

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ: ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

Дата поступления
12.07.2018

В обзоре представлены данные по химическому составу, структурному разнообразию, распространенности в природе, биологической активности гуминовых веществ. Рассмотрены сложность строения гуминовых веществ, возможность образования межмолекулярных и внутримолекулярных связей, особенности биосинтеза. Описаны структурные характеристики гуминовых веществ, которые позволяют участвовать в разнообразных биохимических реакциях, образовывать комплексные соединения, влиять на фотохимические процессы. Уникальность химических свойств гуминовых веществ позволяет применять их в различных отраслях народного хозяйства, в том числе и в медицинской практике. В природе не существует соединений с идентичным набором таких же важных химических и биологических свойств, какими обладают гуминовые соединения. Все это определяет перспективность использования гуминовых веществ в качестве потенциальных лекарственных средств нового поколения. Исследования в области разработок новых биологически активных соединений показали, что гуминовые вещества различного генеза обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действиями, что позволяет использовать их для профилактики и лечения хронических дерматозов, atopических дерматитов, аллергических ринитов и других заболеваний, сопровождающихся воспалительными и аллергическими реакциями. Перспективным является применение гуминовых веществ как противогрибковых, противовирусных средств. Природное происхождение гуминовых веществ является весомым преимуществом перед искусственно синтезированными препаратами в лечении грибковых и вирусных инфекций, так как клинически они практически не имеют нежелательных эффектов по сравнению с их традиционными аналогами. Однако выявленная в экспериментальных исследованиях биологическая активность гуминовых веществ не позволяет их широко использовать в медицине. Производители препаратов, изготовленных на основе гуминовых веществ, описывают широкий спектр лечебных свойств, не подкрепленных результатами доклиническими и клиническими испытаниями. В Реестре ЛС РФ не зарегистрировано лекарственных препаратов на основе гуминовых соединений, основным препятствием чему является сложность их стандартизации. Разработка лекарственных препаратов на доклиническом этапе предполагает установление структуры действующего соединения и определение оптимальных методов и методик его стандартизации для контроля качества. В настоящее время знаний о составе и строении гуминовых веществ недостаточно для распространения на них общепринятых в фармакологии и фармации представлений о субстанциях лекарственных средств.

Ключевые слова: гуминовая кислота, биологическая активность, гумусовые кислоты, сапропель, биологически активные добавки, стандартизация.

И. А. Савченко,
И. Н. Корнеева,
Е. А. Лукша,
К. К. Пасечник,

ФГБОУ ВО «Омский
государственный
медицинский университет»

Савченко Ирина Александровна – e-mail:
irina0458@yandex.ru

The review presents data on humic substances' chemical composition, structural diversity, the prevalence in nature, biological activity. We observed the complexity of the structure of humic substances, the possibility of the formation of intermolecular and intramolecular bonds, the specificities of biosynthesis. The structural characteristics of humic substances, which allow participating in various biochemical reactions, form complex compounds, and influence photochemical processes, are described. The uniqueness of the chemical properties of humic substances can be applied in various fields of the national economy, including medical practice. In nature, there are no compounds with an identical set of the same important chemical and biological properties as humic compounds possess. All this determines the prospects of using humic substances as potential drugs of the new generation. Research in the field of development of new biologically active compounds has shown that humic substances of various origins have an immunomodulatory and anti-inflammatory effect, which allows them to be used for the prevention and treatment of chronic dermatoses, atopic dermatitis, allergic rhinitis and other diseases accompanied by inflammatory and allergic reactions. Using the humic substances as antifungal, antiviral agents can be promising. The natural origin of humic substances is a significant advantage over artificially synthesized drugs in the treatment of fungal and viral infections since clinically they have virtually no side effects compared to their traditional equivalent. However, the biological activity of humic substances revealed in experimental studies does not allow them to be widely used in medicine. Manufacturers of preparations based on humic substances describe a wide range of medicinal properties that are not approved by the results of preclinical and clinical trials. There are no drugs based on humic compounds in the Register of Medicinal Products of the Russian Federation, the main obstacle to which is the complexity of their standardization. Drug development at the preclinical stage involves establishing the structure of the active compound and determining the best methods and methods for its standardization for quality control. At present, knowledge of the composition and structure of humic substances is not enough for disseminating to them the ideas about the substances of medicinal products generally accepted in pharmacology and pharmacy.

Key words: humic acid, biological activity, humic acids, sapropel, biologically active additives, standardization.

Гуминовые вещества (ГВ) занимают особое место среди биологически активных веществ природного происхождения и представляют собой полидисперсные биополимеры сложного строения с высокой молекулярной массой [1]. Важные биологические функции и широкая распространенность в природе определяют большой интерес к гуминовым веществам, проявляемый в последние десятилетия [2, 3]. На основе ГВ созданы разнообразные препараты для сельского хозяйства, ветеринарии и ряд биологически активных добавок, применяемых в медицинской практике.

Гуминовые вещества – это сложные системы высокомолекулярных органических соединений природного происхождения, представляющие собой полифункциональные структуры ароматической, алициклической и гетероциклической природы, замещенные алкильными цепями с различными функциональными группами [4]. Сложность строения гуминовых веществ вызвана различными факторами и условиями их формирования. Способы, которые применяются для извлечения гуминовых веществ из природных объектов, оказывают существенное влияние как на их состав, так и на свойства [5].

В отличие от большинства биологически активных соединений природного происхождения, биосинтез которых генетически обусловлен и упорядочен, образование гуми-

новых веществ происходит хаотично. Донные органические остатки разлагаются до более простых соединений, из которых происходит синтез сложных органических веществ, сопровождающихся конденсацией и полимеризацией исходных соединений [6]. Реакции синтеза и разложения идут практически непрерывно. В результате накапливаются наиболее устойчивые соединения [7, 8].

К гуминовым веществам относят низкомолекулярные органические кислоты, аминокислоты, углеводы, липиды и продукты их трансформации, так называемые «молодые» гуминоподобные соединения, которые, подвергаясь в дальнейшем окислительной полимеризации, превращаются в гуминовые кислоты. Эти соединения мало изучены [9].

При взаимодействии гуминовых кислот с двух- и трехвалентными катионами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+}) образуются осадки, а с одновалентными катионами (K^+ , Na^+ , NH_4^+) гуминовые кислоты образуют легкорастворимые в воде соли – гуматы [10, 11].

Гуминовые кислоты являются высокомолекулярными, полифункциональными соединениями ароматической, гетероциклической и алициклической природы [3, 5]. В последнее время гуминовые кислоты рассматривают как самоорганизующиеся супрамолекулярные системы молекул переменного состава и нерегулярного строения [12–14].

Растворимость, реакционная способность, биологическая активность гуминовых кислот зависят от условий их формирования, способов выделения из природного сырья, от размеров и конфигурации макромолекул [15, 16]. Гуминовые кислоты полидисперсны, обладают набором молекулярных масс в отличие от индивидуальных органических соединений, для которых характерны монодисперсность и постоянное значение молекулярной массы. Поэтому их характеризуют молекулярно-массовым распределением, на основании которого рассчитывают среднюю молекулярную массу [17]. Молекулярная масса гуминовых кислот, определенная химическими методами, составляет 1300–130000, методы центрифугирования и светорассеяния – 30000–80000, среднечисловые молекулярные массы гуминовых кислот почв равны 1500–600000 [18].

Сложности с определением молекулярной массы гуминовых веществ, высокая доля зольности этих соединений привели к необходимости определения их элементного состава. Внимание к этому диагностическому признаку было обращено, начиная с классических работ исследователей XIX века, изучавших гуминовые соединения. ГВ характеризуются элементарным составом, принципиально отличным от живого органического вещества. Кроме того, данные по элементному составу могут быть использованы для классификации и выяснения генетической взаимосвязи различных классов гуминовых веществ [19]. В целом элементный состав является одним из главных признаков, по которым идентифицируют эти природные вещества.

Элементарный состав гуминовых кислот – это состав их органической части (количество атомов углерода, водорода, кислорода, азота, серы). Однако помимо органической части, в состав гуминовых кислот входит и неорганическая часть, состоящая из зольных элементов (преимущественно ионов металлов, оксидов кремния и алюминия) и гигроскопической влаги.

Установлено, что гуминовые кислоты содержат 45–60% углерода, 30–35% кислорода, 3–7% водорода, 3–5% азота, 1–3% серы и ионы металлов, состав которых во многом зависит от источника формирования гуминовых кислот [20].

Элементарный анализ позволяет получить только общее представление о составе гуминовых кислот, для изучения взаимосвязи строения гуминовых соединений и проявляемого ими биологического действия необходимо знать конкретные структурные фрагменты и функциональные группы исследуемых веществ. В процессе установления молекулярного строения ГВ было разработано несколько гипотетических моделей, характеризующих гуминовые кислоты [21]. В настоящее время получить мономолеку-

лярные фракции ГВ не удалось, поэтому при создании формул гуминовых соединений возможно смоделировать лишь структурную ячейку, представляющую собой минимальную по размеру часть молекулы, которая содержит все важнейшие структурные фрагменты [22].

Согласно наиболее общим представлениям, макромолекулы кислот состоят из каркасной (негидролизуемой) и периферической (гидролизуемой) части [2, 21, 22]. Негидролизуемая часть представлена ароматическими фрагментами с различными функциональными группами: карбоксильными, альдегидными, метокси-, amino- и амидогруппами, спиртовыми и фенольными гидроксильными. В состав гидролизуемой части, ковалентно связанной с каркасной, входят моно- и полисахариды, полипептиды, аминокислоты, в незначительных количествах могут содержаться жирные кислоты и другие соединения [23].

До настоящего времени не существует точных молекулярных формул гуминовых кислот, все предложенные варианты отражают только общий состав соединений и имеют характер схем. Открытыми остаются вопросы о пространственном расположении атомов в молекулах гуминовых кислот. Особенностью строения ГК является также наличие большого количества функциональных групп.

Гуминовые кислоты (ГК) – химически неоднородные соединения, содержащие различные типы функциональных групп в разной пропорции и конфигурации [21]. В настоящее время в структуре гуминовых кислот обнаружено более десяти различных типов кислород-, азот- и серосодержащих функциональных групп: карбоксильные, фенольные и спиртовые гидроксильные, карбонильные, хиноидные, метоксильные, сложноэфирные, енольные, amino-, амидо- и имидогруппы, сульфо-, тиольные и дисульфидные группы [24–26]. Состав функциональных групп и структура молекулярных фрагментов гуминовых кислот зависят от их источника и способа выделения [27].

Сложность строения гуминовых кислот, наличие большого количества функциональных групп, возможность образовывать межмолекулярные и внутримолекулярные связи обуславливают широкий спектр взаимодействий, в которые могут вступать гуминовые кислоты. Наличие таких групп, как карбоксильные, карбонильные, фенольные и гидроксильные, в сочетании с ароматическими структурами обеспечивает способность гуминовых кислот к ионному и донорно-акцепторному взаимодействию. ГК активно участвуют в сорбционных и окислительно-восстановительных процессах [22, 28].

Существует проблема выделения и идентификации в молекулах ГК структурных компонентов, которые в максимальной степени обладают функциональной активностью. Современные физико-химические методы

исследования позволяют более детально изучить состав, функциональные группы и химические свойства гуминовых кислот, а значит, способствуют идентификации наиболее реакционноспособной части молекул ГК, что в дальнейшем должно быть основой стандартизации данных соединений.

Еще в 40-х годах прошлого столетия под руководством академика В. П. Филатова были разработаны биостимулирующие препараты (ФиБС и др.), где одним из компонентов с выраженной физиологической активностью являлись гуминовые вещества. Публикации последних лет свидетельствуют о возросшем интересе многих ученых к данному классу соединений, что объясняется разнообразной биологической активностью ГВ, определенной экспериментальным путем [29–31].

Структурные особенности ГК позволяют им участвовать в разнообразных биохимических реакциях, образовывать комплексные соединения, влиять на фотохимические процессы и т. д. Кроме того, гуминовые кислоты могут служить источником структурных фрагментов органических макромолекул при биосинтезе, происходящем в живых организмах. ГК проявляют поверхностно-активные свойства как коллоидные системы [32]. Все вышеперечисленные свойства гуминовых кислот и обуславливают их разнообразную биологическую активность. Однако выделить в структуре макромолекулы ГК участок или функциональные группы, определяющие конкретный вид биологической активности, является очень сложной задачей. Различные физико-химические свойства ГК, разветвленное нерегулярное строение молекулы, наличие большого количества функциональных групп и их пространственное расположение способствуют одновременному протеканию различных реакций, а значит и проявлению широкого спектра биологической активности [33].

Существуют достаточно противоречивые данные о взаимосвязи интенсивности фармакологического действия с величиной молекулярной массы ГК. Отмечено, что противовирусная активность ГК тем выше, чем больше молекулярная масса молекулы [34], однако ряд исследований свидетельствуют об обратной зависимости [35].

При рассмотрении вопроса взаимосвязи биологической активности ГК с их структурой большинство ученых отмечают, что наличие в негидролизуемой части гетероциклического азота является одной из причин их высокой биологической активности [10]. Есть мнение, что активной частью молекулы, отвечающей за фармакологический эффект, является гидролизуемая часть с функциональными группами кислотного характера, и чем их больше, тем выше биологическая активность [36, 37].

Физиологическая активность гуминовых кислот во многом зависит от структуры макромолекулы ГК, наличия

гетероатомов и функциональных групп [38]. В экспериментах выявлена антибактериальная, противовоспалительная, антиоксидантная, гепатопротекторная, противовирусная активность ГК [1, 2, 39].

Вместе с тем достоверных сведений о механизмах действия гуминовых кислот на биологические объекты нет. Опыты *in vivo* и *in vitro* показали, что гуматы проявляют антиоксидантную активность [2, 7, 17]. Это объясняется структурными особенностями ГК и, прежде всего, наличием большого количества хиноидных групп, являющихся катализаторами окислительно-восстановительных реакций [40]. Противовоспалительная активность ГК изучена на моделях острого и хронического воспаления. Возможный механизм противовоспалительного действия объясняется способностью гуминовых кислот снижать генерацию кислородных радикалов и уменьшать потребление кислорода активированными фагоцитами [3, 4].

В настоящее время проведено достаточно исследований по изучению противовирусной активности ГК. Механизм противовирусного действия ГК объясняется способностью их полимерных молекул препятствовать адсорбции вируса на клеточной мембране [4].

Существуют данные о сорбционных свойствах гуминовых кислот. Механизм адсорбции гуминовыми кислотами определен их способностью проявлять свойства комплексообразователей, а не механических энтеросорбентов. Этим они отличаются от поверхностно-активных адсорбентов (активированный уголь, силикаты и минералы глины) [41, 42].

Ранее в медицинской практике применялись лекарственные препараты на основе гуминовых кислот – Гуминат (Guminati), Гумизоль (Humisolium), Пелоидодистиллят (Peloidodistillatum), Торфот (Torfortum). В настоящее время на основе гуминовых веществ в России и за рубежом создан ряд биологически активных добавок (БАД) – «Гумивит», «Мумие очищенное горноалтайское» (Россия), «Oxyhumate-k» (ЮАР), «Avirol™» (США), «Humic & Fulvic Acid» (США), «Vitality Boost HA» (США), «Colloidal Minerals XL with Fulvic Acid» (Австралия), «RF2 Liquid Plant Minerals» (Канада). В научной литературе имеются публикации по разработке лекарственных препаратов на основе гуминовых веществ («Solviral™», «Олипифат™»), но ни один из них в медицинскую практику не внедрен [43, 44].

Производители данной продукции описывали довольно широкий спектр лечебных свойств этих БАДов, но данная информация не подкреплена доклиническими и клиническими доказательствами [43, 45]. В настоящее время в Реестре ЛС РФ не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата на основе гуминовых кислот. На фармацевтическом рынке РФ представлены только БАДы, содержащие в своем составе гуминовые соединения.

Основным препятствием к распространению в медицине препаратов на основе гуминовых веществ является сложность их стандартизации. Разработка лекарственных препаратов на доклиническом этапе предполагает установление структуры действующего соединения и определение оптимальных методов и методик его стандартизации для контроля качества. Однако знаний о составе и строении гуминовых веществ, имеющихся на сегодняшний день, недостаточно для распространения на них общепринятых в фармакологии и фармации представлений о субстанциях лекарственных средств. Кроме того, при разработке методов стандартизации лекарственных препаратов природного происхождения следует соблюдать принцип унификации методик качественного обнаружения и количественного определения действующих компонентов в ряду: «сырье – субстанция – лекарственный препарат».

В настоящее время существует ГОСТ на сапрпель, устанавливающий основные показатели его качества как органического удобрения [46]. Был создан проект фармакопейной статьи на «Торф низинный медицинский», являющийся источником гуминовых кислот [47]. Основные показатели качества торфа в проекте фармакопейной статьи определены в соответствии со статьей «Методы анализа лекарственного растительного сырья» (ГФ XI изд., вып. 1, стр. 256). Стандартизация сапрпеля сопряжена с рядом проблем, из которых наиболее важной является отсутствие нормативной документации, регламентирующей его качества, как сырья для производства лекарственных препаратов. Однако отнести сапрпель к лекарственному растительному сырью невозможно, так как он является сложным органоминеральным комплексом, состоящим из остатков как растительного, так и животного происхождения.

Методологические основы и единые критерии стандартизации гуминовых соединений, как субстанции для производства лекарственных препаратов, в настоящее время также не разработаны. Это объясняется сложностью структуры гуминовых соединений, многообразием способов выделения их из природных объектов, невозможностью использования многих классических методов аналитической химии для идентификации и количественного определения гуминовых веществ, отсутствием стандартных образцов для их стандартизации. Разработан проект фармакопейной статьи предприятия «Гуминовые кислоты торфа», включающий оценку сырьевого источника, определения подлинности и качества гуминовых кислот согласно регламентирующим требованиям [48]. Однако многие показатели качества гуминовых кислот зависят не только от сырьевого источника, но и от способа выделения их из природных объектов.

Накопленный экспериментальный опыт использования гуминовых веществ требует выработки единых критериев оценки качества и методов стандартизации исследуемых соединений, что в конечном итоге будет способствовать их более широкому использованию в медицинской практике.

Кроме того, доклинический этап оценки целесообразности внедрения лекарственных средств на основе гуминовых веществ предполагает проведение токсикологических исследований. Потенциальная токсичность гуминовых веществ может быть обусловлена их специфической молекулярной структурой и высокой адсорбционной активностью производящего сырья – сапрпеля. Сапрпель, как осадочная порода биогенного происхождения, потенциально обладает способностью концентрировать экотоксиканты физической, химической и биологической природы. Ввиду того, что подавляющее большинство экотоксикантов обладает мутагенным и канцерогенным эффектами, в основе которых лежит повреждение генетического аппарата соматической клетки, наиболее приемлемым решением является применение экспрессных и интегральных методов оценки генотоксичности.

Таким образом, наиболее представительной группой биологически активных веществ в составе органического вещества сапрпеля являются гуминовые вещества, обладающие широким спектром биологической активности. В настоящее время, как в России, так и за рубежом, широко применяются БАД на основе гуминовых веществ. Ученые продолжают предпринимать попытки дальнейшего изучения фармакологических свойств гуминовых соединений с целью разработки на их основе лекарственных препаратов. Большое внимание уделяется изучению влияния гуминовых кислот на иммунологическую реактивность организма и улучшение обменных процессов, а также разработке высокоэффективных биостимуляторов и иммуномодуляторов – средств повышения общей резистентности организма. Сегодня отсутствует единая точка зрения на механизмы действия гуминовых кислот. Ряд исследователей считают, что в зависимости от состава гуминовые кислоты могут обладать различной биологической активностью.

В целом свойства гуминовых веществ изучены недостаточно, так как не существует общепринятой методологии исследования и оценки качества гуминовых веществ ввиду сложности их химического строения, полиморфизма состава и связанных с этим определенных трудностей при идентификации отдельных фракций. В результате в Государственном реестре лекарственных средств РФ не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата на основе гуминовых веществ. Разработка методологических основ стандартизации гуминовых веществ в ряду «сырье – субстанция – препарат» является актуальной задачей.

Актуальным также остается проведение исследований по разработке способа модификации гуминовых веществ на стадии выделения с целью уменьшения их молекулярной массы, увеличения растворимости и количества различных функциональных групп в структуре молекул, что, в свою очередь, может повысить биодоступность гуминовых соединений. Внедрение лекарственных средств на основе гуминовых веществ предполагает изучение их химико-фармакологических свойств, разработку способов модификации и подбор критериев стандартизации как сырьевого источника гуминовых соединений, так и самих гуминовых веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
Buzlama A.V., Chernov Yu.N. Analiz farmakologicheskikh svojstv, mekhanizmov dejstviya i perspektiv primeneniya guminovykh veshhestv v meditsine. Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2010. T. 73. № 9. S. 43-48.
- Аввакумова Н.П. и др. Антиоксидантные свойства гуминовых веществ пелоидов. Химико-фармацевтический журнал. 2011. № 3. С. 50-51.
Avvakumova N.P. i dr. Antioksidantnye svojstva guminovykh veshhestv pelloidov. Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal. 2011. № 3. S. 50-51.
- Van Rensburg C.E.J. The Antiinflammatory Properties of Humic Substances: A Mini Review. Phytother. Res. 2015. Vol. 29. № 6. P. 791-795.
- Vaskova J. et al. Effects of humic acids in vitro. In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. 2011. № 47. P. 376-382.
- Holland A. et al. Humic substances of varying types increase survivorship of the freshwater shrimp *Caridina* sp. D to acid mine drainage. Ecotoxicology. 2014. Vol. 23. № 5. P. 939-945.
- De Melo B.A.G. et al. Humic acids: Structural properties and multiple functionalities for novel technological developments. Materials Science and Engineering: C. 2016. Vol. 62. P. 967-974.
- Klucakova M., Veznikova K. Micro-organization of humic acids in aqueous solutions. Journal of Molecular Structure. 2017. Vol. 1144. P. 33-40.
- Кондратенко Е.П. и др. Биостимулирующие и физико-химические свойства гумата натрия. Химия растительного сырья. 2016. № 3. С. 109-118.
Kondratenko E.P. i dr. Biostimuliruyushhie i fiziko-khimicheskie svojstva gumata natriya. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2016. № 3. S. 109-118.
- Raposo J.C. et al. Determination of humic substances in sediments by focused ultrasound extraction and ultraviolet visible spectroscopy. Microchemical Journal. 2016. Vol. 128. P. 26-33.
- Платонов В.В., Горохова М.Н. Особенности химического состава органической массы торфов и биологическая активность препаратов на их основе. Вестник новых медицинских технологий. 2016. № 2. С. 21-48.
Platonov V.V., Gorokhova M.N. Osobennosti khimicheskogo sostava organicheskoy massy torfov i biologicheskaya aktivnost' preparatov na ikh osnove. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2016. № 2. S. 21-48.
- Листван И.И. и др. Взаимодействие гуминовых кислот с ионами металлов и структура металлгуминовых комплексов. Вестник БГУ. 2012. Сер. 2. № 2. С. 12-16.
Lishtvan I.I. i dr. Vzaimodejstvie guminovykh kislot s ionami metallov i struktura metallguminovykh kompleksov. Vestnik BGU. 2012. Ser. 2. № 2. S. 12-16.
- Sherry L. et al. Investigating the biological properties of carbohydrate derived fulvic acid (CHD-FA) as a potential novel therapy for the management of oral biofilm infections. BMC Oral Health. 2013. Vol. 13. P. 47.
- Савченко И.А. и др. Новый подход к решению проблемы стандартизации гуминовых кислот. Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. URL: www.science-education.ru/109-9305.
- Savchenko I.A. i dr. Novyj podkhod k resheniyu problemy standartizatsii guminovykh kislot. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013. № 3. URL: www.science-education.ru/109-9305.
- Sorkina T.A. et al. Nature-inspired soluble iron-rich humic compounds: new look at the structure and properties. Journal of Soils and Sediments. 2014. Vol. 14. № 2. P. 261-268.
- Sutton R., Sposito G. Molecular structure in soil humic substances: the new view. Environ. Sci. Technol. 2005. Vol. 39. № 23. P. 9009-9015.
- Холодов В.А. и др. Строение гуминовых кислот, извлекаемых в ходе последовательной щелочной экстракции из чернозема. Почвоведение. 2009. № 10. С. 1177-1183.
Kholidov V.A. i dr. Stroenie guminovykh kislot, izvlekaemykh v khode posledovatel'noj shhelochnoj ehkstraksii iz chernozema. Pochvovedenie. 2009. № 10. S. 1177-1183.
- Perminova I.V. et al. Preparation and use of humic coatings covalently bound to silica gel for Np (V) and Pu (V) sequestration. J. Alloys and Compounds. 2007. Vol. 444-445. P. 512-517.
- Водяницкий Ю.Н. Методы расчета ароматичности гумусовых кислот. Почвоведение. 2001. № 3. С. 289-294.
Vodyanitskij Yu. N. Metody rascheta aromatchnosti gumusovykh kislot. Pochvovedenie. 2001. № 3. S. 289-294.
- Перминова И.В. Гуминовые вещества – вызов химикам XXI века. Химия и жизнь. 2008. № 1. С. 50-56.
Perminova I.V. Guminovye veshhestva – vyzov khimikam XXI veka. Khimiya i zhizn'. 2008. № 1. S. 50-56.
- Кирейчева Л. В., Хохлова О.Б. Элементный состав гуминовых веществ сапропелевых отложений. Вестник РАСХН. 2000. № 4. С. 59-62.
Kirejcheva L. V., Khokhlova O.B. Ehlementnyj sostav guminovykh veshhestv sapropel'evykh otlozhenij. Vestnik RASKHN. 2000. № 4. S. 59-62.
- Nebbioso A., Piccolo A. Basis of a humeomics science: chemical fractionation and molecular characterization of humic biosuprastructures. Biomacromolecules. 2011. Vol. 12. P. 1187-1199.
- Орлов Д.С. Гуминовые вещества в биосфере. Сорровский образовательный журнал. 1997. № 2. С. 56-63.
Orlov D.S. Guminovye veshhestva v biosfere. Sorovskij obrazovatel'nyj zhurnal. 1997. № 2. S. 56-63.
- Bell N.G.A. et al. Isotope-filtered 4D NMR spectroscopy for structure determination of humic substances. Angew. Chem. Int. Ed Engl. 2015. Vol. 54. P. 8382-8395.
- Ларина Г.В. и др. Состав органического вещества и гуминовых кислот торфяного месторождения Баланак (Горный Алтай). Вестник Томского государственного педагогического университета. 2013. № 8 (136). С. 222-226.
Larina G. V. i dr. Sostav organicheskogo veshhestva i guminovykh kislot torfyanogo mestorozhdeniya Balanak (Gornyj Altaj). Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2013. № 8 (136). S. 222-226.
- Rodriguez F.J. et al. A comprehensive structural evaluation of humic substances using several fluorescence techniques before and after ozonation. Part II: evaluation of structural changes following ozonation. Sci Total Environ. 2014. Vol. 1. № 476-477. P. 731-42.
- Garcia A.C. et al. Structure-Property-Function Relationship in Humic Substances to Explain the Biological Activity in Plants. Sci Rep. 2016. Vol. 6. P. 20798.
- Tikhova V.D. et al. Analysis of humic acids from various soils using acid hydrolysis. Russian J. of Applied Chemistry. 2008. Vol. 81. № 11. P. 1957-1962.
- Аввакумова Н.П. и др. Гуминовые вещества как регуляторы экологического гомеостаза. Известия Самарского научного центра РАН. 2016. Т. 18. № 2 (2). С. 267-271.
Avvakumova N.P. i dr. Guminovye veshhestva kak regulatory ekologicheskogo gomeostaza. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2016. T. 18. № 2 (2). S. 267-271.
- Зыкова М.В. и др. Стандартизация гуминовых кислот низинного древесно-торфяного вида торфа. Химико-фармацевтический журнал. 2013. № 12. С. 53-56.
Zykova M.V. i dr. Standartizatsiya guminovykh kislot nizinnogo drevnesno-travyanogo vida torfa. Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal. 2013. № 12. S. 53-56.
- Савченко И.А. и др. Изучение общетоксического действия гуминовых веществ озерного сапропеля. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. № 2. С. 75-78.

Savchenko I.A. i dr. *Izuchenie obshhetoksicheskogo dejstviya guminovykh veshhestv ozernogo sapropelya. Sibirskij meditsinskij zhurnal (Irkutsk). 2014. № 2. S. 75-78.*

31. Сухих А.С., Кузнецов П.В. Перспективы применения гуминовых и гуминоподобных кислот в медицине и фармации. Медицина в Кузбассе. 2009. № 1. С. 10-14.

Sukhikh A.S., Kuznetsov P.V. *Perspektivy primeneniya guminovykh i guminopodobnykh kislot v meditsine i farmatsii. Meditsina v Kuzbasse. 2009. № 1. S. 10-14.*

32. Якименко О.С., Терехова В.А. Гуминовые препараты и оценка их биологической активности для целей сертификации. Почвоведение. 2011. № 11. С. 1334-1343.

Yakimenko O.S., Terekhova V.A. *Guminovye preparaty i otsenka ikh biologicheskoy aktivnosti dlya tselej sertifikatsii. Pochvovedenie. 2011. № 11. S. 1334-1343.*

33. Платонов В.В. и др. Метод предварительной оценки физиологической активности гуминовых и гуминоподобных веществ. Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 3. С. 26-28.

Platonov V.V. i dr. *Metod predvaritel'noj otsenki fiziologicheskoy aktivnosti guminovykh i guminopodobnykh veshhestv. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2010. № 3. S. 26-28.*

34. Klocking R. et al. The antiviral potency of humic substances. Proceedings of the 13th International Humic Substances Society «Humic Substances – Linking Structure to Functions». Karlsruhe, 2006. P. 397-400.

35. Жолобова И.С., Пономарева Л.О. Влияние биогуматов на почвенную биоту. Научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2015. № 114 (10). С. 1-2.

Zholobova I.S., Ponomareva L.O. *Vliyaniye biogumatov na pochvennyuyu biotu. Nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2015. № 114 (10). S. 1-2.*

36. Стом Д.И. и др. Возможные механизмы биологического действия гуминовых веществ. Сибирский медицинский журнал. 2008. № 6. С. 76-79.

Stom D.I. i dr. *Vozmozhnyye mekhanizmy biologicheskogo dejstviya guminovykh veshhestv. Sibirskij meditsinskij zhurnal. 2008. № 6. S. 76-79.*

37. Altieri F. et al. DNA damage and repair: from molecular mechanisms to health implications. Antioxid Redox Signal. 2008. Vol. 10 (5). P. 891-937.

38. Evangelista S. et al. The effect of structure and a secondary carbon source on the microbial degradation of chlorophenoxy acids. Chemosphere. 2010. Vol. 79. P. 1084-1088.

39. Бузлама А.В. и др. Параметры острой токсичности солей гуминовых кислот. Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2014. № 1. С. 111-115.

Buzlama A.V. i dr. *Parametry ostroj toksichnosti solej guminovykh kislot. Vestnik VGU, Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2014. № 1. S. 111-115.*

40. Жилиякова Т.П. и др. Торфотон - перспективный противоязвенный препарат. Сибирский журнал «Гастроэнтерология и гепатология». 1999. № 8-9. С. 108-109.

Zhilyakova T.P. i dr. *Torfoton - perspektivnyj protivoyazvennyj preparat. Sibirskij zhurnal «Gastroehnterologiya i gepatologiya». 1999. № 8-9. S. 108-109.*

41. Ветрова О.В. и др. Закрепление гуминовых кислот на поверхности силикагеля через слой полиметиленгуанидина. Известия Томского политехнического университета. 2013. Т. 322. № 3. С. 18-21.

Vetrova O.V. i dr. *Zakrepleniye guminovykh kislot na poverkhnosti silikagelya cherez sloj polimetilenguanidina. Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. 2013. T. 322. № 3. S. 18-21.*

42. Иванов А.А. и др. Оценка адсорбционной способности модифицированных торфяных энтеросорбентов. Химия растительного сырья. 2013. № 1. С. 215-220.

Ivanov A.A. i dr. *Otsenka adsorbtsionnoj sposobnosti modifitsirovannykh torfyanykh ehnterosorbentov. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2013. № 1. S. 215-220.*

43. Филов В.А., Беркович А.М. Новый отечественный многофункциональный препарат Олипифат (Лигфол). Бюллетень международной научной хирургической ассоциации. 2006. Т. 1. № 2.

Filov V.A., Berkovich A.M. *Novyj otechestvennyj mnogofunktsional'nyj preparat Olipifat (Ligfol). Byulleten' mezhdunarodnoj nauchnoj khirurgicheskoy assotsiatsii. 2006. T. 1. № 2.*

44. Беркович А.М. Применение гуминовых и гуминоподобных препаратов в ветеринарии и медицине. [Электронный ресурс] <http://www.humipharm.ru/research/prim.pdf>.

Berkovich A.M. *Primeneniye guminovykh i guminopodobnykh preparatov v veterinarii i meditsine. [Elektronnyj resurs] http://www.humipharm.ru/research/prim.pdf.*

45. Карамов Э.В. и др. Синтетическое производное гуминатов Олипифат как анти-ВИЧ-агент в индивидуальном и комбинированном применении. Иммунология. 2009. № 5. С. 260-263.

Karamov E.V. i dr. *Sinteticheskoe proizvodnoye guminatov Olipifat kak anti-VICH-agent v individual'nom i kombinirovannom primeneni. Immunologiya. 2009. № 5. S. 260-263.*

46. ГОСТ Р 54000-2010. Удобрения органические. Сапропели. Общие технические условия. М.: Стандартинформ, 2010. 16 с.

GOST R 54000-2010. *Udobreniya organicheskie. Sapropeli. Obshhie tekhnicheskie usloviya. M.: Standartinform, 2010. 16 s.*

47. Федько И.В. и др. К вопросу об использовании биологически активных гуминовых в медицине. Химия растительного сырья. 2005. № 1. С. 49-52.

Fed'ko I.V. i dr. *K voprosu ob ispol'zovanii biologicheskii aktivnykh guminovykh v meditsine. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2005. № 1. S. 49-52.*

48. Гостищева М.В. и др. Сравнительная характеристика методов выделения гуминовых кислот из торфов с целью получения гуминовых препаратов. Доклады ТУСУРа. Автоматизированные системы обработки информации, управлении и проектирования. 2004. № 1. С. 66-69.

Gostishheva M.V. i dr. *Sravnitel'naya kharakteristika metodov vydeleniya guminovykh kislot iz torfov s tsel'yu polucheniya guminovykh preparatov. Doklady TUSURa. Avtomatizirovannyye sistemy obrabotki informatsii, upravlenii i proektirovaniya. 2004. № 1. S. 66-69.*