

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### АНАЛИЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ, МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВ ПРИМЕНЕНИЯ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ В МЕДИЦИНЕ

А. В. Бузлама<sup>1</sup>, Ю. Н. Чернов<sup>2</sup>

В последние годы в России и ряде зарубежных стран наблюдается повышение интереса к группе природных соединений, называемых гуминовыми веществами. Предпринимаются попытки дальнейшего изучения их фармакологических свойств и разработки лекарственных препаратов на их основе. В обзоре литературы проведено обобщение информации об известных фармакологических эффектах и возможных механизмах действия гуминовых веществ, осуществлен анализ взаимосвязи данных эффектов между собой с выделением первичных и вторичных, а также представлена оценка перспектив использования гуминовых веществ в медицине.

**Ключевые слова:** гуминовые кислоты, гуматы, сапропели, пелоиды, леонардит, фармакология

#### ВВЕДЕНИЕ

Гуминовые вещества являются группой природных высокомолекулярных соединений, содержащихся в различных объектах преимущественно растительного происхождения — почве, торфе, буром угле (леонардите), водах, придонных глинах (сапропелях, пелоидах) и некоторых других источниках. Период наибольшего интереса к данной группе веществ пришелся на 80–90-е годы 20 века, после чего на какое-то время они были незаслуженно забыты. Основными причинами возобновления внимания к гуминовым веществам являются дешевизна и доступность сырьевой базы [29, 37], низкая токсичность [2, 11, 51] и широкий спектр биологической активности [6, 33]. В связи с изложенным, представляется актуальным провести ретроспективный анализ научных работ, посвященных экспериментальным и клиническим исследованиям фармакологических свойств гуминовых веществ.

**Сорбция и комплексообразование.** Одним из наиболее общих свойств гуминовых веществ является их способность к связыванию различных субстратов, что обычно характеризуется как дезинтоксикационная активность [6]. Углеводы, аминокислоты и стероиды при помощи водородных и ковалентных связей могут образовывать комплексные соединения с гуминовыми веществами. За счет хелатирующих свойств гуминовые вещества способны связывать в прочные комплексы ионы различных металлов [4, 7, 54]. Другие соединения реагируют с гуматами посредством ионных

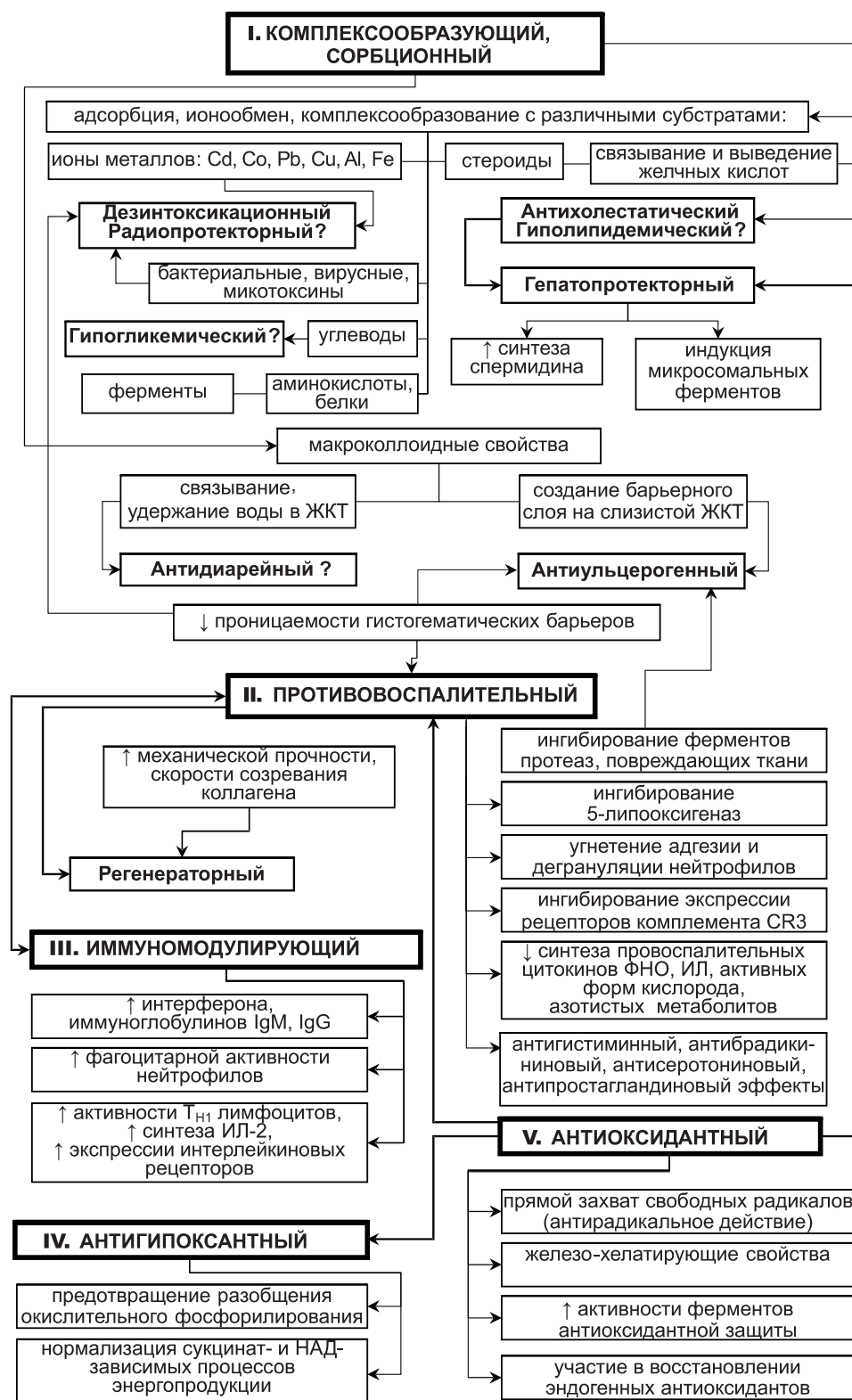
взаимодействий, отдачи или присоединения электрона, ван-дер-ваальсовых сил, обмена лигандов, а также гидрофобного связывания. При введении внутрь за счет макроколлоидных свойств [28, 53] гуминовые вещества способны образовывать на поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта барьерный слой, удерживать воду и предотвращать ее потери через кишечник, обеспечивая защиту слизистой оболочки от различных агрессивных факторов. Таким образом, реализуются дезинтоксикационный, энтеросорбирующий, гастропротекторный, а также, вероятно, антидиарейный эффекты (рисунок). В связи с тем что механизм дезинтоксикационного действия гуминовых соединений развивается не только на физическом уровне (адсорбция), но и на уровне физико-химических взаимодействий (комплексообразование, ионообмен), следует предположить их большую эффективность и большой антитоксический спектр активности по сравнению с простыми физическими адсорбентами.

Доказательством тому является широкий перечень интоксикаций, при которых подтверждена эффективность гуминовых веществ. Например, в экспериментальных исследованиях установлена способность гумата натрия, получаемого из торфа, снижать гибель животных, вызванную введением различных токсических агентов: летальных доз стрихнина, при токсической анемии, вызываемой фенилгидразином, гепатите, вызываемом тетрахлорметаном [25].

**Гепатопротекция.** Гепатопротекторные свойства торфяного гумата натрия доказаны на модели токсического гепатита, вызываемого тетрахлорметаном, что проявляется снижением активности печеночных трансаминаз, сохранением активности церулоплазмина и предотвращением гипопропротеинемии [25]. В связи с тем что введение гумата натрия приводит к сниже-

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — В. А. Николаевский) Воронежского государственного университета, Воронеж, 394620, ул. Студенческая, 3.

<sup>2</sup> Кафедра клинической фармакологии (зав. — Ю. Н. Чернов) Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, 394036, ул. Студенческая, 10.



Основные фармакологические эффекты гуминовых веществ, анализ их механизмов и взаимосвязи.

В рамках под римскими цифрами I. II. III. IV. V. обозначены основные фармакологические эффекты гуминовых веществ. В рамках без цифр выделены полужирным шрифтом вторичные эффекты, являющиеся частными проявлениями основных. Знаком ? — обозначены предполагаемые эффекты, логически взаимосвязанные с механизмами действия, однако недоказанные или недостаточно доказанные по данным литературы. В рамках под каждым из эффектов обозначены механизмы действия, известные по данным литературы.

Стрелками указаны взаимосвязи между эффектами и их механизмами, взаимосвязь эффектов между собой.

Сокращения: ↑ — повышение, ↓ — снижение; Cd — кадмий, Co — кобальт, Pb — свинец, Cu — медь, Al — алюминий, Fe — железо; ИЛ — интерлейкины; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НАД — никотинамидадениндинуклеотид; ФНО — фактор некроза опухолей; CR3 — рецепторы комплемента подтипа 3; IgM — иммуноглобулины класса M; IgG — иммуноглобулины класса G; T<sub>H1</sub> — субпопуляция T-хелперных лимфоцитов подтипа 1.

нию длительности гексеналового сна [25], одним из механизмов антитоксического действия гуматов, вероятно, является повышение активности микросомальных ферментов печени. Установлено также, что на модели гепатита, вызываемого тетрахлорметаном, при комбинированном применении препарата эплир, получаемого из иловых сульфидных грязей, вместе с энтеросорбентами полифепаном и экспериментальным препаратом торфа ЭСТ-1 наблюдается синергизм и значительно повышается гепатопротекторная активность, что подтверждается нормализацией биохимических и морфологических показателей функционального состояния печени [10]. Показано, что гуминовые кислоты торфа при внутрижелудочном введении (25 – 100 мг/кг) препятствуют гепатотоксическому действию тетрахлорметана, снижая интенсивность процессов липопероксидации, выраженность синдромов цитолиза и холестаза, по эффективности не уступая существенно эталону сравнения — карсилу [13]. При экспериментальной резекции двух третей печени крыс длительное применение гуминовых веществ торфа в суточной дозе 20 мг/кг увеличивает активность орнитиндекарбоксилазы, повышает уровни спермидина, РНК и ДНК в гепатоцитах, приводит к увеличению массы регенерирующей печени [48]. Таким образом, гепатопротекторная активность гуминовых веществ реализуется за счет дезинтоксикационных и антиоксидантных свойств, способности являться индукторами микросомальных ферментов, влиять на метаболические процессы и повышать биосинтез полиаминов, таких, как спермидин, участвующих в формировании структуры рибосом и процессах биосинтеза белка в гепатоцитах (см. рисунок).

**Иммуномодуляция.** Гуминовые вещества оказывают регулирующее воздействие на различные звенья иммунной системы, повышая активность клеточных и гуморальных компонентов естественной резистентности. Так, показано, что элементами иммуностимулирующей активности гумата натрия, получаемого из торфа, является повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и лизоцима сыворотки крови [25]. Разработан получаемый из торфа препарат, содержащий гуминовые, урановые и аминокислоты, названный Torfa Peat Preparation (TRP). В конце 90-х годов проведена серия исследований, посвященных иммуностимулирующим, регенераторным и противовоспалительным свойствам данного препарата, результатом чего явилось разрешение к применению TRP в Польше в качестве лекарственного средства. Установлено, что TRP является индуктором интерферона, повышает содержание иммуноглобулинов IgM и IgG [41], фагоцитарную и бактерицидную активность лейкоцитов человека [47]. Установлено, что получаемый из битумного угля гумат калия, условно названный оксигумат, повышает пролиферативную активность лимфоцитов человека, стимулированных фитогемагглютинином, как *in vitro* в концентрации 20 мкг/мл, так и *ex vivo* при на-

значении в течение двух недель в дозе 4 г в сутки у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом. Вероятным механизмом иммуностимулирующего действия оксигумата является способность увеличивать активность Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов  $T_{H1}$ , ответственной за синтез интерлейкина-2, и повышать экспрессию интерлейкиновых рецепторов [43].

По данным экспериментальных исследований, гуминовые вещества проявляют антибактериальные [8, 16, 40, 46] и фунгицидные свойства [35]. Наиболее вероятным механизмом данных видов активности гуминовых веществ является нарушение метаболизма белков и углеводов по каталитическому механизму, а также способность образовывать межклеточные связи с высокомолекулярными субстратами микроорганизмов. Сочетание иммуномодулирующего, дезинтоксикационного, антибактериального и противовирусного действия обуславливает способность гуминовых веществ неспецифически повышать резистентность организма. Указанный комплекс эффектов является предпосылкой для дальнейшего изучения возможности применения гуминовых веществ в терапии инфекционных заболеваний и интоксикаций различной этиологии.

**Воспаление и аллергия.** Одним из наиболее известных видов фармакологической активности гуминовых веществ является противовоспалительное действие. Установлено, что оксигумат битумного угля дозозависимо угнетает адгезию и дегрануляцию нейтрофилов, ингибирует экспрессию рецепторов комплемента типа 3 (CR3-рецептор) на активированных нейтрофилах [44]. В связи с тем что экспрессия CR3-рецепторов ассоциирована с повышением синтеза провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, азотистых метаболитов и протеолитических ферментов, данный эффект может являться одним из механизмов противовоспалительной и иммуномодулирующей активности гуминовых веществ. Доказано, что гумат калия, получаемый из битумного угля, в концентрации 40 мг/мл *in vitro* значительно снижает высвобождение провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ-1- $\beta$ , 6 и 10) в мононуклеарных лимфоцитах человека, стимулированных фитогемагглютинином А, а также ингибирует классические и альтернативные пути активации системы комплемента [52]. На модели отека лапы крыс гуминовые вещества проявляют противовоспалительные свойства, являясь ингибиторами 5-липоксигеназы. В концентрации 100 мкг/мл гуминовые кислоты торфа приводят к десятикратному снижению высвобождения ФНО- $\alpha$  в культуре клеток человека U937, стимулированных липополисахаридом, что следует расценивать как выраженную противовоспалительную активность [45]. На модели экспериментального адьювантного полиартрита доказано противовоспалительное и иммунокорректирующее действие гуминовых

кислот иловых сульфидных грязей. Уменьшение активности аутоиммунных реакций выражалось в снижении СОЭ, лейкоцитоза, содержания миелопероксидазы, ИЛ-1-β, ФНО-α, фибронектина, нормализации свойств моноцитарно-макрофагальной системы и нивелировании дисбаланса иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов [2, 3, 32].

Гумат леонардита, назначаемый ежедневно внутрь в дозе 61 мг/кг в течение 6 дней, значительно снижает выраженность воспалительного отека ушной раковины крыс, подавляя проявления контактной гиперчувствительности, вызываемой предварительной сенсибилизацией динитрофлуоробенzenом в степени, сравнимой с преднизолоном [51]. Гумат натрия, получаемый из торфа Томской области, снижает степень выраженности анафилактического шока у морских свинок и интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана. 1 и 5 % мазь гумата ускоряет заживление ожога кожи, вызываемого ультрафиолетовым излучением. Ее эффективность сопоставима с эталонным репаратом — солкосерилом. Применение мази гумата вызывает угнетение показателей пассивной кожной анафилаксии в цельной сыворотке крови морских свинок, сенсибилизированных яичным альбумином, в степени, сравнимой с мазью “Белодерм” [18, 19]. По мнению авторов данных исследований, антиаллергические свойства гумата натрия связаны с выявленными ранее механизмами его противовоспалительного действия — антигистаминным, антисеротониновым, антибрадикининовым и антипростагландинным эффектами [20].

**Регенерация и репарация.** Одним из механизмов регенераторного и ранозаживляющего действия гуминовых веществ, возможно, является их способность образовывать водородные и ковалентные связи с биополимерами типа коллагена. Доказано, что *in vitro* инкубация с гуминовыми кислотами значительно повышает разрывную прочность пяточного сухожилия крыс, увеличивает механическую и химическую устойчивость коллагеновых волокон и ускоряет процесс их созревания [50]. Известна также способность гуминовых веществ ускорять процесс заживления язвенных дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [1]. Наиболее известным практическим приложением антиульцерогенного действия гуматов в российской медицине является применение различных методик электрофореза с растворами гуматов, получаемых из торфа (гумат натрия) и сапропелей (гумизоль) при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [21]. Механизм противоязвенного действия гуматов интересен в связи с тем что вещества, обладающие противовоспалительным эффектом, зачастую, наоборот, проявляют способность к ульцерогенному действию. Можно предположить, что антиульцерогенный эффект гуминовых веществ реализуется за счет их макроколлоидных свойств, как было упо-

мянуто ранее, и способности снижать проницаемость гистогематических барьеров.

**Клеточное дыхание.** Одним из механизмов действия гуминовых веществ на клеточном уровне является способность регулировать процессы окислительного фосфорилирования. Гуминовые кислоты торфа в дозах 25 – 100 мг/кг обладают выраженным антигипоксическим действием на моделях гистотоксической и гипобарической гипоксии. В условиях нормобарической гиперкапнической гипоксии гуминовые кислоты предотвращают разобщение окислительного фосфорилирования, нормализуя активность сукцинат- и НАД-зависимых процессов энергопродукции в митохондриях головного мозга и печени, причем их эффективность сопоставима с антиоксидантом и антигипоксикантом дигидрохверцетином [12, 13].

**Антиоксидантное действие** представляется одним из важных свойств гуминовых веществ, так как является опосредующим механизмом многих из их биологических эффектов (см. рисунок). Антиоксидантное действие гуминовых веществ реализуется за счет восстановительных свойств [39], прямого захвата свободных радикалов, повышения активности ферментов антиоксидантной защиты, участия в восстановлении эндогенных антиоксидантов и способности к железо-хелатирующему действию. Так, например, щелочной гумат, получаемый из торфа, обладает выраженным антирадикальным и антиоксидантным действием, сравнимым с эффектом эталонов — аскорбиновой кислоты и дигидрохверцетина [36]. Препарат торфа ТРР и его фракции уменьшают выраженность липопероксидации в митохондриях и снижают уровень МДА в степени, сопоставимой с витамином Е [49]. Гумусовые кислоты торфа (экспериментальный препарат Томед) проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства, являясь катализаторами диспропорционирования супероксида [9].

**Другие эффекты.** Известна способность гуминовых веществ влиять на процесс тромбообразования [17], улучшать маточно-плацентарное кровообращение [24], проявлять радиопротекторные [15], антимуtagenные, антигенотоксические свойства [42].

**Практическое применение.** Наиболее известной сферой применения природных субстратов, содержащих гуминовые вещества, и очищенных монокомпонентных гуматов в практической медицине является физиотерапия (электрофорез) и использование в санаторно-курортном лечении для бальнеотерапии (ванны) и пелоидотерапии (грязелечение). В последние годы предпринимаются попытки оптимизации использования фармакотерапевтических свойств лечебных грязей путем создания “пелоидопрепаратов” на основе гуминовых кислот, являющихся одним из основных активных компонентов нативных пелоидов. Данный подход получил наименование “преформированной пелоидотерапии” и обладает рядом важных преимуществ. Доказано, что применение 0,1 % раствора гуминовых



кислот пелоидопрепарата, получаемого из низкоминерализованных иловых сульфидных грязей, при ревматоидном артрите является ресурсосберегающим и экономически целесообразным (снижает стоимость лечения на 73 % и расход лечебной грязи более чем в 6000 раз), способствует увеличению доступности пелоидотерапии для пациентов, т.к. позволяет осуществлять лечение во внекурортных условиях [3, 32]. Тихоокеанским институтом биоорганической химии ДВО РАН разработан один из первых пелоидопрепаратов — гумат натрия, не являющийся лекарственным средством и предлагаемый для бальнеолечения, т.е. ванн с 0,001 % водным раствором. Доказана клиническая эффективность солей гуминовых кислот, в основном при бальнеотерапии и электрофорезе, у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (деформирующий остеоартроз, ревматоидный артрит, остеохондроз) [3, 5, 22, 34, 38], а также в гастроэнтерологической [14] и гинекологической практике [27]. В данных исследованиях установлено, что пелоидопрепараты на основе гуминовых веществ обладают антиоксидантным, противовоспалительным и анальгетическим эффектами.

Несмотря на многообразие фармакологических свойств, перечень известных лекарственных препаратов, содержащих гуминовые вещества, включает лишь несколько наименований. Уже многие годы с целями энтеросорбции и дезинтоксикации широко используется природный предшественник гуминовых веществ “медицинский лигнин” — полифепан [26]. Известно применение в качестве сорбента желчных кислот при синдроме холестаза препарата билигнин [26]. Что касается препаратов, содержащих собственно гуминовые вещества, в России известен лишь один — гумизоль, разработанный в 80-е годы и представляющий 0,01 % раствор фракций гуминовых кислот хаапсальской морской лечебной грязи Балтийского моря. В РФ гумизоль зарегистрирован как лекарственное средство, имеется фармакопейная статья ФС 42 – 2242 – 92, однако срок ее действия истек в 1997 г. Считается, что гумизоль обладает свойствами биогенных стимуляторов, причем его терапевтические эффекты близки к действию нативных лечебных грязей. Показаниями к применению гумизоля (внутримышечно или методом электрофореза) являются воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и оторино-фарингеальной области [26]. НИИ химии нефти СО РАН (г. Томск) разработан эсобел — концентрат биологически активных веществ высокоминерализованных лечебных грязей, содержащий гуминовые кислоты, минеральные соли и органические вещества. В экспериментальных исследованиях доказаны противовоспалительные и анальгетические свойства эсобела на моделях экссудативного, пролиферативного и альтеративного воспаления [30]. По данным клинических исследований эсобел эффективен в стоматологической практике [23], при заболеваниях ЛОР-органов (при ринитах,

тонзиллитах), а также в сочетании с физиолечением при остеохондрозе, артритах и заболеваниях ЖКТ [31]. Основные рекомендуемые способы применения — электрофорез, фонофорез или аппликационное нанесение раствора на слизистые оболочки. Эсобел не зарегистрирован как лекарственное средство, а является биологически активной добавкой к пище.

Обзор литературных данных свидетельствует о многообразии эффектов гуминовых веществ, что создает впечатление о значительной широте спектра фармакологической активности и может негативно оцениваться как неспецифичность действия. Несмотря на кажущееся многообразие фармакологических свойств, проведенный нами анализ данных позволяет выделить лишь несколько патогенетически взаимосвязанных основных эффектов. Главными из них являются комплексобразующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антигипоксанта́ный и антиоксидантный эффекты. Указанные эффекты определяют наиболее перспективные направления дальнейших исследований в области фармакологии гуминовых веществ. Другие эффекты гуминовых веществ с нашей точки зрения следует рассматривать как вторичные, т.е. являющиеся частными проявлениями основных, что, однако, не умаляет их значимости. Обобщенный анализ взаимосвязи фармакологических эффектов и механизмов действия гуминовых веществ представлен на блок-схеме (см. рисунок).

В настоящее время в России отсутствуют зарегистрированные лекарственные препараты, содержащие гуминовые вещества. Однако проанализированный массив информации свидетельствует о том, что накоплен достаточный объем достоверных сведений, позволяющих констатировать перспективность изучения возможности применения гуминовых веществ в медицине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Абушинова, Г. Е. Самонина, Л. П. Яшина и др., *Вопр. курортол. физиотер. и ЛФК*, № 3, 27 – 28 (2001).
2. Н. П. Аввакумова, В. В. Россинская, Е. Е. Катунина и др., *International Morphological Journal. Морфологические ведомости (приложение)*, № 1 – 2, 4 (2004).
3. Н. П. Аввакумова, М. А. Семионова, В. А. Егоров, А. А. Аввакумова, *Аллерголог. и иммунол.*, 6(3), 423 (2005).
4. Н. П. Аввакумова, В. А. Егоров, М. А. Семионова, М. Н. Глубокова, *Сорбционные и хроматографические процессы*, 6(6), 1060 – 1065 (2006).
5. М. В. Антонюк, Т. Л. Магалиш, *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*, № 4, 20 – 22 (2005).
6. П. Д. Артеменко, А. В. Посохова, Г. А. Тарасенко, *ТМЖ*, № 1, 29 – 32 (2009).
7. Л. Н. Баженова, З. М. Жернакова, Н. А. Сулейманова, *Аналитика Сибири и Дальнего Востока*, Новосибирск (2004), с. 223.
8. Н. В. Бокучава, М. П. Микая, *Хим. технол.*, № 7, 30 – 31 (2004).
9. И. Ю. Вашурина, С. В. Макаров, Ю. А. Калинин, Е. А. Власова, *Химия и технология растительных веществ*, Сыктывкар (2006), с. 237.

10. А. И. Венгеровский, Е. Л. Головина, В. Н. Буркова, А. С. Саратиков, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(1), 46 – 48 (2001).
11. М. В. Гостищева, М. В. Белоусов, Р. Р. Исмагова и др., *Башкирский хим. журн.*, **15**(2), 19 – 24 (2008).
12. М. В. Гостищева, Р. Р. Исмагова, С. Е. Дмитрук, М. В. Белоусов, *Фармацевтические аспекты использования пелоидов Сибири*, Томск (2008).
13. М. В. Гостищева, *Автореф. дис. канд. фармацевт. наук*, Пермь (2008).
14. Н. В. Драгомирецкая, Г. Ф. Бондарчук, Т. И. Малыгина и др., *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*, № 1, 20 – 22 (2002).
15. С. Д. Иванов, Е. Г. Кованько, В. А. Ямшанов и др., *Биол. экспер. биол.*, **140**(10), 429 – 432 (2005).
16. Р. Р. Исмагова, А. У. Зиганшин, С. Е. Дмитрук, И. В. Федько, *Казанский мед. журн.*, **87**(6), 454 – 455 (2006).
17. Р. Р. Исмагова, А. У. Зиганшин, *Эффернтн. тер.*, **13**(4), 45 – 47 (2007).
18. Р. Р. Исмагова, А. У. Зиганшин, С. Е. Дмитрук, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(6), 29 – 31 (2007).
19. Р. Р. Исмагова, А. У. Зиганшин, С. Е. Дмитрук, *Совр. науко-емк. технол.*, № 3, 28 – 30 (2007).
20. Р. Р. Исмагова, А. У. Зиганшин, Л. Т. Мусина, С. Е. Дмитрук, *Казанский мед. журн.*, **88**(5), 493 – 495 (2007).
21. А. М. Корепанов, М. А. Жукова, Н. Г. Чернышева и др., *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*, № 5, 22 – 25 (2003).
22. С. В. Королева, С. Е. Львов, Ю. А. Калинин, И. Ю. Вашурина, *Вестн. ИвГМА*, **13**(3 – 4), 47 – 51 (2008).
23. Н. К. Кривонос, Б. С. Хышиктаев, Е. Н. Иванова и др., *Дальневосточный мед. журн.*, № 1, 93 – 95 (2008).
24. Р. А. Кузнецов, Л. П. Перетятко, *ВНМТ*, **14**(3), 19 – 23 (2007).
25. Т. Д. Лотош, *Биол. науки*, № 10, 99 – 103 (1991).
26. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 13-е изд., Т. 1 – 2, Медицина, Москва (1998).
27. Ж. Г. Морева, Ю. А. Калинин, И. Ю. Вашурина и др., *Усп. совр. естествознания*, № 2, 66 – 67 (2008).
28. А. И. Попов, А. Ю. Бурак, *Гумус и почвообразование*, СПб. (1998), сс. 26 – 30.
29. Е. А. Прутенская, Е. В. Ожимкова, М. Г. Сульман, Г. И. Воробьева, *Химия и технология растительных веществ*, Уфа (2008), с. 243.
30. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, В. Н. Буркова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(5), 20 – 21 (2001).
31. А. С. Саратиков, В. Н. Буркова, А. И. Венгеровский, Е. А. Кураколова, *Новые гепатопротективные и противовоспалительные препараты пелоидов*, ТГУ, Томск (2004).
32. М. А. Семионова, *Автореф. дис. канд. фармацевт. наук*, Самара (2006).
33. А. С. Сухих, П. В. Кузнецов, *МвК*, № 1, 10 – 14 (2009).
34. Р. Ф. Тринк, М. А. Вахт, Э. Ю. Бейнпалу и др., *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*, № 1, 27 (2000).
35. И. В. Федько, М. В. Гостищева, Р. Р. Исмагова, *Хим. растит. сырья*, № 1, 49 – 52 (2005).
36. И. В. Федько, М. В. Гостищева, Р. Р. Исмагова, *Хим. растит. сырья*, № 1, 127 – 130 (2008).
37. А-Д. Т. М. Хусам, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, СПб (2004).
38. Н. С. Юбицкая, Е. М. Иванов, *Физиотер., бальнеол. и реабил.*, № 1, 25 – 28 (2009).
39. M. Aeschbacher, M. Sander, and R. P. Schwarzenbach, *Environ. Sci. Technol.*, **44**(1), 87 – 93 (2010).
40. A. M. Anesio, C. Hollas, W. Graneli, and J. Laybourn-Parry, *Appl. and Environ. Microbiol.*, № 8, 4848 – 4854 (2004).
41. A. D. Inglot, K. A. Sobiech, J. Zielinska-Jencylyk, et al., *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **47**(4), 237 – 244 (1999).
42. G. Ferrara, E. Loffredo, N. Sensi, and R. Marcos, *Mutat. Res.*, **603**(1), 27 – 32 (2006).
43. G. K. Joone, J. Dekker, and C. E. J. van Rensburg, *Z. Naturforsch.*, **58**(3 – 4), 263 – 267 (2003).
44. G. K. Joone, and C. E. van Rensburg, *Inflammation*, **28**(3), 169 – 174 (2004).
45. R. Juneke, R. Morrow, J. I. Schoenherr, et al., *Phytomedicine*, **16**(5), 470 – 476 (2009).
46. H. Kodama, O. Denso, F. Okazaki, and S. Ishida, *J. Vet. Med. Sci.*, **70**(11), 1185 – 1190 (2008).
47. M. Kowalska, A. Denys, and J. Bialek, *Acta Pol. Pharm.*, **50**(4 – 5), 393 – 395 (1993).
48. C. Maslinski, W. A. Fogel, and W. Andrzejewski, *Acta Pol. Pharm.*, **50**(4 – 5), 413 – 416 (1993).
49. D. Piotrowska, A. Dlugosz, K. Witkiewicz, and J. Pajak, *Acta Pol. Pharm.*, **57**(1), 127 – 129 (2000).
50. U. N. Riede, I. Jonas, B. Kim, et al., *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, **111**(5), 259 – 264 (1992).
51. C. E. J. Van Rensburg, J. R. Snyman, T. Mokoetele, and A. D. Cromarty, *Inflammation*, **30**(5), 148 – 152 (2007).
52. C. E. J. Van Rensburg and P. J. Naude, *Inflammation*, **32**(4), 270 – 276 (2009).
53. E. Tombacz, *Soil Science*, **164**(1), 814 – 824 (1999).
54. R. Yang and C. M. Van den Berg, *Environ. Sci. Technol.*, **43**(19), 7192 – 7197 (2009).

Поступила 15.03.10

## HUMIC SUBSTANCES: PHARMACOLOGICAL PROPERTIES, MECHANISMS OF ACTION, AND PROSPECTS FOR USE IN MEDICINE

A. V. Buzlama and U. N. Chernov

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Voronezh State University, ul. Studencheskaya 3, Voronezh, 394620, Russia;

<sup>2</sup> Voronezh State Medical Academy, ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394036, Russia

In recent years, the group of natural compounds called humic substances has drawn increasing interest of researchers both in, Russia and abroad. The properties of humic substances were studied and attempts of creating related medical preparations were undertaken. The article summarizes and reviews information about the pharmacological properties of humic substances and their possible mechanisms of action, analyzes relationships and separates the primary and secondary factors, and assesses prospects of using humic substances in medicine.

**Key words:** Humic substances, humic acid, humates, sapropel, pelloids, leonardit