

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГУМИНОВОЙ ПРИРОДЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

М.В. Зыкова, Л.А. Логвинова, М.В. Белоусов

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск)

High-molecular-weight compounds of humic nature – promising bioactive compounds

M.V. Zyкова, L.A. Logvinova, M.V. Belousov

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

РЕЗЮМЕ

Природные биоминералы и геополимеры, такие как естественные продукты гумификации (торф, сапропель, мумие, леонардит), в последнее время стали привлекательными как пищевые добавки и исходные материалы для разработки лекарственных средств на их основе. Под высокомолекулярными соединениями гуминовой природы в общем виде понимают гуминовые вещества различных каустобиолитов. Полифункциональность и цвиттер-ионный характер являются уникальным свойством гуминовых веществ, поскольку характеризуют их как самых активных хелатных агентов среди природных органических веществ. Уникальные химические свойства гуминовых веществ позволяют применять их в различных отраслях народного хозяйства, в том числе и медицине. В природе не существует соединений с идентичным набором таких же важных химических и биологических свойств и биосферных функций, поэтому гуминовые вещества являются перспективными БАВ для поиска и разработки лекарственных средств нового поколения. Благодаря планетарному распространению и постоянному пополнению сырьевых ресурсов гуминовых веществ, а также широкому спектру их фармакологических эффектов на сегодняшний день открываются большие возможности практического применения гуминовых веществ в медицине.

Ключевые слова: гуминовые вещества, биологическая активность, фармакологические свойства.

RESUME

Natural biominerals and geopolymers, such as natural humification materials (peat, sapropel, mummy, leonardite), have recently become attractive as health supplement and primary materials for the development of medicines based on them. By high-molecular compounds of humic nature in general terms humic substances of various combustible minerals are understood. Multi-functionality and zwitterionic character are a unique property of humic substances, since they are described as the most active chelating agents among natural organic substances. The unique chemical properties of humic substances make it possible to apply them in various branches of the national economy, including medicine. In nature, there are no compounds with an identical set of the similar important chemical and biological properties and biospheric functions, therefore, humic substances are promising biologically active substances for the search and development of next generation drugs. Thanks to planetary distribution and constant replenishment of primary resources of humic substances, as well as a wide range of their pharmacological effects, today there are great opportunities for the practical use of humic substances in medicine.

Keywords: humic substances, biological activity, pharmacological properties.

Высокомолекулярные соединения гуминовой природы – гуминовые вещества. Гуминовые вещества (ГВ) – это тёмноокрашенные органические соединения, полифункциональные полиамфолиты, образующиеся в процессе окислительной деструкции растительных остатков под действием микробиоты и/или

кислорода воздуха [1]. Гуминовые вещества являются необходимой составной частью всех обменных процессов в природе и самой термодинамически устойчивой формой сохранения органических веществ в биосфере [1]. Биосинтез ГВ является уникальным континуальным биосферным динамическим процессом,

в котором задействуется от 0,6 до $2,5 \times 10^9$ т углерода в год [2]. При этом в данный процесс вовлечен весь растительный покров от необитаемых арктических пустынь и засушливых степей до фауны глубочайших океанических впадин и небольших искусственно созданных водоемов [1, 2]. Данный процесс называется гумификацией. Его итогом является образование уникального класса органических веществ – ГВ, которые обеспечивают существование современных жизненных форм и кодирование в своем составе условий периода своего образования. Гумификация регулирует баланс между минерализацией и консервацией органических остатков.

Гуминовые вещества являются космополитами, они входят в состав различных каустобиолитов (торфа, морских и озерных отложений, угля, сланцев, почвы и др.) и являются их базовыми компонентами. По строению и содержанию элементов ГВ стохастичны и не имеют определенной химической структуры, при этом представляют собой уникальную стабилизированную форму органического вещества, неконтролируемого условиями биологического кода и согласуемого только с законами термодинамики [1]. Гуминовые вещества можно рассматривать как биополимерные макромолекулы, а можно как коллоидные мицеллы, супрамолекулы, состоящие из относительно небольших молекул. Такая неоднозначность в строении ГВ обусловлена их различным химическим поведением в зависимости от условий среды. При этом непосредственно сами ГВ обладают эмерджентными свойствами. Гуминовые вещества характеризуются наличием большого количества различных функциональных групп и стабильных радикалов в их молекулах, что и обеспечивает их способность образовывать разнообразные внутри- и межмолекулярные связи, определяющие их редокс-свойства, хелатообразующие и протолитические свойства, участие в лигандообменных и гетерогенных процессах. Все эти свойства являются главными в проявлении биологической активности и обуславливают уникальные химические и фармакологические свойства ГВ.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Наибольшее содержание ГВ отмечено для таких природных образований, как торф, сапропель и мумие, которые вот уже более 3000

лет используются в народной медицине и ветеринарии [3, 4] в качестве биогенных стимуляторов, адаптогенов и стресс-протекторов, противовоспалительных и противоопухолевых средств, антиоксидантов и антигипоксантов, гепатопротекторов, иммуномодуляторов и кардиопротекторов, энтеросорбентов и детоксикантов, противомикробных, противовирусных, ранозаживляющих средств. В литературе существует много информации о высокой и многопрофильной фармакологической активности ГВ, но, исходя из специфики их действия, все биологические эффекты ГВ можно объединить в несколько обширных групп.

Антиоксидантное (АО) действие

Антиоксидантная активность (АОА) ГВ – важное биологическое свойство, определяющее такие их фармакологические эффекты, как: гепатопротекторный, цитопротекторный, кардиопротекторный, нейропротекторный, противоопухолевый и др. Гуминовые вещества могут выступать донорами протонов [5] ввиду наличия в их структуре фенольных гидроксиллов и хиноидных фрагментов, ловушками свободных радикалов [5] за счет высокого парамагнетизма.

Так, в экспериментах на крысах при ДОУМГ-интоксикации показано [6] защитное действие ГВ (Гумивал) на организм при избытке активных форм кислорода (АФК), судя по состоянию системы ПОЛ-АОЗ при остром асептическом воспалении. Польский препарат на основе ГВ торфа – Tolpa Peat Preparation (ТРР) подавляет перекисное окисление липидов (ПОЛ) в митохондриях из плаценты человека [7]: уменьшает выраженность липопероксидации и снижает уровень малонового диальдегида (МДА) не уступая по эффективности витамину Е. Подтверждение АО механизма действия ГВ в подавлении роста злокачественных опухолей описано в работе [8], где в 80–90 % случаев отмечалось полное излечение опухоли щитовидной железы (в течение 2-х лет). Также в работе [8] отмечается, что АОА ГВ связана с их акцепторными свойствами по отношению к свободным радикалам и способностью повышать активность АО ферментов, а также говорится о цитокин-стимулирующей способности ГВ относительно α -ФНО, α -, β - и γ -интерферонов, следовательно, ГВ могут избирательно искать и уничтожать раковые клетки [8].

Гепатопротекторное действие

Гепатопротекторное действие ГВ, многократно доказанное на различных патологических моделях, также обусловлено их АО и антиоксидантными свойствами и характеризует их как индукторов микросомальных ферментов, способных влиять на метаболизм и биосинтез полиаминов и участвующих в формировании структуры рибосом и процессах биосинтеза белка в гепатоцитах [3]. На моделях интоксикации барбитуратами выявлена способность ГВ снижать длительность мединалового и гексеналового наркотического сна, что характеризует их как индукторов ферментов микросомальной монооксигеназной системы гепатоцитов семейства цитохрома P₄₅₀ подсемейства СУРПА, осуществляющих метаболизм барбитуратов [9]. На модели токсического СС₄-гепатита установлено [10], что под действием ГВ снижается активность печеночных трансаминаз при одновременном сохранении активности церулоплазмина и предотвращении гипопропротеинемии. При внутрижелудочном введении ГВ препятствуют повреждающему действию СС₄ на функционально-метаболические и морфологические показатели печени крыс, снижая интенсивность процессов липопероксидации и разрушения мембран гепатоцитов, выраженность цитолитического синдрома, улучшая экскреторную функцию печени и препятствуя развитию фиброзных изменений в печени крыс [11]. В экспериментах по изучению влияния длительного применения препарата ТРР на регенерацию печени крыс (в суточной дозе 20 мг/кг) проводилась резекция 2/3 печени [12]. Наблюдали увеличение массы регенерирующей печени, как следствие повышения активности орнитиндекарбоксилазы, уровня спермидина, РНК и ДНК в гепатоцитах [12]. По результатам гистологических исследований при изучении протекторного действия ГВ на печень на модели интоксикации полихлорированными бифенилами установлено, что они обладают способностью восстанавливать окислительно-восстановительный статус организма до физиологической нормы за счет их высокой АОА [13]. В экспериментах с ЛПС-индуцированной гепатотоксичностью установлен высокий гепатопротекторный эффект [14], судя по снижению уровня АЛТ и гипергликемии, при этом авторы данный эффект связывают с влиянием ГВ на продукцию цитокинов, в частности ИЛ-2.

Нейропротекторное действие ГВ также связывают с их АО свойствами [15], что доказано на модели фокальной церебральной ишемии головного мозга крыс при внутрибрюшинном введении. Авторы [15] полагают, что ГВ могут применяться в качестве профилактического средства у пациентов с высоким риском развития ишемического повреждения головного мозга.

При повреждении реперфузии почек у крыс терапевтические эффекты ГВ также связаны с предупреждением окислительного стресса [16]. В работе [17] при железо-индуцированной гепатотоксичности и кардиотоксичности также отмечены высокие АО и антирадикальные эффекты, с которыми связывают гемато- и кардиопротекторное действие ГВ. Высокая АОА ГВ отмечена относительно их влияния на супероксид-анион-радикал (O₂⁻·) и гидроксильный радикал (HO·) [18]. При этом реакционная способность ГВ относительно АФК объясняется наличием в их структуре фенольных и хиноидных фрагментов [5]. Гуминовые вещества оказывают защитное действие при ишемии и реперфузии миокарда [19] и блокируют образование кислородных радикалов при повреждении тканей благодаря их АОА [19]. В работе [20] при подкожном введении препарата ТРР как индуктора TNF-α на модели ишемического и спонтанного ангиогенеза в экспериментальном инфаркте миокарда крыс установлено проангиогенное и кардиопротекторное действие ГВ, предотвращающее развитие ишемической кардиомиопатии. Данный препарат также используется в качестве ангио- и кардиопротектора у гериатрических пациентов и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [21], ТРР повышает жизнеспособность мононуклеарных лейкоцитов человека и индуцирует неоваскуляризацию при трансплантации у пациентов с ИБС. Влияние ГВ на ангиогенез играет ключевую роль в других физиологических процессах, в том числе эмбриогенезе, репродуктивной функции, заживлении ран [22].

В некоторых работах [19, 23] отмечается улучшение гематологических показателей при применении ГВ. При длительном применении они способны усиливать накопление железа в эндотелиальных клетках и индуцировать повышение внутриклеточного хелатного железа, препятствуя генерации АФК и ПОЛ [19]. Гуминовые вещества сокращают протромбиновое время плазмы человека, механизм анти-

коагулянтного действия связан с ингибированием протромбиназного комплекса (активных факторов II, X и VII) [24]. Гуминовые вещества ингибируют протеолитические ферменты, нормализуют показатели крови (снижают уровень глюкозы, увеличивают уровень иммуноглобулинов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, снижают уровень общего холестерина и липидов, повышают содержание ЛПВП) [23], стимулируют некоторые функции нейтрофилов человека [25]. Гуминовые вещества способны блокировать процессы разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях печени и головного мозга крыс (в опытах *in vitro*) [26], нормализовать активность сукцинат- и НАД-зависимых процессов энергопродукции. На моделях нормобарической гиперкапнической гипоксии и гистотоксической (нитропруссидом натрия) гипоксии доказано выраженное антигипоксическое действие ГК [27]. Установлены механизмы гипогликемической и антидиабетической активности ГВ [28] на моделях глюкозотолерантного теста, аллоксанового и стрептозоцинового сахарного диабета. Авторы [28] предполагают, что механизмом реализации антидиабетического эффекта при аллоксановом диабете является высокая АОА ГВ, а при стрептозоциновом диабете – способность ГВ регулировать процессы окислительного фосфорилирования, связанного с влиянием на активность НАД-зависимых процессов. Истинным механизмом антидиабетического действия ГВ является их агонизм в отношении рецепторов PPAR γ [28], т.е. способность вызывать пролиферацию пероксисом в печени мышечной и индуцировать экспрессию ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом – PPAR γ .

Иммунотропное действие

Гуминовые вещества оказывают влияние на клеточный и гуморальный иммунитет [14, 29–33], повышают фагоцитарную активность лейкоцитов и лизоцима сыворотки крови [6, 10, 34], способны ингибировать рост клеток рака молочной железы (в присутствии глюкона) [31], ингибировать метастатический рост клеток рака легких Льюиса (без присутствия глюкона) [14], способны положительно влиять на систему комплемента [35]. Гуминовые вещества стимулируют секрецию ИЛ-2 спленоцитов мышечной (*in vitro*) и продукцию специфических относительно овальбумина антител, способствуют уменьшению апоптоза клеток

селезенки на ранних стадиях [14], увеличивают количество и функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и Т-киллерных клеток [25, 29–31].

Так, препарат ТРР на основе ГВ обладает интерферогенным эффектом и является индуктором фактора некроза опухолей: стимулирует продукцию α - и γ -интерферонов, α -ФНО лейкоцитами периферической крови человека [36], усиливает продукцию β -интерферона и α -ФНО перитонеальными макрофагами мышечной, который используется также в спортивной медицине в качестве перорального иммуномодулятора [36]. Похожие цитокин-стимулирующие эффекты ГВ были отмечены также другими авторами [37]: в присутствии экзогенных ЛПС ГВ стимулируют высвобождение α -ФНО, что указывает на то, что ГВ не способны вызывать воспаление при нормальных условиях. Внутривенное введение (5 мг/кг) препарата ТРР кроликам способствует увеличению процента фагоцитирующих клеток и усиливает фагоцитирующую активность нейтрофилов, при этом на фоне ЛПС-индуцированной лихорадки происходит полное ингибирование (50 мг/кг) эндотоксического шока [38]. Этот же препарат ТРР [22] используется в качестве иммуномодулятора для восстановления иммунной системы после антибактериальной (ампициллином, амикацином, доксициклином, рифампицином) терапии. Препарат ТРР способен восстанавливать аномально высокую ангиогенную активность лейкоцитов человека и спонтанную продукцию ИЛ-1 моноцитов у больных ревматоидным артритом [20, 21]. Данный препарат также ускоряет заживление язв желудка, индуцированных у крыс [39].

Гуминовые вещества способны ингибировать дегрануляцию фагоцитов, активировать цитокины и СОД, их миграцию и адгезию к местам аллергических реакций и поврежденных тканей [33]. Гуминовые вещества обладают способностью ингибировать экспрессию одного (CR1) и трех (CR3) рецепторов комплемента в ЛПС [40], подавлять ЛПС-индуцированную экспрессию на поверхности клеток адгезии белков, индуцировать эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVCEs) путем ингибирования активации ядерного фактора NF-kB [41]. Как поверхностно-активные соединения ГВ играют важную роль в процессе воспаления за счет адгезии клеток на стенках кровеносных сосудов в непосредственной бли-

зости от воспалительных реакций, например, при аутоиммунных заболеваниях [35]. Механизм действия ГВ может быть опосредован как классическим, так и альтернативным способом активации комплемента, а также дегрануляцией фагоцитов и продукцией воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и α -ФНО) [33, 35, 37]. При пероральном применении ГВ (60 мг/кг) у крыс отмечена способность ингибировать реакции гиперчувствительности замедленного типа, иммунизированных эритроцитами барана, карраген-индуцированного отека и реакций отторжения трансплантата [42], реакций контактной гиперчувствительности у крыс, сенсibilизированных динитрофторбензолом [43] (в сравнении с индометацином и преднизолоном при воспалительном отеке ушной раковины крыс).

Противовоспалительные и провоспалительные свойства ГВ показаны в работе [37] на модели отека лапы крысы. Противовоспалительный механизм связывают с ингибирующим действием 5-липоксигеназы, провоспалительный – с выбросом нейтрофильных гранулоцитов. Бимодальный эффект влияния ГВ в низких концентрациях (10–80 мкг/мл) характеризуют как высвобождению α -ФНО дифференцированных ЛПС-стимулированных клеток U 937 [37]. При пероральном применении ГВ у пациентов с аллергическим ринитом отмечалось снижение отека и конусной реакции [44], а у пациентов с остеоартритом колена [45] улучшилось физическое состояние пациентов, в крови снизился уровень С-реактивного белка (CRP).

Противовоспалительное действие ГВ из иловых сульфидных грязей показано в работе [46] на модели экспериментального адьювантного полиартрита. Наблюдалось снижение активности аутоиммунных реакций (уменьшение СОЭ, лейкоцитоза, миелопероксидазы, фибронектина, ИЛ-1- β , α -ФНО), нормализация свойств моноцитарно-макрофагальной системы, нивелирование дисбаланса иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

На различных моделях боли и воспаления доказана анальгетическая и противовоспалительная активность ГВ (Лигногумат) [47], сопоставимая с диклофенаком натрия, как результат ингибирования фермента 5-липоксигеназы, снижения высвобождения провоспалительных цитокинов, снижения проницаемости эндотелия гистогематических барьеров за счет проявления ими макрокол-

лоидных свойств. При этом ГВ менее токсичны (в 2,8 раза) и не проявляют ulcerогенного действия, поэтому рекомендованы для симптоматической терапии посттравматических болевых синдромов, сопровождающихся воспалением и отеком.

В экспериментах по использованию препарата ГВ (Лигфол) [48] для снижения токсичности антигельминтного средства было отмечено пролонгированное действие ГВ при внутримышечном введении, что обеспечивает длительное нахождение их молекул в мышечной ткани и их постепенное поступление в кровоток. В результате чего ГВ снимают токсикоз, возникающий в результате нарушения обмена веществ (по показателям постепенной нормализации лейкоцитарного индекса интоксикации за счет снижения нейтрофилов, базофилов и эозинофилов и повышения процентного содержания в лейкоформуле лимфоцитов и моноцитов, а также низком уровне свободного гистамина, приводящего к снижению уровня эозинофилов), аналогично повышается уровень иммуноглобулинов G, A и M [32]. Влияние ГВ (Лигфол) [6] на гуморальный и клеточный иммунитет в условиях острого асептического воспаления связано со стимуляцией лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов.

В литературе [14] описаны плеiotропные эффекты ГВ, связанные с их способностью влиять на секрецию ИЛ-2 и антител, заживление ран (на модели *in vitro* с использованием клеток NaCaT), рост рака легких (на модели карциномы Льюиса) и защиту от ЛПС-индуцированной гепатотоксичности, в зависимости от их химического строения. При этом авторы [14] утверждают, что роль углеводной составляющей макромолекулы ГВ играет ключевую роль в проявлении ими иммунотропной активности, схожей с влиянием глюкозы.

Детоксикационное действие

За счет комплексобразующих свойств ГВ способны образовывать хелаты, ввиду чего и проявляются их значительные антидетоксикационные эффекты в отношении многих нежелательных металлов-токсикантов и ксенобиотиков. Гуминовые вещества способны инактивировать тяжелые металлы, соли и комплексные соединения свинца, кадмия, меди, цинка, алюминия, марганца, железа и др. [4, 49–51], бактерий и вирусов [25, 52], инвазий [48], афлаток-

синов (В1) [53], мутагенов [4, 54], пестицидов и аммиака [4], моно- и полиароматических соединений [4, 53, 54], радиационного облучения [55].

Установлено [49], что одновременное применение ГВ и ацетата свинца снижает поступление Pb у цыплят в печень в среднем на 30 %, почки – на 44 %, мышцы – на 58 % и костную ткань – на 51 % (в сравнении с группой нелеченных животных). Однократное введение ГВ в течение 5–10 мин. после облучения дозой 193,5 мСi/кг приводит к выживанию животных через 60 дней в 43,3 % случаях, а после облучения дозой 232,2 мСi/кг наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности жизни облученных крыс [55]. Гуминовые вещества снижают токсические явления в печени и почках коричневой форели, вызванные отравлением кадмием в загрязненных водах [50], а также марганцем ($^{54}\text{Mn(II)}$) [51]. Способность ГВ образовывать хелатные комплексы с кадмием описана также в [4], где авторы рекомендуют использовать их для удаления тяжелых металлов из живых организмов.

Помимо хелатирующих свойств, в проявлении детоксикационного действия ГВ реализуются механизмы с образованием ионных связей, Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, обмена лигандов, гидрофильно-гидрофобных взаимодействий, окислительно-восстановительных процессов [3]. Считается [3], что при введении внутрь ГВ способны образовывать на поверхности слизистой оболочки ЖКТ барьерный слой, удерживать воду и предотвращать ее потери через кишечник, обеспечивая защиту слизистой оболочки от различных агрессивных факторов. За счет данных свойств ГВ реализуются сразу несколько фармакологических эффектов – детоксикационный, энтеросорбирующий, гастропротекторный и антидиарейный [3]. При профилактическом введении ГВ крысам с экспериментальной ЯБЖ и ДПК отмечали значительное снижение повреждений желудка, вызванного этанолом, и ускорение процессов заживления [39]. В комплексе с железом ГВ используют в ветеринарии для терапии тонкокишечного железодефицитного синдрома [56], т.к. ГВ повышают усвоение железа. Гуминовые вещества используют как средства для остановки кровотечения в лечении ЯБЖ и ДПК [57], лечения метаболических нарушений в пищеварительной системе [58], при этом отмечается отсутствие побочных эффектов

и полное выведение препарата из организма. Антиульцирогенное действие ГВ [3, 59] реализуется за счет их макроколлоидных свойств и способности снижать проницаемость гистогематических барьеров, создавать защитный барьерный слой на слизистой оболочке желудка. Гуминовые вещества в данном отношении представляют интерес [3, 59], связанный с тем, что обычно вещества, обладающие противовоспалительными свойствами, наоборот проявляют ульцирогенное действие, в отличие от ГВ, которые обладают одновременно противовоспалительным и антиульцирогенным действием, т.е. ГВ способны самостоятельно снижать выраженность НПВС-гастропатии и стрессорного ульцерогенеза [59].

Установлено [54], что ГВ ингибируют мутагенность бензо[а]пирена, 2-аминоантрацена, 2-нитрофлуорена и 1-нитропирена в тесте с *S. typhimurium*. При этом десмутагенный эффект был вызван адсорбцией мутагенов на молекулах ГВ [4]. Имеются сведения [10, 27], что торфяные ГВ снижают гибель животных, вызванную введением различных токсических веществ (стрихнина, фенилгидразина, нитропрусида натрия, тетрахлорметана) в летальных дозах. При изучении дезинтоксикационных свойств ГВ (Лигногумат) [9] на модели острого отравления нейролептиком клозапином установлено снижение летальности, улучшение клинического состояния животных и уменьшение явления цитолиза гепатоцитов. При интоксикациях окисленной олеиновой кислотой и мезоксалилмочевинной установлен [9] антирадикальный механизм детоксикационной активности ГВ, обусловленный их восстановительными свойствами.

Антибактериальное и противовирусное действие

Отмечено [57] использование ГВ наряду с пребиотиками и пробиотиками в качестве альтернативы антибактериальной терапии. Имеются данные об антибактериальной активности ГВ [34, 60], антимуtagenном и противовирусном действии в совокупности с противовоспалительным и иммуностимулирующим действием [52]. Антибактериальная активность ГВ показана против различных патологических микробов: золотистого стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки, нейсерии гонореи, клебсиеллы пневмонии и против дрожжей, таких как *Candida albicans* [60]. Наиболее вероятным механизмом антибактериального действия ГВ

[3] является нарушение метаболизма белков и углеводов по каталитическому механизму, а также способность образовывать межклеточные связи с высокомолекулярными субстратами микроорганизмов.

Гуминовые вещества являются селективными ингибиторами вируса простого герпеса HSV (1 и 2 типа), респираторного и цитомегаловируса человека (HCMV, RSV), вируса гриппа типов А и В [61]. Гуминовые вещества способны действовать как мощные антиприонные агенты при лечении нейродегенеративных расстройств и проявлять синергический цитотоксический эффект на β -амилоидный белок на модели SK-N-MC нервных клеток человека [62]. Гуминовые вещества ингибируют эффект относительно ВИЧ-1-инфекции клеток МТ-2 с IC-50 (в дозе 12,5 мкг/мл) [63], установлено необратимое уменьшение инфекционности ВИЧ-клеток, которая ингибируется интерференцией со связыванием CD4- и V3-опосредованной петли на этапе ввода вируса. Восприимчивость к вирусу клеток-мишеней, обработанных ГВ торфа до заражения, не была нарушена (в экспериментах *in vitro* в течение 12-недельного периода) [63]. Препарат Оксигумат увеличивает пролиферативный ответ фитогемагглютинин-стимулированных лимфоцитов человека (в концентрации 20 мкг/мл и выше) здоровых людей и еще выше у ВИЧ-инфицированных пациентов (в дозе 4 г в сутки в течение двух недель) за счет повышенной продукцией ИЛ-2, а также экспрессии рецептора ИЛ-2 в условиях сниженного производства ИЛ-10 [64]. Водорастворимые ГВ из бурого угля обладают высокой противовирусной активностью по отношению к вирусам: гриппа А (пандемический, птичий грипп А), простого герпеса II, иммунодефицита человека типа I и не проявляли активности к вирусу болезни Ньюкасла (вакцинный штамм) [65].

Таким образом, сочетание антиоксидантного, иммуностропного, дезинтоксикационного, антибактериального и противовирусного эффектов ГК обуславливает их способность выступать в роли стресс-корректоров и адаптогенов, повышающих неспецифическую резистентность организма животных и человека [3, 6, 10, 66].

Адаптогенное действие

Гуминовые вещества – это последнее поколение самых современных адаптогенов стресс-корректоров [6], протективное действие

(предотвращение гипертрофии надпочечников, антиязвенное) которых носит сберегающий регуляторно-энерго-пластический характер, а потенцирующая активность (в первую очередь мобилизация клеточного звена иммунитета) способствует повышению защитных сил организма. Механизм реализации иммуно-антиоксидантной гипотезы адаптогенного действия ГВ заключается в следующем [6]: на месте введения ГВ вызывают активный прилив крови и выход фагоцитов из сосудов в межклеточную жидкость (где и сосредоточены полимерные молекулы ГВ). Затем процесс начинает идти по типу цепной реакции, т.е. низкомолекулярные олигофенольные производные постепенно всасываются в кровь, попадают в печень и другие ткани, где действуют как естественные фенольные антиоксиданты и детоксиканты, постоянно попадающие в организм с растительной пищей. Полифенольные производные, не попадающие в организм через ЖКТ, на месте применения активно фагоцитируются. Здесь процесс снова раздваивается: часть фагоцитов, поглотивших фенольные полимеры, возвращаются в кровь и при наличии патологического очага накапливаются в нем, а другая часть разносится по всему организму. В фагоцитах ГВ поглощаются лизосомами и подвергаются лизису. Содержимое лизосом экструзируется в цитоплазму, затем в кровяное русло и, в конечном итоге, попадает в виде моно- и олигомеров в патологический очаг, органы и ткани. Этот процесс возобновляется и продолжается непрерывно, пока в организме остается хотя бы одна молекула ГВ. Одновременно они могут проявлять антирадикальную, АО и прооксидантную активность. При этом низкоуровневая прооксидантная активность инициирует систему АО защиты организма и стимулирует фагоцитарную активность. Процесс замыкается другой стороной иммуно-антиоксидантных механизмов адаптогенного стресс-корректорного действия [6].

Препарат Томед (1 % водный раствор ГВ из торфа) в условиях экспериментальной плацентарной недостаточности крыс стимулирует развитие адаптивных процессов в последе и плацентарном ложе, предотвращая гибель эмбрионов и задержку внутриутробного развития плода [67]. Установлена активация метаболизма в последе по результатам увеличения количества ДНК, РНК и гликогена в трофобласте и амниотическом эпителии, в лабиринте и базальной части плаценты по-

вышался удельный объем гликогеновых клеток [67]. Похожие результаты, связанные с активацией синтеза ДНК и РНК, описаны в экспериментах по регенерации печени крыс [68]. Механизм такого действия ГВ [68] связан с тем, что в результате эндоцитоза клетки поглощают ГВ, подвергают их ферментативному гидролизу, и в результате образуются аминокислоты, моносахара и нуклеотиды, которые и включаются в метаболизм. При исследовании морфологических особенностей различных органов крыс под влиянием ГВ торфа, в т.ч. и беременных самок крыс, было отмечено [68], что под влиянием ГВ в их тимусе наблюдается гипертрофия коркового вещества с увеличением корково-мозгового индекса, а также происходит увеличение удельной доли сосудистого компонента, количества дифференцированных лимфоцитов в корковом и мозговом веществе, в селезенке – увеличивается объем белой пульпы, количество дифференцированных лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток, отмечается усиление кровоснабжение красной пульпы [68]. В тимусе плода отмечается ускорение дифференцировки лимфоцитов, в селезенке – увеличение количества клеток-предшественников эритро- и гранулоцитопоэза, blastов, усиливается митотическая активность клеток лимфоидного ряда, происходит ускорение дифференцировки сосудов [68]. Структурные перестройки надпочечников самок под действием ГВ обусловлены увеличением удельной доли сосудистого компонента и функциональной активности спонгиозитов всех зон, гипертрофия надпочечников плода сопровождается ускоренным формированием мозгового вещества [68].

Регенеративное действие

Гуминовые вещества используют в лечении различных заболеваний кожи и для ускорения заживления раневой поверхности [34, 57, 69–71]. Регенеративное и ранозаживляющее действие ГВ обусловлено различными эффектами, наиболее вероятным механизмом [34] является их способность образовывать водородные и ковалентные связи с биополимерами типа коллагена. Торфяные гуминовые препараты эффективны при лечении ревматоидного артрита, экземы [72, 73], остеоартрита (с прогрессирующим разрушением хряща) [72, 73]. Установлен стимулирующий ответ на сократительную активность гладких мышц по механизму дофаминергической (через во-

влечение D_2 -опиоидных рецепторов индуцирующих зуд) и α -2-адренергической стимуляции [74]. Поэтому препараты ГВ как нейrogenно опосредованные медиаторы гиперемии и воспаления представляют большой интерес в лечении розацеа [75], за счет реализации механизма ингибирования обратного захвата серотонина и стимуляции α -адренергических рецепторов. При аппликациях ГВ на кожу крыс усиливаются процессы пролиферации, активации водного, белкового и жирового обменов, в коже происходит увеличение числа фибробластов, клеточного состава и гистамина [66], что приводит к ускорению процессов заживления. Гуминовые вещества повышают разрывную прочность пяточного сухожилия крыс [70], увеличивают механическую и химическую устойчивость коллагеновых волокон и ускоряют процессы их созревания. Биостимулирующий эффект ГВ [71] показан на крысах с лапаротомией, у которых значительно уменьшалось количество образующихся спаек.

Значительный интерес представляет защитное действие ГВ от УФ-повреждения клеток [69, 76], их протективный эффект при УФ-индуцированной цитотоксичности сопоставим с солкосерилом и белодермом. Гуминовые вещества эффективно ингибируют процессы пассивной кожной анафилаксии, сенсибилизированных яичным альбумином [69, 76]. Выявлено ранозаживляющее действие ГВ, регенерация монослоя и быстрое заживление ран на модели с царапинами [14]. Механизм ранозаживляющего действия связан с паракринной стимуляцией цитокинов, а не аутокринной стимуляцией пролиферации [14], судя по отсутствию увеличения пролиферации клеток NaCaT. Клинические результаты показывают, что ГВ способны стимулировать остеокластическую резорбцию трансплантированных костей и гидроксипатита, используемого для восстановления костей [77].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ

В многочисленных научных исследованиях было доказано, что ГВ не опасны, не тератогенны, не мутагенны, не вызывают аллергических реакций, не обладают сенсибилизирующими и раздражающими свойствами [4, 6, 43, 49, 78–81], характеризуются очень низкой токсичностью, имеют высокие значения LD_{50} [43, 82], относятся к III (при внутрибрюшинном введении) и IV (при внутрижелудочном

введении) классам опасности. При доклиническом исследовании хронической токсичности на крысах, получавших в течение месяца бурогоугольные ГВ, в дозе 500 мг/кг и 1 г/кг, не было выявлено токсических эффектов, в т.ч. и относительно щенков (при введении беременным самкам крыс) [43], отмечается отсутствие побочных эффектов [49] и полное выведение препарата из организма. В работе [6] говорится о безвредности и нетоксичности ГВ на основании результатов исследования острой и хронической токсичности, кумуляции, мутагенности, эмбриотропной активности, тератогенного действия, эмбриотоксичности, раздражающего и резорбтивного действия препаратов ГВ. При исследовании влияния ГВ торфа (в дозе 10 мг/кг веса) на беременных самок крыс [68] отмечено, что они не оказывают эмбриотоксического действия и не вызывают формирования внешних и внутренних пороков развития у плода. Более того, наблюдение в динамике за крысятами первого поколения, получавшими ГВ на анте- и постнатальном этапах до периода половозрелости, выявило опережающее физическое развитие по сравнению с контрольной группой с 1-го месяца постнатального развития, а второго поколения – с 15-го дня постнатального периода [68].

В работах, посвященных исследованиям препарата ТРР, не выявлены какие-либо эмбриотоксические или тератогенные эффекты (в эксперименте с хомяками и крысами, в суточной дозе от 5 до 50 мг/кг) [81], а также мутагенные и генотоксические свойства [80], ГВ не вызвали и не усиливали аллергическую сенсibilизацию (в эксперименте с мышами и морскими свинками) [78, 79].

При использовании ГВ в заведомо летальных дозах (480 мг/кг) на крысах было отмечено [82], что гибель животных наступала от острой сердечной недостаточности, возникающей в результате ишемической дистрофии миокарда. Наблюдали снижение электрической стабильности сердца как результат снижения порога фибрилляции желудочков (в 1,8 раза) и укорочения (в 2,8 раза) комплекса QRS в сравнении с интактными животными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полифункциональность и цвиттер-ионный характер ГВ являются их уникальными свойствами, характеризующими их как мощные хелатные агенты среди других природных органических веществ. Уникаль-

ные химические свойства ГВ и обуславливают их многопрофильную фармакологическую активность, которая вовсе не свидетельствует о неспецифичности их действия, а является результатом каскадных реакций, обусловленных влиянием на основные системы, пусковым механизмом в которых являются АОА, детоксикационная активность (в т.ч. антибактериальная и антивирусная) и иммуномоделирующее действие, включая адаптагенную и регенеративную активность как проявление совокупности всех видов активности вместе. В природе не существует соединений с подобным набором важных химических и биологических свойств, поэтому ГВ являются перспективными БАВ для поиска и разработки лекарственных средств нового поколения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-43-700014 p_a).

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов А.И., Зеленков В.Н., Теплякова Т.В. Биологическая активность и биохимия гуминовых веществ. Часть 1. Биохимический аспект (обзор литературы) // Вестник Российской академии естественных наук. – 2016. – Т.16, №1. – С.11–18.
2. Engel M.H., Macko S.A. Organic geochemistry: principles and applications. – Plenum Publication: New York, 1993. – 861 p.
3. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и перспектив применения гуминовых веществ в медицине // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №9. – С.43–48.
4. Davies G., Ghabbour E.A. Humic substances, structures, properties and uses. – The Royal society of chemistry: Cambridge, 1998. – 260 p.
5. Zykova M.V., Schepetkin I.A., Belousov M.V. et al. Physicochemical characterization and antioxidant activity of humic acids isolated from peat of various origins // Molecules. – 2018. – Vol.23, N4. – P.753–768. DOI: 10.3390/molecules23040753.
6. Бузлама В.С., Долгополов В.Н., Сафонов А.В., Бузлама С.В. Механизм действия препаратов гуминовых веществ // Сборник докладов конференции «Итоги и перспективы применения гуминовых препаратов в продуктивном животноводстве, коневодстве и птицеводстве». – М., 2006. – С.24–35.
7. Piotrowska D., Dlugosz A., Witkiewicz K., Pajak J. The research on antioxidative properties of Tolpa Peat Preparation and its fractions // Acta Pol Pharm. – 2000. – Vol.57. – P.127–129.
8. Visser S.A. Effects of humic substances on higher animals and man; the possible use of humic compounds in medical treatments // International Humic Substances Society meeting. – Sevilla, 1988. – P.89–135.
9. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н., Дронова Ю.М., Астанина М.А. Изучение антиоксидантных свойств солей гу-

миновых кислот в экспериментальных исследованиях // Научные ведомости БГУ. – 2011. – Т. 22, № 17. – С.214–221.

10. Лотош Т.Д. Экспериментальные основы и перспективы использования препаратов гуминовых кислот из торфа в медицине и сельскохозяйственном производстве // Биологические науки. – 1991. – № 10. – С.99–103.

11. Belousov M.V., Akhmedzhanov R.R., Zykova M.V. et al. Hepatoprotective properties of native humic acids isolated from lowland peat of Tomsk // Pharm. Chem. J. – 2014. – Vol. 48, N 4. – P.249–252. DOI: 10.1007/s11094-014-1088-5.

12. Maslinski C., Fogel W.A., Andjewski W. The influence of Tolpa Peat Preparation on rat liver regeneration // Acta Pol. Pharm. – 1995. – Vol.50, N4–5. – P.413–416.

13. Авакумова Н.П., Жданова А.В., Глубокова М.Н., Жернов Ю.В. Влияние гуминовых веществ пелоидов на процессы свободнорадикального окисления // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т.13, №1. – С.1960–1963.

14. Vetvicka V., Vashishta A., Vashishta M. et al. The relative abundance of oxygen alkyl-related groups in aliphatic domains is involved in the main pharmacological-pleiotropic effects of humic acids // J Med Food. – 2013. – Vol.16, N7. – P.625–632.

15. Ozcan A., Sen H.M., Sehitoglu I. et al. Neuroprotective effect of humic acid on focal cerebral ischemia injury: an experimental study on rats // Inflammation. – 2015. – Vol.38, N1. – P.32–39. DOI: 10.1007/s10753-014-0005-0.

16. Akbas A., Silan C., Gulpinar M.T. et al. Renoprotective effect of humic acid on renal ischemia-reperfusion injury: an experimental study in rats // Inflammation. – 2015. – Vol.38. – P.2042–2048. DOI: 10.1007/s10753-015-0185-2.

17. Cagin Y.F., Sahin N., Polat A. et al. The acute effect of humic acid on iron accumulation in rats // Biol Trace Elem Res. – 2016. – Vol.171. – P.145–155. DOI: 10.1007/s12011-015-0507-0.

18. Avvakumova N.P., Gerchikov A.Y., Khairullina V.R., Zhdanova A.V. Antioxidant properties of humic substances isolated from peloids // Pharm Chem J. – 2011. – Vol. 45. – P.192–193. DOI: 10.1007/s11094-011-0590-2.

19. Addington A., Schauss A. Peat-derived organic Humifulvate concentrate (HFC): a new multiminerall dietary supplement [Электронный ресурс] / A. Addington., – 1999. – Режим доступа: www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/95s0316/rpt0091_02_attachment_01.pdf.

20. Krzeminski T.F., Nozynski J.K., Grzyb J. et al. Angiogenesis and cardioprotection after TNF α -induced-Tolpa Peat Preparation treatment in rat's hearts after experimental myocardial infarction in vivo // Vascular Pharmacology. – 2005. – Vol.43, N3. – P.164–170. DOI: 10.1016/j.vph.2005.06.003.

21. Skopinska-Rozewska E., Polakowski I., Zukowska M. et al. The effect of Tolpa Peat Preparation (TPP) on human mononuclear leukocyte-induced angiogenesis // Herba Pol. – 1993. – Vol.34. – P.41–51.

22. Radomska-Lesniewska D.M., Skopinska-Pozewska E., Jozwiak Ja. et al. Angiomodulatory properties of some antibiotics and Tolpa peat preparation // Central European Journal of Immunology. – 2016. – Vol.41, N 1. – P.19–24. DOI: 10.5114/ceji.2016.58312.

23. Banaszkevicz W., Drobniak M. The influence of natural peat and isolated humic acid solution on certain indices of metabolism and acid-base equilibrium in experimental animals // Roczn. Panstw. Zakl. Hig. – 1994. – Vol. 45, N 4. – P.353–360.

24. Klöcking H.-P., Mahr N., Heise K.H., Herdering W. Factor VIIA inhibition by naturally occurring peat humic acids and synthetic humic acid-like polymers // Wise use of Peatland. – 2004. – Vol.1. – P.417–420.

25. Riede U.N., Zeck-Kapp G., Freudenberg N. et al. Humate induced activation of human granulocytes // Virchows Arch B cell Pathol Incl Mol. Pathol. – 1991. – Vol.60. – P.27–34.

26. Belousov M.V., Akhmedzhanov R.R., Zykova M.V. et al. Effect of native humic acids from Tomsk region lowland peat on mitochondrial oxidative phosphorylation under hypoxic conditions // Pharm. Chem. J. – 2015. – Vol.49, N4. – P.250–253. DOI: 10.1007/s10517-016-3486-z.

27. Belousov M.V., Akhmedzhanov R.R., Zykova M.V. et al. Antihypoxic activity of native humic acids of Tomsk lowland peat // Pharm. Chem. J. – 2014. – Vol. 48. – P.97–99. DOI: 10.1007/s11094-014-1056-0.

28. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Изучение гипогликемических и антидиабетических свойств гуматов различного происхождения в эксперименте // Вестник Воронежского государственного университета. – 2010. – № 1. – С.140–145.

29. Зыкова М.В., Трофимова Е.С., Кривошеков С.В. и др. Спектральные параметры и биологическая активность высокомолекулярных соединений гуминовой природы // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, №1. – С.36–49. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-1-36-49.

30. Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Лигачева А.А. и др. Влияние гуминовых кислот торфа различных способов экстракции на функциональную активность макрофагов in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №12. – С.708–713.

31. Trofimova E.S., Zykova M.V., Ligacheva A.A. et al. Effects of humic acids isolated from peat of various origin in vitro production of nitric oxide: a screening study // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – Vol.161, N5. – P.687–692. DOI: 10.1007/s10517-016-3486-z.

32. Vetvicka V., Baigorri R., Zamarreno A.M. et al. Glucan and humic acid: synergistic effects on the immune system // J. Med Food. – 2010. – Vol.13, N4. – P.863–869. DOI: 10.1089/jmf.2009.0178.

33. van Rensburg C.E.J., Naude P.J.W. Potassium humate inhibits the production of inflammatory cytokines and complement activation in vitro // Inflammation. – 2009. – Vol.32, N4. – P.270–276. DOI: 10.1007/s10787-009-0026-8.

34. Кулешов С.М. Влияние «Биоэфекта ДВ-1» на заживление экспериментальных и случайных ран у

животных // Научный журнал КубГАУ. – 2007. – №26. – С.1–8.

35. Joone G.K., Rensburg C.E. An in vitro investigation of the anti-inflammatory properties of potassium humate // *Inflammation*. – 2004. – Vol.28, N3. – P.169–174. DOI: 10.1023/B:IFLA.0000039563.90066.5d.n.

36. Inglot A.D., Sobiech K.A., Zielinska-Jencylyk J. et al. Development and disappearance of tolerance to induction of interferon and tumor necrosis factor response in athletes treated with natural immunostimulant // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. – 1999. – Vol.47. – P.237–244.

37. Junec R., Morrow R., Schoenherr J.I. et al. Bimodal effect of humic acids on the LPS-induced TNF- α release from differentiated U937 cells // *Phytomedicine*. – 2009. – Vol.16, N5. – P.470–476. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.10.003.

38. Obminska-Domoradzka B., Switala M., Debowy J., Garbulinski T. The effect of Tolpa Peat Preparation on the phagocytic and metabolic activity of neutrophils in normothermic rabbits and those with pyrogen-induced fever // *Acta Pol Pharm*. – 1993. – Vol.50. – P.389–392.

39. Brzozowski T., Dembiński A., Konturek S. Influence of Tolpa Peat Preparation on gastroprotection and gastric and duodenal ulcers // *Acta Pol Pharm*. – 1994. – Vol.51, N1. – P.103–107.

40. Vaškova J., Veliká B., Pilátová M. et al. Effects of humic acid in vitro // *In Vitro Cell Dev Biol*. – 2011. – Vol.47, N5–6. – P.378–382. DOI: 10.1007/s11626-011-9405-8.

41. Hseu Y.-C., Wang S.-Y., Chen H.-Y. et al. Humic acid induces the generation of nitric oxide in human umbilical vein endothelial cells: stimulation of nitric oxide synthase during cell injury // *Free Radic Biol Med*. – 2002. – Vol.32, N7. – P.619–629. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)00752-9.

42. van Rensburg C.E.J., Cromarty A.D., Naude P.J.W. Potassium humate inhibits carrageenan induced paw oedema and a graft-vs-host reaction in rats // *Inflammopharmacol*. – 2010. – Vol.18, N1. – P.33–39. DOI: 10.1007/s10787-009-0026-8.

43. van Rensburg C.E.J., Snyman J.R., Mokoeloe T. et al. Brown coal derived humate inhibits contact hypersensitivity; an efficacy, toxicity and teragenicity study in rats // *Inflammation*. – 2007. – Vol.30, N5. – P.148–152. DOI: 10.1007/s10753-007-9031-5.

44. Gandy J.J., Meeding J.P., Snyman J.R., van Rensburg C.E.J. The clinical efficacy of potassium humate in the treatment of allergic rhinitis: a double blind placebo controlled trial // *Drug Develop Res*. – 2010. – Vol.71. – P.358–363.

45. van Rensburg C.E.J., Badenhorst B.E., Gandy J.J., Snyman J.R. Potassium humate reduces inflammation and clinically improves the outcomes of patients with osteoarthritis of the knee // *The Open Conference Proceedings Journal*. – Bangkok, 2010. – P.69–74.

46. Авакумова Н.П., Семионова М.А., Егоров В.А., Авакумова А.А. Применение препарата гуминовых кислот в комплексном лечении ревматоидного артрита // *Аллергология и иммунология*. – 2005. – Т.6, №3. – С.423.

47. Бузлама А.В. Изучение противовоспалительной и анальгетической активности солей гуминовых кислот леонардита // *Вестник РУДН*. – 2010. – №3. – С.150–152.

48. Дерхо М.А., Ткаченко А.В., Нурмухаметов Н.М. Использование Лигфола в комплексной терапии хронического стронгилоидоза лошадей // *Сборник докладов конференции «Итоги и перспективы применения гуминовых препаратов в продуктивном животноводстве, коневодстве и птицеводстве»*. – М., 2006. – С.17–24.

49. Zraly Z., Pisarikova B., Trckova M., Navratilova M. Effect of humic acids on lead accumulation in chicken organs and muscles // *Acta veterinary Brno*. – 2008. Vol. 77. – P.439–445. DOI: 10.2754/avb200877030439.

50. Topal A., Alak G., Atamanalp M. et al. Effects of humic acid on liver and kidney toxicity induced by cadmium in brown trout (*Salmo trutta fario*, L) // *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. – 2013. – Vol.13. – P.621–627. DOI: 10.4194/1303-2712-v13_4_07.

51. Rouleau C., Tjalve H., Gottofrey J., Pelletier E. Effects of some chelating agents on the uptake and distribution of ⁵⁴Mn(II) in the brown trout (*Salmo trutta*) // *Pharmacol Toxicol*. – 1994. – Vol.74. – P.271–279.

52. Klocking R. Humic substances in the global environment and implication for human health. – Elsevier: Amsterdam, 1994. – 1368 p.

53. van Rensburg C.J., van Rensburg C.E.J., van Ryssen J.B.J. et al. In vitro and in vivo assessment of humic acid as an aflatoxin binder in broiler chickens // *Poult. Sci*. – 2006. – Vol.85, N9. – P.1576–1583.

54. Sato T., Ose Y., Nagase H., Hayase K. Adsorption of mutagens by humic acid // *Sci. Total Environ*. – 1987. – Vol.62. – P.305–310. DOI: 10.1016/0048-9697(87)90514-6.

55. Pukhova G.G., Druzhina N.A., Stepchenko L.M., Chebotarev E.E. Effect of sodium humate on animals irradiated with lethal doses // *Radiobiologia*. – 1987. – Vol.27, N5. – P.650–653.

56. Fuchs V., Kuhnert M., Golbs S., Dedek W. The enteral absorption of iron (II) from humic acid-iron complexes in suckling piglets using radiolabeled iron // *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr*. – 1990. – Vol.97, N 5. – P.208–209.

57. Schnitzer M., Khan S.U. Characterization of humic substances by physical methods. – New York : Marcel Dekker Inc, 1972. – 251 p.

58. Kuhnert M., Fuchs V., Golbs S. Pharmacologic and toxicologic properties of humic acids and their activity profile for veterinary medicine therapy // *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr*. – 1989. – Vol.96, N1. – P.3–10.

59. Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Холодов Д.Б., Бузлама А.В. НПВС-гастропатия: проблема и возможные пути решения // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2014. – Т.13, №2. – С.290–299.

60. Skliar T.V., Krysenko A.V., Gavriliuk V.G., Vinnikov A.I. A comparison of the developmental characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* and *Staphylococcus aureus* cultures on nutrient media of different compositions // *Mikrobiol*. – 1998. – Vol.60. – P.25–30.

61. Cagno V., Donalisio M., Civra A. et al. In vitro evaluation of the antiviral properties of Shilajit and investigation of its mechanisms of action // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2015. – Vol.166. – P.129–134. DOI: 10.1016/j.jep.2015.03.019.
62. Li H.-H., Lu F.-J., Hung H.-Ch. et al. Humic acid increases amyloid β -induced cytotoxicity by induction of ER stress in human SK-N-MC neuronal cells // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol.6, N5. – P.10426–10442. DOI: 10.3390/ijms160510426.
63. van Rensburg C.E.J., Dekker J., Weis R. et al. Investigations on the anti-HIV properties of oxihumate // *Chemotherapy*. – 2002. – Vol.48. – P.138–143.
64. Joone G.K., Dekker J., Elizabeth C., van Rensburg J. Investigation of the immunostimulatory properties of oxihumate // *Zeitschrift fur Naturforschung C*. – Vol.58, N3–4. – P.263–267. DOI: 10.1515/znc-2003-3-421.
65. Ilyicheva T.N., Balakhnin S.M., Gashnikova N.M. et al. Antiviral activity of humic substances // *Book of abstracts of third international conference of CIS IHSS on humic innovative technologies tenth international conference daRostim «Humic substances and other biologically active compounds in agriculture»*. – Moscow, 2014. – P.118.
66. Степченко Л.М., Жорина Л.В., Кравцова Л.В. Влияние гумата натрия на обмен веществ и резистентность высокопродуктивной птицы // *Научные доклады высшей школы*. – 1991. – №10. – С.130–135.
67. Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П. Основные механизмы профилактики и коррекции плацентарной недостаточности гуминовыми соединениями в эксперименте // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – №3. – С.19–23.
68. Сарыева О.В. Морфология тимуса, селезенки, надпочечников и особенности физического развития крыс под влиянием гуминовых соединений: автореф. дисс...канд. мед. наук. – М., 2006. – 23 с.
69. Исмагова Р.Р., Зиганшин А.У., Дмитрук С.Е. Экспериментальное изучение гумата натрия из торфа для применения при аллергодерматозах // *Современные наукоемкие технологии*. – 2007. – №3. – С.28–30.
70. Riede U.N., Jonas I., Kirn B. et al. Collagen stabilization induced by natural humic substances // *Arch. Orthop. Trauma Surg*. – 1992. – Vol.111, N5. – P.259–264.
71. Davies C.M., Evison L.M. Sunlight and the survival of enteric bacteria in natural waters // *J. Appl. Bacteriol*. – 1991. – Vol.70, N3. – P.265–274.
72. Chadzopulu A., Adraniotis J., Theodosopoulou E. The therapeutic effects of mud // *Prog Health Sci*. – 2011. – Vol.1, N2. – P.132–136.
73. Codish S., Abdu-Shakra M., Flusser D. et al. Mud compress therapy for the hands of patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int*. – 2005. – Vol.25, N1. – P.49–54. DOI: 10.1007/s00296-003-0402-4.
74. Beer A.M., Juninger H.E., Likanov J., Sagorchev P. Evaluation of the permeation of peat substances through human skin in vitro // *Int. J. Pharm*. – 2003. – Vol.253, N1–2. – P.169–175. DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00706-8.
75. Wollina U. The response of erythematous rosacea to ondasetron // *Br J Dermatol*. – 1999. – Vol.140. – P.561–562.
76. Klöcking R., Felber Y., Guhr M. et al. Development of an innovative peat lipstick based on the UV-B protective effect of humic substances // *Mires and Peat*. – 2013. – Vol.11. – P.1–9.
77. Schlickewei W., Riede U.N., Ziechmann W. et al. Influence of humate on calcium hydro-xyapatite implants // *Arch Orthop Trauma Surg*. – 1993. – Vol.112. – P.275–279.
78. Wyczolkowska J., Michon T., Seysarczyc A. et al. Influence of Tolpa Peat Preparation on the IgE-induced anaphylactic reactions in mice // *Acta Pol. Pharm*. – 1995. – Vol.50, N6. – P.475–480.
79. Maslinski Cz., Wyczolkowska J., Czuwaj M., Michon T. Investigations of allergenic properties of Tolpa Peat Preparation // *Acta Pol Pharm*. – 1993. – Vol.50. – P.469–474.
80. Kozirowska J., Chlopiewicz B., Anuszevska E. Evaluation of mutagenic and genotoxic properties of TPP // *Acta Pol Pharm*. – 1993. – Vol.50. – P.379–382.
81. Juskiewicz M., Minta B., Włodarczyk B. et al. Studies of the embryotoxic and teratogenic effects of Tolpa Peat Preparation // *Acta Pol Pharm*. – Vol.50, N4–5. – P.383–388.
82. Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р., Зыкова М.В. и др. Исследование кардиотоксических свойств нативных гуминовых кислот торфа // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2014. – Т.13, №1. – С.14–19.

Адрес автора

К.фарм.н. Зыкова М.В., доцент, заведующий кафедрой химии, м.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет
gmv2@rambler.ru