УДК 615.322

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОВЫХ И СТЕРОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЧАГИ

С.А. Никитина*, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева

Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, Казань, ул. К. Маркса, 68; тел.: (843) 231-41-73; эл. почта: semicvetik-86@bk.ru

Систематизированы данные по химическому составу веществ тритерпеновой и стероидной природы, выделенных из чаги, как выращенной в условиях искусственной культуры, так и произрастающей в природе. Приведены сведения по биологической активности экстрактов из чаги и этих соединений в отношении различных линий клеток рака *in vitro* и *in vivo.* Проведённый анализ позволил выявить определенные закономерности в эффективности подавления роста различных линий клеток. Установлено, что наибольшей активностью обладают тритерпеновые соединения, содержащие ОН-группу при С-22 и ненасыщенную связь в боковой цепи.

Ключевые слова: чага, тритерпеновые соединения, стероидные соединения, биологическая активность, *in vivo*, *in vitro*

DOI 10.18097/PBMC20166204369

ВВЕДЕНИЕ

Исследованию тритерпеновых и стероидных соединений чаги посвящено много работ, в которых описано выделение новых соединений непосредственно из гриба, установление структуры и определение их фармакологической активности [1-38]. Авторы ряда исследований рассматривают возможные механизмы действия этих соединений, но обобщения экспериментального материала по данной тематике до сих пор нет.

Первые тритерпеновые соединения в чаге были обнаружены польскими учёными Ludwiczak и Wrecino [2]. Они выделили ланостерол – 3β-гидроксиланоста-8,24-диен (**А**) и его производное 3β,22-дигидрокси-ланоста-8,24-диен или инотодиол (**А1**) (рисунок).

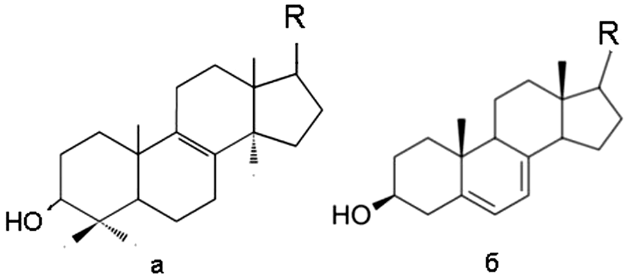


Рисунок. Общая структурная формула тритерпенов ланостанового ряда (а) и стероидных соединений (б).

На сегодняшний день из чаги выделены около 40 тритерпеновых соединений ланостанового ряда:

- кислоты – траметеноловая (3β-гидроксиланоста-8,24-диен-21-овая кислота, **А2**) и обликвиновая (3β-гидроксиланоста-8-ен-21-овая кислота, **А3**), 3β-гидрокси-25,26,27-тринорланоста-8,22*E*-диен-24-овая кислота (**А4**);

- альдегиды – 3β-гидроксиланоста-8,24-диен-21-аль (**А5**), 3β-гидрокси-25,26,27-тринорланоста-8,22*E*-диен-24-аль (**А6**);

- кетоны – 3β,22*R*-дигидроксиланоста-8,24-диен-11-он (**А7**), 3,7-дигидрокси-7(8→9)-абео-ланост-24-ен-8-он (**А8**), 3β,22-дигидроксиланоста-8,24-диен-7-он (**А9**), 21,24-циклопента-3,11,15,21,25-пентагидроксиланоста-8-ен-7-он (**А10**, **А11**), 21,24-циклопента-3,11,21,25-тетра-гидроксиланоста-8-ен-7-он (**А12**), 3β,22-дигидроксиланоста-8,25-диен-24-он (**А13**);

- лактоны – 3β-гидроксиланоста-8,24-диен-21,23-лактон (**А14**), 24-метил-3β-гидрокси-ланоста-8,24-диен-21,23-лактон (**А15**);

- пероксиды – 3β,22α-дигидроксиланоста-8,23Е-диен-25-пероксид (**А16**), 3β,22α-дигидроксиланоста-8,24-диен-25-пероксид (**А17**);

- с несколькими двойными связями – 3β,11β-дигидроксиланоста-8,24-диен (**А18**), 3β,22-дигидроксиланоста-7,9(11),24-триен (**А19**), 3β,22,25-тригидроксиланоста-8-ен (**А20**), 3β,22α,25-тригидроксиланоста-8,23-диен (**А21**), 3β,22,24-тригидроксиланоста-8,25-диен (**А22**), 3β,21-дигидроксиланоста-8,24-диен (**А23**), 3β,22α,25-тригидроксиланоста-8,24-диен (**А24**), 3β,22*R*,25-тригидроксиланоста-8,23*E*-диен (**А25**), 3β,22*R*,25-тригидроксиланоста-7,9(11),23*E*-триен (**А26**);

- с пятичленным циклом – 21,24-циклопенталаноста-3β,21,25-триол-8-ен (**А27**), 25-метокси-21,22-циклоланоста-8-ен-3β,21α-диол (**А28**), (20*R*,24*S*-циклопенталаноста-8-ен-3β,21*R*,25-триол (**А29**), 20*R*,24*R*-циклопенталаноста-8-ен-3β,21*R*,25-триол (**А30**), 20*R*,24*S*-циклопенталаноста-7:9(11)-диен-3β,21*R*,25-триол (**А31**), стереоизомер 21,24-циклопента-1α,3β,21α,25,28-пентагидрокси-5α-ланоста-7,9(11)-диен (**А32, А33**);

* - адресат для переписки

- эпоксиды – 22*R*,25-эпоксиланоста-8-ен-3β,24*S*-диол (**A34**, **A35**);

- с кислородсодержащим пятичленным гетероциклом – 3β,25-дигидроксиланоста-8-ен-20*R*,24*S*-олид (**A36**, **A37**), 3β,25-дигидроксиланоста-7,9(11)-диен-20*R*,24*S*-олид (**A38**) [1-27].

В следовых количествах в природной чаге обнаружены пентациклические тритерпены лупанового ряда: бетулин (**Б**), лупеол (**В**), лупенон (**Г**), содержание которых на порядок ниже, чем тетрациклических тритерпенов – производных ланостерола [8, 38]

В природной чаге обнаружены также стероидные соединения. Содержание эргостерола (**Д**) примерно в 10 раз меньше по сравнению с тритерпеновыми соединениями. Значительно уже и спектр производных эргостерола; в следовых количествах обнаружены 3β-гидроксиэргоста-7,22-диен (**Д1**) и 3β-гидроксиэргоста-7-ен (фунгистерол **Д2**). Также в следовых количествах показано наличие типичных растительных стероидных соединений: ситостерола (**Е**), стигмастерола (**Ж**), ситостанола (**З**) и холестерола (**И**), характерного для животных и человека [8,38].

Таким образом, в природной чаге преимущественно накапливаются тритерпеновые соединения ланостанового типа, в небольших количествах встречаются и стероидные соединения, в основном **Д**. Спектр производных ланостерола достаточно широк; наиболее часто обнаруживаются соединения с несколькими двойными связями в боковой цепи, а также содержащие кетогруппу или пятичленный цикл. Эти многочисленные окисленные производные ланостерола характерны для грибов, вызывающих белую гниль, к числу которых и относится чага.

Сырьё чаги является достаточно трудновоспроизводимым источником тритерпеновых и стероидных соединений, поэтому многие исследователи проводили попытки выращивания чаги на различных средах (на солоде, твёрдой минеральной и жидкой средах, с добавками хитозана и цистеина, с берёзовыми опилками, с $AgNO_3$) для увеличения выхода этих соединений [8, 38-40].

Чага в условиях искусственной культуры, также как и природная, продуцирует больше тритерпеновых соединений, чем стероидных. При этом качественный состав тетрациклических тритерпенов практически неизменен. Если в природной чаге превалируют **A** и **A1**, то в условиях искусственной культуры содержание и состав соединений зависит от состава среды. Подобраны условия культивирования чаги, при использовании которых в ней накапливаются тритерпеновые соединения в несколько меньшем количестве, но в том же составе, что и в природной чаге [8]. В культуре чаги по сравнению с природной накапливается немного больше **Д** и расширяется спектр его производных: появляются эргостерол-пероксид (**Д3**), 3β-гидроксиэргоста-5,7-диен (**Д4**), 3β-гидроксиэргоста-5,22-диен (**Д5**), чаще и в несколько больших количествах встречаются **Б**, **Е**, **Ж**, **З**, **И** [8, 39]. Состав стероидных соединений в искусственной культуре чаги также зависит от условий культивирования, таких как температура, pH, УФ-облучение и т.д. [8, 38, 40].

В народной медицине чага и её водные экстракты с давних времен применялись для лечения рака и заболеваний желудочно-кишечного тракта [41, 42]. Наличие тритерпеновых и стероидных соединений показано в водных экстрактах чаги и в шроте, остающемся после их получения, а также незначительное количество в фильтрате, полученном после осаждения и отделения меланина [43-46].

В настоящее время препараты на основе водных экстрактов чаги применяют в тех случаях, когда нежелательны хирургическое вмешательство и химиотерапия. В отношении онкологических заболеваний наиболее часто в литературе встречаются исследования действия водных экстрактов на различных видах животных и людях.

При длительном (6-9 месяцев) применении препаратов, полученных на основе водных экстрактов из чаги, значительно улучшается самочувствие и состояние здоровья у больных раком III-IV стадии заболевания независимо от локализации опухоли. У большинства больных через 3-4 недели использования препаратов чаги уменьшаются боли, а через некоторое время и вовсе прекращаются. По мнению исследователей, чага, не обладая специфическим действием на опухоль, оказывает тонизирующее влияние на центральную нервную систему, а при длительном лечении, нормализует нарушенные обменные процессы в организме и тем самым оказывает тормозящее действие на рост опухоли [47-52].

Более поздние исследования показали, что применение водного экстракта чаги уменьшает размер опухолей саркомы МОП и S180, карциномы лёгких Льюиса и карциномы Эрлиха, меланомы B16-F10, глиобластомы U-87 MG [33, 34, 53-56], а также оказывает антиметастатическое действие *in vivo*: на клетки саркомы, аденокарциномы шейки матки HeLa, карциномы Эрлиха, и *in vitro* на клетки гепатомы, рака толстой кишки, саркомы 180 [15, 30, 41, 53].

Биологическая активность различных органических экстрактов чаги (этанольных, метанольных, петролейных, этилацетатных, хлороформных) была исследована *in vitro.*

Этанольный экстракт чаги оказывает антипролиферативное действие на клетки меланомы B16F1, на 60% ингибирует рост клеток рака лёгких NCI-H460, клеток рака желудка HT-29 [56, 57]. Хлороформный экстракт чаги снижает пролиферацию клеток лейкемии P388 в концентрации 20-40 мкг/мл, при этом его активность гораздо выше аналогичной активности водного экстракта чаги против клеток гепатомы и рака шейки матки [32]. Это косвенно указывает на то, что стероидные соединения чаги в хлороформном экстракте более активны, чем меланин в водном экстракте чаги.

Петролейный и этилацетатный экстракты, полученные при дальнейшем разделении этанольного экстракта с использованием петролейного эфира и этилацетата, *in vitro* снижали развитие клеток карциномы простаты PC3 и карциномы молочной железы MDA-MB-231. Активные концентрации этих экстрактов составляли в отношении клеток карциномы простаты PC3 29,57±12,18 мкг/мл и 19,22±0,46 мкг/мл, соответственно, а в отношении карциномы молочной железы MDA-MB-231 57,39±14,46 мкг/мл и 46,49±13,21 мкг/мл [36]. Активность петролейного экстракта в отношении обеих линий раковых клеток и активность этилацетатного экстракта против клеток MDA-MB-231 находятся на уровне известного цитостатика – доксорубицина, а против клеток PC3 – в 3 раза ниже по сравнению с доксорубицином [36]. Наиболее высокая активность петролейного экстракта, вероятно, связана с содержанием в нём преимущественно тритерпеновых и стероидных соединений.

В работах [3, 4] впервые показана противоопухолевая активность тритерпеновых соединений чаги в опытах *in vitro* против асцитного рака Эрлиха и саркомы Крокера. Заметным действием на клетки опухоли обладало соединение **A1**, очень слабое действие (первичное изменение в клетках) показало соединение А.

В таблице приведены данные исследований индивидуальных тритерпеновых и стероидных соединений в отношении различных линий раковых клеток *in vitro.*

Наиболее активными соединениями, которые действуют на широкий спектр раковых клеток, являются **A**, **A1**, **A2**, **A5**, **A7**, **Д3** (таблица). При этом наблюдается специфичность действия отдельных соединений. В отношении карцином наиболее активны соединения **Д**, **Д3**, **A7**, **A5**; ингибирующая концентрация вещества **Д** против клеток карциномы простаты в 5 раз меньше по сравнению с остальными, что свидетельствует о его высокой активности. Соединения **A и A1** наиболее активны против аденокарцином, против аденокарциномы молочной железы MCF-7 оба этих вещества действовали в минимальных концентрациях – 1 мкг/мл. В отношении лейкемии более эффективными оказались соединения **A1**, **A7 и A5**, а против клеток лейкемии P388 – более эффективен **A1**, действовавший в концентрации 6 мкг/мл, что на порядок ниже концентрации остальных соединений. Таким образом, в отношении карцином наиболее эффективно использование стероидных соединений, нежели тритерпеновых. В отношении клеток аденокарцином и лейкемии более эффективен был тритерпен **A1**; вероятно, наличие ОН-группы у атома С-22 играет важную роль в проявлении антипролиферативного эффекта [32]. Высокая активность соединения **A7**, возможно, также обусловлена наличием ОН-группы у этого атома углерода. Следует отметить, что все соединения, для которых показана противоопухолевая активность, содержат ненасыщенную связь в боковой цепи, что, по-видимому, также вносит свой вклад в проявляемые свойства.

Результаты, полученные *in vitro*, подтверждены исследованиями этих соединений *in vivo*. Так, соединения **A1** и **A5** вызывали гибель клеток папилломы у мышей при поверхностном нанесении [62], а также снижали рост саркомы S-180 соответственно на 18 и 34%, соединение **A** уменьшало размер опухоли S-180 на 23% [60].

При внутрибрюшинном введении **A1** мышам CDF1 с привитой лейкемией P388 значительно увеличивалась продолжительность жизни мышей без видимых побочных эффектов (таких как потеря массы тела или диарея) – на 20,8% для мышей, получавших 10 мг/кг этого соединения [32].

Помимо противоопухолевой некоторые соединения обладают и другими видами активности. Например, **A**, **A2**, **A7**, **A15** оказали *in vitro* выраженный гепатопротекторный эффект: 74,8, 81,2, 75,0 и 71,9% соответственно по отношению к контролю – гепатопротектору бициклолу [26]. **A1** и **A5** проявляют гипогликемические свойства *in vitro* [55, 59], **A2**, **A5** и **A24** – противогрибковые свойства *in vitro*, **A1**, **A2**,**A5**, **Б**, **Б3** – противовоспалительные свойства *in vitro* [35], **A1**, **A5**, **A23** – антиоксидантные свойства [36]. **A1** и **A5** обладают антимутагенным действием, снижают уровень мутагенов MNNG, 4NQO, в *Salmonella typhimurium* TA98 и TA100 [63]. Практически все производные ланостерола могут регулировать биосинтез холестерола [63], а производные бетулина, выделенные из коры берёзы и других природных источников, проявляют *in vitro* противоопухолевые свойства в отношении клеток меланомы и карциномы лёгких, нейробластомы, медуллобластомы, глиобластомы и саркомы Эвинга, аденокарциномы простаты PC3, лейкемии K562 и аденокарциномы шейки матки HeLa [65, 66].

Наличие тритерпеновых соединений – ланостерола и инотодиола показано в меланине чаги [67]. Это обуславливает проявление им противоопухолевых свойств: умеренных на первичный опухолевый очаг и сильно выраженных – на метастазы [68].

В настоящее время противоопухолевые свойства ланостановых соединений объясняют изменением биохимических механизмов: подавление пролиферации раковых клеток, индукция остановки клеточного цикла на различных стадиях, усиление апоптоза и регулирование путей передачи сигнала, которые связаны с нарушением экспрессии ключевых ферментов (каспаз) и белков (p53, bax, Bcl-2) [27, 29, 32].

Действие тритерпеновых соединений чаги в основном связывают со снижением пролиферации раковых клеток в исследованиях *in vitro.* Водный экстракт чаги *in vitro* в большей степени индуцирует остановку клеточного цикла, усиливает апоптоз, а *in vivo* активирует клетки иммунной системы и снижает количество метастаз [15, 57].

Выраженной активностью в отношении раковых клеток обладают и полисахариды чаги, однако механизмы их действия сильно отличаются. Полисахариды оказывают влияние на иммунную систему через стимуляцию лимфоцитов и клеток-киллеров [24, 64].

Таблица. Противоопухолевая активность тритерпеновых и стероидных соединений чаги

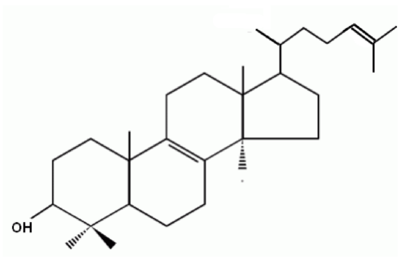
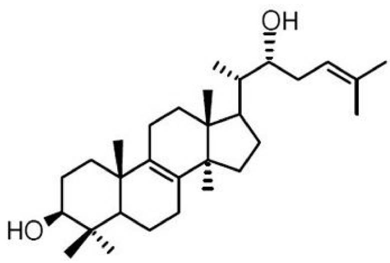
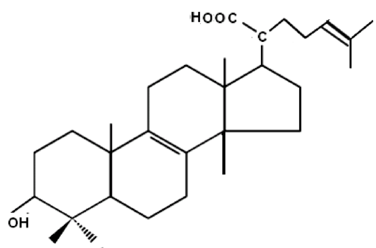
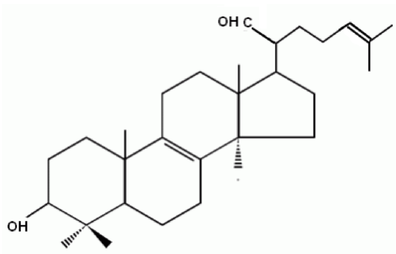
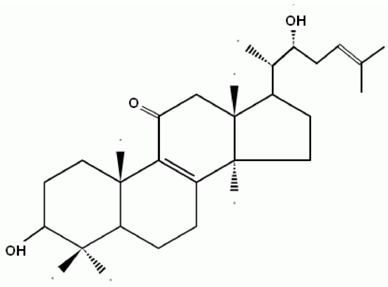
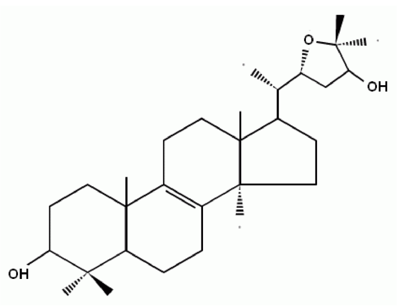
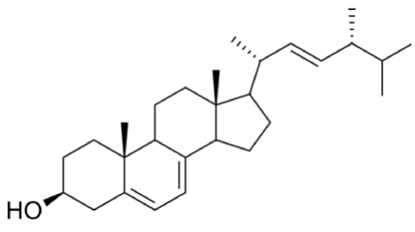
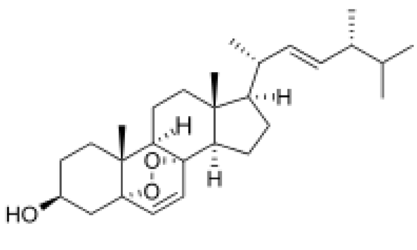
Вещество	Клеточные линии	Ингибирующая концентрация
 **A**	аденокарциномы молочной железы MCF-7	1 мкг/мл; 250 мкг/мл [7, 9, 24]
	лейкемии P388	более 100 мкг/мл [23]
	аденокарциномы шейки матки HeLa	250 мкг/мл [31]
	карциномы лёгких A-549	250 мкг/мл [23]
	аденокарциномы желудка AGS	250 мкг/мл [31]
	карциномы молочной железы MDA-MB-231	более 40 мкг/мл [35]
	карциномы простаты PC3	более 40 мкг/мл [35]
	лейкемии L1210	более 80 мкг/мл [23]
	аденокарциномы желудка COLO205	более 40 мкг/мл [23, 25]
 **A1**	аденокарциномы молочной железы MCF-7	1 мкг/мл; 250 мкг/мл [7, 9, 24]
	карциносаркомы Уолкера 256	10 мкг/мл [9]
	лейкемии P388	6 мкг/мл; более 40 мкг/мл [20, 24]
	лейкемии L1210	49 мкг/мл [23]
	аденокарциномы желудка COLO205	75 мкг/мл [23]
	карциномы молочной железы MDA-MB-231	более 40 мкг/мл [35]
	карциномы простаты PC3	более 40 мкг/мл [35]
	аденокарциномы шейки матки HeLa	250 мкг/мл [31]
	карциномы лёгких A-549	250 мкг/мл [23, 24]
	аденокарциномы желудка AGS	250 мкг/мл [31]
 **A2**	аденокарциномы молочной железы MCF-7	5 и 10 мкг/мл [7, 9]
	лейкемии P388	12 мг/мл [20]
	лейкемии L1210	16 мкг/мл [23]
	карциномы молочной железы MDA-MB-231	25 мкг/мл[35]
	карциномы простаты PC3	29 мкг/мл [35]
	аденокарциномы желудка COLO205	более 90 мкг/мл [23, 24]
	карциномы лёгких A-549	более 90 мкг/мл [23, 24]
 **A5**	аденокарциномы молочной железы MCF-7	250 мкг/мл [7, 9]
	аденокарциномы шейки матки HeLa	250 мкг/мл [31]
	лейкемии P388	9 мг/мл [20]
	карциномы молочной железы MDA-MB-231	16 мкг/мл [35]
	лейкемии L1210	28 мкг/мл [23]
	карциномы простаты PC3	33 мкг/мл [35]
	аденокарциномы желудка COLO205	более 80 мкг/мл [23]
	аденокарциномы желудка AGS	250 мкг/мл [31]
	карциномы лёгких A-549	250 мкг/мл [23]
 **A7**	рака носоглотки KB[1]	4,5 мкг/мл [25]
	лейкемии HL-60	6,2 мг/мл [25]
	лейкемии P388	6,4 мг/мл [25]
	лейкемии L1210	9 мг/мл [25]
	карциномы лёгких A-549	более 4 мкг/мл [35]
	гепатомы Bel-7402	более 4 мкг/мл [35]

Таблица. Противоопухолевая активность тритерпеновых и стероидных соединений чаги (продолжение)

 **А34**	лейкемии P388	13 мг/мл [20]
 **Д**	карциномы простаты PC3	3,8 мкг/мл [35]
	карциномы молочной железы MDA-B-231	более 40 мкг/мл [35]
 **Д3**	карциносаркомы Уолкера 256	5 мкг/мл [38]
	карциномы молочной железы MDA-MB-231	13 мкг/мл [35]
	карциномы простаты PC3	16,3 мкг/мл [35]
	аденокарциномы желудка COLO205	более 80 мкг/мл [23]
	карциномы лёгких A-549	более 80 мкг/мл [23]
	лейкемии L1210	более 80 мкг/мл [23]
	аденокарциномы молочной железы MCF-7	более 80 мкг/мл; 10 мкг/мл [23, 38]

Таким образом, из обнаруженных в настоящее время 40 тритерпеновых и стероидных соединений чаги наибольшей противоопухолевой активностью обладают 6 соединений: ланостерол, инотодиол, траметеноловая кислота, 3β-гидроксиланоста-8,24-диен-21-аль, 3β,22*R*-дигидроксиланоста-8,24-диен-11-он, 22*S*,25-эпоксиланост-8-ен-3β,24*S*-диол.

В отношении линий раковых клеток индивидуальные тритерпеновые и стероидные соединения более активны, чем экстракты. Концентрация, при которой индивидуальные соединения начинают оказывать эффект на опухолевые клетки, составляет 1 мкг/мл. При этом соединения оказывают незначительное воздействие на соматические клетки. Ингибирующий эффект на клетки почек составляет не более 20%, в то время как известные природные цитостатики оказывают на эти клетки сильное токсическое действие (например, винбластин, винкристин, этопозид) [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тритерпеновые и стероидные соединения чаги представлены около 50 соединениями, причём преобладают производные ланостерола с несколькими двойными связями в боковой цепи, содержащие кетонную группу и пятичленный цикл.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что в отличие от экстрактов чаги использование в терапии рака индивидуальных тритерпеновых и стероидных соединений более эффективно. При этом наибольшей активностью обладают тритерпеновые соединения, содержащие OH-группу при C-22 и ненасыщенную связь в боковой цепи. В частности, инотодиол – в отношении раковых клеток карциносарком, аденокарценом и лейкемии, в отношении клеток карцином – 3β-гидроксиланоста-8,24-диен-21-аль. Среди стероидных соединений, выделенных из искусственной культуры чаги, выраженной противоопухолевой активностью обладает эргостерол в отношении карциномы простаты и умеренной активностью – эргостерол-пероксид.

Тритерпеновые и стероидные соединения чаги проявляют гепатопротекторные, гипогликемические, противогрибковые, антиоксидантные и противовоспалительные свойства и могут регулировать биосинтез холестерола.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kier L.B*. (1961) J. Pharmac. Sci., **50**, 471-474.
2. *Ludwiczak R.-S., Wrecino U.* (1962) Rocz. Chem., **36**, 497-502.
3. *Ловягина Е.В., Шиврина А.Н.* (1962) Биохимия, **27**(5), 794-800.
4. *Ловягина Е.В., Шиврина А.Н.* (1965) в кн.: Кормовые белки и физиологически активные вещества для животноводства, М.-Л., с. 59–64.
5. *Kahlos K., Hiltunen R., Schantz M.V.* (1984) Planta Medica, **50**, 197-198.
6. *Kahlos K., Hiltunen R*. (1986) Planta Medica, **52**, 495-496.
7. *Kahlos K., Kangas L., Hiltunen R*. (1986) Planta Medica, **52**, 554.
8. *Kahlos K.* (1994) Biotechnology in Agriculture and Forestry, **26**, 179-198.
9. *Shin Y., Tamai Y., Terazawa M.* (2000) Euras. J. Forest Res., **1**, 43-50.
10. *Shin Y., Tamai Y., Terazawa M.* (2000) Int. J. Med. Mushrooms, **2**, 201-207.
11. *Shin Y., Tamai Y., Terazawa M.* (2001) J. Wood Sci., **47**(4), 313-316.
12. *Shin Y., Tamai Y., Terazawa M*. (2001) Int. J. Med. Mushrooms, **3**, 250.
13. *He J., Feng X.Z., Lu Y., Zhao B.* (2000) Chinese Chemical Letters,**11**(1), 45-58.
14. *He J., Feng X.Z., Lu Y., Zhao B.* (2001) J. Asian Nat. Prod. Res., **3**, 55-61.
15. *Kim E.J., Lee Y.J., Shin H.K., Park J.H.* (2006) J. Korean Soc. Food Sci. Nutr., **35**(5), 516-523.
16. *Nakata T., Taji S., Yamada T.* (2007) Bioorg. Med. Chem., **15**(1), 257-264.
17. *Tajia S., Yamada T., In Y., Wada S., Usami Y., Sakuma K., Tanaka R*. (2007) Helvetica Chimica Acta, **90**, 2047-2057.
18. *Tajia S., Yamada T., Tanaka R.*. (2008) Helvetica Chimica Acta, **91**, 1513-1524.
19. *Taji S., Yamada T., Wada S., Tokuda H., Sakuma K.* (2008) Eur. J. Med. Chem., **43**, 2373-2379.
20. *Nakata T., Taji S., Yamada T.* (2009) Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences, **3**, 53-64.
21. *Zhong X., Ren K., Lu S., Yang S., Sun D.* (2009) Chin. J. Integr. Med., **15**, 156-160.
22. *Handa N., Yamada T., Tanaka R.* (2010) Phytochemistry, **71**, 1774-1779.
23. *Kim Y.J., Park J., Min B.S., Shin S.H.* (2011) J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem., **54**(2), P.287-294.
24. *Zheng W., Miao K., Liu Y., Zhao Y., Zhang M., Pan S., Dai S.* (2010) Appl. Microbiol. Biotechnol., **87**, 1237-1254.
25. *Handa N., Yamada T., Tanaka R.* (2012) Phytochem. Lett., **5**, 480-485.
26. *Liu C., Zhao C., Pan H.-H., Kang J., Yu X.* (2014) J. Nat. Prod., **77**, 35-41.
27. *Song F.Q., Liu Y., Kong X.S., Chang W., Song G.* (2013) Asian Pac. J. Cancer Prev., **14**, 1571-1578.
28. *Zhao F., Mai Q., Ma J., Xu M., Wang X., Cui T., Qui F., Han G* (2015) Fitoterapia, **101**, 34-40.
29. *Ríos J.L., Andujar I., Recio M.K., Giner R.M.* (2012) J. Nat. Prod., **75**, 2016-2044.
30. *Chen C., Zheng W., Gao X., Xiang X.* (2007) Am. J. Pharmacol. Toxicol., **2**, 10-17.
31. *Illana-Esteban C.* (2011) Bol. Soc. Micol, **35**, 175-185.
32. *Nomura M., Takahashi T., Uesugi A., Tanaka R., Kobayashi S.* (2008) Anticancer Res., **28**, 2691-2696.
33. *Youn M., Kim J., Park S., Kim Y., Park C.* (2009) J. Ethnopharmacol., **121**, 221-228.
34. *Mazurkiewicz W., Rydel K., Pogocki D., Lemieszek M.K., Langner E., Rzeski W.* (2010) Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, **67**(4), 397-406.
35. *Mazurkiewicz W.* (2006) Acta Poloniae Pharmaceutica, **63**, 497-501.
36. *Ma L., Chen H., Dong P., Lu X.* (2013) Food Chemistry, **139**, 503-508.
37. *Zheng W., Zhang M., Zhao Y., Miao K., Pan S., Caoa F., Daic Y*. (2011) Phytochem. Anal., **22**, 95-102.
38. *Gao Y., Xu H., Lu Z., Xu Z.* (2009) Chin. J. Chromatogr., **29**, 745-749.
39. *Shin Y., Tamai Y., Terazawa M.* (2001) Euras. J. Forest Res., **2**, 27-30.
40. *Низковская О.П., Милова Н.М., Шиврина А.Н., Ловягина Е.В., Платонова Е.Г.* (1959) Труды института микробиологии АН СССР, **6**, 277-285.
41. *Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В., Горяйнова Л.К.* (2008) Чага, чаговит, чагалюкс в лечебной и профилактической практике, Холдинг ЭДАС, М., 64 с.
42. *Сысоева М.А.* (2013) Высокодисперсные коллоидные системы и меланины чаги, Казань, 226 с.
43. *Сысоева М.А., Хабибрахманова В.Р., Гамаюрова В.С., Тазеева А.Х.* (2008) Химия растительного сырья, **3**, 119-122.
44. *Сысоева М.А., Никитина С.А., Хабибрахманова В.Р.* (2012) Вестник Казанского технологического университета, **15**(18), 217-219.
45. *Юмаева Л.Р.* (2009) Состав и свойства экстрактов из шрота чаги. Автореф. дис. канд. хим. наук, КГТУ, Казань.
46. *Сысоева М.А., Хабибрахманова В.Р., Гамаюрова В.С.* (2009) Химия растительного сырья, **3**, 151-156.
47. *Березина М.П.* (1959) в кн.: Чага и её лечебное применение при раке IV стадии., Медгиз, Л., с. 143-159.
48. *Булатов П.К.* (1959) в кн.: Чага и её лечебное применение при раке IV стадии, Медгиз, Л.,. с. 261-270.
49. *Мартынова Е.Я.* (1959) в кн.: Чага и её лечебное применение при раке IV стадии, Медгиз, Л., с. 271-278.
50. *Булатов П.К., Мартынова Е.Я.* (1961) в кн.: Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений, Наука, М.-Л., с. 247-253.
51. *Пясковский* С., *Рихтер С.* (1961) в кн.: Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений, Наука, М.-Л., с. 258-263.
52. *Мартынова Е.Я.* (1959) в кн.: Чага и её лечебное применение при раке IV стадии, Медгиз, Л., с. 279-293.
53. *Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В.* (2005) Российский биотерапевтический журнал, **4**(4), 59-72.
54. *Shin S.H., Kim Y.J., Park J.* (2013) J. Korean Soc. Food Sci. Nutr., **42**, 1022-1028.
55. *Youn M.J., Kim J.K., Park S.Y., Kim Y.* (2008) World J. Gastroenterol., **14**(4), 511-517.
56. *Lu X., Chen H., Dong P., Fu L.,Zhang X.* (2010) J. Sci. Food Agric., **90**, 276-280.
57. *Park E., Jeon K., Byun B.H.* (2005) Cancer Prevention Research, **10**, 54-59.
58. *Lee H.S., Kim E.J., Kim S.H.* (2015) Nutr. Res. Pract., **9**(2), 111-116.
59. *Song K.C., Choi B.L., Shin J.W.* (2007) Korean J. Orient. Med., **28**(4), 27-41.
60. *Zhang Y., Zhao Y., Cui H., Cao C., Guo J., Liu S.* (2011) Biol. Trace Elem. Res., **144**, 1351-1357.
61. *Chung M.J., Chung C.K., Jeong Y., Ham S.S.* (2010) Nutr. Res. Pract., **4**, 177-182.
62. *Koyama T., Gu Y., Taka A.* (2008) Asian Biomedicine, **2**, 459-469.

63. *Sun Y., Yin T., Chen X.H., Zhang G.* (2011) Int. J. Med. Mushrooms, **13**, 121-130.
64. *Ham S.S., Kim S.H., Moon S.Y., Chung M.J.* (2009) Mutation Research, **672**, 55-59.
65. *Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э.* (2005) Химия в интересах устойчивого развития, **13**, 1-30.
66. *Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г., Флехтер О.Б.* (2006) Биоорган. химия, **32**, 42-55.
67. *Бурмасова М.А.* (2013) Фенольные и сопутствующие им соединения водного извлечения гриба чаги. Автореф. дис. канд. хим. наук, КНИТУ, Казань.
68. *Рыжова Г.Л., Кравцова С.С., Матасова С.А., Грибель Н.В., Пашинский В.Г., Дычко К.А.* (1997) Хим.-фарм. журн., №10, 44-47.
69. *Машковский М.Д.* (2012) Лекарственные средства, Новая волна, М., 1216 с.

Поступила: 07. 10. 2014.
Принята к печати: 15. 03. 2015.

COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF TRITERPENES AND STEROIDS FROM INONOTUS OBLIQUUS (CHAGA)

S.A. Nikitina, V.R. Khabibrakhmanova, M.A. Sysoeva

Kazan National Research Technological University,
68 K. Marx str., Kazan, 420015 Russia; tel.: (843) 231-41-73; e-mail: semicvetik-86@bk.ru

Data on the chemical composition of triterpenic and steroid compounds, isolated from the chaga mushroom grown in natural environment or in a synthetic culture have been summarized. Special attention has been paid to the biological activity of chaga mushroom extracts and these particular compounds against various cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*. This analysis has demonstrated some common features in inhibition of growth of various cell lines by chaga mushroom components. In this context, the most active are triterpene compounds containing OH group at C-22 and a side chain unsaturated bond.

Key words: chaga mushroom, triterpenes, steroids, biological activity, *in vivo*, *in vitro*