

CHELIDONIUM MAJUS – ASPECTS REGARDING MORPHOLOGY AND MAIN BIOACTIVE COMPOUNDS

Bianca-Raluca GUȘIȚĂ, Adina-Daniela DATCU

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: bianca.gusita98@e-uvv.ro

Received 27 May 2019; accepted 17 June 2019

ABSTRACT

*The aim of this review is to describe *Chelidonium majus* morphologically and regarding its main biological compounds. In addition, pharmaceutical properties are discussed. Different parts of greater celandine contain important alkaloids such as chelidonine, chelerythrine, stylophine, and berberine. The compounds from *C. majus* exhibit antifungal, antibacterial, hepatoprotective, immunomodulatory, antialzheimer, antioxidant properties. This medicinal herb is used in various traditional systems of medicine to treat asthma, ulcer, cancer, oral infection, liver disorders, chronic bronchitis*

KEY WORDS: *berberine, Chelidonium, chelidonine, isoquinoline, stylophine*

Chelidonium majus cunoscută și ca rostopască sau negelariță este o plantă ce aparține familiei Papaveraceae. Această plantă este răspândită pe tot globul, Europa, Asia, America de Nord și Africa de Nord-Vest, în special în solurile bogate în azot (Colombo and Bosisio, 1996; Gilca et al. 2010).

C. majus prezintă un rizom de culoare brun-închis, bine dezvoltat și ramificat. Are o tulpină ramificată ce are o lungime de 50-100 cm (Ciocârlan, 2000). Rostopasca este o plantă ce prezintă un latex galben- portocaliu (Săvulescu et al. 1956; Ianovici, 2009). Are frunze mari, alterne, imparipenate, cu 2 până la 5 perechi de segmente ovate, inegal lobat crenate, iar cel terminal este mai mare, trilobat crenat. Frunzele tulpinale superioare sunt sesile, iar cele inferioare și bazale pețiolate. Pe dos, toate frunzele sunt suriu verzi, glabre sau dispers păroase. Florile sunt radiar simetrice (actinomorfe), pedunculate, adunate într-o inflorescență umbeliformă, cu flori puține (2-8). Ele sunt situate la baza pedicelilor cu bractei scvamiforme. Bobocul este ovat, acoperit cu 2 sepale verzui, caduce.

Prezintă 4 petale, așezate în 2 cercuri. Petalele au culoarea galbenă, sunt lat ovate, lungi (pot ajunge până la 12 mm), întregi sau rar laciniate,

caduce. Are multe stamine de culoare galbenă, cu filamente îngroșate sub antere. Prezintă un ovar glabru, liniar, format din 2 carpele. Ovarul este unilocular, multiovulat, cu ovule anatropo, așezate în 2 șiruri. Stilul este scurt și gros, iar stigmatul bilobat. Fructul este de tipul: capsulă silicviformă, uniloculară, multispermă, lungă de cca 3-5 cm, se deschide de la bază spre vârf prin 2 valve. Are semințe ovoide, negre, lucitoare, lungi de 1,5 mm, cu suprafața reticulată și cu apendice bine dezvoltat în formă de pieptene.

Plantă glabrescentă sau baza tulpinii la noduri, pețiolul, dosul frunzelor, pedicelii florali, uneori și sepalele mai mult sau mai puțin patent spars păroase sau mai des lanuginos păroase (Ciocârlan, 2000). Perioada de înflorire este între luna mai și septembrie (Săvulescu et al. 1956).

Ea conține alcaloizi: chelidonina, homochelidonina, protopina, sanguinarina. Ca structură chimică, chelidonina seamănă cu papaverina (codeina). Frunzele acestei plante otrăvitoare conțin provitamina A. Culoarea galbenă a sucului lăptos se datorează chelidoxantinei (Ciocârlan, 2000).

Aspecte istorice privind utilizarea lui *C. majus*

Este o plantă veche medicinală folosită și în Roma antică, iar în Evul Mediu, alchimiștii au căutat în suc lăptos galben al acestei specii, substanțe pentru sintetizarea aurului. Este un vechi remediu popular; suc lăptos este folosit la scoaterea negilor și contra unor boli de piele. (Ciocârlan, 2000). În mai multe țări din Europa, Asia și Asia Centrală, latexul conținut de *C. majus* a fost utilizat pentru tratarea tulburărilor biliare și hepatice, pentru tratamentul negilor, a eczemelor și a tumorilor. În mod tradițional, această plantă era folosită pentru a trata bolile ficatului, ulcerul gastric, tuberculoza, erupțiile cutanate și infecțiile orale. În medicina tradițională și în homeopatia chinezească, *C. majus* era folosită pentru tratamentul edemului, a diverselor dureri și în tratarea blocajelor apărute în circulația sangvină (Gilca et al. 2010). *C. majus*, în trecut a mai fost utilizat și în tratarea durerilor de dinți (Dzink et al. 1985).

Compuși biologic activi

Potențialele terapeutice ale *C. majus* sunt legate de numeroșii săi compuși biologic activi. Cantitativ, planta conține o cantitate mai mare de alcaloizi de izochinolină care se găsesc în proporție de 0,27- 2,25% în părțile aeriene și 3-4% în rădăcină. Până în prezent, mai mult de 70 de compuși au fost izolați și identificați din această plantă, inclusiv alcaloizi, flavonoide, saponine, vitamine (de exemplu, vitamina A și C), elemente minerale, steroli, acizi și derivații lor (Kopyt'ko YF et al. 2005).

Extractele brute ale mai multor alcaloizi extrași din *C. majus* au prezentat proprietăți antimicrobiene, antivirale și antifungice (Lozyuk, 1977; Gerencer, et al. 2006; Parvu et al. 2008; Meng et al. 2009; Monavari et al.

2012). Unii dintre alcaloizi au demonstrat eficacitate antivirală împotriva adenovirusurilor umane de tip 5 și 12, a virusului herpes simplex și a virusului polio ARN (Zuo et al. 2008; Horvath et al. 1983; Kery et al. 1987).

Sanguinarina și chelitrina sunt principalii componenți obținuți din rădăcina plantei, iar coptisina, chelodonina și berberina se găsesc în părțile aeriene ale negelariței (Colombo & Bosisio, 1996).

Sanguinarina a fost implicată în suprimarea angiogenezei prin inhibarea semnalizării VEGF, aceasta fiind demonstrată experimental în celulele granulocitei porcine și în celulele endoteliale porcine (Basini et al. 2007). Comparată cu chelitrina, sanguinarina a arătat o activitate anti-inflamatorie mult mai ridicată datorită componentelor diferite de donare a electronilor de oxigen (Lendfeld et al. 1981). Ma et al. (2000) au demonstrat că chelidonina, dihidrochelitrina și dihidro-sanguinarina izolate din rădăcini de *C. majus* au activitate împotriva *Cladosporium herbarum* la o concentrație de 4-10 pg / ml (Zuo et al. 2008). S-a demonstrat experimental ca unii compuși cum ar fi: 8- hidroxidihidosanguinarina, dihidro-sanguinarina și 8-hidroxydihro- chelitrina, ce se găsesc în părțile aeriene ale plantei, au prezentat proprietăți anti- bacteriene împotriva *Staphylococcus aureus* care este rezistent la metilicilină.

Stilopina este o componentă majoră din frunza de *C. majus* care suprimă producția de NO și PGE2 în macrofage prin inhibarea expresiilor de iNOS și COX 2. S-a demonstrat ca 5 din 12 lipoxigenaze au fost inhibitate de sanguinarină și chelitrină, deoarece aceste enzime sunt implicate în sinteza de leucotrienă B₄ (Lendfeld et al., 1981).

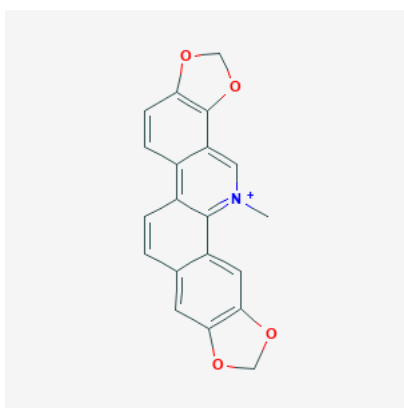


FIG. 1. Structura chimică a sanguinarinei.
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/sanguinarine>)

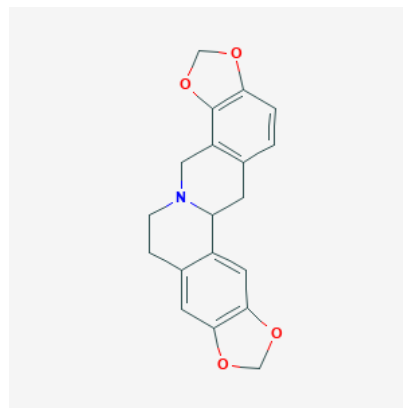


FIG. 2 Structura chimică a Stilopinei
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Stylopine>)

Berberina este un alcaloid al izochinolinei obținut din *C. Majus*. Ea este utilizată pe scară largă în China pentru a reduce glucoza din sânge, în diabetul de tip II. S-a raportat în urma unui studiu realizat pe șobolani că berberina inhibă funcția mitocondriilor și scade ATP-ul intracelular în diabetul indus de streptozotocină. Aceasta duce la o reducere a factorilor de transcripție. Ca rezultat al acestui lucru expresia genelor gluconeogenice (PEPCK și G6Pase) și a genei lipogene (FAS) scade. Aceste modificări moleculare reprezintă o cale de semnalizare pentru ameliorarea glucozei la șobolanii diabetici tratați cu berberină (Xia et al. 2011)

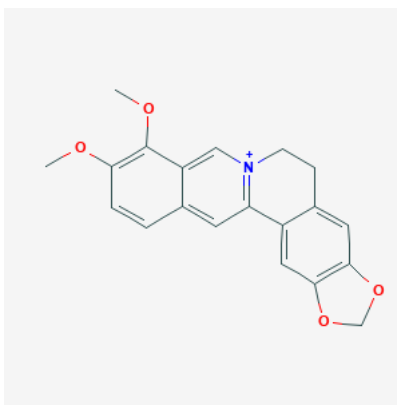


FIG. 3 Structura chimică a berberinei (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/berberine>)

Proprietăți medicinale

Chelidonina inhibă puternic telomeraza în celulele tumorale și poate furniza o bază pentru efectul anticancerigen (Ernst & Schmidt, 2005). Studiile in vitro au arătat că diferiți alcaloizi din *C. majus* ar putea fi responsabili pentru efectul anticancerigen prin moartea celulelor blister (Philchenkov et al. 2008), inhibarea mitozei (Noureini & Wink, 2009). Mai multe studii sugerează că Ukrain (un medicament anticancerigen ale cărui componente majore sunt alcaloizii ce se regăsesc și în *C. majus*: chelidonina, sanguinarina, protopina, cheliritrina) (Habermehl et al. 2006) exercită multiple efecte asupra celulelor canceroase, spre exemplu: efecte citotoxice, nu prezintă efecte negative asupra celulelor normale (Hohenwarter et al. 1992), are efecte radio-sensibile asupra celulelor canceroase (Cordes et al. 2002). Unele studii clinice prezintă beneficiile folosirii medicamentului Ukrain în tratamentul pacienților care suferă de cancer la sân, cancer rectal sau colorectal și pancreatic. Acest tip de tratament a prezentat mult mai puține reacții adverse comparativ cu cel

convențional, tradițional. Cu toate că au fost obținute rezultate favorabile în urma studiului, este nevoie de studii clinice mai riguroase și de o testare mult mai largă pentru ca rezultatele să fie în totalitate pozitive, fără a crea probleme. (Lohninger & Hamler, 1992; Voltchek et al. 1996). Extractul de *C. majus* are capacitatea de a crește numărul de celule din măduva osoasă, din splină, numărul trombocitelor și poate favoriza supraviețuirea șoarecilor în cazul administrării unei doze letale de radiații. De asemenea, s-a observat că acest extract poate minimaliza consecințele radierii la nivelul sistemului endocrin (Luksa-Lichtenthaeler et al. 2000).

A fost demonstrat faptul că acele preparate cu rostopască modulează favorabil toxicitatea indusă de tetraclorura de carbon. Acest lucru s-a observat în urma unui experiment realizat pe șobolani. Tratamentul cu *C. majus* a redus considerabil numărul celulelor necrotice și a scăzut activitățile transaminazelor și a bilirubinei (Mitra et al. 1992; Mitra et al. 1996).

C. majus este una din plantele ce prezintă o activitate antimicrobiană remarcabilă. Extractele brute din *C. majus* au prezentat proprietăți antifungice și antivirale. Un studiu clinic realizat pe om a arătat că tinctura din *C. majus* a îmbunătățit imunitatea celulară și umorală, imunitatea nespecifică și s-a observat o reducere a numărului de recidive la copiii cu amigdalită cronică (Kokoska et al. 2002).

Extractul apos de *C. majus* a suprimat curenții de ioni activi ai glicinei și ai acidului gama- aminobutirc (GABA) din neuronii șobolanului, ceea ce reprezintă o structură cheie a sistemului de control descendent al durerii (Shin et al. 2003). Alcaloizii din *C. majus* au de asemenea și un efect analgezic similar cu cel al morfinei, care poate dura între 4 și 48 ore (Huang, 1999). În plus, extractele din *C. majus* și chiar alcaloizii izolați au prezentat efecte antispastice și relaxante asupra mușchilor abdominali și gastrointestinali ai animalelor, fiind deosebit de eficienți în tratarea durerii abdominale (Boegge, 1996).

Extractul uscat de *Chelidonium majus* (5- 10:1/ 131-104 mg) și Curcuma (12,5-25:1/ 45 mg) au fost date unui număr de 39 de pacienți ce acuzau dureri abdominale în partea superioară a abdomenului, în timp ce placebo a fost administrat la 37 de pacienți. Timp de 3 săptămâni a fost administrat în paralel extract de *C. majus* și curcuma, respectiv placebo. S-a observat încă din prima săptămână de tratament că reducerea durerii a fost mai rapidă la pacienții cărora le-a fost administrat extract, spre deosebire de cei cărora supuși efectului placebo (Niederau & Göpfert, 1999).

Extractul alcoolic din *C. majus* a demonstrat o puternică activitate antioxidantă măsurată prin diferite teste, de exemplu: testul de captare al radicalilor, testul FRAP (Then et al. 2003). Acesta nu depinde de conținutul de

alcaloizi sau de metalele tranzitionale din plantă. Există un studiu realizat pe animale care demonstrează o reducere ușoară, dar semnificativă a nivelului de glutatation din ficat, după administrarea orală a unei doze semnificative de extract de *C. majus* (1.5-3 g/ kg/ zi). Aceste rezultate arată că în ciuda proprietăților sale puternic antioxidante, extractul poate compromite protecția antioxidantă hepatică în cazul unei supradoze (Nadova et al. 2008).

CONCLUZII

Lucrarea a prezentat aspectele morfologice a speciei *Chelidonium majus*, totodată, sunt prezentați și compușii biologic activi din rădăcina și frunzele plantei. Rostopasca este o plantă comună ce se găsește prin tufișuri, ruini, ziduri și în locurile umbroase. Această specie cuprinde o serie de compuși precum: chelidonina, berberina, protopina, sanguinarina ce au o puternică acțiune antiinflamatorie, antifungică, antioxidantă și anticancerigenă. S-a demonstrat prin diferite teste și prin numeroase studii clinice că extractul din rostopască se poate folosi în tratarea bolilor de piele, la stropirea culturilor de legume atacate de diferiți dăunători.

BIBLIOGRAFIE

- Basini G., Santini S., Bussolati S., Grasselli F. 2007. The plant alkaloid sanguinarine is a potential inhibitor of follicular angiogenesis. *J. Reproduc. Dev.* 53(3): 573–79.
- Boegge S.C., Kesper S., Verspohl E.J., Nahrstedt A. 1996. Reduction of Ach-induced contraction of rat isolated ileum by coptisine, (+)caffeoylmalic acid, *Chelidonium majus*, and *Corydalis lutea* extracts. *Planta Med* 62: 173–174.
- Ciocârlan V. 2000. Flora ilustrată a României: Pteridophyta et Spermatophyta. ed. 2, Editura Ceres, București. 1138 p.
- Colombo M.L., Bosisio E. 1996. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae). *Pharmacol Res* 133(2): 127–134.
- Cordes N., Plasswilm L., Bamberg M., Rodemann H.P. 2002. Ukrain, an alkaloid thiophosphoric acid derivative of *Chelidonium majus* L. protects human fibroblasts but not human tumor cells in vitro against ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 78 (1): 17–27.
- Dzink J.L., Socransky S.S. 1985. Comparative in vitro activity of sanguinarine against oral microbial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 27(4): 663–665.
- Ernst E., Schmidt K. 2005. Ukrain – a new cancer cure? A systematic review of randomized clinical trials. *BMC Cancer* 5: 69.
- Gerencer M, Turecek PL, Kistner O, Mitterer A, Savidis-Dacho H, Barrett NP (2006). In vitro and in vivo anti-retroviral activity of the substance purified from the aqueous extract of *Chelidonium majus* L. *Antiviral Res.* 72 (2): 153–6.
- Gilca M, Gaman L, Panait E, Stoian I, Atanasiu V. *Chelidonium majus* - an integrative review: Traditional knowledge versus modern findings. *Forsch Komplementmed* 2010; 17(5):241-248.
- Habermehl D., Kammerer B., Handrick R., Eldh T., Gruber C., Cordes N., Daniel P.T., Plasswilm L., Bamberg M., Belka C., Jendrossek V. 2006. Proapoptotic activity of Ukrain is based on *Chelidonium majus* L alkaloids and mediated via a mitochondrial death pathway. *BMC Cancer* 6: 14.
- Hohenwarter O., Strutzenberger K., Katinger H., Liepins A., Nowicky J.W. 1992. Selective inhibition of in vitro cell growth by the antitumor drug Ukrain. *Drugs Exp Clin Res* 18(suppl): 1–4.
- Horvath J (1983). Antiviral effect of *Chelidonium* extracts. *Proc. Int. Congr. Chemother.* 9:124/106–124/110.

- Huang CK: The Pharmacology of Chinese Herbs, ed 2. Boca Raton, FL, CRC, 1999.
- Ianovici N. 2009. *Biologie vegetală - lucrări practice de citohistologie și organografie*, Ed. Mirton, Timișoara, 205 p.
- Kery R.Y., Horvath J., Nasz I., Verzar-Petri G., Kulcsar G., Dan P. 1987. Antiviral alkaloid in *Chelidonium majus* L. Acta Pharmaceu. Hungarica 57: 19–25.
- Kim Y., Shin M., Chung J., Kim E., Koo G., Lee C., Kim C. 2001. Modulation of Chelidonii herba on GABA activated chloride current in rat PAG neurons. Am J Chin Med 29(2): 265–279.
- Kokoska L., Polensky Z., Rada V., Nepovim A., Vanek T. 2002. Screening of some Siberian medicinal plants for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol 82(1): 51–53.
- Kopyt'ko Y.F., Dargaeva T.D., Sokol'skaya T.A., Grodnitskaya E.I., Kopnin A.A. 2005. New methods for the quality control of a homeopathic matrix tincture of Greater Celandine. Pharmaceutical Chemistry Journal 39(11): 603-609.
- Lendfeld J., Kroutil M., Marsalek E., Slavik J., Preininger V., Simanek V. 1981. Isolation, chemistry and biology of alkaloids from plants of the papaveraceae: anti-inflammatory activity of quaternary benzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus*. Planta Medica 43(2): 161–165.
- Lohninger A., Hamler F. *Chelidonium majus* L. (Ukrain) in the treatment of cancer patients. Drugs Exp Clin Res 1992;18(suppl): 73–77.
- Lozyuk L.V. 1977. Antiviral properties of some compounds of plant origin. Mikrobiol. Zh (Kiev) 39: 343–348.
- Luksa-Lichtenthaeler G.L., Ladutko E.I., Nowicky J.W. 2000. Radiomodification effects of Ukrain, a cytostatic and immunomodulating drug, on intracellular glucocorticoid reception during short-term gamma-irradiation. Drugs Exp Clin Res 26 (5–6): 311–315.
- Mitra S, Gole M, Samajdar K, Sur RK, Chakra- barty BN: Antihepatotoxic activity of *Chelidonium majus*. Int J Pharmacognosy 1992;30:125–128.
- Mitra S, Sur RK, Roy A, Mukherjee AS: Effect of *Chelidonium majus* L. on experimental hepatic tissue injury. Phytother Res 1996;10:354–356
- Mitra S., Sur R.K., Roy A., Mukherjee A.S. 1996. Effect of *Chelidonium majus* L. on experimental hepatic tissue injury. Phytother Res. 10: 354–356.
- Monavari S.H., Shahrabadi M.S., Keyvani H., Bokharaei-Salim F. 2012. Evaluation of in vitro antiviral activity of *Chelidonium majus* L. against herpes simplex virus type-1. African. J. Microbiol. Res. 6(20): 4360–4364.
- Nadova S., Miadokova E., Alfoldiova L., Kopaskova M., Hasplova K., Hudecova A., Vaculcikova D., Gregan F., Cipak L. 2008. Potential antioxidant activity, cytotoxic and apoptosis-inducing effects of *Chelidonium majus* L. extract on leukemia cells. Neuro Endocrinol Lett 29(5): 649–652.
- Niederau C., Göpfert E. 1999. The effect of chelidonium- and turmeric root extract on upper abdominal pain due to functional disorders of the biliary system. Results from a placebo-controlled double-blind study. Med Klin (Munich)94(8): 425–430.
- Noureini S.K., Wink M. 2009. Transcriptional down regulation of hTERT and senescence induction in HepG2 cells by chelidonine. World J Gastroenterol 15(29): 2603–2610.
- Parvu M, Parvu AE, Cranium C, BarbuTudoran L, Tamas M (2008). Antifungal activities of *Chelidonium majus* extract on *Botrytis cinerea* in vitro and ultrastructural changes in its conidia. J. Phytopath. 156(9): 550–2.
- Philchenkov A., Kaminsky V., Zavelevich M., Stoika R. 2008. Apoptogenic activity of two benzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus* L. does not correlate with their DNA damaging effects. Toxicol in vitro 22(2): 287–295.
- Săvulescu T., Beldie A., Buia A., Grințescu G., Gușuleac M., Nyárády A., Nyárády E.I., Răvăruț M., Șerbănescu I., Țopa E., Zahariadi C. 1955. Flora Republicii Populare Romîne, Editura Academiei Republicii Populare Romîne, vol. III. 662 p.
- Shin M.C., Jang M.H., Chang H.K., Han S.M., Park H.J., Shim I., Lee J.S., Kim K.A., Kim C.J. 2003. Modulation of Chelidonii herba on glycine-activated and glutamate-activated ion currents in rat periaqueductal gray neurons. Clin Chim Acta 337(1–2): 93–101.
- Smekal E., Kubova N., Kleinwachter V. 1984. Interaction of benzophenanthridine alkaloid sanguinarine with DNA. Stud. Biophys. 101: 125–132.

GUȘIȚĂ & DATCU: *Chelidonium majus* – aspects regarding morphology and main bioactive compounds

- Then M., Szentmihályi K., Sarkózi A., Varga I.S. 2003. Examination on antioxidant activity in the greater celandine (*Chelidonium majus* L.) extracts by FRAP method. *Acta Biol Szeged* 47(1–4): 115–117.
- Vavreckova C., Gawlik I., Müller K. 1996a. Benzophenanthridine alkaloids of *Chelidonium majus*: 1 Inhibition of 5- and 12-lipoxygenase by a non redox mechanism. *Planta Med.* 62 (5): 397–401.
- Voltček I.V., Liepins A., Nowicky J.W., Brzosko W.J. 1996. Potential therapeutic efficacy of Ukrain (NSC 631570) in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *Drugs Exp Clin Res* 22(3–5): 283–286.
- Xia X., Yan J., Shen Y., Tang K., Yin J., Zhang Y., Yang D., Liang H., Ye J., Weng J. 2011. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis. *PLoS One.* 3; 6(2):e16556.
- Zuo G.Y., Meng F.Y., Hao X.Y., Zhang Y.L., Wang G.C.H., Xu G.L. 2008. Antibacterial alkaloids from *Chelidonium majus* Linn (Papaveraceae) against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 11(4): 90–94.