

ФУЛЬВОВАЯ КИСЛОТА — БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА ИЛИ ЛЕКАРСТВО?

Н. С. Бендерский*, О. М. Куделина, Е. В. Ганцгорн, А. В. Сафроненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Обзор посвящен одной из фундаментальных задач фармакологии, а именно — поиску и созданию новых лекарственных веществ, которые способны проявлять максимальное терапевтическое действие, при этом оказывая минимальные нежелательные реакции в организме. В последние годы во всем мире растет интерес к группе природных органических соединений на основе гумусовых веществ (ГВ), которые обладают широким спектром биологических свойств и активно применяются в животноводстве, сельском хозяйстве и ветеринарии. Опираясь на результаты химико-биологических исследований, можно предположить, что ГВ могут найти свое применение и в различных областях медицины.

Многочисленные исследования доказывают, что ГВ обладают кардиопротекторными, антиоксидантными, противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, антиаллергическими, мембранотропными, гепатопротективными и противовоспалительными свойствами. Помимо этого, они могут стимулировать активность обменных процессов и оказывать влияние на специфическую и неспецифическую резистентность организма. При этом данные литературы указывают на то, что ГВ нетоксичны и не оказывают тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного или канцерогенного воздействий.

Фульвовая кислота (ФК), будучи одним из представителей класса ГВ, относится к группе гумусовых кислот, а ее химические свойства и биологическая активность с точки зрения традиционной медицины являются предметом нашего теоретического исследования. Изучение биологических свойств ФК и создание на ее основе лекарственных препаратов является весьма актуальным и перспективным направлением в современной медицине.

Поиск публикаций осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, eLIBRARY, PubMed и другим.

Ключевые слова: фульвовая кислота, гумусовые вещества, гумусовые кислоты, гуминовые вещества

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бендерский Н.С., Куделина О.М., Ганцгорн Е.В., Сафроненко А.В. Фульвовая кислота — биологически активная добавка или лекарство? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 78–91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-78-91>

Поступила 05.03.2020

Принята после доработки 02.04.2020

Опубликована 29.06.2020

FULVIC ACID: AN ACTIVE FOOD ADDITIVE OR MEDICATION?

Nikita S. Benderskiy*, Oksana M. Kudelina, Elena V. Gantsgorn,
Andrey V. Safronenko

Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

This review article is devoted to the fundamental task of pharmacology, i.e. the research and discovery of novel medications that render the maximal therapeutic effect at the minimal side consequences to health. Over recent years, the world has witnessed a growing interest towards natural organic compounds on the basis of humic substances (HS), which are broadly applied in animal husbandry, agriculture and veterinary medicine due to a wide spectrum of biologically active properties. The results of chemical and biological trials demonstrate that HS have a great potential for various fields of medicine.

Numerous studies have demonstrated the cardioprotective, antioxidant, antitumour, antibacterial, antiviral, antifungal, antiallergic, membranotropic, hepatoprotective and anti-inflammatory properties of HS. In addition, these substances exhibit a stimulating effect on metabolism, thus enhancing specific and non-specific organismal resistance. Published evidence suggests no toxicity of HS and no inherent teratogenic, embryotoxic, mutagenic or carcinogenic properties.

Fulvic acid (FA) belongs to humic acids, a family of HS. In the present study, we review its chemical properties and biological activity from the standpoint of traditional medicine. Understanding biological properties of FA and its usage in novel drug design is a perspective avenue of research in contemporary medicine.

Published sources referenced in this review are indexed in Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, eLIBRARY, PubMed and other relevant databases.

Keywords: fulvic acid, humus substances, humic substances, humic acids

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Benderskii N.S., Kudelina O.M., Gantsgorn E.V, Safronenko A.V. Fulvic Acid: an Active Food Additive or Medication? *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 27(3): 78–91. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-78-91>

Submitted 05.03.2020

Revised 02.04.2020

Published 29.06.2020

Фульвовая кислота: история открытия, химическая структура, физико-химические свойства, сведения о токсичности

Легкорастворимые органические соединения почвенного гумуса, обнаруженные в водах минеральных источников шведским химиком Й.Я. Берцелиусом в 1839 году, были названы креновыми (от *krene* — источник, фонтан) и апокреновыми (осадочно-ключевые) кислотами [1]. В 1919 году шведский ученый-химик С. Оден для обозначения легкорастворимых в воде органических соединений взамен терминов «креновые и апокреновые кислоты» ввел термин «фульвокислоты» (от *fulvus* — красно-желтый) [2]. Несмотря на то что исследование этих соединений началось в XX веке, стандартизированные методы их получения были освоены лишь в 2015 году. В 2017 году 53 производителя зая-

вили, что они производят данное вещество со степенью очистки $\geq 95\text{--}98\%$, но только три производителя подтвердили, что им удалось очистить фульвовую кислоту (ФК) от сопутствующих веществ (гуминовых и гиматомелановых кислот, их солей и примесей Fe и Cl), что делает ее пригодной для медицинских исследований (*in vitro* и *in vivo*). Однако следует отметить, что переработка и очистка ФК является достаточно дорогостоящим процессом, цена за 1 мг начинается от 59 \$ (долларов США).

Биологическая активность ФК во многом обусловлена ее физико-химическими свойствами. ФК со степенью очистки $\geq 95\%$ зарегистрирована в каталоге CAS (CAS Registry Number) (№ 479-66-3) как химическое вещество с молекулярной формулой $C_{14}H_{12}O_8$ [3]. Стоит отметить,

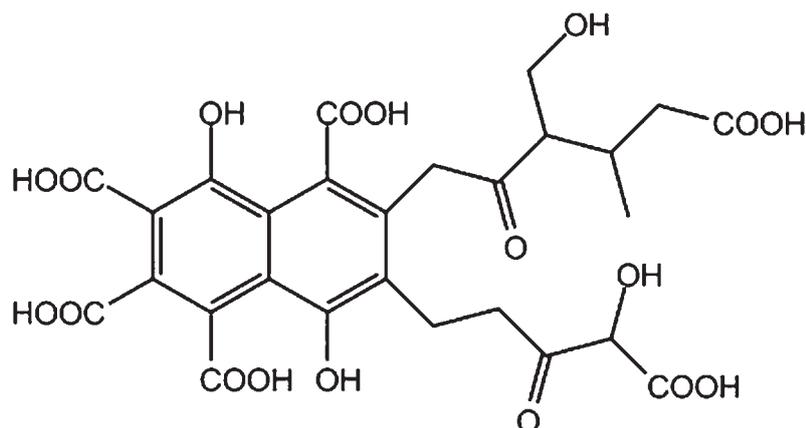


Рис. Структурная формула фульвово́й кислоты (479-66-3).

Fig. Structural formula of fulvic acid (479-66-3).

что молекулярная структура и различные физико-химические параметры ФК зависят как от сырья, так и от степени очистки.

ФК (систематическое название: 1Н, 3Н-Пирано [4,3-*b*] [1] бензопиран-9-карбоновая кислота, 4,10-дигидро-3,7,8-тригидрокси-3-метил-10-оксо-; молекулярный вес 308,24 г/моль) — вещество с высокой реакционной способностью [4], содержащее большое количество функциональных групп COOH. Является органическим кислотным редокс-полимером, который способен «обменивать» или переносить электроны со вступающими с ним в контакт молекулами и реакционными ионами (рис.) [5, 6].

Общая кислотность фульвокислот составляет 900–1400 мэкв/100 г, что значительно выше, чем таковой показатель у гуминовых кислот — 400–870 мэкв/100 г [6]. ФК представляет собой высокомолекулярную азотсодержащую органическую кислоту, имеющую в своем составе различные функциональные группы, включая ароматические кольца и фенольные гидроксильные, кетонкарбонильные, хинонкарбонильные, карбоксильные и алкоксильные группы, способные к химическим взаимодействиям.

Фракция, растворимая в воде, щелочах и кислотах, способная образовывать растворы, имеющие кислую реакцию, и концентрированные водные растворы. Является уникальным природным полиэлектролитом, обладает высокой комплексообразующей способностью с одно- и двухвалентными катионами. ФК образует водорастворимые соли с трехвалентными катионами, может выпадать в осадок или образовывать водорастворимые комплексные соединения.

Будучи хелирующим агентом, или хелатом (от лат. *chela* — клешня), ФК способна вступать в реакцию с ионами металлов путем образования

координатной связи с одним или несколькими атомами органического соединения. В окислительно-восстановительных реакциях ФК может выступать в качестве донора и акцептора электронов, что во многом определяет ее буферные свойства [7]. Между ГК и ФК установлено генетическое единство, они имеют сходное строение молекул, но различаются по содержанию ароматических и алифатических групп [8, 9]. ФК отличается от ГК более светлой окраской, меньшим содержанием углерода, большим содержанием кислородсодержащих функциональных групп, большей степенью окисленности и гидрофильности [10]. С позиций коллоидной химии раствор ФК представляет собой свободнодисперсную агрегативно-устойчивую систему, мало зависящую от концентрации, величины водородного показателя (рН) и ионной силы раствора. Д.С. Орлов считает, что в природе ФК возникает в результате кислотного и/или щелочного гидролиза органических веществ, входящих в состав биокосных тел, т.е. ФК представляет собой природный артефакт.

Исследования токсичности ФК, проведенные J.J. Gandy et al. (2012), показали безопасность данного вещества в дозе до 400 мг/кг массы тела, что соответствует 4 классу опасности [11].

Во многих странах мира, в том числе и Российской Федерации, производят пищевые добавки и биологически активные добавки (БАД), содержащие комплексы гуминовых, фульвовых и гиматомелановых кислот с витаминно-минеральными добавками (в виде коллоидных растворов, капсул, спрея, тоника и т.д.). Стоит отметить, что в настоящее время отношение специалистов к БАДам далеко не однозначно. Их эффективность сложно предсказать, так как по ним не проводится обязательных для лекарственных средств доклинических и клинических исследований. Доказанная токсикологическая безопас-

ность БАДа при его сомнительной эффективности и обоснованности применения — далеко не такое уж безобидное явление. Часто лечение БАДа приводит к осложнениям и летальным исходам, перед которыми медицина становится бессильной. При этом в медицинской практике критически важное значение имеет фактор упущенного времени при лечении сердечно-сосудистых, онкологических, иммунодефицитных, инфекционных и прочих заболеваний.

Современная наука рассматривает субстанцию ФК как экспериментальное средство для изучения ее биологической активности и фармакологических свойств для разработки лекарственных препаратов на ее основе. На сегодняшний день накоплена большая информативная база, позволяющая сделать определенные выводы относительно применения ФК в медицинской практике, но говорить о ней как о лекарственном веществе все же преждевременно.

Противовирусная, антибактериальная и противогрибковая активность

ФК способна проявлять антибактериальные и противогрибковые свойства, а также оказывать влияние на репликацию и связывание вирусов

с клетками хозяина, это подтверждается в работе J. Dekker et al. (2003) [12].

Вышеуказанное исследование проводилось в условиях *in vivo* на ряде известных патогенов с использованием 25,4% раствора ФК и 4,5% крема на основе ФК. Результаты этого анализа представлены в таблицах 1–4.

Приведенные данные подтверждают, что ФК проявляет некоторую степень бактерицидной и/или бактериостатической активности в отношении некоторых из тестируемых микроорганизмов даже в виде крема. Предотвращает связывание шести экспериментальных вирусных культур в дозе 1,87 и 3,75 мг/мл, тогда как репликация вируса подавляется при концентрациях от 0,468 и 3,75 мг/мл. Ограниченное ингибирование репликации вируса было отмечено при концентрации 0,103 мг/мл в случае ротавируса обезьян SA11.

Данная информация подтверждается работой С.Е. J. Van Rensburg et al. (2000), в которой исследовалось действие оксифульвоовой кислоты на рост патогенных микроорганизмов [13]. Оксифульвоую кислоту растворяли в воде до концентрации 240 г/л и далее разводили в сердечно-мозговом

Таблица 1. Антимикробная активность 25,4% раствора оксифульвоокислоты (J. Dekker, 2003)
Table 1. Antimicrobial activity of 25.4% oxifulvic acid solution (J. Dekker, 2003)

Микроорганизм	Разведение			
	1:2	1:10	1:20	1:40
<i>β-Hemolytic streptococcus</i>	-	-	-	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-
<i>Candida spp.</i>	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+

Примечание: символ «+» обозначает рост, а символ «-» — отсутствие роста.
Note: growth is indicated with “+”, absence of growth — with “-”.

Таблица 2. Противомикробная активность 4,5% крема оксифульвоокислоты (J. Dekker, 2003)
Table 2. Antimicrobial activity of 4.5% oxifulvic acid cream (J. Dekker, 2003)

Микроорганизм	Разведение		
	1:2	1:10	1:20
<i>β-Hemolytic streptococcus</i>	-	+	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	+
<i>Candida spp.</i>	-	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	+	+

Примечание: символ «+» обозначает рост, а символ «-» — отсутствие роста.
Note: growth is indicated with “+”, absence of growth — with “-”.

Таблица 3. Влияние оксифульвокислоты на связывание вирусов с клетками-хозяина (J. Dekker, 2003)
Table 3. Impact of oxifulvic acid on virus-host cell binding (J. Dekker, 2003)

Вирус	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось 100% ингибирование вируса на 6-й или 7-й день после заражения (мг/мл)	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось ограниченное вирусное ингибирование (мг/мл)
Вирус простого герпеса 1-го типа (HSV-1)	1,875	0,237
Аденовирус человека 2-го типа (Human adenovirus type 2)	3,75	0,937
Ротавирус обезьян SA 11	1,875	0,058
Полиовирус 1-го типа	1,875	0,468
Вирус Коксаки группа А 1-й тип	1,875	0,937
Вирус Коксаки группа В 9-й тип	1,875	1,875

Таблица 4. Влияние оксифульвокислоты на репликацию вирусов (J. Dekker, 2003)
Table 4. Impact of oxifulvic acid on viral replication (J. Dekker, 2003)

Вирус	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось 100% ингибирование вируса на 6-й или 7-й день после заражения (мг/мл)	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось ограниченное вирусное ингибирование (мг/мл)
Вирус простого герпеса 1-го типа (HSV-1)	1,875	0,937
Аденовирус человека 2-го типа (Human adenovirus type 2)	3,75	1,875
Ротавирус обезьян SA 11	3,75	0,234
Полиовирус 1-го типа	0,468	0,234
Вирус Коксаки группа А 1-й тип	1,875	0,937
Вирус Коксаки группа В 9-й тип	1,875	0,468

Таблица 5. Активность оксифульвокислоты против восьми микробных патогенов *in vitro* (C.E.J. Van Rensburg, 2000)

Table 5. *In vitro* activity of oxifulvic acid against eight microbial pathogens (C.E.J. Van Rensburg, 2000)

Микроорганизм (клинические изоляты)	Минимальная бактерицидная концентрация (г/л)
<i>Streptococcus faecalis</i> (ATCC 29212)	≤5
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 29213)	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	10
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤5
<i>Proteus mirabilis</i>	15
<i>Candida albicans</i>	15

инфузионном бульоне. Результаты данного исследования представлены в таблице 5.

Как видно из представленных в таблице данных, все исследуемые микроорганизмы были чувствительны к ФК при ее концентрации 15 г/л, а *S. faecalis* и *K. pneumoniae* проявляли чувствительность к концентрации до 5 г/л (табл. 5).

В этих исследованиях также было продемонстрировано, что оксифульвокислота оказывала положительный эффект при местном лечении пиотравматического дерматита у животных, а также ингибировала контактную гиперчувствительность у мышей. При остром и/или субхроническом

применении 5,3% крема на основе оксифульвокислоты у экспериментальных животных не отмечалось токсического воздействия.

Также ФК способна проявлять свои бактерицидные и бактериостатические свойства как в режиме монотерапии, так и в режиме комбинированной терапии. Ряд исследований подтверждают ее эффективность при комбинированной терапии с колистином, меропенемом, оксациллином, гентамицином, флуконазолом и амфотерицином В [14–16]. Это говорит о том, что ФК обладает синергическим действием. Стоит отметить, что ФК в комбинации с флуконазолом и амфотерицином

В продемонстрировала высокую эффективность против устойчивых к данным препаратам *Candida spp.*

Результаты исследований позволяют предположить, что ФК обладает антибактериальными свойствами, а также оказывает влияние на репликацию и связывания вирусов с клетками хозяина. Она может быть эффективным и безопасным средством для лечения различных заболеваний бактериальной, вирусной и грибковой этиологии.

Иммуномодулирующие свойства

Иммунная система является неотъемлемой частью здоровья человека и очень сложным саморегулирующимся, самообучающимся и многоуровневым комплексом. Она обеспечивает защиту от генетически чужеродных веществ экзогенного и эндогенного происхождения.

Одной из наиболее интересных особенностей ФК является ее иммуномодулирующая способность. Она может оказывать как провоспалительный эффект, так и противовоспалительный, усиливает неспецифическую и специфическую резистентность иммунитета.

В исследовании И. Щепоткина и соавт. (2003) отмечено, что ФК может усиливать продукцию активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO) в мышечных перитонеальных макрофагах, которые являются важной составляющей для уничтожения патогенов системой АФК-зависимого сигналинга, которая регулирует клеточные процессы (клеточное деление, дыхание и др.), а также бактерицидное действие, активирующее иммунные реакции лейкоцитов. Помимо этого, авторы указывают, что ФК может активировать изолированные макрофаги. Баланс между репродукцией АФК и уровнем антиоксидантной системы имеет большое значение в поддержании клеточного редокс-статуса, который играет важную роль в таких процессах, как синтез ДНК, экспрессия генов, ферментативная активность [17].

Данная информация подтверждается работой R.G.P.T. Jayasooriya et al. (2016), в которой оценивалась иммуномодулирующая способность ФК, а именно продукция NO в клетках RAW 264.7. В ходе исследования было отмечено, что ФК повышала экспрессию белка и мРНК индуцибельной NO-синтазы, усиливала ДНК-связывающую активность ядерного транскрипционного фактора NF-κB. Предполагается, что ФК индуцирует активность NF-κB в целях активации синтеза мРНК индуцибельной NO-синтазы и NO в клетках RAW 264.7 [18].

Провоспалительный эффект

Ряд исследований указывает на то, что ФК способна ускорять заживление язвенных дефектов и ран вследствие усиления процессов пролиферации фибробластов и активации тканевой гиалуронидазы [19].

Местное применение ФК также оказывает тормозящее действие на синтез интерлейкинов и простагландинов. R. Sabi et al. (2012) описывают, что местное применение этого вещества на раневую поверхность, инфицированную золотистым стафилококком, может уменьшить ее размеры, останавливая, таким образом, прогрессирование инфекции. Помимо этого, наблюдалось уменьшение размера ран, инфицированных резистентными к антибиотикам патогенами [20].

Данная информация подтверждается исследованием Y. Zhao et al. (2015), в котором оценивалась эффективность заживления ранений, инфицированных метициллин резистентным золотистым стафилококком и синегнойной палочкой. Результаты показали, что на третий день после заражения повышенная регуляция провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (IL-6) была значительно ослаблена, а на 6-й и 10-й дни на обеих моделях, обработанных ФК, наблюдалось ускоренное заживление ран. Исходя из этого, можно предположить, что ФК обладает бимодальным эффектом, который не только подавляет иммунную систему, но и стимулирует ее [21].

Противовоспалительные и антиаллергические свойства

Аллергия и астма, наряду с другими нарушениями, могут быть связаны с гиперреактивностью клеток иммунной системы. Исследования указывают, что ФК может выступать как противовоспалительное средство, способное уменьшать высвобождение провоспалительных медиаторов из клеток.

Исследование, проведенное P. Yamada et al. (2007), показало, что ФК уменьшает высвобождение гистамина и β-гексозаминидазы в IgE-сенситизированных тучных и базофильных клетках. Также при введении ее в дозе 200 мкг/мл снижается экспрессия фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) после воздействия липополисахарида в дифференцированных моноцитах человека (U937). Также она снижает секрецию циклооксигеназы II и простагландина E₂ после стимуляции гомоцистеина в первичных моноцитах человека [22].

Данная информация подтверждается исследованием H. Motojima et al. (2011), в котором

изучалось влияние ФК на аллергическую реакцию немедленного типа и ее возможные механизмы действия в базофильных клетках KU812 после активации их форболмиристатацетатом (20 нмоль/л^{-1}), а также кальциевым ионофором A23187 (1 мкмоль/л^{-1}). Ингибирующее действие ФК на дегрануляцию в ионофор-стимулированных базофильных клетках KU812 оценивали с помощью анализа высвобождения гистамина. Было выяснено, что она значительно снижает высвобождение гистамина в клетках KU812 при концентрациях $0,1\text{--}10,0 \text{ мкг/мл}^{-1}$. Для выяснения механизмов подавления дегрануляции клеток после ее применения был проведен анализ ДНК-микрочипов с целью определения генов, которые дифференциально экспрессируются в ответ на ФК в ионофор-стимулированных клетках KU812. В итоге было получено, что из 201 гена в ДНК-чипе, предварительно обработанных ФК в течение 15 минут, обнаружено: 28 генов с повышенной экспрессией; 173 гена с пониженной; в 71 гене было обнаружено более чем 2-кратное изменение экспрессии; 16 генов (BMP2, BMP6, IL13, FLT3, GBP3, CCL11, INHBC, IL12RB1, L13RA1, ITGAM, ITGA2/CD49b, MAPK8, MS4A2, IRF8, SELL и TNFRSF6/Fas) были значительно подавлены. В результате было выявлено, что ФК влияет на экспрессию генов, которые были вовлечены в трансдукцию сигнала, взаимодействие цитокин-цитоклинового рецептора, иммунный ответ, молекулы клеточной адгезии и ответ рецептора β -субъединицы IgE [23].

Таким образом, полученные результаты доказывают, что ФК может быть полезна при лечении или профилактике аллергических заболеваний и оказывать противовоспалительный эффект.

Антиоксидантные свойства и влияние на свободно-радикальное окисление

В здоровом организме процесс свободнорадикального окисления (СРО) находится под строгим контролем многокомпонентной антиоксидантной системы, которая превращает радикалы в малоактивные соединения. В условиях патологии процессы свободнорадикального окисления могут приобретать неконтролируемый, цепной характер. При этом неконтролируемые свободнорадикальные реакции и избыточное накопление свободных радикалов могут привести к повреждениям здоровых клеток.

ФК, являясь природным антиоксидантом, реагирует с обоими отрицательно и положительно заряженными неспаренными электронами и нейтрализует свободные радикалы, а также принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях с переходными металлами.

Ряд исследований указывают на то, что ФК оказывает эффект на СРО.

Исследование, проведенное Y. Gao et al. (2017), подтверждает антиоксидантные способности ФК. В течение 60 дней проводилось исследование по кормлению вьюна (начальный вес $6,2 \pm 0,1 \text{ г}$) для определения влияния пищевых добавок на основе ФК на пищеварительную активность кишечника, антиоксидантную активность, активность ферментов и состав микрофлоры вьюна. В ходе данной работы наблюдалось увеличение экспрессии каталазы, супероксиддисмутазы и восстановленного глутатиона, а также снижение маркеров перекисного окисления липидов [24].

Данная информация нашла свое подтверждение в исследовании T.S. Shikalgar et al. (2018), где также было отмечено снижение маркеров перекисного окисления липидов и повышение уровня восстановленного глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы [25].

N.C. Rodríguez et al. (2011) обнаружили, что ФК способна изолировать супероксидные радикалы и другие АФК за пределами клетки [26]. Внутри клетки ФК может расцеплять цепи переноса электронов в митохондриях печени, что связано со снижением продукции АФК [27].

Также данные свойства подтверждаются работой S.K. Bhattacharya (1995), в которой оценивалось влияние ФК на стрептозотоцин-индуцированный сахарный диабет 2-го типа. В ходе эксперимента было выяснено, что ФК ослабляла гипергликемический эффект, вызванный стрептозотоцином и повышала активность супероксиддисмутазы. Полученные данные свидетельствуют о том, что она препятствовала свободнорадикальному повреждению β -клеток поджелудочной железы за счет повышения активности супероксиддисмутазы [28]. Данные результаты позволяют предположить, что ФК уменьшает прогрессирование сахарного диабета и помогает в его лечении.

Кардиопротекторные свойства

В исследованиях T.S. Shikalgar, N.S. Naikwade (2018) рассматривалась кардиопротекторная активность ФК при изопrenalиновой кардиотоксичности. В данном исследовании крысы линии Wistar были разделены на пять групп: чистая, контрольная, с применением ФК в дозе 100, 200 и 300 мг/кг. Изопrenalин 85 мг/кг вводили на 29-й и 30-й день в период исследования всем, кроме контрольной группы. ФК вводилась соответствующим группам 1 раз ежедневно в течение 30 дней, в последний день исследования животных анестезировали для регистрации ЭКГ и АД

Таблица 6. Степень поглощения микроэлементов при воздействии ФК на различные отделы кишечника (K. Willis, 2015)

Table 6. Impact of FA on micronutrient absorption rate in different segments of the intestine (K. Willis, 2015)

Отдел	Кальций	Магний	Железо (II)	Цинк
Двенадцатиперстная кишка	↑ 22%	↑ 22%	↑ 51%	↑ 105%
Тощая кишка	↑ 32%	↑ 18%	↑ 129%	↑ 408%
Подвздошная кишка	↑ 104%	↑ 6%	↑ 179%	↑ 541%
Ободочная кишка	↑ 84%	↑ 16%	↑ 1%	↑ 360%

(путем канюлирования сонной артерии), собирали кровь из сонной артерии и оценивали АСТ, ЛДГ и МВ-креатинкиназу. Изопреналин вызывает повреждение сердца, что проявляется изменением сывороточных сердечных маркеров, антиоксидантных маркеров, ЭКГ и гемодинамики. Эти изменения были предотвращены благодаря применению ФК в дозе 300 мг/кг. По итогам исследования был сделан вывод, что применение ФК в течение 4 недель защищает сердце от кардиотоксичности в результате введения изопреналина [25].

Регенерация тканей

Ионы ФК активно влияют на способности клеток к здоровому росту, регенерации и делению. Регенерация клеток дермы улучшает чистоту и упругость кожных покровов. Восстановление костной ткани препятствует развитию остеопороза и способствует укреплению скелета. Сокращается период реабилитации после операционных вмешательств и длительных хронических заболеваний [29, 30].

Данный эффект подтверждается работой W. Schlickewei et al. (1998), в которой рассматривалась эффективность применения ФК при трансплантации костного материала. В исследовании использовался метод пропитывания низкомолекулярной ФК костного имплантата. После данной процедуры костный имплантат приобретал остеокондуктивные свойства и становился «направляющей линией» для отложения новой костной ткани. Выполненная трансплантация без ФК не дала видимых признаков регенерации в течение эксперимента [31].

Транспортные и детоксикационные свойства

ФК, имея низкий молекулярный вес и малый молекулярный размер, обладает высокой комплексообразующей способностью. Благодаря своим структурным особенностям она проявляет как хелатные, так и адьювантные свойства (от лат. *adjuvant* — помогающий, поддерживающий). Это вещество способно не только переносить макро- и микроэлементы сквозь клеточную мембрану, но также может повышать биодоступность

некоторых лекарственных веществ. Данное свойство позволяет ей реализовать потенциал всех питательных веществ, которые мы потребляем. Адьювантные и хелатные свойства ФК позволяют ввести в организм человека необходимые микро- и макроэлементы в активной (ионной) форме [32, 33].

Исследования с применением ФК на модели вывернутого кишечника крысы показали увеличение абсорбции кальция (в диапазоне от 22 до 140%), магния (от 6 до 22%), железа (II) (от 1 до 178%) и цинка (от 105 до 541%) в зависимости от кишечного отдела (табл. 6). Исходя из результатов исследования K. Willis (2015) [34], можно сказать о том, что ФК оказывает положительный эффект на организмы с дефицитом микроэлементов.

Помимо улучшения абсорбции микроэлементов, ФК опосредует доставку лекарственных веществ. Исследование на модели «вывернутого мешка» крысы с применением противосудорожного препарата карбамазепина (КБЗ) показало, что при введении комплекса КБЗ + ФК (1:2) абсорбция через «вывороченный мешок» увеличивалась вместе с концентрацией КБЗ в плазме крови [35].

Важно отметить, что ФК может не только транспортировать питательные и лекарственные вещества, но и связать обнаруженные ионы тяжелых металлов и следовать с ними по системам вывода токсинов из организма в течение того времени, сколько занимает процесс распада хелата. Выведение ионов тяжелых металлов из организма под действием хелатирующих лигандов называется хелатотерапией.

Антипролиферативные и противоопухолевые свойства

Рак является одной из ведущих причин смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от онкологических заболеваний занимает второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ряд исследований указывает на то, что ФК может проявлять противоопухолевые и антипролиферативные свойства.

В исследовании S.K. Aydin et al. (2017) оценивалось влияние ФК на различные раковые клетки. В течение 48 и 72 часов клетки (Her3B, HT29 и PC3) обрабатывали различными концентрациями ФК, пролиферацию оценивали с помощью МТТ-теста. В ходе исследования было выяснено, что она ингибировала пролиферацию всех используемых клеточных линий. Также было обнаружено, что клетки Her3B оказывали наибольшую чувствительность для 48-часового применения при $IC_{50} = 1,58-2,43$ мкг/мкл. Стоит отметить, что на фоне ее применения также значительно повышалась регуляция апоптотических генов на уровне мРНК по сравнению с необработанной контрольной группой [36, 37]. Схожий эффект наблюдался и в работе R.G.P.T. Jayasooriya et al. (2016) В ходе исследования также отмечалось, что ФК усиливала гибель различных раковых клеток, таких как Her3B, LNCaP и HL60, и индуцировала апоптоз клеток фибросаркомы MCA-102 [18].

Данная информация подтверждается работой K. Pant et al. (2015), в которой оценивались противоопухолевые и антипролиферативные свойства ФК. В ходе эксперимента клетки Huh7 обрабатывали различными концентрациями ФК (10–1000 мкг/мл) в течение 24 часов. Результаты оценивали с помощью МТТ-анализа и Tunel-анализа. МТТ-анализ продемонстрировал дозозависимое ингибирование пролиферации клеток. В концентрации 1000 мкг/мл ФК ингибировала пролиферацию на 73,23%, а в концентрации 500 и 200 мкг/мл — на 56,4 и 45,36% соответственно. Продукция NO также продемонстрировала дозозависимый эффект. При концентрации 1000 мкг/мл наблюдалось увеличение продукции на 45,59%, а при концентрации 500 и 100 мкг/мл — на 26,17 и 24,04%

соответственно. Также с помощью Tunel-анализа было обнаружено усиление апоптоза и увеличение повреждения ДНК с увеличением концентрации ФК [38].

Выводы

Учитывая многогранность химических, физиологических и биохимических эффектов фульвовой кислоты, можно резюмировать, что она обладает выраженным адьювантным действием; антивирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью; проявляет про- и противовоспалительный, противоаллергический, обменно-трофический эффекты; обладает кардиопротекторными, детоксикационными, антипролиферативными и противоопухолевыми свойствами; оказывает влияние на свободнорадикальные реакции, является органическим электролитом и повышает активность супероксиддисмутазы.

Исследование гуминовых веществ и их составляющих, в частности фульвовой кислоты, представляет собой перспективное направление современной медицины, что, возможно, позволит на основе экологически чистых органических веществ воссоздать такой класс лекарственных средств, как биогенные стимуляторы сочетанного действия.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Список литературы

- Hänninen K. Historical and current progress in understanding the origin and structure of humic substances. *Chemistry and Ecology*. 2010; 26(2): 1–11. DOI: 10.1080/02757540.2010.494158
- Zherebtsov S., Ismagilov Z. Effect of the alkylation of brown coal and peat on the composition and properties of humic acids isolated from them. *Solid Fuel Chemistry*. 2012; 46(6): 339–351. DOI: 10.3103/s0361521912060146
- Fulvic acid*. United States Environmental Protection Agency; 2020 [процитировано 15.01.2020]. Доступно: https://iaspub.epa.gov/sor_internet/registry/substreg/searchandretrieve/advancedsearch/external-search.do?p_type=CASNO&p_value=479-66-3
- Попов В.И., Зеленков В.Н., Теплякова Т.В. Биологическая активность и биохимия гуминовых веществ. Часть 2. Медико-биологический аспект (обзор литературы). *Вестник Российской академии естественных наук*. 2016;16(5): 9–15.
- 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; 16(1): 11–18.
- Boguta P., Sokołowska Z. Interactions of humic acids with metals. *Acta Agroph. Monographiae*. 2013; 2: 1–113.
- Xi B., Tang Z., Jiang J., Tan W., Huang C., Yuan W., Xia X. Responses of the electron transfer capacity of soil humic substances to agricultural land-use types. *RSC Adv*. 2018; 8(57): 32588–32596. DOI: 10.1039/c8ra04278k
- Schellekens J., Buurman P., Kalbitz K., Zomer A.V., Vidal-Torrado P., Cerli C., Comans R.N. Molecular

- Features of Humic Acids and Fulvic Acids from Contrasting Environments. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(3): 1330–1339. DOI: 10.1021/acs.est.6b03925
9. Eshwar M., Srilatha M., Rekha K.B., Sharma S.K. Characterization of Humic Substances by Functional Groups and Spectroscopic Methods. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2017; 6(10): 1768–1774. DOI: 10.20546/ijcmas.2017.610.213
10. Klučáková M. Size and Charge Evaluation of Standard Humic and Fulvic Acids as Crucial Factors to Determine Their Environmental Behavior and Impact. *Front Chem.* 2018; 6: 235. DOI: 10.3389/fchem.2018.00235
11. Gandy J.J., Meeding J.P., Snyman J.R., van Rensburg C.E.J. Phase 1 clinical study of the acute and subacute safety and proof-of-concept efficacy of carbohydrate-derived fulvic acid. *Clin. Pharmacol.* 2012; 4: 7–11. DOI: 10.2147/CPAA.S25784
12. *Fulvic acid and its use in the treatment of various conditions*. WIPO Patentscope; 2003 [обновлено 27.05.2003; процитировано 15.01.2020]. Доступно: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US39913094>
13. van Rensburg C.E., van Straten A., Dekker J. An in vitro investigation of the antimicrobial activity of oxifulvic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46(5): 853. DOI: 10.1093/jac/46.5.853
14. *Fulvic acid in combination with fluconazole or amphotericin b for the treatment of fungal infections*. WIPO Patentscope; 2012 [обновлено 02.02.2012; процитировано 15.01.2020]. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73482353>
15. *Fulvic acid and antibiotic combination*. WIPO Patentscope; 2011 [обновлено 25.08.2011; процитировано 15.01.2020]. Доступно: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73333719>
16. *Fulvic acid and antibiotic combination for the inhibition or treatment of multi-drug resistant bacteria*. WIPO Patentscope; 2015 [обновлено 29.01.2015; процитировано 15.01.2020]. Доступно: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US130253547>
17. Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Ah S.Y., Woo S.B., Jeong C.S., Klubachuk O.N., Kwon B.S. Characterization and biological activities of humic substances from mumie. *J. Agric. Food. Chem.* 2003; 51(18): 5245–5254. DOI: 10.1021/jf021101e
18. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
19. Kinoshita H., Kinoshita M., Takahashi A., Yuasa S., Fukuda K. Effect of fulvic acid on ultraviolet induced skin aging: The effect of fulvic acid on fibroblasts and matrix metalloproteinase. *Nishinippon Journal of Dermatology.* 2012; 74(4): 427–431. DOI: 10.2336/nishinipponhifu.74.427
20. Sabi R., Vrey P., van Rensburg C.E. Carbohydrate-derived fulvic acid (CHD-FA) inhibits carrageenan-induced inflammation and enhances wound healing: efficacy and toxicity study in rats. *Drug. Dev. Res.* 2011; 73(1): 18–23. DOI: 10.1002/ddr.20445
21. Zhao Y., Paderu P., Delmas G., Dolgov E., Lee M.H., Senter M., et al. Carbohydrate-derived fulvic acid is a highly promising topical agent to enhance healing of wounds infected with drug-resistant pathogens. *J. Trauma. Acute. Care. Surg.* 2015; 79 (4 Suppl 2): S121–S129. DOI: 10.1097/TA.0000000000000737
22. Winkler J., Ghosh S. Therapeutic potential of fulvic acid in chronic inflammatory diseases and diabetes. *J. Diabetes. Res.* 2018; 2018: 5391014. DOI: 10.1155/2018/5391014
23. Motojima H., O Villareal M., Han J., Isoda H. Microarray analysis of immediate-type allergy in KU812 cells in response to fulvic acid. *Cytotechnology.* 2011; 63(2): 181–190. DOI: 10.1007/s10616-010-9333-6
24. Gao Y., He J., He Z., Li Z., Zhao B., Mu Y., et al. Effects of fulvic acid on growth performance and intestinal health of juvenile loach *Paramisgurnus dabryanus* (Sauvage). *Fish. Shellfish. Immunol.* 2017; 62: 47–56. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.01.008
25. Shikalgar T.S., Naikwade N.S. Evaluation of cardioprotective activity of fulvic acid against isoproterenol induced oxidative damage in rat myocardium. *International Research Journal of Pharmacy.* 2018; 9(1): 71–80. DOI: 10.7897/2230-8407.09111
26. Rodríguez N.C., Urrutia E.C., Gertrudis B.H., Chaverri J.P., Mejía G.B. Antioxidant activity of fulvic acid: A living matter-derived bioactive compound. *Journal of Food Agriculture and Environment.* 2011; 9(3): 123–127.
27. Vašková J., Veliká B., Pilátová M., Kron I., Vaško L. Effects of humic acids in vitro. *In Vitro Cellular & Developmental biology. Animal.* 2011; 47(5–6): 376–382. DOI: 10.1007/s11626-011-9405-8
28. Bhavsar S.K., Thaker A.M., Malik J.K. *Chapter 51 — Shilajit*. In: Gupta R.C. editor. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. Academic Press/Elsevier. 2016: 707–716. DOI: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00051-6
29. Ермагамбет Б.Т., Кухар Е.В., Нургалиев Н.У., Касенова Ж.М., Зикирина А.М. Эффективное применение гуминовых препаратов (на основе гуматов) в животноводстве и ветеринарии. *Достижения науки и образования.* 2016; 10–11: 16–19.
30. Aslantürk Ö.S., Çelik T.A., Sönmez Y.M. Investigation of Antioxidant and In Vitro Wound Healing Activity of Fulvic Acid. *Journal of the Institute of Science and Technology.* 2019; 9(3): 1316–1326. DOI: 10.21597/jist.509971
31. Schepetkin I.A., Xie G., Jutila M.A., Quinn M.T. Complement-fixing activity of fulvic acid from Shilajit and other natural sources. *Phytother Res.* 2009; 23(3): 373–384. DOI: 10.1002/ptr.2635

32. Аввакумова Н.П., Кривопалова М.А., Фомин И.В., Жданова А.В. Некоторые особенности функционально-группового состава гумусовых кислот пелоидов. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010; 11: 24–28.
33. Кривопалова М.А., Аввакумова Н.П., Жданова А.В. Гумусовые кислоты пелоидов как перспективные адсорбционные средства. *Национальная Ассоциация Ученых*. 2015; 9–4(14): 56–57.
34. Szabó J., Vucskits A.V., Berta E., Andrásófszky E., Bersényi A., Hullár I. Effect of fulvic and humic acids on iron and manganese homeostasis in rats. *Acta. Vet. Hung.* 2017; 65(1): 66–80. DOI: 10.1556/004.2017.007
35. Mirza M.A., Ahmad N., Agarwal S.P., Mahmood D., Anwer M.K., Iqbal Z. Comparative evaluation of humic substances in oral drug delivery. *Results Pharma. Sci.* 2011; 1(1): 16–26. DOI: 10.1016/j.rinphs.2011.06.001
36. Huang W.S., Yang J.T., Lu C.C., Chang S.F., Chen C.N., Su Y.P., Lee K.C. Fulvic Acid Attenuates Resistin-Induced Adhesion of HCT-116 Colorectal Cancer Cells to Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(12): 29370–29382. DOI: 10.3390/ijms161226174
37. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
38. Pant K., Gupta A., Gupta P., Ashraf A., Yadav A., Venugopal S. Anti-proliferative and anticancer properties of fulvic acid on hepatic cancer cells. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015; 5: S2. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.07.005

References

1. Hänninen K. Historical and current progress in understanding the origin and structure of humic substances. *Chemistry and Ecology*. 2010; 26(2): 1–11. DOI: 10.1080/02757540.2010.494158
2. Zherebtsov S., Ismagilov Z. Effect of the alkylation of brown coal and peat on the composition and properties of humic acids isolated from them. *Solid Fuel Chemistry*. 2012; 46(6): 339–351. DOI: 10.3103/s0361521912060146
3. *Fulvic acid*. United States Environmental Protection Agency; [cited 15.01.2020]. Available mode: https://iaspub.epa.gov/sor_internet/registry/substreg/searchandretrieve/advancedsearch/externalSearch.do?p_type=CASNO&p_value=479-66-3
4. Popov A.I., Zelenkov V.N., Teplyakova T.V. Biological activity and biochemistry of humic substances. Part 2. Medico-biological aspect (a review). *The journal "Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences"*. 2016; 16(5): 9–15 (In Russ., English abstract).
5. Popov A.I., Zelenkov V.N., Teplyakova T.V. Biological activity and biochemistry of humic substances. Part 1. Biochemical aspect (a review). *The journal "Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences"*. 2016; 16(1): 11–18 (In Russ., English abstract).
6. Boguta P., Sokołowska Z. Interactions of humic acids with metals. *Acta Agroph. Monographiae*. 2013; 2: 1–113.
7. Xi B., Tang Z., Jiang J., Tan W., Huang C., Yuan W., Xia X. Responses of the electron transfer capacity of soil humic substances to agricultural land-use types. *RSC Adv.* 2018; 8(57): 32588–32596. DOI: 10.1039/c8ra04278k
8. Schellekens J., Buurman P., Kalbitz K., Zomer A.V., Vidal-Torrado P., Cerli C., Comans R.N. Molecular Features of Humic Acids and Fulvic Acids from Contaminating Environments. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(3): 1330–1339. DOI: 10.1021/acs.est.6b03925
9. Eshwar M., Srilatha M., Rekha K.B., Sharma S.K. Characterization of Humic Substances by Functional Groups and Spectroscopic Methods. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2017; 6(10): 1768–1774. DOI: 10.20546/ijcmas.2017.610.213
10. Klučáková M. Size and Charge Evaluation of Standard Humic and Fulvic Acids as Crucial Factors to Determine Their Environmental Behavior and Impact. *Front Chem.* 2018; 6: 235. DOI: 10.3389/fchem.2018.00235
11. Gandy J.J., Meeding J.P., Snyman J.R., van Rensburg C.E.J. Phase 1 clinical study of the acute and sub-acute safety and proof-of-concept efficacy of carbohydrate-derived fulvic acid. *Clin. Pharmacol.* 2012; 4: 7–11. DOI: 10.2147/CPAA.S25784
12. *Fulvic acid and its use in the treatment of various conditions*. WIPO Patentscope; 2003 [updated 27.05.2003; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US39913094>
13. van Rensburg C.E., van Straten A., Dekker J. An in vitro investigation of the antimicrobial activity of oxifulvic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46(5): 853. DOI: 10.1093/jac/46.5.853
14. *Fulvic acid in combination with fluconazole or amphotericin b for the treatment of fungal infections*. WIPO Patentscope; 2012 [updated 02.02.2012; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73482353>
15. *Fulvic acid and antibiotic combination*. WIPO Patentscope; 2011 [updated 25.08.2011; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73333719>
16. *Fulvic acid and antibiotic combination for the inhibition or treatment of multi-drug resistant bacteria*.

- WIPO Patentscope; 2015 [updated 29.01.2015; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US130253547>
17. Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Ah S.Y., Woo S.B., Jeong C.S., Klubachuk O.N., Kwon B.S. Characterization and biological activities of humic substances from mumie. *J. Agric. Food. Chem.* 2003; 51(18): 5245–5254. DOI: 10.1021/jf021101e
 18. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
 19. Kinoshita, H., Kinoshita, M., Takahashi, A., Yuasa, S., Fukuda, K. Effect of fulvic acid on ultraviolet induced skin aging: The effect of fulvic acid on fibroblasts and matrix metalloproteinase. *Nishinohon Journal of Dermatology.* 2012; 74(4): 427–431. DOI: 10.2336/nishinohonhifu.74.427
 20. Sabi R., Vrey P., van Rensburg C.E. Carbohydrate-derived fulvic acid (CHD-FA) inhibits carrageenan-induced inflammation and enhances wound healing: efficacy and toxicity study in rats. *Drug. Dev. Res.* 2011; 73(1): 18–23. DOI: 10.1002/ddr.20445
 21. Zhao Y., Paderu P., Delmas G., Dolgov E., Lee M.H., Senter M., et al. Carbohydrate-derived fulvic acid is a highly promising topical agent to enhance healing of wounds infected with drug-resistant pathogens. *J. Trauma. Acute. Care. Surg.* 2015; 79 (4 Suppl 2): S121–S129. DOI: 10.1097/TA.0000000000000737
 22. Winkler J., Ghosh S. Therapeutic potential of fulvic acid in chronic inflammatory diseases and diabetes. *J. Diabetes. Res.* 2018; 2018: 5391014. DOI: 10.1155/2018/5391014
 23. Motojima H., O Villareal M., Han J., Isoda H. Microarray analysis of immediate-type allergy in KU812 cells in response to fulvic acid. *Cytotechnology.* 2011; 63(2): 181–190. DOI: 10.1007/s10616-010-9333-6
 24. Gao Y., He J., He Z., Li Z., Zhao B., Mu Y., et al. Effects of fulvic acid on growth performance and intestinal health of juvenile loach *Paramisgurnus dabryanus* (Sauvage). *Fish. Shellfish. Immunol.* 2017; 62: 47–56. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.01.008
 25. Shikalgar T.S., Naikwade N.S. Evaluation of cardioprotective activity of fulvic acid against isoproterenol induced oxidative damage in rat myocardium. *International Research Journal of Pharmacy.* 2018; 9(1): 71–80. DOI: 10.7897/2230-8407.09111
 26. Rodríguez N.C., Urrutia E.C., Gertrudis B.H., Chaverri J.P., Mejía G.B. Antioxidant activity of fulvic acid: A living matter-derived bioactive compound. *Journal of Food Agriculture and Environment.* 2011; 9(3): 123–127.
 27. Vašková J., Veliká B., Pilátová M., Kron I., Vaško L. Effects of humic acids in vitro. *In Vitro Cellular & Developmental biology. Animal.* 2011; 47(5–6): 376–382. DOI: 10.1007/s11626-011-9405-8
 28. Bhavsar S.K., Thaker A.M., Malik J.K. *Chapter 51 — Shilajit.* In: Gupta R.C. editor. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity.* Academic Press/Elsevier. 2016: 707–716. DOI: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00051-6
 29. Ermagambet B.T., Kukhar E.V., Nurgaliev N.U., Kase-nova Zh.M., Zikirina A.M. Effective use of humic preparations (based on humates) in animal husbandry and veterinary medicine. *Dostizheniya Nauki i Obrazovaniya.* 2016; 10–11: 16–19 (In Russ.)
 30. Aslantürk Ö.S., Çelik T.A., Sönmez Y.M. Investigation of Antioxidant and In vitro Wound Healing Activity of Fulvic Acid. *Journal of the Institute of Science and Technology.* 2019; 9(3): 1316–1326. DOI: 10.21597/jist.509971
 31. Schepetkin I.A., Xie G., Jutila M.A., Quinn M.T. Complement-fixing activity of fulvic acid from Shilajit and other natural sources. *Phytother Res.* 2009; 23(3): 373–384. DOI: 10.1002/ptr.2635
 32. Avvakumova N.P., Krivopalova M.A., Fomin I.V., Zhdanova A.V. Some features of functional group structure of humus acids of peloids. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii.* 2010; 11: 24–28 (In Russ., English abstract).
 33. Krivopalova M.A., Avvakumova N.P., Zhdanova A.V. Humus acids of peloids as perspective adsorptive means. *Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh.* 2015; 9-4(14): 56-57. *Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh.* 2015; 9-4(14): 56–57 (In Russ., English abstract).
 34. Szabó J., Vucskits A.V., Berta E., Andrásófszky E., Bersényi A., Hullár I. Effect of fulvic and humic acids on iron and manganese homeostasis in rats. *Acta. Vet. Hung.* 2017; 65(1): 66–80. DOI: 10.1556/004.2017.007
 35. Mirza M.A., Ahmad N., Agarwal S.P., Mahmood D., Anwer M.K., Iqbal Z. Comparative evaluation of humic substances in oral drug delivery. *Results Pharma. Sci.* 2011; 1(1): 16–26. DOI: 10.1016/j.rinphs.2011.06.001
 36. Huang W.S., Yang J.T., Lu C.C., Chang S.F., Chen C.N., Su Y.P., Lee K.C. Fulvic Acid Attenuates Resistin-Induced Adhesion of HCT-116 Colorectal Cancer Cells to Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(12): 29370–29382. DOI: 10.3390/ijms161226174
 37. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
 38. Pant K., Gupta A., Gupta P., Ashraf A., Yadav A., Venugopal S. Anti-proliferative and anticancer properties of fulvic acid on hepatic cancer cells. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2015; 5: S2. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.07.005

Вклад авторов

Бендерский Н.С.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Куделина О.М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением замечания ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ганцгорн Е.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Сафроненко А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Benderskiy N.S.

Conceptualisation — concept formulation; statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, its integrity and the final version.

Kudelina O.M.

Conceptualisation — statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, its integrity and the final version.

Gantsgorn E.V.

Conceptualisation — statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, its integrity and the final version.

Safronenko A.V.

Conceptualisation — statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, its integrity and the final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бендерский Никита Сергеевич* — студент 4-го курса лечебно-профилактического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7636-1684>

Контактная информация: e-mail: cornance@yandex.ru; тел.: +7 (928) 102-77-07;

ул. Седова, д. 43, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Куделина Оксана Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3889-345X>

Ганцгорн Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Сафроненко Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

Nikita S. Benderskiy* — Graduate Student (4th year), Faculty of Preventive Medicine, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7636-1684>

Contact information: e-mail: cornance@yandex.ru; tel.: +7 (928) 102-77-07;

Sedova str., 43, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Oksana M. Kudelina — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of General and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3889-345X>

Elena V. Gantsgorn — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Andrey V. Safronenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author