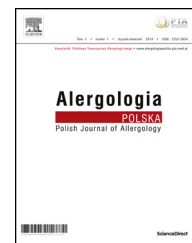


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Zespoły nietolerancji amin biogennych.

II. Tyramina, serotonina i inne

Biogenic amines intolerance syndromes. II. Tyramine, serotonin and others

Krzysztof Łukasz Piwowarek *, Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM, kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.09.2017

Zaakceptowano: 16.09.2017

Dostępne online: 27.09.2017

Słowa kluczowe:

- alergia pokarmowa
- aminy biogenne
- nietolerancja histaminy
- putrescyna
- serotonina
- tyramina

Keywords:

- Food allergy
- Biogenic amines
- Histamine intolerance
- Putrescine
- Serotonin
- Tyramine

A B S T R A C T

Histamine intolerance is the most important biogenic amines intolerance syndrome, but not the only one. Clinically, significant reactions may be induced by tyramine, serotonin, putrescine, cadaverine, phenylethylamine and tryptamine. Substantial variation of these highly bioactive compounds determines multiplicity of potentially caused symptoms. In addition, the situation is complicated by frequent co-occurrence in food products. Therefore, the diagnostics of biogenic amines intolerance syndromes is difficult and depends heavily on meticulously collected information through an interview. The intention of the following literature review is to present the aforementioned subject.

© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Society of Allergology.

* Adres do korespondencji: Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska. Tel.: +48 261 817 519; fax: +48 261 818 544.

Adres email: kpiwowarek@wim.mil.pl (K. & Piwowarek).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2017.09.005>

2353-3854/© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Society of Allergology.

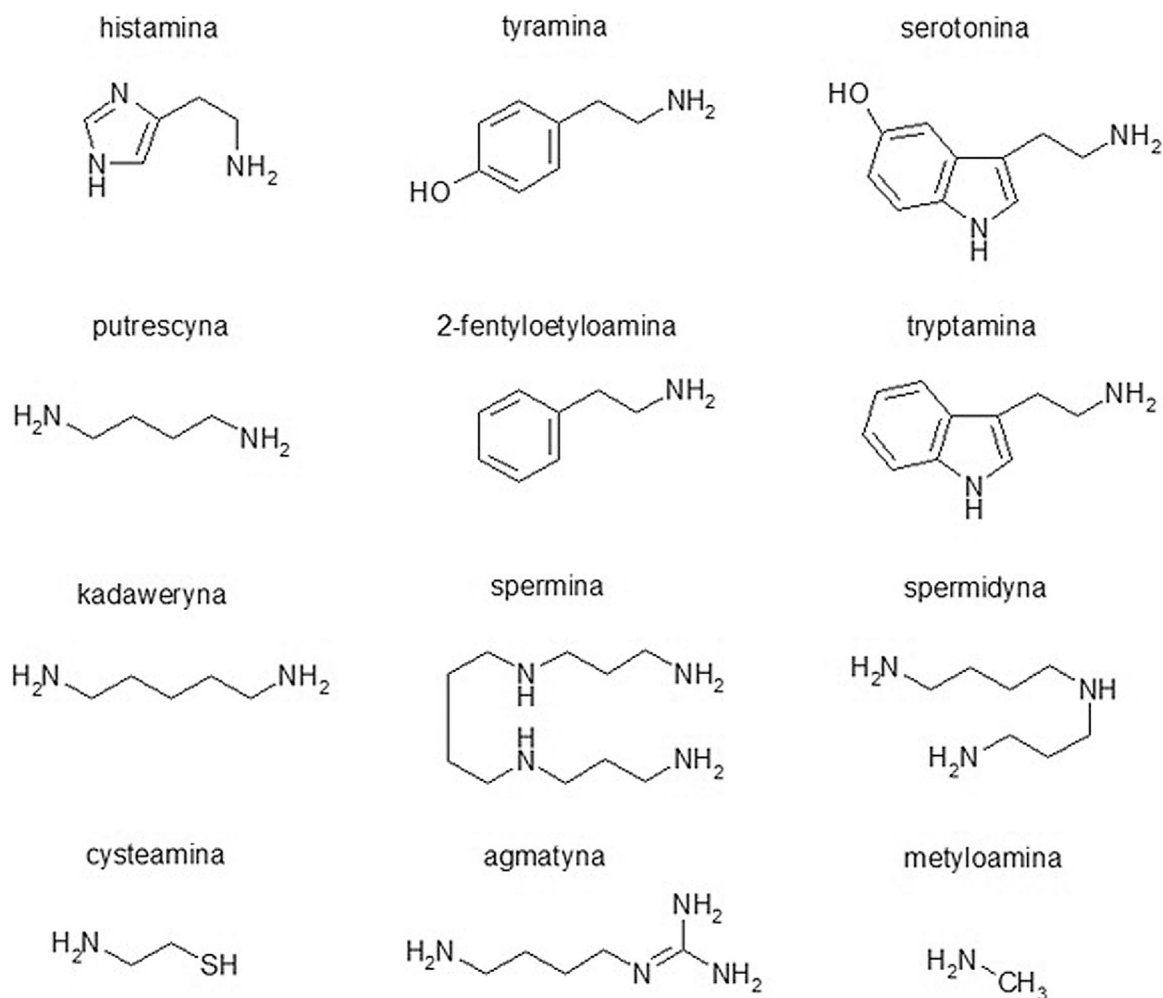
Wstęp

Niewątpliwie, najlepiej poznanym zespołem nietolerancji amin biogennych jest omówiona w poprzednim artykule nietolerancja histaminy (HIT; *histamine intolerance*) [1]. Inne są słabiej poznane i rzadziej rozpoznawane. Jednak wysoka aktywność biologiczna tego typu związków, ich powszechne występowanie w świecie istot żywych powodują, że potencjalnie mogą one być przyczyną niepożądanych reakcji pokarmowych o dość skomplikowanych uwarunkowaniach. Aminy biogenne powstają z aminokwasów, które są podstawowym składnikiem białek roślinnych i zwierzęcych, zatem żywność wysokobiałkowa poddana procesom degradacji, np. z udziałem bakteryjnych dekarboksylaz, może stanowić dla człowieka bogate źródło amin biogennych. Wprowadzenie urządzeń chłodniczych oraz podwyższenie standardów higienicznych w przemyśle żywności spowodowało zmniejszenie zagrożenia konsumpcją produktów bogatych w aminy biogenne, ale ryzyko to nie zostało całkowicie wyeliminowane. Dodatkowo coraz bardziej popularne stają się długodojrzejające artykuły spożywcze tradycyjnego

wyrobu. Nadmiar amin biogennych przyjętych z tego typu pożywieniem może wywołać objawy zatrucia, szczególnie u osób z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem procesów degradacji tego typu związków.

W piśmiennictwie najczęściej porusza się w tym przypadku problem tyraminy, serotoniny (5-HT), putrescyny, kadaweryny, fenyloetyloaminy i tryptaminy (Ryc. 1), powstających odpowiednio z tyrozyny, 5-hydroksytryptofanu, ornityny, lizyny, fenyloalaniny i tryptofanu. Zbiorczo określane są one jako tzw. aminy śladowe (TA; *trace amines*). Biorąc pod uwagę kryterium struktury łańcucha bocznego, można spośród nich wydzielić grupę amin heterocyklicznych indolowych (tryptamina i serotonina) i imidazolowych (histamina), alifatycznych (putrescyna i kadaweryna) oraz aromatycznych (tyramina i fenyloetyloamina). Z kolei uwzględniając liczbę grup aminowych, można mówić o monoaminach (tyramina i fenyloetyloamina) i diaminach (putrescyna, kadaweryna, serotonina, tryptamina).

Z praktycznego punktu widzenia, obok HIT najistotniejsza wydaje się nietolerancja tyraminy (TIT), co zostało podkreślone w raporcie Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności z 2011 roku (EFSA; *European Food Safety Authority*) [2, 3].



Ryc. 1 – Aminy biogenne – rycina własna autora

Fig. 1 – Biogenic amines – author's own

Tyramina

Tyramina jest pochodną tyrozyny, aminokwasu powstającego w procesie hydroksylacji fenyloalaniny. Enzymem katalizującym powstawanie tyraminy, ale także dopaminy z L-dihydroksyfenyloalaniny (L-DOPA) jest dekarboksylaza tyrozyny (TDC; tyrosine decarboxylase). TDC niektórych gatunków bakterii – jak np. *Escherichia coli* i *Enterococcus faecium* – wykazuje również zdolność do przekształcania fenyloalaniny w fentyloetyloaminę. Może to warunkować współwystępowanie tych obu amin biogennych w pokarmach. Z kolei w przypadku gatunku *Lactobacillus brevis* TDC ogranicza swoją aktywność wyłącznie do tyrozyny [4].

Głównym czynnikiem decydującym o szybkości produkcji tyraminy jest temperatura, która warunkuje zarówno aktywność TDC, jak i efektywność proteolizy, w wyniku której dostarczany jest enzymowi substrat. Po syntezie tyramina jest wydalana z organizmu bakterii. W organizmie *Lactobacillus brevis* odbywa się to z wykorzystaniem białka nośnikowego TrpA o funkcji antyportu tyrozynowo-tyraminowego [2, 5].

Biologiczna rola produkcji tyraminy przez bakterie nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Sugeruje się istotny udział tego procesu w ułatwianiu kolonizacji śluzówki przewodu pokarmowego lub mikrośrodowiska niektórych produktów spożywczych. Wytwarzanie amin biogennych umożliwia bowiem neutralizację otaczającego kwaśnego środowiska, np. treści pokarmowej. Ponadto, jak wykazały badania nad wyizolowanym z sera szczepem *Enterococcus durans*, tyramina wpływa immunomodulująco na enterocyty, a także na adhezję bakterii do śluzówki jelita grubego [6]. Podobne zależności obserwowano w przypadku klinicznie ważnego szczepu *Escherichia coli* O157:H7 [7]. Nie wydaje się natomiast, by wytwarzani tyraminy lub innych amin biogennych przez drożdże i pleśnie miało istotne znaczenie praktyczne, w przeciwieństwie do często towarzyszących im bakterii kwasu mlekowego [2, 3].

Zawartość tyraminy w różnych pokarmach waha się znacząco. Największe jej ilości znajdujemy w produktach fermentowanych. W szczególności dotyczy to długodojrzejających kielbas (do 1740 mg/kg, średnio 136 mg/kg) i serów różnych rodzajów (do 2130 mg/kg dla sera błękitnego, średnio 63–102 mg/kg). Duże ilości występują ponadto w sosach rybnych (do 741 mg/kg, średnia 105–107 mg/kg). Zdecydowanie mniejsze stężenia aminy pojawiają się w napojach alkoholowych – relatywnie największe w piwach, winach wzbogacanych i likierach [2].

Większość amin biogennych podlega w ludzkim organizmie degradacji przy udziale monoaminooksydazy (MAO). W przypadku tyraminy dotyczy to obydwu form enzymu – MAO-A i MAO-B. Z toksykologicznego punktu widzenia istotniejsza wydaje się jednak postać MAO-A, ponieważ jej ekspresja zachodzi w jelitach i odpowiada za zapobieganie wchłanianiu ogólnoustrojowego tyraminy. Po absorpcji oddziaływanie tyraminy jest wielokierunkowe i zależne od narządu docelowego. Sytuację komplikuje złożony metabolizm, któremu tyramina podlega w wątrobie i innych tkankach, z wytworzeniem różnych amin pochodnych: N-metylotyraminy, p-oktopaminy i dopaminy. W związku z tym dochodzi do pośredniej aktywacji szeregu receptorów adre-

nergicznych. Dodatkowo, sama tyramina jest silnym agonistą TAAR1 (Trace amine-associated receptor 1) oraz innych receptorów z tej wciąż słabo jeszcze poznanej rodziny [8].

Reasumując, ogólnoustrojowo przeważa działanie sympatykomimetyczne, prowadzące do skurczu naczyń, wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, tachykardii, rozszerzenia źrenic i nadmiernej potliwości. Pod tym względem tyramina wyróżnia się spośród innych amin biogennych, które przeważnie obniżają ciśnienie tętnicze. Jednak w jelitach tyramina może wywierać miejscowy efekt wazodylatacyjny i poprawiać ich ukrwienie, co z kolei w mechanizmie błędnego koła nasila jej wchłanianie [9]. Z innych dolegliwości wymienia się wymioty i bóle głowy. Te ostatnie mogą być dwójakiego pochodzenia – związane z gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego lub z wyindukowaną migreną. Przedstawione objawy pojawiają się od 30 minut do kilku godzin po spożyciu kontaminowanego pokarmu, po czym dolegliwości zwykle ustępują całkowicie w ciągu doby.

W literaturze rzadko opisywane są przypadki izolowanej nietolerancji tyraminy. Zdecydowanie więcej uwagi poświęca się interakcjom pomiędzy tym związkiem a farmakologicznymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), co opisywano zresztą już w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku [10]. Leki te, mimo wypierania przez nowsze preparaty, w dalszym ciągu stosuje się w leczeniu wielu schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Moklobemid, będący odwracalnym i preferencyjnym inhibitorem MAO-A, używany jest w leczeniu depresji z uwagi na zwiększanie stężenia dopaminy, serotoniny i noradrenaliny w szczelinie synaptycznej. Z kolei selegilina i rasagilina, nieodwracalne inhibitory MAO-B, stosowane są w terapii choroby Parkinsona ze względu na poprawę funkcjonowania układu dopaminergicznego w OUN. Spożycie pokarmu bogatego w tyraminę w trakcie stosowania powyższych leków może doprowadzić do zagrażającego życiu przełomu nadciśnieniowego. Dlatego też stosującym je chorym zaleca się unikanie wielu potencjalnie niebezpiecznych produktów (Tab. I) [11, 12]. Z epidemiologicznego punktu widzenia znaczenie tego problemu wydaje się umiarkowane. Jak zbadali autorzy hiszpańscy, około 34% długodojrzejających kielbas w tym kraju zawiera ilości tyraminy wyższe niż dopuszczalne do spożycia przez osoby stosujące IMAO (6 mg/posiłek). Szacuje się, że może to zagrażać ryzykiem nietolerancji tyraminy u ok. 3 osób na milion. Odsetek ten jest zdecydowanie niższy w porównaniu do oszacowanej

Tabela I – Produkty, których unikanie zaleca się chorym stosującym inhibitory monoaminooksydazy [12]
Table I – Products avoided are recommended to patients taking monoamine oxidase inhibitors [12]

Napoje	Owoce i warzywa	Mięsa	Inne
Wino	Figi	Śledź marynowany	Sery dojrzale
Piwo	Rodzynki	Anchois	Kwaśna śmietana
Szampan	Banany	Krewetki	Kawior
	Awokado	Wątróbka	Czekolada
	Kiszona kapusta	Suche kielbasy	Sos sojowy
	Papaja	Salami	Jogurty
			Drożdże

przez autorów liczby osób dotkniętych objawami HIT, która wynosi 7000 przypadków na milion mieszkańców [13].

Fenyletyloamina i tryptamina

Jak sygnalizowano wyżej, TDC u części gatunków bakterii umożliwia przekształcanie fenyloalaniny w 2-fenyletyloaminę (PEA; 2-phenylethylamine). Reakcja ta zachodzi najczęściej w trakcie fermentacji produktów spożywczych. Z uwagi na niespecyficzność enzymu, fenyletyloamina występuje przeważnie łącznie z tyraminą. Niektóre szczepy bakteryjne, jak np. *Staphylococcus carnosus* obecny w suchych, długo dojrzewających kielbasach, wykazują jednak zdolność do produkcji samej fenyletyloaminy [14, 15]. Z kolei innego rodzaju dekarboksylaza, której specyficznym substratem są aminokwasy L-aromatyczne, odpowiada za przekształcanie tryptofanu w tryptaminę, która jest traktowana jako produkt uboczny syntezy serotoniny, ale co trzeba podkreślić, niektóre dane wskazują na istnienie receptorów tryptaminowych w zakończeniach postsynaptycznych [16].

W ludzkim organizmie fenyletyloamina degradowana jest, podobnie jak dopamina, przez izoformę MAO-B do odpowiedniego kwasu – w tym przypadku feniloctowego. Dużą rolę odgrywa tu efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Dodatkowo amina ta podlega również N-metylacji z wytworzeniem N-metylo-2-fenyletyloaminy (NMPEA; N-methylphenethylamine) [9].

Efekty patofizjologiczne zarówno fenyletyloaminy, jak i tryptaminy, są analogiczne do wywieranych przez tyraminę i opierają się na aktywacji układu współczulnego. Może to skutkować np. przelosem nadciśnieniowym, szczególnie w przypadku interakcji z inhibitorami MAO. PEA wydaje się być również współodpowiedzialna za migreny indukowane pokarmem. Co interesujące, czynnikiem ryzyka może być tutaj obniżona aktywność oksydacyjna MAO-B u wrażliwych chorych [17].

Serotonina

Serotonina, inaczej 5-hydroksytryptamina (5-HT), jest neurotransmiterem zidentyfikowanym w latach 30. i 40. ubiegłego wieku. W ludzkim organizmie powstaje z tryptofanu przy udziale dwóch enzymów – hydroksylazy tryptofanowej oraz wspomnianej już wyżej dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów. Za degradację serotoniny do aldehydu odpowiada monoaminooksydaza, w szczególności wątrobowa. Następnie pod wpływem dehydrogenazy aldehydowej (ALD; *aldehyde dehydrogenase*) powstaje metabolit końcowy, czyli kwas 5-hydroksyindoloctowy (5-HIAA; 5-hydroxyindoleacetic acid). Znanych jest wiele receptorów serotoninowych, należących do trzech grup:

- Rodzina 5-HT₁ z receptorami A, B, D, E, F
- Rodzina 5-HT₂ z receptorami A, B i C
- Pozostałe receptory: 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ i 5-HT₇

Szerokie rozpowszechnienie receptorów serotoninowych w przewodzie pokarmowym, płytkach krwi i ośrodkowym układzie nerwowym warunkuje zróżnicowanie biologicznych efektów działania tego mediatora i jego ogromne znaczenie

farmakologiczne [18]. Dość stwierdzić, że inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs; *selective serotonin reuptake inhibitors*) i antagoniści 5-HT₂ (SARIs; *serotonin antagonists and reuptake inhibitors*) stosowane są w leczeniu depresji i zespołów lękowych, antagoniści 5-HT₃ (setrony) – jako leki przeciwwymiotne, agoniści 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} (tryptany) – jako leki przeciwmigrenowe, wreszcie agoniści 5-HT_{2A} – jako narkotyki halucynogenne. Dodatkowo jeszcze większa grupa leków wykazuje działanie serotoninergiczne obok wpływu na inne receptory. Wymienić tutaj można IMAO, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (TCAs; *tricyclic antidepressants*), niektóre opioidy, wiele stymulantów, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs; *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) oraz inne. Podobnie w przypadku pokarmów występowanie samej serotoniny nie jest tak istotne jak obecność związków zwiększających jej oddziaływanie w ośrodkowym układzie nerwowym. Znajdują się one przeważnie w ziołach leczniczych i przyprawach, takich jak dziurawiec zwyczajny, poganek rutowaty, żeń-szeń, gałka muszkatołowa i johimbina. Przykładowo hyperforyna zawarta w dziurawcu (*Hypericum perforatum*) jest inhibitorem wychwyty zwrotnego monoamin, w szczególności zaś serotoniny [19].

Zasygnalizowane wyżej szerokie rozpowszechnienie receptorów 5-HT w układzie nerwowym warunkuje charakterystyczną symptomatologię zespołu serotoninowego. Pato-mechanizm tej jednostki chorobowej opiera się na interakcji bądź przedawkowaniu przyjmowanych przez pacjenta środków o działaniu serotoninergicznym. Mogą być to dowolne leki lub produkty roślinne wymienione wyżej. Do typowych objawów, będących jednocześnie kryteriami diagnostycznymi, należą: wzmożone napięcie mięśni, gorączka, spontaniczny bądź wywołany klonus, drżenia i zwiększona reaktywność odruchów [20].

Ponieważ serotonina nie przenika przez barierę krew-mózg, symptomatologia ogólnoustrojowego uwalniania serotoniny jest inna niż w przypadku zespołu serotoninowego. Sytuacja taka występuje w przypadku zespołu rakowiaka, pojawiającego się najczęściej w przypadku przerzutów do wątroby ze strony guzów neuroendokrynnych (NET; *neuroendocrine tumour*) jelit. Występują wówczas napady zaczerwienienia twarzy (*flushing*), kołatania serca i potów. Z innych objawów mogą wystąpić: biegunka, kolkowe bóle brzucha, spadek ciśnienia tętniczego krwi, nudności, wymioty, bronchospazm, zaś z dolegliwości przewlekłych – teleangiektazje skóry twarzy i zwyrodnienie wsierdza prawej połowy serca. Za niektóre z wymienionych zjawisk odpowiadają mediatory inne niż serotonina, np. za *flushing* odpowiadają histamina i tachykininy. Mimo to wiodąca rola serotoniny w zespole rakowiaka wydaje się niepodważalna [21, 22].

Putrescyna i kadaweryna

Putrescyna i kadaweryna wyróżniają się swoją budową chemiczną spośród wyżej omówionych amin biogennych. Są one diaminami, w których grupy aminowe połączone są ze sobą łańcuchem alifatycznym liczącym odpowiednio 4 i 5 atomów węgla. Ich nazwy własne, wywodzące się kolejno od łacińskich słów *putrefactio* – oznaczającego gnienie – oraz *cadaver* – oznaczającego zwłoki – ściśle wiążą się

z materiałem, w którym je odkryto (rozkładające się szczątki organiczne). Dlatego też w przeszłości określano je zbiorczo jako tzw. „jady trupie”. Mimo to, putrescyna pełni istotną rolę w ludzkim organizmie, będąc substratem wyjściowym do syntezy poliamin. Wraz z kadaweryną oraz pochodnymi – spermidyną i sperminą – stabilizują ponadto pH nasienia [23].

Diaminy powstają w psujących się produktach spożywczych oraz w rozkładającej się materii organicznej za sprawą bakteryjnych dekarboksylaz: ornityny i lizyny. Zdolność taką wykazuje wiele patogenów, w tym *Salmonella Paratyphi A*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* oraz *Escherichia coli* [24]. Z kolei za metabolizm jelitowy putrescyny i kadaweryny, podobnie jak w przypadku histaminy, odpowiada diaminooksydaza (DAO; *diamineoxidase*). Jej niedobór może zatem usposabiać również do nietolerancji wymienionych diamin biogennych.

Spożycie putrescyny i kadaweryny może wywoływać hipotensję, bradykardię oraz osłabienie napięcia mięśniowego. Nie są znane dokładne dane toksykologiczne pozwalające na ustalenie zależności objawów od dawki. Diaminy wydają się jednak mieć mniejszą aktywność farmakodynamiczną w porównaniu do tyraminy i histaminy. Dlatego też ich ważniejszą rolę patofizjologiczną może być potencjalizowanie wpływu innych amin biogennych. Prawdopodobnie dochodzi do kompetycyjnej inhibicji DAO oraz do zwiększenia wchłaniania jelitowego histaminy i tyraminy. Mechanizm tego ostatniego zjawiska wydaje się złożony. W grę może wchodzić zarówno efekt naczynioruchowy, jak i modyfikowanie struktury śluzówkowych mucyn. Warto również zaznaczyć, że diaminy, reagując z azotynami, mogą tworzyć канцерогенне nitrozoaminy [2, 25–27].

Źródła diamin biogennych w diecie są zbliżone do źródeł histaminy. W przypadku putrescyny największe jej ilości występują w sfermentowanych warzywach, sosach rybnych, długodojrzewających kielbasach oraz białych winach musujących. Dla kadaweryny również są to sosy rybne, a także ryby, długodojrzewające kielbasy, inne dojrzałe produkty mięsne oraz piwo [2].

Postępowanie terapeutyczne

Dane literaturowe odnośnie do postępowania terapeutycznego w zespołach nietolerancji amin biogennych są bardzo skąpe. Panuje tu jednak wiele mitów nie popartych wynikami badań. Kluczowe wydaje się unikanie pokarmów podejrzanych o znaczną zawartość tych związków, szczególnie w przypadku stosowania leków mogących powodować interakcje i wzrost stężenia amin (Tab. 1). Dotyczy to szczególnie leków przeciwdepresyjnych (inhibitorów MAO i inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny). W przypadku wystąpienia ostrych objawów nietolerancji pozostaje leczenie objawowe i wspomagające, np. w nietolerancji tyraminy ważne może być postępowanie przeciwmigrenowe i hipotensyjne.

Podsumowanie

Poza omówionymi aminami biogennymi w piśmiennictwie wymieniane są również inne, takie jak spermina, spermi-

dyna, cysteamina, metyloamina czy agmatyna. Należy jednak zauważyć, że za zdecydowaną większość efektów zdrowotnych odpowiadają trzy związki z tej grupy: histamina, tyramina i w dalszym rzędzie putrescyna [28]. Pozostałe aminy odgrywają jednak rolę w potencjalizowaniu oddziaływań toksycznych, a ponadto mogą przyczyniać się do powstawania канцерогенов, takich jak N-nitrozopiperidyna [29]. Dlatego ważny jest nadzór nad obecnością wszystkich amin biogennych w artykułach spożywczych – przede wszystkim w odniesieniu do mięsa, ryb i serów. Dotyczy to głównie produktów zbyt długo składowanych w nieujemnych temperaturach, ale również w zamierzony sposób fermentowanych, w których przypadku do powstawania amin dochodzi za sprawą mikroflory stosowanej w danym procesie technologicznym. Zawartość konkretnych amin biogennych jest zresztą ściśle zależna od profilu mikrobiologicznego. W przypadku kielbas i wędlin długodojrzewających dominuje tyramina i putrescyna, a dopiero w dalszej kolejności fenyletyloamina, tryptamina i histamina. Z kolei dla produktów rybnych kluczowa jest obecność histaminy. Niektóre gatunki długodojrzewających serów charakteryzują się głównie wysokimi stężeniami tyraminy i histaminy, a w mniejszym stopniu kadaweryny, putrescyny i tryptaminy [28].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Piwowarek KŁ, Kruszewski J. Zespoły nietolerancji amin biogennych. I. Histamina i nietolerancja histaminy. *Lek Wojsk* (in press) 2017;95(3).
- [2] EFSA Panel on Biological Hazard (BIOHAZ), Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal* 2011;9(10):1–93.
- [3] Lonvaud-Funel A. Biogenic amines in wines: role of lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2001;199(1):9–13.
- [4] Marcobal AB, Muñoz R. First genetic characterization of a bacterial beta-phenylethylamine biosynthetic enzyme in *Enterococcus faecium* RM58. *FEMS Microbiol Lett* 2006;258(1):144–149.

- [5] Wolken WA, et al. The mechanism of the tyrosine transporter TyrP supports a proton motive tyrosine decarboxylation pathway in *Lactobacillus brevis*. *J Bacteriol* 2006;188(6):2198–2206.
- [6] Fernández de Palencia P, et al. Role of tyramine synthesis by food-borne *Enterococcus durans* in adaptation to the gastrointestinal tract environment. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(2):699–702.
- [7] Lyte M. The biogenic amine tyramine modulates the adherence of *Escherichia coli* O157:H7 to intestinal mucosa. *J Food Prot* 2004;67(5):878–883.
- [8] Khan MZ, Nawaz W. The emerging roles of human trace amines and human trace amine-associated receptors (hTAARs) in central nervous system. *Biomed Pharmacother* 2016;83:439–449.
- [9] Broadley KJ. The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacol Ther* 2010;125(3):363–375.
- [10] Blackwell B, Marley E. Monoamine oxidase inhibition and intolerance to foodstuffs. *Bibl Nutr Dieta* 1969;11:96–110.
- [11] Ito D, et al. Paroxysmal hypertensive crises induced by selegiline in a patient with Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248(6):533–534.
- [12] Trust D, Drugs.com., 2017; Available from: <https://www.drugs.com/food-interactions/selegiline.html?professional=1>.
- [13] Latorre-Moratalla ML, et al. Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food Chem Toxicol* 2017;99:78–85.
- [14] Latorre-Moratalla ML, et al. Thin-layer chromatography for the identification and semi-quantification of biogenic amines produced by bacteria. *J Chromatogr A* 2009;1216(18):4128–4132.
- [15] Latorre-Moratalla ML, et al. Validation of an ultra high pressure liquid chromatographic method for the determination of biologically active amines in food. *J Chromatogr A* 2009;1216(45):7715–7720.
- [16] Vanderlinden C, Mallefet J. Synergic effects of tryptamine and octopamine on ophiuroid luminescence (*Echinodermata*). *J Exp Biol* 2004;207(Pt 21):3749–3756.
- [17] Sandler M, Youdim MB, Hanington E. A phenylethylamine oxidising defect in migraine. *Nature* 1974;250(464):335–337.
- [18] Göthert M. Serotonin discovery and stepwise disclosure of 5-HT receptor complexity over four decades. Part I. General background and discovery of serotonin as a basis for 5-HT receptor identification. *Pharmacol Rep* 2013;65(4):771–786.
- [19] Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112–1120.
- [20] Malek N, Baker MR. Common toxidromes in movement disorder neurology. *Postgrad Med J* 2017;93(1100):326–332.
- [21] Shi DD, et al. Retrospective review of serotonergic medication tolerability in patients with neuroendocrine tumors with biochemically proven carcinoid syndrome. *Cancer* 2017.
- [22] Richter G, et al. Serotonin release into blood after food and pentagastrin. Studies in healthy subjects and in patients with metastatic carcinoid tumors. *Gastroenterology* 1986;91(3):612–618.
- [23] Miller-Fleming L, et al. Remaining Mysteries of Molecular Biology: The Role of Polyamines in the Cell. *J Mol Biol* 2015;427(21):3389–3406.
- [24] Ozogul F, et al. Impact of Cell-free Supernatant of Lactic Acid Bacteria on Putrescine and Other Polyamine Formation by Foodborne Pathogens in Ornithine Decarboxylase Broth. *J Agric Food Chem* 2015;63(24):5828–5835.
- [25] Nebelin E, et al. On the formation of N-nitrosopyrrolidine from potential precursors and nitrite. *IARC Sci Publ* 1980; (31):183–193.
- [26] Shalaby AR. Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Research International* 1996;29(7):675–695.
- [27] Hui JY, Taylor SL. Inhibition of in vivo histamine metabolism in rats by foodborne and pharmacologic inhibitors of diamine oxidase, histamine N-methyltransferase, and monoamine oxidase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;81(2):241–249.
- [28] Cieślak I, Migdał W. Aminy biogenne w żywności. *Bromat Chem Toksykol* 2011;XLIV(4):1087–1096.
- [29] Bardócz S, et al. The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *Br J Nutr* 1995;73(6):819–828.