

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-79-83>



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФУЛЬВОВО́Й КИСЛОТЫ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Н.С. Бендерский, А.В. Сафроненко, О.М. Куделина*, Е.В. Ганцгорн, А.В. Криштопа,
А.О. Голубева, С.Э. Бабюк

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

В последнее время не только в России, но и за рубежом возрос интерес к группе природных органических соединений, называемых гуминовыми веществами. Они обладают достаточно обширным спектром биологических свойств и с успехом применяются в животноводстве, сельском хозяйстве и ветеринарии. Одним из ярких представителей данного класса веществ является фульвовая кислота. Её химические и биологические свойства представляют особый интерес с точки зрения традиционной медицины, а использование в качестве основы лекарственных средств является весьма перспективным направлением современной фармакологии.

Ключевые слова: фульвовая кислота, гумусовые кислоты, антиоксидантные свойства, противовоспалительные свойства, антиаллергические свойства

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бендерский Н.С., Сафроненко А.В., Куделина О.М., Ганцгорн Е.В., Криштопа А.В., Голубева А.О., Бабюк С.Э. Биологическая активность фульвово́й кислоты: перспективы применения в медицине. *Биомедицина*. 2022;18(3):79–83. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-79-83>

Поступила 05.04.2022

Принята после доработки 20.04.2022

Опубликована 10.09.2022

BIOLOGICAL ACTIVITY OF FULVIC ACID: PROSPECTS OF APPLICATION IN MEDICINE

Nikita S. Benderskiy, Andrey V. Safronenko, Oksana M. Kudelina*, Elena V. Gantsgorn,
Anna V. Krishtopa, Anna O. Golubeva, Svetlana E. Babyuk

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Ave., 29

The group of natural organic compounds referred to as humic substances are increasingly attracting attention both in Russia and globally. These compounds exhibit a fairly extensive range of biological properties, thus finding successful application in animal husbandry, agriculture and veterinary medicine. Fulvic acid represents one of the most prominent representatives of this group of substances. The chemical and biological properties of fulvic acid make it a promising candidate for application in traditional medicine and as a basis for the development of modern pharmacological preparations.

Keywords: fulvic acid, humic acids, antioxidant properties, anti-inflammatory properties, anti-allergic properties

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

For citation: Benderskiy N.S., Safronenko A.V., Kudelina O.M., Gantsgorn E.V., Krishtopa A.V., Golubeva A.O., Babyuk S.E. Biological Activity of Fulvic Acid: Prospects of Application in Medicine. *Journal Biomed*. 2022;18(3):79–83. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-79-83>

Submitted 05.04.2022

Revised 20.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

Фульвовые кислоты (ФК) относятся к классу органических соединений, называемых гуминовыми веществами, которые образуются при разложении растительных и животных останков в процессе физической, химической и микробиологической трансформации (гумификации) [1]. ФК представляют собой высокомолекулярные азотсодержащие органические соединения кислотной природы, состоящие из конденсированного ароматического ядра и боковых цепей, содержащих фенольные и спиртовые гидроксиды, карбоксильные и метаксильные группы, СН-ароматические, CH_2 -, CH_3 -алифатические, а также свободные радикалы и аминоксипы [2, 7]. Реакционная активность ФК зависит от состава реагирующих сред (раствор, pH) и во многом определяется поверхностно-активными и электроповерхностными свойствами, сильное влияние на которые оказывает содержание активных функциональных групп, макромолекулярная структура и концентрация.

Изучение химико-фармакологических свойств природных ФК является одним из перспективных направлений современной фармакологии. На сегодняшний день накоплена большая информативная база, позволяющая сделать определённые выводы относительно применения ФК в медицинской практике, но говорить о ней как о лекарственном веществе преждевременно. В мировой практике ФК используется на условиях эксперимента, где вещество (*in vitro* и *in vivo*) добавляется к официальной базовой терапии.

В данном обзоре обобщается информация об известных фармакологических эффектах ФК и возможных перспективах её использования в медицине.

Противовоспалительные и противоаллергические свойства

Исследования таких заболеваний, как экзема и бронхиальная астма, наряду с другими патологиями, могут быть связаны с гиперреактивностью клеток иммунной системы [4]. В этом случае основой фармакотерапии является назначение противовоспалительных лекарственных средств (ЛС), которые имеют решающее значение в лечении пациента, уменьшая симптоматику и улучшая общее состояние больного.

Ряд исследований свидетельствует о том, что ФК может действовать как противовоспалительное средство, уменьшая высвобождение провоспалительных медиаторов из клетки.

Авторы работы [3] пришли к выводу, что ФК достоверно снижает индуцированную гомоцистеином секрецию циклооксигеназы-2 и простагландина E_2 в первичных моноцитах человека. Также отмечается, что ФК способна снижать высвобождение В-гексосаминидазы и гистамина в иммуноглобулин-Е-сенситизированных тучных клетках и клетках базофилов [10].

В исследовании [6] было отмечено, что при пероральном применении ФК в дозе 100 мг/кг она значительно уменьшала площадь воспалительного очага, индуцированного каррагинаном, не уступая по эффективности стероидным противовоспалительным ЛС.

Эффективность ФК в качестве противовоспалительного средства подтверждается и исследованием [11], в котором оценивали её влияние на заживление раневых поверхностей, инфицированных метициллин-резистентным золотистым стафилококком и синегнойной палочкой. Результаты показали, что спустя три дня после заражения повышенная регуляция интерлейкина-6

(II-6) была значительно ослаблена, а на 6-й и 10-й дни на обеих моделях, которые были обработаны ФК, отмечалось значительное ускоренное регенерации тканей и процессов заживления, соответственно. Учитывая полученные результаты, можно предположить, что ФК оказывает бимодальный эффект, заключающийся в подавлении и стимуляции отдельных звеньев иммунной системы.

Таким образом, результаты проведённых исследований подтверждают, что ФК может быть использована не только для профилактики и лечения аллергических заболеваний, но и в качестве базисной терапии воспаления.

Антиоксидантные свойства

Известно, что процессы свободнорадикального окисления находятся под строгим контролем многокомпонентной антиоксидантной системы организма. Однако в условиях патологии при избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) процесс приобретает каскадный характер, что, в свою очередь, может привести к изменению структурного состояния мембраны, разобщению процессов окислительного фосфорилирования и сопряжённого с ним тканевого дыхания и, как следствие, к тяжёлому дисбалансу клеточного метаболизма.

Вышеописанные процессы обуславливают активный поиск ЛС, которые будут направлены на оптимизацию нарушенных окислительно-восстановительных реакций и коррекцию свободнорадикального статуса организма. С этой целью широко используются синтетические антиоксидантные препараты (мексидол, пробукол и др.), применение которых ограничено рядом противопоказаний. Вместе с тем далеко не полностью исчерпаны возможности по разработке и внедрению в фармацевтическую практику ЛС на основе природных соединений. ФК, являясь природным антиоксидантом, способна нейтрализовать

свободные радикалы, а также принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях с переходными металлами. Она способна изолировать супероксидные радикалы и другие АФК за пределами клетки, а также расщеплять цепи переноса электронов в митохондриях [5, 9].

Вышеописанные эффекты нашли подтверждение в исследовании [8], в котором оценивались кардиопротективные и антиоксидантные свойства ФК на модели кардиотоксичности, индуцированной доксорубицином у крыс. В результате проведённого исследования в контрольной группе наблюдались характерные признаки поражения сердца доксорубицином, которые подтверждались изменениями картины ЭКГ, гемодинамических и гистологических показателей, а также повышением уровня сывороточных сердечных маркеров и снижением уровня антиоксидантных маркеров. Однако в группе, где животные получали ФК в дозе 300 мг/кг, данных изменений не наблюдались. Таким образом, полученные результаты подтверждают тот факт, что применение ФК в течение трёх недель оказывает кардиопротективное действие на сердце, защищая его от свободнорадикального повреждения.

Заключение

Учитывая многогранность оказываемых эффектов фульвой кислоты на организм, которые нашли своё подтверждение в проведённых исследованиях, можно сделать вывод, что она обладает выраженной иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью, а также проявляет противоаллергический, про- и противовоспалительный эффекты.

Дальнейшее изучение фульвой кислоты представляет собой перспективное направление современной фармакологии в аспекте создания нового класса биогенных стимуляторов сочетанного действия на основе экологически чистых органических веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Орлов Д.С. Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации. М.: Изд-во МГУ; 1990. [Orlov D.S. *Gumusovye kisloty pochv i obshchaya teoriya gumifikatsii* [Humic acids of soils and the general theory of humification]. Moscow: MSU Publ.; 1990. (In Russian)].
2. Alvarez-Puebla R.A., Valenzuela-Calahorra C., Garrido J.J. Theoretical study on fulvic acid structure, conformation and aggregation. A molecular modelling approach. *Sci. Total Environ.* 2006;358(1-3):243–254. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2004.11.026.
3. Chien S.J., Chen T.C., Kuo H.C., Chen C.N., Chang S.F. Fulvic acid attenuates homocysteine-induced cyclooxygenase-2 expression in human monocytes. *BMC Complement. Altern. Med.* 2015;15:61. DOI: 10.1186/s12906-015-0583-x.
4. Ngoc L.P., Gold D.R., Tzianabos A.O., Weiss S.T., Celedón J.C. Cytokines, allergy, and asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005;5(2):161–166. DOI: 10.1097/01.all.0000162309.97480.45.
5. 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. *J. Food Agric. Environ.* 2011;9(3&4):123–127.
6. Sabi R., Vrey P., van Rensburg C.E.J. 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.
7. 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.
8. Shikalgar T.S., Naikwade N.S. Cardioprotective effect of fulvic acid on doxorubicin induced cardiac oxidative stress in rats. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2018;9(8):3264–3273. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(8).3264-73.
9. Visser S.A. Effect of humic substances on mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Sci. Total Environ.* 1987;62:347–354. DOI: 10.1016/0048-9697(87)90521-3.
10. Yamada P., Isoda H., Han J.K., Talorete T.P.N., Yamaguchi T., Abe Y. Inhibitory effect of fulvic acid extracted from Canadian sphagnum peat on chemical mediator release by RBL-2H3 and KU812 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007;71(5):1294–1305. DOI: 10.1271/bbb.60702.
11. Zhao Y., Paderu P., Delmas G., Dolgov E., Lee M.H., Senter M., Park S., Leivers S., Perlin D.S. 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):S121–129. DOI: 10.1097/TA.0000000000000737.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бендерский Никита Сергеевич, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: cornance@yandex.ru

Nikita S. Benderskiy, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: cornance@yandex.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Куделина Оксана Михайловна*, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: kuomi81@mail.ru

Oksana M. Kudelina*, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: kuomi81@mail.ru

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Криштопа Анна Викторовна, к.м.н., доц.,
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный меди-
цинский университет» Минздрава России

Anna V. Krishtopa, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Rostov State Medical University of the Mi-
nistry of Health Care of Russia

Голубева Анна Олеговна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Anna O. Golubeva, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Бабюк Светлана Эдуардовна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Svetlana E. Babyuk, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author