

УДК: 582/284 : 616.006

Чага и ее биоактивные комплексы: история и перспективы

©2020. И.В. Змитрович¹, Н.П. Денисова¹, М.Э. Баландайкин², Н.В. Белова¹, М.А. Бондарцева¹, Л.Г. Переведенцева³, В.В. Перельгин⁴, Г.П. Яковлев^{1,4}

¹ Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Поступила в редакцию 20.06.2020 г.

После доработки 25.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

Обзор состояния изученности известного в России грибного лекарственного сырья – чаги – вызван необходимостью обобщить сведения о воздействии его отдельных компонентов на молекулярные мишени раковой клетки. Сырье чаги (стерильные наросты гриба *Inonotus obliquus*) представляет собой комплекс грибной ткани, продуктов деградации и ассимиляции грибом компонентов древесной ткани. Сырье богато полифенолами, тритерпеноидами грибного и растительного происхождения, полисахаридами. В начале 1960-х годов сырье чаги вошло в Государственную фармакопею СССР и было рекомендовано к применению как неспецифическое лекарственное средство для лечения гастритов, язвы желудка, полипозов, предраковых заболеваний и некоторых форм злокачественных опухолей в случаях, когда не показаны лучевая терапия и хирургическое вмешательство.

Однако фармакологический потенциал чаги до конца не задействован. Прежде всего, очевидно разнонаправленное действие различных биоактивных комплексов чаги на молекулярные мишени раковой клетки: ингибирующее циклинзависимые киназы и проапоптотическое (тритерпеноиды), иммуноопосредованное цитотоксическое и провоспалительное (полисахариды), генопротективное и антиапоптотическое (полифенолы). Комплексное воздействие этих веществ на раковую ткань, очевидно, имеет менее выраженный эффект, чем таргетированное воздействие на злокачественно-трансформированные клетки. Следовательно, на повестке дня – клинические испытания очищенных биоактивных комплексов чаги, прежде всего проапоптотического (инотодиол, бетулиновая кислота) и противовоспалительного (3,4-дигидроксибензалацетон) действия. В работе на основании рассмотренных данных предположено, что углубленное изучение сырья чаги в будущем может привести к созданию на его основе новых и более эффективных лекарств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: базидиомицеты; иммунотерапия; лекарственные грибы; полисахариды; рак; таргетная терапия; тритерпеноиды

DOI: 10.17816/phf34803/2713-153X-2020-2-2-84-93

СОКРАЩЕНИЯ:

ЕКК – естественные киллерные клетки;

МНС1 – главный комплекс гистосовместимости I типа;

ФНО – фактор некроза опухолей;

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов;

EGF – эпидермальный фактор роста;

IFN- γ – интерферон гамма;

IL-4 – интерлейкин 4;

NF- κ B – транскрипционный ядерный фактор;

P 53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл;

TNF- α – фактор некроза опухолей альфа.

ВВЕДЕНИЕ

Известное в народной медицине лекарственное сырье под названием «чага» вошло в Государственную фармакопею СССР в начале 1960-х годов как тонизирующее и профилактическое средство, рекомендованное к применению при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и не действующее в основных лечебных схемах онкотерапии [1]. В таком статусе препараты чаги – измельченное грибное сырье и препарат «Бефунгин» – существуют и сегодня. Однако исследования биоактивных комплексов чаги последних лет свидетельствуют о том, что многие из них могут использоваться в таргетной терапии злокачественных новообразований.

Цель настоящего обзора – показать историю фармакологического изучения чаги с акцентом на исследования последних лет, когда было начато изучение воздействия ее биоактивных комплексов на различные молекулярные мишени раковой клетки.

История медицинского и фармакологического изучения чаги

Чага (известная также как березовый гриб, рак, кяр) представляет собой продукт взаимодействия мицелия базидиального гриба *Inonotus obliquus* (Fr.) Pilát (Hymenochaetales, Agaricomycetes), ксилемы и каллусной ткани живых деревьев, преимущественно порядка *Fagales* (Букоцветные). Она имеет вид черных растреснувших наростов на стволе дерева твердой консистенции с рыжевато-желтой более мягкой сердцевинкой. Мицелий гриба, вызывающего эти наросты, живет многие годы в сердцевине дерева, под корой развивает отслаивающиеся ее распростертые плодовые тела, а в местах разрывов коры формирует комплексные образования, известные чагой (мнение о склероциальной природе чаги является упрощением).

Лекарственные свойства чаги издавна известны в народной медицине Урала, Сибири, северных районов европейской территории России [2, 3]. Традиционно она использовалась в виде чаев при лечении туберкулеза, раковых заболеваний легких, печени и желудочно-кишечного тракта. Применяли чагу также в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства [4].

В поле зрения отечественных клиницистов и практических врачей (Ф.И. Иноземцев, Э. Фробен, А. Фурхт, И.И. Лапин, С.А. Смирнов) сырье чаги попало во второй половине XIX века в связи с положительными результатами использования отвара березового гриба в терапии злокачественных новообразований [5].

С 1959 года комплексное изучение чаги начинается в Ботаническом институте им. В.Л. Комарова АН СССР в сотрудничестве с 1-м Ленинградским медицинским институтом им. И.П. Павлова. Эти исследования включали такие направления, как биология и анатомия возбудителя чаги [6, 7], ее ресурсный потенциал [8], химическое изучение грибного сырья [9–11], экспериментальное изучение его на простейших и позвоночных животных [12, 13] и клинические испытания с привлечением больных с развитым процессом образования опухолей [14–16].

Клинические испытания показали улучшение общего состояния больных, нормализацию показателей крови и лимфатической системы, снижение болевого синдрома. Однако химические исследования тех лет позволяли идентифицировать полифенолы и полисахариды, оказывающие общее иммуномодулирующее действие и осуществляющие хемосорбцию, но не давали возможности выявить вещества адресного действия.

Полученные результаты трактовались осторожно. Чагу предлагали рассматривать как общеукрепляющее и, возможно, онкопревентивное средство, и рекомендовали использовать в качестве вспомогательного при лечении широкого спектра желудочно-кишечных заболеваний. В таком качестве чага была включена в Государственную фармакопею СССР и рекомендована к применению как неспецифическое лекарственное средство для лечения гастритов, язвы желудка, полипозов, предраковых заболеваний и некоторых форм злокачественных опухолей в случаях, когда не показаны лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Рекомендованное применение: в виде настоя (*Infusum fungus betulinus*), таблеток и препарата «Бефунгин» (*Befunginum*, полугустого экстракта из грибных наростов с добавлением 0,175% кобальта хлорида или 0,2% кобальта сульфата).

В конце 1960-х годов на Западе издается роман А.И. Солженицына «Раковый корпус» [17], в котором автор, в частности, основательно излагает опыт лечения липосаркомы желудка сочетанием лучевой терапии с водными экстрактами чаги. Не исключено, что широкое распространение этого произведения вызвало в мире интерес к исследованию чаги, в то время как после внедрения в производство препарата «Бефунгин» активность отечественных коллективов, изучающих чагу, пошла на спад.

Интерес отечественного научного сообщества к проблеме лекарственных грибов, и чаги в частности, возродился в конце 1990-х годов [18–21] в связи с прогрессом в химическом изучении растительного сырья, а также расшифровке молекулярных механизмов патофизиологических процессов.

Перед тем как рассмотреть основные группы биоактивных комплексов, продуцируемых чагой, кратко охарактеризуем специфику ее как лекарственного сырья.

Природа чаги и ее микроструктурные особенности

Долгое время возбудителем чаги ошибочно считали ложный трутовик (*Phellinus igniarius*) [22, 23]. Лишь в 1938 году экспериментальные исследования установили связь ее и скошенного трутовика *Inonotus obliquus* [24]. Этот трутовик распространен во внетропических районах Голарктики и поражает березу, бук, ольху, рябину, клен. Инфекция происходит преимущественно через комлевые морозобоины. Изначально гриб стремится в ядро, где вызывает хроническую белую гниль дерева. Затем в местах ветвления побегов захватывает и заболонь.

Когда внутри ствола накапливается достаточно мицелиальной массы, она стремится наружу через различные

перфорации коры. Здесь гифы гриба взаимодействуют с каллусной тканью дерева, меланизируются, а при разрыве коры (происходящем обычно при расширении мицелиальной массой первичной перфорации) тормозят свой апикальный рост и образуют псевдосклероциальную пластинку плотной текстуры. В силу того, что мицелиальная масса, заполненная древесными (преимущественно лигниновыми) депозитами различной глубины разложения (т. н. песчанисто-зернистое ядро), продолжает нарастать, внешние наросты и натеки на стволе дерева увеличиваются и, по мере давления нарастающего песчанисто-зернистого ядра, растрескиваются, а их поверхность чернеет.

По своей анатомической структуре внешняя часть чаги представляет собой псевдосклероциальную пластинку, комбинирующую два типа текстуры – *textura intricata* и *textura angularis*. Внутренняя часть – мицелиальная масса рыхлой текстуры с многочисленными лигноцеллюлозными депозитами (песчанисто-зернистое ядро).

Обильное включение материала растения-хозяина и анатомическая структура с преобладанием *textura intricata* не позволяют отнести образования чаги к грибным склероциям, характеризующимся обычно кутикулой эпидермоидной текстуры (*textura epidermoidea*) и медулярной частью угловатой текстуры (*textura angularis*). Чага – сложное образование со значительным участием древесного материала, в котором комбинируются характеристики песчанисто-зернистого ядра и псевдосклероциальной пластинки [25].

Помимо внешнего древесного материала, частично модифицированного грибными лакказами, гифы фронтального мицелия *I. obliquus*, участвующего в формировании чаги, поглощают и накапливают синтезируемый клетками дерева бетулин, содержание которого во внешней черной «корке» чаги может достигать 30% [26]. Кроме того, с использованием окислительных ферментов гриб строит из поглощенного в результате разложения лигнина полифенольного материала собственные меланины, которые откладывает снаружи склеритизированных гиф вторичного мицелия [27].

В качестве лекарственного сырья чага, таким образом, гетерогенна. Наружная черная часть наростов содержит бетулин и богата меланинами, а внутренняя – рыжеватожелтая с прожилками белого мицелия и аморфными древесными остатками – богата ланостановыми производными, полисахаридами и полифенольными композициями древесного происхождения.

Полисахариды чаги

Из полисахаридов чаги наиболее важными в фармакологическом отношении являются β-глюканы. Эти вещества издавна широко используются в иммунотерапии злокачественных новообразований. Биологическая активность их зависит от растворимости в воде [28], молекулярного веса [29], степени разветвленности и присутствия β-(1→6)-связей по ходу основной β-(1→3) цепи [30].

Несмотря на то, что непигментированный ослизняющийся мицелий представлен небольшой фракцией, β-глюканы из сырья чаги выделяются в заметном количестве

[31, 32]. В основополагающей работе по β-глюканам чаги сравнивали метод щелочной экстракции полисахаридов и метод ферментативного расщепления с последующим гравиметрическим анализом. Количество неочищенного β-глюкана, полученного методом щелочной экстракции, составляло 13,7 г на 100 г образца, а методом ферментативного расщепления – 15,3 г на 100 г [32].

Экспериментально показана биологическая активность β-глюканов, экстрагированных из сырья чаги [33–36].

Ланостановые тритерпеноиды

Ланостановые тритерпеноиды – производные полициклического углеводорода ланостана (или 4,4,14α-триметилхолестана). Они характеризуются довольно компактной молекулярной структурой и достаточно высокой реакционной способностью. Попадая в клетку, эти вещества вступают в реакцию с транскрипционными факторами и низкомолекулярными интермедиатами сигнальной трансдукции, а также с некоторыми мембранными и ядерными рецепторами клетки, обычно инактивируя их. С этим, в своей основе ингибирующим, эффектом связана их биологическая активность.

Ланостановые тритерпеноиды чаги изучены достаточно полно [37–39]. Среди них наиболее выраженной фармакологической активностью обладает инотодиол, оказывающий выраженное антипролиферативное и проапоптотическое действие [40, 41]. Данные о высокой биологической активности инотодиола проверялись целой серией испытаний на экспериментальных наборах раковых клеток [42–44].

Бетулин

Бетулин представляет собой белое кристаллическое или смолистое вещество (тритерпеновый спирт), которое заполняет полости клеток пробковой ткани в коре ряда листовых пород (в частности, березы и ольхи). При ферментативном окислении дает бетулиновую кислоту [3β-гидрокси-20(29)-лупаен-28-овая кислота] – пентациклический тритерпеноид с выраженной биологической активностью, главным образом, проапоптотической [45].

Чага накапливает и концентрирует бетулин примерно так же, как *Taxomyces andreanae* – таксол [4]. В гифах мицелия, прорастающих через клетки пробковой ткани, цитоплазма вакуолизируется, и гифа в значительной степени заполняется смолистым веществом. В такой (очевидно, ферментативно модифицированной) форме «грибной» бетулин имеет выраженную биологическую активность, вызывая апоптоз даже у клеток весьма агрессивных форм меланомы [46].

Очевидно, бетулин – не единственный компонент древесной ткани, накапливаемый или метаболизируемый грибом. Помимо лигноцеллюлозных комплексов, чага окисляет флавоноиды, танины и некоторые другие вещества. Пока что авторы, изучающие ее химический состав, обычно не принимают во внимание и не рассматривают биологические и химические особенности древесного растения, на котором гриб формиру-

ет стерильные наросты. Механизм защитных реакций у растений довольно сложен и играет большую роль во взаимоотношениях возбудителя болезни с питающим растением. Среди факторов, определяющих защитные реакции растений, ведущая роль принадлежит химическим особенностям как гриба, так и растения-хозяина. Химический же состав березы, ольхи, рябины, клена, на которых образуются стерильные наросты чаги, различается значительно.

В большинстве видов берез присутствуют гликозиды, флавоноиды, стеролины, эфирные масла, танины и витамины, содержание в коре биологически активного тритерпеноида бетулина, в зависимости от вида, варьирует от 7 до 44% [47]. Растения рода *Alnus* содержат терпеноиды, флавоноиды, диарилгептаноиды, фенолы, стероиды и танины [48]. Состав лигноцеллюлозного комплекса древесины всех названных растений также различается.

Несомненно, что все эти различия, в свою очередь, приводят к разнообразию грибных метаболитов в составе мицелия. Это разнообразие еще только предстоит изучить.

Меланины и полифенольные дериваты

В ходе колонизации древесного субстрата *Inonotus obliquus* осуществляет окисление лигноцеллюлозных комплексов, в котором принимают участие экстрацеллюлярные ферменты гриба, прежде всего лакказы. Итогом этой окислительной деятельности является накопление вокруг растущего мицелия продуктов неполной дегградации лигнина – от депозитов аморфного и лишь слегка модифицированного лигнина до полифенольных дериватов различного молекулярного веса. Эти вещества являются мощным поглотителем свободных радикалов и активных форм кислорода, поэтому привлекают особое внимание исследователей.

Накапливая полифенольные компоненты экстрацеллюлярно, гриб осуществляет также внутриклеточный синтез меланинов. Последние идентифицируют в спиртовых экстрактах грибного сырья спектрофотометрическим методом. В.Г. Бабицкой и сотрудниками меланины были идентифицированы в экстрактах *I. obliquus*. Эти авторы показали, что добавление в среду ионов меди (0,008%), пирокатехола (1,0 мМ) и тирозина (20,0 мМ) стимулировали меланогенез *in vitro*. Продукция меланина в опытах коррелировала с синтезом о- и п-дифенолоксидаз [49].

У грибов меланин образуется из предшественника – диоксифенилаланина, секретирующегося аппаратом Гольджи грибной клетки в субмембранной области. После окисления диоксифенилаланина образующийся меланин откладывается экстрапариетально [50]. В биосинтезе грибных меланинов принимают участие лакказы, дифенолоксидазы и тирозиназы – окислительные ферменты, высокая активность которых отмечена для мицелия *I. obliquus* [20].

М.А. Сысоевой с сотрудниками проведены комплексные исследования золь водного извлечения чаги [51–54], осуществлена сравнительная характеристика антиоксидантной активности водных и спиртовых извлечений бесплодных наростов, произведено разделение водных извлечений стерильного мицелия гриба с использованием этилацетата, предложены

методы повышения антиоксидантной активности водных извлечений и меланинов чаги.

Одним из относительно недавно идентифицированных полифенольных производных, выделенных из сырья чаги, является 3,4-дигидроксibenзалацетон. Он проявляет ингибирующую активность в отношении хемокина NF-κB, являющегося системным фактором опухолевой прогрессии [55, 56].

Воздействие биоактивных комплексов чаги на молекулярные мишени раковой клетки

Раковые клетки характеризуются активизацией программ выживания и пролиферации, повышенной устойчивостью к апоптозу, подвижностью, репликативным бессмертием, нестабильностью генома и более чем необратимыми эпигеномными изменениями [57, 58]. Для них свойственна аутокринная акселерация пролиферации, активная пролиферативная и толерогенная сигнализация [59, 60]. Опухолевая прогрессия связана с разбалансировками клеточного цикла, часто вызванными клеточным стрессом. При этом генетические риски, связанные с мутациями генов – опухолевых супрессоров, прежде всего p53, определяют высокую скорость опухолевой прогрессии и ее необратимость [61, 62].

Как традиционные, так и альтернативные схемы лекарственной терапии злокачественных новообразований сталкиваются с двумя базовыми проблемами:

- 1) небольшим количеством витальных молекулярных мишеней, специфичных для рака [63];
- 2) высоким адаптивным потенциалом раковых клеток и клональной гетерогенностью раковой ткани [58, 61].

Практическое решение этих проблем сводится к гибкому терапевтическому реагированию, ситуационному сочетанию сильных и слабых лекарственных воздействий на опухоль, привлечению широкого спектра слабых стимулов, направленных на ингибирование процессов по принципу Ле Шателье. Биоактивные комплексы грибного происхождения занимают в этой практике определенную нишу [64].

Ингибирование митогенной активности

Прямое действие биоактивных комплексов чаги на экспериментальные наборы злокачественно-трансформированных клеток показало, что ингибирование ими митогенной активности может быть связано с несколькими принципиально важными направлениями:

- 1) ингибированием протеинкиназ – основного генератора пролиферативных сигналов [65];
- 2) арестом клеточного цикла [66];
- 3) нарушением пролиферативных сигнальных каскадов [67].

Индукция апоптоза, опосредованного естественными киллерными клетками

Цитотоксическая активность иммуноцитов против широкого спектра опухолевых клеток-мишеней, предшествующая направленной иммунизации грызунов, была названа естественной киллерной активностью [68]. Естественные киллерные клетки – филогенетически древняя разновидность Т-клеток, хотя и ряд других субпопуляций Т-лимфоцитов обладает подобным действием.

Распознавание цитотоксическими лимфоцитами злокачественных клеток происходит в связи с тем, что последние значительно снижают экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС1). В ходе контакта с раковыми клетками клетки-киллеры индуцируют либо ФНО-зависимый апоптоз (ФНО – фактор некроза опухоли), либо неспецифический лизис клетки путем контаминации их цитолитическими гранулами, содержащими перфорин и гранзим В [69, 70].

Полисахариды клеточной стенки грибов ложно распознаются клетками врожденного иммунитета в качестве инвазивного клона микроорганизмов, поскольку у этой группы иммуноцитов сформирован целый класс рецепторов, настроенных на распознавание молекулярных фрагментов самых разных клеточных стенок [71]. Глюканы, маннаны, хитозан, являющиеся основными гидрофильными компонентами клеточных стенок грибов, выступают для иммунных клеток как один из «патоген-ассоциированных молекулярных образов», будучи комплексными элементами ряда их рецепторов [72].

Иммунная система распознает эти фрагменты и значительно активизируется. Механизм этой активизации сегодня в общих чертах ясен. Поступающие в желудочно-кишечный тракт грибные полисахариды, не подвергаясь ферментативному разрушению, захватываются клетками слизистой оболочки кишечника и переносятся ими в подслизистый слой. Там происходит их взаимодействие с рецепторами макрофагов и дендритных клеток, поглощающих, частично расщепляющих эти вещества и связывающих их фрагменты с молекулами МНС1. В селезенке и лимфатических узлах эти антиген-репрезентирующие клетки стимулируют гранулоциты и клетки-киллеры, ответственные за местный иммунитет. Часть глюканов с током крови попадает в печень, где захватывается купферовыми клетками, выделяющими в ответ на это взаимодействие тот же набор цитокинов и активирующими системный иммунитет.

По современным представлениям, роль развития иммунной реакции в условиях опухолевой прогрессии противоречива. Помимо интерферона и ФНО, имеющих выраженное онкостатическое действие, в тканевой жидкости фиксируется увеличение концентрации VEGF (факторов роста эндотелия сосудов) и EGF (эпидермального фактора роста), продуцируемых гранулоцитами и В-лимфоцитами. Все клеточные участники реакции (включая злокачественные клетки) повышают уровень активности NF-κB. Тем не менее, в ситуации истощенных депо ЕКК такого рода провоцирование иммунной реакции себя оправдывает, поскольку стимулирует массовый ЕКК-опосредованный ФНО-зависимый апоптоз либо перфорин-зависимый цитолиз [21].

Иммуноопосредованной супрессии опухолей, индуцированной полисахаридами чаги, посвящено большое количество работ, из которых приведем исследование Вона и сотрудников [36]. В этом исследовании было показано, что презентация полисахаридов *I. obliquus* иммунным клеткам мыши ведет к продукции последними активных форм кислорода, секреции TNF-α и IFN-γ/IL-4, активизации NF-κB, т. е. классической картине активизации врожденного иммунитета.

Поглощение свободных радикалов и активных форм кислорода

Полифенольные дериваты, которыми богато сырье чаги, обладают высоким потенциалом хемосорбции. Прежде всего,

при устойчивой к атаке свободных радикалов и активных форм кислорода химической структуре с распределенной C–C-связью они имеют свободные СН-связи, открытые для окисления и присоединения реакционноспособных молекул.

Антиоксидантной активности экстрактов чаги посвящено немало работ [73–76]. Однако, с точки зрения онкотерапии, поглощение свободных радикалов, а в особенности активных форм кислорода, может быть полезным только на этапе профилактики рака, поскольку способствует стабилизации генома и сателлитной ДНК. Сорбционный потенциал чаги задействуется и при поглощении циркулирующих лигандов, а также токсичных продуктов некроза опухолей. На этапе опухолевой прогрессии антиоксиданты благоприятствуют развитию рака, поскольку в значительной мере блокируют митохондриальный путь апоптоза, в нормальном состоянии индуцируемый активными формами кислорода, а также дают селективное преимущество раковым клеткам с активизированными путями аэробного гликолиза [77, 78].

Выводы

В целом можно констатировать, что к настоящему времени чага относится к числу хорошо изученных лекарственных грибов. Ее спецификой является обилие растворимых в воде полифенольных соединений, определяющих высокий сорбционный потенциал (поглощение циркулирующих лигандов, в том числе медиаторов опухолевой прогрессии), мягкое проапоптотическое и иммуномодулирующее действие.

Представляет интерес применение чаги в сочетании с традиционными методами лекарственной и лучевой терапии злокачественных новообразований. Отдельного внимания заслуживает паллиативное лечение с использованием этого перспективного в онкотерапии сырья.

Достаточно четко просматриваются также направления дальнейших фармакологических испытаний. Прежде всего, очевидно наличие разнонаправленного действия различных биоактивных комплексов чаги на молекулярные мишени раковой клетки: ингибирующее циклинзависимые киназы и проапоптотическое (тритерпеноиды), иммуноопосредованное цитотоксическое и провоспалительное (полисахариды), генопротективное и антиапоптотическое (полифенолы). Комплексное воздействие этих веществ на раковую ткань, очевидно, имеет более слабый эффект, нежели таргетированное воздействие на злокачественно-трансформированные клетки. Следовательно, на повестке дня – клинические испытания очищенных биоактивных комплексов чаги, прежде всего проапоптотического (инотодиол, бетулиновая кислота) и противовоспалительного (3,4-дигидроксibenзалацетон) действия. Не исследовано пока и влияние различных компонентов чаги на не претерпевшие неопластическую трансформацию наборы клеток, в особенности на их ответную паракринную деятельность.

Большинство молекулярных стимулов, связанных с сырьем чаги, являются слабыми. Поэтому в лекарственном лечении опухолей чаге пока что отводится роль, в лучшем случае, вспомогательного средства. До хирургического удаления опухолевых очагов многие онкологи не рекомендуют лечение чагой: слабые стимулы без удара по витальным мишеням

раковых клеток могут спровоцировать лишь усиление метастазирования опухоли. Однако в качестве паллиативного средства при распространенном опухолевом процессе чага хорошо себя зарекомендовала с конца 1950-х годов. В связи с паллиативной терапией важным представляется изучение влияния биоактивных комплексов чаги на болевой синдром, изменение порогов чувствительности нервных окончаний.

Прогресс в области биоинформатики уже в ближайшем будущем позволит моделировать взаимодействие био-

активных молекул чаги с мембранными и ядерными рецепторами клетки, ее транскрипционными факторами, ингибирующими частицами и малыми молекулами РНК. При этом совсем не исключено, что углубленное изучение сырья чаги может привести к созданию на его основе новых и более эффективных лекарств.

Работа И.В. Змитровича и М.А. Бондарцевой выполнена в рамках государственного задания БИН РАН (AAAA-A19-119020890079-6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея СССР. – 9-е издание. – Москва: Медгиз, 1961. – 911 с.
2. Бондарцев, А.С. Трутовые грибы Европейской части СССР и Кавказа. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1953. – 1006 с.
3. Maret S. Fungi in Khanty folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 1991; 31: 175–79.
4. Stamets P. *Mycelium running*. Toronto: Ten Speed Press; 2005.
5. Булатов, П.К. Чага, ее свойства и применение при раке IV стадии / П.К. Булатов // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 7–22.
6. Низковская, О.П. К биологии возбудителя чаги на березе / О.П. Низковская // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 32–35.
7. Слепян, Э.И. Особенности патологических изменений в строении ствола *Betula verrucosa* Ehrh. при развитии на нем гриба *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil. / Э.И. Слепян // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений: сборник научных статей. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1961. – С. 18–22.
8. Мильберг, Г.К. Организация производства лечебного препарата из чаги / Г.К. Мильберг // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений: сборник научных статей. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1961. – С. 268–276.
9. Кузнецова, Г.А. Химия пигментов чаги / Г.А. Кузнецова // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 85–89.
10. Платонова, Е.Г. Характеристика воднорастворимых углеводных комплексов чаги и некоторых других трутовиков / Е.Г. Платонова // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений: сборник научных статей. – Москва; Ленинград: Издательство АН СССР, 1961. – С. 63–69.
11. Шиврина, А.Н. О химическом составе чаги / А.Н. Шиврина, Е.В. Ловягина, Е.Г. Платонова // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 55–61.
12. Кроткина, Н.А. Влияние чаги на перевиваемые опухоли у крыс / Н.А. Кроткина // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 114–118.
13. Скворцов, С.С. Влияние чаги на простейших / С.С. Скворцов // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 141–142.
14. Березина, М.П. Физиологические исследования больных раком IV стадии во время лечения чагой / М.П. Березина // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 143–159.
15. Булатов, П.К. Клинические наблюдения больных раком IV стадии при лечении чагой / П.К. Булатов // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 261–270.
16. Яцкевич, В.В. Показатели периферической крови у больных раком IV стадии при лечении чагой / В.В. Яцкевич // Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии: учебное пособие / под редакцией профессора П.К. Булатова, профессора М.П. Березиной, профессора П.А. Якимова [и др.] – Ленинград: Медгиз, 1959. – С. 313–317.
17. Солженицын, А.И. Раковый корпус: повесть в 2 ч. / А.И. Солженицын. – London: The Bodley Head, 1968. – 425 с.
18. Денисова, Н.П. Лечебные свойства грибов: Этномикологический очерк / Н.П. Денисова. – Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ, 1998. – 59 с.
19. Переведенцева, Л.Г. Лекарственные грибы Пермского края / Л.Г. Переведенцева. – Пермь: Проектное бюро «Рейкьявик», 2011. – 146 с.

20. Белова, Н.В. О необходимости изучения биологии и биохимической активности *Inonotus obliquus* / Н.В. Белова // Микология и фитопатология. – 2014. – Т. 48. – № 6. – С. 401–403.
21. Змитрович, И.В. Метаболиты базидиальных грибов, эффективные в терапии рака и их молекулярные мишени: Обзор / И.В. Змитрович // Вестник Пермского университета. Биология. 2015. – Вып. 3. – С. 264–286.
22. Ячевский, А.А. Определитель грибов. Совершенные грибы / А.А. Ячевский. – Петроград, 1913. – Т. 1.
23. Ванин, С.И. Лесная фитопатология / С.И. Ванин. – Ленинград: Лесбумиздат, 1934. – 422 с.
24. Campbell AH, Davidson RW. A *Poria obliqua* as the fruiting stage of the fungus causing the sterile conks on birch. *Mycologia*. 1938; 30: 553–60.
25. Balandaykin ME, Zmitrovich IV. Review on Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher basidiomycetes): realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2015; 17: 95–104. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.v17.i2.10.
26. Kahlos K, Lesnau A, Lange W, et al. Preliminary tests of antiviral activity of two *Inonotus obliquus* strains. *Fitoterapia*. 1996; 6: 344–7.
27. Babitskaya V, Bisko N, Mitropolskaya NI. Melanin complex from medicinal mushroom *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pilat (Chaga) (Aphyllophoromycetidae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2002; 4: 139–45.
28. Ishibashi K, Miura NN, Adachi Y, et al. Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-beta-D-glucan, and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro. *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*. 2001; 65: 1993–2000. DOI: 10.1271/bbb.65.1993.
29. Mueller A, Raptis J, Rice PJ, et al. The influence of glucan polymer structure and solution conformation on binding to (1→3)-beta-D-glucan receptors in a human monocyte-like cell line. *Glycobiology*. 2000; 10: 339–46. DOI: 10.1093/glycob/10.4.339.
30. Cleary JA, Kelly GE, Husband AJ. The effect of molecular weight and beta-1,6-linkages on priming of macrophage function in mice by (1,3)-beta-D-glucan. *Immunology and Cell Biology*. 1999; 77: 395. DOI: 10.1046/j.1440-1711.1999.00848.x.
31. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, et al. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). *International Immunopharmacology*. 2007; 7: 701–24.
32. Rhee SJ, Cho SY, Kim KM, Cha DS, Park HJ. A comparative study of analytical methods for alkali-soluble β -glucan in medicinal mushroom, Chaga (*Inonotus obliquus*). *LWT—Food Science and Technology*. 2008; 41: 545–9. DOI: 10.1016/j.lwt.2007.03.028.
33. Kim YR. Immunomodulatory activity of the water extract from medicinal mushroom *Inonotus obliquus*. *Mycobiology*. 2005; 33 (3): 158–62. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.02.023.
34. Kim YO, Han SB, Lee HW, et al. Immuno-stimulating effect of the endo-polysaccharide produced by submerged culture of *Inonotus obliquus*. *Life Sci*. 2005; 77 (19): 2438–56. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.02.023.
35. Song Y, Hui J, Kou W, et al. Identification of *Inonotus obliquus* and analysis of antioxidation and antitumor activities of polysaccharides. *Current Microbiology*. 2008; 57: 454–62. DOI: 10.1007/s00284-008-9233-6.
36. Won DP, Lee JS, Kwon DS, et al. Immunostimulating activity by polysaccharides isolated from fruiting body of *Inonotus obliquus*. *Molecules. Cells*. 2011; 31 (2): 165–73. DOI: 10.1007/s10059-011-0022-x.
37. Kahlos K, Schantz MV, Hiltunen R. β -hydroxy-lanosta-8, 24-dien-21, a new triterpene from *Inonotus obliquus*. *Acta Pharmaceutica Fennica*. 1984; 92: 197–8.
38. Kahlos K, Hiltunen R. Gas chromatographic mass spectrometric study of some sterols and lupines from *Inonotus obliquus*. *Acta Pharmaceutica Fennica*. 1987; 96: 85–9.
39. Kahlos K, Hiltunen R. Gas chromatographic mass spectrometric identification of some lanostanes from *Inonotus obliquus*. *Acta Pharmaceutica Fennica*. 1988; 97: 45–90.
40. Zheng WF, Liu T, Xiang XY, Gu Q. Sterol composition in field-grown and cultured mycelia of *Inonotus obliquus*. *Yao Xue Xue Bao*. 2007; 42: 750–6.
41. Nomura M, Takahashi T, Uesugi A, et al. Inotodiol, a lanostane triterpenoid, from *Inonotus obliquus* inhibits cell proliferation through caspase-3-dependent apoptosis. *Anticancer Research*. 2008; 28: 2691–6.
42. Jiang JH, Dou Y, Feng YJ, Bondartseva MA, et al. The anti-tumor activity and MDR reversal properties of constituents from *Inonotus obliquus*. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2007; 41: 455–60.
43. Zhong XH, Kuang R, Lu SJ, et al. Progress of research on *Inonotus obliquus*. *China Journal of Integrative Medicine*. 2009; 15: 156–60. DOI: 10.1007/s11655-009-0156-2.
44. Chung MJ, Chung CK, Jeong Y, et al. Anticancer activity of subfractions containing pure compounds of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract in human cancer cells and in Balb/c mice bearing Sarcoma-180 cells. *Nutritional Research Pract*. 2010; 4: 177–82. DOI: 10.4162/nrp.2010.4.3.177.
45. Kumar P, Bhaduria AS, Singh AK, et al. Betulinic acid as apoptosis activator: molecular mechanisms, mathematical modeling and chemical modifications. *Life Science*. 2018; 209: 24–33. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.07.056.
46. Pisha E, Chai H, Lee IS, et al. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature Medicine*. 1995; 1: 1046–51.
47. Krasutsky PA. Birch bark research and development. *Natural Product Reports*. 2006; 23: 919–42.
48. Sati S, Sati N, Sati OP. Bioactive constituents and medicinal importance of genus *Alnus*. *Pharmacognosy Review*. 2011; 5: 174–83. DOI: 10.4103/0973-7847.91115.

49. Babitskaya VG, Shcherba VV, Ikonnikova NV. Melanin complex of the fungus *Inonotus obliquus*. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2000; 36: 439–44.
50. Eiseman YC, Casadevall A. Synthesis and assembly of fungal melanin. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2011; 93: 931–40. DOI: 10.1007/s00253-011-3777-2.
51. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. I. Антиоксидантная активность / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2007. – № 4. – С. 101–104.
52. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. II. Парамагнитные свойства хромогенов чаги / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2007. – № 4. – С. 105–109.
53. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. III. Состав липидов, отделяемых из водного извлечения чаги этилацетатом / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2008. – № 1. – С. 111–114.
54. Сысоева, М.А. Разделение водных извлечений чаги с использованием этилацетата. IV. Состав веществ фенольной и терпеновой природы, отделяемых из водного извлечения чаги этилацетатом / М.А. Сысоева [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2009. – № 4. – С. 117–122.
55. Sung B, Pandey MK, Nakajima Y, et al. Identification of a novel blocker of IKK α kinase activation that enhances apoptosis and inhibits proliferation and invasion by suppressing nuclear factor- κ B. *Molecular Cancer Therapy*. 2008; 7: 191–201. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0406.
56. Takakura K, Takatou S, Tomiyama R, et al. Inhibition of nuclear factor- κ B p65 phosphorylation by 3,4-dihydroxybenzalacetone and caffeic acid phenethyl ester. *Journal of Pharmacological Science*. 2018; 137: 248–55. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.07.003.
57. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007; 128: 683–692. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029.
58. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144: 646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
59. Blagosklonny MV. Molecular theory of cancer. *Cancer Biology and Therapy*. 2005; 4: 621–7. DOI: 10.4161/cbt.4.6.1818.
60. Demoulin SA, Somja J, Duray A. Cervical (pre) neoplastic microenvironment promotes the emergence of tolerogenic dendritic cells via RANKL secretion. *Oncoimmunology*. 2015; 4 (6): e1008334.
61. Testy ND. Regulation of genomic instability in preneoplastic cells. In: Toose J, editor. *Genetic instability in cancer*. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996; 217–24.
62. Hunter T. Oncoprotein networks. *Cell*. 1997; 88: 333–346.
63. Blagosklonny MV. Cell proliferation and cancer therapy. In: Berstein LM, editor. *Hormones, age and cancer*. Saint Petersburg: Nauka, 2005; 68–93.
64. Zmitrovich IV, Belova NV, Balandaykin ME, et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (Review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2019; 21: 105–19. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047.
65. Kang JH, Jang JE, Mishra SK, et al. Ergosterol peroxide from Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) exhibits anti-cancer activity by down-regulation of the β -catenin pathway in colorectal cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015; 173: 303–12. DOI: 10.1016/j.jep.2015.07.030.
66. Youn MJ, Kim JK, Park SY, et al. Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) induces G0/G1 arrest and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14 (4): 511–7. DOI: 10.3748/wjg.14.511.
67. Lee KR, Lee JS, Lee S, et al. Polysaccharide isolated from the liquid culture broth of *Inonotus obliquus* suppresses invasion of B16-F10 melanoma cells via AKT/NF- κ B signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2016; 14: 4429–35. DOI: 10.3892/mmr.2016.5771.
68. Herberman R, editor. *Natural cells mediated immunity against tumors*. N.Y.: Academic Press, 1980.
69. Kägi D, Ledermann B, Bürki K, et al. Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo. *Annual Review Biochemistry*. 1996; 14: 207–32. DOI: 10.1146/annurev.immunol.14.1.207.
70. Froelich CD., Orth K, Turbov J, et al. New paradigm for lymphocyte granule-mediated cytotoxicity. Target cells bind and internalize granzyme B, but an endosomolytic agent is necessary for cytosolic delivery and subsequent apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271: 29073–9.
71. Недоспасов, С.А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины / С.А. Недоспасов // *Вестник РАН*. – 2013. – Т. 83. – № 9. – С. 771–783.
72. Brown GD, Gordon S. Immune recognition: a new receptor for β -glucans. *Nature*. 2001; 413: 36–7. DOI: 10.1038/35092620.
73. Lee IK, Kim YS, Jang YW, et al. New antioxidant polyphenols from the medicinal mushroom *Inonotus obliquus*. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. 2007; 17: 6678–81. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.10.072.
74. Nakajima Y, Sato Y, Konishi T. Antioxidant small phenolic ingredients in *Inonotus obliquus* (Persoon) Pilat (Chaga). *Chemical Pharmacy Bulletin (Tokyo)*. 2007; 55: 1222–6. DOI: 10.1248/cpb.55.1222.
75. Hwang BS, Lee IK, Yun BS. Phenolic compounds from the fungus *Inonotus obliquus* and their antioxidant properties. *Journal of Antibiotics*. 2016; 69: 108–10.
76. Burmasova MA, Utebaeva AA, Sysoeva EV, et al. Melanins of *Inonotus obliquus*: bifidogenic and antioxidant properties. *Biomolecules*. 2019; 9: 248. DOI: 10.3390/biom9060248.

77. Mendelsohn A, Larrick JW. Paradoxal effects of antioxidants on cancer. *Rejuvenation Research*. 2014; 17: 306–11. DOI: 10.1089/rej.2014.1577.

78. Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, et al. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Scientific Translations. Medicine*. 2014; 21: 221. DOI: 10.1126/scitransmed.3007653.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Викторович Змитрович, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Нина Павловна Денисова, д-р биол. наук, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: deni1963@bk.ru

Михаил Эдуардович Баландайкин, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия; e-mail: 131119892007@rambler.ru

Нина Васильевна Белова, канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: cultures@mail.ru

Мargarita Аполлинарьевна Бондарцева, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: bondartseva@mail.ru

Лидия Григорьевна Переведенцева, д-р биол. наук, профессор кафедры ботаники Пермского национального исследовательского университета, Пермь, Россия; e-mail: perevperm@mail.ru

Владимир Вениаминович Перелыгин, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Геннадий Павлович Яковлев, д-р биол. наук, профессор кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: yakovlevgp@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ivan V. Zmitrovich, D.Sc. in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Nina P. Denisova, D.Sc. in Biology, Saint Petersburg, Russia; e-mail: deni1963@bk.ru

Mikhail E. Balandaykin, Ph.D. in Biology, Leading Researcher, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; e-mail: 131119892007@rambler.ru

Nina V. Belova, Ph.D. in Chemistry, Leading Researcher, Laboratory of Mushroom Biochemistry, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: cultures@mail.ru

Margarita A. Bondartseva, D.Sc. in Biology, Professor, Chief Scientific Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: bondartseva@mail.ru

Lidiya G. Perevedentseva, D.Sc. in Biology, Professor, Department of Botany, Perm National Research University, Perm, Russia; e-mail: perevperm@mail.ru

Vladimir V. Perelygin, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharmin-notech.com

Gennady P. Yakovlev, D.Sc. in Biology, Professor Department of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: yakovlevgp@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Chaga and its bioactive complexes: history and perspectives

©2020. I.V. Zmitrovich¹, N.P. Denisova¹, M.E. Balandaikin², N.V. Belova¹, M.A. Bondartseva¹, L.G. Perevedentseva³, V.V. Perelygin⁴, G.P. Yakovlev^{1,4}

¹ Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

³ Perm State National Research University, Perm, Russia

⁴ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Received June 20, 2020;

Revised June 25, 2020;

Accepted June 29, 2020

A research review related to well-known Russian medicinal fungal material Chaga was caused by the need to summarize information about the effects of its individual compounds on molecular targets of cancer cells. Chaga raw material (sterile bodies of the fungus *Inonotus obliquus*) is a complex fungus tissue which includes wood degradation products, and products of assimilation wood tissue components by the fungus. Chaga raw material is rich in polyphenols, triterpenoids of fungal and plant origin and polysaccharides. In the early 1960s, Chaga raw material was included in the USSR State Pharmacopoeia and was recommended for use as a non-specific drug for the treatment of gastritis, stomach ulcers, polyposis, precancerous diseases and some forms of malignant tumors in cases where radiation therapy and surgical intervention was not recommended. However, large pharmacological potential of Chaga has not been realized yet. First of all, the multidirectional effect of various Chaga bioactive complexes on the molecular targets of the cancer cell is obvious: inhibiting cyclin-dependent kinases and proapoptotic (triterpenoids), immuno-mediated cytotoxic and pro-inflammatory (polysaccharides), genoprotective and antiapoptotic (polyphenols). It is obvious that complex action of these substances on cancer tissue has less pronounced effect than the targeted one. Consequently, the clinical trials of purified bioactive complexes of chaga, primarily of proapoptotic (inotodiol, betulinic acid) and anti-inflammatory (3,4-dihydroxybenzalacetone) action, are on the agenda. Based on the data reviewed, it has been suggested that careful study of Chaga raw material in the future may lead to elaboration of new and more effective pharmaceuticals.

KEYWORDS: basidiomycetes; cancer; immunotherapy; medicinal mushrooms; polysaccharides; target therapy; triterpenoids