

Histamina w serach – potencjalne zagrożenie?

Histamine in cheeses – a potential danger?

Katarzyna Chojnacka¹, Karolina Jasikowska², Barbara Rybus-Kalinowska², Jerzy Jochem³, Elżbieta Grochowska-Niedworok⁴

¹ Zakład Etyki i Deontologii Medycznej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³ Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴ Zakład Żywności Człowieka, Katedra Dietetyki, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Sery należą do produktów o wysokiej zawartości tłuszczu, białka i innych związków nieorganicznych. Są wyrobem spożywczym, który może różnić się jednostkowo w zależności od swojego pochodzenia, warunków wytwarzania, flory mikrobiologicznej i aktywności enzymatycznej. Wszystkie te parametry mogą oddziaływać na skuteczność analityczną, w konsekwencji stanowiąc utrudnienie w oznaczaniu stężenia histaminy w serach. Do głównych czynników wpływających na powstawanie w produktach spożywczych amin biogennych, w tym histaminy, należą: obecność bakterii (LAB), kultury starterowe, dostępność wolnych aminokwasów, okres dojrzewania sera, aktywność proteolityczna, pH, temperatura i stężenie NaCl. Nie wykazano korelacji pomiędzy niekorzystnymi skutkami a zawartością amin w żywności. Można przypuszczać, że stężenie histaminy powyżej 100 mg/kg w produktach spożywczych nie jest zalecane. Dzięki ścisłym reżimom technologicznym podczas produkcji żywności częstość zatruc pokarmowych histaminą, wynikających z zanieczyszczeń bakteryjnych, jest sporadyczna.

SŁOWA KLUCZOWE

sery, histamina, zatrucie pokarmowe

ABSTRACT

Cheeses are complex products with high content of fat, protein and other inorganic compounds. It is a food product, which may differ because of their origin, the manufacturing conditions, the microbiological flora and enzymatic activity. All these parameters can affect the efficiency analysis, which in turn may constitute an impediment to the determination of the cheese histamine concentration. The main factors influencing the formation of biogenic amines, including

Received: 06.06.2016

Revised: 12.06.2016

Accepted: 13.06.2016

Published online: 30.12.2016

Adres do korespondencji: Mgr Katarzyna Chojnacka, Zakład Etyki i Deontologii Medycznej, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, e-mail: kchojnacka@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

histamine, are: bacteria presence (LAB), starter cultures, the availability of free amino acids, a cheese puberty, a proteolytic activity, pH, temperature and the concentration of NaCl. The comparison of the relationship between the negative effects and the content of amines in food showed no dependency. It can be assumed that the histamine content higher than 100 mg/kg in food products is not recommended. Thanks to strict technological regimes – during food production – the frequency of a histamine food poisoning (resulting from bacterial contamination) is sporadic.

KEY WORDS

cheese, histamine, food poisoning

WSTĘP

Aminy biogenne to związki organiczne o niskiej masie cząsteczkowej, występujące naturalnie w żywności zawierającej białka i wolne aminokwasy. Powstają w wyniku dekarboksylacji aminokwasów obojętnych i zasadowych bądź transaminacji aldehydów i ketonów. Aminy biogenne występują w wielu artykułach spożywczych, w których w procesie produkcyjnym wykorzystywany jest proces fermentacji, np. w winach, serach. Można je również znaleźć zarówno w produktach sfermentowanych (ryby, mięso, mleko) jak i niesfermentowanych (owoce). Ze względu na budowę chemiczną aminy biogenne dzielą się na aromatyczne, alifatyczne i heterocykliczne. Klasyfikację amin biogennych, ze względu na strukturę chemiczną, przedstawiono w tabeli I.

Jedną z istotnych amin biogennych wykrywanych w żywności jest histamina (β -imidazolyl-etyloamina, $C_5H_9N_3$). Powstaje z L-histydyny przy udziale dekarboksylazy histydynowej (HD) w obecności fosforanu pirydoksalu (PLP) [1]. Wyróżnia się trzy ścieżki katabolizmu histaminy. W ponad 70% pod wpływem N-metylotransferazy histaminowej (HMT) przechodzi w N-tele-metylhistaminę, która następnie pod wpływem oksydazy monoaminowej B (MAO-B) i oksydazy diaminowej (DAO) przekształcana jest w aldehyd N-tele-metyloimidazoloctowy, a ten przy udziale dehydrogenazy aldehydowej (ALO) przekształca się w kwas N-tele-metyloimidazoloctowy [2]. Drugą ścieżkę metabolizmu histaminy stanowi deaminacja oksydacyjna przy udziale DAO do aldehydu imidazoloctowego, przekształcanego pod wpływem dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), oksydazy aldehy-

dowej (ALO) i oksydazy ksantynowej (XO) do kwasu imidazoloctowego [2]. Reakcja rozpadu histaminy katalizowana przez N-acetylotransferazę (NAT) do N-acetylohistaminy oraz N,N-dimetylohistaminy stanowi trzeci tor katabolizmu histaminy [2].

Za początek badań nad histaminą przyjmuje się rok 1907, kiedy to Windaus i Vogt dokonali syntezy tego związku. Kilka lat później Barger i Dale wyizolowali 2-(1 H-imidazol-4-etyloaminę) z grzybów. W kolejnych pracach z tego okresu wykazano obecność histaminy w ośrodkowym układzie nerwowym oraz tkankach obwodowych kręgowców [3,4,5]. W organizmie człowieka jej największe stężenie stwierdzono w płucach, skórze, błonie śluzowej nosa i żołądka. Magazynowana jest głównie w ziarnistościach bazofilów i mastocytów, a w ścianie żołądka występuje w komórkach enterochromatofilnych (EC) i komórkach podobnych do komórek enterochromatofilnych (ECL) [5].

Histamina wywiera działanie biologiczne poprzez interakcje z czterema rodzajami receptorów H_1 , H_2 , H_3 oraz H_4 . Receptory histaminowe to receptory błonowe związane z białkiem G. Efektem pobudzenia receptorów histaminowych jest zwiększenie stężenia cAMP w komórce poprzez stymulację receptora H_2 , natomiast stymulacja receptora H_3 prowadzi do zahamowania produkcji cAMP. Pod wpływem działania histaminy na receptor H_4 wzrasta stężenie jonów wapnia wewnątrz komórki [6]. Kwas aspartamowy jest aminokwasem wchodzącym w skład wspomnianych receptorów. Pozycja tego konserwatywnego aminokwasu determinuje późniejsze połączenie histaminy i jej antagonistów z poszczególnymi receptorami. Kwas aspartamowy w receptorze H_1 identyfikowany jest w pozycji 107, w receptorze H_2 w pozycji 98, a w receptorach H_3 i H_4 odpowiednio w pozycjach 114

Tabela I. Klasyfikacja amin biogennych
Table I. Classification of biogenic amines

Aromatyczne	Alifatyczne		Heterocykliczne	
	monoaminy	poliaminy	imidazolowe	indolowe
Tyramina	metyloamina	kadaweryna	histamina	serotonina
Dopamina	dimetyloamina	putrescyna		tryptamina
Adrenalina	trimetyloamina	spermidyna spermina		
Noradrenalina				

i 94 [6,7]. W tabeli II przedstawiono zależności od lokalizacji efekt histaminowy.

Celem obecnej pracy było przedstawienie przeglądu aktualnego piśmiennictwa na temat zawartości histaminy w serach.

Tabela II. Efekt pobudzenia poszczególnych rodzajów receptorów histaminowych
Table II. Effect of stimulation individual types of histaminergic receptors

Typ receptora	Lokalizacja	Efekt pobudzający histaminy
H ₁	naczynia krwionośne	wzrost przepuszczalności naczyń
	mięśnie gładkie układów pokarmowego i oddechowego	skurcz mięśni gładkich oskrzeli i jelit
	ośrodkowy układ nerwowy	sekrecja śluzu na błonach śluzowych regulacja łaknienia, regulacja rytmu snu i czuwania
H ₂	żołądek	zwiększenie wydzielania soku żołądkowego
	serce	dodatni efekt ino- i chronotropowy mięśnia sercowego
	ośrodkowy układ nerwowy	zwrotne uwalnianie histaminy
H ₃	przewód pokarmowy	hamuje czynność skurczową i wydzielanie w przewodzie pokarmowym
	ośrodkowy układ nerwowy	kontrola syntezy i uwalniania histaminy regulacja uwalniania neuroprzekaźników
H ₄	komórki szpiku kostnego	indukcja chemotaksji
	obwodowe leukocyty	kontrola uwalniania IL-6

Oznaczanie histaminy w pokarmach

Stosuje się wiele metod wykrywania i oznaczania amin biogennych w produktach spożywczych. Histamina nie wykazuje zdolności do naturalnego pochłaniania promieniowania UV i fluorescencji, stąd większość metod wymaga, aby badane próbki zostały odpowiednio przygotowane przed oznaczeniem (homogenizacja, wirowanie, filtrowanie, derywatyzacja). Do analizy amin używa się różnych odczynników chemicznych, tj. aldehydu o-ftalowego (OPA), izotiocyjanianu fenylu, chlorku dabsylu czy chlorku dansylu. Do oznaczenia histaminy stosuje się przede wszystkim różne techniki chromatograficzne, tj. chromatografię cienkowarstwową, gazową, cieczową, a także metodę elektroforezy kapilarnej [8]. Poniższa tabela prezentuje stężenie histaminy oznaczone w wybranych typach serów z wyszczególnieniem metody oznaczenia (tab. III).

Tabela III. Stężenia histaminy w serach
Table III. Histamine content in cheeses

Rodzaj sera	Stężenie histaminy (mg/kg)	Metoda	Piśmiennictwo
Biały ser z mleka owczego	50	HPLC	[9]
Biały ser z mleka koziego	88,4	HPLC	[10]
	117	HPLC	[11]
Biały ser z mleka krowiego	–	HPLC	[12]
Parmezan 18 miesięcy	23,2	UPLC	[8]
	28,55	HPLC	[13]
Parmezan 24 miesiące	79,6	UPLC	[8]
Grana Padano	23,7	UPLC	[8]
Feta	84,6	RP-HPLC	[14]
	23,5	UPLC	[8]
Ementaler	19,6	UPLC	[8]
	25,4	UPLC	[8]
Gouda	–	UPLC	[8]
Edam	3,2	UPLC	[8]
Gorgonzola	23,7	UPLC	[8]
Pecorino	65,5	HPLC	[9]
	90	HPLC	[15]
Camembert	6,1	UPLC	[8]
Roquefort	9,9	UPLC	[8]

HPLC – *high performance liquid chromatography* – wysokosprawna chromatografia cieczowa

UPLC – *ultra high performance liquid chromatography* – ultrasprawna chromatografia cieczowa

RP-HPLC – *reversed phase HPLC* – wysokosprawna chromatografia cieczowa z odwróconą fazą

Histamina w serach

Sery należą do produktów o wysokiej zawartości tłuszczu, białka i innych związków nieorganicznych. Są wyrobem spożywczym, który może różnić się w zależności od pochodzenia, warunków wytwarzania, flory mikrobiologicznej i aktywności enzymatycznej. Wszystkie te parametry mogą być przyczyną trudności w oznaczaniu stężenia histaminy w serach [16].

Do głównych czynników wpływających na powstawanie amin biogennych, w tym histaminy, należą:

- obecność bakterii, m.in. bakterii kwasu mlekowego (LAB),
- kultury starterowe,
- dostępność wolnych aminokwasów,

- okres dojrzewania sera,
- aktywność proteolityczna,
- pH,
- temperatura,
- stężenie NaCl [16,17,18,19].

Bakteriami zdolnymi do wytwarzania histaminy są głównie Gram-ujemne bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* [16,17,18,19]. W produktach fermentowanych (ser, wino) histamina jest produkowana głównie przez Gram-dodatnie bakterie kwasu mlekowego (LAB) z rodzaju *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* i *Streptococcus* [17,18,19]. Mogą pochodzić z mleka używanego do produkcji sera, dostać się jako zanieczyszczenia lub zostać celowo dodane, jako kultury starterowe [17,19]. Mleko poddane pasteryzacji, baktofugacji lub działaniu wysokiego ciśnienia zawiera znacząco mniejsze ilości kolonii bakteryjnych [18]. Wyniki pracy Joostena i wsp. wykazują, że możliwe jest zapobieganie powstawaniu histaminy w serach, dzięki użyciu odpowiednich bakteriocyn [20].

Produkcja niektórych gatunków serów wymaga wykorzystania kultur bakteryjnych, aby zachować standardową jakość produktu finalnego. Jednak niektóre użyte do tego celu szczepy LAB, przede wszystkim powszechnie stosowane szczepy *Lactobacillus* i *Lactococcus*, mogą przyczynić się do zwiększania zawartości amin biogennych w serach [17,20,25]. Ryzyko kumulacji histaminy i innych amin można zminimalizować, stosując jako kulturę starterową dobrze scharakteryzowane szczepy bakterii, nieposiadające enzymów niezbędnych do produkcji amin. Stężenie histaminy zawartej w serach można także zredukować poprzez dodanie do kultur starterowych bakterii zdolnych do degradacji amin biogennych. Linares i wsp. proponują w produkcji sera zastosować *Brevibacterium linens* – szczep zdolny do katabolizmu histaminy [17].

Obecność opisanych wyżej mikroorganizmów nie jest jedynym czynnikiem decydującym o wytwarzaniu amin biogennych. Synteza amin biogennych przez bakterie możliwa jest również przy spełnieniu dodatkowych warunków, takich jak dostępność wolnych aminokwasów oraz korzystnych warunków środowiskowych dla aktywności dekarboksylaz [21]. Wolne aminokwasy, będące podstawowym surowcem do produkcji amin biogennych, generowane są podczas hydrolizy kazeiny w trakcie długiego okresu dojrzewania sera [22]. Okres ten stanowi więc jeden z kluczowych czynników wpływających na stężenie amin biogennych w serach. Wykazano, iż stężenie histaminy jest proporcjonalne do okresu dojrzewania serów [17,23]. Sery długodojrzewające zawierają wyższe stężenia amin biogennych niż sery o krótkim okresie dojrzewania [9,17,22,23,24,25].

Wykazano ponadto zależność pomiędzy zawartością histaminy a badaną częścią sera (trzon, część środkowa i skórka).

Największe stężenie stwierdzono w skórce, a w kolejnych badanych warstwach było ono niższe [26,27]. Dowiedziono, że profil aminowy sera wykazuje typowe zmiany zachodzące w trakcie dojrzewania, a rodzaj i zawartość amin biogennych mogą być różne i zależne od wielu czynników [14]. Stężenie histaminy w tym samym serze, o podobnym okresie dojrzewania może być różne również ze względu na porę roku. Wyższe stężenia histaminy odnotowano w serach przygotowywanych wiosną [28].

Korzystnymi warunkami do produkcji amin biogennych przez LAB jest środowisko o niskim pH. Wynika to z faktu, iż jest to czynnik niezbędny do aktywacji niektórych dekarboksylaz produkowanych przez bakterie LAB [12,17]. Co więcej, kwaśne środowisko aktywuje geny kodujące aminokwasowe dekarboksylazy, których ekspresji nie wykazywano w środowisku o pH obojętnym [29].

Kluczowym parametrem powodującym gromadzenie amin biogennych podczas dojrzewania i przechowywania jest temperatura. W większości przypadków wytwarzanie amin biogennych wzrasta wraz ze wzrostem temperatury stosowanej przy produkcji sera. Dojrzewanie i przechowywanie sera w temperaturze 5°C obniża stężenie histaminy w serach [17,19,27]. Szczep *Streptococcus thermophilus* syntetyzuje mniejsze ilości histaminy w serze przechowywanym w temperaturze 4°C. Mniejsze stężenia histaminy można tłumaczyć obniżoną aktywnością dekarboksylazy histydynowej w tej temperaturze, a nie zmniejszoną populacją bakterii lub zmniejszoną ekspresją genów dekarboksylazy histydynowej (*hdca*, *hdcB* i *hdcP*) [30].

W procesie produkcyjnym sera chlorek sodu stosowany jest do kontroli wzrostu patogenów podczas fermentacji i okresu dojrzewania serów. Konsekwencją dodawania soli zmniejszającej wzrost populacji bakterii, w tym potencjalnych producentów amin biogennych, jest obniżenie stężenia amin w finalnym produkcie [17]. Wysokie stężenie soli (na poziomie 5%) skutkuje obniżeniem stężenia histaminy w serach. Mechanizm tego efektu może być różny. Stężenie soli w serach może stanowić inhibitor wzrostu bakterii zdolnych do syntezy amin biogennych, a także aktywności dekarboksylazy histydynowej, albo wpływać wyłącznie na funkcjonowanie enzymu [31].

Bezpieczne dawki histaminy w produktach spożywczych

Ze względu na potencjalne ryzyko, jakie może stwarzać histamina zawarta w pokarmach, w większości krajów ustalono jej bezpieczne stężenia w żywności. W USA maksymalna zawartość histaminy wynosi 500 mg/kg, a „ostrzegawcza” 50 mg/kg. Unia Europejska ustaliła zawartość ostrzegawczą na poziomie

100–200 mg/kg. Wspomniane parametry odnoszą się tylko i wyłącznie do owoców morza [32]. Zgodnie z Amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków (FDA) ryby zawierające poniżej 10 mg/kg histaminy są dobrej jakości [32]. Dyrektywa Komisji Europejskiej ustaliła bezpieczne granice mikrobiologiczne zawartości histaminy w rybach na poziomie 100–200 mg/kg w świeżych produktach i 200–400 mg/kg w pozostałych produktach rybnych (rozporządzenie EC/2073/05) [9]. Powstawanie amin biogennych w trakcie produkcji i dojrzewania produktów fermentacji zasługuje na dużą uwagę, co potwierdza projekt Aminy Biogenne Tradycyjnej Fermentowanej Żywności Regionów Europejskich (Siódmy Program Ramowy). Celem tego projektu było ustalenie, które mikroorganizmy są dekarboksylazo dodatnie, oraz badanie warunków mogących zmniejszyć poziom amin biogennych w trakcie obróbki sfermentowanej żywności i napojów [9]. Dostępne publikacje wykazują brak jedności wśród badaczy, co do zakresu tzw. bezpiecznej zawartości histaminy w pożywieniu. Buńková i wsp. w swojej pracy skłaniają się ku stwierdzeniu, że bezpieczna sumaryczna koncentracja histaminy, tyraminy, putrescyny i kadaweryny nie powinna przekraczać 900 mg/kg [14,27]. W pracy Önal zaznaczono, że spożycie od 8 do 40 mg histaminy wywołuje objawy lekkiego zatrucia, zaś od 40 mg do ponad 100 mg prowadzi do silnego zatrucia [33]. Z innych badań wynika, że 75 mg czystej histaminy może powodować natychmiastowe i opóźnione objawy zatrucia u 50% badanych. Można przypuszczać, że zawartość histaminy powyżej 100 mg/kg w produk-

tach spożywczych nie jest zalecana [22]. Z drugiej strony, badając związek pomiędzy niekorzystnymi skutkami i zawartością amin w żywności, nie wykazano zależności, które pozwoliłyby na sformułowanie zaleceń dietetycznych dotyczących amin. Dzięki ściślejszym reżimom technologicznym podczas produkcji żywności częstość zatruc pokarmowych histaminą, wynikających z zanieczyszczeń bakteryjnych, jest sporadyczna. Oksydacyjna deaminacja, metylacja, acetylacja i transglutaminacja zachodzące w żołądku, jelitach i wątrobie stanowią skuteczne ścieżki degradacji amin [34]. Wystąpienie objawów alergii pokarmowej po spożyciu histaminy obecnej w serach spowodowane jest prawdopodobnie czynnikami hamującymi oksydację aminową (alkohol, stres) lub deficytem wewnątrzkomórkowego DAO [33,34].

Przemysł spożywczy potrzebuje szczegółowych i czułych metod wykrywania amin biogennych, w tym histaminy, ze względu na ich potencjalne działanie toksyczne. Niezbędne są szybkie i niezawodne metody służące monitorowaniu próbek żywności. Analiza amin biogennych w artykułach spożywczych ma znaczenie nie tylko ze względu na ryzyko zatruc, lecz także jako wyznacznik jakości żywności [33]. Histamina, podobnie jak kadaweryna, putrescyna i tyramina, jest wskaźnikiem psucia się żywności i często traktuje się ją jako jeden z biowskaźników służących do kontroli jakości podczas procesów produkowania żywności i jej transportu. Obecność amin biogennych, w tym histaminy, daje informacje na temat świeżości i jakości sera [19,32,35].

PIŚMIENNICTWO

- Cieślak I., Migdał W. Aminy biogenne w żywności. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2011; 4: 1087–1096.
- Stanosz M., von Mach Szczypiński J., Stanosz S. Biosynteza i działanie histaminy. *Gin. Prakt.* 2005; 87: 29–34.
- Górski P. Histamina – mediator najdłużej znany, do dziś niepoznany. *Alergia* 2007; 4: 33–35.
- Stanosz M., von Mach Szczypiński J., Stanosz S. Biochemiczne i farmakologiczne aspekty histaminy. *Gin. Prakt.* 2005; 86: 37–42.
- Thurmond R.L., Kazerouni K., Chaplan S.R., Greenspan A.J. Peripheral neuronal mechanism of itsch: histamine and itsch. W: Carstens E., Akiyama T. red. *Itch. Mechanism and Treatment* CRS Press, Boca Raton 2014.
- Zawisza E., Bardadin J. Receptory H1, H2, H3, H4 i leki antyhistaminowe. *Post. N. Med.* 2007; 11: 453–455.
- Parsons M., Ganellin C. Histamine and its receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147: 127–135.
- Mayer H., Fiechter G., Fischer E. A new ultra-pressure liquid chromatography method for the determination of biogenic amines in cheese. *J. Chromatogr. A* 2010; 1217: 3251–3257.
- Mercogliano R., de Felice A., Chirillo C., Cortesi M.L. Production of vasoactive amines during the ripening of Pecorino Carmasciano cheese. *Vet. Res. Commun.* 2010; 34: 175–178.
- Novella-Rodríguez S., Veciana-Nogues M., Roig-Sagues A., Trujillo-Mesa A., Vidal-Carou M. Influence of starter and nonstarter on the formation of biogenic amine in goat cheese during ripening. *J. Dairy Sci.* 2002; 85: 2471–2478.
- Galgano F., Suzzi G., Favati F., Caruso M., Martuscelli M., Gardini F., Salzano G. Biogenic amines during ripening in 'Semicotto Caprino' cheese role of enterococci. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2001; 36: 153–160.
- Fernandez M., Linares D., Rodríguez A., Alvarez M. Factors affecting tyramine production in *Enterococcus durans* IPLA655. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 2007; 73: 1400–1406.
- Innocente N., D'Agostin P. Formation of biogenic amines in a typical semihard Italian cheese. *J. Food Prot.* 2002; 65: 1498–1501.
- Valsamaki K., Michaelidou A. Biogenic amines production in Feta cheese. *Food Chem.* 2000; 71: 259–266.
- Martuscelli M., Gardini F., Torriani S., Mastrocola D., Serio A., Chavez-López C., Schirone M., Suzzi G. Production of biogenic amines during the ripening of Pecorino Abruzzese cheese. *Int. Dairy J.* 2005; 15: 571–578.
- Schievano E., Guardini K., Mammi S. Fast determination of histamine in cheese by nuclear magnetic resonance (NMR). *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57: 2647–2652.
- Linares D.M., del Rio B., Ladero V., Martínez N., Fernández M., Martín M.C., Alvarez M.A. Factors influencing biogenic amines accumulation in dairy products. *Front. Microbiol.* 2012; 3: 1–10.
- Calzada J., del Olmo A., Picon A., Gaya P., Nunez M. Reducing biogenic-amine-oxidizing bacteria, decarboxylase activity, and biogenic amines in raw milk cheese by high-pressure. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79: 1277–1283.
- Budak H.N.F., Karahan A.G., Cakmakci M.L. Factors affecting histamine and tyramine formation in Turkish white cheese. *Hacettepe J. Biol. Chem.* 2008; 36: 197–206.
- Joosten H., Nuñez M. Prevention of histamine formation in cheese by bacteriocin-producing lactic acid bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996; 62: 1178–1181.
- Novella-Rodríguez S., Veciana-Nogues T., Roig-Sagués A.X., Trujillo-Mesa A.J., Vidal-Carou M.C. Comparison of biogenic amine profile in

- cheeses manufactured from fresh and stored (4C, 48 hours) raw goat's milk. *J. Food Prot.* 2004; 67: 110–116.
22. Numanoğlu E., Boyacı I.H., Topcu A. Simple determination of histamine in cheese by capillary electrophoresis with diode array detection. *J. Food Drug Anal.* 2008; 16: 74–80.
23. Fernández M., del Río B., Linares D.M., Martín M.C., Alvarez M.A. Real-time polymerase chain reaction for quantitative detection of histamine-producing bacteria: use in cheese production. *J. Dairy Sci.* 2006; 89: 3763–3769.
24. Aliakbarlu J., Alizadeh M., Razavi-Rohano S.M., Vahabzade Z., Saei S.S., Agh N. Effects of processing factors on biogenic amines production in Iranian white brine cheese. *Res. J. Biol. Sci.* 2009; 4: 23–28.
25. Fernández-García E., Tomillo J., Nuñez M. Formation of biogenic amines in raw milk Hispanic cheese manufactured with proteinases and different levels of starter culture. *J. Food Protect.* 2000; 63: 1551–1555.
26. Calbiani F., Careri M., Elviri L., Mangia A., Pistara L., Zagnoni I. Rapid assay for analyzing biogenic amines in cheese: matrix, solid-phase dispersion followed by liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53: 3779–3783.
27. Buňková L., Bunka F., Mantlova G., Cablová A., Sedláček I., Svec P., Pachlová V., Krácmár S. The effect of ripening and storage conditions on the distribution of tyramine, putrescine and cadaverine in Edam-cheese. *Food Microbiol.* 2010; 27: 880–888.
28. Gaya P., Sánchez C., Nunez M., Fernández-García E. Proteolysis during ripening of Manchego cheese made from raw or pasteurized ewes milk. Seasonal variation. *J. Dairy Res.* 2005; 72: 287–295.
29. Arena M.E., Fiocco D., Manca de Nadra M.C., Padro I., Spano G. Characterization of a *Lactobacillus plantarum* strain able to produce tyramine and partial cloning of a putative tyrosine decarboxylase gene. *Curr. Microbiol.* 2007; 55: 205–210.
30. Calles-Enriquez M., Eriksen B.H., Andersen P.S., Rattray F.P., Johansen A.H., Fernández M., Ladero V., Alvarez M.A. Sequencing and transcriptional analysis of the *Streptococcus thermophilus* histamine biosynthesis gene cluster: factors that affect differential *hdcA* expression. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76: 6231–6238.
31. Gardini F., Martuscelli M., Caruso M.C., Galgano F., Crudele M.A., Favati F., Guerzoni M.E., Suzzi G. Effects of pH, temperature and NaCl concentration on the growth kinetics, proteolytic activity and biogenic amines production of *Enterococcus faecalis*. *Int. J. Food Microbiol.* 2001; 64: 105–117.
32. Peng J., Fang K., Xie D., Ding B., Yin J.-Y., Cui X.M., Zhang Y., Liu J.F. Development of an automated on-line pre-column derivatization procedure for sensitive determination of histamine in food with high-performance liquid chromatography–fluorescence detection. *J. Chromatogr. A* 2008; 1209(1–2): 70–75.
33. Önal A. A review: current analytical methods for determination of biogenic amines in food. *Food Chem.* 2007; 103: 1475–1486.
34. Fogel W.A., Lewiński A., Jochem J. Histamine in food: is there anything to worry about? *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35: 349–352.
35. Gosetti F., Mazzucco E., Gianotti V., Polati S., Gennaro M.C. High performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry determination of biogenic amines in typical Piedmont cheeses. *J. Chromatogr. A* 2007; 1149: 151–157.