

5. Trentani A, Kuipers SD, Ter Horst GJ, Den Boer JA, 2002 – Selective chronic stress-induced in vivo ERK1/2 hyperphosphorylation in medial prefrontocortical dendrites: implications for stress-related cortical pathology? *Eur J Neurosci.*, 15, 1681-1691.
6. Duman R, 2004 – Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromol Med.*, 5, 11-26.
7. Malberg J, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS, 2000 – Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci.*, 20, 9104-9110.
8. Manev H, Uz T, Smalheiser NR, Manev R, 2001 – Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. *Eur J Pharmacol.*, 411, 67-70.

UNELE PARTICULARITĂȚI FARMACOLOGICE ALE COPTIZINEI

**Rodica Peredelcu¹, Veaceslav Gonciar¹, Corina Scutari¹, Vasile Cazacu¹,
Igor Casian², Ana Casian²**

Catedra Farmacologie și farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
Agenția Medicamentului²

Summary

Some pharmacological effects of coptisine

Celandine is a very valuable plant for medicine and pharmacy because of rich content of biologically active compounds. It is used widely in popular medicine as spasmolytic, cholagogue, antiseptic, antiinflammatory, diuretic, analgesic drug. It is used in the treatment of diseases of the gastrointestinal and urinary tract. Due to the fact that have not been sufficiently elucidated mechanisms of mentioned pharmacological effects, it is necessary to make experimental studies with the fundamental and practical implementation of coptisine.

Rezumat

Rostopasca este o plantă foarte valoroasă pentru medicină și farmacie, datorită conținutului bogat de compuși biologic activi. Se utilizează pe larg în medicina populară în calitate de remedii spasmolitice, colagoge, antiseptice, antiinflamatoare, diuretice, analgezice etc. Tratează boli ale tractului gastrointestinal și urinar. Datorită faptului, că până în prezent nu au fost elucidate pe deplin mecanismele efectelor farmacologice nominalizate, este necesară înfăptuirea studiilor experimentale asupra coptizinei cu implimentarea fundamentală și aplicativă a acesteea.

Substanțele biologic active naturale se utilizează pentru sintetizarea unui număr mare de remedii terapeutice, de aceea obținerea fitopreparatelor eficiente rămâne actuală, întrucât ele au unele priorități în comparație cu remediile sintetice. Una din sursele de perspectivă pentru obținerea remediilor din acest grup este rostopasca.

Nu se știe data exactă când rostopasca i-a dezvăluit omului virtuțile sale vindecătoare. Cert este, că ea era folosită în antichitate pentru vindecarea bolilor de ficat. Studiul ei sistematic a început abia în secolul al XIX-lea, dar până în prezent, rețetele populare depășesc ca număr și importanță medicamentele sintetizate din ea. Rostopasca e foarte populară și răspândită în toate zonele țării, dovadă fiind numeroasele denumiri cu care a fost botezată din sud și până în nord (multe dintre ele pornind chiar de la bolile pe care le vindecă): buruiană de negei, buruiană de pecingine, gălbenare, oiască etc. În folclor, sub numele de Crucea Voinicului și Buruiană de cele sfinte, rostopasca era considerată ca plantă magică, adusă din Rai. Cu toate că, folosită în doze mari, planta e toxică (provoacă vome, colici abdominale, diaree și amețeli), oamenii o folosesc de sute de ani, știind să-i valorifice virtuțile vindecătoare, numeroase și foarte eficiente în tratarea negilor și a altor afecțiuni ale pielii, precum și în tratarea bolilor de splină, de fiere și de ficat [1, 3, 9, 13].

Având în vedere că ea are un conținut chimic complicat, se utilizează pe larg în medicina populară în calitate de remedii spasmolitice, colagoge, antiseptice, antiinflamatoare, diuretice, analgezice etc. Tratează boli ale tractului gastrointestinal: gastrite, colite, ulcere gastrice și duodenale; boli ale ficatului, vezicii biliare și ale tractului urinar [2, 15].

În ultimele decenii rostopasca (*Chelidonium majus* L.) centreează atenția unui număr tot mai mare de cercetători. Din ea sunt obținute zeci de preparate galenice, neogalenice și semisintetice.

În majoritatea surselor științifice consacrate plantelor medicinale și în monografiile despre rostopască sunt aduse date despre conținutul calitativ de alcaloizi al acestei plante, inclusiv și cei minori, care după structura lor chimică fac parte din diferite subgrupuri ale izochinoliniei: coptizina, berberina, chelidonina, homochelidonina, oxichelidonina, cheleritina, dihidrocheleritina, chelamina, sanguinarina, oxisanguinarina, dihidrosanguinarina, protopina, alfa- și beta-alocriptopine, sparteina, d,l-stilopina, chelirubina, chelilutina, chelidamină, corizamina, tetrahydrocorizamina, chelidimerina, sanguidimerina, de asemenea conține tiramină, colină, histamină, metilamină. Raportul alcaloizilor variază în dependență de condițiile de vegetație, timpul de colectare a materiei prime și locurile de creștere ale plantei. În afară de aceasta, în iarba de rostopască se conține ulei eteric (0,01%), acid ascorbic (până la 170 mg%), caroten (până la 14,9 mg%), acizi organici (până la 4,3%): chelidonic, malic, citric, succinic; flavonoizi, saponine, fitoncide, acizi fenolcarbolic (n-cumarinic, galic, cafeinic, ferulic), alcooli alifatici superiori (ginol, cerilic). Semintele de rostopască conțin până la 60% acizi grași (ulei) și lipază. Iarba de rostopască conține: cenușă - 15,01%; macronutrienți (mg/g): potasiu - 58,20; calciu - 27,20; magneziu - 4,30; fier - 0,60; microelemente: mangan - 0,16; cupru - 1,34; zinc - 1,16; cobalt - 0,31; molibden - 12,50; crom - 0,33; aluminiu - 0,25; bariu - 2,48; vanadiu - 0,20; seleniu - 12,50; nichel - 0,35; stronțiu - 0,49; plumb - 0,14; iod - 0,08; brom - 111,60; argint - 8,00; carbon - 55,00 mcg/g. Nu s-au identificat cadmiu, litiu, aur. Concentreează rostopasca cupru, zinc, molibden, bariu, seleniu, argint, fier, brom. Se pot acumula mangan, cupru, cobalt.

Conținutul de bază pe toată perioada de vegetație îl constituie coptizina (figura 1), pe când restul alcaloizilor se modifică substanțial pe parcursul dezvoltării plantei [4, 7, 12, 14].

Alcaloizii din *Chelidonium majus* L. au mai multe acțiuni farmacodinamice importante: în special chelidonina și homochelidonina manifestă efecte similare morfinei, fiind deprimante ale miocardului, au acțiune sedativă și narcotică asupra sistemului nervos central. Relaxează musculatura netedă a vaselor mari și, în special, a celor coronariene; asupra respirației au efect ușor stimulator. Sanguinarina are acțiune excitantă asupra centrilor medulari, stimulează motilitatea intestinală și secreția salivară, local provoacă iritație cu o ulterioară anestezie. Cheleritina are proprietatea de a micșora tensiunea arterială, acțiune iritantă locală, stimulează peristaltismul intestinal și contracțiile uterine. În schimb, chelidonina diminuează tonusul musculaturii netede intestinale, uterine, bronhiale și a altor organe, având în această direcție acțiune antispastică de tipul papaverinei, prezentând și avantajul unei toxicități mai reduse. Homochelidonina este o substanță toxică, ce provoacă convulsii și un efect anestetic local marcat. Protopina reduce reactivitatea sistemului nervos vegetativ, tonizează musculatura netedă a uterului. Alcaloidul berberina posedă acțiune analgezică, stimulează contracțiile uterine, intestinale, scade tensiunea arterială și activează acțiunea colagogă. S-a stabilit, că berberina posedă activitate antitumorală, la baza căreia stă inhibarea enzimelor lanțului respirator. De asemenea, berberina posedă acțiune antimicrobiană [6, 8].

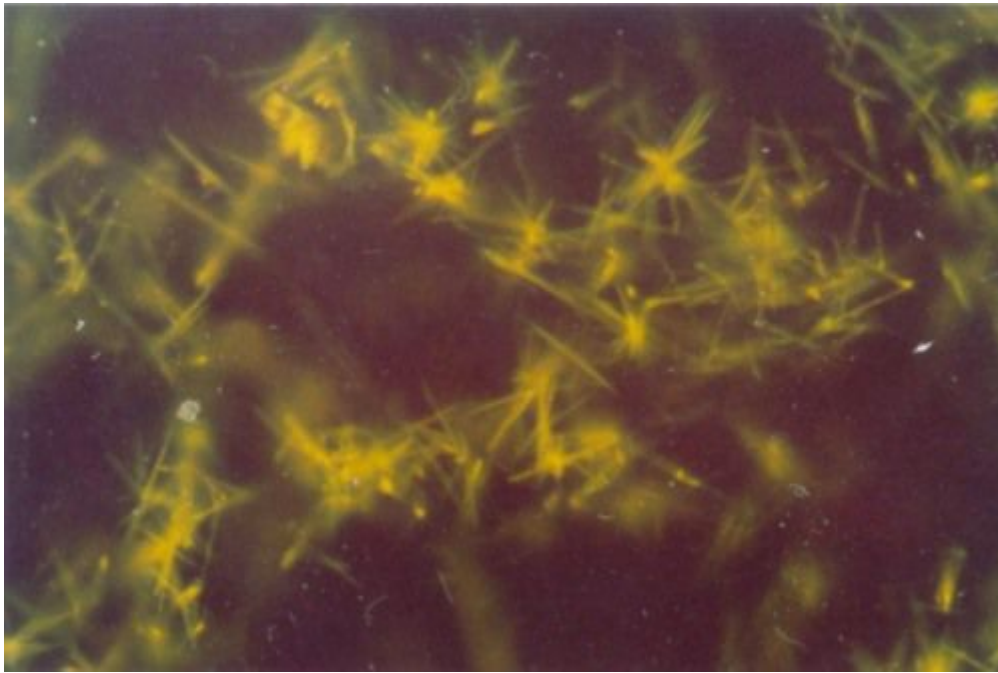


Figura 1. *Tabloul electronic al coptizinei clorhidrat.*

În doze mici la animalele experimentale berberina provoacă respirație accelerată și mai profundă, iar în doze mari – bradipnee și accelerează contracțiile cardiace, scade tensiunea arterială. Posedă, de asemenea, acțiune hemostatică și sporește contracțiile uterine, în doze toxice – crește activitatea motorie, provocând dispnee, hipersalivare și inhibarea generală a sistemului nervos central.

Chelitrina, sanguinarina, berberina și coptizina sunt alcaloizi cu un puternic efect inhibitor al respirației mitocondriale. În particulele submitocondriale berberina și coptizina manifestă efect marcant asupra NADH-dehidrogenazei și, practic, nici un efect asupra succinatdehidrogenazei, pe când chelitrina și sanguinarina inhibă mai puternic succinatul în comparație cu NADH.

Coptizina manifestă experimental efect inhibitor reversibil asupra activității monoaminoxidazei A din creierul de șobolan, folosind un substrat de kynuramină și nici o acțiune asupra monoaminoxidazei B, ce poate influența nivelul catecolaminelor sistemului nervos central [10].

Coptizina și 8-oxocoptizina manifestă acțiune protectivă asupra membranei mucoasei gastrice, posedând o activitate mai puternică ca cimetidina și sucralfatul, astfel oferindu-se posibilitatea administrării în ulcere gastro-duodenale [5].

Coptizina și berberina inhibă proliferarea celulelor cancerigene. Pe lângă acțiunile majore, extractele totale din această plantă au remarcabile efecte antimicrobiene pe un mare număr de germeni patogeni. Nici acțiunea mitoclastică a alcaloizilor din *Chelidonium majus* nu este lipsită de importanță pentru fitoterapie [11]. În special, sanguinarina, conform cercetărilor mai recente, s-a dovedit a avea efecte antitumorale de tip colchicinic. Extractele apoase sau slab hidroalcoolice din plantă au și acțiune coleretic-colagogă, fapt cunoscut în medicina populară din timpuri stravechi, fiind utilizate în afecțiunile hepatobiliare, colecistopatii și în ciroza hepatică inițială.

În fine, rostopasca posedă importanță semnificativă pentru medicină și farmacie, datorită conținutului bogat de compuși biologic activi. Acest fapt oferă plantei un spectru vast de acțiuni farmacologice: antihepatotoxice, spasmolitice, neurotrope, antimicrobiene, antioxidante, gastroprotectoare, antiinflamatoare, antitumorale, colagogă etc., care au fost confirmate în studii preclinice și clinice. S-a constatat eficiența și inofensivitatea rostopascăi în afecțiuni hepatice, bronhopulmonare, virale și tumorale, fiind recomandată în tratamentul complex al acestora. Cele

expuse anterior, denotă necesitatea studierii ulterioare a particularităților farmacologice ale coptizinei, alcaloid cu efecte benefice marcante în maladiile gastrointestinale, ale sistemului nervos central, dermatologice și tumorale. Datorită faptului, că până în prezent nu au fost elucidate pe deplin mecanismele efectelor farmacologice nominalizate, este necesară efectuarea studiilor experimentale asupra coptizinei cu implimentarea fundamentală și aplicativă a acesteea.

Bibliografie

1. Bojor O., Alexan M. Plantele medicinale de la „A” la „Z”. Ed. a V-a, Ed. Ulpia Traian, București, 1997, 273 p.
2. Botez M., Radu M. ș.a. Fitoterapie clinică (o alternativă tămăduitoare a unui viitor mereu prezent). Iași, 2005, 450 p.
3. Calalb T., Bodrug M. Botanică farmaceutică. Ch.: CEP „Medicina”, 2009, 472 p.
4. Casian I., Diug O., Diug E. ș.a. Dozarea coptizinei în produsele vegetale și extractive din specia *Chelidonium majus* L. Materialele Conferinței științifice anuale „Ziua Medicamentului” cu tema „Medicamentul de la idee la farmacie”. Chișinău, 2003, p. 186-194.
5. Colombo M.L., Bugatti C., Mossa A. et al. Cytotoxicity evaluation of natural coptisine and synthesis of coptisine from berberine. *Farmaco*, 2001, May-Jolie, vol.56, no 5-7, p. 403-409.
6. Diug O., Diug E. Specia *Chelidonium majus* L. – sursă de noi forme farmaceutice. Chișinău, „Digital Hardware” SRL, 2010, 162 p.
7. Diug O., Casian I., Diug E. ș.a. Dinamica acumulării coptizinei și chelidoninei în *Chelidonium majus* L. Materialele Conferinței științifico-practice „Ziua Medicamentului la INF” cu tema „Medicamentul de la idee la farmacie”. Chișinău, 2004, p. 63-68.
8. Gilca M, Gaman L, Panait E, Stoian I, Atanasiu V. *Chelidonium majus*-an integrative review: traditional knowledge versus modern findings. *Forsch Komplementmed*. 2010 Oct;17(5):241-8. Epub 2010 Oct 8.
9. Laza D. Îndreptar profilactic și terapeutic de medicină naturistă. Ch.: „Sănătate și educație” SRL, 2007, 296 p.
10. Ro J.S., Lee S.S. et.al. Inhibition of type A monoamine oxidase by coptisine in mouse brain. *Life Sci*. 2001, Dec 28; vol.70, no 6, p. 639-645.
11. Suzuki H, Tanabe H, Mizukami H, Inoue M. Differential Gene Expression in Rat Vascular Smooth Muscle Cells Following Treatment with Coptisine Exerts a Selective Antiproliferative Effect. Laboratory of Medicinal Resources, School of Pharmacy, Aichi Gakuin University , 1-100 Kusumotocho, Chikusaku, Nagoya 464-8650, Japan. *J. Nat Prod*. 2011, Mar 14.
12. Taborska A.E., Bochoracova H., Dostal J. The greater celandine (*Chelidonium majus* L.) – review of present knowledge. *Ceska a slovenska Farmacie*, 1995, vol.44, p. 71-75.
13. Tămaș M., Oniga I. Produse fitoterapeutice românești. Cluj-Napoca, 2000.
14. Булатов А.А., Бузук Г.Н., Ловкова М.Я. Изменчивость качественного и количественного состава алкалоидов чистотела большого в течение вегетации. *Химико-фармацевтический журнал*.- 1990.- том 24.- №5.- с. 50-53.
15. Зюзук Б.М. и др. Чистотел большой. *Chelidonium majus* L. Аналитический обзор. *Лекарственные растения тысячелетия*.- 2006.- №11.