

# БЕТУЛИН ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ОЧИСТКИ ЭКСТРАКТ БЕРЕСТЫ 99,9%

(Бетулафарм®)

## ИНСТРУКЦИЯ

### Область применения

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище — источника бетулина.

### Состав

Бетулин высокой степени очистки, экстракт бересты 99,9%, микрокристаллическая целлюлоза; состав оболочки капсулы: желатин, диоксид титана, оксид железа.

### Способ употребления

По 1 капсуле в день, во время еды. Продолжительность приема — 3-4 недели. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

### Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов, прием не рекомендуется беременным и кормящим женщинам.

### Форма выпуска

Капсулы по 180 мг.

**Срок годности:** 2 года с даты изготовления.

**Условия хранения:** в сухом, недоступном для детей месте, при температуре не выше 25° С.

TU 9197-002-74779358 -15

### Свидетельство о госрегистрации

RU.77.99.88.003.E.006199.05.15

«Бетулин» должен распространяться через специализированные магазины и аптечную сеть.



Не является лекарственным средством.

### Изготовитель

ООО «Витамер», 129110, Москва, Орлово-Давыдовский пер., 1, пом. III.

Адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, 11.

По заказу ООО «БетулаФарм», г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 5.

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:

ООО «БетулаФарм», г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 5, тел.: 8 800 100 1738.

Подробная информация — на сайте компании: [www.betulin.com](http://www.betulin.com)

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

**Бетулин** (луп-20 (29)-ен-3β, 28-диол) является распространенным, естественным природным соединением из группы тритерпенов, получаемым из бересты березы.

**Бетулин** представляет собой порошок белого цвета, без запаха, со слабым вяжущим вкусом. Он устойчив к действию кислорода и солнечного света, не токсичен. Не растворим в воде. Хорошо растворим в органических растворителях. Высокая температура плавления бетулина (240-260°C), стабильная формула, инертные свойства молекулы обеспечивают длительные сроки хранения без изменения свойств.

### ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище — источника бетулина. Бетулин может быть назначен как мощный профилактический препарат при вторичных иммунодефицитных состояниях любого происхождения, при синдроме «хронической усталости» и особенно для профилактики различных вирусных заболеваний, в частности для профилактики ОРВИ и гриппа. Может применяться как гепатопротекторное, желчегонное, антилитогенное, антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое, гипохолестеринемическое, противовирусное, иммуномодуляторное, гиполлипидемическое, антигипоксантное, гастропротекторное, нейропротекторное, антимутагенное средство.

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Биологическая активность как самого экстракта бересты, так и его компонентов подтверждена в ходе научных исследований более чем в 40 зарубежных и российских научных центрах. Продемонстрирована эффективность в использовании тритерпеновых соединений в качестве прямых регуляторов активности ферментативных систем защиты организма. Многолетние научные исследования доказали историческую, эволюционно закрепленную роль тритерпеновых соединений в регуляции метаболизма человеческой клетки. Бетулин управляет работой ферментов в клетке организма путем регуляции их синтеза и распада, а также путем влияния на активность ферментов. В исследованиях показано гипохолестеринемическое действие бетулина на модели твиновой гиперхолестеринемии. Бетулин в дозе 150 мг/кг снижал содержание холестерина в крови. Введение бетулина в дозе 10 мг/кг нормализовало биохимические процессы при токсическом поражении печени (вызванном введением четыреххлористого углерода) за счет модуляции работы ферментных систем (АлТ; ЩФ). Изучение гастрозащитных свойств бетулина на модели индометациновой язвы желудка показало, что в дозе 600 мг/кг бетулин оказывает противоязвенное действие, значительно снижая количество поражений. Кроме того, бетулин обладает противовоспалительной активностью, вызывает торможение экссудативной и пролиферативной фазы воспаления. Выявлено, что бетулин снижает проницаемость сосудов кожи аналогично

дигидрокверцитину (200 мг/кг) и оказывает капилляроукрепляющий эффект (400 мг/кг). По международной токсикологической классификации бетулин относится к 4-му классу малотоксичных веществ: (ЛД 50) бетулина 9000 мг/кг. Бетулин не обладает аллергенным, канцерогенным, кожнораздражающим, кумулятивным, мутагенным, сенсibiliзирующим и эмбриотоксическим действием. Проведены исследования микробиологических показателей бетулина как БАД и сырья для пищевой промышленности. По результатам испытания выявлено, что бетулин соответствует требованиям СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» п. 1.10.5 по показателям безопасности (микробиологическим, содержанию токсичных элементов, пестицидов и радионуклидов).

Фармакологическая активность бетулина широка и хорошо изучена. Этот спектр действий взаимосвязан, многие действия вытекают одно из другого. Основные свойства бетулина: гепатопротекторное, желчегонное, антилитогенное, антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое, гипохолестеринемическое, противовирусное, иммуномодуляторное, гиполлипидемическое, антигипоксантное, гастропротекторное, нейропротекторное, антимутагенное. В настоящее время интерес к его действию только возрастает, о чём говорят многочисленные отечественные и зарубежные публикации.

### ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТУЛИНА

Бетулин значительно активизирует фагоцитоз (неспецифические факторы иммунитета), активизирует макрофаги, которые начинают активнее поглощать бактерии, вышедшие из-под контроля организма раковые клетки и клетки, поражённые вирусами.

Бетулин проявляет выраженный противовоспалительный эффект в отношении фазы экссудации и пролиферации. Бетулин действует на иммунную систему через цитокиновую сеть. Цитокины — растворимые пептидные медиаторы, которые являются мессенджерами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе. Они определяют тип и длительность иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, гемопоэз, воспаление, заживление ран и другие процессы.

### ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТУЛИНА

Показано, что бетулин индуцирует синтез интерферона при пероральном введении. Противовирусная активность бетулина установлена в отношении вирусов гриппа птиц, вируса гриппа типа А, вируса герпеса простого, гепатита С, ВИЧ-1, ИРТ (инфекционного ринотрахеита), БС-ВД (болезнь слизистых, вирус диареи). Механизм лечебно-профилактического действия бетулина связан с его вирулицидным, интерферогенным, иммуномодулирующим действием.

Бетулин блокирует сайт в молекуле вирусного белка, с которым связывается протеиназа, в результате чего вирус лишается возможности инфицировать другие клетки. Бетулин влияет на позднюю стадию репликации вируса, на процесс формирования капсида – конусообразной сердцевины, которая вместе с внутренним нуклеокапсидом обеспечивает правильную упаковку вирусного генома – двух молекул одноцепочечной РНК. В результате сердцевина и внутренний нуклеокапсид принимают неправильную форму, и созревание вирусной частицы не происходит. Любой сбой в процессе расщепления вирусного белка приводит к утрате вирусом инфекционности (вирулентности). Таким образом, бетулин препятствует полноценной репродукции вируса в организме.

Преимуществом бетулина является тот факт, что количество противовирусных препаратов ограничено, многие иммуномодуляторы не могут широко применяться в клинической практике из-за токсичности и нежелательных эффектов. Например, препараты интерферона отличаются кратковременностью действия, необходимость использования в начальной стадии болезни, высокая стоимость. Длительное применение интерферона вызывает тревожность и раздражительность, острые психозы и попытки суицида. Ацикловир и препараты на основе триазосоединений наносят серьезный ущерб печени и почкам. При лечении ВИЧ-препаратами на основе блокаторов ревертазы и др. врачи вынуждены мириться с крайне серьезными осложнениями в ходе антиретровирусной терапии из-за отсутствия альтернативы. Бетулин не токсичен и не имеет побочных действий. Бетулин может снижать гиперактивность системы интерферона, повышать её функциональную активность при гипореактивности и способствовать сохранению способности лейкоцитов продуцировать интерферон.

### ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТУЛИНА

Бетулин обладает гиполипидемическим и гипохолестеринемическим действием.

Атеросклероз – заболевание артерий, которое сопровождается появлением атеросклеротических бляшек, сужением кровеносных сосудов, недостаточностью кровообращения. Атеросклероз медленно и в скрытой форме развивается в организме. Клинические признаки атеросклероза говорят о серьезной патологии. Атеросклероз приводит к ишемической болезни сердца, острому инфаркту миокарда, инсульту, поражениям магистральных сосудов конечностей и органов брюшной полости.

Механизм развития атеросклероза хорошо изучен. Заболевание начинается с окисления липопротеинов и накопления их в стенках сосудов. Липопротеины (сферические структуры) состоят из холестерина, эфиров холестерина и триглицеридов жирных кислот. Основная их часть метаболизируется и выводится печенью, поэтому сбои в работе печени и продукты окисления холестерина влияют на образование атеросклеротических бляшек.

Эндотелий кровеносных сосудов наиболее подвержен повреждениям со стороны инфекционных агентов. Повреждение эндотелия сосудов может быть воспалительного и невоспалительного характера, что ведет к морфологическим изменениям его клеток.

Вирусы группы герпеса также могут участвовать в патогенезе атеросклероза. Известно, что вирус простого герпеса-1 инфицирует не только нервную и эпителиальную ткань, но и эндотелий крупных и мелких сосудов. ВПГ-1 и ЦМВ (цитомегаловирус) могут инициировать воспалительные изменения в сосудистой стенке и стать пусковым механизмом и входными воротами для развития атеросклеротической бляшки.

В присутствии бетулина в организме происходит задержка всасывания холестерина из кишечника, усиление выделения холестерина с желчью и окисление его в желчные кислоты, угнетение синтеза избытков холестерина в печени.

Бетулин препятствует развитию воспалительных процессов в стенках сосудов. Обладает противовирусным и бактерицидным действием, улучшает барьерные функции сосудистого эндотелия. Например, клеточные мембраны кардиомиоцитов содержат повышенное количество фосфолипидов, особо чувствительных к перекисному окислению. Принято считать, что дегградация мембран кардиомиоцитов при ишемии на 60% протекает по неферментативному пути с участием свободных радикалов. Бетулин как антиоксидант может способствовать предотвращению развития их повреждения.

### ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТУЛИНА

Исследования гепатопротекторного действия бетулина при развитии острого гепатита, вызванного парацетамолом, четырёххлористым углеродом, этанолом, показали его высокую эффективность в блокировании процессов разрушения мембран клеток печени, угнетении активности ферментных систем и тканевого дыхания, уменьшении перекисного окисления липидов клеточных мембран. Бетулин увеличивал синтетические процессы в клетках печени, восстанавливал желчеобразовательную функцию. Бетулин блокировал воздействие четырёххлористого углерода, который вызывает некроз гепатоцитов, воспалительный отёк, клеточную инфильтрацию. Бетулин препятствовал развитию некроза гепатоцитов, жировой дистрофии печени и накоплению алкогольного гиалина при воздействии этилового спирта, т.е. предотвращал развитие цирроза. При хронических гепатитах бетулин эффективно снижал повышенный уровень АСТ, АЛТ, ЛДГ. Установлена способность бетулина защищать клеточные мембраны от повреждающего действия ксенобиотиков. Профилактическое применение бетулина (14 дней) в дозе 10 мг на килограмм веса предупреждает деструкцию гепатоцитов, воспалительную инфильтрацию, колликационный некроз, улучшает желчеобразовательную функцию печени (на 4-е сутки после интоксикации восстанавливалась интенсивность секреции желчи), защищает зоны печени с локализацией цитохрома Р-450. При этом активность АЛТ снижалась на 82%, ЩФ – на 69%, содержание триглицеридов в крови – на 62%, снижение ТГ в ткани печени – на 55%. Бетулин стабилизирует мембраны митохондрий (энергетического депо клетки), предотвращая их повреждению в результате окислительных процессов, запускает естественный процесс апоптоза, не позволяя митохондриальной ДНК выйти из повреждённой клетки и тем самым инициировать аутоиммунный процесс (воспаление). Таким образом, бетулин уравнивает внутриклеточный гомеостаз за счёт стабилизации

плазматической мембраны и мембран внутриклеточных органелл, а также активации основного детоксицирующего фермента – цитохрома P-450. На это указывает установленная способность бетулина в условиях гипоксии – состояния, сопровождающего токсическое поражение печени, – повышать в ней уровень цитохрома P-450 и относительной активности монооксигеназ. Бетулин как природный гепатопротектор эффективен при острых и хронических поражениях печени любой этиологии, в том числе осложнённых холестазами. Также бетулин показал эффективность при вирусных заболеваниях печени (гепатит А, В, С). При химио- и лучевой терапии онкологических больных, при алкогольных поражениях печени (как профилактическое средство), при травмах, ожогах, хирургических операциях, в особенности с общим наркозом. Применение бетулина в комплексной терапии гепатитов и цирроза печени приводит к ускорению клинического выздоровления и восстановлению физической работоспособности. Важным фактором применения бетулина является отсутствие токсичности и побочных эффектов даже при длительном применении бетулина и тяжёлом поражении паренхимы печени.

#### **АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТУЛИНА**

В основе всех патологических процессов лежит повреждение плазматических мембран и мембран внутриклеточных органелл (особенно митохондрий, лизосом и оболочки клеточного ядра). Мембраны клеток содержат повышенное количество фосфолипидов, в состав которых входят полиненасыщенные жирные кислоты. Они – главная мишень для активных форм кислорода. Этот процесс называется перекисным окислением липидов. Активные формы кислорода образуются как при различных патологиях, так и в процессе тканевого дыхания. Нейтрализовать их воздействие призваны антиоксиданты, в частности витамины и тритерпеновые соединения. Антиоксиданты являются важным звеном механизма регуляции пролиферативных процессов. При остром токсическом гепатите установлено ингибирование окисления липидов печени бетулином. В ингибировании окисления принимают участие несколько реакционных центров, входящих в структуру бетулина. Наибольший вклад принадлежит первичному гидроксилу С-28-ОН. Это более половины эффективности всей структуры бетулина в целом. Также ингибирующее действие бетулина связано с вовлечением спиртовых групп в процесс окисления, где происходит обмен активных радикалов на оксипероксильные радикалы, в структуре которых существует внутримолекулярная водородная связь, что снижает их активность в реакциях продолжения цепей. Это приводит к уменьшению энтропии при образовании активированного окислительного комплекса. Фосфолипиды (ФЛ) – объективный показатель статуса организма в норме и патологии. Изучена динамика ФЛ при ишемии и характер изменения фосфолипидов при профилактическом введении бетулина. Для изучения динамики ФЛ исследованы ткани мозга, печени, почек. Установлено, что действие бетулина осуществляется путём передачи радикального центра с липопротеина на углеводородную цепь бетулина с последующим перемещением его в направлении полярной части молекулы ингибитора. Показано, что молекулы бетулина восстанавливают структуру повреждённых биологических мембран по принципу «латания дыр».

#### **Антиадипоситивное (adipositas – ожирение, лат.) действие бетулина:**

Статья ученых в журнале «Cell Metabolism» от 01.2011 г. вызвала ажиотажный интерес к известному и, казалось бы, хорошо изученному продукту – бетулину. Сбывается мечта человечества: «Как похудеть, лежа на диване!» Неожиданность открытия заключается в том, что присутствие в организме бетулина меняет механизм усвоения жиров печенью, что приводит к снижению холестерина в крови и, соответственно, количеству «атеросклеротических бляшек» в сосудах, а также помогает предотвращать ожирение и повышает чувствительность к инсулину. По мнению ученых, бетулин взаимодействует с белками, связывающими стерол-регуляторный элемент – SREBPs (sterol regulatory element-binding proteins) – транскрипционными факторами, которые, как известно, важны для активации экспрессии генов, вовлеченных в биосинтез холестерина, жирных кислот и триглицеридов. В исследованиях на клетках ученые подтвердили, что бетулин понижает активность обычно активируемых SREBPs генов, а также уровень липидов. Проводилось сравнительное исследование на трех группах, находившихся на диете с высоким содержанием жиров – так называемой «западной диете». В течение шести недель первая группа получала бетулин, вторая группа – известный понижающий холестерин статин – ловастатин, а третья группа – плацебо. В сравнении с плацебо оба препарата привели к снижению набора веса, хотя и разными способами. Бетулин заставлял сжигать больше калорий, в то время как ловастатин скорее уменьшал количество липидов, усваиваемых из пищи. В исследовании показано, что бетулин понижает уровень липидов в печени и жировой ткани в большей степени, чем ловастатин. Он также улучшает чувствительность к инсулину через воздействие на синтез жирных кислот и триглицеридов.

#### **ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕТУЛИНА**

Бетулин может быть эффективен в комплексной терапии при лечении онкологических заболеваний. В условиях иммунодефицита раковые опухоли появляются чаще. Даже простая травма на время снижает иммунитет. Опухолевые клетки могут расти и в условиях дефицита кислорода, при котором нормальные клетки не могут развиваться. В раковых клетках перестроен энергетический метаболизм, в результате чего они потребляют в двадцать раз больше питательных субстратов, чем нормальные клетки. Мембрана раковой клетки перестраивается для повышенного пропуска питательных веществ. Бетулин, встраиваясь в клеточную мембрану раковой клетки, на начальном этапе препятствует её реорганизации и обрекает ее на естественную гибель (апоптоз). Таким образом, бетулин действует избирательно на больные клетки и повышает устойчивость здоровых клеток.

Эффект антагонизма тритерпеноидов с альфа-токоферолом имеет важное значение для объяснения механизма противоопухолевого и противовирусного действия бетулина. Известно, что альфа-токоферол в преобладающих количествах локализуется в раковых клетках, обеспечивая им более высокую антиоксидантную защиту (эффект онкотропии токоферола). Если у нормальных клеток молекулы бетулина восстанавливают структуру повреждённых биологических мембран по принципу

«латания дыр», то, находясь в мембране мутировавшей клетки, бетулин препятствует её дальнейшему ненормальному развитию и вызывает её естественную гибель.

Методы лечения онкологических заболеваний предусматривают применение «жесткой» химиотерапии, которая имеет много шансов на успех, но нередко вызывает токсические и инфекционные осложнения. Это могут быть структурные поражения печени и почек, нарушения сердечной деятельности, гемодепрессия и так далее. Импортные корректоры цитостатической полихимиотерапии дорогие и имеют нежелательные эффекты. Бетулин обладает множественными действиями: гепатопротекторным, антиоксидантным и другими и может эффективно использоваться в комплексной полихимиотерапии как адьювантная терапия.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Бетулин может быть назначен как мощное профилактическое средство при вторичных иммунодефицитных состояниях любого происхождения, при синдроме «хронической усталости», для профилактики различных вирусных заболеваний, в частности для профилактики ОРВИ и гриппа. Может быть назначен как гепатопротекторное, желчегонное, антилитогенное, антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое, гипохолестеринемическое, противовирусное, иммуномодуляторное, гиполлипидемическое, антигипоксантное, гастропротекторное, нейропротекторное, антимутагенное средство.

**ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Биологически активные вещества растительного происхождения: в 3 т. / Б.Н. Головкин и др.; отв. ред. В.Ф. Семихов. М.: Наука, 2001. — т. 1. — 350 с.
2. Василенко Ю.К., Семенченко В.Ф., Фролова Л.М. и др. Фармакологические
3. Казакова О. Б., Гиниятуллина Г. В., Толстиков Г. А., Медведева Н. И., Уткина Т. М., Карташова О. Л. Синтез, модификация и антимикробная активность N-метилпиперазиниламидов тритерпеновых кислот // Биоорганическая химия. — 2010. — Т. 36. — С. 416-422.
4. Кузнецова М.А. Лекарственное растительное сырье и препараты. М., 1987. М.: Медицина, 1999.
5. Покровский А.Г., Плясунова О.А., Ильичева Т.Н., Борисова О.А., Федюк Н.В., Петренко Н.И., Петухова В.З., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез производных растительных тритерпенов и исследование их противовирусной и иммуностимулирующей активности // Химия в интересах устойчивого развития. — 2001. — Т. 9. — С. 485-491.
6. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М., 2002.
7. Свойства тритерпеноидов коры березы // Экспериментальная и клиническая
8. Синтез и противовоспалительная активность новых ацилпроизводных бетулина / О.Б. Флехтер, Н.И. Медведева, Н.И. Карачурина, Л.А. Балтина, Ф.С. Зарудий, Ф.З. Галин, Г.А. Толстиков // Химико-фармацевтический журнал. — 2002. Т. 36, №9. — С. 22-25.
9. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика / С.Я. Соколов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 976 с.
10. Толстиков Г.А., Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Шульц Э.Э., Плясунова О.А., Ильичева Т.Н., Борисова О.А., Проняева Т.Р., Покровский А.Г. N<sup>1</sup>-[N-[3-оксо20(29)-лупен-28-оил]-9-аминононаноил]-3-амино-3-фенил-пропионовая кислота, обладающая иммуностимулирующей и противовирусной активностью // Пат. РФ 2211843 от 25.01.2002 г.
11. Турищев С.Н. Рациональная фитотерапия. М., 2000.
12. Фармакологические свойства тритерпеноидов коры березы / Ю.К. Василенко, В.Ф. Семенченко, Л.М. Фролова, Г.Е. Коноплева, Е.П. Парфентьева, И.В. Скульте // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1992. Т. 56, №4. — С. 53-55.
13. Фармакология. 1993. Т. 56. №4. С. 53–55.
14. Фитотерапия с основами клинической фармакологии, / Под ред. Кукуса В.Г.
15. Черняева Г.Н. Экстрактивные вещества березы / Г.Н. Черняева, С.Я. Долгодворова, С.М. Бондаренко. Красноярск, 1986. — 125 с.
16. Шинтяпина А. Б., Шульц Э. Э., Петренко Н. И., Узенкова Н. В., Толстиков Г. А., Пронкина Н. В., Кожевников В. С., Покровский А. Г. Влияние азотсодержащих производных растительных тритерпенов — бетулина и глицирретовой кислоты на рост опухолевых клеток МК-4, MOLT-4 SEM и Hep G2 // Биоорганическая химия. — 2007. — Т. 33. — № 6. — С. 624-628.
17. Шинтяпина А.Б., Шульц Э.Э., Петренко Н.И., Узенкова Н.В., Толстиков Г.А., Пронкина Н.В., Кожевников В.С., Покровский А.Г. Влияние азотсодержащих производных растительных тритерпенов — бетулина и глицирретовой кислоты на рост опухолевых клеток MT-4, MOLT-4, SEM и Hep G2 // Биоорганическая химия. — 2007. — Т. 33. — № 6. — С. 624-626.
18. Юрченко И.В. Экспериментальное изучение гепатопротекторных и желчегонных свойств бетулина : автореф. дис. канд. мед. наук / И.В. Юрченко. СПб., 2005. - 29 с.
19. Akihisa, T.; Takamine, Y.; Yoshizumi, K.; Tokuda, H.; Kimura, Y.; Ukiya, M.; Nakahara, T.; Yokochi, T.; Ichiishi, E.; Nishino, H. Microbial transformations of two lupane-type triterpenes and anti-tumor-promoting effects of the transformation products. J. Nat. Prod. 2002, 65, 278-282.
20. Hisashi Matsuda, Atsushi Ishikado, Norihisa Nishida Hepatoprotective, superoxide scavenging, and antioxidative activities of aromatic constituents from the bark of *Betula platyphylla* var. *japonica* // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 1998. V. 8. P. 2939–2944.
21. Saxena B. V., Rathnam P. Betulinol derivatives as anti-cancer agents // Pat. US 8088757 B2 20120103. — 2012.
22. Tolstikova, T.G.; Sorokina, I.V.; Tolstikov, G.A.; Tolstikov, A.G.; Flekhter, O.B. Biological activity and pharmacological prospects of Lupane terpenoids: I. Natural Lupane derivatives. Russ. J. Bioorganic Chem. 2006, 32, 37-49.
23. Zárate J.D., Ravelo R., Estévez-Braun A.G., Valenzuela-Fernández A.A. The Lupane-type triterpene 30-oxo-calenduladiol is a CCR5 antagonist with anti-HIV-1 and anti-chemotactic activities. J. Biol. Chem. 2009, 284, 16609-16620.
24. Antiviral activity of betulin, betulinic and betulonic acids against some enveloped and non-enveloped, viruses / N.I. Pavlova, O.V. Savinova, S.N. Nikolaeva, E.I. Boreko, O.B. Flekhter // Fitoterapia. 2003, Jul. — Vol. 74, №5. — P. 489-492.