

Мачек желтый (*Glaucium flavum*)

РОЖАНЕЦ В.В.

к.б.н., с.н.с. лаборатории токсикологии Национального научного центра наркологии МЗ РФ, Москва

Мачек желтый — источник алкалоидов апорфиновой группы, сумма которых обладает широким спектром фармакологической активности, определяемым особенностями использованных хемозкотипов растения. Молекулярные механизмы действия данных алкалоидов включают в себя влияние на ряд ферментов (фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, ДНК-топоизомеразу, тирозингидроксилазу, специфическую протеинкиназу и ацетилхолинэстеразу) и взаимодействие с различными рецепторами (α -1-адренергическими, D1- и D2-дофаминовыми, бензотиазепиновыми, опиатными и рецепторами к ГАМК). На клеточном уровне их действие реализуется в регуляции ионной проницаемости мембран, агрегации тромбоцитов, регуляции тонуса сосудов и верхних дыхательных путей, а также, вероятно, в бактерицидной и противогрибковой активности. На системном уровне действие свойства алкалоидов *G. flavum* выражается во влиянии на нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы, а также в антиоксидантном (гепатопротекторном) действии. Перечисленные свойства алкалоидов *G. flavum* наряду с их высокой антиоксидантной активностью позволяют рассматривать данное растение в качестве перспективного компонента растительного сбора, предназначенного для лечения алкогольной зависимости.

Мачек желтый (*G. flavum*) является одним из наименее известных и недостаточно описанных компонентов сбора «Стопал» — единственного в России комплексного растительного лекарственного средства для лечения алкогольной зависимости.* Это растение заслуживает особого внимания, так как в отличие от других компонентов «Стопала» или растительных ингредиентов БАД, используемых в наркологической практике, содержит ряд алкалоидов, обладающих ярко выраженной психотропной активностью.

Мачек желтый — двулетнее или многолетнее травянистое растение высотой до 50 см, со светло-желтыми или красноватыми цветками и плодом в виде удлинённой коробочки. Все растение содержит желтый млечный сок. Родина — морские побережья Европы и Передней Азии. Относится к фармакопейным растениям, выращивается в культуре [1, 5].

Растения семейства *Glaucium* не содержат морфина [17]. Принято считать, что основным алкалоидом семян и надземными частями *G. flavum* является тетрагидроизохинолин апорфиновой группы — глауцин [35], содержание которого в фазе цветения может достигать 2% [2]. Однако количественный состав алкалоидов *G. flavum* чрезвычайно лабилен и зависит, в частности, от таких факторов, как влажность и засоленность почвы. Для некоторых хемозкотипов *G. flavum* основными алкалоидами являются не глауцин, а дицентрин, бульбокапнин, а также протопин и салутаридин [33, 50], тогда как содержание глауцина может варьировать в пределах от 0 до 3,6% [45]. К минорным алкалоидам растения относятся болдин, изоболдин, таликсимидин, оксоглауцин, изокорицин и аллокриптопин и др. [35]. Широкая вариабельность алкалоидного состава *G. flavum* означает, что в общем случае фармакологический эффект экстракта растения не сводится к действию одного лишь глауцина, а определяется свойствами конкретной партии сырья, собранного в определенных условиях и в определенном месте.

Апорфиновые алкалоиды мачка желтого (включая глауцин и бульбокапнин) являются психотропными соединениями, проявляющими в различных эксперименталь-

ных условиях свойства нейрорептиков, антиконвульсантов и анальгетиков, воздействуя как на адренергические, так и на опиоидергические системы [65]. Общим свойством апорфиновых алкалоидов является их высокая антиокислительная активность *in vitro*, сравнимая с активностью водорастворимого производного витамина Е — препарата Trolox® [34, 38, 55].

Экстракты из надземных частей *G. flavum in vitro* обладают бактерицидной активностью в отношении грампозитивных микроорганизмов. Предполагается, что эта активность обусловлена присутствием алкалоидов дицентрина, глауцина, протопина и -аллокриптопина [11]. Эти же алкалоиды обладают противогрибковой активностью в отношении *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum* [41].

Глауцин. Природный d-изомер, как и синтетический d,l- глауцин в виде хлорида, бромиды или фосфата, является противокашлевым средством, столь же эффективным, как кодеин. В отличие от последнего он не угнетает дыхательный центр, не подавляет двигательной активности кишечника; при длительном применении не вызывает лекарственной зависимости и привыкания. Обладает адренолитическими свойствами, может вызывать понижение артериального давления (АД). Официально отнесен к противокашлевым препаратам центрального действия [4].

Анальгетический эффект глауцина незначителен и не подавляется антагонистами опиоидных рецепторов [43]. В экспериментах с внутривенным самовведением на макаках-резусах показано, что глауцин в отличие от кодеина не обладает свойствами подкрепляющего агента: инъекция налоксона после трехнедельного принудительного введения глауцина не приводит к появлению признаков опиатного абстинентного синдрома [49]. Антагонист опиоидных рецепторов леваллорфан не влияет на противокашлевое действие глауцина.

Глауцин подавляет ацетилхолин- и гистамининдуцированное сокращение бронхов морских свинок *in vitro* и *in vivo* [30], аналогичное действие глауцина описано и для изолированных бронхов человека [14].

Молекулярные механизмы действия глауцина включают в себя подавление активности растворимой формы фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (PDE4), связывание с α -1(H^3 -prazosin) -адренорецепторами и бензо-

* Подробнее о растительном сборе «Стопал» читайте в ближайшем номере журнала «Наркология»

диазепиновыми (H^3 -diltiazem) рецепторами Ca^{2+} -транспортирующего рецепторного комплекса, продемонстрированное на мембранах головного мозга крысы [26]. Экспериментально доказано, что противокашлевое действие глауцина более выражено при стафилококковой инфекции, чем при механическом раздражении верхних дыхательных путей [44].

Анализ доступных публикаций позволяет заключить, что «центральный» характер противокашлевого действия глауцина не очевиден. Вместе с тем, глауцин, как и ряд других апорфиновых алкалоидов, способен проникать через гематоэнцефалический барьер, связываться с дофаминовыми D_1 - и D_2 -рецепторами стриатума и проявлять «нейролепто-подобную» активность в эксперименте, действуя подобно антагонистам дофамина [6, 34]. Имеется клиническое описание галлюциноподобного действия глауцина [3].

Дицентрин. Содержание этого алкалоида в различных хемозкотипах *G. flavum* может составлять 0,8—1,2% [33, 50].

Дицентрин является селективным антагонистом α_1 -адренорецепторов гладких мышц сосудов [54]. Он вызывает быстрое, но кратковременное падение АД у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс, не сопровождающееся изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Как и празозин, дицентрин предотвращает прессорное действие норадреналина, но не вазопрессина или ангиотензина-2, что также свидетельствует о его α_1 -адреноблокирующем действии. [64]. Имеются свидетельства селективности дицентрина к α_1 -D адренорецепторам аорты крысы [42].

Субхроническое введение дицентрина (5—10 мг/кг, дважды в день, 4 нед.) вызывает снижение концентрации холестерина низкой плотности и триглицеридов в плазме крови нормальных и спонтанно гипертензивных крыс [62]. Предполагается, что α -адреноблокирующие свойства дицентрина могут быть использованы для подавления сокращения гиперпластической простаты в ответ на адренергическую стимуляцию и восстановление функции мочевого пузыря при простатите [63].

Дицентрин обладает антитромбоцитарной активностью, подавляя агрегацию тромбоцитов и высвобождение АТФ, вызванные арахидоновой кислотой, АДФ, коллагеном, фактором агрегации тромбоцитов и тромбином, подавляя образование тромбоксана и увеличивая концентрацию цАМФ [13, 61].

Дицентрин, как и глауцин *in vitro*, обладает противоопухолевой активностью в отношении ряда культур раковых клеток мыши [32] и человека [24] и, в отличие от бульбокапнина проявляет свойства ингибитора ДНК-топиомеразы II [59].

Бульбокапнин. Содержание этого алкалоида может колебаться в пределах 0,42—0,89% [33, 50].

Бульбокапнин является классическим антагонистом периферических [9, 25, 46] и центральных [19, 40, 48] D_1 -рецепторов. *In vitro* он подавляет жизнедеятельность мотонейронов спинного мозга цыпленка [18], ингибирует активность тирозингидроксилазы и образование дофамина в культуре клеток феохромоцитомы PC12 [52], является слабым ($IC_{50} = 0,20$ мМ) неконкурентным ингибитором тирозингидроксилазы надпочечников быка [66] и способен подавлять активность каталитической субъединицы протеинкиназы легких цепей миозина [56]. Подобно дицентрину подавляет агрегацию тромбоцитов [13].

В больших дозах проявляет себя как нейротоксин, вызывая при систематическом введении (40—50 мг/кг, внут-

рибрюшинно) кататоническое состояние у животных и повышая порог генерализованных аудиогенных судорог [7, 8, 15, 39].

Протопин. Содержание алкалоида у разных хемозкотипов может колебаться в пределах 0,35—0,42% [33, 50] с преимущественной локализацией в подземных частях растения [35].

Протопин оказывает множественное действие на сердечно-сосудистую систему, проявляя антиаритмический [10], антигипертензивный и отрицательный инотропный эффекты, которые формально можно объяснить смешанным характером ингибирующего действия алкалоида на катионные каналы кардиомиоцитов [53]. Показано, что *in vitro* протопин способен подавлять как высвобождение, так и захват Ca^{2+} тромбоцитами кролика [51].

Профилактическое введение протопина (11 мг/кг, перорально, 2 суток) снижает последствия токсического поражения печени крыс после воздействия парацетамола и CCl_4 , выражающееся в снижении активностей аспартата и аланинаминотрансфераз в сыворотке крови животных. Протопин пролонгирует наркотическое действие пентобарбитала и потенцирует токсичность стрихнина у крыс, что позволяет предположить его ингибирующее действие на ферменты митохондриальной системы окисления печени. [27]. В более высоких дозах (50 и 100 мг/кг, перорально, за 8 и 24 ч) протопин предохраняет мышей от гепатотоксического действия CCl_4 , вызывая кратковременную индукцию цитохрома P450 печени с последующим подавлением его активности [57] и предотвращая увеличение активности трансаминазы в плазме крови.

На препарате изолированной подвздошной кишки морской свинки показана способность протопина и аллокриптопина дозозависимо уменьшать проявления реакции отмены морфина, что указывает на возможность использования этих изохинолиновых алкалоидов для лечения лекарственной зависимости [12]. Введение протопина в желудочки головного мозга мыши приводит к выраженному анальгетическому действию, которое полностью предотвращается налоксоном и лишь частично — α -адреноблокатором фентоламином [60]. Имеется сообщение о папаверинподобном антиспазматическом действии протопина на изолированные органы [21].

В эксперименте показана антитромбоцитарная и противовоспалительная активность протопина. В дозе 50—100 мг/кг он предотвращает действие летальных доз арахидоновой кислоты и фактора агрегации тромбоцитов, а также подавляет каррагенан-индуцированный отек лапок у крыс. *In vitro* протопин эффективнее, чем ацетилсалициловая кислота, подавляет агрегацию тромбоцитов крысы и кролика, вызываемую арахидоновой кислотой, АДФ, фактором агрегации тромбоцитов и коллагеном, и селективно подавляет образование тромбоксана A_2 [36, 47].

Протопин увеличивает связывание 3H -ГАМК с мембранами головного мозга крысы, что указывает на теоретическую возможность бензодиазепиноподобного действия этого алкалоида [29]. В дальнейшем было показано, что протопин увеличивает связывание 3H -мусцимола, но не изменяет специфическое связывание 3H -флуниотразепама, т.е., модуляция ГАМК-рецепторов протопином осуществляется не через бензодиазепиновые рецепторы [20].

Протопин проявляет свойства обратимого и конкурентного ингибитора ацетилхолинэстеразы ($IC_{50} = 50$ мкМ) и способен предохранять мышей от скополамин-индуцированного нарушения выработки условного рефлекса. Ан-

тиамнестическая активность протопина совпадает с таковой у велнакрина — соединения, перспективного для лечения болезни Альцгеймера [31].

In vitro протопин способен подавлять рост *Helicobacter pylori* (MIC₅₀ = 100 мкг/мл) [37].

Салутаридин. Содержание в растении — 0,05—0,3% [33, 50].

Как и протопин, салутаридин способен взаимодействовать с местами специфического связывания ³H-ГАМК и ³H-дiazепама мембран головного мозга крысы, проявляя себя как частичный агонист ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса [28].

Салутаридин является первым морфинановым производным и непосредственным биосинтетическим предшественником морфина не только в маке [22], но, весьма вероятно, и в организме млекопитающих [58]. Показано, что внутривенное введение салутаридина крысам (31 нмоль/г) сопровождается увеличением концентрации эндогенного кодеина и морфина в головном мозге, кишечнике, печени, почках и крови этих животных [16].

Следует отметить, что введение салутаридина увеличивает содержание морфина в тканях крыс не более, чем на порядок, а его концентрация при этом не достигает величины (1 нМ), формально необходимой для реального взаимодействия с μ -опиоидными рецепторами животных [23]. Расчет показывает, что даже при 10%-ной биодоступности салутаридина, содержащегося в *G. flavum*, в подобном эксперименте крысе необходимо было бы ввести перорально не менее 10 г сухой травы; для человека весом в 70 кг эта величина превысила бы 1,5 кг. Тем не менее, принципиальную возможность образования дополнительного эндогенного морфина и изменения его участия в регуляции физиологических процессов при длительном употреблении экстракта *G. flavum* следует признать реальной.

Заключение

Сумма алкалоидов мачека желтого обладает широким спектром фармакологической активности, реализующимся во влиянии на нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Эти свойства, а также выраженная гепатопротекторная и высокая антиоксидантная активность алкалоидов *G. flavum* позволяют рассматривать данное растение в качестве важного компонента растительного сбора, предназначенного для лечения алкогольной зависимости.

Список литературы

1. Кюсев П.А. Полный справочник лекарственных растений. — М.: Эксмо, 2002. — 992 с.
2. Муравьева Д. А. // Фармакогнозия. — М.: Медицина, 1991. — 560 с.
3. Ровинский В.И. Случай галлюциноподобного действия глауцина // Клинич. мед. — 1989. — Т. 67(9). — С. 107—108.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 2003. — 1488 с.
5. Шретер Г.К. Лекарственные растения и растительное сырье, включенные в отечественные фармакопеи. — М., 1972. — 119 с.
6. Asencio M. et al. Biochemical and behavioral effects of boldine and glaucine on dopamine systems // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1999. — Vol. 62(1). — P. 7—13.
7. Baruk H. The battle of schizophrenia (Article in French) // Bull. Acad. Natl. Med. — 1990. — Vol. 174(2). — P. 191—196.
8. Brand U., Dittmann E.C., Menge H.G. Methods for detecting "cataleptic states" in the rat (Article in German) // Arzneimittelforschung. 1978. — Vol. 28(9). — P. 1504—1505.
9. Brodde O.E. Vascular dopamine receptors: Demonstration and characterization by in vitro studies. // Life Sci. — 1982. — Vol. 31(4). — P. 289—306.
10. Burtsev V.N., Dormidontov E.N., Saliaev V.N. Prevention of ventricular fibrillation with the aid of protopine in animal Experiments (Article in Russian) // Kardiologiya. — 1978. — Vol. 18(4). — P. 76—79.
11. Cabo J. et al. Glaucium flavum Crantz. IV. Antimicrobial activity // Microbios. — 1988. — Vol. 56. — P. 177—180.
12. Capasso A., et al. Isoquinoline alkaloids from Argemone mexicana reduce morphine withdrawal in guinea pig isolated ileum. // Planta. Med. — 1997. — Vol. 63(4). — P. 326—328.
13. Chen K.S. et al. Bioactive alkaloids from Illigera luzonensis. // J. Nat. Prod. — 1997. — Vol. 60(6). — P. 645—647.
14. Cortijo J. et al. Bronchodilator and anti-inflammatory activities of glaucine: In vitro studies in human airway smooth muscle and polymorphonuclear leukocytes. // Br. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 127(7). — P. 1641—1651.
15. Dolina S.A. Genetically determined predisposition to convulsions as the result of a generalized defect in the metabolism of catecholamines in the central nervous system. // Neurosci. Behav. Physiol. — 1985 — Vol. 15(6). — P. 456—464.
16. Donnerer J. et al. Presence and formation of codeine and morphine in the rat. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 1986. — Vol. 83(12). — P. 4566—4567.
17. Farmilo C.G. et al. Detection of Morphine in Papaver setigerum. // ODDCCP — Bulletin on Narcotics. — 1953. — V. 1(1). — P. 26—31.
18. Gualé F.G., Burrows G.E. Evaluation of chick embryo spinal motoneuron cultures for the study of neurotoxicity // Nat. Toxins. — 1997. — Vol. 5(3). — P. 115—120.
19. Gyertyan I. et al. Possible involvement of the dopaminergic system in the mode of action of the potential antidepressant trazium esilate. // Arzneimittelforschung. — 1989. — Vol. 39(7). — P. 775—781.
20. Haberlein H. et al. Chelidonium majus L.: components with in vitro affinity for the GABAA receptor. Positive cooperation of alkaloids. // Planta. Med. — 1996. — Vol. 62(3). — P. 227—231.
21. Hiller K.O., Ghorbani M., Schilcher H. Antispasmodic and relaxant activity of chelidonine, protopine, coptisine, and Chelidonium majus extracts on isolated guinea-pig ileum. // Planta. Med. — 1998. — Vol. 64(8). — P. 758—760.
22. Hodges C.C., Rapoport H. Enzymic conversion of reticuline to salutaridine by cell-free systems from Papaver somniferum. // Biochemistry. — 1982. — Vol. 21(16). — P. 3729—3734.
23. Hosztafi S., Furst Z. Endogenous morphine. // Pharmacol. Res. — 1995. — Vol. 32(1—2). — P. 15—20.
24. Huang R.L. et al. Anti-tumor effects of d-dicentrine from the root of Linderia megaphylla. // Planta. Med. — 1998. — Vol. 64(3). — P. 212—215.
25. Isobe S. The role of the dopaminergic system in the rat ovary. (Article in Japanese) // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1994. — Vol. 70(4). — P. 457—464.
26. Ivorra M.D. et al. Multiple actions of glaucine on cyclic nucleotide phosphodiesterases, alpha 1-adrenoceptor and benzothiazepine binding site at the calcium channel. // Br. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 106(2). — P. 387—394.
27. Janbaz K.H., Saeed S.A., Gilani A.H. An assessment of the potential of protopine to inhibit microsomal drug metabolizing enzymes and prevent chemical-induced hepatotoxicity in rodents. Pharmacol. Res. — 1998. — Vol. 38(3). — P. 215—219.
28. Kardos J. et al. Pharmacodynamic investigation of (+/-)-salutaridine. // Arzneimittelforschung. — 1984. — Vol. 34(12). — P. 1758—1759.
29. Kardos J., Blasko G., Simonyi M. Enhancement of gamma-aminobutyric acid receptor binding by protopine-type alkaloids. // Arzneimittelforschung. — 1986. — Vol. 36(6). — P. 939—940.
30. Kase Y. et al. Pharmacological studies on dl-glaucine phosphate as an antitussive. // Arzneimittelforschung. — 1983. — Vol. 33(7). — P. 936—946.
31. Kim S.R. et al. Protopine from Corydalis ternata has anticholinesterase and anti-amnesic activities. // Planta. Med. — 1999. — Vol. 65(3). — P. 218—221.

32. Kondo Y. et al. Suppression of tumor cell growth and mitogen response by aporphine alkaloids, dicentrine, glaucine, corydine, and apomorphine // J. Pharmacobiodyn. — 1990. — Vol. 13(7). — P. 426–31.
33. Lalezari I, Shafiee A, Mahjour M. Major alkaloids of *Glaucium flavum* Grantz, population Ghom. // J. Pharm. Sci.— 1976. — Vol. 65(6). — P. 923–924.
34. Loghin F. Et al. Effects of some antioxidative aporphine derivatives on striatal dopaminergic transmission and on MPTP-induced striatal dopamine depletion in B6CBA mice // Eur. J. Pharm. Sci. — 2003. — Vol. 18(2). — P. 133–140.
35. Lovkova Ya.Y., Buzuk G.N., Grinkevich N.I. Variability of alkaloid spectrum in early stages of development of *Glaucium flavum* Crantz // Biol. Bull. Acad. Sci. USSR. — 1980. — Vol. 7(1). — P. 77–82.
36. Ma G.Y., Zhang Z.Z., Chen Z.H. Effect of protopine on rabbit platelet function (Article in Chinese) // Zhongguo. Yao. Li. Xue. Bao. — 1994. — Vol. 15(4). — P. 367–371.
37. Mahady G.B. et al. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to isoquinoline alkaloids from *Sanguinaria canadensis* and *Hydrastis canadensis*. Phytother. Res. — 2003. — Vol. 17(3). — P. 217–221.
38. Martinez L.A., et al. Inhibition of nonenzymic lipid peroxidation by benzyloquinoline alkaloids // Free Radic. Biol. Med. — 1992. — Vol. 12(4). — P. 287–292.
39. Massotti M., Longo V.G. Role of the dopaminergic system in the cataleptogenic action of bulbocapnine // J. Pharm. Pharmacol. — 1979. — Vol. 31(10). — P. 691–695.
40. Miller R.J., Kelly P.H., Neumeyer J.L. Aporphines. 15. Action of aporphine alkaloids on dopaminergic mechanisms in rat brain // Eur. J. Pharmacol. — 1976. — Vol. 35(1). — P. 77–83.
41. Morteza-Semnani K. et al. Antifungal activity of the methanolic extract and alkaloids of *Glaucium oxylobum* // Fitoterapia. — 2003. — Vol. 74(5). — P. 493–496.
42. Mustafa M.R., Achike F.I. Dicentrine is preferentially antagonistic to rat aortic than splenic alpha 1-adrenoceptor stimulation // Acta Pharmacol. Sin. — 2000. — Vol. 21(12). — P. 1165–1168.
43. Nikolov R., Nikolova M., Donev N. Analgetic and anti-inflammatory action of glaucine (Article in Bulgarian) // Act. Nerv. Super. (Praha). — 1976. — Vol. 18(3). — P. 196–198.
44. Nosal'ova G. et al. Objective assessments of cough suppressants under normal and pathological experimental conditions // Drugs Exp. Clin. Res. — 1989. — Vol. 15(2). — P. 77–81.
45. Peled B., Waisel Y., Carmeli S. Alkaloid content in various chemocotypes of *Glaucium flavum* from Israel // Phytochemistry. — 1988. — Vol. 27(4). — P. 1021–1034.
46. Pendleton R.G., Finlay E., Sherman S. Effect of bulbocapnine as a peripheral dopamine receptor antagonist in the anesthetized cat // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. — 1975. — Vol. 289(2). — P. 171–178.
47. Saeed S.A. et al. Anti-thrombotic and anti-inflammatory activities of protopine // Pharmacol. Res. — 1997. — Vol. 36(1). — P. 1–7.
48. Schaus J.M. et al. Aporphines as antagonists of dopamine D-1 receptors // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33(2). — P. 600–607.
49. Schuster C.R. et al. Experimental studies of the abuse potential of d, l-glaucine. 1.5-phosphate in rhesus monkeys // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1982. — Vol. 16(5). — P. 851–854.
50. Shafiee A. et al. Alkaloids of *Glaucium flavum* Grantz, populations Isfahan and Kazerun // J. Pharm. Sci. — 1977. — Vol. 66(6). — P. 873–874.
51. Shen ZQ, Chen Z.H., Duan L. Shen Z.Q., Chen ZH. Effect of protopine on cytosolic Ca²⁺ in rabbit platelets // Duan. L. Zhongguo. Yao. Li. Xue. Bao. — 1999. — Vol. 20(4). — P. 338–340.
52. Shin J.S., Kim K.T., Lee M.K. Inhibitory effects of bulbocapnine on dopamine biosynthesis in PC12 cells // Neurosci. Lett. — 1998. — Vol. 244(3). — P. 161–164.
53. Song L.S. et al. Electrophysiological effects of protopine in cardiac myocytes: inhibition of multiple cation channel currents // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 129(5). — P. 893–900.
54. Teng C.M. et al. Dicentrine, a natural vascular alpha 1-adrenoceptor antagonist, isolated from *Lindera megaphylla* // Br. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 104(3). — P. 651–656.
55. Ubeda A. et al. Antioxidant action of benzyloquinoline alkaloids // Free Radic. Res. Commun. — 1993. — Vol. 18(3). — P. 167–175.
56. Wang B.H., Lu Z.X., Polya G.M. Inhibition of eukaryote protein kinases by isoquinoline and oxazine alkaloids // Planta. Med. — 1997. — Vol. 63(6). — P. 494–498.
57. Wei H.L., Liu G.T., Protective action of corynoline, acetylcorynoline and protopine against experimental liver injury in mice (Article in Chinese) // Yao. Xue. Xue. Bao. — 1997. — Vol. 32(5). — P. 331–336.
58. Weitz C.J., Faull K.F., Goldstein A. Synthesis of the skeleton of the morphine molecule by mammalian liver // Nature. — 1987. — Vol. 330(6149). — P. 674–677.
59. Woo S.H. et al. Topoisomerase II inhibition by aporphine alkaloids // Biochem. Pharmacol. — 1999. — Vol. 57(10). — P. 1141–1145.
60. Xu Q., Jin R.L., Wu Y.Y. Opioid, calcium, and adrenergic receptor involvement in protopine analgesia // Zhongguo. Yao. Li. Xue. Bao. — 1993. — Vol. 14(6). — P. 495–500.
61. Yu S.M. et al. Dicentrine, a novel antiplatelet agent inhibiting thromboxane formation and increasing the cyclic AMP level of rabbit platelets // Biochem. Pharmacol. — 1992. — Vol. 43(2). — P. 323–329.
62. Yu S.M. et al. Effects of dicentrine on haemodynamic, plasma lipid, lipoprotein level and vascular reactivity in hyperlipidaemic rats // Br. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 108(4). — P. 1055–1061.
63. Yu S.M. et al. Effects of dicentrine, a novel alpha 1-adrenoceptor antagonist, on human hyperplastic prostates // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 252(1). — P. 29–34.
64. Yu S.M. et al. Haemodynamic effects of dicentrine, a novel alpha 1-adrenoceptor antagonist: comparison with prazosin in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats // Br. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 106(4). — P. 797–801.
65. Zetler G. Neuroleptic-like, anticonvulsant and antinociceptive effects of aporphine alkaloids: bulbocapnine, corytuberine, boldine and glaucine // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. — 1988. — Vol. 296. — P. 255–281.
66. Zhang Y.H. et al. Inhibition of tyrosine hydroxylase by bulbocapnine // Planta. Med. — 1997. — Vol. 63(4). — P. 362–363.

GLAUCIUM FLAVUM

ROZHANETS V.V. Ph.D., Senior researcher of Laboratories of toxicology, the National research center on addiction (NRCA) of the Ministry of Health, Russian Federation, Moscow

Glaucium flavum — a source of aporphine alkaloids which sum possesses the wide spectrum of the pharmacological activity determined by features used chemocotypes of a plant. Molecular mechanisms of their action include influence on some enzymes (phosphodiesterases 4, topoisomerase II, tyrosine hydroxylase, myosin light chain kinase and acetylcholinesterase), interaction with various receptors (alpha-1-adrenoceptors, D1, D2-dopamine, benzothiazepine, opiate and GABA-receptors). At a cellular level their action is realized in regulation of ionic permeability of cellular membranes, platelets aggregation, regulation of a tone of vessels and the top respiratory ways, and also — it is probable — in bactericidal and antifungal activity. At a system level action of *G. flavum* alkaloids expressed in influence on nervous, cardiovascular and respiratory systems, and also in antitoxic (hepatoprotective) action. The listed properties of *G. flavum* alkaloids alongside with their high antioxidative activity allow to consider the given plant as a perspective component of the herbal drugs for treatment of alcoholic dependence.