

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.С. Бендерский¹, А.В. Сафроненко², Е.В. Ганцгорн^{2,*}, О.М. Куделина², А.В. Мороз²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
344037, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

В настоящее время сопроводительная терапия является неотъемлемой частью лечения онкологических больных, позволяющей купировать симптомы злокачественных новообразований и нежелательные явления проводимого лечения. Это в значительной степени обуславливает актуальность поиска и разработки новых лекарственных веществ для поддерживающей терапии пациентов с онкопатологией. Одной из наиболее интересных и малоизученных групп природных соединений растительного происхождения являются гуминовые вещества. Представленный обзор направлен на обобщение и систематизацию имеющейся к настоящему времени информации об известных фармакологических эффектах и возможных механизмах действия гуминовых кислот, а также перспективах их применения в сопроводительной терапии онкологических больных.

Ключевые слова: гуминовые вещества, гуминовая кислота, фульвовая кислота, сопроводительная терапия, онкология

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бендерский Н.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Куделина О.М., Мороз А.В. Возможности применения гуминовых веществ в сопроводительной терапии онкологических больных. *Биомедицина*. 2024;20(3E):238–243. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-238-243>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 18.07.2024

Опубликована 01.11.2024

POTENTIAL OF HUMIC SUBSTANCES IN THE CONCOMITANT THERAPY OF CANCER PATIENTS

Nikita S. Benderskii¹, Andrey V. Safronenko², Elena V. Gantsgorn^{2,*},
Oksana M. Kudelina², Anna V. Moroz²

¹ National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health Care of Russia
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14th Liniya Str., 63

² Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky Lane, 29

Concomitant therapy is an integral part of modern approaches in treating cancer patients, which allows the symptoms of malignant neoplasms to be mitigated and the adverse events of the treatment to be avoided. Therefore, the search for new drugs for supportive therapy of oncopathology patients seems highly relevant. Humic substances represent a promising, although insufficiently studied, group of natural compounds

of plant origin. This review article is aimed at generalizing and systematizing the information currently available on the known pharmacological effects and possible action mechanisms of humic acids, as well as the prospects for their use in the concomitant therapy of cancer patients.

Keywords: humic substances, humic acid, fulvic acid, concomitant therapy, oncology

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

For citation: Benderskii N.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Kudelina O.M., Moroz A.V. Potential of Humic Substances in the Concomitant Therapy of Cancer Patients. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):238–243. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-238-243>

Submitted 15.04.2024

Revised 18.07.2024

Published 01.11.2024

Введение

Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения, злокачественные новообразования (ЗНО) остаются одной из наиболее значимых причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности населения. Ежегодно в мире выявляется более 19 млн новых случаев ЗНО. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожидается, что к 2040 г. онкологическая заболеваемость во всём мире увеличится до 28 млн новых случаев, при этом наибольшее увеличение распространенности ЗНО будет наблюдаться в развивающихся странах [10].

В настоящее время для лечения онкологических заболеваний используют «классическую» триаду методов, включающую оперативное лечение, химио- и лучевую терапию. Однако альтернирующий характер основного противоопухолевого лечения как на патологические, так и, зачастую, на здоровые ткани обуславливает важность качественной сопроводительной терапии у пациентов с ЗНО. Её адекватное выполнение по объёму и качеству согласно современным международным стандартам способствует повышению качества и продолжительности жизни пациентов. В отдельных случаях успех лечения напрямую зависит от проведения сопроводительного лечения. Это в значительной степени обуславливает актуальность поиска и разработки новых лекарственных

веществ для поддерживающей терапии пациентов с онкопатологией. В этом аспекте определённый интерес представляют природные соединения и их производные, обладающие широким спектром использования наряду с благоприятным профилем безопасности. Одной из наиболее интересных и малоизученных групп природных соединений растительного происхождения являются гуминовые вещества.

Методология поиска источников

Был проведён поиск публикаций с использованием комбинаций ключевых слов и логического оператора SQL: (“antioxidant properties” OR “radioprotective properties” OR “prebiotic properties” OR “antitumor”) AND (“humic substances” OR “humic acid” OR “fulvic acid” OR “hymatomelanin acid”) за период с 1990 по 2023 гг. Таким образом, на основании данных о хронологии публикаций, актуальности содержащейся в них информации в настоящий обзор было включено 7 наиболее релевантных отечественных и зарубежных научно-исследовательских работ, в которых обсуждаются фундаментальные, прикладные и клинические аспекты применения гумусовых кислот.

Антиоксидантные свойства

Многочисленные исследования указывают на то, что гуминовые вещества (ГВ) обладают антиоксидантными свойствами. Это обусловлено наличием легкоподвижных атомов водорода (H^+) фенольных гидроксидов, способных нейтрализовывать

свободные радикалы, а также свойством хиноидных группировок инициировать процесс электровосстановления кислорода [1]. Также за счёт сильно делокализованной молекулярной орбитали ГВ могут выступать в роли ловушек для свободных радикалов, что подтверждается наличием в их структуре высокой концентрации парамагнитных центров [2].

Данное свойство ГВ подтверждается работой [8], в которой оценивались кардиопротективные свойства фульвой кислоты (ФК) на животной модели кардиотоксичности, вызванной доксорубином (DOX). В ходе исследования крысам Wistar вводили DOX в общей кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделённой на 6 введений, в течение 14 дней. ФК вводили соответствующим группам один раз в день, в течение 21 дня, в дозе 100, 200 и 300 мг/кг соответственно. Затем животных наркотизировали для регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (путём канюлирования сонной артерии) и забирали кровь для определения уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинкиназы МВ (СК-МВ), после чего животных умерщвляли для выделения сердца и приготовления гомогенатов тканей. Антиоксидантный статус оценивался путём измерения уровня малонового диальдегида (МДА), а также активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатиона.

В результате было установлено, что применение DOX достоверно приводило к снижению ЧСС, САД и ДАД ($p < 0,001$). Это обуславливается способностью DOX влиять на фазу восстановления потенциала действия за счёт нарушения регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . В то же время в группах, получавших ФК, отмечалось значительное увеличение ЧСС и САД, а также незначительное повышение ДАД ($p < 0,05$). Анализ сердечно-сосудистых

маркеров показал, что применение DOX приводило к значительному повышению уровня АСТ, ЛДГ и СК-МВ, что свидетельствовало о повреждении сердечной мышцы ($p < 0,0001$). При этом в группах, получавших ФК, отмечалось значительное снижение данных показателей ($p < 0,001$). При анализе антиоксидантных параметров в группе, получавшей DOX, отмечалось увеличение перекисного окисления липидов, снижение уровня СОД, глутатиона, каталазы и увеличение уровня МДА ($p < 0,0001$). В то же время применение ФК приводило к улучшению эндогенного антиоксидантного потенциала, что характеризовалось увеличением уровня СОД, глутатиона, каталазы и снижением уровня МДА. При гистологическом анализе в группе с применением DOX отмечалась клеточная инфильтрация, некроз, а также изменения гиалина. При этом в группах, получавших ФК, происходило уменьшение миоцитолита и клеточной инфильтрации. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что ФК способна предотвращать свободнорадикальное повреждение сердечных миоцитов и нивелировать патологические изменения, вызванные DOX.

Радиопротекторные и антимутагенные свойства

Несмотря на последние достижения в области лучевой терапии (ЛТ), исследования последних лет свидетельствуют о том, что ЛТ может индуцировать стохастические эффекты, которые могут приводить к появлению радиационно-индуцированного вторичного ЗНО в соседних тканях и органах [5, 6].

Исследования указывают на то, что ГВ могут проявлять антимутагенные и радиопротективные свойства [11]. В работе [9] проводился метафазный анализ хромосомных aberrаций в культивируемых лимфоцитах периферической крови пациентов с раком щитовидной железы, после облучения лимфоцитов *in vitro* цезием-137

в дозе 1 Гр. Гумат натрия в концентрации 10 и 100 мкг/мл добавляли в культуру клеток через 30 ± 15 мин после стимуляции фитогемагглютининов. В результате было выявлено, что ГН в концентрации 10 мкг/мл проявлял большую эффективность, чем в концентрации 100 мкг/мл, при этом снижая среднюю частоту мутаций на 51,88 и 38,77% соответственно. Подобное действие ГВ оказывают за счёт своих адаптогенных свойств, включающих активацию процессов репарации ДНК. Таким образом, выявлен потенциал применения ГВ не только во время ЛТ, но и в условиях техногенных радиационных катастроф, для снижения риска возникновения онкологических заболеваний.

Пребиотические свойства

В настоящее время появляется всё больше данных о потенциальной взаимосвязи токсического влияния противоопухолевых препаратов на микробиом и снижении эффективности терапии, приводящем к негативным последствиям, включая возникновение резистентности к химиотерапевтическим препаратам. С древних времён известно о стимулирующем действии ГВ на развитие микробов в почве, что явилось причиной изучения их влияния на микробиом живых организмов. Гуминовые кислоты (ГК) в основном состоят из ароматического остова, включающего азотистые гетероциклы, окружённые фенольными, карбоксильными и хиноидными функциональными группами, а также широким набором биологически активных соединений, водорастворимых и быстро гидролизующихся фракций. Было установлено, что благодаря полифункциональности групп при низких значениях pH ГК заряжены положительно и могут взаимодействовать с анионами, но при pH выше 4,7 они заряжены отрицательно из-за диссоциации протонов от карбоновых кислот или спиртов и способны реагировать с катионами [3, 12].

В связи с этим в эксперименте с использованием модели, имитирующей три основных отдела желудочно-кишечного тракта курицы *in vitro*, использовались ферментативные условия и различные значения pH (1,2–2; 5,2 и 6,4–6,8), в которых оценивали влияние ГК на количество важных для домашних птиц бактерий, таких как *S. enteritidis*, *E. coli*, *Cl. perfringens*, *L. salivarius* и *B. subtilis*. В ходе исследования было выяснено, что добавление ГК достоверно приводило к увеличению количества *S. enteritidis*, *E. coli*, *Cl. perfringens* и *B. subtilis*. При этом в преджелудке количество бактерий было снижено по сравнению с наблюдаемым в кишечнике, что объясняется низким уровнем pH, являющимся важным фактором для роста бактерий. ГК, являясь амфифильными веществами, проявляют большую эффективность при низком pH и способствуют абсорбции на различных поверхностях, в т. ч. и на биологических мембранах бактерий [4, 11].

Таким образом, стимулирующее действие ГВ на микробиоту толстой кишки повышает интерес к данной группе веществ, особенно если взять их за основу для разработки специфических препаратов, применяемых с целью повышения эффективности химиотерапии онкологических больных.

Заключение

Накопленный объём исследований подтверждает многообразие эффектов гуминовых веществ, что объясняется не только составом их периферических цепей и функциональных групп, но и особенностями строения конденсированных ароматических ядер. Приведённые данные свидетельствуют о том, что они обладают выраженными антиоксидантными и радиопротективными свойствами, а также могут оказывать положительное влияние на микрофлору, демонстрируя пребиотические

свойства. Выявленный спектр фармакологических эффектов в будущем может позволить дополнить существующие методы

сопроводительной терапии онкологических больных, повысив их эффективность, или разработать новые подходы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Зыкова М.В., Логвинова Л.А., Кривошеков С.В., Воронова О.А., Ласукова Т.В., Братишко К.А., Жолобова Г.А., Голубина О.А., Передерина И.А., Дрыгунова Л.А., Тверякова Е.Н., Белоусов М.В. Антиоксидантная активность высокомолекулярных соединений гуминовой природы. *Химия растительного сырья*. 2018;3:239–250. [Zykova M.V., Logvinova L.A., Krivoshechekov S.V., Voronova O.A., Lasukova T.V., Bratishko K.A., Zholobova G.A., Golubina O.A., Perederina I.A., Drygunova L.A., Tveryakova E.N., Belousov M.V. Antioksidantnaya aktivnost' vysokomolekulyarnykh soedineniy guminovoy prirody [Antioxidant activity of macromolecular compounds of humic etiology]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of Plant Raw Material]. 2018;3:239–250. (In Russian)].
2. Лодыгин Е.Д., Безносиков В.А., Чуков С.Н. Парамагнитные свойства гумусовых кислот подзолистых и болотно-подзолистых почв. *Почвоведение*. 2007;7:807–810. [Lodygin E.D., Beznosikov V.A., Chukov S.N. Paramagnitnye svoystva gumusovykh kislot podzolistykh i bolotno-podzolistykh pochv [Paramagnetic properties of humic acids of podzolic and bog-podzolic soils]. *Pochvovedenie* [Eurasian Soil Science]. 2007;7:807–810. (In Russian)].
3. Kinniburgh D.G., Van Riemsdijk W.H., Koopal L.K., Benedetti M.F. Chapter 23 — Ion binding to humic substances: Measurements, models, and mechanisms. In: *Adsorption of metals by geomedia. Variables, mechanisms, and model applications*. Washington: Academic Press, 1998:483–520.
4. Latorre J.D., Hernandez-Velasco X., Kuttappan V.A., Wolfenden R.E., Vicente J.L., Wolfenden A.D., Bielke L.R., Prado-Rebolledo O.F., Morales E., Hargis B.M., Tellez G. Selection of *Bacillus* spp. for cellulase and xylanase production as direct-fed microbials to reduce digesta viscosity and *Clostridium perfringens* proliferation using an in vitro digestive model in different poultry diets. *Front. Vet. Sc.* 2015;2:25. DOI: 10.3389/fvets.2015.00025
5. Marcu L.G. Photons — radiobiological issues related to the risk of second malignancies. *Phys. Med.* 2017;42:213–220. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.02.013
6. Martling A., Smedby K.E., Birgisson H., Olsson H., Granath F., Ekbom A., Glimelius B. Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2017;104(3):278–287. DOI: 10.1002/bjs.10327
7. Muslumova Z.H., Mammadli S.A., Farajov M.F. Study of radioprotective properties of potassium humate in gamma irradiated wheat seedlings. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*. 2022;18(3):53–59.
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.
9. Shkarupa M., Klymenko S.V. Radioprotective properties of sodium humate in radiation-induced mutagenesis in cultured lymphocytes of thyroid cancer patients. *Exp. Oncol.* 2016;38(2):108–111.
10. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
11. Wu Q., Guthrie M.J., Jin Q. Physiological acclimation extrapolates the kinetics and thermodynamics of methanogenesis from laboratory experiments to natural environments. *Front. Ecol. Evol.* 2022;10:838487. DOI: 10.3389/fevo.2022.838487
12. Zerehsaz Y., Shao C., Jin J. Tool wear monitoring in ultrasonic welding using high-order decomposition. *Journal of Intelligent Manufacturing*. 2019;30:657–669. DOI: 10.1007/s10845-016-1272-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бендерский Никита Сергеевич, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России;
e-mail: cornance@yandex.ru

Nikita S. Benderskii, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: cornance@yandex.ru

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

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

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

Мороз Анна Викторовна, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: anamoroz908@gmail.com

Anna V. Moroz, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: anamoroz908@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author