

săptămâni, cu CM al animalelor cu hepatită toxică a contribuit la normalizarea nivelului catalazei. La administrarea adsorbantului *Medicas E* timp de 7 zile, activitatea catalazei a scăzut, față de lotul de control, de la $2,17 \pm 0,07$ până la $1,71 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$), iar la utilizarea timp de 14 zile, ea a crescut de la $1,21 \pm 0,02$ până la $1,71 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$). Așadar, enterosorbția manifestă efecte opuse hepatotoxicului asupra activității catalazei.

Oxigenul sub presiune și tratamentul concomitent cu enterosorbanți exercita o influență semnificativă asupra activității catalazei la animalele cu hepatită toxică acută. Astfel, 7 și, respectiv, 10 expuneri ale OBТ au contribuit la diminuarea activității catalazei, comparativ cu lotul de control (CCl_4), de la $2,17 \pm 0,07$ până la $0,28 \pm 0,03$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ și, respectiv, $0,34 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$). La asocierea oxigenului hiperbaric cu CM și *Medicas E*, activitatea catalazei era la nivelul animalelor tratate numai cu OBТ. Rezultatele obținute confirmă faptul că enterosorbții, oxigenul sub presiune și asocierea lor înlătură efectele hepatotoxicului.

Cercetările experimentale efectuate demonstrează că în miocard survin modificări importante, determinate de intensificarea POL, cu implicarea sistemului antioxidant enzimatic. Aceste perturbări sunt mai semnificative în termenele timpurii ale acțiunii hepatotoxicului, iar în termenele tardive sunt parțial anihilate prin includerea mecanismelor de protecție. Enterosorbții contribuie, în mare parte, la corectarea manifestărilor stresului oxidativ, îndeosebi la utilizarea pe parcursul a două săptămâni. Oxigenul sub presiune induce formarea hidroperoxidilor și crește activitatea unor enzime antioxidante, iar în asociere cu enterosorbția predomină efectele lui.

Concluzii

În hepatita toxică acută indusă de CCl_4 survin modificări ne semnificative ale activității sistemului antioxidant în miocard, manifestate prin micșorarea nivelului SOD și majorarea catalazei. Cărbunele medicinal și enterosorbantul *Medicas E* nu influențează semnificativ enzimele sistemului antioxidant la utilizarea timp de 7 zile, dar pot contribui la reglarea perturbărilor depistate, îndeosebi la utilizarea timp de 14 zile. Enterosorbția în asociere cu oxigenobaroterapia măresc activitatea SOD însoțite cu modificări inverse în activitatea γ -GTP, catalazei și GR.

Bibliografie

- Akindele A.J. et al. *Hepatoprotective and in vivo antioxidant effects of Byrsocarpus coccineus Scum. And Thonn. (Connaraceae).* In: J. Ethnopharmacol., 2010, May 4; nr. 129 (1), p. 46-52. Epub 2010 Feb. 26.
- Cemek M. et al. *Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels.* In: Food Chem. Toxicol., 2010, Jul. 15.
- Lee M.K., Kim S.H., Yang H., et al. *Asiatic acid derivatives protect primary cultures of rat hepatocytes against carbon tetrachloride-induced injury via the cellular antioxidant system.* In: Nat. Prod. Commun., 2009, Jun., nr. 4(6), p. 765-768.
- Login C.C. *Implicațiile stresului oxidativ în mecanismele patogenetice ale hepatopatiilor toxice experimentale.* 2009.
- Nogueira C.W., Borges L.P., Souza A.C. *Oral administration of diphenyl diselenide potentiates hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats.* In: J. Appl. Toxicol., 2009, Mar., nr. 29 (2), p.156-164.
- Uzma N., Kumar B.S., Priyadarsini K.I. *Hepatoprotective, Immunomodulatory and Anti-inflammatory Activities of Selenocystine in Exoperimental Liver Ingury of Rats.* In: Biol. Trace Elem. Res., 2010, Aug. 25.
- Корда М.М. *Антиоксидантный статус организма при остром токсическом поражении печени и его коррекция энтеросорбцией и антиоксидантами.* Автореферат диссертации канд. мед. наук, Львов, 1991, 19 с.
- Мурзаахмедова К.Т. и др. *Влияние иммуномодулина и соединений фитина на показатели перекисного окисления липидов при экспериментальном токсическом гепатите.* В: Сибирский медицинский журнал, 2009, № 5, с. 122-124.

Elena Bodrug, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-448, +373-69-236-534,
e-mail: elena.bodrug@usmf.md

■ CZU: 615.322:582.675.5

PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE ALE ALCALOIZILOR DIN ROSTOPASCĂ

**Rodica PEREDELUCU, Veaceslav GONCIAR,
Corina SCUTARI, Vasile CAZACU,**
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

În *Chelidonium majus L.* s-au izolat circa 70 de compuși și 24 de macro- și microelemente: alcaloizi, flavonoizi, saponine, vitamine, minerale, acizi aromatici și alifatici, fitosteroli, alcoolii etc. O atenție aparte necesită alcaloizii izochinolnici: berberina, protoberberina, coptizina, dihidrocoptizina, 8-oxicoptizina, stilopina, corisamina, canadina. Extractele din rostopască au fost utilizate din cele mai vechi timpuri pentru tratamentul mai multor maladii, datorită unei game largi de

proprietăți: antimicrobiană, antiinflamatoare, imunomodulatoare, antioxidantă, hepatoprotectoare, antitumorală, cardioprotectoare, spasmolitică, hipoglicemiantă, hipolipemiantă.

Cuvinte-cheie: rostopască, alcaloizi, proprietăți farmacologice, hepatoprotector, coptizina

Summary

Pharmacological properties of alkaloids from *Chelidonium majus*

In the composition of *Chelidonium majus* were isolated about 70 compounds and 24 macro- and microelements: alkaloids, flavonoids, saponins, vitamins, minerals, aromatic and aliphatic acids, phytosterols, alcohols etc. To mention the isoquinoline alkaloids that contain berberine, protoberberine, coptisine, dihydrocoptisine, 8-oxicoptisine, stilopine, corisamine, canadine. The extract of Buttock has been used since ancient times for the treatment of many diseases due to a wide range of properties: antimicrobial, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, hepatoprotective, antitumoral, cardioprotective, spasmolytic, hypoglycemic, hypolipidemic.

Keywords: *Chelidonium majus*, alkaloids, pharmacological properties, hepatoprotector, coptisin

Резюме

Фармакологические свойства алкалоидов чистотела

В *Chelidonium majus* были выделены около 70 соединений и 24 макро- и микроэлемента: алкалоиды, флавоноиды, сапонины, витамины, минералы, ароматические и алифатические кислоты, фитостеролы, спирты и т.д. Отдельное внимание привлекают изохинолиновые алкалоиды: берберин, протеберберин, коптизин, дигидрокоптизин, 8-оксикоптизин, стилопин, коризамин, канадин. Экстракты чистотела использовались с древних времен для лечения многих заболеваний из-за широкого спектра свойств: противомикробного, противовоспалительного, антиоксидантного, иммуномодулирующего, гепатопротекторного, противоопухолевого, кардиопротекторного, спазмолитического, гипогликемического, гиполлипидемического.

Ключевые слова: чистотел, алкалоиды, фармакологические свойства, гепатопротекторный, коптизин

Introducere

Se știe că în rostopască se conțin peste 70 de compuși și 24 de macro- și microelemente, dintre care: alcaloizi, flavonoizi, saponine, vitamine, minerale, acizi aromatici și alifatici, fitosteroli, alcoolii etc. Prezintă interes alcaloizii izochinolinici, care constituie 0,27-2,25% în părțile aeriene și 3-4% în rădăcini; de importanță majoră se consideră alcaloizii protoberberinici: berberina, protoberberina, dihidrocoptizina, 8-oxicoptizina, coptizina, stilopina, corisamina,

canadina. În sucul părților aeriene de rostopască se conțin de la 0,1% până la 1,3% alcaloizi, peste 20 de derivați, inclusiv de benzofenantridină, importanți în raport cantitativ fiind homochelidonina, sangvinarina, chelidonina, coptizina, chelitrina, berberina, alocriptopina, protopina, stilopina, oxisangvinarina, chelirubina, canadina [9, 18, 29].

Rostopasca este utilizată pe larg din Antichitate ca o plantă cu efecte variate asupra organismului: antimicrobian [6, 7, 14, 15]; antiinflamator [3, 6, 14, 15, 21]; antioxidant [6, 12, 14, 21, 25]; hepatoprotector [6, 7, 9, 18, 24]; antidiareic [6, 14]; antihipertensiv [6, 15]; cardioprotector [27]; antitumoral [6, 14, 15]; hipoglicemiant [6, 7, 14, 15, 17, 21]; hipolipemiant și antiaterosclerotic [1, 6, 7, 8, 14, 17, 21, 22]. Alcaloizii din rostopască sunt derivați benzil tetrahidroizochinolinici, dar conțin grupe de substituție variate în poziții-cheie, posedă afinitate și varietate în activitatea farmacologică.

Conform structurii chimice, berberina și coptizina posedă câte o grupare metilendioxi în pozițiile C2 și C3, diferită de alți alcaloizi; coptizina conține grupe metilendioxi și în pozițiile C9 și C10, pe când la berberină se determină grupa metoxil. S-a constatat o creștere a activității antibacteriene și antifungice a alcaloizilor la substituția grupărilor metilendioxi, iar odată cu substituția acestor grupe cu cele metoxil s-a majorat și toxicitatea [16]. Prezența grupei metilendioxi contribuie la generarea glutationului redus (GSH) în mitocondriile hepatocitelor, având efect benefic în steatoza hepatică [7].

Proprietățile hepatotrope

Acțiunea hepatoprotectoare a *Chelidonium majus* a fost demonstrată pentru chelidonină, berberină, protopină. S-a stabilit acțiunea benefică asupra funcțiilor ficatului și ale derivaților izochinolinici cu efect antioxidant, coleretic, antiinflamator și imunomodulator (coptizina, berberina, protopina, chelitrina, sanguinarina, acidul chelidonic). Studiile preclinice au demonstrat că extractul din rostopască nu lezează în condiții intacte funcțiile ficatului, pe când extractul și alcaloizii pot preveni leziunile hepatice induse de tetraclorura de carbon (CCl₄), paracetamol prin reducerea activității enzimelor (AIAT, AsAT, FA) și a nivelului bilirubinei.

Prezintă interes major efectul antioxidant, întrucât în afecțiunile hepatice este demonstrată acțiunea nefastă a stresului oxidativ asupra hepatocitelor. Efect antioxidant mai pronunțat s-a înregistrat la extractul din rostopască cu un arsenal bogat de alcaloizi, fiind generat de captarea radicalilor liberi (hidroxil, peroxil, hipoclorid), anionilor (superoxid, singlet), precum și prin creșterea activității enzimelor

antioxidante (catalaza, Mn superoxid dismutaza – Mn SOD) [9, 10, 18, 20, 24].

Conform lui Y.R. Hu et al. [12], acțiunea hepatoprotectoare poate fi determinată de efectul antioxidant al coptizinei în concentrații de 0,8 și 10 mkg/ml, de micșorarea producerii de specii reactive ale oxigenului, inhibarea peroxidării lipidelor, creșterea sintezei de glutation și activitatea enzimelor antioxidante (superoxid dismutazei – SOD, glutation peroxidazei – GP).

M. Gîlca și coaut. [9] au demonstrat, în studii experimentale, că extractul etanolic manifestă efect hepatoprotector prin reducerea numărului de hepatocite necrotizate, modificărilor fibrotice, activității transaminazelor și nivelului bilirubinei în hepatita toxică (HT) indusă prin CCl₄.

În cadrul HT induse prin CCl₄ la șobolani, extractul din rostopască în dozele de 400, 600 și 800 mg/kg a produs efecte hepatoprotectoare prin reducerea activității ALAT, AsAT și prin creșterea activității SOD, la baza cărora stau proprietățile antioxidante ale extractului [24]. În dozele de 12,5, 62,5 și 125 mg/kg administrate intragastral de două ori pe săptămână timp de trei săptămâni, scădea evident acțiunea hepatotoxică a CCl₄ prin reducerea activității alanin aminotransferazei (ALAT), aspartat aminotransferazei (AsAT), fosfatazei alcaline (FA), lactat dehidrogenazei (LDH) și nivelului bilirubinei. În același timp, s-a restabilit nivelul colesterolului, micșorat inițial de acțiunea hepatotoxicului. Histologic s-a determinat diminuarea numărului hepatocitelor necrotice [29].

Conform *Monografiilor OMS* [29], studiile pe ficat izolat perfuzat au demonstrat că extractul alcoolic din rostopască cu un conținut de 1,6% alcaloizi a crescut de două ori eliminarea bilei. Coptizina a redus leziunea hepatică indusă la șoareci de lipopolizaharide și D-galactozamină (LPS/D-GalN) la administrarea preventivă timp de șapte zile, prin scăderea activității ALAT și AsAT, creșterea valorilor hepatice ale GSH și SOD și menținerea intactă a structurii morfofuncționale a hepatocitelor. Studiile *in vitro* au arătat că utilizarea coptizinei a indus apoptoza celulelor HepG2, demonstrând un efect protector important asupra leziunilor hepatice [4, 7, 13].

Extractul etanolic din *Chelidonium majus* a diminuat acumularea lipidelor, dezvoltarea necrozei celulare și a condus la absența fibrozei, demonstrând capacitatea de a reduce hepatotoxicitatea generată de CCl₄ [11, 13, 17, 28].

Sub formă de produs homeopatic, tinctura de *Chelidonium majus* este eficientă *in vivo* la șoareci și *in vitro* în culturi de hepatocite în hepatotoxicitatea, indusă de cadmiu, în celulele HepG2 și în modelele hepatocitelor primare de șobolan, cu un efect asemă-

nător cu *Silybum marianum*. Mecanismele care stau la baza activității hepatoprotectoare au fost asociate cu reducerea stresului oxidativ (inhibarea peroxidării lipidelor, acumulării speciilor intracelulare reactive de oxigen, majorarea nivelului GSH), precum și cu diminuarea simptomelor apoptozei (fragmentarea nucleului, eliberarea citocromului C, activarea caspazei 3). S-a constatat ameliorarea tabloului histopatologic al ficatului, restabilirea activității ALAT, AsAT și FA la nivelele animalelor intacte prin atenuarea stresului oxidativ (diminuarea peroxidării lipidelor), ameliorarea stării antioxidante (majorarea activității GSH, SOD și catalazei) și a markerilor de necroză a celulelor și inflamației (nivelul scăzut al proteinei TNF-α, IL-6, NFκB, p65, cas-3, iNOS) [17, 22, 48].

Un șir de studii clinice cu produse ce conțin extract de *Chelidonium majus* la pacienții cu afecțiuni biliare (colecistită, colangită/colecistită, sindrom postcolecistectomie, HT alcoolică) au raportat despre o ameliorare semnificativă a parametrilor clinici, instrumental și de laborator (bilirubină, transaminaze, tabloul sângelui) [9, 18, 28].

Proprietățile antiinflamatoare

Coptidis chinensis se utilizează din cele mai vechi timpuri în tratamentul afecțiunilor inflamatoare. Datele experimentale denotă că coptizina a inhibat substanțial formarea de monoxid de azot (MO) prin deprimarea expresiei nitroxid sintezei inductibile în macrofagele stimulate prin lipopolizaharide. La șobolanii cu ischemie și reperfuție miocardică, coptizina a atenuat producerea de citokine proinflamatoare (IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa) în miocard și suprimarea căii Rho/Rock [3, 23].

În esofagita de reflux la șobolani, alcaloizii din *Rhizoma Coptidis*, inclusiv coptizina, au exercitat acțiune antiinflamatoare prin suprimarea activității factorului nuclear (NF-κB) și creșterea activității enzimelor oxidative [14].

În studiile *in vitro*, extractul din rostopască, în concentrație de 0,68% alcaloizi, a diminuat activitatea 5-lipooxygenazei, iar sangvinarina și cheleretrina au inhibat și activitatea 12-lipooxygenazei [5, 17, 29].

S-a constatat că extractul metanolic din *Chelidonium majus* inhibă progresarea artritei induse de colagen la șoricea, determinată de scăderea producerii TNF-alfa, IL-6, INF-gama, B-celule și majorarea raportului CD4+CD25+ T-celule reglatoare; s-a diminuat nivelul imunoglobulinelor G și M [9, 18].

Obezitatea, prin consumul de grăsimi și calorii, se asociază cu un grad înalt de inflamație. La animalele cu dietă bogată în grăsimi și colesterol au intervenit modificări semnificative în greutatea

corporală, în nivelul lipidelor plasmatic, colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică, lipoproteinelor de densitate foarte mică, ApoB și în conținutul citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-6 și lipopolizaharide (LPS). Sub acțiunea coptizinei în volum de 60-700 mg/l s-a majorat – dependent de doză – nivelul *Enterobacter cloacae*, responsabil de inducerea obezității și rezistenței la insulină. Coptizina a manifestat efect benefic prin reducerea conținutului de lipopolizaharide în inflamație, a suprimat tolreceptorii (TLR-4) în țesutul adipos visceral și a redus expresia CD14 în ficatul animalelor. Aceste date ne sugerează posibilitatea utilizării coptizinei în prevenirea bolilor metabolice, asociate cu supraponderabilitate prin calea de semnalizare mediată de LPS/TLR-4 [5, 13, 17].

Coptizina poate avea efecte benefice în terapia aterosclerozei prin reducerea inflamației generate de obezitate și stresul oxidativ, datorită acțiunii hipolipidemiante și antiinflamatoare. S-a constatat că tratamentul cu coptizină a scăzut nivelul seric al parametrilor metabolismului lipidic (colesterolului total, trigliceridelor și colesterolului lipoproteinelor cu densitate mică) și al mediatorilor inflamației (IL-6, IL-1 β și TNF- α), precum și conținutul ARNm al NF- κ Bp65, VCAM-1, ICAM-1, IL-6, IL-1 β în aortă și ficat. Sub influența coptizinei s-a redus evident placa aterosclerotică, datorită efectului antiinflamator și hipolipidemiante, realizat prin activarea inhibitorilor de căililor de semnalizare MAPK și a translocării nucleare NF- κ B [8, 9, 12, 25].

Deoarece coptizina prezintă interes major pentru terapia afecțiunilor inflamatorii, au fost cercetate proprietățile antiinflamatoare ale bazei libere de coptizină (8-hidroxi-7,8-dihidrocoptizină) prin edemul urechii indus de xilen. S-a ameliorat permeabilitatea vasculară indusă de acidul acetic și a scăzut edemul labei indus de caragenan. Alcaloidul a suprimat evident producerea de interleukină-1 beta (IL-1 β), interleukină-6 (IL-6), prostaglandină E2 (PGE2) și factorul de necroză tumorală (TNF- α) după tratamentul cu caragenan. Coptizina previne eficient inflamația prin inhibarea căilor NF- κ B și protein kinazei activate de mitogen (MAPK), inhibă MAPK prin blocarea fosforilării p-p38 (fosfo-p38 protein kinazelor activate) și p-JNK (kinaza fosfo-c-jun N-terminală) [3, 18, 23].

Fracția alcaloizilor din *Chelidonium majus* a avut efect pozitiv asupra edemului lăbuței de șobolan indus de caragenan. Extractele cu conținut preponderent de coptizină au fost eficiente în testul cu plăci fierbinți, demonstrând proprietăți antinociceptive datorită acțiunii supramedulare [28].

La șoareci cu dermatită atopică indusă de DNCB (1-cloro-2,4-dinitrobenzen), extractul hidroetanolic din părți aeriene de *Chelidonium majus* în doze de 200 mg și 400 mg/kg scădea pruritul și leziunea pielii, atenua nivelele serice ale IL-4 și TNF- α , normaliza conținutul IgE [28].

Extractul metanol-hidric din rostopască, în doze enterale de 40 și 400 mg/kg, la șoarecii cu artrită indusă de colagen a inhibat progresarea afectării articulațiilor și migrarea celulelor în ganglionii limfatici, splină, timus și lichidul sinovial, un efect marcat înregistrându-se în ganglionii limfatici și articulații. Totodată, s-a produs o scădere neînsemnată a celulelor CD4+, CD8+ și CD3e+, dar o scădere marcată a celulelor B CD19+. De asemenea, a crescut semnificativ numărul celulelor T CD4+, CD25+ de reglementare, ceea ce presupune antrenarea răspunsului adaptiv imun pentru înlăturarea sau echilibrarea proceselor inflamatorii exagerate. După administrarea extractului în doza de 400 mg/kg, s-a înregistrat supresiunea mediatorilor inflamatorii (IL-6, TNF α , IFN γ), precum și un nivel scăzut al Ig G și Ig M [28].

Proprietățile imunotrope

In vitro, pe macrofage de șoricea, a fost demonstrată capacitatea alcaloizilor din *Chelidonium majus*, inclusiv a coptizinei, de a spori activitatea macrofagelor peritoneale prin modificarea conformațională a proteinelor membranare și a îmbunătăți activitatea respiratorie și fagocitară a macrofagelor [9, 18, 27]. Tinctura din *Chelidonium majus* clinic a influențat benefic rezistența nespecifică, imunitatea umorală și celulară și a diminuat numărul de recurențe ale tonsilitei la copii [9].

Sub influența *Rhizoma Coptidis* poate crește imunitatea prin activarea celulelor MOLT-4 și a celulelor T helper de tip I, crescând producția de citokine T de tip T helper, inclusiv IFN- γ , IL-1 β , IL-2 și IL-6, și prin activarea căilor de semnalizare ale protein kinazei activate de mitogen [16, 18, 27].

Proprietățile antioxidante

Cercetările *in vitro* au demonstrat capacitatea extractului din *Chelidonium majus* de a manifesta activitate antioxidantă, determinată de totalul de alcaloizi. După administrarea perorală a extractului din diferite părți ale plantei, a avut loc captarea radicalilor liberi (hidroxil, peroxil), anionilor hipoclorit și superoxid, oxigenului singlet și peroxidului de hidrogen prin activarea factorului de transcripție, cu îmbunătățirea activității enzimelor antioxidante majore – catalaza și MnSOD [18]. După administrarea extractului din rădăcini de rostopască *in vitro* a crescut capacitatea de a capta mai eficace peroxinitritul

(ONOO⁻), comparativ cu predecesorii săi: oxidul nitric (NO) și anionul superoxid. Extractul nominalizat, în doze de 50 și 100 mg/kg/zi timp de 30 de zile, *in vivo* a inhibat mai accentuat provocarea de ONOO⁻, decât NO și anionul superoxid, sugerându-se că are loc captarea directă a ONOO⁻. În același timp, extractul a îmbunătățit activitatea enzimelor antioxidante – SOD, catalazei, GP.

Conform rezultatelor obținute în urma analizei fracțiilor extractului, cea mai activă în neutralizarea peroxinitritului a fost fracția alcaloizilor berberină, palmatină și coptizină [25]. Atât extractul din *Rhizoma Coptidis*, cât și alcaloizii puri – berberina, palmatina, jatrorrhizina, epiberberina, coptizina și groenlandicina – au dovedit proprietăți antioxidante prin inhibarea ONOO⁻ și a speciilor reactive ale oxigenului la șobolani [12, 25, 27].

Studiile *in vitro* au arătat că extractul din rostopască și alcaloizii fracționați au inhibat puternic glutation-S-transferaza, acetilcolinesteraza și mai puțin carboxilesteraza, lucru confirmat și *in vivo* prin cercetarea efectului insecticid al alcaloizilor, soldat cu dispariția larvelor de *Lymantria*, datorită afectării activității și transcripției ARNm a enzimelor detoxifiante și de protecție [29].

Coptizina administrată în doza de 10 μg/ml a redus formarea speciilor reactive ale oxigenului, peroxidarea lipidelor și decesul celular în stresul oxidativ experimental; în doza de 0,8 μg/ml a micșorat nivelul speciilor reactive ale oxigenului, a sporit conținutul GSH, activitatea SOD și GP. Conform lui Y.R. Hu et al. [12], coptizina mărește nivelul enzimelor antioxidante de faza II NADPH chinon oxidaza 1 prin activarea căilor factorului 2 asociat cu factorul nuclear, proteinkinazei B și jun kinazei terminale. O.J. Kwon et al. [14] au demonstrat, pe model de esofagită de reflux, că alcaloizii din rostopască, inclusiv coptizina, au redus stresul oxidativ prin scăderea formării speciilor reactive ale oxigenului și creșterea activității enzimelor antioxidante.

La șobolanii cu diabet experimental indus prin streptozocină, conform datelor experimentale obținute de G. Chen et al., J.C. Li et al. [2, 14], *Rhizoma Coptidis* a favorizat inhibarea stresului oxidativ prin micșorarea expresiei monoxidului de azot și a dialdehidei malonice și prin sporirea expresiei SOD și GP, cu creșterea importantă a activității SOD și a conținutului de glutation, diminuarea nivelului speciilor reactive de oxigen.

K.B. Kwon et al. (2005) [14] au demonstrat că extractul din *Chelidonium majus* posedă efect antioxidant prin reglarea subgrupului de proteine FOXO3a, implicate în controlul ciclului celular, apoptoză, refacerea ADN și detoxificarea speciilor reactive ale oxigenului prin reglarea genelor. De asemenea,

au constatat că extractul din *Chelidonium majus* crește activitatea FOXO3a prin diverse mecanisme responsabile de neutralizarea speciilor reactive ale oxigenului, cum ar fi: fosforilarea, acetilarea, amplificarea activității translaționale a genelor enzimelor antioxidante.

Sub influența *Rhizoma Coptidis* s-a modelat efectul neuroprotector împotriva stresului oxidativ în celulele neuroblastomului uman și în modelele de boală Parkinson; extractele metanolice și hidrice au manifestat acțiune inhibitoare asupra acetilcolinesterazei în concentrații de 0,031 μg/ml și, respectiv, 2,5 μg/ml. Experimental, s-a demonstrat efectul analgezic al extractului etanolic de 70% din *Rhizoma Coptidis*, prin inhibarea eliberării serotoninei și a exprimării colecistokininelor în colonul distal de șobolan [26]. Terapia cu extract apos din *Rhizoma Coptidis* a redus nivelul dialdehidei malonice și a crescut activitatea SOD în piele și ser la șobolanii cu leziuni cutanate induse de radiații [3, 18, 27].

Concluzii

1. Extractele și alcaloizii din *Chelidonium majus* exercită acțiune hepatoprotectoare prin: scăderea producerii speciilor reactive ale oxigenului; inhibarea peroxidării lipidelor; creșterea sintezei de glutation și a activității enzimelor antioxidante; diminuarea procesului inflamator prin micșorarea producerii citokinelor proinflamatorii; corecția dereglărilor metabolismului lipidic.

2. Acțiunea antiinflamatoare a extractului din *Chelidonium majus* și a alcaloizilor constituenți, inclusiv a coptizinei, se poate realiza prin: atenuarea producerii de prostaglandine și citokine proinflamatoare (PGE₂, IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa); inhibarea căii lipooxigenazice a acidului arahidonic; suprimarea activității factorului nuclear (NF-kB) și a căilor de semnalizare prin factorul nuclear; modularea imunității umorale și celei celulare; activitatea antioxidantă.

3. Acțiunea antioxidantă a coptizinei, posibil, este determinată de: captarea radicalilor liberi ai oxigenului și azotului; intensificarea activității și expresiei enzimelor antioxidante; reglarea factorilor de transcripție responsabili de neutralizarea stresului oxidativ; refacerea rezervelor cu substraturi antioxidante.

Bibliografie

1. Cao Y. et al. *Hypocholesterolemia of Rhizoma Coptidis alkaloids is related to the bile acid by up-regulated CYP7A1 in hyperlipidemic rats*. In: Phytomedicine, 2012, Jun 15, nr. 19(8-9), p. 686-692.
2. Chen G. et al. *Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan ameliorates type 2 diabetes by improving β cell function and reducing insulin resistance in diabetic rats*. In: BMC Complement. Altern. Med., 2017, Nov. 29, nr. 17(1), p. 507.

3. Chen HB et al. *Anti-inflammatory activity of coptisine free base in mice through inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways*. In: Eur. J. Pharmacol., 2017, Sep. 15, nr. 811, p. 222-231.
4. Chen HY et al. *Cytotoxicity and antihyperglycemic effect of minor constituents from Rhizoma Coptis in HepG2 cells*. In: Fitoterapia, 2012, Jan., nr. 83(1), p. 67-73.
5. Choi J.S. et al. *Coptis chinensis alkaloids exert anti-adipogenic activity on 3T3-L1 adipocytes by downregulating C/EBP- α and PPAR- γ* . In: Fitoterapia, 2014, Oct., nr. 98, p. 199-208.
6. Cui H.M. et al. *Poor permeability and absorption affect the activity of four alkaloids from Coptis*. In: Mol. Med. Rep., 2015, Nov., nr. 12(5), p. 7160-7168.
7. Fan H. et al. *In Vitro Screening for Antihepatic Steatosis Active Components within Coptidis Rhizoma Alkaloids Extract Using Liver Cell Extraction with HPLC Analysis and a Free Fatty Acid-Induced Hepatic Steatosis HepG2 Cell Assay*. In: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2013: 459390.
8. Feng M. et al. *The protective effect of coptizine on experimental atherosclerosis ApoE^{-/-} mice is mediated by MAPK/NF- κ B-dependent pathway*. In: Biomed. Pharmacother., 2017, Sep., nr. 93, p. 721-729.
9. Gilca M. et al. *Chelidonium majus – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings*. In: Forsch Komplementmed., 2010, Oct., nr. 17(5), p. 241-248.
10. Han Y.L. et al. *In vitro inhibition of Huanglian [Rhizoma coptidis (L.)] and its six active alkaloids on six cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes*. In: Phytother. Res., 2011, Nov., nr. 25(11), p. 1660-1665.
11. He K. et al. *Hypolipidemic Effects of Alkaloids from Rhizoma Coptidis in Diet-Induced Hyperlipidemic Hamsters*. In: Planta Med., 2016, May, nr. 82(8), p. 690-697
12. Hu Y.R. *Activation of Akt and JNK/Nrf2/NQO1 pathway contributes to the protective effect of coptisine against AAPH-induced oxidative stress*. In: Biomed. Pharmacother., 2017, Jan., nr. 85, p. 313-322.
13. Kou S. et al. *Synergetic cholesterol-lowering effects of main alkaloids from Rhizoma Coptidis in HepG2 cells and hypercholesterolemia hamsters*. In: Life Sci., 2016, Apr. 15, nr. 151, p. 50-60.
14. Kwon O.J. et al. *Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Rhei Rhizoma and Coptidis Rhizoma Mixture on Reflux Esophagitis in Rats*. In: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2016: 2052180.
15. Li Y. et al. *Comparative Metabolism Study of Five Protoberberine Alkaloids in Liver Microsomes from Rat, Rhesus Monkey, and Human*. In: Planta Med., 2017, Nov., nr. 83(16), p. 1281-1288.
16. Ma B.L., Ma Y.M. *Pharmacokinetic properties, potential herb-drug interactions and acute toxicity of oral Rhizoma coptidis alkaloids*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2013, Jan., nr. 9(1), p. 51-61.
17. Ma H. et al. *Antihyperglycemia and Antihyperlipidemia Effect of Protoberberine Alkaloids From Rhizoma Coptidis in HepG2 Cell and Diabetic KK-Ay Mice*. In: Drug Dev. Res., 2016, Jun., nr. 77(4), p. 163-170.
18. Maji A.L., Pratim B. *Chelidonium majus L. (Greater celandine) – A Review on its Phytochemical and therapeutic Proprieties*. In: International journal of Herbal medicine, 2015, nr. 3(1), p. 10-27.
19. Qu Q. et al. *Inhibitory effects of phytochemicals on metabolic capabilities of CYP2D6(*)1 and CYP2D6(*)10 using cell-based models in vitro*. In: Acta Pharmacol. Sin., 2014, May, nr. 35(5), p. 685-696.
20. Songcan L. et al. *Metabolic Interaction of the Active Constituents of Coptis chinensis in Human Liver Microsomes*. In: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2015: 802903.
21. Wang H. et al. *The Antihyperglycemic Effects of Rhizoma Coptidis and Mechanism of Actions: A Review of Systematic Reviews and Pharmacological Research*. In: Biomed. Res. Int., 2014: 798093.
22. Wang J. et al. *Exploring the mechanism of Rhizoma Coptidis in treating type II diabetes mellitus based on metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry*. In: Se Pu., 2012, Jan., nr. 30(1), p. 8-13.
23. Wu J. et al. *Coptisine from Coptis chinensis inhibits production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells*. In: Eur. J. Pharmacol., 2016, Jun 5, nr. 780, p. 106-114.
24. Ye X. et al. *Hepatoprotective effects of Coptidis rhizoma aqueous extract on carbon tetrachloride-induced acute liver hepatotoxicity in rats*. In: J. Ethnopharmacol., 2009, Jul 6, nr. 124(1), p. 130-136.
25. Yokozawa T. et al. *Coptidis Rhizoma: protective effects against peroxyxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components*. In: J. Pharm. Pharmacol., 2004, Apr., nr. 56(4), p. 547-556.
26. Zhang X. et al. *Intestinal absorption mechanisms of berberine, palmatine, jatrorrhizine, and coptisine: involvement of P-glycoprotein*. In: Xenobiotica, 2011, Apr., nr. 41(4), p. 290-296.
27. Zhou X. *Effects of alkaloids from Coptidis Rhizoma on mouse peritoneal macrophages in vitro*. In: Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2015, nr. 40(23), p. 4660-4666.
28. Zielińska S. et al. *Greater Celandine's Ups and Downs – 21 Centuries of Medicinal Uses of Chelidonium majus From the Viewpoint of Today's Pharmacology*. In: Front Pharmacol., 2018, nr. 9, p. 299.
29. *Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ)*. Всемирная Организация здравоохранения, 2010 г., с. 75-92. ISBN 978 92 4 459772 9.

Rodica Peredelcu, asistent universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 067668266,
e-mail: rodica.peredelcu@usmf.md