

УДК 57.044:57.014

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И БИОХИМИЯ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Часть 2. Медико-биологический аспект (обзор литературы)

А.И. Попов¹, В.Н. Зеленков²,
Т.В. Теплякова³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Институт озероведения РАН,

² ВНИИ овощеводства РАН,

³ Государственный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»

В работе представлен обзор научной литературы, посвященный медико-биологическим аспектам действия гуминовых веществ различного происхождения на живые организмы. Показано, что биологическая активность гуминовых веществ в различных видах ее проявления является интегральным отображением свойств этих соединений. Также приведены данные проявления гуминовыми и меланиновыми веществами противовирусной, антиканцерогенной и анти-ВИЧ активности.

Ключевые слова: *медико-биологический аспект, гуминовые вещества, биологическая активность, противовирусная активность.*

Одним из важных свойств гуминовых веществ (ГВ), включая меланиновые соединения, является их биологическая активность. В соответствии с точкой зрения Т.Ф. Овчинниковой [19], ГВ по характеру действия на растения, грибы и другие организмы, можно отнести к неспецифическим регуляторам роста. Как считает Т.Д. Лотош [15], природа биологической активности ГВ, оказывающих влияние на рост и развитие животных, тоже представляет собой совокупность различных механизмов.

Биологическая активность ГВ может быть обусловлена [21]:

– наличием в этих соединениях разнообразных функциональных групп;

BIOLOGICAL ACTIVITY AND BIOCHEMISTRY OF HUMIC SUBSTANCES. Part 2. Medico-biological aspect (a review)

A.I. POPOV, V.N. ZELENKOV,
T.V. TEPLYAKOVA

In work the review of scientific literature, which devoted to biomedical aspects of various origin humic substances influence on living organisms, is presented. It is shown that kinds of biological activity of humic substances is integral indicator of properties of these substances. Data of humic substances and a melanin of antiviral anticarcinogen and anti-HIV activity are given too.

KEYWORDS: *medico-biological aspect, humic substances, biological activity, antiviral activity.*

– коллоидными свойствами;

– компонентным составом.

Наличие в ГВ разнообразных функциональных групп обуславливает, во-первых, участие этих соединений в химических реакциях окисления-восстановления, а, во-вторых, реакционную способность в целом, включая ионный обмен и образование хелатных соединений. Будучи коллоидами, ГВ проявляют поверхностно-активные и электроповерхностные свойства. Эти свойства определяют гидрофильно-гидрофобные и электростатические взаимодействия гумусовых соединений. Гуминовые вещества, являясь гетерополимерами арилгликопротеидной природы могут служить источником структурных фрагментов

органических макромолекул при биосинтезе, происходящем в живых организмах.

Рассмотрим литературные данные во взаимосвязи функциональных и структурных особенностей организации ГВ с проявлениями их биологической активности, изменяющие картину различных параметров жизнедеятельности систем организма и его химических, физико-химических, энергетических и других характеристик.

УЧАСТИЕ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ В РЕДОКС-РЕАКЦИЯХ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Гуминовые вещества являются донорами и акцепторами электронов и протонов, а поэтому гумусовые кислоты могут участвовать в различных окислительно-восстановительных реакциях, в том числе и обратимых [21]. Так, на митохондриях из крысиной печени было продемонстрировано, что ГВ после короткого воздействия с объектом частично прерывали окислительное фосфорилирование, тогда как инкубация митохондрий с ГВ в течение более длинного периода заканчивалась положительным влиянием на окислительное фосфорилирование [59]. В опытах *in vitro* было показано [4], что ГВ способны непосредственно окислять НАД-Н₂ и восстанавливать феррицитохром С.

Все фракции ГВ обладали антиоксидантной активностью, которая возрастала в ряду: фульвокислоты – гумусовые кислоты – гуминовые кислоты – гиматомелановые кислоты и зависели от особенностей структурной организации соединений, определяющим фактором которой является характер сопряжения. В частности высокая антиоксидантная активность (*in vitro*) гиматомелановых кислот обусловлена сопряжением хиноидно-фенолового типа с включением сложнэфирных фрагментов [10].

БИОРЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Биореакционная способность ГВ проявляется во влиянии на осмотическое давление, в фермент-субстратных взаимодействиях, в детоксикации ксенобiotических веществ и соединений, а также в некоторых других процессах [21].

При этом ГВ способны увеличивать поступление в живые организмы, например, в мидии (*Mytilus trossulus* Gould), соединения токсичных металлов, в частности кадмия [45]. Влияние, которое оказывают ГВ на ионное поступление, является более или менее селективным и непостоянным, а также зависит от концентрации гумусовых кислот и кислотности среды [35, 36, 58]. Способность ГК образовывать сильные комплексы с катионами металлов может быть помехой в осмотической регуляции водных беспозвоночных животных, в частности ручейников *Halesus digitatus* (Trichoptera) Schrank [56]. Абсорбционные

свойства ГВ выше, чем у древесных углей или глины [50].

Гуминовые вещества способны принимать активное участие в фермент-субстратных взаимодействиях [21], при этом было выявлено как усиление активности ферментных систем, так и их ингибирование. Противоречивость сведений о действии гумусовых кислот на ферментативную активность может объясняться как разными концентрациями, величинами водородного показателя (рН) и ионной силы растворов ГВ, использованных в экспериментах, так и свойствами этих природных специфических полимеров (например, молекулярной массой, биохимическим составом, количеством свободных радикалов и др.), а также синергетическими или антагонистическими явлениями. По мнению И. Д. Комиссарова и А. А. Климовой [12], макрорадикалы ГВ могут прерывать цепной процесс биокатализа, рекомбинируя с промежуточными свободными радикалами. В результате такого взаимодействия и происходит инактивация ферментов. Помимо этого, ГВ могут образовывать с белками соединения – гуминово-белковые комплексы, последние под воздействием различных коагулирующих факторов способны осаждаться [46]. Кроме того, гуминовые кислоты по отношению к пероксидазе способны выступать одновременно в трех качествах – как продукт пероксидных реакций, иммобилизирующий агент и неспецифический субстрат [30].

Эффекты ГВ проявляются, сказываясь на функциях клеточных мембран. Увеличение ионной силы и кислотности раствора способствовали проницаемости органических веществ типа фульвокислот через мембрану вследствие уменьшения их объема, а возрастание концентрации ФК снижало проницаемость этих органических соединений [57].

Экспериментальные исследования показали, что гумат натрия на фоне препаратов сравнения (нистатин, нитрофунгин, ортофен) обладает выраженными антибактериальными, антигрибковыми, ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами [28].

Относительно низкомолекулярные гуминовые комплексы поступали в клетки легче, чем их более высокомолекулярные аналоги [49]. Эффективность относительно низкомолекулярных фракций ГВ являлась следствием сочетания небольшой молекулярной массы этих соединений с достаточно высоким содержанием ароматических соединений, карбоксильных и фенол-гидроксильных групп [48, 52]. По мнению С. Нарди [49], относительно низкомолекулярная фракция ГВ действует на симпласт и непосредственно влияет на метаболизм растений, тогда как высокомолекулярная фракция ГВ действует, главным образом, на клеточную стенку растений и оказывает влияние на дифференцирование и процесс роста в апопласте.

Гуминовые вещества могут принимать участие в

детоксикации ксенобиотических веществ и соединений в живых организмах. Так, эти соединения ингибировали динитрофенол [53]; повышали устойчивость растений к действию пестицидов и ионизирующей радиации [9]. И.В. Перминовой с соавторами [51] было показано снижение токсичности полициклических ароматических углеводородов (пирена, флуорантена и антрацена) на пищевую активность дафний (*Daphnia magna* Straus) в присутствии ГВ, а также наличие значимой положительной корреляционной зависимости между величинами значений константы детоксикации гумусовых кислот и их ароматичностью.

При добавлении ГВ в качестве биологических добавок в корм для животных фиксируется увеличение прироста массы на 12–40%, увеличение неспецифической резистентности против заболеваний, увеличение выживаемости потомства, увеличение продуктивности птицы и т. д. [23]. Лабораторные опыты на животных показали [15], что даже небольшие дозы ГВ (инъекции 0,01% раствора) при предварительном введении в течение десяти дней перед использованием повреждающего агента (стрихнина, фенилгидразина, четыреххлористого углерода), увеличивает показатель выживаемости животных (кроликов и белых мышей) на 30–70%.

ГИДРОФИЛЬНО-ГИДРОФОБНЫЕ И ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ

Гуминовые вещества, являясь коллоидными дисперсиями, проявляют поверхностную активность и электроповерхностные свойства, которые отражаются на гидрофильно-гидрофобных и электростатических взаимодействиях ГВ на границе раздела фаз [21]. Одним из проявлений поверхностной активности ГВ является факт антикоагуляционного действия — ингибирования тромбина (фактора IIa) гуминовоподобными полимерами, полученными из трифенольных соединений [42].

Как было установлено М.Г. Сталфелтом [55], ГВ, выделенные из органического вещества почвы, воздействовали на вязкость протоплазмы. На примере харовых водорослей (*Nitella flexilis* (L.)) было выявлено [20], что гуминовый препарат вызывал деполяризацию клеточной мембраны и изменение ее электрического сопротивления, а также структурную перестройку мембран. Внесение в инкубационную среду гуминового препарата в концентрациях $1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-3}\%$ увеличивало проницаемость плазматических мембран дрожжей *Candida utilis* (Henneberg) Lodder & Kreger-van Rij для свободных нуклеотидов [20].

ВЛИЯНИЕ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕССЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Гуминовые кислоты, выделенные из низинного древесно-травяного торфа, при внутрижелудочном

введении мышам и крысам являются малотоксичными веществами и относятся к III и IV классам опасности, соответственно. Тем не менее, при внутрибрюшинном введении токсичность гуминовых кислот значительно повышается. Так, при внутрибрюшинном введении летальных доз гуминовых кислот крысам смерть наступает от острой сердечной недостаточности, возникающей в результате ишемической дистрофии миокарда [8].

В. Фляйг [29] считает физиологически активным началом в молекулах ГВ производные ортохинонов, которые выполняют роль дегидрогеназ в окислительных процессах клетки и участвуют в формировании аукиноподобных ростовых стимуляторов.

По предположению Б.Б. Гарцман и Ф.Г. Вафиной [6], физиологическая активность продуктов искусственного окисления бурого угля обусловлена темноокрашенными смолистыми, обладающими высокой гигроскопичностью, веществами, содержащими циклические ангидридные и сложноэфирные группы, обогащенные алифатическими и алициклическими структурами. Гуминовым веществам, имеющим в своем составе салицилатные структурные фрагменты, свойственен наивысший детоксикологический потенциал в отношении соединений тяжелых металлов, в частности, Cu, Cd и Pb [44].

Гуминовые вещества обладали гепатопротекторными, антигипоксическими, антиоксидантными, кардиоваскулярными эффектами [1–5, 14]. Гумат натрия оказывал положительное влияние на регрессию опухоли, способствовал профилактике серотониновых язв, повышал устойчивость организма в условиях гипоксии [11].

На лабораторных животных, которым в течение 24 дней скармливали гомогенат торфа или выделенные из него гуминовые кислоты, показано снижение холестерина в крови, липидов, глюкозы, увеличение глобулинов, гемоглобина и количества эритроцитов [33]. Гуминовые кислоты и фульвокислоты *in vitro* сокращают протромбиновое время плазмы человека [47]. Показана способность гуминовых кислот стимулировать некоторые функции нейтрофилов человека [54]. Для препаратов на основе гуминовых и гуминовоподобных веществ выявлена антивирусная активность, например, для симплексного вируса герпеса – HSV [41, 43]. Гуминовые соединения могут быть использованы в качестве микробицидов, профилактических средств против распространения ВИЧ/СПИД. Г.В. Корниловой с сотрудниками [13] были исследованы цитотоксические и антивирусные свойства гуминовых кислот и фульвокислот, выделенных из угля и торфа. Исследования показали, что все изученные соединения были малотоксичными и обладали достаточно высоким ингибирующим эффектом в отношении ВИЧ-инфекции. Индексы селективности, как показатель терапевтической ценности препаратов, для гуминовых кислот

угля находятся в пределах 2000–4000, а для гуминовых кислот торфа – 200–300. По индексу селективности гуминовые кислоты угля представляются более перспективными в качестве активного компонента для микробицидных препаратов [13]. Более низкие результаты были получены при исследовании анти-ВИЧ активности гуминовых препаратов, которые производятся для растениеводства, без дополнительной очистки и фракционирования [27]. В этом случае ингибирующая вирус 50% концентрация была в пределах 3,8–14,4 мкг/мл, а индекс селективности — от 14 до 42. Т.Н. Ильичева с соавторами [38] исследовали противовирусную активность водорастворимых фракций гуминовых веществ, полученных из бурого угля Канско-Ачинского месторождения. Все исследованные вещества показали слабую токсичность: $CD_{50} > 300 \mu\text{g/ml}$. Этими же авторами было показано, что активные фракции гуминовых соединений обладали выраженной противовирусной активностью в отношении пандемического вируса гриппа A/California/04/09 (H1N1 pdm09): $ID_{50} = 3,75 \mu\text{g/ml}$, $IS = 266$; высокопатогенного вируса гриппа птиц A/Commongull/Chanyu/06 (H5N1): $ID_{50} = 9,5 \mu\text{g/ml}$, $IS = 105$; против Herpes simplex virus (HSV II): $ID_{50} = 3,5 \mu\text{g/ml}$, $IS = 285$; против Human immunodeficiency virus I (HIV I): $ID_{50} = 2,7 \mu\text{g/ml}$, $IS = 370$. Ни одна из исследованных фракций не обладала противовирусной активностью в отношении вакцинного штамма Newcastle Disease Virus (NDV). Таким образом, как было установлено, фракции ГВ характеризовались выраженной активностью в отношении вирусов, отличающихся разным строением генома.

Имеются сообщения [16, 17], что препараты, содержащие меланиновые вещества, обладали антиканцерогенным эффектом. Проведенные М.И. Глубоковой [7] (2009) химико-фармацевтические исследования показали целесообразность использования в медицинской практике лекарственных препаратов, полученных на основе ГК, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Компоненты гриба чаги бесплодной (стерильной) формы трутовика скошенного *Inonotus obliquus* (Ach. ex Pers.) Pil. повышали защитные реакции организма, активизировали обмен веществ в мозговой ткани, действовали противовоспалительно при внутреннем и местном применении, задерживали рост опухолей или полностью их излечивали [18, 34, 40]. Меланиновый комплекс, экстрагированный из чаги, проявлял антиоксидантную и генопротекторную активность [24, 32]. Из гриба чаги было выделено четыре компонента [39]: инотодиол, ланостерол, 3-гамма-гидрокси-ланоста-8,24-диен-21-кислота и маннитол, которые подавляли рост опухолевых клеток, причем инотодиол проявлял высокую активность в превращении колоний клеток, устойчивых к доксорубину, в устойчивые к

гепатиту G2, а также ингибировал устойчивость колоний раковых клеток к лекарственным препаратам (MDR resistance).

Т.В. Тепляковой с соавторами [26] была показана высокая противовирусная активность экстрактов из склероциев чаги (*Inonotus obliquus*). Терапевтическая анти-ВИЧ эффективность (индекс селективности TC_{50}/IC_{50}) экстрактов, приготовленных разными способами, составляет от 480 до 20553. Вируснейтрализующий (IC_{50}) эффект проявляли дозы 0,01–0,10 мкг/мл. Результаты по определению противовирусной активности водного раствора меланина, полученного из природной чаги, в отношении вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), вируса иммунодефицита (ВИЧ-1), вируса гриппа (ВГ) и вируса осповакцины (ВОВ) показали, что водный раствор меланина, полученный из склероция *Inonotus obliquus*, обладает противовирусной активностью в отношении нескольких, патогенных для человека, вирусов [25].

Более эффективным является применение экстракта из черной наружной части склероция японской чаги (*F. obliqua*) в качестве активного ингредиента, ингибирующего вирус иммунодефицита человека. Установлено, что *F. obliqua* регулирует путь ответа цитокинина и интерлейкина, имеет иммуномодулирующую активность, противовирусный эффект против вируса иммунодефицита человека [37]. Из семи видов грибов *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Ganoderma applanatum*, *Phellinus igniarius*, *Fomes fomentarius*, испытанных учеными Белоруссии и Украины в отношении ВИЧ-1 на культуре клеток МТ-4, наибольшую активность проявлял меланин-глюкановый комплекс из чаги *I. obliquus*. Минимальная эффективная концентрация образцов колебалась в разных опытах от 0,4 до 10 мкг/мл [22].

Препараты чаги (гуминоподобные полифенольные соединения, флавоноиды, лектины, микро- и макроэлементы) активируют обмен веществ в мозговой ткани и повышают биоэлектрическую активность коры головного мозга; регулируют метаболические процессы и повышают защитные реакции организма; купируют болевой синдром, диспептические явления и нормализуют функции кишечника; улучшают общее состояние и качество жизни даже больных раком IV стадии [31].

Итак, биологическая активность гуминовых веществ в различных видах ее проявления является интегральным отображением свойств этих соединений. Понимание биохимических путей взаимодействия между живыми организмами и гуминовыми веществами позволяет разрабатывать как современные биологически активные препараты для растений, животных и человека, так и создавать эффективные технологии их применения в сельском хозяйстве, медицине и ветеринарии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р., Зыкова М.В. и др. Исследование кардиотоксических свойств нативных гуминовых кислот торфа // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13, № 1. С. 14–19.
2. Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р., Зыкова М.В. и др. Исследование антигипоксической активности нативных гуминовых кислот низинного торфа Томской области // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48, № 2. С. 29–31.
3. Белоусов М.В., Ахмеджанов Р.Р., Зыкова М.В. и др. Исследование гепатозащитных свойств нативных гуминовых кислот низинного торфа Томской области // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48, № 4. С. 28–31.
4. Бобырь Л.Ф., Епишина Л.А. О связи между окислительно-восстановительным состоянием гуминовых веществ и их биологической активностью // Гуминовые удобрения. Теория и практика их применения. Днепрпетровск, 1980. Т. 7. С. 41–53.
5. 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.
6. Гарцман Б.Б., Вафина Ф.Г. Карбонил- и гидроксилсодержащие кислоты из оксидата бурого угля и их физиологическая активность // Теория действия физиологически активных веществ / Труды Днепрпетровск. с.-х. ин-та. Т. 8. Днепрпетровск, 1983. С. 102–104.
7. Глубокова М.И. Химико-фармацевтические свойства гуминовых кислот пеллоидов как биологически активной субстанции для суппозиторий / Автореф. дисс. ... канд. фармацевтических наук. Пятигорск, 2009. 22 с.
8. Гостищева М.В. Химико-фармакологическое исследование нативных гуминовых кислот торфов Томской области / Автореф. дисс. ... канд. фармацевтич. наук. Пермь, 2008. 24 с.
9. Горовая А.И., Орлов Д.С., Щербенко О.В. Гуминовые вещества: Строение, функции, механизм действия, протектор, свойства, экологическая роль / Нац. акад. Наук Украины, Ин-т проблем природопользования и экологии. Киев: Наукова думка, 1995. 303 с.
10. Жданова А.В. Изучение структурных компонентов и физико-химических свойств гуминовых веществ низкоминерализованных иловых сульфидных грязей как источника антиоксидантных лекарственных средств / Автореф. дисс. ... канд. фармацевтич. наук. Самара, 2011. 24 с.
11. Китапова Р.Р., Зиганшин А.У. Биологическая активность гуминовых веществ, получаемых из торфа и сапропеля // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 1. С. 84–89.
12. Комиссаров И.Д., Климова А.А. Влияние гуминовых препаратов на биокаталитические процессы // Гуминовые препараты / Труды Тюменск. с.-х. ин-та. Тюмень, 1971. С. 225–242.
13. Корнилаева Г.В., Перминова И.В., Гилязова А.В. и др. Гуминовые вещества как перспективные соединения для создания микробицидных препаратов // Российский иммунологический журнал. 2010. Т. 4 (13), № 3. С. 255–260.
14. Лиштван И.И., Капуцкий Ф.Н., Янута Ю.Г. и др. Гуминовые кислоты торфа и препараты на их основе // Природопользование. 2004. № 10. С. 114–119.
15. Лотош Т.Д. Экспериментальные основы и перспективы применения препаратов гуминовых кислот торфа в медицине и сельскохозяйственном производстве // Гуминовые вещества в биосфере / Научн. докл. высш. школы. Биол. науки. 1991. № 10 (334). С. 99–103.
16. Малама А.А. Характеристика гриба *Pullularia prototropha*, получение из него меланина и полисахарида и влияние данных биополимеров на опухоль Эрлиха / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Минск: Изд-во Беларус. гос. ун-та, 1966. 16 с.
17. Малама А.А., Буланов П.А. Влияние меланина на опухоль Эрлиха // Докл. АН БССР. 1965. Т. 9, № 9. С. 627–629.
18. Мартынова Е.Я. Клинические наблюдения больных раком желудка, легких, пищевода IV стадии при лечении чагой / Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. Л.: МЕДГИЗ, 1959. С. 271–293.
19. Овчинникова Т.Ф. Влияние гидрогумата гуминового препарата из торфа на пролиферативную активность и метаболизм дрожжевых микроорганизмов // Гуминовые вещества в биосфере / Научн. докл. высш. школы. Биол. науки. 1991. № 10 (334). С. 87–90.
20. Овчинникова Т.Ф., Кудряшов А.П., Мажуль В.М. и др. О мембранной активности гидрогумата — гуминового препарата из торфа // Гуминовые вещества в биосфере / Научн. докл. высш. школы. Биол. науки. 1991. № 10 (334). С. 103–109.
21. Попов А.И. Гуминовые вещества: свойства, строение, образование / Под ред. Е. И. Ермакова. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2004. 248 с.
22. Рытик П.Г. Анतिретровирусная активность некоторых видов высших базидиальных грибов // Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье». 2007. Т. 11, № 1. С. 59–61.
23. Степченко Л.М., Жорина Л.В., Кравцова Л.В. Влияние гумата натрия на обмен веществ и резистентность высокопродуктивной птицы // Гуминовые вещества в биосфере / Научн. докл. высш. школы. Биол. науки. 1991. № 10 (334). С. 90–95.
24. Сысоева М.А. Исследование золя водных извлеч-

- чений чаги. III. Влияние состава сырья на выход экстрактивных веществ водных извлечений чаги // Химия растительного сырья. 2004. № 4. С. 29–34.
25. ТЕПЛЯКОВА Т.В., ПУЧКОВА Л.И., КОСОГОВА Т.А. и др. Противовирусное средство на основе меланина: Патент 2480227 С2 Рос. Федерация. № 201112-7305/15; заявл. 01.07.2011; опублик. 27.04.2013. Бюл. № 12. 11 с.
 26. ТЕПЛЯКОВА Т.В., ГАШНИКОВА Н.М., ПУЧКОВА Л.И. и др. Ингибитор репродукции вируса иммунодефицита человека 1 типа: Патент 237-5073 С1 Рос. Федерация. № 2008124179/15; заявл. 11.06.2008; опублик. 10.12.2009. Бюл. № 34. 14 с.
 27. ТЕПЛЯКОВА Т.В., ГАШНИКОВА Н.М., БАЛАХНИН С.М., КОСОГОВА Т.А. Антиретровирусная активность экстрактов из чаги, меланина и гуминовых соединений. Современная микология в России // Материалы 3-го съезда микологов России. Т. 3. М.: Национальная академия микологии, 2012. С. 419–420.
 28. ФЕДЬКО И.В. Химико-фармакологическое исследование специфических органических веществ торфа / Автореф. дис. ... канд. фармацевтич. наук. Томск, 2006. 24 с.
 29. ФЛАЙГ В. О влиянии гумусовых веществ на обмен веществ растений // Междунар. конгресс по торфу. СССР, Л., 1963. 48 с.
 30. ХАЗИЕВ Ф.Х., ГУЛЬКО А.Е. Некоторые свойства гумус-пероксидазного комплекса // Почвоведение. 1990. № 2. С. 30–36.
 31. ШАШКИНА М.Я., ШАШКИН П.Н., СЕРГЕЕВ А.В. Чага в онкологии // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4, № 4. С. 59–72.
 32. ВАВИТСКАЯ V.G. Melanin complex from medicinal mushroom *Inonotus obliquus* (Pers.:Fr.) Pilat (Chaga) (Aphyllphoromycetidae) // International J. of Medicinal Mushrooms. 2002. V. 4. P. 139–415.
 33. BANASZKIEWICZ W., DROBNIK M. The influence of natural peat and isolated humic acid solution on certain indices of metabolism and of acid-base equilibrium in experimental animals // Roczn. Panstw. Zakl. Hig. 1994. V. 45, N 4. P. 353–360.
 34. BURCZYK J. Antimitotic activity of aqueous extracts of *Inonotus obliquus* // Boll. Chim. Farm. 1996. V. 135. P. 306–309.
 35. CHEN Y., AVIAD T. Effects of HS on plant growth // HS in soil and Crop Sciences: Selected Readings / Eds. P. MacCarthy, C.E. Clapp, R.L. Malcolm, and P.R. Bloom. Madison, Wis.: Soil Sci Society of America Spec. Publ. 1990. P. 161–186.
 36. CLAPP C. E., CHEN Y., HAYES M.H.B., CHENG H.H. Plant growth promoting activity of HS // Understanding and Managing Organic Matter in Soils, Sediments, and Waters / Eds. R.S. Swift and K.M. Sparks. Madison: IHSS, 2001. P. 243–255.
 37. ICHIMURA T., WATANABE O., MARUYAMA S. Inhibition of HIV-1 protease by water-soluble lignin-like substance from an edible mushroom, *Fuscoporia obliqua* // Bioscience, Biotechnology, Biochemistry. 1998. V. 62. P. 575–577.
 38. ILYCHEVA T.N., BALAKHNIN S.M., GASHNIKOVA N.M. ET AL. Antiviral Activity of Humic Substances // Third International Conference of CIS IHSS on Humic Innovative Technologies Tenth International Conference daRostim «Humic Substances and Other Biologically Active Compounds in Agriculture» HIT-daRostim-2014 November 19–23, 2014, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. P. 42.
 39. JIANG J.H. The anti-tumor activity and MDR reversal properties of constituents from *Inonotus obliquus* // Mikologia i fitopatologia. 2007. V. 41, N 5. P. 455–460.
 40. KAHLOS K., KANGAS L., HILTUNEN R. Antitumor activity of some compounds and fractions from an n-hexane extract of *Inonotus obliquus in vitro* // Acta Pharm Fennica. 1987. V. 96. P. 33–40.
 41. KLÖCKING R., HELBIG B., SCHÖTZ. G., WUTZLER P. A comparative study of the antiviral activity of low-molecular phenolic compounds and their polymeric humic acid-like oxidation products // The Role of HS in the Ecosystems and in Environmental Protection / Eds. J. Drozd, S.S. Gonet, N. Senesi, J. Weber / Proc. of the 8th Meeting of the IHSS (Wroclaw, Poland, September 9–14, 1996 ya.). Wroclaw, Poland: PTSH Polish Society of HS, Polish Chapter of the IHSS, 1997. P. 955–960.
 42. KLÖCKING H.-P. Anticoagulatory efficacy of poly(Hydroxy)-carboxylates // The Role of HS in the Ecosystems and in Environmental Protection/ Eds. J. Drozd, S.S. Gonet, N. Senesi, J. Weber / Proc. of the 8th Meeting of the IHSS (Wroclaw, Poland, September 9-14, 1996). Wroclaw, Poland: PTSH Polish Society of HS, Polish Chapter of the IHSS, 1997. P. 951–953.
 43. KLÖCKING R., SPRÖSSIG M. Wirkung von Ammoniumhumat auf einige Virus-Zell-Systeme // Z. Allgem. Mikrobiol. 1975. Bd. 15. S. 25–30.
 44. KOVALEVSKI D.V., PERMINOVA I.V., KUDRYAVTSEV A.V., PETROSYAN V.S. A new approach to description of structure of HS and its application to estimating a quantitative structure – property relationship // The role of humic substance in the ecosystem and in environmental protection/ Trans. 8th Meeting of IHSS. Wroclaw (Poland), 1996. P. 99.
 45. KOZUCH J., PEMPKOWIAK J. Influences of Marine HS of Different Properties on the Accumulation of Cadmium by the Baltic Mussel *Mytilus Trossulus* // The Role of HS in the Ecosystems and in Environmental Protection/ Eds. J. Drozd, S.S. Gonet, N. Senesi, J. Weber / Proc. of the 8th Meeting of the IHSS (Wroclaw, Poland, September 9-14, 1996 ya.). Wroclaw, Poland:

- PTSH Polish SHS, Polish Chapter of the IHSS, 1997. P. 937–943.
46. **LOGINOV W.** Untersuchungen über die Humo-Proteinkomplexe // Studies about Humus / Symp. Humus and Plant (Phaha and Brno 28 September – 6 October, 1961 yr.) / Eds. Acad. S Prát and prof. V. Rypáček. Prague: Publishing House of the Czechoslovak Academy of Science, 1962. P. 135–141.
 47. **LU F.J.** Arsenic as a promoter in the effect of humic substances on plasma prothrombin time in vitro // Thromb. Res. 1990. V. 58. N 6. P. 537–541.
 48. **NARDI S., CONCHERI G., DELL'AGNOLA G.** Biological activity of HS // Editor: A. Piccolo / HS in Terrestrial Ecosystems. Amsterdam: Elsevier, 1996. P. 361–406.
 49. **NARDI S., PIZZEGHELLO D., MUSCOLO A., VIANELLO A.** Physiological effects of HS on higher plants – review // Soil Biol. Biochem. 2002. V. 34. Is. 11. P. 1527–1536.
 50. **PEÑA-MÉNDEZ E. M., HAVEL J., PATOČKA J.** Humic substances — compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine. Review // J. Appl. Biomed. 2005. Vol. 3. N 1. P. 13–24.
 51. **PERMINOVA I.V., GRECHISHCHEVA N.YU., KOVALEVSKII D.V. ET AL.** Quantification and Prediction of the Detoxifying Properties of HS Related to Their Chemical Binding to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons // Environ. Sci. Technol. 2001. V. 35. N 19. P. 3841–3848.
 52. **PICCOLO A., NARDI S., CONCHIERI G.** Structural characteristics of HS as related to nitrate uptake and growth regulation in plant system // Soil Biol. Biochem. 1992. V. 24. P. 373–380.
 53. **ŘEŘÁBEK J.** The relation of humic acids to the inhibition of plant straight growth // Naturwissenschaften. 1963. Bd. 50. S. 309–310.
 54. **RIEDE U.N., ZECK-KAPP G., FREUDENBERG N. ET AL.** Humate induced activation of human granulocytes // Virchows Arch. B. Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. 1991. V. 60. N 1. P. 27–34.
 55. **STALFELT M.G.** Soil substances affecting the viscosity of the protoplasm // Svensk. Botan. Tidskrift 1948. V. 42. P. 17–33.
 56. **THAM J., JANSEN W., RAHMANN H.** Effects of humic material on aquatic invertebrates in streams of a raised bog complex // The Role of HS in the Ecosystems and in Environmental Protection / Eds. J. Drozd, S.S. Gonet, N. Senesi, J. Weber / Proc. of the 8th Meeting of the IHSS (Wroclaw, Poland, September 9–14, 1996). Wroclaw, Poland: PTSH Polish SHS, Polish Chapter of the IHSS, 1997. P. 929–935.
 57. **VASCONCELOS M.T.S.D., SANTOS A.P.L.M.G., MACHADO A.A.S.C.** Evidence of conformational changes in fulvic acids from dialysis // Sci. Total Environ. 1989. V. 8182. P. 489–499.
 58. **VAUGHAN D., MACDONALD I. R.** Effects of humic acid on protein synthesis and ion uptake in beet discs // J. Exp. Botany. 1971. V. 22. P. 400–410.
 59. **VISSER S.A.** Effect of HS on mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation // Sci. Tot. Environment. 1987. V. 62. P. 347–354.

Попов Александр Иванович,

д.с.-х.н., профессор кафедры почвоведения и экологии почв Института наук о Земле Санкт-Петербургского государственного университета

☎ 199178, г. Санкт-Петербург, 16-я линия, д. 29
 тел. +7(921) 409-30-87; e-mail: paihumic@gmail.com

Зеленков Валерий Николаевич,

д.с.-х.н., профессор, г.н.с. Всероссийского научно-исследовательского института овощеводства

☎ 140153, Московская обл., Раменский район, д.Веряя, стр. 500,
 тел. +7(910) 451-37-45, e-mail: zelenkov-raen@mail.ru

Теплякова Тамара Владимировна,

д.б.н., профессор, зав. лабораторией Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»

☎ 630659, Новосибирская обл., р.п.Кольцово, ГНЦ ВБ «Вектор»,
 тел. +7(903) 902-10-95, e-mail: teplyakova@vector.nsc.ru