

САНГВИНАРИЯ КАНАДСКАЯ (SANGUINARIA CANADENSIS L.)

ПУБЛИКАЦИЯ 2: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, ПРИМЕНЕНИЕ В ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ И СОВРЕМЕННОЙ МИРОВОЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Колман¹, Т.Л. Киселева²

¹ Городской Университет Штата Нью Джерси (Нью-Джерси, США),

² Профессиональная ассоциация натуротерапевтов (г. Москва)

Blood root (*Sanguinaria canadensis* L.). Article 2: biological activity, use in traditional medicine and current success in medical and pharmaceutical practice

N.V. Coleman¹, T.L. Kiseleva²

¹ New Jersey City University (USA),

² Professional Association of Naturotherapists (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Проведено информационно-аналитическое исследование спектра биологической активности, опыта традиционного применения и современных представлений о перспективах использования сангвинарии канадской (*Sanguinaria Canadensis* L.) в современной медико-фармацевтической практике. Показано, что накопленный этноботанический и этнофармакологический материал обусловил значительный интерес к экспериментальному и клиническому изучению сангвинарии со стороны отдельных исследователей и целых научных коллективов.

На основании анализа опубликованных результатов исследований показано противоопухолевое, противовоспалительное, противомикробное, противовирусное, противопаразитарное, антидиабетическое действие экстрактов корневищ и отдельных алкалоидов, выделенных из этого растения. Выявлены работы, описывающие механизмы действия сангвинарина и хелеритрина на раковую клетку, а также процессы, обуславливающие противоопухолевый эффект алкалоидов сангвинарии, их влияние на деятельность желудка и кишечника, сердца и сосудов, а также на резистентность к инсулину.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что корневища сангвинарии могут являться перспективным источником современных отечественных лекарственных препаратов и/или фитонутриентов для создания БАД к пище и специализированных пищевых продуктов.

Ключевые слова: традиционная медицина, *Sanguinaria Canadensis* L., кровавый корень, сангвинарин, сангвинария, сангвинария канадская, алкалоиды, противоопухолевое действие, противовирусное действие, противомикробное действие.

RESUME

This review presents analysis of biological activity, traditional medicine and current scientific data on use of blood root (*Sanguinaria Canadensis* L) in medical and pharmacological practices. It was shown that based on its successful use in traditional medicine for centuries, this herb generates significant interest from research laboratories across the globe. Based on the evaluation of the published material, this study provides the solid evidence that blood root and its specific alkaloids have anti-cancer, anti-inflammatory, anti-viral, anti-microbial, anti-parasitic, and anti-diabetic action.

The mechanism of action of active components of blood root, sanguinarine and chelerythrine, on cancer cells, their effect on the stomach, gastrointestinal tract, heart and vascular system as well as on resistance to insulin is discussed. In conclusion, the presented review established strong support that blood root is a promising component for modern pharmacological forms and food supplements for special medical conditions and/or prophylactics.

Keywords: traditional medicine, *Sanguinaria Canadensis* L., bloodroot, alkaloids, sanguinarine, antitumor effect, antiviral effect, antimicrobial effect.

ВВЕДЕНИЕ

С учетом возрастающего интереса к растительным противовирусным, противомикробным, противогрибковым и противоопухолевым препаратам [1] нами проведено информационно-аналитическое исследование (отраженное в двух последовательных публикациях) одного из растительных источников для получения лекарственных препаратов указанного спектра действия – *Sanguinaria canadensis* L. По данным зарубежных исследований (в том числе этноботанических и этнофармакологических), сангвинария канадская имеет длительный опыт традиционного применения и считается перспективным источником алкалоидов, обладающих в том числе противоопухолевым, противовоспалительным, противомикробным, антипаразитарным и противовирусным действием [43].

Публикацию 1 [1] мы посвятили ботанической характеристике растения, проблемам синонимии, современным представлениям о химическом составе *Sanguinaria canadensis* L., об использовании этого растения в гомеопатии, стоматологии и ветеринарии, а также опыту его пищевого применения.

В настоящем обзоре мы обобщили данные о традиционном применении сангвинарии и представили результаты биологических и медико-фармацевтических исследований, позволяющие оценить эффективность экстрактов из этого растения при различных заболеваниях, включая доброкачественные и злокачественные опухолевые процессы.

Целью настоящего информационно-аналитического исследования является объективизация сведений о спектре биологической активности (в сравнении с опытом традиционного применения) и перспективах использования сангвинарии канадской в качестве источника современных отечественных препаратов и/или фитонутриентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили нормативные документы, рекомендованные к использованию в установленном порядке, и библиографические источники высокой степени достоверности, в том числе монографии, научная периодика, справочные издания, диссертационные работы, авторефераты диссертаций, а также электронные научные и официальные базы данных. Во внимание также принимались Интернет-ресурсы, имеющие ссылки на би-

блиографические источники высокой степени достоверности.

При выполнении работы использованы следующие методы исследования: информационно-аналитический, исторический, контент-анализ, систематизация.

1. Использование *Sanguinaria canadensis* в традиционной медицине

Сангвинария канадская является хорошим примером растения, имеющего доказанную этноботаническую и этнофармакологическую историю применения в традиционной медицине [43, 223]. По мнению экспертов, история традиционного медицинского использования дает ценнейшую информацию для выбора моделей для дальнейших целенаправленных исследований с целью разработки новых средств и методов лечения [61]. Весьма полный исторический экскурс традиционного медицинского применения *S. canadensis* представлен в работе [43], а также на профильных профессиональных интернет-ресурсах и в публикациях [24, 148, 178].

1.1. Применение сангвинарии коренными жителями американского континента

Исторически корневища сангвинарии использовались американскими индейцами для лечения респираторных и желудочно-кишечных заболеваний и для прерывания беременности, как у людей, так и у лошадей [24]. В целом коренные американцы использовали сангвинарию для лечения самых разнообразных, с точки зрения современной медицинской практики, клинических состояний [43]. Например, американские индейцы применяли корневища *Sanguinaria canadensis* для лечения ран и язв, крупы, судорог, ожогов, ленточных гельминтов, лихорадки, ревматизма, диареи, нерегулярных менструаций, а также в составе сиропов от кашля, как рвотное (или противорвотное) средство и даже в качестве «очистителя крови» [24, 148, 149, 178].

Сообщается, что целым рядом индейских племен корневища использовались в виде чая и порошков для лечения простуды, запоров и гриппоподобных симптомов. В больших дозах его применяли в качестве abortивного и рвотного чая, с этой же целью из корневищ готовили пасту для перорального применения [24]. Некоторые племена не имели представления о зависимости доза-эффект, поэтому независимо друг от друга применяли корни

S. canadensis по противоположным показаниям. Например, одни племена использовали минимальные дозы корня сангвинарии для прекращения рвоты [213], в то время как другие племена использовали большие дозы в качестве рвотного средства [206]. Большие дозы кровавого корня индейские женщины разных племен использовали в качестве монотерапии при задержках менструации [92], а также в качестве abortивного средства [174].

Имеются сведения о том, что несколько племен использовало кровавый корень в виде чая для лечения простуды и «заложности в груди» (иногда с этой целью индейцы вдыхали порошок из высушенного сырья [92]) [43, 204]. Племена, селившиеся у реки Раппаханнок, применяли чай из корневищ для детоксикации при лихорадке [43, 204].

Чай из сангвинарии использовали также для лечения дифтерии [43, 203] и геморрагического туберкулеза [92]. При этом к отвару добавляли только небольшой кусочек корневища, поскольку индейцам было известно, что большие дозы могут вызвать отравление [43]. Пожилые индейцы использовали чай из подземных органов сангвинарии при ревматизме [43, 204].

Отвар корневищ в смеси со стеблелистом василистниковидным, или синим лютиком (*Caulophyllum thalictroides*), американские индейцы применяли для лечения спазмов в абдоминальной области [43, 49], желудочно-кишечных кровотечений и «комков в животе» [92].

Многими племенами корни *S. canadensis* широко использовались в качестве местной терапии. Для этого их кипятили в воде, отвар охлаждали до температуры тела и наносили, например, на раны от топора в качестве коагулянта [92]. Отвар также прикладывали к ранам в виде антибактериальных припарок [43, 202].

Судя по документальным свидетельствам, антибактериальные свойства кровавого корня были хорошо известны практически всем коренным американцам, поскольку они использовали его отвары для лечения любых раневых инфекций [34] и гангрены [142]. Многие племена применяли сангвинарию одновременно внутрь и наружно для лечения язв, стригущего лишая и кожных инфекций [24].

Порошок высушенного корневища использовался индейцами также в качестве эшаротика (прижигающего средства) при необходимости антибактериального воздействия [43, 97].

Индейцы племени мескваки жевали корни, и затем наносили слюну на места ожогов для облегчения боли [43, 202].

Имеются сведения о традиционном местном применении кровавого корня двумя племенами для лечения геморроя: индейцы малехиты нагревали их в маленьком чайнике, который использовали затем местно как источник лечебного пара [142], а индейцы чероки увлажняли отваром ткань для местных аппликаций [92].

Помимо медицинских целей, американские индейцы, особенно представители языковых групп алгонки, ирокезов и сиуанов, исторически использовали *S. canadensis* (под названием пуккон или пуккун [32, 43]) в смеси с маслом грецкого ореха или медвежьим жиром [43, 208] в качестве ритуальной краски для лица [148, 178, 208]. Они же традиционно применяли сангвинарию для повышения «любовного обаяния» [1, 74, 148, 149, 178, 208].

1.2. Применение сангвинарии европейскими переселенцами

Европейские колонисты, наряду с коренными американцами, широко использовали *S. canadensis* для лечения ряда болезней и симптомов [61]. Ими же впервые были описаны побочные эффекты сангвинарии, свидетельствующие о том, что терапевтическое или токсическое действие лекарственных растений может напрямую зависеть от дозы [43]. Например, в качестве рвотного средства переселенцами использовалась дозировка около 1,29 г [201], в то время как в качестве противорвотного – на порядок меньше [43].

«Западные» врачи начали использовать кровавый корень по необходимости для лечения знакомых им болезней у переселенцев из Европы [116]. Ими же была описана несомненная польза препаратов из корневищ, в то время как попытки использовать листья и семена квалифицировались ими как вредные, наркотические и токсические. Эти части растения вызывали тремор, головную боль и оцепенение. Соответствующие симптомы были описаны «западными» врачами, как «одурманивающий» или «наркотический» эффект [43, 52].

При лечении респираторных заболеваний корневища использовали в качестве релаксанта бронхиальной мышцы при астме [72], как отхаркивающее средство в количестве 1–2 доз (одна доза эквивалентна 64,5 мг порошка корневища) каждый второй час [80], для лечения крупы [9, 43], коклюша и даже гриппа [58].

Описано пероральное применение корневища сангвинарии в качестве антибактериального средства в виде отвара для лечения дифтерии и пневмонии [122], туберкулеза [43, 72], а также в форме вдыхаемого порошка для лечения полипов носа [123].

Кровяной корень использовался переселенцами также для стимуляции аппетита [18], лечения дизентерии [214], функциональной диспепсии [17], желтухи и хронических заболеваний печени [233] и даже в качестве лекарства от алкоголизма [128]. По аналогии с применением индейцами, «западные» врачи довольно широко использовали сангвинарию для восстановления менструаций [59], для лечения ревматизма, а также в качестве средства, обладающего противовоспалительными свойствами [207].

Настойку из кровавого корня, розовой воды и уксуса колонисты готовили и применяли наружно в качестве средства для лечения экземы, стригущего лишая и лицевых прыщей. Извлечение из сырья с добавлением глицерина использовали для омоложения волосных фолликулов и предотвращения облысения [42]. Мазь на основе азотнокислого извлечения из *Sanguinaria* использовали для обезболивания и лечения язв кожи, горла и анальных трещин [42]. Для обработки сифилитических шанкров высушенные корни сангвинарии применяли в виде порошка [19].

Американский хирург Джесси Уэлдон Фелл (Jesse Weldon Fell), учившийся медицине у индейцев чероки, проживающих на берегах озера Верхнее, впервые обнаружил, что хлорид цинка усиливает действие корневищ сангвинарии [65]. Экспериментально он обнаружил, что эффективность растительного экстракта может быть повышена добавлением хлорида цинка, если эти составляющие смешать в равных частях с водой до образования пасты, похожей на патоку [63].

Д.У. Фелл впервые применил комбинацию этих двух агентов для лечения рака на двадцати пяти пациентах в Больнице Миддлсекс (Middlesex) в Лондоне в 1857 году. В большинстве случаев это был рак молочной железы [191]. Фелл также впервые применил мазь на основе корневищ сангвинарии у пациентов с метастазами в лимфатические узлы одновременно с пероральной терапией экстрактом *S. canadensis* [65].

На основании независимых клинических наблюдений хирурги больницы Middlesex

пришли к выводу, что хлорид цинка был единственным активным компонентом в пасте с кровавым корнем, который, по их мнению, не обладал противораковой активностью [147]. Однако в 1857 Фелл опубликовал первое в медицинской литературе сообщение о синергизме хлорида цинка и сангвинарии в журнале *Lancet* [191]. В частности, он сообщил, что из 453 больных раком, которых он лечил пастой (многие из них были с запущенными случаями, не подходящими для операции), частота рецидивов составила 27,5 % через два года. В статье утверждалось, что это был значительный прогресс (в 80 % случаев) через два года, достигнутый хирургическим путем, относительно частоты рецидивов [65].

Однако независимо наблюдаемые в больнице Мидлсекс 25 пациентов показали, что частота рецидивов за 9 месяцев составила всего 21,4 %. Это поставило под сомнение точность отчета Феллса за два года: если к исходу 9-го месяца частота рецидивов была 21,4 %, то вряд ли была возможна частота 27,5 % к исходу двух лет [147]. К сожалению, частота рецидивов за два года для независимо наблюдаемых пациентов в больнице Мидлсекс в публикации [147] не сообщалась.

Позднее исследование синергизма сангвинарии с соединениями цинка было продолжено Фредериком Э. Моском [153] (раздел 2). По данным [43], это синергическое сочетание, известное в настоящее время как Black Salve (черный бальзам, или черная мазь), остается в актуальном применении в США до сегодняшнего дня.

2. Современные представления о биологическом действии *Sanguinaria canadensis* L.

Наиболее биологически активными компонентами экстрактов сангвинарии считаются алкалоиды сангвинарин и хелеритрин. По мнению [115], именно они проявляют антибактериальные и противовоспалительные свойства [115], а также вносят наиболее значительный вклад в противоопухолевое действие корневищ сангвинарии канадской [43, 69, 137, 136].

Сангвинарин ($C_{20}H_{14}NO_4$ – рис. 1) является наиболее изученным алкалоидом *S. canadensis*. Описано его существование в двух формах – в заряженной форме иминия (pH 2–6) и в незаряженной форме алканоламина (аминоспирта) (pH 6,5–9,0) [104, 133]. Обе формы находятся в области физиологического pH [15], но вторая

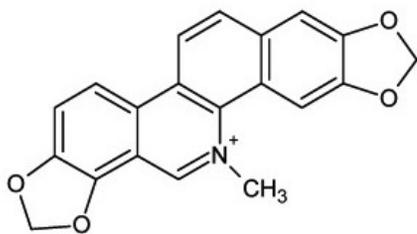


Рис. 1. Сангвинарин

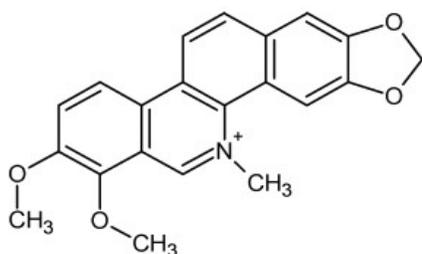


Рис. 2. Хелеритрин

более липофильна и имеет более высокую проникающую способность и биодоступность, по сравнению с первой [216]. Иминиевая форма связывается с нуклеиновыми кислотами, причем высокие концентрации нуклеиновых кислот вызывают сдвиг равновесия, который превращает алканоламин в заряженную форму иминия [132]. Таким образом, сангвинарин способен проникать в клетки и накапливаться в ядрах и богатых нуклеиновыми кислотами органеллах, где он активируется, чтобы оказывать свое внутриклеточное действие [197].

Хелеритрин является вторым доминирующим алкалоидом *S. canadensis*, имеющим два метоксильных заместителя в положении C₁₁ на ароматическом D-кольце (рис. 2).

В большинстве доступных научных публикаций обсуждаются противораковые эффекты именно сангвинарина и хелеритрина [43, 69, 137, 138], а также других алкалоидов *S. canadensis* [43]. Антимикробная активность сангвинарина анализируется в работах [43, 146], сердечно-сосудистая – в [129], нейрорецепторная – в [43, 235], противовоспалительная – в [175]. В обзоре [188] обсуждаются также другие виды активности и спектр биологического действия отдельных БАВ сангвинарии.

2.1. Противоопухолевая активность алкалоидов сангвинарии канадской

Сангвинарин. Согласно исследованию, опубликованному Медицинским факультетом Университета Миннесоты, основанном на опыте лечения коренных американцев,

было обнаружено, что алкалоид сангвинарин из сангвинарии канадской [1] может «блокировать пролиферацию и вызывать апоптоз в ряде различных трансформированных и злокачественных типов клеток» [50]. В частности, установлено, что сангвинарин эффективен при определенных видах рака кожи, даже в тех случаях, когда фармацевтические препараты не давали положительного результата [50].

Эффект сангвинарина проявлялся через воздействие на сурвивин – белок, который специально вырабатывается для подавления гибели клеток (апоптоза). Когда сурвивин активен в раковых клетках, он может сделать их практически неуязвимыми. Сангвинарин напрямую ингибировал функции сурвивина в раковых клетках. Этот процесс включал в себя не только создание баланса внутри клетки, но и непосредственное расщепление самого белка сурвивина [50].

По современным представлениям, при лейкемии наблюдается распространение раковых клеток в крови, и любые вещества, которые могут вызвать апоптоз, могут считаться перспективными для лечения лейкемии. В исследовании, опубликованном в мае 2016 г. в журнале «Биология и медицина свободнорадикальных процессов», было показано, что при лейкемии сангвинарин из *S. canadensis* вызывает гибель раковых клеток через «активацию каскада каспаз, фрагментацию ДНК и подавление антиапоптотических белков» в этих клетках [Цит. по: 50].

Корейское исследование 2013 года, опубликованное в журнале «Токсикология», показало, что те же самые процессы (индукция митохондриальной дисфункции раковых клеток) обуславливают влияние сангвинарина на рост опухоли колоректального рака. А исследование, проведенное в Калифорнийском университете (2011 г.), позволило установить, что сангвинарин оказывает также выраженное влияние на рак простаты, главным образом, благодаря его влиянию на белок сурвивин [Цит. по: 50].

В упомянутом уже исследовании в Университете Миннесоты также было обнаружено, что сангвинарин оказывает влияние на клетки рака молочной железы даже после однократного применения. Синтез ДНК в опухолях молочной железы (MCF-7) приводил к ингибированию роста раковых клеток. Некоторые механизмы этого ингибирования действовали в течение, по меньшей мере, трех дней по-

сле однократного введения (другие только 24 часа). Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод, что сангвинарин может «подавлять пролиферацию клеток рака молочной железы в течение продолжительного времени» [50].

По данным [43], сангвинарин взаимодействует с ДНК посредством интеркаляции (обратимого включения молекулы между другими молекулами или группами), имея коэффициент связывания, сравнимый с антрациклиновыми агентами (противоопухолевыми антрахиноновыми антибиотиками) даунорубицином и доксорубицином [14, 27, 145]. Его связывание нарушает ДНК-полимеразу, вызывая разрывы цепей ДНК и гибель клеток [3, 235]. Он также предотвращает повторное соединение разрыва цепи ДНК посредством истощения ядерной топоизомеразы II [93, 159], причем этот фермент является мишенью для препарата химиотерапии этопозида [224].

Сангвинарин связывает и закрывает теломеры, вызывая быстрый апоптоз [13, 242]. Он также связывает G-Квадруплекс онкогены (последовательности нуклеиновых кислот, обогащенные гуанином и способные образовывать структуры из четырёх цепей) c-Мус, KRAS и C-kit, что приводит к прекращению клеточного цикла [44, 103, 230]. Выявлено также, что этот алкалоид нацелен на клеточный цитоскелет, вызывая необратимую деполимеризацию микротрубочек [127], которая ингибирует клеточную пролиферацию, вызывающую гибель клеток [236].

По данным [43], T-спиральная H-ДНК присутствует в гематологических злокачественных новообразованиях c-Мус и Vcl-2 [114, 168] и связана с худшими исходами у пациентов с колоректальным раком [155]. Сангвинарин связывается с H-ДНК и повреждает ее [47, 119]. Он также ингибирует переход B-ДНК в Z-ДНК, изменяя суперскрученность ДНК [119, 171]. В сочетании с его связыванием с основными гистонами это приводит к изменению структуры хроматина и экспрессии генов [73, 187].

Благодаря своим прямым генетическим и эпигенетическим эффектам, сангвинарин изменяет экспрессию генов в клетках HeLa [187]. По данным [187], воздействие нецитотоксической концентрации 2 мМ сангвинарина привело к снижению регуляции 378 генов, в основном участвующих в метаболических путях. В общей сложности 348 генов, вовлеченных в клеточную сигнализацию, клеточную адгезию,

взаимодействие с рецептором внеклеточного матрикса (ЕСМ) и коагуляцию комплемента, также были активированы под воздействием этой концентрации. При увеличении концентрации до 5 мМ активировалось значительное количество генов апоптоза, таких как DIABLO (прямой ингибитор белка, связывающего апоптоз, с низкой изоэлектрической точкой), при этом регуляция 225 генов повышалась, в то время как регуляция только 35 генов была снижена [187].

Сангвинарин также взаимодействует с различными молекулами РНК. Он сильно интеркалирует с мессенджерной РНК (мРНК) поли (А), индуцируя формирование собственной структуры, нарушая транскрипцию поли (А) полимеразы (РАР) [75]. Каждая молекула сангвинарина связывает шесть пар оснований трансферной РНК (тРНК) путем интеркалирования, что дополнительно препятствует синтезу белка. Сангвинарин также прочно связывает двухцепочечную РНК (dsРНК), которые участвуют в глушении генов и эпигенетической регуляции [38].

В дополнение к сказанному, в эксперименте сангвинарин влиял на транскрипцию белка, что было показано протеомным анализом клеток рака поджелудочной железы ВхРС-3 при воздействии концентрации 1 мМ. Сангвинарин изменял экспрессию белка более чем в 1,5 раза примерно у 5 % из 3107 идентифицированных белков. Значительная доля белков, на которые воздействовал этот алкалоид, была вовлечена в клеточный метаболизм, причем 61 белок был активирован, и 87 было подавлено [193]. Это подтвердило плеотропную способность сангвинарина воздействовать на широкий спектр классов белков и нацеливаться на множество критических клеточных процессов. В соответствии с результатами экспериментальных исследований молекулярным путем, наиболее подверженным влиянию сангвинарина (или пострадавшим от сангвинарина) является убиквитинирование белка [193].

В 2008 году было показано, что помимо прямого действия на клеточные нуклеиновые кислоты, сангвинарин оказывает цитотоксический эффект на множественные клеточные линии посредством значительной генерации активных форм кислорода (АФК) [139]. Благодаря окислительно-восстановительному циклу апоптоз, инициируемый сангвинарином, не зависит от белка р53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточ-

ный цикл; выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей) [99]. Однако сообщается о противоречивых результатах, касающихся роли АФК в цитотоксическом действии сангвинарина. Некоторые исследователи предполагают, что АФК играют критическую роль, в то время как другие показали, что сангвинарин ингибирует окислительные всплески посредством прямого действия на NADPH (никотинамид-адениндинуклеотидфосфат) оксидазу, а не на окислительно-восстановительную активность [196, 226].

При оценке противоопухолевых эффектов сангвинарина в клеточной линии аденокарци-

номы легкого человека SPCA1 было обнаружено, что этот алкалоид с помощью АФК индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума (ER) [81]. АФК вызывают разворачивание или неправильное сворачивание белков, которые накапливаются в просвете ER [134]. Это запускает молекулярный каскад, который называется развернутым белковым ответом (UPR) [136]. Непрерывный стресс ER способствует образованию АФК, создавая положительную цитотоксическую петлю обратной связи [135]. Поэтому UPR был идентифицирован как противораковая мишень [177].

Работами E. Debiton с соавт. (2003) было показано, что сангвинарин вызывает также бы-

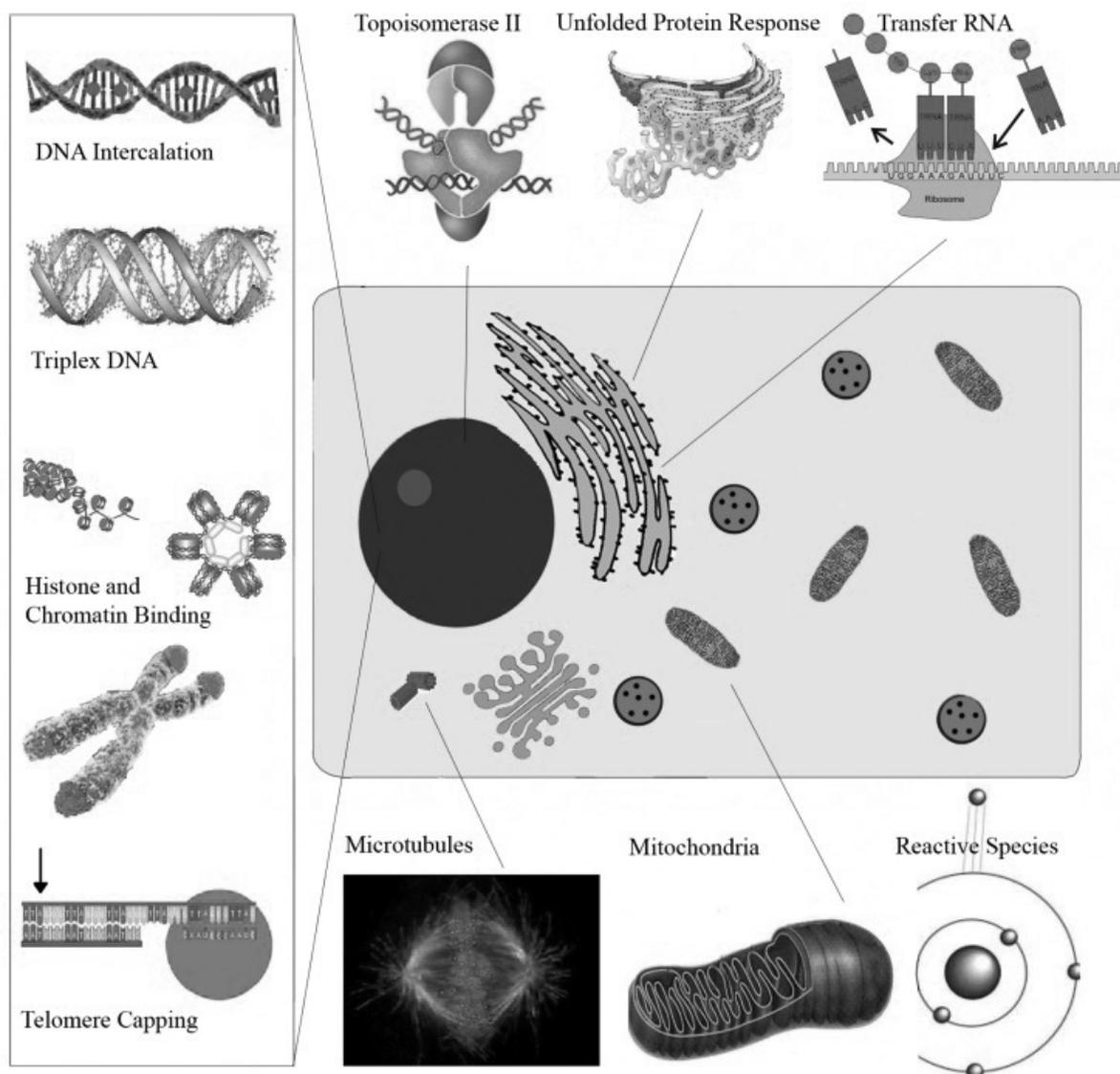


Рис. 3. Клеточные мишени сангвинарина (по [43]). Показано многообразие клеточных органелл и молекулярных процессов, нарушенных сангвинарином. Молекулы сангвинарина (фиолетовые точки) на диаграмме представлены на изображении интеркаляции ДНК.

строе и значимое снижение уровня глутатиона (GSH). Хотя глутатион является антиоксидантом, выявленное истощение было вызвано прямым химическим воздействием сангвинарина на GSH, при котором 50 % клеточного GSH деградировало в течение 1 мин после воздействия сангвинарина в концентрации 5 μM [48]. Такие значительные истощения GSH могут быть апоптогенными сами по себе [40, 82], причем это сокращение клеточных антиоксидантных резервов усиливает повреждение от вызванных сангвинарином АФК [43].

Еще одной мишенью, на которую направлено действие сангвинарина, является рост опухоли, обусловленный неоваскуляризацией [109, 110]. В наномолярных концентрациях алкалоид ингибирует индуцированную сосудистым эндотелиальным фактором роста А (VEGF-A) эндотелиальную миграцию, прорастание и выживание эндотелиальных клеток [51, 62].

Таким образом, сангвинарин нацелен на целый ряд клеточных структур и молекулярных процессов (рис. 3), однако на сегодняшний день вклад каждого механизма в цитотоксичность и противораковое действие этого алкалоида пока не совсем понятен [43].

Хелеритрин. Молекула хелеритрина является менее плоской, чем сангвинарин, и имеет более низкое сродство к ДНК, по сравнению с сангвинарином [14]. Тем не менее хелеритрин проявляет активность против целого ряда опухолей человека [137, 138], в том числе опухолей, устойчивых к радио- и химиотерапии [37], а также р53-дефицитных [33, 244].

Скрининговые программы поиска противораковых препаратов выделили именно хелеритрин в качестве ведущего кандидата на лечение онкологических заболеваний. Из 107243 экстрактов, полученных из растений, актиномицетов, грибов, морских беспозвоночных и морских бактерий, прошедших скрининг на предмет их способности разрушать Vcl-XL и ВНЗ, 12 экстрактов обладали значительной активностью. Хелеритрин являлся биологически активной молекулой, обуславливавшей специфическое действие в четырех изученных растительных экстрактах (с IC_{50} – 1,5 μM) [33]. Дальнейшее исследование, в ходе которого был проведен скрининг 6700 соединений для млекопитающих-мишеней ингибиторов рапамицина (mTOR), показало, что хелеритрин обладает наибольшим цитотоксическим действием в отношении клеток с гиперактивностью mTOR [143].

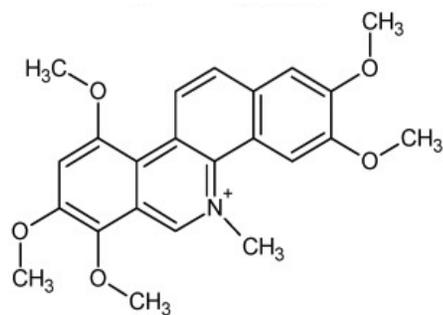


Рис. 4. Сангвильютин

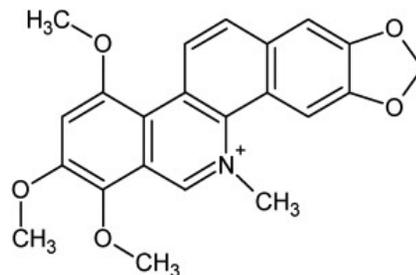


Рис. 5. Хелилютин

Минорные четвертичные бензофенантридиновые алкалоиды (QBA). Значительно меньше известно о биологической активности минорных QBA [1], которые обычно присутствуют в *S. canadensis* в более низких концентрациях, по сравнению с сангвинарином и хелеритрином [43]. Сангвильютин (рис. 4) обладает большей цитотоксичностью, чем основные QBA с более низкими 50 % ингибирующими концентрациями (IC_{50}) [83, 198].

При значениях IC_{50} в диапазоне от 0,04 до 1,58 мкг/мл второстепенные QBA активны в терапевтически значимых дозах (табл. 1).

По данным [43], минорные QBA действуют через молекулярные процессы, которые отличаются от механизмов действия основных (доминирующих) QBA. Хелилютин (рис. 5)

Таблица 1

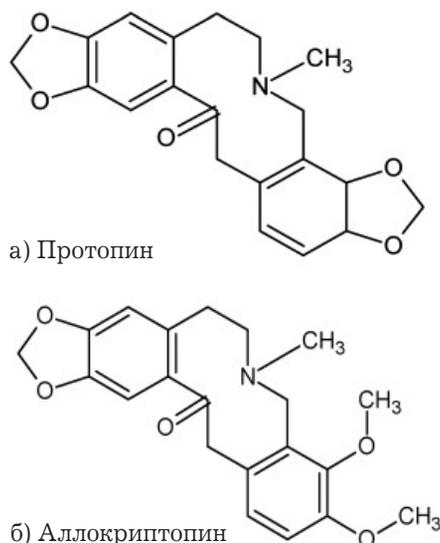
Сравнение цитотоксичности доминирующих и минорных четвертичных бензофенантридиновых алкалоидов (QBA) *S. canadensis* (IC_{50}) (по [43, 198, 200])

Алкалоиды (IC_{50} , мкг/мл)	HL-60	HeLa	KF-П	A431
Сангвильютин	0,04	0,46	–	–
Сангвирубин	0,12	0,68	0,22	0,7
Хелилютин	0,16	0,84	–	–
Хелирубин	0,10	0,37	0,20	0,28
Сангвинарин	0,34	0,70	0,50	0,70
Хелеритрин	0,17	0,48	0,58	1,44

действует как сильный индуктор апоптоза без генерации АФК [83], в то время как сангвилютин (рис. 4) вызывает гибель клеток меланомы через некроптоз [84]. Некроптоз представляет собой новую неапоптотическую каспазо-независимую запрограммированную гибель клеток, облегчаемую взаимодействующей с рецептором протеинкиназой 1 (RIP1) [220]. Сангвилютин активирует RIP1, что приводит к образованию Рипоптосом (RIP1, FADD и каспазы-8) и в последствии – к гибели клеток [84]. Раковые клетки часто устойчивы к терапии из-за изменения апоптозного механизма. По мнению [43], интерес к соединениям типа сангвилютина, которые действуют альтернативными путями, постоянно растет.

Протопиновые алкалоиды. В отличие от бензофенантридинов [1], протопиновые алкалоиды (рис. 6) оказывают минимальное антипролиферативное действие на целый ряд линий раковых клеток (Sun et al., 2014, цит. по: [43]). Протопин (рис. 6а) снимает окислительный стресс и апоптоз, частично благодаря антиоксидантным механизмам и антагонизму Ca^{2+} [238], поэтому он может противодействовать цитотоксическому действию других алкалоидов сангвинарии. В работе [91] было показано, что протопин ослабляет инвазию раковых клеток и метастатический потенциал клеток рака молочной железы MDA-MB-231 за счет снижения экспрессии молекул адгезии, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), ICAM-1 и интегрины.

Несмотря на сходную химическую структуру, алкалоиды, присутствующие в *S. canadensis* [1], имеют значительное количество уникальных молекулярных особенностей (табл. 2). Сангвинарин (рис. 1), например, является мощным ингибитором NF-κB, в то время как хелеритрин (рис. 2) не обладает активностью NF-κB [35]. Еще в 2008 году Р.Н. Bernardo с соавт. установили, что когда алкалоиды имеют общую молекулярную мишень, они могут связываться с различными участками молекулы, например, как в случае с белком, способствующим выживанию Bcl-XL [22]. Однако влияние одновременного воздействия на мишень различными алкалоидами подробно не изучалось. Вопрос о том, будут ли алкалоиды проявлять антагонистическое действие или, напротив, усиливать друг друга при разрушении мишеней, пока остается нерешенным, хотя, по мнению экспертов, он имеет прямое клиническое значение [43].



а) Протопин

б) Аллокриптопин

Рис. 6. Протопиновые алкалоиды

2.2. Противовоспалительное действие алкалоидов сангвинарии

В работах [43, 160] было показано, что хелеритрин оказывает противовоспалительное действие, ингибируя выработку COX-2 и PGE2 [160]. Ингибирующая активность хелеритрина в отношении COX-2 была сравнима с NS-398, специфическим ингибитором ЦОГ-2. Хелеритрин также оказывал влияние на ингибирование 5-липоксигеназы [221] и ослабление окислительного выброса [194, 225].

По данным [43, 232], полиморфноядерные лейкоциты (PMN) высвобождают цитокины и литические ферменты, которые вызывают воспаление, однако, когда PMN подвергаются апоптозу, они удаляются ретикулоэндотелиальной системой без выделения медиатора воспаления [232]. В работах [79, 90, 181] было показано, что апоптоз PMN является основным механизмом разрешения воспаления в кишечнике, легких, суставах и почках [43, 90, 181]. Хелеритрин индуцирует быстрый апоптоз в PMN человека через независимый механизм РКС (протеинкиназы С), которому предшествует быстрая активация каспазы-3. Доза 10 μM хелеритрина хлорида вызывает быстрый и значительный апоптоз PMN менее чем за 4 часа [209].

Молекулы межклеточной адгезии (ICAM) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM) облегчают миграцию нейтрофилов в ткани [8] и являются ключевыми компонентами процессов воспалительных заболеваний, таких как астма [154] и воспалительный артрит [212, 219, 241]. Тестирование 40 природных и синтетиче-

Противораковое действие алкалоидов *S. Canadensis* (по [43])

Молекулярная цель	Клеточный эффект/роль в механизме противоопухолевого действия	Библиографический источник
1	2	3
Сангвинарин		
Топоизомераза II	Предотвращает восстановление ДНК	[93]
Покрытие теломер	Вызывает быстрый апоптоз	[243]
Онкогены C-мус, KRAS, C-kit	Экспрессируется в различных опухолях	[103]
H-ДНК,	Гематологическая и колоректальная опухолевая экспрессия	[47]
Семейство Bcl-2	Индукция апоптоза	[5]
ERKs	Индукция апоптоза	[86]
NF-kB	Роль в пролиферации, миграции, апоптозе	[35]
DR-5	TRAIL-опосредованный апоптоз	[98]
Эндоплазматический ретикулум	Развернутый белковый ответ	[81]
VEGF-A	Ухудшает новообразование опухоли	[62]
Глутатион	Истощение усиливает окислительный стресс	[48]
Анти-микротрубочки	Ингибирует пролиферацию клеток	[127]
Хелеритрин		
Bcl-XL и Bcl-2	Индукция апоптоза	[33]
Покрытие теломер	Вызывает быстрый апоптоз	[71]
Сукцинат	Цитохром с релизом	[16]
NADH дегидрогеназа	Сборка апоптосом	[16]
Глутаминаза	Блокирует опухоль. Глютамин используют для выработки энергии	[215]
mTOR	Сверхэкспрессия в меланоме	[143]
Фосфолипаза D	Связан с ангиогенезом/метастазированием	[192]
MRCK	Ухудшает миграцию опухоли	[210]
Тубулин полимеризация	Ухудшает деление клеток	[236]
МАРК	Активация приводит к апоптозу	[246]
Минорные QVA		
RIP1	Формирование рипоптосомы	[84]
Неизвестен	Апоптоз АФК-независимый	[83]
Анти-микротрубочки	Нарушение митоза	[199]
Протопиновые алкалоиды		
Антиоксидантный эффект	Может противодействовать цитотоксическому действию других алкалоидов	[237]
EGFR/ICAM-1	Снижение экспрессии ухудшает метастазирование	[91]

ских алкалоидов, терпеноидов и фенолов показало, что сангвинарин и изоликвиригенин значительно снижают уровень VCAM-1. Из 10 исследованных соединений, которые подавляли ICAM-1, сангвинарин оказывал наибольшее влияние, снижая экспрессию на 50,6 % [211].

В эксперименте с протопиновыми алкалоидами [12, 43] воспаление индуцировали провоспалительными ферментами, такими как COX-2, NO и PGE2, а также воспалительными цитокинами TNF- α , интерлейкинами IL1 и IL6. Протопин оказывал противовоспалительное действие, являясь мощным ингибитором NO, снижал экспрессию COX-2 и ухудшал продукцию PGE2, IL-1B, IL-6 и TNF- α . Это проис-

ходило посредством ингибирования фосфорилирования ERK 1/2 и JNK и активации NF-kB в мышечных макрофагах [12]. Также было обнаружено, что протопин ингибирует индуцированный каррагинаном отек лапы крысы с активностью, в три раза превышающей активность ацетилсалициловой кислоты [175].

2.3. Антимикробное действие алкалоидов *S. canadensis*

В обзоре [43] обобщены данные о выраженном антимикробном действии как бензофенантридиновых [1], так и протопиновых алкалоидов *S. canadensis*. В частности, в работе [161] показано, что сангвинарин индуцирует

высвобождение автолитических ферментов, связанных с мембранной стенкой бактериальной мембраны, что приводит к активности в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) для двух контрольных штаммов: 1,56 мкг/мл и 3,12 мкг/мл [161]. Сангвинарин обладает также бактерицидной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных организмов, устойчивых к ванкомицину. Более того, совместное введение сангвинарина с ванкомицином делало организмы чувствительными к ванкомицину [85]. При тестировании 64 различных видов микроорганизмов в полости рта МИК сангвинарина варьировала от 1 до 16 мкг/мл для 98 % изолятов [55].

С учетом того, что *Helicobacter pylori* играет патогенную роль при гастрите и язвенной болезни с повышенным уровнем устойчивости к современной комбинированной антибиотикотерапии [77], особую актуальность приобретают результаты двух исследований [77, 131]. В частности, в работе [131] суммарный метанольный экстракт корневищ *S. canadensis* продемонстрировал МИК 50 против *H. pylori*, в концентрации 12,5 мкг/мл. В то же время отдельные алкалоиды были менее эффективными – со значениями МИК 50 в концентрациях 50 мкг/мл для сангвинарина и 100 мкг/мл для хелеритрина и протопина. Исследователи предполагают, что алкалоиды могут проявлять синергетический эффект [43, 131].

При изучении антимикобактериальной активности 43 видов растений, традиционно используемых для лечения туберкулеза, было выявлено выраженное антимикобактериальное действие экстрактов *S. canadensis*. При анализе активности отдельных компонентов было обнаружено, что хелеритрин является наиболее активным с IC_{50} 7,3 мкг/мл (19,02 μ M) против *Mycobacterium aurum*. Сангвинарин является вторым в списке наиболее активных веществ с IC_{50} 9,61 мкг/мл [43, 158].

2.4. Противопаразитарная активность алкалоидов сангвинарии

Шистосомоз является паразитарным заболеванием, передаваемым улиткой, которым страдают более 200 миллионов человек во всем мире. В США и некоторых других странах этот гельминтоз обычно лечат Празиквантелом (Praziquantel) [190], который практически не эффективен на ранних стадиях заболева-

ния [43], а устойчивость к шистосомам отмечается в ряде эндемичных районов, таких как Египет [100]. При тестировании 45 соединений сангвинарин был одним из двух соединений, где концентрация 10 мкM приводила к 100 %-ной гибели паразитов через 48 ч, что соответствовало критериям «попадания» соединения в число эффективных субстанций по версии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [245].

Описано также выраженное противопаразитарное действие (превышающее эффективность синтетических лекарственных препаратов) протопиновых алкалоидов (рис. 6) сангвинарии в отношении *Strongyloides stercoralis* – паразитарной инфекции, поражающей 100 миллионов человек в тропических зонах по всему миру [180, 182, 186].

Постоянно растет актуальность проблемы и паразитарных инвазий в аквакультуре для рыбы. Наиболее подвержены риску заражения пресноводные рыбы, которые обычно заражаются жаберными моногенами, особенно Дактилогирусами (*Dactylogyrus*) [106]. Установлено, что сангвинарин обладает наибольшей активностью по отношению к алкалоидам маклейи крупноплодной *Macleaya microcarpa* (*Maxim*) Fedde с EC_{50} 0,37 мг/л. Менее мощное действие было зарегистрировано для 6-метоксидигидрохелеритрина 3,63 мг/л, аллокриптопина 4,64 мг/л и протопина 8,13 мг/л [227].

Антигельминтные эффекты алкалоидов в отношении круглого червя *Toxocara canis* были исследованы в ветеринарии на собаках [43]. На сегодняшний день лишь немногие антигельминтные агенты эффективны против нематод, и зачастую они активны, только когда они непосредственно присутствуют в желудочно-кишечном тракте [43].

Пирантел (Pyrantel pamoate) обладает относительной подвижностью 50 % (RM_{50}) ингибирования кишечного *Toxocara canis* в концентрации 46 мкмоль/л. Выявленная противонематодическая активность наблюдалась в эксперименте для 6-метоксидигидросангуинарина – RM_{50} 18 мкмоль/л, хелеритрина – RM_{50} 28 мкмоль/л и сангвинарина – 58 мкмоль/л [179]. Тем не менее, авторы исследования [179] утверждают, что из-за цитотоксичности в отношении HL60 эти агенты (с IC_{50} для 6-метоксидигидросангуинарина – 0,3 мкмоль/л, хелеритрина – 0,2 мкмоль/л и сангвинарина – 0,5 мкмоль/л) являются менее подходящими на роль лечебных субстанций

по сравнению с другими соединениями, пусть даже менее эффективными, но не проявляющими цитотоксичности.

Однако, по мнению И. Сланиновой с соавт. (2014), клеточная линия HL60, выбранная в данном случае для определения клеточной токсичности алкалоидов, является более чувствительной к алкалоидному повреждению, чем не злокачественные клетки, и, возможно, это ведет к переоценке потенциального риска токсичности алкалоидов сангвинарии [196].

Аллокриптопин (рис. 6б) в эксперименте имел RM_{50} 349 мкмоль/л и IC_{50} 48 мкмоль/л. Установленный для него наиболее низкий коэффициент RM_{50}/IC_{50} позволил авторам исследования [179] рекомендовать это соединение в качестве наиболее перспективного природного агента для дальнейшей фармацевтической разработки [179].

2.5. Противовирусная, антиплазмодальная и противогрибковая активность алкалоидов сангвинарии

Скрининговое исследование 2000 препаратов и натуральных субстанций, описанное в работе [36], показало, что сангвинарин обладает противовирусной активностью, ингибирующей протеазу ВИЧ с IC_{50} 13 мМ [36]. Сангвинарин также обладает активностью против вируса простого герпеса, в то время как оба протопиновых алкалоида – протопин и алкриптопин – активны против вируса парагриппа-3 [163].

В эксперименте протопин проявляет весьма многообещающую антиплазмодальную активность против штаммов P.4 дикого типа и штаммов *P. falciparum* с множественной лекарственной устойчивостью (K1) со значением IC_{50} 1,5 мкг/мл [228]. Показано, что хелеритрин и сангвинарин особенно активны в отношении трипаносомы *T. brucei* – причины сонной болезни с EC_{50} 1,3 и 4,8 мМ, соответственно [173].

Противогрибковая активность протопина до сих пор не вполне ясна: в одном исследовании была показана минимальная активность [144], в то время как другое выявило сильное ингибирование *Candida albicans* при воздействии 4 мкг/мл [163].

2.6. Влияние алкалоидов сангвинарии на сердечнососудистую систему

Обзор влияния алкалоидов сангвинарии на деятельность сердца и сосудов представлен в работе [43]. Показано, что сангвинарин обладает сосудорасширяющим эффектом, ин-

гибируя α -1 и α -2 адренорецепторы с IC_{50} 33,6 и 6,4 мМ, соответственно [184]. В частности, при исследовании 19 панамских растений, используемых в качестве традиционных лекарственных средств для лечения гипертонии, экстракт *Bocconia frutescens* L., содержащий сангвинарин [28], ингибировал связывание ангиотензина II на 50 % [29]. Выявлено также, что сангвинарин блокирует ангиотензин II медленным, почти необратимым и неконкурентным образом [30]. Протопин также оказывает сосудорасширяющее действие, повышая уровень сАМР и сGMP [125].

В работе [185] показано, что несколько алкалоидов сангвинарии канадской взаимодействуют с ионными каналами сердца. Сангвинарин с IC_{50} 6,0–6,5 мМ ингибирует активность Na^+ - K^+ -АТФазы, подобно сердечным гликозидам наперстянки, в частности дигоксину. В предсердиях морских свинок это повышает внутриклеточный Na^+ , активируя обмен Na^+ / Ca^{2+} , что приводит к повышению внутриклеточных уровней Ca^{2+} . Доза 10 мМ оказывает положительный инотропный эффект [185].

Протопин действует как ингибитор различных катионных каналов у морских свинок, блокируя каналы Ca^{2+} , K^+ и Na^+ [205], а аллокриптопин блокирует K^+ каналы в желудочковых миоцитах кролика [124]. Установлено, что аллокриптопин даже более эффективен, чем хинидин в профилактике индуцированных аритмий у крыс [7].

Хелеритрин в культивируемых миоцитах сердца новорожденных крыс индуцирует апоптотическую гибель в концентрации 6–30 мМ из-за образования АФК [240].

2.7. Другие виды действия алкалоидов сангвинарии канадской

В исследованиях [6, 169, 226] было продемонстрировано антиоксидантное и защитное действие сангвинарина в отношении повреждений, вызванных ультрафиолетом (UV) В. Это позволяет предположить, что он может играть роль в профилактике рака кожи [6].

Защитный эффект против повреждения, вызванного UVB, был показан на самках безволосых мышей SKH-1. Местное применение 5 мкмоль сангвинарина в качестве предварительной обработки (за 30 минут до воздействия UV) либо после обработки (через 5 минут после воздействия UV) значительно уменьшало вызванный ультрафиолетом отек кожи, гиперплазию и инфильтрацию лейкоцитов [6]. Было

показано, что сангвинарин вызывал апоптоз в поврежденных UVB кератиноцитах NaCaT [169]. Выявлено, что сангвинарин обладает также антиоксидантным эффектом, реализуемым через торможение окислительных взрывов в клетках воспаления. При этом алкалоид действовал не в качестве поглотителя свободных радикалов, а через путь разрушения НАДФН-оксидазы [226].

В обзоре [43] представлены данные о наличии у алкалоидов *S. canadensis*, нейротрансмиттерного, местного анестезирующего, желудочно-кишечного, коагулирующего видов действия.

В частности, исследования *in vitro* и *in vivo* позволили квалифицировать протопин (рис. 6а) и аллокриптопин (рис. 6б) как сильные ингибиторы ацетилхолинэстеразы [111, 112]. В то время как галантамин обладает 49 % ингибирующим действием на ацетилхолинэстеразу, аллокриптопин и протопин вызывают значительно большее ингибирование - на 89,31 % и 80,53 %, соответственно [189].

Хелеритрин был исследован в качестве эффективного агента для снижения резистентности к инсулину. В эксперименте на мышцах он сильнее блокировал фосфорилирование гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), по сравнению с препаратами тиазолидиндиона (TZD). Предполагается, что транскрипционный профиль хелеритрина снижает побочные эффекты по сравнению с используемыми сегодня препаратами TZD [247].

Протопин показал хороший потенциал в качестве нейропротекторного средства при инсульте и в качестве антидепрессанта. Выявлено, что протопин снижает уровень глутамата в мозге на 23 % за счет увеличения глутаматдегидрогеназы (GDH) в 1,6 раза [121]. Эكсайтотоксичность (патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов) глутамата и перегрузка кальцием участвуют в патофизиологии инсульта. По мнению авторов исследования, протопин повышает активность супероксиддисмутазы в сыворотке, что свидетельствует о его нейропротекторном эффекте, частично связанном с антиоксидантными свойствами этого алкалоида. Протопин также был предложен для лечения расстройств настроения, так как он, по-видимому, ингибирует транспортер серотонина (SERT) и транспортер норадреналина (NERT) [239]. Сангвинарин

блокирует никотиновые и 5-HT $_2$ рецепторы с IC_{50} 11,8 и 91,7 μM , соответственно [184].

Однопроцентный раствор алкалоидов, выделенных из *Macleaya cordata* (Wild.), основным компонентом которого является аллокриптопин (рис. 6б), обладает местным анестезирующим действием [60], более сильным, чем прокаин в аналогичной концентрации [76]. Аллокриптопин, по-видимому, индуцирует расслабляющий эффект на подвздошную кишку морской свинки посредством ингибирования фосфодиэстеразы, но оказывает сократительное действие посредством его взаимодействия с α -адренорецепторами на мочевом пузыре [2].

Протопин является слабым антихолинергическим алкалоидом, который в 660 раз менее эффективен, чем атропин, но все же обладает антиспазматическим (спазмолитическим) и релаксантным действием на гладкие мышцы [218]. Сангвинарин блокирует мускариновые рецепторы с IC_{50} 2,4 μM [184].

Протопин также, по-видимому, действует на тромбоциты, имеющие более низкое значение IC_{50} против различных агонистов тромбоцитов, таких как арахидоновая кислота и фактор активации тромбоцитов, чем те, которые наблюдаются для аспирина [175]. В то время как протопин селективно ингибирует синтез тромбосана A $_2$, сангвинарин ингибирует выработку тромбосана B $_2$ [102].

3. Применение *Sanguinaria canadensis* L. в современной мировой медико-фармацевтической практике

По данным врачебного справочника PDR for Herbal Medicines (2007), алкалоид сангвинарин обладает противомикробным и противовоспалительным действием [166]. Эффективность сангвинарина из корневищ сангвинарии при использовании в качестве средства против зубного налета и гингивита считается достоверно доказанной [166]. Средства с сангвинарином широко применялись в США в качестве компонента зубных паст и ополаскивателей для полости рта [24, 50, 87, 166], однако [43] со ссылкой на [222] сообщается, что эти средства вызывали лейкоплакию и поэтому были сняты с продажи. Подробно обзор медицинского использования продукции из сангвинарии канадской в стоматологии представлен в работе [1].

Алкалоиды *S. canadensis* являются аллохимическими веществами (изменяющими первоначальный химический состав в связи с приносом или выносом вещества) фитоалек-

синовой природы (синтезируются растениями в ответ на проникновения патогенных микроорганизмов), способными нарушать многогранные клеточные процессы [43]. На сегодняшний день имеются трудности с использованием алкалоидов кровавого корня в качестве официальных (фармакопейных) лекарственных препаратов из-за проблем, связанных с их потенциальной токсичностью. Однако их этнофармакологическая история предполагает возможность разработки препаратов с терапевтически эффективными дозами и с адекватными уровнями токсичности, приемлемыми для пациентов [43].

По данным уже упомянутого американского врачебного справочника [166], монокомпонентные препараты из сангвинарии канадской ранее применялись в качестве отхаркивающих средств [166], а в настоящее время корневища сангвинарии входят в состав целого ряда многокомпонентных препаратов от кашля [178, 54].

Экстракт сангвинарии использовался также местно в составе «черной мази» в монотерапии рака кожи [43]. Однако, по некоторым данным, применение мази сопровождалось терапевтическими неудачами [120] и было ограничено ее токсичностью [57].

По другим данным, применение этой мази можно считать актуальным до сих пор [43]. В частности, интернет-продавцами до сих пор реализуется «черная мазь» на основе *S. canadensis* для местной терапии рака [43, 101]. Однако на сегодняшний день существуют серьезные сомнения в части эффективности «черной мази» в связи с отсутствием ее стандартизации. В частности, в результате использования этой мази [140] появилось сообщение о случаях обширного разрушения тканей и рецидивов заболевания, приводящих к летальному исходу [162]. Из двух гистологически подтвержденных случаев меланомы, пролеченных «черной мазью», у обоих пациентов развилась метастатическая болезнь [39].

Возможно, это обусловлено фальсификацией мази и тем, что недобросовестные продавцы не сообщают о составе «черной мази», используя лишь ее популярное название. В частности, на сегодняшний день известно только одно исследование химического состава единственного образца, причем это была лишь оценка качественного состава без определения концентрации ингредиентов [164].

По данным [43], на практике составы мази варьируют. Например, в лаборатории Alpha

Omega Laboratories применяются 2 метода лечения – «Кансема» (Cansema) и/или «Амазонка» (Amazon). Используемые при этом мази содержат хлорид цинка, а также экстракты корневищ сангвинарии (*S. canadensis*), листьев чапарала (*Larrea mexicana*), гравиолы (*Annona muricata*), олеандра (*Nerium oleander*) и глицерин [31]. А пероральный противоопухолевый тоник компании Cansema (Amazon) Tonic III вообще не включает корневища сангвинарии в качестве ингредиента [43].

Несмотря на заявления поставщиков о более чем 98 % успешного излечения рака кожи, на сегодняшний день отсутствуют зарегистрированные клинические данные об успешных испытаниях «черной мази» с минимальными побочными реакциями [31]. Тем не менее, некоторые поставщики с уверенностью предлагают использовать «черную мазь» для лечения меланомы [31, 56].

Если вспомнить клинические испытания «черной мази» в Больнице Миддлсекс в Лондоне (раздел 1), то следует отметить, что предоставление на суд общественности непроверенных результатов испытаний противораковых препаратов на основе кровавого корня не было единичным событием в истории изучения этого растения [43].

В начале XX века Гарри Хокси (Hoxsey) [105] также продвигал в медицинском сообществе препараты, содержащие *S. canadensis*, в качестве средств для терапии рака. Хокси использовал два метода местной (наружной) терапии: 1) желтый порошок, содержащий сульфид мышьяка, серу, тальк, желтый осадок; 2) красная паста, содержащая кровавый корень, трисульфид сурьмы и хлорид цинка [96]. Кроме того, для лечения злокачественных новообразований внутренних органов использовались тоники, которые не содержали *S. Canadensis* [105]. Хокси не проводил никаких клинических испытаний, лишь одно наблюдательное исследование, проведенное в 1983 году, содержало наблюдение за 39 больными раком в течение 5 лет. Однако к пятому году от начала исследований было потеряно для наблюдения 58,9 % пациентов [11].

Прогрессивное когортное пилотное исследование 149 пациентов, получавших лечение от рака по методу Хокси в биомедицинской клинике Тихуана, было проведено в 1992 году. По результатам анализа с позиции доказательной медицины, только 43,6 % записей содержали сообщения, охватывающие

лишь 57 % пациентов, о больных с патологией с 5-летним жизненным статусом. Через 5 лет от начала исследования всего 11,4 % пациентов были живы, в то время как 45,6 % умерли. Результаты исследования для 42,9 % пациентов остались неизвестными [172]. Такие клинические исследования, по мнению экспертов, подчеркивают отсутствие надлежащей «научной строгости» клиницистов, предлагающих препараты для лечения онкологических заболеваний. Настораживает также неизвестный статус значительного числа пациентов, что не позволяет объективно оценить эффективность лечения [43].

В соответствии с обзором [43], на сегодняшний день все монопрепараты из корневищ сангвинарии канадской в большинстве стран считаются устаревшими и/или имеющими спорную токсичность. Экстракты сангвинарии используются в настоящее время только в составе многокомпонентных фармацевтических препаратов (в качестве одного из ингредиентов), либо в ветеринарии [1, 43, 115, 166].

По другим данным, корневища сангвинарии продолжают активно изучаться и применяются в качестве средств для лечения рака кожи и бородавок [24]. В частности, в упомянутом уже исследовании [50], опубликованном Медицинской школой Университета Миннесоты, было показано, что сангвинарин в установленной дозировке эффективен при определенных видах рака кожи, даже когда официально применяемые фармацевтические препараты не являются эффективными. По данным [50], «сангвинарин представляет особый интерес с химиотерапевтической точки зрения, поскольку он подавляет рост клеток плоскоклеточной карциномы более эффективно, чем рост нормальных кератиноцитов (основной клеточный тип эпидермиса), и ингибирует рост ряда клеточных линий с множественной лекарственной устойчивостью».

Еще в 1932 году Фредерик Э. Мохс (Mohs), исследуя реакцию раковых и нормальных тканей на различные раздражители, заметил, что 20 % раствор хлорида цинка ($ZnCl_2$) химически «убивал» ткани, сохраняя при этом их гистологическую структуру [153]. Мохс полагал, что рецидив рака кожи происходил в результате наличия на хирургическом крае опухолевых клеток, которые не обнаруживались стандартными гистологическими процедурами, контролирующими только 1 % иссеченного очага [113]. Поэтому он разработал фиксирующую

пасту на основе $ZnCl_2$, которая гистологически сохраняла бы ткани человека и позволяла контролировать опухолевый процесс. Он также обнаружил, что экстракт из корневищ *S. Canadensis* и стибнит (stibnite) стабилизировали пасту [217], позволяя ей функционировать как резервуар, который медленно выделяет хлорид цинка в окружающие ткани [150].

Показатель 5-летнего клинического применения пасты Мохса с использованием метода фиксированных тканей для базальноклеточной карциномы (ОЦК) в 7257 случаях составил 99,3 %, а для плоскоклеточной карциномы (SCC) в 2551 случае – 94,4 %. Этот впечатляющий результат был достигнут даже у тех 20 % пациентов, у которых были зафиксированы рецидивирующие опухоли после предыдущей операции или лучевой терапии [152].

Однако объективизация этих данных показала, что высокие показатели, достигаемые с помощью техники Мохса, связаны лишь с полным гистологическим контролем краев иссечения, а не с противораковым действием *S. canadensis*. Вывод был подтвержден последующим исследованием, показавшим эквивалентную эффективность, при котором операция с контролируемым краем проводилась без фиксирующей пасты [151].

К сожалению, рациональный дизайн клинических исследований лекарственных средств на сегодняшний день, как правило, сфокусирован на одном соединении и одной мишени, чтобы минимизировать нежелательные побочные эффекты, которые могут возникнуть в результате связывания со вторичными мишенями [95]. Однако эти селективные подходы доказательной медицины должны быть и были поставлены под сомнение эффективностью применения опыта традиционной медицины в клинической практике [43, 94]. По самым современным представлениям, экстракционные галеновые препараты (экстракты, настойки, порошки из лекарственного растительного сырья и др.) не только могут снизить риск токсичности отдельных БАВ, но также могут и лечить само заболевание, причем не менее эффективно, по сравнению с индивидуально выделенными соединениями [43].

Спорная цитотоксичность вызывает беспокойство в связи с использованием разнообразных продуктов под видом «черных мазей». Одно исследование *in vitro* показало, что у сангвинарина имеется терапевтическое окно, зависящее от концентрации. В концентрации

2 мкМ сангвинарин демонстрирует преимущественную цитотоксичность по отношению к клеточной линии плоскоклеточного рака A431, по сравнению с нормальными кератиноцитами. Однако эта избирательная цитотоксичность к опухолевым клеткам теряется уже при концентрации 5 мкМ [4].

Другие исследования не подтвердили результаты этого эксперимента. В частности, в работе [48] описана установленная экспериментально эквивалентная цитотоксичность сангвинарина между опухолевыми и нормальными клеточными линиями. А в исследовании [198] этот алкалоид фактически оказывал даже большее цитотоксическое действие на фибробласты кожи, чем на ту же клеточную линию A431, которая использовалась в работе [4].

По мнению клиницистов, даже если для сангвинарина существует терапевтическое окно, то сомнительно, что природные алкалоиды, суммарно выделенные непосредственно из корневищ *S. canadensis* (с учетом их переменного алкалоидного состава [1]), могут быть строго нацелены на фармакологически узкую мишень. Поэтому в любом случае всегда требуется стандартизация (анализ качественного и количественного состава мази), чтобы

достоверно оценить воздействие алкалоидов на каждого пациента. Именно отсутствием стандартизации, по-видимому, можно объяснить случаи персистенции рака кожи из-за субтерапевтических уровней алкалоидов и обширного некроза тканей вследствие токсических концентраций алкалоидов [43].

Обобщенные представления о возможности применения сангвинарии в современной медико-фармацевтической практике были представлены Д. Дюком (Duke J.A.) во втором издании Справочника по лекарственным растениям [54] (табл. 3, 4).

Из данных табл. 3 видно, что Duke J.A. зафиксировал 39 видов действия (клинических эффектов), описанных для корневищ сангвинарии, а в табл. 4 представлено 119 показаний к применению препаратов из этого сырья со ссылками на первоисточники.

Обобщенные сведения (по [54]) о дозировании корневищ сангвинарии и лечебных средств из них представлены в табл. 5.

Таким образом, опыт традиционного использования и оценка результатов современных экспериментальных исследований сангвинарии позволяют сделать заключение о необходимости дальнейшего изучения этого растения, как в качестве источника отдель-

Таблица 3

Биологическая активность и виды фармакотерапевтического действия сангвинарии канадской (в алфавитном порядке) (по [54])

№ п/п	Вид действия, клинический эффект	Доказательная база (по [54])	Примечание	
1	Абортивный	f (в больших дозах)	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины	
		СЕВ		[170]
		ДЕМ		[149]
2	Афродизиагический (афродизиак)	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины	
		СРС		[53]
3	Анальгетический	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины	
		АРА		Данные American Pharmaceutical Association – Американской Фармацевтической Ассоциации [167]
		ДЕМ		[149]
4	Анестетический	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют	
		СРС		[53]
5	Антибактериальный	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют	
		АРА		Данные American Pharmaceutical Association – Американской Фармацевтической Ассоциации [167]
6	Антисептический	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют	
		АРА		Данные American Pharmaceutical Association – Американской Фармацевтической Ассоциации [167]
		CAN		[156]
		PH2		Эффективность подтверждена Комиссией Е (КОМ) [80]
		PHR		Эффективность подтверждена Комиссией Е (КОМ) [68]

Таблица 3 (продолжение)

№ п/п	Вид действия, клинический эффект	Доказательная база (по [54])	Примечание
7	Антихолинэстеразный	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
		ННЗ	[89]
8	Вызывающий чихание	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
9	Жаропонижающий	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
10	Желчегонный	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
		FEL	[66, 67]
11	Красящий	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
12	Ликвидирующий застой	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		APA	Данные American Pharmaceutical Association – Американской Фармацевтической Ассоциации [167]
13	Мочегонный	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		СЕВ	[170]
14	Наркотический	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
		CRC	[53]
15	Очищающий	PHR	Эффективность подтверждена Комиссией Е (КОМ) [68]
		f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
16	Отхаркивающий	DEM	[149]
		f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
17	Паралитический	APA	Данные American Pharmaceutical Association – Американской Фармацевтической Ассоциации [167]
		CAN	[156]
18	Потогонный	ННЗ	[89]
		PHR	Эффективность подтверждена Комиссией Е (КОМ) [68]
19	Повышающий активность сердца	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
		PHR	Эффективность подтверждена Комиссией Е (КОМ) [68]
20	Положительный инотропный	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
21	Препятствующий образованию зубного налета	СЕВ	[170]
		f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
22	Противовоспалительный	DEM	[149]
		CAN	[156]
23	Противоопухолевый	ННЗ	[89]
		1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
24	Противоотечный	PDR	Данные врачебного справочника PDR for Herbal Medicines (Ed. 45, 1991) [165]
		PHR	Эффективность подтверждена Комиссией Е (КОМ) [68]
25	Противопаразитарный, в том числе глистогонный	PH2	Эффективность подтверждена Комиссией Е (КОМ) [80]
		1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют

Таблица 3 (продолжение)

№ п/п	Вид действия, клинический эффект	Доказательная база (по [54])	Примечание
26	Противорвотный		В то же время рвотный, в зависимости от дозы [54]
		f DEM	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины [149]
27	Рвотный		В то же время противорвотный [54]
		APA	Данные American Pharmaceutical Association – Американской Фармацевтической Ассоциации [167]
		CAN	[156]
		PH2	Эффективность подтверждена Комиссией E (КОМ) [80]
		PHR	Эффективность подтверждена Комиссией E (КОМ) [68]
28	Седативный	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
29	Седирующий на артерии	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
30	Секретолитический	FEL	[66, 67]
		1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
31	Слабительный	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
		CAN	[156]
32	Спазмолитический		В то же время спазмогенный [54]
		CAN	[156]
33	Спазмогенный	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
		PHR	Эффективность подтверждена Комиссией E (КОМ) [68]
34	Сtimулирующий	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
35	Сtimулирующий менструацию	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
36	Тонизирующий	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		DEM	[149]
37	Укрепляющий	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
38	Урежающий ритм сердечных сокращений	f	Отсутствует научное подтверждение, имеются только данные народной/традиционной медицины
		CRC	[53]
39	ЦОГ-2-ингибирующий	1	Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность – либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо <i>in vitro</i> ; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют
		FNF	Фитохимическая база данных Duke J. A., (USDA: www.ars-grin.gov/duke) (USDA: www.ars-grin.gov/duke) [64]
		COX	[157]

Примечание к табл. 3–5:

АНР – данные American Herbal Products Association – Американской ассоциации растительных продуктов (АНР) [141]. АРА – данные American Pharmaceutical Association – Американской Фармацевтической Ассоциации [167]. CAN – данные издания [156]. СЕВ – данные издания [170]. СОХ – данные издания [157]. CRC – данные издания [53]. DEM – данные издания [149]. ДЕР – данные издания [229]. FEL – данные издания [66, 67]. FNF – фитохимическая база данных Duke J. A. (USDA: www.ars-grin.gov/duke) [64]. HDR – данные Herbal Desk Reference Duke J. A. – «Настольного справочника лекарственных растений» по программе медицинской ботаники Дж. Дюка – авторская онлайн версия. ННВ – данные издания [126]. ННЗ – данные издания [23]. JLH – данные издания [89]. MAD – данные издания [138]. PDR – данные врачебного справочника PDR for Herbal Medicines Ed. 45, 1991 [165]. PHR – растения, эффективность которых подтверждена Комиссией E (КОМ) и включенные в 1-е издание справочника PDR for Herbal Medicines [68]. PH2 – растения, эффективность которых подтверждена Комиссией E (КОМ) и включенные во 2-е издание справочника PDR for Herbal Medicines [80]. PIP – возможно применение в педиатрии (по материалам монографии Hans Schilcher's «Phytotherapy in Paediatrics») [183]. PNC – данные издания [234]. USDA – база данных номенклатуры в USDA (www.ars-grin.gov). WAM (MOM) – возможно применение в педиатрии (по материалам монографии доктора Linda White (MD) и Sunny Mavor «Kids, Herbs, Health») [231]. 1 – Оценка эффективности: химическое вещество в растении или в экстракте растения показало активность: либо ее наличие было доказано экспериментально (на животных), либо *in vitro*; но доказательства клинической эффективности пока отсутствуют [54]. 2 – Оценка эффективности: водный экстракт, отвар или чай из растения, возможно также – этанольное извлечение показали активность, которая была также подтверждена доказанной эффективностью в клинических испытаниях. В большинстве случаев эффективность доказана и одобрена комиссиями Commission E (КОМ) and Tramil Commission (TRA) [54]. f – Оценка эффективности: имеются данные об активности, полученные из народной или традиционной медицины; но адекватные научные исследования пока не проведены [54].

Таблица 4

Показания к применению сангвинирии канадской (по [54])

№ п/п	Показания к применению в алфавитном порядке	Доказательная база (по [54]), см. примечание к табл. 3
1	Аденопатия	1; CRC; FNF
2	Алкоголизм	f; CRC
3	Ангина	f; CRC
4	Анемия (а также хлороз – особая форма анемии)	f; CRC; FEL (f; FEL)
5	Афония	f; CRC
6	Артроз	1; APA; COX; CRC
7	Астма	f; CAN; CRC; FEL; HH3
8	Бактериальные инфекции	1; APA
9	Бессонница	f; CRC
10	Блефароз	F; CRC
11	Болезни желчного пузыря и проблемы с желчеотделением	f; DEM
12	Болезнь Альцгеймера	1 COX; FNF; HH3
13	Боль	1; CRC; DEM; APA
14	Боль в горле	1; APA; CRC; FEL
15	Боль в груди	f; CRC
16	Боль в желудке	f; DE
17	Боль в ушах	f; CRC
18	Брожение в желудке и кишечнике, поражение дрожжевыми грибами	1; HH3
19	Бронхит	1; CAN; CRC; HH3
20	Брюшной тиф	f; CRC
21	Вагинит	1; CRC; FNF
22	Венерические болезни	f; CRC
23	Воспаление	1; APA; FEL; HH3
24	Воспаление слизистых оболочек, в оригинале – мукозит	f; FEL
25	Галитоз, запах изо рта	1; APA
26	Гастрит	f; CRC; FEL
27	Геморрой	f; CRC; DEM
28	Гепатоз	f; CRC; DEM
29	Гингивит	1; APA; PH2
30	Глистные инвазии	f; CRC; DEM
31	Глоссит	f; CRC
32	Глухота	f; CRC
33	Головная боль	f; CEB; CRC; FEL
34	Гонорея	f; DEM
35	Грибок и грибковые заболевания	f; CEB; FEL
36	Грипп	F; CRC
37	Дебильность	f; DEM; FEL
38	Дерматозы	f; FEL
39	Диарея	f; DEM
40	Дизентерия	1; CRC; FEL; FNF
41	Дисменорея	F; CRC; DEM; HH3
42	Диспепсия	f; CRC; DEM; FEL
43	Дифтерия	f; CRC
44	Дуоденит	f; FEL
45	Задержка воды в организме, отеки	f; CEB; CRC
46	Запор	f; CRC; DEM
47	Зубная боль	1; CRC
48	Зубной налет и зубной камень	1; CRC
49	Импотенция	f; FEL
50	Инфекционные болезни, в оригинале – инфекции	f; HH3
51	Истерия	f; FEL
52	Кандидоз (разновидность микоза)	f; HH3
53	Кардиопатия	f; DEM
54	Катар, воспаление	f; CRC; DEM; FEL
55	Кашель	f; APA; CRC; DEM
56	Кератоз	f; CRC
57	Коклюш	f; CEB; CRC; FEL
58	Конгестия (прилив крови, скопления излишних объемов крови, застой крови, полнокровие)	f; APA
59	Кровотечение	f; DEM
60	Кровохарканье. В оригинале – гемоптизис – откашливание мокроты с кровью из гортани, бронхов или легких	f; CRC; DEM
61	Круп, обструктивный ларингит	1; CAN; CRC; DEM; FEL
62	Ларингит	f; CRC; FEL; HH3
63	Лихорадка	f; APA; CEB; CRC
64	Меланома	1; HOX
65	Метеоризм	f; DEM
66	Мигрень	f; CRC
67	Микоз	1; APA; FEL
68	Насморк	f; CEB; DEM
69	Невралгия	f; CRC
70	Нервозность	f; CRC
71	Обмороки	f; DEM

Таблица 4 (продолжение)

№ п/п	Показания к применению в алфавитном порядке	Доказательная база (по [54]), см. примечание к табл. 3
72	Ожог	f; CRC; DEM
73	Опухоли	1; HH3
74	Опухоли злокачественные	1; APA; COX; CRC FNF
75	Опухание, распухание	1; HH3
76	Отеки	f; CEB; CRC
77	Офтальмия (термин, применяемый для обозначения ряда заболеваний глаз, различных по происхождению и клиническому течению. Термин используют также характеризуя реакцию глаза на интенсивные источники света)	f; CRC
78	Панариций	f; CRC
79	Пародонтоз	1; CRC
80	Периодонтит	1; FNF; JAD
81	Пневмония	f; CRC; FEL
82	Подагра	f; CRC
83	Полипы	1; CAN; CEB; DEM; HOX
84	Припадки	f; DEM
85	Приливы	f; CRC
86	Простуда	f; APA; CRC; DEM
87	Пульмоноз	f; CEB; DEM
88	Рак	1; APA; COX; HOX; CRC FNF
89	Рак молочной железы	1; CRC; JLH
90	Рак уха	1; CRC; JLH
91	Рак носа	1; CRC; JLH
92	Рак кожи	1; COX; CRC; JLH
93	Рак матки	1; CRC; JLH
94	Раны и раневые инфекции	F; DEM
95	Рвота	F; DEM
96	Ревматизм	f; APA; CRC DEM
97	Респироз (заболевания легких любой этиологии)	f; CRC
98	Ринопатия (в оригинале – риноз)	f; CRC; HH3
99	Сифилис	f; CRC; DEM; FEL
100	Сальмонеллез	1; HH3
101	Скарлатина	f; CRC; FEL
102	Скрофула – микобактериальный цервикальный лимфаденит	f; FEL
103	Состояние после родов	f; CRC
104	Сперматорея	F; FEL
105	Стафилококк	1; HH3
106	Стрептококк	1; HH3
107	Стригущий лишай	f; FEL
108	Судороги	f; CAN; DEM
109	Тошнота	F; DEM
110	Трахеит	f; FEL
111	Туберкулез	f; FEL; CEB; CRC; DEM
112	Уретрит хронический	f; CRC
113	Фарингит	1; CAN; CRC; FNF; HH3
114	Фригидность	f; CRC
115	Шум в ушах	f; CRC
116	Экзема	f; CRC; FEL
117	Энтерит	f; DEM
118	Эшерихиоз, в оригинале – кишечная палочка	1; HH3
119	Язвы	f; DEM

ных алкалоидных соединений, так и виде комплексного экстракта из корневищ [43].

4. Оценка безопасности сангвинарии канадской: потенциальная токсичность, противопоказания к применению, побочные виды действия

По данным экспертов, большинство пациентов считают, что природные средства и методы лечения растений значительно более безопасны по сравнению с синтетическими фармацевтическими препаратами [43, 70]. Примерно 45 % населения в западных странах использовали комплементарную и альтернативную медицину (САМ) как минимум в течение 12-месячного периода [88].

В связи с этим во многих странах мира существуют серьезные опасения по поводу отсутствия государственного регулирующего контроля над сектором натуральной медицины в части надзора за качеством растительных средств и безопасностью пациентов [21]. Природные средства в этих странах могут продаваться без предварительного доказательства их безопасности и эффективности, а государственные органы, ответственные за надзор в этой сфере, должны доказать токсичность того или иного агента и/или опасность его применения, прежде чем его можно будет удалить с рынка [25]. В частности, в работе [41] приводится обзор безопасности безрецептурных

Таблица 5

Дозирование лекарственных препаратов и традиционных лечебных средств из сангвинарии (по [54]).

№ п/п	Часть растения или лекарственная форма (ЛФ)	Дозировка	Кол-во приемов в сутки	Применение	Источник (см. примечания к табл. 3)
1	Корневища, в разных ЛФ	0,06–0,50 г	3	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	CAN
2	То же	2,0 г	3	В качестве рвотного	CAN
3	То же	от 1 г		Может быть мощная рвота	АНР
4	Корневища высушенные, в порошке	0,5 г	Не указано	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	PNC
5	Экстракт корневищ жидкий 1:1 в 60 % этаноле	0,06–0,3 мл	3	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	CAN
6	То же	2,0 мл	3	В качестве рвотного	CAN
7	Экстракт корневищ жидкий	0,5–1,5 мл	Не указано	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	PNC
8	Настойка 1:5 в 60 % этаноле	0,3–2,0 мл	3	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	CAN
9	Настойка корневищ (без указания концентрации этанола и соотношения «сырье:экстрагент»)	2,0–8,0 мл	Не указано	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	PNC
10	То же	8 мл	3	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	CAN
11	Экстракт корневищ сухой	0,3–0,5 г	Не указано	По терапевтическим показаниям (табл. 4)	PNC
12	Препараты (без указания конкретных ЛФ)	от 0,03 г	Не указано	Вследствие индивидуальной чувствительности	PHR

средств традиционной китайской медицины, показавший, что из 26 изученных продуктов 92 % имели загрязнения тяжелыми металлами или фармацевтическими агентами.

4.1. Официальные данные по безопасности *Sanguinaria canadensis*

Несмотря на то, что корневища сангвинарии входят в состав целого ряда многокомпонентных препаратов от кашля, из-за наличия в них достаточно токсичного алкалоида сангвинарина Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) охарактеризовало *Sanguinaria canadensis* как небезопасное растение [54, 178]. Тем не менее, эти данные нельзя считать полностью обоснованными, поскольку, по данным PDR for Herbal Medicines (2007), при надлежащем применении назначенных терапевтических доз *Sanguinaria canadensis* опасность для здоровья или побочные эффекты от применения препаратов из этого растения отсутствуют [166].

4.2. Потенциальная токсичность

По данным PDR for Herbal Medicines (2007), чистые алкалоиды первоначально действуют подобно наркотику, вызывая сильные спаз-

мы, сопровождающиеся локальным параличом чувствительных нервных окончаний [166], в то же время было показано, что это утверждение справедливо для надземных органов сангвинарии, но не для корневищ [1].

В соответствии с классическими компиляционными монографиями и справочниками Duke J.A. [54], растение по своей токсичности относится ко 2 (B) классу: в больших дозах (табл. 5) может вызвать тошноту и рвоту.

В соответствии с данными о растениях, эффективность и безопасность которых подтверждена Комиссией E (КОМ), и включенных во 2-е издание справочника PDR for Herbal Medicines («Опасные и/или побочные эффекты для надлежащих терапевтических дозировок») [80], передозировка корневищ сангвинарии в любых лекарственных формах может вызвать колики, диарею, энтероз, рвоту и даже коллапс [54].

Исследования, проведенные на медицинском факультете Института медицинской химии и биохимии Palacký University (Чешская республика), позволили установить, что среднесуточная пероральная доза алкалоидов сангвинарии до 5 мг на 1 кг массы тела животного оказалась безопасной [115]. Исследования проводились в связи с наличием непод-

твержденной информации о генотоксичности и гепатотоксичности алкалоидов сангвинарии, в частности сангвинарина и хелеритрина. В эксперименте смесь этих алкалоидов в соотношении 3:1 добавляли в корм свиней в течение 90 дней. Затем проводили их количественное определение в тканях. Наибольшая кумуляция алкалоидов (и их концентрация) была выявлена в десне (0,55 мкг/г) и печени (0,15 мкг/г), в то время как в мышцах алкалоиды не обнаруживались. Уровень сангвинарина в плазме достигал 0,11 мкг/мл. Результаты гематологического, биохимического или гистологического анализа экспериментальных животных не показали каких-либо отличий от контроля [115].

Ни в одном из клинических исследований с пероральным применением сангвинарина из сангвинарии также не было отмечено гепатотоксичности [54]. Заявления о глаукогенной активности сангвинарина также были опровергнуты. Показано, что этот вид токсичности, ранее приписываемый сангвинарину, должен быть отнесен на счет масел *Alfaroa mexicana* (Сем. Juglandaceae – Ореховые) [54].

Что касается наружного применения сангвинарии, по данным [156], полоскания для полости рта и зубные пасты, содержащие экстракты *Sanguinaria* или чистый сангвинарин, все-таки могут иметь практическое клиническое значение в гигиене полости рта в связи с их доказанной низкой токсичностью.

Аллергенность. В клинике патч-тесты (метод, используемый для определения, вызывает ли конкретное вещество аллергическое воспаление кожи) показали, что сангвинарин не обладает раздражающим и сенсибилизирующим действием. Исследования на животных также позволили установить, что этот алкалоид неаллергичен и не проявляет анафилактического потенциала [54]. Тем не менее, в соответствии с заключением экспертов, лучше всего избегать употребления препаратов сангвинарии в период беременности и кормления грудью [54].

Цитотоксичность. В то время как клеточная цитотоксичность отдельных алкалоидов была достаточно хорошо изучена (раздел 2), цитотоксичность полиалкалоидных экстрактов получила пока минимальное освещение в научной периодике. Хотя актуальность этих исследований несомненна, поскольку, например, изучение антимикробного действия корневищ сангвинарии показало, что природная

комбинация алкалоидов *S. Canadensis* обладает в 4 раза большей эффективностью против *H. pylori*, по сравнению с отдельными алкалоидами [131]. Эта же комбинация алкалоидов показала и более эффективное уничтожение *Trypanosoma brucei* (до 10 раз) [117].

Цитотоксический эффект суммарной алкалоидной фракции, полученной из травы чистотела большого (*Chelidonium majus*), был оценен в отношении клеточных линий мышечных фибробластов NIH/3T3, меланомы мыши В16F10 и рака молочной железы человека MCF7. Алкалоидная фракция содержала по 3,3 мкг/мл каждого из алкалоидов – сангвинарина, протопина, алкриптопина, хелидонина и стилопина. Исследование выявило преимущественную цитотоксичность смеси алкалоидов в отношении меланомы с 45 % жизнеспособностью клеток через 40 минут, в то время как жизнеспособности нормальных клеток составила 75 % [118].

К сожалению, в работе [118] не сообщается об изучении цитотоксичности индивидуальных алкалоидов в сравнении цитотоксичностью указанной смеси, что не позволяет оценить наличие синергизма отдельных ингредиентов в алкалоидной смеси. Отмечено лишь, что в нормальные клетки проникало почти вдвое больше алкалоидов, по сравнению с опухолевыми клетками. И, несмотря на это, нормальные клетки испытывали меньший цитотоксический эффект, по-видимому, из-за преимущественного проникновения в них алкриптопина и стилопина. Напротив, раковые клеточные линии показали преимущественное проникновение и накопление сангвинарина и хелидонина [118].

Потенциальные канцерогенные и мутагенные риски. Клиническую озабоченность некоторых специалистов помимо цитотоксичности, вызывает канцерогенный и/или мутагенный риск от применения растительных терапевтических средств из *S. canadensis*. В частности, было показано, что средства для полоскания рта на основе *S. Canadensis* вызывают лейкоплакию (предраковое состояние) [43].

Показано также, что воздействие потенциально генотоксичных алкалоидов может инициировать или способствовать развитию опухоли, например, рак кожи часто развивается в области генетически поврежденных клеток [26]. В частности, было выявлено, что в случае, если раковые клетки не были уничтожены «черной мазью» (раздел 3), они могут подвер-

гаться под ее воздействием дальнейшим генетическим повреждением. То есть «черная мазь» может делать их более агрессивными и одновременно устойчивыми к лечению [26, 43].

В то же время, по данным [54] со ссылкой на [156] и другие источники (табл. 5), канцерогенный потенциал препаратов и продуктов из сангвинарии был опровергнут, и нет никаких достоверных документальных данных о токсичности или побочных видах действия сангвинарии в терапевтических дозах.

Эти же данные были подтверждены в экспериментальных исследованиях. С учетом того, что образование ДНК-аддуктов (соединение каких-либо молекул с ДНК) в организме часто происходит под действием канцерогенов, их метаболитов, либо провоцируется канцерогенами, было проведено соответствующее исследование на медицинском факультете Института медицинской химии и биохимии Palacký University (Чешская республика) в группе экспериментальных животных, описанной в разделе 4.2 [115]. Через 90 дней от начала введения алкалоидов в печени свиней не было обнаружено ДНК-аддуктов с сангвинарином и хелеритрином. Также не наблюдалось никаких симптомов, связанных с эпидемическим синдромом водянки, который часто приписывается сангвинарину [115].

Исследования, посвященные изучению канцерогенного потенциала чистого сангвинарина, дали противоречивые результаты [10]. У самок швейцарских мышей-альбиносов, подвергшихся воздействию 1,3-диметилбутиламина (ДМБА) в качестве инициатора при совместном однократном применении с сангвинарином (концентрация 4,5 мкМ), не наблюдалось увеличения скорости развития опухоли, по сравнению с применением только субстанции ДМБА без сангвинарина [10].

В том же эксперименте другой группе мышей вводили ДМБА, а дважды в неделю – местно применяли 1,5 мкМ сангвинарина в течение 25 недель. В этой группе было зафиксировано более раннее начало онкогенеза и увеличение среднего числа опухолей на мышью с 5 (для группы инициации ДМБА) до 7,07 (для группы ДМБА с последующим 25-недельным применением сангвинарина). Этот результат позволил исследователям предположить, что сангвинарин может действовать как промотор опухоли [10].

В то же время в разделе 2.7 описано экспериментальное исследование [6, 169, 226],

показавшее, что, защищая поврежденные ультрафиолетом клетки и уменьшая вызванные ультрафиолетом воспалительные изменения, сангвинарин может препятствовать развитию рака. По мнению экспертов, противоположные результаты, полученные в описанных исследованиях в части потенцирования развития и/или, напротив, защиты от рака, на различных мышинных моделях, требуют скорейшего уточнения в дальнейших исследованиях, особенно с учетом того, что эти препараты в настоящее время активно используются пациентами [43].

Описаны некоторые ограничения пищевого применения сангвинарии, относящиеся к 1997 году. В частности, сообщается, что канадцы не считают возможным допустить к широкому пищевому применению корневища сангвинарии в связи с рисками возникновения глаукомы [141]. Подтверждающих экспериментальных и клинических данных, соответствующих этому периоду времени (или более свежих), в научной периодике не приводится.

4.3. Противопоказания

Препараты сангвинарии не должны использоваться во время беременности [165]. Комиссия Е в Германии не рекомендует бесконтрольное пероральное использование корневищ сангвинарии в качестве монотерапии в связи с потенциально возможной токсичностью [24].

4.4. Побочные реакции и передозировка

Препараты *Sanguinaria canadensis* обладают рвотным эффектом в дозах выше 0,03 г (ранее эти свойства использовались в терапевтических целях) [166]. Более высокие дозы препарата сильно раздражают слизистые оболочки как при пероральном, так и при местном применении [166]. Передозировка может вызвать рвоту [24, 166], диарею, кишечные колики [166], потерю сознания [24] и даже коллапс [166].

Передозировка может привести к ожогу желудка, рвоте, головокружению, слабости и потере зрения. Поэтому прием сангвинарии должен осуществляться под наблюдением врача [50].

4.5. Меры предосторожности, связанные с отсутствием отечественной нормативной документации на сырье

Хорошо известная в фармакогнозии зависимость качественного состава и количественного содержания БАВ в растении от условий

его произрастания, фазы заготовки и условий хранения сырья, климатических и других факторов является актуальной и для сангвинарии канадской [43]. В частности, в работе [176] сообщается, что естественная вариация биологически активных алкалоидов в производящем растении может обуславливать непредсказуемые клинические эффекты экстрактов *S. canadensis*. Например, по данным [20], сырье (корневища), собранное в разных географических точках, может демонстрировать значительное изменение профиля алкалоидов, вплоть до 15-кратных различий в концентрации сангвинарина.

Поскольку в нашей стране растение неофициально, методы стандартизации и нормы содержания БАВ в сырье не разработаны, а нормативная документация на него отсутствует, реально возрастает риск появления токсических эффектов при попытках получить препараты с высокой концентрацией активных соединений для достижения желаемых клинических эффектов. Следовательно, для разработки и дальнейшего научно обоснованного внедрения препаратов и специализированных пищевых продуктов на основе корневищ сангвинарии канадской в РФ требуется разработка отечественной нормативной документации.

Таким образом, несмотря на то, что на сегодняшний день спектр доказанного фармакотерапевтического действия различных алкалоидов *S. canadensis* достаточно широк (раздел 2), наличие работ, описывающих цитотоксичность [48] традиционных лечебных средств (экстрактов) и их мутагенные риски [107] (см. также раздел 4), пока не позволяет сделать однозначного заключения о целесообразности доведения этих препаратов до рутинного клинического применения в качестве монотерапии широкого спектра заболеваний, в том числе опухолевых. Требуются дополнительные клинические исследования как в части эффективности (по конкретным показаниям), так и в части безопасности субстанций и препаратов на основе сангвинарии канадской [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами информационно-аналитическое исследование позволило установить (с учетом мнения международных экспертов [43, 108]), что создание современных многокомпонентных рецептур на основе экстракта сангвинарии (на основе принципов кинетического синергизма и антагонизма), действуя-

щих в организме одновременно и согласованно на несколько целей, можно считать целесообразным и научно обоснованным. Создание нормативной документации на импортируемое или культивируемое в РФ сырье сангвинарии является необходимым условием внедрения препаратов из него в отечественную медико-фармацевтическую практику.

ВЫВОДЫ

1. Проведено информационно-аналитическое исследование спектра биологической активности, опыта традиционного применения и современных представлений о путях использования сангвинарии канадской (*Sanguinaria Canadensis* L.) в современной медико-фармацевтической практике.

2. Показано, что накопленный этноботанический и этнофармакологический материал обусловил значительный интерес к экспериментальному и клиническому изучению сангвинарии со стороны отдельных исследователей и целых научных коллективов.

3. На основании анализа опубликованных результатов исследований показано противовоспалительное, противомикробное, противовирусное, противопаразитарное, антидиабетическое действие экстрактов корневищ и отдельных алкалоидов, выделенных из этого растения.

4. Выявлены работы, описывающие механизмы действия сангвинарина и хелеритрина на раковую клетку, а также процессы, обуславливающие противоопухолевый эффект алкалоидов сангвинарии, их влияние на деятельность желудка и кишечника, сердца и сосудов, а также на резистентность к инсулину.

5. Проведенное исследование позволило установить, что корневища сангвинарии могут являться перспективным источником современных отечественных лекарственных препаратов и/или фитонутриентов для создания БАД к пище и специализированных пищевых продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева, Т.Л. Сангвинария канадская (*Sanguinaria canadensis* L.). Публикация 1: ботаническая характеристика, синонимика, химический состав, использование в стоматологии, гомеопатии и ветеринарии, опыт пищевого применения / Т.Л. Киселева, Н.В. Колман, М.А. Киселева // Традиционная медицина. – 2019. – № 4 (59).

2. Abu-Ghalyun, Y. Effects of allocryptopine, an alkaloid isolated from *glauclium arabicum* on rat isolated ileum and urinary bladder / Y. Abu-Ghalyun, A. Masalmeh,

S. Al-Khalil // *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.* – 1997; 29: 621–623.

3. Sanguinarine causes cell cycle blockade and apoptosis of human prostate carcinoma cells via modulation of cyclin kinase inhibitor-cyclin-dependent kinase machinery / V.M. Adhami, M.H. Aziz, S.R. Reagan-Shaw [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2004; 3: 933–940.

4. Differential antiproliferative and apoptotic response of sanguinarine for cancer cells versus normal cells / N. Ahmad, S. Gupta, M.M. Husain [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2000; 6: 1524–1528.

5. Sanguinarine induces apoptosis of human pancreatic carcinoma AsPC-1 and BxPC-3 cells via modulations in Bcl-2 family proteins / H. Ahsan, S. Reagan-Shaw, J. Breur, N. Ahmad // *Cancer Lett.* – 2007; 249: 198–208.

6. Protective effect of sanguinarine on ultraviolet B-mediated damages in SKH-1 hairless mouse skin: Implications for prevention of skin cancer / H. Ahsan, S. Reagan-Shaw, D.M. Eggert [et al.] // *Photochem. Photobiol.* – 2007; 83: 986–993.

7. Akbarov, Z.S. Comparative study of the anti-arrhythmic action of the alkaloid a-allocryptopine with quinidine / Z.S. Akbarov, K. Aliev, M.B. Sultanov // *Dokl. Akad. Nauk Uzb.* – 1972; 29: 38.

8. Albelda, S.M. Adhesion molecules and inflammatory injury / S.M. Albelda, C.W. Smith, P. Ward // *FASEB J.* – 1994; 8: 504–512.

9. Allen, J.A. Remarks on the treatment of tracheitis, or croup / J.A. Allen // *Boston Med. Surg. J.* – 1845; 33: 389–392. doi: 10.1056/NEJM184512170332001 [Электронный ресурс]. – Доступ: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM184512170332001> (по состоянию на 12.11.2019)

10. Ansari, K.M. Potentiation of tumour promotion by topical application of argemone oil/isolated sanguinarine alkaloid in a model of mouse skin carcinogenesis / K.M. Ansari, M. Das // *Chem. Biol. Interact.* – 2010; 188: 591–597.

11. Austin, S. Long term follow-up of cancer patients using contreras, hoxsey and gerson therapies / S. Austin, E. Baumgartner, S. DeKadt // *J. Naturop. Med.* – 1995; 5: 74–76.

12. Protopine reduces the inflammatory activity of lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages / D.S. Bae, Y.H. Kim, C.-H. Pan [et al.] // *BMB Rep.* – 2012; 45: 108.

13. Ligand binding to tandem g quadruplexes from human telomeric DNA / L.P. Bai, M. Hagihara, Z.H. Jiang, K. Nakatani // *ChemBioChem.* 2008; 9:2583–2587. doi: 10.1002/cbic.200800256.

14. DNA-binding affinities and sequence selectivity of quaternary benzophenanthridine alkaloids sanguinarine, chelerythrine, and nitidine / L.P. Bai, Z.Z. Zhao, Z. Cai, Z.H. Jiang // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006; 14: 5439–5445.

15. Sequence-selective, pH-dependent binding to DNA of benzophenanthridine alkaloids / N.P. Bajaj, M.J. McLean, M.J. Waring, E. Smekal // *J. Mol. Recognit.* – 1990; 3: 48–54.

16. Inhibition of mouse liver respiration by Chelidonium majusisoquinoline alkaloids / Barreto M.C., Pinto R.E., Arrabaca J.D., Pavao M.L. // *Toxicol. Lett.* – 2003; 146: 37–47.

17. Bartholow, R. A Practical Treatise on Materia Medica and Therapeutics / R. Bartholow. – New York, NY, USA: D. Appleton, 1888. – P. 359–361.

18. Barton, W.P.C. Vegetable Materia Medica of the United States, or, Medical Botany: Containing a Botanical, General, and Medical History, of Medicinal Plants Indigenous to the United States: Illustrated by Colored Engravings, Made after Original Drawings from Nature, Done by the Author / W.P.C. Barton. – Philadelphia, PA, USA: M. Carey & Son, 1817. – P. 30–42.

19. Beach, W. The American Practice of Medicine / W. Beach. Volume 2. – New York, NY, USA: Betts & Anstice, 1833. – P. 259–261.

20. Bennett, B.C. Geographic variation in alkaloid content of *Sanguinaria Canadensis* (Papaveraceae) / B.C. Bennett, C.R. Bell, R.T. Boulware // *Biology.* – 1990; 92: 57–69.

21. Bent, S. Herbal medicine in the united states: Review of efficacy, safety, and regulation / S. Bent // *J. Gen. Intern. Med.* – 2008; 23: 854–859.

22. Structure-activity relationship studies of phenanthridine-based Bcl-Xl inhibitors / P.H. Bernardo, K.F. Wan, T. Sivaraman [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008; 51: 6699–6710.

23. Eds., Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis / W. Blaschek [et al.] Auflage Band 2 (A-K). – Berlin: Springer-Verlag, 1998.

24. Bloodroot (*Sanguinaria canadensis*) // United Plant Savers [Электронный ресурс]. – Доступ: <https://unitedplantsavers.org/bloodroot-sanguinaria-canadensis/> (по состоянию на 11.11.2019).

25. Board, S. Botanical medicines – The need for new regulations / S. Board // *N. Engl. J. Med.* – 2002; 347: 2073–2076.

26. A genetic explanation of slaughter's concept of field cancerization evidence and clinical implications / B.J. Braakhuis, M.P. Tabor, J.A. Kummer [et al.] // *Cancer Res.* – 2003; 63: 1727–1730.

27. Byrn, S.R. Analysis of binding of daunorubicin and doxorubicin to DNA using computerized curve-fitting procedures / S.R. Byrn, G.D. Dolch // *J. Pharm. Sci.* – 1978; 67: 688–693.

28. Inhibitory activity on binding of specific ligands to the human angiotensin II AT1 and endothelin 1 ETA receptors: Bioactive benzo[c]phenanthridine alkaloids from the root of *Bocconia frutescens* / C. Caballero-George, P.M. Vanderheyden, S. Apers [et al.] // *Planta Med.* – 2002; 68: 770–775.

29. Biological screening of selected medicinal panamanian plants by radioligand-binding techniques / C. Caballero-George, P. Vanderheyden, P. Solis [et al.] // *Phytomedicine.* – 2001; 8: 59–70.

30. In vitro effect of sanguinarine alkaloid on binding of [3H] candesartan to the human angiotensin AT1 receptor / C. Caballero-George, P.M.L. Vanderheyden, P.N. Solis [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003; 458: 257–262.

31. Cansema & Escharotics FAQ 200 Constituents; FAQ 206 What are the Side Effects; FAQ 215 Can it Be Used to Treat Melanoma; FAQ 222 Success Rate with Skin Cancer. – [Электронный ресурс]. – Доступно: <http://www.altcancer.com/faqcan.htm> (по состоянию на 15.07.2016 г.).

32. Chamberlain, A.F. Algonkian words in american english: A study in the contact of the white man and the Indian / A.F. Chamberlain // *J. Am. Folk.* – 1902; 15: 240–267.
33. Identification of Chelerythrine as an inhibitor of BclXL function / S.-L. Chan, M.C. Lee, K.O. Tan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003; 278: 20453–20456.
34. Chandler, R.F. Vindication of maritime Indian herbal remedies / R.F. Chandler // *J. Ethnopharmacol.* – 1983; 9: 323–327.
35. Sanguinarine (pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, I κ B phosphorylation, and degradation / M.M. Chaturvedi, A. Kumar, B.G. Darnay [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997; 272: 30129–30134.
36. Cheng, T.J. Identification of sanguinarine as a novel HIV protease inhibitor from high-throughput screening of 2000 drugs and natural products with a cell-based assay / T.J. Cheng, D.S. Goodsell, C.C. Kan // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2005; 2: 364–371.
37. In vitro and in vivo activity of protein kinase C inhibitor chelerythrine chloride induces tumor cell toxicity and growth delay in vivo / S.J. Chmura, M.E. Dolan, A. Cha [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2000; 6: 737–742.
38. Chowdhury, S.R. Binding of the anticancer alkaloid sanguinarine to double stranded rnas: Insights into the structural and energetics aspects / S.R. Chowdhury, M.M. Islam, G.S. Kumar // *Mol. Biosyst.* – 2010; 6: 1265–1276.
39. Cienki, J.J. An internet misadventure: Bloodroot salve toxicity / J.J. Cienki, L. Zaret // *J. Altern. Complement. Med.* – 2010; 16: 1125–1127.
40. Thiol-mediated apoptosis in prostate carcinoma cells / R.N. Coffey, R.W.G. Watson, N.J. Hegarty [et al.] // *Cancer.* – 2000; 88: 2092–2104.
41. Combined DNA, toxicological and heavy metal analyses provides an auditing toolkit to improve pharmacovigilance of traditional Chinese medicine (TCM) / M.L. Coghlan, G. Maker, E. Crighton [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015; 5: 17475.
42. Cook, W. *The Physiomedical Dispensatory* / W. Cook. – USA: Wm. H. Cook; Cincinnati, OH, 1869. – P. 466–467.
43. *Sanguinaria canadensis: Traditional Medicine, Phytochemical Composition, Biological Activities and Current Uses* / A. Croaker, G.J. King, J.H. Pyne [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016 Sep; 17(9): 1414. – Published online 2016 Aug 27.
44. Binding properties of human telomeric quadruplex multimers: A new route for drug design / A. Cummaro, I. Fotticchia, M. Franceschin [et al.] // *Biochimie.* – 2011; 93: 1392–1400.
45. Leukoplakia of the maxillary vestibule – An association with viadent? / D.D. Damm, A. Curran, D.K. White, J.E. Drummond // *Oral Surg. Oral Med.* 1999; 87: 61–66. doi: 10.1016/S1079-2104(99)70296-9.
46. Das, S. Conversions of the left-handed form and the protonated form of DNA back to the bound right-handed form by sanguinarine and ethidium: A comparative study / S. Das, G.S. Kumar, M. Maiti // *Biophys. Chem.* – 1999; 76: 199–218.
47. Spectroscopic and thermodynamic studies on the binding of sanguinarine and berberine to triple and double helical DNA and RNA structures / S. Das, G.S. Kumar, A. Ray, M. Maiti // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2003; 20: 703–713.
48. Debiton, E. Sanguinarine-induced apoptosis is associated with an early and severe cellular glutathione depletion / E. Debiton, J.C. Madelmont, J. Legault, C. Barthomeuf // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2003; 51: 474–482.
49. Densmore, F. Uses of plants by the Chippewa Indians / F. Densmore // *Bur. Am. Ethnol. Bull.* – 1928; 44: 275–397.
50. Desaulniers, V. Bloodroot: An ancient remedy that can heal cancer? / V. Desaulniers // ТТАС (Опубликовано 21.07.2016 г.) [Электронный ресурс]. – Доступ: <https://thetruthaboutcancer.com/bloodroot/> (по состоянию на 11.1.2019)
51. Antiproliferative and antiangiogenic effects of the benzophenanthridine alkaloid sanguinarine in melanoma / I. De Stefano, G. Raspaglio, G.F. Zannoni [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2009; 78: 1374–1381.
52. Downey, W. *An Investigation of the Properties of the Sanguinaria canadensis or Puccoon* / W. Downey. – Philadelphia, PA, USA: Eaken & Mecum, 1803. – P. 23–25.
53. Duke, J.A. *Handbook of Medicinal Herbs* / J.A. Duke. – CRC Press, Boca Raton, FL, 1985.
54. Duke, J.A. *Handbook of Medicinal Herbs* / J.A. Duke; 2-nd edition. – Boca Raton-London-New York-Washington: CRC Press, 2002. – 896 c.
55. Dzink, J.L. Comparative in vitro activity of sanguinarine against oral microbial isolates / J.L. Dzink, S.S. Socransky // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1985; 27: 663–665.
56. Earth Circle Creation [Электронный ресурс]. – Доступно: (http://shop.earthcirclecreations.com/product_info.php?cPath=61&products_id=26315 по состоянию на 15. 07.2016).
57. Eastman, K.L. A review of topical corrosive black salve / K.L. Eastman, L.V. McFarland, G.J. Raugi // *J. Altern. Complement. Med.* – 2014; 20: 284–289.
58. Eberle, J. *A Treatise of the Materia Medica and Therapeutics* / J. Eberle. Volume 2. – Philadelphia, PA, USA: Grigg & Elliot, 1834. – P. 73–76.
59. Ellingwood, F. *American Materia Medica, Therapeutics and Pharmacognosy: Developing the Latest Acquired Knowledge of Drugs, and Especially of the Direct Action of Single Drugs upon Exact Conditions of Disease, With Especial Reference to the Therapeutics of the Plant Drugs of the Americas* / F. Ellingwood, J.U. Lloyd. – Evanston, IL, USA: Ellingwoods' Therapeutist, 1915. – P. 386–387.
60. Engel, R. Ueber Das Protopin. Naunyn Schmiedeberts / R. Engel // *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* – 1890; 27: 419–431.
61. Erichsen-Brown, C. *Medicinal and other Uses of North American Plants: A Historical Survey with Special Reference to the Eastern Indian Tribes* / C. Erichsen-Brown. – North Chelmsford, MA, USA: Courier Corporation, 2013.
62. Eun, J.P. Suppression of angiogenesis by the plant alkaloid, sanguinarine / J.P. Eun, G.Y. Koh // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004; 317: 618–624.

63. Farrow, R.T. Odyssey of an American cancer specialist of a hundred years ago / R.T. Farrow // *Bull. Hist. Med.* – 1949; 23: 236–262.
64. Father's Nature's Pharmacy (online database). [Электронный реурс]. – Доступно: <http://www.ars-grin.gov/duke/> (по состоянию на 15.07. 2016).
65. Fell, J.W. A Treatise on Cancer, and Its Treatment / J.W. Fell. – London, UK: John Churchill, 1857. – P. 59–63.
66. Felter, H.W. King's American Dispensatory / H.W. Felter, J.U. Lloyd. – Cincinnati, OH, USA: Ohio Valley Co., 1898. – Sanguinaria(u.S.P.) – Sanguinaria. – P.1708–1714.
67. Felter, H.W. King's American Dispensatory / H.W. Felter, J.U. Lloyd. 2 vols., 18th ed., 3rd revision, 1898; 2 vols. reprinted Eclectic Medical Publications, Portland, OR, 1983.
68. PDR for Herbal Medicine / T. Fleming [et al.]. 1st ed., Medical Economics Co., Montvale, NJ, 1998.
69. Antitumor effects of the benzophenanthridine alkaloid sanguinarine: Evidence and perspectives / R. Gaziano, G. Moroni, C. Buè C. [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2016; 8: 30–39. doi: 10.4251/wjgo.v8.i1.30.
70. Gesler, W.M. Therapeutic landscapes: Medical issues in light of the new cultural geography / W.M. Gesler // *Soc. Sci. Med.* – 1992; 34: 735–746.
71. Plant alkaloid chelerythrine induced aggregation of human telomere sequence – A unique mode of association between a small molecule and a quadruplex / S. Ghosh, J. Jana, R.K. Kar [et al.] // *Biochemistry.* – 2015; 54: 974–986.
72. Gibb, G.D. The *Sanguinaria canadensis*: Its natural history, properties, and medical uses / G.D. Gibb // *BMJ.* – 1860; 4: 104–107.
73. Inhibition of the B to Z transition in poly (dGdC). Cntdot. Poly (dGdC) by covalent attachment of ethidium: Kinetic studies / P.L. Gilbert, D.E. Graves, M. Britt, J.B. Chaires // *Biochemistry.* – 1991; 30: 10931–10937.
74. Gilmore, M.R. Uses of Plants by the Indians of the Missouri River Region. Lincoln / M.R. Gilmore. – NE, USA: University of Nebraska Press, 1991. – P. 44–45.
75. Giri, P. Molecular aspects of small molecules-poly(A) interaction: An approach to RNA based drug design / P. Giri, G.S. Kumar // *Curr. Med. Chem.* – 2009; 16: 965–987.
76. Goto, K. Studies on the Alkaloids of *Macleya cordata* R. / K. Goto, R. Oda // *J. Pharm. Soc. Jpn.* – 1949; 69: 307.
77. Graham, D.Y. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach // *Gut.* – 2010; 59:1143–1153. doi: 10.1136/gut.2009.192757.
78. Grieve, M. A Modern Herbal the Medicinal Culinary Cosmetic and Economic Properties Cultivation and Folk-Lore of Herbs, Grases Fungi, Shrubs & Trees with All Their Modern Uses / M. Grieve, C.F. Leyel. – New York, NY, USA: Harcourt, Brace & Co., 1931.
79. Neutrophil apoptosis and clearance from neonatal lungs / J. Grigg, M. Silverman, J. Savill [et al.] // *Lancet.* – 1991; 338: 720–722.
80. PDR for Herbal Medicines / J. Gruenwald [et al.] 2nd ed. – Medical Economics Co., Montvale, NJ, 2000.
81. Sanguinarine-induced apoptosis in lung adenocarcinoma cells is dependent on reactive oxygen species production and endoplasmic reticulum stress / S. Gu, X.-C. Yang, X.-Y. Xiang [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2015; 34: 913–919.
82. Hall, A. The role of glutathione in the regulation of apoptosis / A. Hall // *Eur. J. Clin. Investig.* – 1999; 29: 238–245.
83. Benzo[c]phenanthridine alkaloids exhibit strong anti-proliferative activity in malignant melanoma cells regardless of their p53 status / J. Hammerova, S. Uldrijan, E. Taborska, I. Slaninova // *J. Dermatol. Sci.* – 2011; 62: 22–35.
84. Necroptosis modulated by autophagy is a predominant form of melanoma cell death induced by sanguilutine / J. Hammerova, S. Uldrijan, E. Taborska [et al.] // *Biol. Chem.* – 2012; 393: 647–658.
85. Hamoud, R. Synergistic antimicrobial activity of combinations of sanguinarine and EDTA with vancomycin against multidrug resistant bacteria / R. Hamoud, J. Reichling, M. Wink // *Drug Metab. Lett.* – 2014; 8: 119–128.
86. Induction of apoptosis by sanguinarine in C6 rat glioblastoma cells is associated with the modulation of the Bcl-2 family and activation of caspases through down-regulation of extracellular signal-regulated kinase and Akt / M.H. Han, S.O. Kim, G.Y. Kim [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 2007. – 18. – P. 913–921.
87. Hannah, J.J. Long-term clinical evaluation of toothpaste and oral rinse containing sanguinaria extract in controlling plaque, gingival inflammation, and sulcular bleeding during orthodontic treatment / J.J. Hannah, J.D. Johnson, M.M. Kuftinec // *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* – 1989; 96: 199–207.
88. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: A systematic review and update / P. Harris, K. Cooper, C. Relton, K. Thomas // *Int. J. Clin. Pract.* – 2012; 66: 924–939.
89. Hartwell, J.L. *Plants Used Against Cancer: A Survey* / J.L. Hartwell. Quarterman Publications, Inc., Lawrence, MA, 1982 (Reprinted from 1 different issues of Lloydia).
90. Haslett, C. Resolution of acute inflammation and the role of apoptosis in the tissue fate of granulocytes / C. Haslett // *Clin. Sci.* – 1992; 83: 639–648.
91. He, K. Protopine inhibits heterotypic celladhesion in MDA-MB-231 cells through down-regulation of multi-adhesive factors / K. He, J.-L. Gao // *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* – 2014; 11: 415–424.
92. Herrick, J.W. *Iroquois Medical Botany* / J.W. Herrick, D.R. Snow. – Syracuse, NY, USA: Syracuse University Press, 1995. – P.127–128.
93. Holy, J. Disruption of nucleocytoplasmic trafficking of cyclin D1 and topoisomerase II by sanguinarine / J. Holy, G. Lamont, E. Perkins // *BMC Cell Biol.* – 2006; 7: 13.
94. Hopkins, A.L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery / A.L. Hopkins // *Nat. Chem. Biol.* – 2008; 4: 682–690.
95. Hopkins, A.L. Can we rationally design promiscuous drugs? / A.L. Hopkins, J.S. Mason, J.P. Overington // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2006; 16: 127–136.

96. Hoxsey, H.M. You Don't Have to Die / H.M. Hoxsey. – New York, NY, USA: Milestone Books, 1956.
97. Hunter, J.D. Manners and Customs of several Indian Tribes Located West of the Mississippi: Including Some Account of the Soil, Climate, and Vegetable Productions, and the Indian Materia Medica: To Which Is Prefixed the History of the Author's Life during a Residence of Several Years among Them / J.D. Hunter. – Minneapolis, PA, USA: Ross & Haines, 1823. – 384 p.
98. Up-regulation of death receptor 5 and bax translocation is necessary to induce apoptosis by sanguinarine in primary effusion lymphoma / A.R. Hussain, N.A. Al-Jomah, N.A. Sirajx [et al.] // *Blood*. – 2006; 108: 234B.
99. P53-induced up-regulation of MnSOD and GPx but not catalase increases oxidative stress and apoptosis / S.P. Hussain, P. Amstad, P. He [et al.] // *Cancer Res.* – 2004; 64: 2350–2356.
100. Resistance to praziquantel: Direct evidence from schistosoma mansoni isolated from Egyptian villagers / Ismail M., Botros S., Metwally A. [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1999; 60: 932–935.
101. Jellinek, N. Escharotic and other botanical agents for the treatment of skin cancer: A review / N. Jellinek, M.E. Maloney // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005; 53: 487–495.
102. Antiplatelet effect of sanguinarine is correlated to calcium mobilization, thromboxane and camp production / J.H. Jeng, H.L. Wu, B.R. Lin [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007; 191: 250–258.
103. The interaction of telomeric DNA and c-myc22 G-quadruplex with 11 natural alkaloids / X. Ji, H. Sun, H. Zhou [et al.] // *Nucleic Acid Ther.* – 2012; 22: 127–136.
104. Jones, R.R. The effect of PH on sanguinarine iminium ion form / R.R. Jones, R.J. Harkrader, G.L. Southard // *J. Nat. Prod.* – 1986; 49: 1109–1111.
105. Journal of the American Medical Association Bureau of investigation, comment on court opinion that internal cancer can be cured with medicine // *JAMA*. – 1951; 145: 252–253.
106. Kaewviyudth, S. Five new species of Dactylogyrus (Monogenea) from cyprinid fishes in Thailand / S. Kaewviyudth, S. Chinabut // *Asian Fish. Sci.* – 1999; 12: 391–399.
107. Sanguinarine activates polycyclic aromatic hydrocarbon associated metabolic pathways in human oral keratinocytes and tissues / J.M. Karp, K.A. Rodrigo, P. Pei [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2005; 158: 50–60.
108. Keith, C.T. Multicomponent therapeutics for networked systems / C.T. Keith, A.A. Borisy, B.R. Stockwell // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005; 4: 71–78.
109. Kerbel, R.S. Tumor angiogenesis / R.S. Kerbel // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 358: 2039–2049.
110. Kerbel, R. Clinical translation of angiogenesis inhibitors / R. Kerbel, J. Folkman // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002; 2: 727–739.
111. Protopine from corydalis ternata has anticholinesterase and anti-amnesic activities / S.R. Kim, S.Y. Hwang, Y.P. Jang [et al.] // *Planta Med.* – 1999; 65: 218–221.
112. Acetylcholinesterase inhibitors from the aerial parts of Corydalis speciosa / D.K. Kim, K.T. Lee, N.-I. Baek [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2004; 27: 1127–1131.
113. Kimyai-Asadi, A. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen / A. Kimyai-Asadi, L.H. Goldberg, M.H. Jih // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005; 53: 468–473.
114. Kinniburgh, A.J. A cis-acting transcription element of the c-myc gene can assume an H-DNA conformation / A.J. Kinniburgh // *Nucleic Acids Res.* – 1989; 17: 7771–7778.
115. Sanguinarine and chelerythrine: assessment of safety on pigs in ninety days feeding experiment / P. Kosina, D. Walterová, J. Ulrichová // *Food Chem Toxicol.* – 2004 Jan; 42(1): 85–91.
116. Krochmal, A. Medicinal plants and Appalachia / A. Krochmal // *Econ. Bot.* – 1968; 22: 332–337. doi: 10.1007/BF02908128.
117. Krstin, S. Combinations of alkaloids affecting different molecular targets with the saponin digitonin can synergistically enhance trypanocidal activity against Trypanosoma brucei / S. Krstin, H.S. Peixoto, M. Wink // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015; 59: 7011–7017.
118. Kulp, M. Capillary electrophoretic study of the synergistic biological effects of alkaloids from Chelidonium majus l. in normal and cancer cells / M. Kulp, O. Bragina // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2013; 405: 3391–3397.
119. The binding of analogues of coralyne and related heterocyclics to DNA triplexes. Biochem / L.J. Latimer, N. Payton, G. Forsyth, J.S. Lee // *Cell Biol.* – 1995; 73: 11–18.
120. Laub, D.R. Death from metastatic basal cell carcinoma: Herbal remedy or just unlucky? / D.R. Laub // *J. Plast. Reconstr. Aesth. Surg.* – 2008; 61: 846–848.
121. Regulation of glutamate level in rat brain through activation of glutamate dehydrogenase by Corydalis ternate / K.H. Lee, J. Huh, M. Choi [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2005; 37: 371–377.
122. Leonard, J. On the use of Sanguinaria / J. Leonard // *Boston Med. Surg. J.* – 1845; 32: 457–459.
123. Leopold, D. A history of rhinology in North America / D. Leopold // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1996; 115: 283–297.
124. Effect of α -allocryptopine on transient outward potassium current in rabbit ventricular myocytes / Y. Li, S. Wang, Y. Liu // *Cardiology*. – 2008; 111:2 29–236.
125. Effects of protopine on intracellular calcium and the PKC activity of rat aorta smooth muscle / B. Li, Q. Wu, J.-S. Shi [et al.] // *Sheng Li Xue Bao.* – 2005; 57: 240–246.
126. List, P.H. Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis / P.H. List, L. Hohammer. Vols. 2–6. – 1969–1979. – Berlin: Springer-Verlag.
127. Lopus, M. The benzophenanthridine alkaloid sanguinarine perturbs microtubule assembly dynamics through tubulin binding. A possible mechanism for its antiproliferative activity / M. Lopus, D. Panda // *FEBS J.* – 2006; 273: 2139–2150.
128. Mackintosh, J. Receipts for the Cure of Most Diseases to the Human Family / J. Mackintosh, S. Holderwell // New York, NY, USA: U.S. National Library of Medicine, 1827. – P. 9.

129. Mackraj, I. Sanguinarine / I. Mackraj, T. Govender, P. Gathiram // *Cardiovasc. Ther.* – 2008; 26: 75–83.
130. Madaus, G. *Lehrbuch der Biologischen Hilfsmittel* / G. Madaus. Vol. 1–3, Georg Olms Verlag, Hildesheim, 1976, reprint of 1938 Madaus.
131. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to isoquinoline alkaloids from *Sanguinaria Canadensis* and *Hydrastis Canadensis* / G.B. Mahady, S.L. Pendland, A. Stoia, L.R. Chadwick // *Phytother. Res.* – 2003; 17: 217–221.
132. Influence of DNA structures on the conversion of sanguinarine alkanolamine form to iminium form / M. Maiti, S. Das, A. Sen [et al.] // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2002; 20: 455–464.
133. Maiti, M. The effect of PH on the absorption and fluorescence-spectra of sanguinarine / M. Maiti, R. Nandi, K. Chaudhuri // *Photochem. Photobiol.* – 1983; 38: 245–249.
134. Malhotra, J.D. The Endoplasmic Reticulum and the Unfolded Protein Response / J.D. Malhotra, R.J. Kaufman // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2007; 18: 716–731.
135. Malhotra, J.D. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: A vicious cycle or a double-edged sword? / J.D. Malhotra, R.J. Kaufman // *Antioxid. Redox Signal.* – 2007; 9: 2277–2294.
136. Malhotra, J.D. Er stress and its functional link to mitochondria: Role in cell survival and death / J.D. Malhotra, R.J. Kaufman // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2011; 3: a004424.
137. Malikova, J. Effects of sanguinarine and chelerythrine on the cell cycle and apoptosis / J. Malikova, A. Zdarilova, A. Hlobilkova // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czechoslov.* – 2006; 150: 5–12.
138. The effect of chelerythrine on cell growth, apoptosis, and cell cycle in human normal and cancer cells in comparison with sanguinarine / J. Malikova, A. Zdarilova, A. Hlobilkova, J. Ulrichova // *Cell Biol. Toxicol.* – 2006; 22: 439–453.
139. Matkar, S.S. Production of hydrogen peroxide and redox cycling can explain how sanguinarine and chelerythrine induce rapid apoptosis / S.S. Matkar, L.A. Wrischnik, U. Hellmann-Blumberg // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008; 477: 43–52.
140. McDaniel, S. Consequences of using escharotic agents as primary treatment for nonmelanoma skin cancer / S. McDaniel, G.D. Goldman // *Arch. Dermatol.* – 2002; 138: 1593–1596.
141. American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook / McGuffin, M. [et al.], Eds. CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.
142. Mechling, W.H. The malecite Indians, with notes on the Micmacs (concluded) / W.H. Mechling // *Anthropologica.* – 1959; 8: 161–274.
143. Medvetz, D. Therapeutic targeting of cellular metabolism in cells with hyperactive mTORC1: A paradigm shift / D. Medvetz, C. Priolo, E.P. Henske // *Mol. Cancer Res.* – 2015; 13:3–8.
144. Antifungal activity of the benzo[c]phenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus* Linn against resistant clinical yeast isolates / F. Meng, G. Zuo, X. Hao [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2009; 125: 494–496.
145. Solution chemistry and DNA binding properties of men 10755, a novel disaccharide analogue of doxorubicin / L. Messori, C. Temperini, F. Piccioli [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001; 9: 1815–1825.
146. Structural modification of sanguinarine and chelerythrine and their antibacterial activity / F. Miao, X.J. Yang, L. Zhou [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2011; 25: 863–875.
147. Middlesex Hospital. Report of the Surgical Staff of the Middlesex Hospital to the Weekly Board of Governors upon the Treatment of Cancerous Diseases in the Hospital on the Plan Introduced by dr. Fell. London, UK: John Churchill, 1857.
148. Moerman, D.E. Medicinal plants of native America / D.E. Moerman // University of Michigan Museum of Anthropology. – Technical report. – 1986. – № 581.634 M6.
149. Moerman, D.E. Native American Ethnobotany / D.E. Moerman. – Timber Press, Portland, OR, 1998.
150. Mohs, F.E. Chemosurgery: A microscopically controlled method of cancer excision / F.E. Mohs // *Arch. Surg.* – 1941; 42: 279–295.
151. Mohs, F.E. Chemosurgery for skin cancer: Fixed tissue and fresh tissue techniques / F.E. Mohs // *Arch. Dermatol.* – 1976; 112: 211–215.
152. Mohs F.E. Chemosurgery: Microscopically controlled surgery for skin cancer – Past, present and future / F.E. Mohs // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1978; 4: 41–54.
153. Mohs, F. Pre-excisional fixation of tissues in the treatment of cancer in rats / F. Mohs, M. Guyer // *Cancer Res.* – 1941; 1: 49–51.
154. Intercellular adhesion molecule-1 as a drug target in asthma and rhinitis / S. Mukhopadhyay, P. Malik, S.K. Arora, T.K. Mukherjee // *Respirology.* – 2014; 19: 508–513.
155. Triplex DNA-binding proteins are associated with clinical outcomes revealed by proteomic measurements in patients with colorectal cancer / L.D. Nelson, C. Bender, H. Mannsperger [et al.] // *Mol. Cancer.* – 2012; 11: 38.
156. Newall, C.A. Herbal Medicine – A Guide for Health-Care Professionals / C.A. Newall, L.A. Anderson, J.D. Philipson. – London: The Pharmaceutical Press, 1996.
157. Newmark, T.M. Herbal Cox-2 Inhibition - Nature's Challenge to Arthritis, Cancer and Alzheimer's Disease / T.M. Newmark, P. Schulick. – Hohm Press, Prescott, AZ, 1996.
158. The evaluation of forty-three plant species for in vitro antimycobacterial activities; isolation of active constituents from *Psoralea corylifolia* and *Sanguinaria Canadensis* / S.M. Newton, C. Lau, S.S. Gurcha [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2002; 79: 57–67.
159. Nitiss, J.L. Targeting DNA topoisomerase ii in cancer chemotherapy / J.L. Nitiss // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009; 9: 338–350.
160. Effects of chelerythrine, a specific inhibitor of cyclooxygenase-2, on acute inflammation in mice / X.-F. Niu, P. Zhou, W.-F. Li, H.-B. Xu // *Fitoterapia.* – 2011; 82: 620–625.
161. The mechanism of action of sanguinarine against methicillin-resistant staphylococcus aureus / B.W. Obiang-Obounou, O.H. Kang, J.G. Choi [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* – 2011; 36: 277–283.

162. Ong, N.C. Use of unlicensed black salve for cutaneous malignancy / N.C. Ong, E. Sham, B.M. Adams // *Med. J. Aust.* – 2014; 200: 314.
163. Orhan, I. Antiviral and Antimicrobial Evaluation of Some Heterocyclic Compounds from Turkish Plants / I. Orhan, B. Özcelik, B. Şener. Volume II. – Berlin, Germany: Springer. 2007. – P. 303–323.
164. Self-treatment of a basal cell carcinoma with «black and yellow salve» / Osswald S.S., Elston D.M., Farley M.F. [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005; 53: 509–511.
165. PDR for Herbal Medicines (Physician's Desk Reference for Herbal Medicines). – Ed. 45, 1991.
166. PDR for Herbal Medicines (Physician's Desk Reference for Herbal Medicines); 4th Edition // by Thomson Healthcare (Author); published by Thomson Reuters, 2007. – 990 p.
167. Peirce, A. The APhA Practical Guide to Natural Medicines / A. Peirce. – New York: Stonesong Press Book, Wm. Morrow & Co., Inc., 1999.
168. Evidence for a triplex DNA conformation at the Bcl-2 major breakpoint region of the t(14; 18) translocation / S.C. Raghavan, P. Chastain, J.S. Lee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005; – 280: – 22749–22760.
169. Reagan-Shaw, S. Enhancement of UVB radiation-mediated apoptosis by sanguinarine in hacat human immortalized keratinocytes / S. Reagan-Shaw, J. Breur, N. Ahmad // *Mol. Cancer Ther.* – 2006; 5: 418–429.
170. Reference to the Eastern Indian Tribes, Dover Publications, Inc., New York, 1989.
171. Rich, A. Speculation on the biological roles of left-handed Z-DNAa / A. Rich // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994; 726: 1–17.
172. Assessment of outcomes at alternative medicine cancer clinics: A feasibility study / M.A. Richardson, N.C. Russell, T. Sanders [et al.] // *J. Altern. Complement. Med.* – 2001; 7: 19–32.
173. Rosenkranz, V. Alkaloids induce programmed cell death in bloodstream forms of trypanosomes (*Trypanosoma b. brucei*) Molecules / V. Rosenkranz, M. Wink. – 2008; 13: 2462–2473.
174. Rousseau, J. Ethnobotanique abénaklse / J. Rousseau // *Arch. Folk.* – 1947; 11: 145–182.
175. Anti-thrombotic and anti-inflammatory activities of protopine / S. Saeed, A. Gilani, R. Majoo, B. Shah // *Pharmacol. Res.* – 1997; 36: 1–7.
176. Salmore, A.K. Environmental and genotypic influences on isoquinoline alkaloid content in *Sanguinaria Canadensis* / A.K. Salmore, M.D. Hunter // *J. Chem. Ecol.* – 2001; 27: 1729–1747. – doi: 10.1023/A:1010448406809.
177. Choline kinase inhibition induces exacerbated endoplasmic reticulum stress and triggers apoptosis via chop in cancer cells / E. Sanchez-Lopez, T. Zimmerman, T. Gomez del Pulgar [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2013; 4: e933.
178. *Sanguinaria canadensis* // FNA (Flora of North America). – Vol. 30. – Family List. – Papaveraceae. – *Sanguinaria* [Электронный ресурс]. – Доступ: http://efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=220011939 (по состоянию на 05.11.2019).
179. Inhibitory effect of isoquinoline alkaloids on movement of second-stage larvae of *Toxocara canis* / T. Satou, N. Akao, R. Matsushashi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2002; 25: 1651–1654.
180. Assay of nematocidal activity of isoquinoline alkaloids using third-stage larvae of *Strongyloides ratti* and *S. venezuelensis* / T. Satou, M. Koga, R. Matsushashi [et al.] // *Vet. Parasitol.* – 2002; 104: 131–138.
181. Glomerular mesangial cells and inflammatory macrophages ingest neutrophils undergoing apoptosis / J. Savill, J. Smith, C. Sarraf [et al.] // *Kidney Int.* – 1992; 42: 924–936.
182. *Strongyloides stercoralis*: Global distribution and risk factors / F. Schär, U. Trostorf, F. Giardina [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2013; 7: 1414.
183. Schilcher, H. Phytotherapy in Paediatrics – Handbook for Physicians and Pharmacists / H. Schilcher. 2nd German ed. translated by A.R. Meus, Medical Pharmacy Publishers, Stuttgart, 1997.
184. Schmeller, T. Biochemical activities of berberine, palmatine and sanguinarine mediating chemical defence against microorganisms and herbivores / T. Schmeller, Latz-Brüning B., Wink M. // *Phytochemistry.* – 1997; 44: 257–266.
185. Seifen, E. Sanguinarine: A positive inotropic alkaloid which inhibits cardiac Na⁺, K⁺-ATPase / E. Seifen, R.J. Adams, R.K. Riemer // *Eur. J. Pharmacol.* – 1979; 60: 373–377.
186. Segarra-Newnham, M. Manifestations, diagnosis, and treatment of strongyloides stercoralis infection / M. Segarra-Newnham // *Ann. Pharmacother.* – 2007; 41: 1992–2001.
187. Sanguinarine interacts with chromatin, modulates epigenetic modifications, and transcription in the context of chromatin / B.R. Selvi, S.K. Pradhan, J. Shandilya [et al.] // *Chem. Biol.* 2009. – 16: 203–216.
188. Bloodroot (*Sanguinaria Canadensis* L., papaveraceae) enhances proliferation and cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells in an in vitro model / D.S. Senchina, G.N. Flinn, D.A. McCann [et al.] // *J. Herbs Spices Med. Plants.* – 2009; 15: 45–65.
189. Şener, B. Discovery of drug candidates from some turkish plants and conservation of biodiversity / B. Şener, İ. Orhan // *Pure Appl. Chem.* 2005; 77: 53–64.
190. Seubert, J. Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against schistosomes and cestodes / J. Seubert, R. Pohlke, F. Loebich // *Experientia.* – 1977; 33: 1036–1037.
191. Shaw, A.D.M.C. Editorial. *West. Lancet Mon.* / A.D.M.C. Shaw, C.H. Moore, M. Henry // *J. Pract. Med. Surg.* – 1857; 18: 541–542.
192. Shemon, A.N. Chelerythrine and other benzophenanthridine alkaloids block the human P2X7 receptor / A.N. Shemon, R. Sluyter, A.D. Conigrave, J.S. Wiley // *Br. J. Pharmacol.* – 2004; – 142: 1015–1019.
193. Molecular signatures of sanguinarine in human pancreatic cancer cells: A large scale label-free comparative proteomics approach / C.K. Singh, S. Kaur, J. George [et al.] // *Oncotarget.* – 2015; 6: 10335–10348.
194. Investigation of the inhibitory effects of chelerythrine chloride on the translocation of the protein kinase c β , β ii, ζ in human neutrophils / X. Siomboing,

B. Gressier, T. Dine [et al.] // *IL Farmaco*. – 2001; 56: 859–865.

195. Sivyer, G.W. Application of black salve to a thin melanoma that subsequently progressed to metastatic melanoma: A case study / G.W. Sivyer, C. Rosendahl // *Dermatol. Pract. Concept*. – 2014; 4: 77–80.

196. Antitumour activities of sanguinarine and related alkaloids / I. Slaninova, K. Pencikova, J. Urbanova [et al.] // *Phytochem. Rev.* – 2014; 13:51–68.

197. Slaninova, I. Quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids – Novel cell permeant and red fluorescing DNA probes / I. Slaninova, J. Slanina, E. Taborska // *Cytom. A*. – 2007; 71: 700–708.

198. Screening of minor benzo[c]phenanthridine alkaloids for antiproliferative and apoptotic activities / I. Slaninova, Z. Slunska, J. Sinkora [et al.] // *Pharm. Biol.* – 2007 – 45: 131–139.

199. Slaninová, I. Interaction of benzo[c]phenanthridine and protoberberine alkaloids with animal and yeast cells / I. Slaninová, E. Táborská, H. Bochořáková, J. Slanina // *Cell Biol. Toxicol.* – 2001; 17: 51–63.

200. Effect of quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids sanguilutine and chelilutine on normal and cancer cells / Z. Slunska, E. Gelnarova, J. Hammerova [et al.] // *Toxicol. in Vitro*. – 2010; 24: 697–706.

201. Smith, D.B. On *Sanguinaria Canadensis* / D.B. Smith // *Boston Med. Surg. J.* – 1832; 5: 393–395.

202. Smith, H.H. Ethnobotany of the Meskwaki Indians / H.H. Smith. – Milwaukee, WI, USA: Public Museum of the City of Milwaukee, 1928.

203. Smith, H.H. Ethnobotany of the Forest Potawatomi Indians / H.H. Smith. – New York, NY, USA: AMS Press Inc.; 1933. – P.175–326.

204. Sollenberger, R.R. Rappahannock field notes / R.R. Sollenberger // *Am. Philos. Soc.* 1940.

205. Electrophysiological effects of protopine in cardiac myocytes: Inhibition of multiple cation channel currents / L.S. Song, G.J. Ren, Z.L. Chen [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2000; 129: 893–900.

206. Speck, F.G. Medicine practices of the Northeastern Algonquians / F.G. Speck. – Washington, DC, USA: International Congress of Americanists, 1917. – P.318.

207. Stillé, A. Therapeutics and Materia Medica / A. Stillé. Volume 2. – Philadelphia, PA, USA: Blanchard and Lea, 1874. – P.454–457.

208. Strachey W. The Historie of Travaile into Virginia Britannia / W. Strachey. – London, UK: Hakluyt Society, 1849. – P.64.

209. Chelerythrine chloride induces rapid polymorphonuclear leukocyte apoptosis through activation of caspase-3 / J.F. Sweeney, P.K. Nguyen, K.B. Atkins, D.B. Hinshaw // *Shock*. – 2000; 13: 464–471.

210. Chelerythrine perturbs lamellar actomyosin filaments by selective inhibition of myotonic dystrophy kinase-related Cdc42-binding kinase / I. Tan, J. Lai, J. Yong [et al.] // *FEBS Lett.* – 2011; 585: 1260–1268.

211. Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1 / S. Tanaka, Y. Sakata, K. Morimoto [et al.] // *Planta Med.* – 2001; 67: 108–113.

212. Tang, M. Important roles for l-selectin and icam-1 in the development of allergic airway inflammation in asthma / M. Tang, L. Fiscus // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2001; 14: 203–210.

213. Tantaquidgeon, G. A Study of Delaware Indian Medicine Practice and Folk Beliefs / G. Tantaquidgeon. – Harrisburg, PA, USA: Commonwealth of Pennsylvania, Department of Public Instruction, Pennsylvania Historical Commission, 1942. – P.32.

214. Thatcher, J. The American New Dispensatory / J. Thatcher. 2nd ed. – Boston, MA, USA: Thomas B. Wait & Co. and C. Williams, 1813. – P. 201–204.

215. Kinetic characterization of ebselen, chelerythrine and apomorphine as glutaminase inhibitors / A.G. Thomas, C. Rojas, C. Tanega [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013; 438: 243–248.

216. Todor, I. The effect of the antineoplastic drug ukrain on the electrokinetic potential of malignant and normal cells / I. Todor // *Int. J. Immunother.* – 2003; 19: 159–168.

217. Trost, L.B. History of mohs surgery / L.B. Trost, P.L. Bailin // *Dermatol. Clin.* – 2011; 29: 135–139.

218. In vitro study of the anticholinergic and antihistaminic activities of protopine and some derivatives / Üstünes L., Laekeman G.M., Gözler B. [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 1988; 51: 1021–1022.

219. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: Implications for treatment / A.W. Van Kuijk, P. Reinders-Blankert, T.J. Smeets [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006; 65: 1551–1557.

220. Molecular mechanisms of necroptosis: An ordered cellular explosion / P. Vandenabeele, L. Galluzzi, T.V. Berghe, G. Kroemer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2010; 11: 700–714.

221. Vavreckova, C. Benzophenanthridine alkaloids of *chelidonium majus*; I. Inhibition of 5- and 12-lipoxygenase by a non-redox mechanism / C. Vavreckova, I. Gawlik, K. Muller // *Planta Med.* – 1996; 62: 397–401.

222. Vlachojannis, C. Rise and fall of oral health products with canadian bloodroot extract / C. Vlachojannis, F. Magora, S. Chrubasik // *Phytother. Res.* – 2012; 26: 1423–1426.

223. Vogel, V.J. American Indian Medicine / V.J. Vogel. – Norman, OK, USA: University of Oklahoma Press, 2013.

224. All tangled up: How cells direct, manage and exploit topoisomerase function / S.M. Vos, E.M. Tretter, B.H. Schmidt, J.M. Berger // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2011 – 12: 827–841.

225. Conventional protein kinase c isoenzymes undergo dephosphorylation in neutrophil-like HL-60 cells treated by chelerythrine or sanguinarine / J. Vrba, Z. Dvorak, J. Ulrichova, M. Modriansky // *Cell Biol. Toxicol.* 2008; 24:39–53. doi: 10.1007/s10565-007-9014-1.

226. Sanguinarine is a potent inhibitor of oxidative burst in DMSO-differentiated HL-60 cells by a non-redox mechanism / J. Vrba, Z. Dvorak, J. Ulrichova, M. Modriansky // *Chem. Biol. Interact.* – 2004; 147: 35–47.

227. Wang, G.X. In vivo anthelmintic activity of five alkaloids from *Macleaya microcarpa* (Maxim.) fedde against *Dactylogyrus intermedius* in *Carassius auratus* / G.X. Wang, Z. Zhou, D.X. Jiang // *Vet. Parasitol.* – 2010; 171: 305–313.
228. Antiplasmodial agents from the bhutanese medicinal plant *Corydalis calliantha* / P. Wangchuk, J.B. Bremner, R. Rattanajak, S. Kamchonwongpaisan // *Phytother. Res.* 2010; 24:481–485. doi: 10.1002/ptr.2893.
229. Watt, G. Dictionary of the Economic Products of India / G. Watt. 6 vols. – Nav Bharat Offset Process, Delhi, India, 1889–1892, reprint 1972.
230. Wen, L.N. Competitive binding assay for G-quadruplex DNA and sanguinarine based on room temperature phosphorescence of Mn-doped ZnS quantum dots / L.N. Wen, M.X. Xie // *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* – 2014; 279: 24–31.
231. White, L.B. Kids, Herbs, Health – A Parent's Guide to Natural Remedies / L.B. White and S. Mavor. – Interweave Press, 1998.
232. Impairment of function in aging neutrophils is associated with apoptosis / M. Whyte, L.C. Meagher, J. MacDermot, C. Haslett // *J. Immunol.* – 1993; 150: 5124–5134.
233. William, T. Sanguinarine and its salts: On the medicinal powers of sanguinarine and its salts / T. William // *Boston Med. Surg. J.* – 1832; 6: 245–248.
234. Williamson, E.M. Potter's New Cyclopaedia of Botanical Drugs and Preparations / E.M. Williamson and F.J. Evans; revised ed., Saffron Walden, the C.W. Daniel Co., Ltd., Essex, UK, 1988, reprint 1989.
235. Wink, M. Modes of action of allelochemical alkaloids: Interaction with neuroreceptors, DNA, and other molecular targets / M. Wink, T. Schmeller, B. Latz-Bruning // *J. Chem. Ecol.* – 1998; 24: 1881–1937.
236. Wolff, J. Antimicrotubule properties of benzophenanthridine alkaloids / J. Wolff, L. Knipling // *Biochemistry.* – 1993; 32: 13334–13339.
237. Protective effects of protopine on hydrogen peroxide-induced oxidative injury of PC12 cells via Ca²⁺ antagonism and antioxidant mechanisms / X. Xiao, J. Liu, J. Hu [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008; 591: 21–27.
238. Study on the alkaloids from the stem of *Zanthoxylum dissitum* / C. Xiao, Y. Yuan, Y.Z. Ding [et al.] // *Zhong Yao Cai.* – 2011; 34: 551–553.
239. Protopine inhibits serotonin transporter and noradrenaline transporter and has the antidepressant-like effect in mice models / L.-F. Xu, W.-J. Chu, X.-Y. Qing [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2006; 50: 934–940.
240. Chelerythrine rapidly induces apoptosis through generation of reactive oxygen species in Cardiac myocytes / S. Yamamoto, K. Seta, C. Morisco [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001; 33: 1829–1848.
241. Interleukin-1 β induces ICAM-1 expression enhancing leukocyte adhesion in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: Involvement of erk, JNK, AP-1, and NF- κ B / C.M. Yang, S.F. Luo, H.L. Hsieh [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2010; 224: 516–526.
242. Yang, D. Structural insights into G-quadruplexes: Towards new anticancer drugs / D. Yang, K. Okamoto // *Future Med. Chem.* – 2010; 2: 619–646.
243. Formation of human telomeric G-quadruplex structures induced by the quaternary benzophenanthridine alkaloids: Sanguinarine, nitidine, and chelerythrine / S. Yang, J.F. Xiang, Q.F. Yang [et al.] // *Chin. J. Chem.* – 2010; 28: 771–780.
244. Activation of p38 and c-Jun N-terminal kinase pathways and induction of apoptosis by chelerythrine do not require inhibition of protein kinase C. / R. Yu, S. Mandlekar, T.-H. Tan, A.-N.T. Kong // *J. Biol. Chem.* – 2000; 275: 9612–9619.
245. Zhang, S.-M. Identification of plumbagin and sanguinarine as effective chemotherapeutic agents for treatment of schistosomiasis / S.-M. Zhang, K.A. Coultas // *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* – 2013. – 3. – 28–34.
246. Induction of apoptosis by chelerythrine chloride through mitochondrial pathway and Bcl-2 family proteins in human hepatoma SMMC-7721 cell / Z.-F. Zhang, Y. Guo, J.-B. Zhang, X.-H. Wei // *Arch. Pharm. Res.* – 2011; 34: 791–800.
247. Selective targeting of PPAR γ by the natural product chelerythrine with a unique binding mode and improved antidiabetic potency / W. Zheng, L. Qiu, R. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015; 5: 12222.

Адрес автора

Д.фарм.н. Киселева Т.Л., профессор, директор НИЦ-президент НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов».

kiselevaTL@yandex.ru