

FRI-K.201-1-HP-03

BIOGENIC AMINES IN MEAT PRODUCTS - HEALTH AND LEGISLATION³

Daniela Mitreva, Eng. PhD student

Department of Meat and fish technology,
Univesity of Food Technologies – Plovdiv, Bulgaria
Phone: +359 883 595 261
E-mail: dani_to89@abv.bg

Elka Toseva, Head Ass. Prof. MD, PhD

Department of Hygiene and Ecomedicine,
Medical University of Plovdiv, Bulgaria
Phone: +359 878 405 947
E-mail: elka_toseva@abv.bg

Abstract: *The biogenic amines are a heterogeneous group of biologically active substances. The exogenous amines are directly absorbed from food in the intestine. The aim of the study is to perform a systematic review of the impact of biogenic amines on human health (mainly from the group of polyamines) in meat products and the state of legislation to limit them in Bulgaria. Materials and methods: literary search was made in PubMed, Web of Science, EFSA, FAO, WHO and Bulgarian legislation databases for the period 1996-2018. Results: the paper reviews cadaverine, putrescine, spermine, spermidine and histamine, their formation in meat products, their health effect and the no-observed-adverse-effect level (NOAEL). Conclusion: High levels of biogenic amines in meat products can be toxic to consumers. Their presences are indicative of poor quality of meat products. There is no legislation in Bulgaria about regulating the concentrations of biogenic amines in meat products at this stage.*

Keywords: *Biogenic amines, Cadaverine, Putrescine, Spermine, Spermidine, Histamine, Foods, Meat products, Health effects, Control.*

JEL Codes: *I 10, I 12*

ВЪВЕДЕНИЕ

Биогенните амини (БА) са нелетливи нискомолекулни органични съединения, съдържащи аминова група (NH₂). Те могат да бъдат екзогенни - отпадни продукти при процесите на ферментация и гниене или ендогенни - осъществяват определени функции в организма като хормони, невротрансмитери, невромодулатори (напр. хистамин, серотонин, адреналин, норадреналин, допамин и др.). Екзогенните амини внесени в организма чрез храната оказват биологичното си действие само ако попаднат в кръвообращението без да са претърпели химична трансформация (Stoyanov, 1999). Установяването им, търсенето на методи за забавяне и намаляне на тяхното образуване са важни за подобряване на качеството на храните и за постигане на по-добри здравословни ефекти спрямо потребителите от токсикологична гледна точка.

Целта на проучването е да се направи системен преглед на влиянието на биогенните амини (предимно от групата на полиамините), намиращи се в месото и месните продукти, върху човешкото здраве и състоянието на законодателството в България и по света за ограничаването им.

Материали и методи: извършено е литературно търсене в базите данни на PubMed, Web of Science, EFSA, FAO, WHO и българското законодателство за периода 1996-2018 г.

³ The paper is presented of October 26, 2018 at the scientific conference RU & SU'18 in the Health Promotion section with the original title in Bulgarian: „БИОГЕННИ АМИНИ В МЕСНИТЕ ПРОДУКТИ – ПОСЛЕДИЦИ ЗА ЗДРАВЕТО И ЗАКОНОДАТЕЛСТВО”.

по ключови думи „биоогенни амини“, „месо и месни продукти“, „здравен ефект“, „контрол“, „путресцин“, „кадаверин“, „спермин“, „спермидин“ и „хистамин“.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Биогенни амини – определение, класификации. Амините са хетерогенна група от основни азотни съединения, в които един, два или три атома водород в амония са заместени с алкилови или арилови групи. Отстраняването на α -карбоксилната група от прекурсорната аминокиселина води до съответния БА. Имената на много от тях съответстват на наименованията на аминокиселините от които произхождат. Например, от хистидин се получава хистамин. Според химичния им състав и структура делим БА на моноамини: фенилетиламин, амфетамин и метамфетамин; полиамини: путресцин, кадаверин, спермидин, спермин; аминокалкохоли: коламин, холин, сфингозин и ацетилхолин; катехоламини: допамин, адреналин, норадреналин; индоламини: триптамин, серотонин; имидазоламини с представител хистамин. Друга класификация дели БА на: алифатни (путресцин, кадаверин, спермин, спермидин); ароматни (тирамин, фенилетиламин); хетероциклични (хистамин, триптамин). Ендогенните БА са в резултат на метаболизма при хора, животни, растения и микроорганизми. В ниски концентрации те са типични за плодовете и зеленчуците. В рибни, месни, млечни продукти, вино, бира, зеленчуци, плодове, ядки, шоколад и др. те се образуват от ензими от самата суровина или чрез микробно декарбоксилиране на аминокиселини по време на процеса на стареене и съхранение, като формират специфичния вкус на зрелите (ферментирали) храни и са предшественици на някои ароматни съединения (Santos, 1996). Най-важните БА, внасяни в човешкия организъм чрез храни и напитки са хистамин, β -фенилетиламин, тирамин, триптамин, путресцин, кадаверин, спермин и спермидин (Shalaby 1996, Suzzi and Gardini 2003; Stadnik and Dolatowski, 2010). Според Националния център за биотехнологична информация на САЩ (NCBI):

Кадаверинът или *1,5-пентандиамин* е полиаминен БА с емпирична химична формула $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$. Образува се при ензимно декарбоксилиране на аминокиселината L-лизин. Има специфична миризма. Според регистъра на Химическата реферативна служба (CAS) е описан като опасен за хора; токсичен в големи дози. NOAEL за хора е 2000 ppm (180 mg/kg телесно тегло/ден). Има структура подобна на путресцина.

Путресцинът или *1,4-диаминобутан* или *тетраметилендиамин* е полиамин с емпирична химична формула $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$. Прекурсорът на путресцина е L-орнитин. Токсичен е в големи дози, има неприятна миризма. Безопасното ниво за хора е 180 mg/kg телесно тегло/ден. Заедно с кадаверина е отговорен за неприятната миризма на „гниеща плът“ и „лош дъх“. Активатори за образуването им са бактерии от родовете *Proteus*, *Escherichia*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*. Путресцинът е изходно съединение за синтез на два физиологично активни полиамина – спермин и спермидин.

Сперминът или *N,N'-бис(3-аминопропил)бутан-1,4-диамин* е с емпирична химична формула $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{N}_4$. Прекурсор за синтеза му е аминокиселината орнитин. Установен е в много от организмите и тъканите. Сперминът е важен растежен фактор за някои бактерии.

Спермидинът или *1,8-диамино-4-азаоктан,N-(3-аминопропил)-1,4-диаминобутан* е с емпирична химична формула $\text{C}_7\text{H}_{19}\text{N}_3$. Намира се в рибозомите и живите тъкани. Има различни функции в обмяната на веществата в организмите. Първоначално е бил изолиран от сперма. Сперминът и спермидинът са класифицирани като опасни, въпреки, че нямат директен токсикологичен ефект. Имат силно основен характер ($\text{pH} > 7$).

Хистаминът или *2-(4'-аминоетил)имидазол* е имидазолов БА с емпирична химична формула $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3$, ендогенно вещество в човешкото тяло. Получава се от декарбоксилирането на аминокиселината хистидин. Екзогенно хистаминът се внася с някои храни, съдържащи свободен хистидин, образуван от определени бактерии при процеси на разваляне и ферментация, основно на риба и рибни продукти.

Значение за здравето. Много от БА са незаменими за живите клетки. Съществуват три източника за поддържане на нивото им в човешкия организъм: чрез ендогенна (*de novo*) биосинтеза, чрез чревните микроорганизми и екзогенно чрез приетата храна. Полиамините участват в диференциацията на имунните клетки, в регулирането на възпалителните реакции и оказват потискащо действие при белодробни и интестинални имуноалергични реакции. Счита се, че повишените нива на полиамини са свързани с повишената клетъчна пролиферация, както и с експресията на гени, повлияващи туморната инвазия и метастази. Ограничаването на приема на полиамини е предложено като стратегия за лечение и превенция на рака (Ali et al., 2011a; Ali et al., 2011b).

Количеството полиамини внесени чрез храната е по-голямо, в сравнение с ендогенно образуваните. Екзогенните БА до известна степен повлияват (регулират) биосинтезата *de novo*. Напр. човешкият организъм произвежда само около 1-2nmol путресцин на час на грам тъкан в най-активните органи. Тъй като нивото на полиамини намалява с възрастта (в мозък, бъбрек, далак, панкреас), се предполага, че внасянето им с храната е важно за поддържането и функционирането на различни органи в напреднала възраст. При децата високият прием на полиамини през първата година е свързан с нормалния растеж, профилактиката на хранителните алергии, съзряването на чревния тракт и др. При проучване на хранителния прием на юноши в Швеция, те са приемали средно 541 mmol/ден полиамини, като: 70% от приема на путресцин е бил от плодовете, 60% от приема на спермидин е бил едновременно от зеленчуци и плодове, 60% от приема на спермин е бил осигурен от зеленчуци и месни продукти. Месото е с незначителен принос за приема на спермидин и путресцин, но е важен фактор за общия прием на спермин. Средният дневен прием на полиамини сред юношите в Швеция е по-висок в сравнение с хора в зряла възраст в Япония (200 mmol/човек/ден) и в САЩ (250 mmol/човек/ден) но е в диапазона, отчетен в някои европейски страни (300 - 390 mmol/човек/ден) (Ali et al., 2011b). Сперминът е вътреклетъчно съединение, което участва в метаболизма на всички еукариотни клетки, защитава ДНК от атаката на свободните радикали, поради което има отношение към регулирането на генната експресия, стабилизирането на хроматина и превенцията на фрагментацията на ДНК, медирана от ендонуклеаза. Спермидинът синхронизира множество биологични процеси (например Ca^{2+} , Na^+ , K^+ -АТФаза), като по този начин поддържа мембранныя капацитет, контролира вътреклетъчния обем и рН. Сперминът и спермидинът вероятно стимулират движението на сперматозоидите. Те показват протективен ефект при захарен диабет (Gugliucci and Menini, 2003).

По-високи концентрации на БА са установени във ферментирани хранителни продукти като кисело зеле, някои колбаси и сирена, вследствие на гнилоствни процеси (ензимно разлагане на белтъците). БА играят важна роля като източник на азот и прекурсор за синтез на хормони, алкалоиди, нуклеинови киселини, протеини, амини и хранителни ароматни компоненти (Ali et al., 2011a). Въпреки това, храната, съдържаща големи количества БА, може да има токсични ефекти (Santos, 1996; Alvarez and Moreno-Arribas, 2014), включително и канцерогенеза, като хроничен токсичен отговор при консумацията на месо и месни продукти (Püssa, 2013). Месото е важен компонент в хранителния режим на развитите страни. То е много сложна и непрекъснато променяща се система *ex vivo* на различни високо- и нискомолекулни вещества, използвани за задоволяване енергийните нужди на човешкия организъм и други жизненоважни функции. Голяма част от тези вещества са полезни и безопасни за потребителя, но лошото му качество е най-важното, допринасящо за субстрата на микробните декарбоксилази - наличието на свободни аминокиселини. (Jairath et al., 2015; Ruiz-Capillas and Jiménez-Colmenero, 2004). Кадаверин, спермин, тирамин и фенеталмин са установени в сурово говеждо, свинско, пилешко и овнешко месо. Във варени колбаси е установен хистамин (Shalaby 1996; Stoyanov, S., 1999). Човешкият организъм има сравнително ефективна система за разграждане на хистамин, внесен екзогенно или образуван от бактериите в чревния тракт. Тя се състои от два отделни ензима: диаминоксидаза и хистамин-N-метилтрансфераза, които превръщат хистамина в нетоксични продукти. Установено е, че при консумация на последователни ястия,

съдържащи риба не се очаква кумулативен ефект, тъй като елиминацията на хистамин от тялото обикновено е в рамките на няколко часа. Ензимната система е подходяща за работа при нормални хранителни нива на хистамина, но не успява да инактивира големи количества, които могат да бъдат погълнати при консумация на развалени скомброидни риби - риба тон (*Thunnus spp.*), Скумрия (*Scomber spp.*), сайра (*Cololabis saira*), паламуд (*Sarda spp*) и морски дарове. Симптомите на интоксикация с хистамин от храната са подобни на алергиите към други вещества и включват кихане, запушване на носа, затруднено дишане, уртикария (Sarkadi, 2009). При неправилно боравене с рибни и месни продукти като индикатори за развала се изследват кадаверин и путресцин. Те причиняват мигрена, хипотония, брадикардия, тетанус, парези на крайниците, повишават токсичността на другите амини, вкл. могат да потенцират тираминовата и хистаминовата токсичност, като се конкурират с детоксикиращи ензими (FAO/WHO, 2013). Консумацията на тирамин може да причини мигренозно главоболие, хипертонична криза, сълзене и слюнкоотделяне, учестено дишане, повишено ниво на кръвната захар. Тъй като лекарствата инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) инхибират метаболизма на БА, хора, които приемат тези лекарства, могат да бъдат особено чувствителни към тирамин. Докато 200-800 mg тирамин индуцира само леко повишаване на кръвното налягане при нелекувани възрастни, 10-25 mg може да предизвика сериозно нежелано събитие при тези, които приемат лекарства с MAO. Потенциращи фактори за тираминовата токсичност са консумацията на алкохол, гастроинтестинален стрес и прием на други амини (Sarkadi, 2009). β -фенилетиламина води до освобождаване на норадреналин, повишено кръвно налягане, мигрена. Триптамина повишава кръвното налягане (Shalaby, 1996). Потреблението на храни или напитки, съдържащи висока концентрация на биогенни амини причинява интоксикация със симптоми като зачервяване, главоболие, гадене, сърцебиене (Ladero et al., 2010; Santos, 1996), но характеристиките на цялостната токсична реакция в голяма степен зависят от потребителя с неговия геном, метаболизъм на ксенобиотици, пол, начин на живот и др. (Püssa, T. (2013).

Политика на контрол на биогенните амини по света и в България - превантивни и хигиенни мерки. Определянето на точния праг на токсичност на БА в хранителните продукти е изключително трудно, тъй като те са неравномерно разпределени; ефектът им не зависи от тяхното присъствие самостоятелно, а е повлиян и от други съединения и от специфичната ефективност на детоксикиращите механизми при различните индивиди. Ниво от 1000 mg/kg (амин/храна) се счита за опасно за здравето. То се изчислява на базата на хистаминовата интоксикация, свързана с концентрацията на амини в храната, т.нар. *биогенен индекс* (Santos, 1996; Jairath et al., 2015). Много автори са на мнение, че като цяло липсва информация по стандартизирането и въвеждането на законови изисквания спрямо БА, с изключение за хистамина в рибните продукти (Russo et al., 2010; Ali et al., 2011a; Ordóñez et al., 2016). При неферментиралите храни наличието на БА е предимно нежелано и може да се използва като индикатор за микробно разваляне. Въпреки, че за много ферментирали продукти няма специфично законодателство за съдържанието на БА, обикновено се приема, че не трябва да се допуска тяхното натрупване. Способността на микроорганизмите, които могат да бъдат намерени в храните (*Escherichia coli*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas spp.* или *Serratia spp.*), да декарбоксилират аминокиселините е силно променлива и често е специфична за съответният щам (Spano et al., 2010; Alvarez and Moreno-Arribas, 2014). Колбаси, взети за анализ от производството, показват наличието на тирамин само след 15 дни ферментация. Това дава основание като важен инструмент за контрол на условията на съхранение на месните продукти и срока им на годност да се предложи изследване на концентрацията на биогенни амини и наличието на бактерии, притежаващи аминокиселинна декарбоксилазна активност. Разработването на нови производствени технологии за получаване на продукти, свободни от- или почти без БА, е предизвикателство за месната промишленост. Усилията в тази насока, предприети от производителите на ферментирали продукти, включват използването на amino-отрицателни стартерни култури, добавяне на пробиотични

бактериални щамове-самостоятелно или в комбинация със стартерни култури, обработка при високо налягане или гама-радиация с ниска доза, подходяща опаковъчна среда (Sarkadi, 2009; Naila et al., 2010; Jairath et al., 2015). При прилагане на добри хигиенни практики (GHP) и системи за анализ на риска въз основа на критични контролни точки (НАССР) нивото на хистамин в рибните продукти е по-ниско с 15 mg/kg въз основа на данните от методите за изпитване (FAO/WHO, 2013).

В наши дни са разработени различни съвременни методи за установяване и анализ на биогенни амини в храните: тънкослойна хроматография (TLC), газова хроматография, течна хроматография (LC), масспектрометрия (MS), капилярен електрофоретичен метод (CE) и високоефективна течна хроматография (HPLC) с флуорометрично откриване, имунологични тестове (Önal, 2007). EFSA (Европейски орган за безопасност на храните) счита, че методите на основата на HPLC са едновременно високо чувствителни и позволяват количествено определяне на всички бактерии в храните, поради което са най-подходящи за наблюдение и контрол (EFSA, 2011).

През 1994 г. е предложена нормативна горна граница за хистамин от 100mg/kg храна и 2mg/l в алкохолни напитки. Като токсични дози в храните са докладвани стойностите от 100-800mg/kg за тирамин и 30mg/kg за фенилетиламин (Santos, 1996). През 2001 г. Агенцията по храните и лекарствата на САЩ (FDA, 2011) уточнява като токсична концентрацията на хистамин от 50mg/100g в определени видове риби, поради което публикува насоки за контрол върху тези продукти. През 2011 г. EFSA въз основа на ограничената публикувана информация относно липсата на неблагоприятни последици за здравето след излагане на БА в храната (на човек за хранене) определя следните нива: 50mg хистамин за здрави индивиди, но под установените граници за тези с хистаминозна непоносимост; 600mg тирамин за здрави индивиди, които не приемат лекарства с моноаминооксидазен инхибитор (MAO), 50mg за тези, които приемат лекарства от MAOI от трето поколение и 6mg за тези, които приемат класически лекарства с MAO-инхибитор; за путресцин и кадаверин не са определени нива, поради недостатъчност на информацията в това отношение (EFSA, 2011). През 2017 г. Европейския съюз прие Регламент (ЕС 2017/2470, 2017), съгласно който Комисията изготвя списък на новите храни разрешени да бъдат пуснати на пазара на Съюза. Единствено в спецификацията на *Екстракт от пшеничен зародиш, богат на спермидин* са определени безопасни нива на полиамините: Спермидин 0,8-2,4mg/g, Спермин 0,4-1,2mg/g, Спермидинтрихлорид <0,1µg/g, Путресцин <0,3mg/g и Кадаверин <0,1µg/g.

Като страна-членка на ЕС България е задължена да спазва Регламент на Комисията (ЕС 1019/2013, 2013) по отношение на хистамин в рибните продукти. Официалният контрол на рибните продукти включва изследване за наличие на хистамин, чрез произволна извадка, за верификация на съответствието с допустимите нива, съгласно европейското законодателство (Наредба № 35, 2006). В България все още няма законодателни изисквания за контрол и ограничаване наличието на биогенни амини в месото и месните продукти.

ИЗВОДИ

Не може да се твърди еднозначно, че екзогенните биогенни амини са полезни или вредни. Високите нива на биогенни амини в месото и месните продукти могат да бъдат токсични за потребителите. В по-голяма част от случаите наличието им е показател за влошено качество на хранителните продукти. В България и в световен мащаб все още няма законодателство за определяне на концентрациите, контрола и ограничаване наличието на биогенни амини в месото и месните продукти.

REFERENCES

Ali, M., Poortvliet, E., Strömberg, R., and Yngve, A. (2011a). Polyamines in foods: development of a food database. *Food Nutr Res*, 55: 10.3402/fnr.v55i0.5572. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022763/pdf/FNR-55-5572.pdf> (Accessed on 24.08.2018).

Ali, M., Poortvliet, E., Strömberg R. and Yngve, A. (2011b). Polyamines: total daily intake in adolescents compared to the intake estimated from the Swedish Nutrition Recommendations Objectified (SNO). *Food & Nutrition Research*, 55: 10.3402/fnr.v55i0.5455. Available at: <https://foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/466> (Accessed on 24.08.2018).

Alvarez, M.A., Moreno-Arribas, V.M. (2014). The problem of biogenic amines in fermented foods and the use of potential biogenic amine-degrading microorganisms as a solution. *Trends in Food Science & Technology*, 39(2), pp. 146-155.

Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017 establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on novel foods. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R2470&from=BG> (Accessed on 24.08.2018).

Commission Regulation (EU) No 1019/2013 of 23 October 2013 amending Annex I to Regulation (EC) No 2073/2005 as regards histamine in fishery products. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32013R1019> (Accessed on 24.08.2018)

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). (2011). Scientific Opinion on Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal*, 9(10), p. 2393. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2393>.

FAO/WHO [Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization] (2013). *Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products. Meeting report.* [ebook] Rome: FAO and WHO. Available at: http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/pdf/Histamine/Histamine_AdHocfinal.pdf (Accessed on 15.08.2018).

Gugliucci, A., Menini, T. (2003). The polyamines spermine and spermidine protect proteins from structural and functional damage by AGE precursors: a new role for old molecules?. *Life Sciences*, 72(23), pp. 2603 – 2616.

Jairath, G., Singh, P.K., Dabur, R.S., Rani, M., Chaudhari, M. (2015). Biogenic amines in meat and meat products and its public health significance: a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(11), pp. 6835–6846.

Naila, A., Flint, S., Fletcher, G., Bremer, P., Meerdink, G. (2010). Control of Biogenic Amines in Food—Existing and Emerging Approaches. *J Food Sci.*, 75(7), R139–R150.

Naredba № 35 ot 23 Mart 2006 g. za spethifichnite iziskvaniya pri osashtestvyavane na ofitsialen kontrol varhu surovini i hrani ot zhivotinski proizvod. URL: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135523050> (Accessed on 24.08.2018).

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (Accessed 29.08.2018).

Önal, A. (2007). A review: Current analytical methods for the determination of biogenic amines in foods. *Food Chemistry*, 103(4), pp. 1475-1486.

Ordóñez, J.L., Troncoso, A.M., García-Parrilla M.DelC., Callejón, R.M. (2016). Recent trends in the determination of biogenic amines in fermented beverages – A review. *Analytica Chimica Acta*, 939, pp. 10-25.

Püssa, T. (2013). Toxicological issues associated with production and processing of meat. *Meat Science*, 95(4), pp. 844-853

Ruiz-Capillas, C., Jiménez-Colmenero F. (2004). Biogenic amines in meat and meat products. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 44(7-8), pp. 489-99.

Russo, P., Spano, G., Arena, M.P., Capozzi, V., Fiocco, D., Grieco, F., Beneduce, L. (2010). Are consumers aware of the risks related to Biogenic Amines in food? In: A. Mendez-Vilas, ed. *Curent Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*. Badajoz: Formatex, pp. 1087-1095.

Sarkadi, L.S. (2009). Biogenic Amines (Part 3.2). In: R.H. Stadler and D.R Lineback, eds. *Process-Induced Food Toxicants. Occurrence, Formation, Mitigation, and Health Risks*. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, pp. 321–361.

Shalaby, A. R. (1996). Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Research International*, 29 (7), pp. 675-690.

Silla Santos, M.H. (1996). Biogenic Amines: Their Importance in Foods. *International Journal of Food Microbiology*, 29 (2-3), pp. 213-231.

Spano, G., Russo, P., Lonvaud-Funel, A., Lucas, P., Alexandre, H., Grandvalet, C., Coton, E., Coton, M., Barnavon, L., Bach, B., Rattray, F., Bunte, A., Magni, C., Ladero, V., Alvarez, M., Fernández, M., Lopez, P., de Palencia, P.F., Corbi, A., Trip, H., Lolkema, J.S. (2010). Biogenic amines in fermented foods. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(3), pp. S95-100.

Stadnik, J., and Dolatowski Z. J. (2010). Biogenic Amines in Meat and Fermented Meat Products. *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.*, 9(3), pp. 251-263.

Stoyanov, S., (1999). *Estestveni toksichni veshtestva v hranitelnite produkti: Alergichni reaktsii na choveka, klinichna kartina, lechenie i profilaktika*. Sofia: Izdatelstvo „Pensoft Publishers“.

Suzzi, G. and Gardini F. (2003). Biogenic amines in dry fermented sausages: a review. *International Journal of Food Microbiology*, 88(1), pp.41-54

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition. (2011). *Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance*. 4th ed. [ebook] Rockville: Available at: <https://www.fda.gov/downloads/food/guidanceregulation/ucm251970.pdf> (Accessed on 24.08.2018).