Fenyletyloamina i anandamid – naturalne psychostymulanty

Monika Rać¹, Michał Bartoszewicz², Krzysztof Safranow¹, Violetta Dziedziczko¹, Kamila Puchałowicz¹, Dariusz Chlubek¹

¹ Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

² Ośrodek Rehabilitacji Psychospołecznej i Medycznej Osób Niepełnosprawnych, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin

Adres do korespondencji: Monika Rać, Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, e-mail: carmon@pum.edu.pl

Efekty psychofizyczne, takie jak redukcja stresu, podwyższenie nastroju i zmniejszone odczuwanie bólu wywołane syntezą *in vivo* naturalnych psychostymulantów obserwowane są po długotrwałym treningu wytrzymałościowym czy w okresie zakochania. Stopień indukowanej zmiany nastroju różni się znacznie między poszczególnymi osobami, a także w zależności od czynników, które je wywołały. Obecnie znane są niektóre biochemiczne i molekularne mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie stanów euforycznych. Jednymi z naturalnych psychostymulantów, posiadających także swoje syntetyczne odpowiedniki są: fenyletyloamina i anandamid.

2-fenyletyloamina (PEA) o wzorze $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$, masie molowej 121,18 g/mol, gęstości 962,00 kg/m³ i temperaturze wrzenia 195°C jest monoaminą o silnym działaniu biologicznym. 2-fenyletyloamina w temperaturze pokojowej jest cieczą słabo rozpuszczalną w wodzie, natomiast z kwasami tworzy sole łatwo rozpuszczalne w wodzie. Syntetyczne pochodne fenyletyloamin mają działanie psychoaktywne o dość znacznym potencjale uzależnienia psychicznego [1].

Należą do nich:

- stymulanty: amfetamina, metamfetamina, efedryna;
- psychodeliki: meskalina;
- empatogeny: MDMA (ecstasy);
- leki odchudzające: fentermina, fenfluramina;
- leki działające na układ oddechowy: efedryna
- leki przeciwdepresyjne: bupropion, fenelzyna

Większość dostępnych na rynku tzw. dopalaczy należy do grupy fenyletyloamin. Mimo swojego wysokiego potencjału uzależniającego jedna z syntetycznych pochodnych PEA, amfetamina, jest

Phenylethylamine and anandamide – natural psychostimulants

Stress and pain reduction or mood elevation caused by the synthesis *in vivo* of natural psychostimulants are observed after long-term endurance training or during the period of falling in love. Currently, some biochemical and molecular mechanisms responsible for the formation of euphoric states are known. Compounds synthesized in response to increased physical activity are phenylethylamine and anandamide, respectively the agonist of serotonin receptors and the endocannabinoid system. The work discusses signaling and psychophysical effects activated by them, which are consistent with the effects of synthetic analogs.

Keywords: phenylethylamine, cannabinoids, serotonin receptor, endocannabinoid system receptors, psychostimulants.

© Farm Pol, 2018, 74(7): 405–410

obecnie używana także jako środek leczniczy w niektórych schorzeniach, takich jak: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi – ADHD, narkolepsja oraz otyłość [2–4].

Fenyletyloamina może być też syntetyzowana *in vivo* z egzogenego aminokwasu fenylalaniny, poprzez enzymatyczną dekarboksylację (**rycina 1**). *In vivo* PEA jest syntetyzowana przez podwzgórze jako neuroprzekaźnik w szybkim tempie, lecz także gwałtownie metabolizowana przez monoaminooksydazę (MAO), co prowadzi do utworzenia kwasu fenyllooctowego. PEA jest metabolizowana głównie przez izoenzym MAO-B, który występuje w regionach serotonergicznym ludzkiego mózgu. Fenyletyloamina jest silnym agonistą receptorów serotoninowych [5–7]. Są one zlokalizowane w błonie komórkowej neuronów i przenoszą sygnał do komórki przez aktywację białka G. Efektem

Rycina 1.
Synteza
fenyloetyloaminy
z fenyloalaniny
przez
enzymatyczną
dekarboksylację

zwiększenia pobudliwości w układzie serotoniner-
gicznym jest ogólna poprawa nastroju. Pochodne,
powstające z fenyloetyloaminy, takie jak dopami-
na, noradrenalina i adrenalina mają silne działanie
psychoaktywne [8–10]. Pomimo dostępnej litera-
tury na temat fizjologicznych funkcji PEA, dostęp-
ne dane o jej efektach farmakologicznych u ludzi są
bardziej ograniczone.

Jednym z naturalnych aktywatorów syntezy fe-
nyloetyloaminy jest długotrwały wysiłek fizyczny.
Dlatego uznaje się, że za fenomen euforii biegacza
długodystansowego, objawiający się poprawą na-
stroju oraz zwiększeniem wytrzymałości organiz-
mu na ból, może odpowiadać ta wydzielająca się
amina. Czas, po którym mięśnie zużywają cały gli-
kogen w nich zmagazynowany, powoduje powsta-
nie tzw. długu tlenowego, co wywołuje stres orga-
nizmu i silne wydzielanie PEA. Moment wystąpienia
wspomnianego efektu odpowiada około 45–60 mi-
nucie biegu. Osoby cierpiące na depresję mają małe
stężenie fenyloetyloaminy w mózgu i to tłumaczy,
dlaczego aktywność fizyczna jest naturalnym środ-
kiem antydepresyjnym [11, 12]. Ponieważ 2-feny-
loetyloamina wywiera duży wpływ na sprawność
intelektualną (eliminuje zmęczenie, poprawia kon-
centrację) oraz sprawność fizyczną (zwiększa moż-
liwości wysiłkowe i wytrzymałościowe) oraz po-
maga w regeneracji organizmu, dlatego może być
przyjmowana przez sportowców, jako swego ro-
dzaju doping.

Fenyloetyloamina odpowiada za stan, w jakim się
znajdujemy we wczesnej fazie zakochania. Odurze-
nie, euforia, podniecenie, a także niepokój – psy-
chofizjologiczne stany towarzyszące wczesnej fazie
zakochania, określane jako „motylki w brzuchu”,
to reakcje na działanie PEA. Odrzucenie naszych
zafotów przez obiekt uwielbienia, może mieć fizjo-
logiczne skutki podobne do tych, jakie wywołuje
przerwanie przyjmowania narkotyku przez osobę
uzależnioną. W miarę upływu czasu, nawet jeśli nasz

partner nadal darzy nas względami, poziom wy-
twarzanej przez organizm fenyloetyloaminy stop-
niowo się obniża. Jeśli nie zastąpi jej oksytocyna,
której rolą jest głębsze i długotrwałe przywiązanie,
romans może stracić swą atrakcyjność. Stąd u nie-
których osób niezdolność do tworzenia trwałego
związku może być pewnego rodzaju patologią o bio-
chemicznym podłożu [13].

Zewnętrznym źródłem PEA może być jedzenie,
bowiem jest ona obecna w czekoladzie, serze oraz
winie, a także w grzybach halucynogennych z ga-
tunku *Psilocybe semilanceata*. Naturalnym źród-
łem fenyloetyloaminy, jak i innych substancji psy-
choaktywnych (teobrominy, kofeiny, anandamidu)
jest czekolada [14–17]. Niestety dotarcie w znacz-
nej ilości PEA do mózgu po zjedzeniu czekolady
jest utrudnione ze względu na jej szybki katabolizm
przez oksydazę monoaminową (MAO-B). Jak wy-
kazują badania, aby osiągnąć efekt antydepresyj-
ny, potrzeba zastosować 2–3 g fenyloetyloaminy.
Tymczasem 1/2 tabletki czekolady dostarcza jedy-
nie 1/3 mg tego związku [18, 19].

Innym związkiem psychoaktywnym naturalnie
syntetyzowanym w ludzkim organizmie jest anan-
damid (**rycina 2**). Należy on do grupy kanabino-
idów, organicznych związków chemicznych, roz-
puszczalnych w tłuszczach i alkoholach oraz innych
niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych. Jego
synteza, podobnie jak PEA, może następować m. in.
w odpowiedzi na długotrwały umiarkowany wysi-
łek, powodujący powstanie długu tlenowego [20].

Kanabinoidy nie podlegają magazynowaniu, ale
są syntetyzowane i metabolizowane na bieżąco.
Związki te dzieli się na trzy podstawowe typy [21]:

- fitokanabinoidy, izomery L-trans-Δ9-
tetrahydrokannabinolu, główne substancje psy-
choaktywne marihuany i haszysz:
- THC – tetrahydrokannabinol
- THCV – tetrahydrokannabivarin
- kannabinol;

Synteza anandamidu

Synteza w odpowiedzi na depolaryzacje błon i napływ jonów Ca^{2+} .

Rycina 2.

Synteza anandamidu *in vivo*

- endokannabinoidy – pochodne omega-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, syntetyzowane w organizmie ludzi i zwierząt:

- anandamid (AEA)
- 2-arachidonoilglicerol (2-AG)
- N-arachidonoilodopamina (NADA)
- eter noladyny
- wirodhamina

- syntetyczne pochodne kannabinoidów: CP-55940, HU-210, WIN 55212-2, BAY 38-7271.

Kannabinoidy oddziałują na receptory układu endokannabinoidowego (EKAN). Receptory te to CB1 i CB2, produkty genów CNR1 i 2 na chromosomie 6 (*locus* 6q14-15). Receptor CB1 składa się z 472 aminokwasów i ma 7 domen transbłonowych, 3 pętle zewnątrzkomórkowe i 3 wewnętrzkomórkowe. Agoniści tego receptora wiążą się do domeny zewnątrzkomórkowej. Receptor CB2 ma podobną strukturę, składa się jednak z 360 aminokwasów. Receptor CB1 w największej ilości obecny

jest w OUN (mózdżku, jądrach podstawnych, hipokampie), przewodzie pokarmowym, mięśniach, wątrobie, sercu, płucach, tarczycy, pęcherzu moczowym, współczulnych zwojach nerwowych, jajnikach, jądrach. Natomiast receptory CB2 obecne są głównie w błonach komórek układu odpornościowego, adipocytach, keratynocytach. Receptory EKAN należą do rodziny receptorów transbłonowych, przenoszących sygnał do komórki przez aktywację białka G, a następnie aktywację kaskady specyficznych kinaz białkowych MAP. Aktywność receptorów EKAN związana jest z modulacją funkcjonowania cykazy adenylanowej kanałów jonowych. Przez spadek syntezy cAMP i zablokowanie kanałów wapniowych typu N, THC zmniejsza uwalnianie acetylocholino w hipokampie, noradrenaliny z zakończeń nerwowych układu współczulnego, a także glutaminianów z neuronów hipokampa [22]. Biochemiczne konsekwencje pobudzenia receptorów kannabinoidowych przez anandamid

Tabela 1. Biochemiczne skutki pobudzenia receptorów kannabinoidowych przez anandamid

Receptory CB1	Receptory CB2
<ul style="list-style-type: none"> • zablokowanie wpływu jonów wapnia z płynu zewnątrzkomórkowego do cytoplazmy • aktywacja kanałów potasowych • zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej i spadek stężenia cAMP • aktywacja kaskady kinaz białkowych MAP • zahamowanie uwalniania neuroprzekaźników: acetylocholino, noradrenaliny, dopaminy, serotoniny, glutaminianu, kwasu γ-aminomasłowego – GABA • hamowanie biosyntezy czynnika wzrostu naczyń krwionośnych (VEGF) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych z limfocytów TH1 • spadek wydzielania INF-γ i TNF-α • zwiększenie wydzielania cytokin z limfocytów TH2 • nasilenie sekrecji IL-4 i IL-10 • zwiększenie aktywności metaloproteinazy 9

przedstawiono w **tabeli 1**. Skutkiem związania ligandu przez receptory układu EKAN jest zwiększenie efektywności odpowiedzi humoralnej układu odpornościowego, obniżenie ciśnienia krwi, akcji serca, oporów obwodowych, zmniejszenie osocznego stężenia estradiolu i testosteronu, indukcja apoptozy komórek i hamowanie angiogenezy. Odczuwalnym efektem jest polepszenie samopoczucia, złagodzenie stresu, zmniejszenie wrażliwości na ból, pobudzenie apetytu. Przy czym związanie ligandu przez receptory CB1 odpowiada w większym stopniu za efekty euforyczne, a CB2 za działanie przeciwzapalne [23].

Fitokannabinoidy są agonistami receptorów układu EKAN. Tetrahydrokannabinol ma właściwości przeciwbólowe oraz neuroprotektoryjne. Wykazuje podobne powinowactwo zarówno do CB1, jak i do CB2. Efekt jego działania ma charakter centralny i odpowiedzialny jest za uczucie wzmocnionego samopoczucia, co wynika z wiązania THC z CB1 w obrębie mózgu. THCV to homolog tetrahydrokannabinolu, antagonist receptorów CB1, który blokuje działanie THC. Kanabidiol jest produktem utleniania THC. Nie ma właściwości psychoaktywnych, działa przeciwdrgawkowo, przeciwzapalnie, uspokajająco oraz przeciwwymiotnie. Wykazuje większe powinowactwo do CB2 niż do CB1 [24, 25].

Kannabinoidy znoszą ból ostry i przewlekły o różnej etiologii (ból pooperacyjny, nowotworowy, migrenowy, neuropatyczny, reumatyczny). Działanie neuroprotektoryjne kannabinoidów zostało potwierdzone klinicznie. Trwają prace nad kardioprotekcyjnym efektem ich działania [26]. Kannabinoidy znalazły również zastosowanie w terapii paliatywnej ze względu na zdolność do hamowania nudności, pobudzania apetytu, łagodzenia bólu, działania przeciwdepresyjnego oraz hamowania osłabienia mięśni. Układ kannabinoidowy kontroluje rytm snu i czuwania. Naturalne i syntetyczne kannabinoidy wywierają wyraźny wpływ na czynności ruchowe. W małych dawkach wywołują pobudzenie, a w dużych depresję ruchową. Problemem jest ich działanie psychotropowe. Ze względu na działanie euforyzujące i halucynogenne jednoznacznie kojarzą się z problemem narkomanii. Jednakże są coraz częściej wykorzystywane w leczeniu [27]. Przykładami leków zawierających naturalne lub syntetyczne kannabinoidy lub ich analogi są:

- dronabinol, stosowany jako stymulacja apetytu, lek przeciwwymiotny i przeciwbólowy,
- preparat Sativex, zawierający THC, stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego,
- deksanabinol, stosowany w terapii i prewencji udaru mózgu,
- rimonabant, selektywny antagonist CB1, stosowany w leczeniu otyłości oraz nikotynizmu.

Anandamid, który jest jednym z endokannabinoidów, wiąże się głównie z receptorem CB1. Może być także ligandem dla receptorów TRPV1 (receptory waniloidowe). Anandamid jest obecny w prawie wszystkich tkankach zwierzęcych. Endokannabinoidy pochodzą głównie z hydrolizy fosfolipidów błonowych. Anandamid powstaje w procesie hydrolizy N-arachidonoilofosfatydyloetanoloaminy, katalizowanej przez fosfolipazę D, z wytworzeniem kwasu fosfatydowego. N-arachidonoilofosfatydyloetanoloamina jest wytwarzana z udziałem N-acylotransferazy z fosfatydyloetanoloaminy i fosfatydylocholino. W reakcji tej powstaje także lizofosfatydylocholina. Wytwarzanie anandamidu jest także możliwe z kwasu arachidonowego i etanoloaminy. Synteza tego endokannabinoidu następuje w odpowiedzi na depolaryzację błon i napływ jonów Ca^{2+} i obejmuje aktywację fosfolipazy C [28, 29]. Endokannabinoidy należą do tzw. transmiterów wstecznych, gdyż uwalniane są z komórek postsynaptycznych i działają na komórki presynaptyczne, gdzie znajdują się ich receptory. System kontroli przepływu synaptycznego zależny od endokannabinoidów polega na tym, że pobudzenie receptorów dla endokannabinoidów czasowo ogranicza uwalnianie konwencjonalnych neurotransmiterów przez zmniejszenie napływu wapnia do wnętrza neuronu (blokowanie kanału wapniowego). Zmniejszenie uwalniania neurotransmiterów hamujących, takich jak GABA, prowadzi do pobudzenia komórek uwalniających endokannabinoidy [30, 31]. Kolokalizacja receptorów kannabinoidowych z receptorami dla innych neurotransmiterów umożliwia funkcjonalne interakcje między układami przekazywania sygnału.

Oddziaływanie z receptorem kannabinoidowym anandamidu oraz jego analogów: 7, 10, 13, 16-dokozaetetraenylöetanoloamidu i homo- γ -linolenöetanoloamidu, które wspólnie należą do rodziny lipidów sygnałowych N-acyloetanoloamidów moduluje czynność osi podwzgórze-przysadka-gruczoły układu dokrewnego i reguluje mechanizm stress-response. Rozmieszczenie w mózgu receptorów kannabinoidowych jest zróżnicowane. Z obecnością w jądrach podstawnych, mózdzku i korze czołowej można wiązać wpływ kannabinoidów na czynności ruchowe. Wiązanie ligand-receptor w hipokampie i korze przedczołowej może odpowiadać za wpływ na procesy poznawcze i pamięć, natomiast w ciele migdałowatym i polu Tsaia za wzmocnienie pozytywne w mechanizmach nagrody. Układ kannabinoidowy odgrywa ważną rolę w procesie hamowania powstawania doznania bólowego. Receptory CB1 są obecne również w strukturach mózgu odpowiedzialnych za percepcję

i ekspresję emocji. Wynikiem ich stymulacji są zmiany stężeń przekaźników związanych z reakcją lękową. Kannabinoide mogą działać przeciwnie poprzez hamowanie uwalniania kwasu glutaminowego (aminokwas pobudzający w hipokampie) i neuropeptydów – kortykoliberyny i cholecystokininy. Z drugiej jednak strony mogą indukować lęk, zmniejszając aktywność neuronów GABAergiczych w ciele migdałowatym i hipokampie, co prowadzi do odhamowania transmisji glutaminergicznej i dopaminergicznej. Niska liczba receptorów kannabinoidowych lub zaburzenia uwalniania anandamidu mogą być przyczyną zespołu stresu pourazowego, fobii, różnych form bólu przewlekłego. Kannabinoide zwiększają łaknienie przez spotęgowanie pozytywnie wzmacniającego (nagradzającego) działania pokarmu. Efekt ten wynika z nasilenia transmisji dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym, który także reguluje apetyt. Dlatego produkty zawierające endokannabinoidy, np. czekolada, są znane ze swych nagradzających właściwości. Natomiast związki blokujące receptor CB1 mogą mieć zastosowanie w leczeniu otyłości [32, 33, 34, 35, 36, 37].

Udowodniono ścisłą korelację indukowanej wyśiłkiem fizycznym syntezy i uwalniania anandamidu z euforią biegaczy. Efekty opioidergiczne odpowiadają nie tylko za niektóre terapeutyczne korzyści ćwiczeń wytrzymałościowych na depresję, ale także za aspekty kontynuowania uprawiania sportu, pomimo kontuzji i szkodliwych konsekwencji ich dla zdrowia. Istnieje ewolucyjna hipoteza mówiąca, że nagrody neurobiologiczne indukowane przez sygnalizację CB są praprawną ludzką cechą, która ewoluowała, aby pobudzić aktywność tlenową, pomimo wyższych nakładów energetycznych i ryzyka obrażeń. Fakt, że bieganie i ogólnie ćwiczenia wytrzymałościowe pozostają dzisiaj przyjemną i korzystną psychologicznie aktywnością dla dziesiątek milionów ludzi sugeruje, że wciąż możemy reagować na neurobiologię [38]. Długotrwały umiarkowany wysiłek fizyczny może ponadto powodować wytworzenie w płynie mózgowo-rdzeniowym endorfin, będących ligandami receptorów opioidowych, których pobudzenie również wywołuje poprawę nastroju oraz zwiększa wytrzymałość organizmu na ból [39].

Aktywność fizyczna jest niezbędnym elementem utrzymywania zdrowia fizycznego i psychicznego. Poznano wiele mechanizmów biologii molekularnej odpowiedzialnych za wydzielenie związków, które w naturalny sposób indukują pozytywną zmianę nastroju. Ruch wydaje się zatem jedną z prostszych recept, którą można na co dzień realizować.

Piśmiennictwo

1. Rostkowska-Nadolska B., Machoń Z.: Halucynogeny. Część I – Halucynogeny pochodzenia naturalnego. *Farmacja Polska* 2009, 65(2): 138–146.
2. Saunders K.H., Umashanker D., Igel L.I., Kumar R.B., Aronne L.J.: Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 2018, 102(1): 135–148.
3. Volkow N.D., Insel T.R.: What are the long-term effects of methylphenidate treatment? *Biol. Psychiatry* 2003, 54(12): 1307–1309.
4. Mattingly G.W., Wilson J., Rostain A.L.: A clinician's guide to ADHD treatment options. *Postgrad Med.* 2017, 129(7): 657–666.
5. Papaseit E., Torrens M., Pérez-Mañá C., Muga R., Farré M.: Key inter-individual determinants in MDMA pharmacodynamics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018, 14(2): 183–195.
6. Hong C.J., Cheng C.Y., Shu L.R., Yang C.Y., Tsai S.J.: Association study of the dopamine and serotonin transporter genetic polymorphisms and methamphetamine abuse in Chinese males. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003, 110(4): 345–351.
7. Panoutsopoulos G.I., Kouretas D., Gounaris E.G., Beedham C.: Enzymatic oxidation of 2-phenylethylamine to phenylacetic acid and 2-phenylethanol with special reference to the metabolism of its intermediate phenylacetaldehyde. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004, 95(6): 273–279.
8. Kopra J.J., Panhelainen A., Af Bjerkén S., Porokkukka L.L., Varendi K., Olfat S., Montonen H., Piepponen T.P., Saarna M., Andressoo J.O.: Dampened Amphetamine-Stimulated Behavior and Altered Dopamine Transporter Function in the Absence of Brain GDNF. *J Neurosci.* 2017, 37(6): 1581–1590.
9. Mergy M.A., Gowrishankar R., Gresch P.J., Gantz S.C., Williams J., Davis G.L., Wheeler C.A., Stanwood G.D., Hahn M.K., Blakely R.D.: The rare DAT coding variant Val559 perturbs DA neuron function, changes behavior, and alters in vivo responses to psychostimulants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014, 111(44): E4779–4788.
10. Mastwal S., Ye Y., Ren M., Jimenez D.V., Martinowich K., Gerfen C.R., Wang K.H.: Phasic dopamine neuron activity elicits unique mesofrontal plasticity in adolescence. *J Neurosci.* 2014, 34(29): 9484–9496.
11. Welsman J.R., Armstrong N.: Daily physical activity and blood lactate indices of aerobic fitness in children. *Br J Sports Med.* 1992, 26(4), 228–232.
12. Irsfeld M., Spadafore M., Prüß B.M.: β -phenylethylamine, a small molecule with a large impact. *Webmedcentral.* 2013, 4(9): 4409.
13. Patil Y.: The Chemistry of Love. *International Journal of Scientific & Engineering Research.* 2014, 5(4): 1317.
14. Rahayu B., Baktiyani S.C., Nurdiana N.: Theobroma cacao increases cells viability and reduces IL-6 and sVCAM-1 level in endothelial cells induced by plasma from preeclamptic patients. *Pregnancy Hypertens.* 2016, 6(1): 42–46.
15. Ohta H., Takebe Y., Murakami Y., Takahama Y., Morimura S.: Tyramine and β -phenylethylamine, from fermented food products, as agonists for the human trace amine-associated receptor 1 (hTAAR1) in the stomach. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017, 81(5): 1002–1006.
16. García-Villar N., Saurina J., Hernández-Cassou S.: High-performance liquid chromatographic determination of biogenic amines in wines with an experimental design optimization procedure. *Anal Chim Acta.* 2006, 575(1): 97–105.
17. Beck O., Helander A., Karlson-Stiber C., Stephansson N.: Presence of phenylethylamine in hallucinogenic Psilocybe mushroom: possible role in adverse reactions. *J Anal Toxicol.* 1998, 22(1): 45–49.
18. Broadley K.J., Akhtar Anwar M., Herbert A.A., Fehler M., Jones E.M., Davies W.E., Kidd E.J., Ford W.R.: Effects of dietary amines on the gut and its vasculature. *Br J Nutr.* 2009, 101(11): 1645–1652.
19. Verna R.: The history and science of chocolate. *Malays J Pathol.* 2013, 35(2): 111–121.
20. Dietrich A., McDaniel W.F.: Endocannabinoids and exercise. *Br J Sports Med.* 2004, 38: 536–541.
21. Szukalski B.: Receptory kannabinoidów i ich endogenne i egzogenne ligandy. *Alkoholizm i Narkomania.* 2000, 13(2): 164–188.
22. Mackie K.: Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do? *Journal of Neuroendocrinology* 2008, 20 (Suppl. 1): 10–14.
23. Ständer S., Schmelz M., Metz D., Luger T., Rukwied R.: Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibres and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 2005, 38: 177–188.
24. Morena M., Patel S., Bains J. S., Hill M. N.: Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology* 2016, 41: 80–102.
25. Lutz B.: Endocannabinoid signals in the control of emotion. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009, 9: 46–52.

otrzymano: 2018.05.25 · zaakceptowano: 2018.07.15

26. Patel S., Hill M.N., Cheer J.F., Wotjak C.T., Holmes A.: The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017, 76: 56–66.
27. Kazula A.: Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii. *Farmacja Polska* 2009, 65(2): 147–160.
28. Patel S., Shonesy B.C., Bluett R.J., Winder D.G., Colbran R.J.: The anxiolytic actions of 2 arachidonoylglycerol: converging evidence from two recent genetic endocannabinoid deficiency models. *Biol. Psychiatry.* 2015, 79: e78–e79.
29. Ogasawara D., Deng H., Viader A., Baggelaar M.P., Breman A., den Dulk H., van den Nieuwendijk A.M., Soethoudt M., van der Wel T., Zhou J., Overkleeft H.S., Sanchez-Alavez M., Mori S., Nguyen W., Conti B., Liu X., Chen Y., Liu Q.S., Cravatt B.F., van der Stelt M.: Rapid and profound rewiring of brain lipid signaling networks by acute diacylglycerol lipase inhibition. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2016, 113: 26–33.
30. Azad S.C., Eder M., Marsicano G., Lutz B., Zieglgänsberger W., Rammes G.: Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learn. Mem.* 2003, 10(2): 116–128.
31. Bisogno T., Ligresti A., Di Marzo V.: The endocannabinoid signalling system: biochemical aspects. *Pharmacol Biochem Behav* 2005, 81: 224–238.
32. Patel S., Hillard C. J.: Adaptations in endocannabinoid signaling in response to repeated homotypic stress: a novel mechanism for stress habituation. *Eur. J. Neurosci.* 2008, 27: 2821–2829.
33. Worley N.B., Hill M.N., Christianson J.P.: Prefrontal endocannabinoids, stress controllability and resilience: A hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018, 85: 180–188.
34. Komorowski J., Stępień H.: Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka. *Postępy Hig Med Dośw.* 2007, 61: 99–105.
35. Pomorska D.K., do-Rego J.C., do-Rego J.L., Zubrzycka M., Janecka A.: Opioid and Cannabinoid System in Food Intake. *Curr Pharm Des.* 2016, 22(10): 1361–1370.
36. Rudź R., Baranowska U., Malinowska B.: Znaczenie kannabinoidów w niewydolności serca. *Postępy Hig Med Dośw.* 2008, 62: 174–184.
37. Burns T.L., Ineck J.R. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother.* 2006, 40: 251–260.
38. Raichlen D.A., Foster A.D., Gerdeman G.L., Seillier A., Giuffrida A.: Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the ‘runner’s high’ *The Journal of Experimental Biology* 2012, 215, 1331–1336.
39. Boecker H., Sprenger T., Spilker M.E., Henriksen G. et al.: The runner’s high: opiodergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex.* 2008, 18(11): 2523–2531.

Errata

W artykule *Przepisy na kosmetyki w „galeno-chemicznym” manuale Andreasa Haplena (1660)*, który ukazał się w numerze 6/2018 „Farmacji Polskiej” błędnie podano imię jednego z autorów.

Jest: Artur Koniewicz

Powinno być: Krzysztof Koniewicz