прогестерона. Болезненные сокращения матки, связанные с дисменореей, вызваны увеличением производства простагландинов F<sub>2a</sub> в эндометрии. Поэтому гистамин может способствовать развитию дисменореи через увеличение выработки эстрогенов. И наоборот, эстрогены могут влиять на активность гистамина.

### **Продукты питания**

Гистамин, его предшественник гистидин и другие биогенные амины присутствуют практически во всех продуктах в различных концентрациях, однако содержание гистамина увеличивается, например, при созревании сыров и процессах брожения

[3]. Поскольку многие бактерии и дрожжи имеют высокую активность гистидиндекарбоксилазы, а содержание гистидина повышается при процессах протеолиза, гистамин в высоких концентрациях обнаружен в таких продуктах, как зрелый сыр, квашеная капуста, вино, а также в богатых белком продуктах — рыбе, мясе и колбасе (табл. 1). Другие биогенные амины в сочетании с гистамином также могут привести к отсутствию толерантности к последнему, что может объясняться как ингибированием этими аминами DAO, так и высвобождением гистамина в кишечнике. Красное вино богато гистамином и является мощным ингибитором DAO. Для клинической картины «непереносимости вина» типично чихание, покраснение кожи, головные боли и приступы астмы. Применение антигистаминных препаратов уменьшает выраженность данных симптомов [6, 8, 10, 17, 18] Однако в развитии «непереносимости вина», в дополнение к гистамину, могут также играть роль другие вещества, содержащиеся в вине (сульфиты и метаболит этанола ацетальдегид). Некоторые продукты (например, цитрусовые) выступают в качестве неспецифических либераторов гистамина, несмотря на его низкое содержание в них.

В отличие от IgE-опосредованной пищевой аллергии, при которой симптомы проявляются при приеме даже небольшого количества аллергенных продуктов питания, суммарное количество гистамина является ключевым фактором развития ОТГ. В дополнение к содержанию в пищевых продуктах, которое может варьировать в зависимости от длительности их хранения и процессов «созревания», важную роль играет количество употребленных биогенных аминов, а также одновременное употребление алкоголя или лекарств, блокирующих DAO. Перечень основных пищевых продуктов, способствующих высвобождению гистамина, приведен в таблице 2.

### **Лекарственные препараты**

Ряд лекарственных средств (табл. 3) также могут вызвать реакции непереносимости или способствовать развитию ОТГ путем высвобождения гистамина или торможения активности DAO [7, 19, 20]. В связи с этим все препараты, особенно применяющиеся длительное время, должны по возможности быть приняты во внимание при интерпретации симптомов ОТГ, а также уровня активности DAO.

## **Диагностика синдрома низкой толерантности к гистамину**

Широкий диапазон симптомов со стороны различных органов и систем требует тщательного сбора анамнеза, включая любые упоминания об использовании продуктов или лекарств, которые могут повлиять на метаболизм гистамина. Следует также принимать во внимание сопутствующие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и проявления аллергических заболеваний (пищевая, лекарственная аллергия и пр.). В подобных ситуациях необходимо проведение аллергологического обследования пациента при помощи

**Таблица 1. Продукты, богатые гистамином**  
(по R. Jarisch et al., 2004; L. Sarkadi, 2005, в модификации)

Продукты	Содержание гистамина (мг/кг)		Рекомендуемый верхний предел содержания гистамина (мг/кг)
	Замороженная	Копченая или консервированная	
<b>Рыба</b>			200
Скумбрия	1-20	1-1788	н.у.-210
Сельдь	1-4	5-121	1-479
Сардины		14-150	3-2 000
Тунец			1-402
<b>Сыр</b>	<b>Гистамин (мг/кг)</b>	<b>Тирамин (мг/кг)</b>	<b>Официальных рекомендаций нет</b>
Гауда	10-900	10-900	
Камамбер	0-1000	0-4000	
Чеддер	0-2100	0-1500	
Эмменталь	5-2500	0-700	
Свиссталер	4-2500	0-700	
Пармезан	10-581	0-840	
<b>Мясо</b>			<b>Официальных рекомендаций нет</b>
Колбаса	н.у.-10	н.у.-1237	
Салями	1-654	-	
Копченая ветчина	38-271	123-618	
<b>Овощи</b>			
Квашеная капуста	0-229	2-951	10
Шпинат	30-60		
Баклажаны	26		
Томатный кетчуп	22		
Красный винный уксус	4 000 мкг/л		
<b>Алкоголь</b>	<b>Гистамин (мг/л)</b>	<b>Тирамин (мг/л)</b>	<b>Рекомендуемый в Германии верхний предел содержания гистамина (мг/л)</b>
Белое вино	н.у.-10	1-8	2
Красное вино	н.у.-30	н.у.-25	2
Пиво верхового брожения	н.у.-14	1,1-36,4	
Пиво нижнего брожения	н.у.-17	0,5-46,8	
Шампанское	670 мкг/л	-	

Примечание: н.у. – неопределяемый уровень.

кожных прик-тестов с аллергенами и определения уровня специфических IgE в крови для исключения истинной пищевой аллергии. Необходимо также исследование триптазы сыворотки для исключения скрытого мастоцитоза. В большинстве случаев диагноз ОТГ устанавливается при наличии у пациента не менее двух типичных симптомов [6] (табл. 4), улучшения его состояния на фоне приема антигистаминных препаратов, соблюдения не содержащей гистамин диеты, а также уменьшения уровня активности DAO и/или повышения гистамина.

Ведение пищевых дневников и советы по питанию оказываются полезными для многих пациентов. Эти мероприятия позволяют документировать как симптоматическое улучшение при соблюдении безгистаминовой диеты, так и рецидив симптомов в случае ее нарушения.

При подозрении на ОТГ показано определение активности DAO в сыворотке крови [24]. Так, активность DAO < 3 U/ml наводит на мысль о наличии ОТГ, активность ее < 10 U/ml предполагает вероятность ОТГ, в то время как активность, превышающая или равная 10 U/ml, делает диагноз ОТГ маловероятным [1]. У некоторых пациентов с однозначной клинической картиной заболевания может быть обнаружена нормальная активность DAO. В этих ситуациях определение уровня гистамина является полезным дополнением для диагностики. Концентрация гистамина может быть измерена в плазме крови, а концентрация продукта его распада N-метилгистамина – в моче. Кроме того, у пациентов может отмечаться дефицит кофакторов DAO – витамина B<sub>6</sub>, меди и витамина C. Последний ускоряет разрушение гистамина [1].

**Таблиця 2. Продукты с высокой гистаминолиберирующей активностью (по В.В. Vlieg-Boersta, 2005, с изменениями)**

Происхождение пищевых продуктов	Перечень продуктов
Растительное	Цитрусовые, папайя, клубника, ананас, орехи, помидоры, шпинат, шоколад
Животное	Рыба, моллюски, свинина, яичный белок
Прочее	Пищевые добавки, газированные воды, специи

### Возможности лечения синдрома низкой толерантности к гистамину

Основой лечения указанных категорий пациентов является ограничение поступления экзогенного гистамина путем строгого соблюдения безгистаминовой диеты. Алкоголь и «зрелые» или кисломолочные продукты (зрелый сыр, вяленое мясо, дрожжевые продукты, шпинат, помидоры), либо продукты, способствующие выделению гистамина, должны быть исключены из пищевого рациона [10]. Для нормализации функции DAO необходимо назначать пациентам витамин С, витамин В<sub>6</sub>, препараты цинка, магния и меди. Рекомен-

**Таблиця 3. Препараты, в наибольшей степени стимулирующие высвобождение гистамина или ингибирование DAO (по В.В. Vlieg-Boersta, 2005, с изменениями)**

Класс лекарственных препаратов	Активные субстанции
Рентгеноконтрастные вещества	
Миорелаксанты	Панкуроний, алкуроний, D-тубокурарин
Наркотики	Тиопентал
Анальгетики	Морфин, петидин, метамизол
Местные анестетики	Прилокаин
Антигипотензивные	Добутамин
Антигипертензивные	Верапамил, алпренолол, дигидралазин
Антиаритмические	Пропафенон
Диуретики	Амилорид
Прокинетики	Метоклопрамид
Антибиотики и химиопрепараты	Цефуросим, цефотиам, изо니아зид, пентамидин, клавулановая кислота, хлорохин
Муколитики	Ацетилцистеин, амброксол
Бронхолитики	Аминофиллин
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Циметидин
Цитостатики	Циклофосфамид
Антидепрессанты	Амитриптилин

**Таблиця 4. Основные клинические симптомы отсутствия толерантности к гистамину**

Орган	Симптомы
Кожа	Крапивница, зуд
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота/рвота, боль в животе, метеоризм, диарея
Центральная нервная система	Головная боль, головокружение
Сердечно-сосудистая система	Гипотония, тахикардия, сердечная аритмия
Дыхательная система	Заложенность носа, ринорея
Мочеполовая система	Дисменорея

дован прием с профилактической целью антагонистов H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина в тех случаях, когда невозможно избежать употребления продуктов с высоким содержанием гистамина (например, во время путешествия). При соблюдении безгистаминовой диеты применение антигистаминных препаратов не дает дополнительных преимуществ [9]. Стабилизаторы мембран тучных клеток могут улучшить состояние пациентов, имеющих симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта [1]. В последние годы в странах ЕС разработана и применяется капсульная форма препарата для использования при ОТГ, восполняющая дефицит DAO. Пациентам следует избегать приема препаратов, которые влияют на метаболизм гистамина. В тех случаях, когда нельзя избежать приема таких препаратов (например, при исследованиях с использованием контрастного вещества или во время оперативного вмешательства), следует профилактически принимать антигистаминные препараты. В ряде исследований рекомендуется прием преднизолона внутрь в дозе 40 мг за 3 и 6 часов до оперативного вмешательства в сочетании с антагонистом H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов.

В заключение следует отметить, что синдром отсутствия толерантности к гистамину до сих пор является малоизученным состоянием в Украине, требующим проведения дальнейших исследований данной проблемы со стороны врачей различного профиля.

Медицинская лаборатория «Синэво» проводит исследования по количественному определению уровня диаминоксидазы в крови (код услуги – 9304).

#### Литература

1. Jarisch R., Gotz M., Hemmer W., Missbichler A., Raithe M., Wantke F. Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. 2 ed. Stuttgart. New York: Georg Thieme Verlag 2004.
2. Schwelberger H.G. Diamine oxidase (DAO) enzymeandgene. In: Falus A., editor: Histamine: Biology and Medical Aspects. Budapest: Spring Med Publishing 2004; 43-52.
3. Silla Santos M.H. Biogenic amines: their importance in foods. Int J. Food Microbiol. 1996; 29: 213-31.

4. Bieganski T., Kusche J., Lorenz W., Hesterberg R., Stahlknecht C.D., Feussner K.D. Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. *Biochim Biophys Acta*. 1983; 756: 196-203.
5. Sattler J., Hafner D., Klotter H.J., Lorenz W., Wagner P.K. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions*. 1988; 23: 361-5.
6. Wantke F., Gotz M., Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc*. 1994; 15: 27-32.
7. Sattler J., Lorenz W. Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J. Neural Transm Suppl*. 1990; 32: 291-314.
8. Jarisch R., Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 110: 7-12.
9. Steinbrecher I., Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie*. 2005; 28: 84-91.
10. Wantke F., Gotz M., Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 982-5.
11. Schmidt W.U., Sattler J., Hesterberg R. et al. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions*. 1990; 30: 267-70.
12. Raithe M., Matek M., Baenkler H.W., Jorde W., Hahn E.G. Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995; 108: 127-33.
13. Raithe M., Ulrich P., Keymling J., Hahn E.G. Analysis and topographical distribution of gut diamine oxidase activity in patients with food allergy. *Ann N. Y. Acad Sci*. 1998; 859: 258-61.
14. Kuefner M.A., Schwelberger H.G., Ulrich P., Hahn E.G., Raithe M.: Total histamine degradation capacity (THDC) as an important biological marker of histamine metabolism in human colonic mucosa. *Inflamm Res*. 2002; 51 (Suppl. 1): S87-88.
15. Raithe M., Ulrich P., Hochberger J., Hahn E.G. Measurement of gut diamine oxidase activity. Diamine oxidase as a new biologic marker of colorectal proliferation? *Ann N. Y. Acad Sci*. 1998; 859: 262-6.
16. Yan L., Galinsky R.E., Bernstein J.A., Liggett S.B., Weinshilboum R.M. Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma. *Pharmacogenetics*. 2000; 10: 261-6.
17. Jarisch R., Pirker C., Moslinger T., Gotz M. The role of histamine in wine intolerance. *J. Allergy Clin Immunol*. 1992; 91: 197.
18. Wantke F., Hemmer W., Haglmuller T., Gotz M., Jarisch R. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 110: 397-400.
19. Sattler J., Hesterberg R., Lorenz W., Schmidt U., Crombach M., Stahlknecht C.D. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents Actions*. 1985; 16: 91-4.
20. Wantke F., Proud D., Siekierski E., Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment. *Inflamm Res*. 1998; 47: 396-400.
21. Raithe M., Kufner M., Ulrich P., Hahn E.G. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res*. 1999; 48 (Suppl. 1): S75-6.
22. Petersen J., Drasche A., Raithe M., Schwelberger H.G. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflamm Res*. 2003; 52 (Suppl. 1): S69-70.
23. Schwelberger H.G., Drasche A., Petersen J., Raithe M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: from small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm Res*. 2003; 52 (Suppl. 1): S71-3.
24. Petersen J., Raithe M., Schwelberger H.G. Histamine N-methyltransferase and diamine oxidase gene polymorphisms in patients with inflammatory and neoplastic intestinal diseases. *Inflamm Res*. 2002; 51 (Suppl. 1): S91-2.
25. Tufvesson G., Tryding N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum. *Scand J. Clin Lab. Invest*. 1969; 24: 163-8.

Ⓟ