

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-50-56

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ В ОНКОЛОГИИ

Н. С. Бендерский*, П. С. Опря, Е. В. Ганцгорн, О. М. Куделина, А. В. Сафроненко, Г. К. Носок, М. М. Шабанов, А. Г. Зернова, С. М. Нисанов¹

В последние годы в России и ряде зарубежных стран наблюдается повышение научного интереса к группе природных соединений, называемых гуминовыми веществами. Результаты недавних исследований показали, что гуминовые вещества могут проявлять разнонаправленную противоопухолевую активность, стимулируя иммунную систему, вызывая повреждение и апоптоз опухолевых клеток, оказывая влияние на метастазирование, а также демонстрируя синергичное фармакологическое взаимодействие с рядом других антибластных лекарственных средств. Представленный обзор литературы содержит обобщение имеющейся в доступных источниках информации об известных фармакологических эффектах и возможных механизмах противоопухолевого действия гуминовых веществ, а также оценку перспектив их применения в онкологии.

Ключевые слова: гуминовые вещества; гумусовые кислоты; фульвовые кислоты; гуминовые кислоты; гиматомелановые кислоты; онкология.

ВВЕДЕНИЕ

Система здравоохранения многих стран сталкивается с глобальными “вызовами”, для решения которых необходимо внедрение инновационных медицинских и управленческих технологий. Одним из таких “вызовов” являются онкологические заболевания, которые на протяжении многих лет продолжают оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества, уверенно занимая лидирующие позиции среди причин утраты здоровья и смертности населения во всем мире. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 19 млн новых случаев рака и около 10 млн смертей от него [14]. Ежегодный темп прироста злокачественных новообразований (ЗНО) составляет примерно 2 %, что на 0,3 – 0,5 % превышает рост численности населения в мире [27].

По прогнозам экспертов ожидается, что к 2040 г. онкологическая заболеваемость во всем мире возрастет до 28,3 млн., а смертность по этой причине — до 16 млн. ежегодно регистрируемых случаев, при этом наибольшее увеличение относительной величины распространенности ЗНО будет наблюдаться в странах с переходной экономикой (с 64 до 95 %) по сравнению с развивающимися странами (с 32 до 56 %). Данный прогноз, в первую очередь, обусловлен ростом численности и старением населения, однако он может еще больше усугубиться в связи с неуклонным ростом факторов риска, связанных с глобализацией и развитием экономики [31, 33]. Как следствие, объем мировых расходов на лечение онкологических заболеваний может увеличиться до 371 млрд долларов в год [42]. В со-

вокупности, приведенные данные подтверждают неоспоримую актуальность разработки новых методов лечения ЗНО и, в частности, поиска и разработки новых лекарственных средств (ЛС) с благоприятным профилем “эффективность — безопасность”.

Одним из перспективных направлений в данной области является изучение потенциала гуминовых веществ (ГВ) в качестве противоопухолевых ЛС.

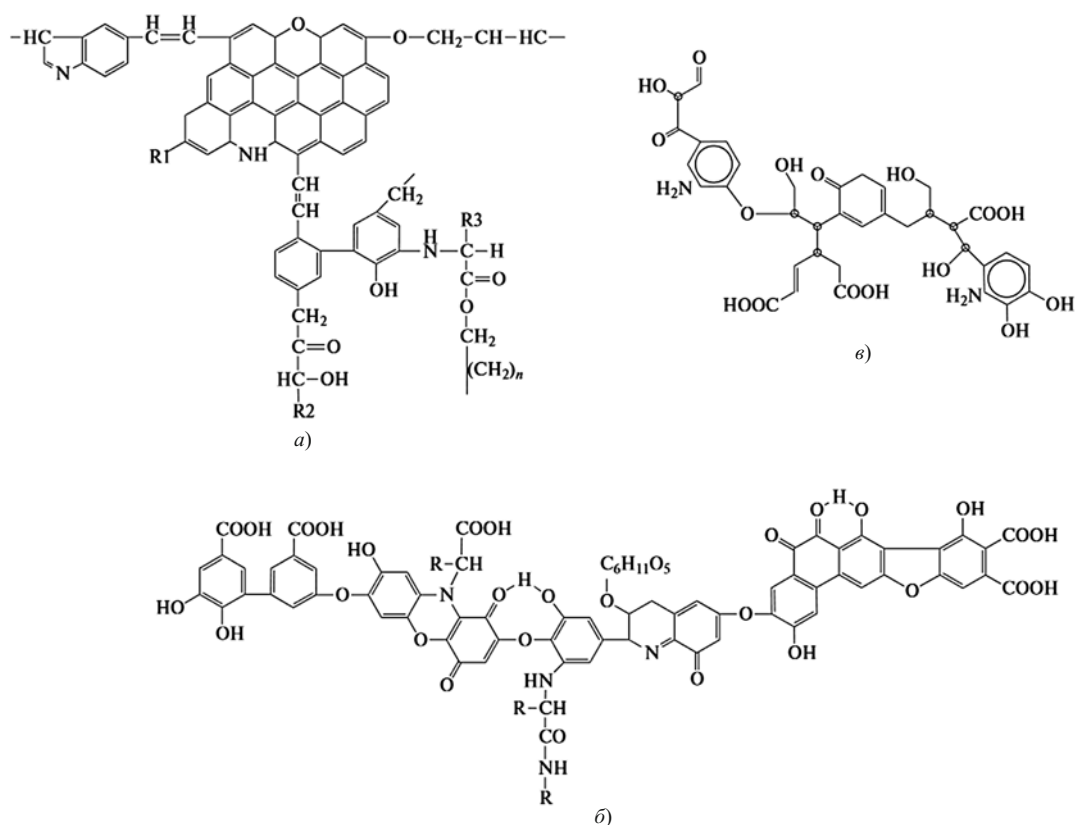
В связи с этим был проведен поиск публикаций за период с 1980 по 2022 гг. с использованием комбинаций ключевых слов и логического оператора SQL: “tumor” AND (“humic substances” OR “humic acid” OR “fulvic acid” OR “hymatomelanic acid”) в базах данных SciVerse Scopus, The Cochrane Database, MEDLINE/PubMed Database, Embase-Elsevier, Web of Science Core Collection, eLibrary. Таким образом, в настоящий обзор было включено порядка 40 наиболее релевантных отечественных и зарубежных научно-исследовательских работ, в которых обсуждаются фундаментальные, прикладные и клинические аспекты применения гуминовых веществ.

Гуминовые вещества: химическая структура, физико-химические свойства, классификация и сведения о токсичности

ГВ относятся к биокосным веществам (от “био” — живой и “косный” — неживой, абиотический, образованный вне жизни), являясь конечным продуктом стохастического моделирования в процессе разложения растительных и животных останков под действием микроорганизмов и абиотических факторов среды. Образование ГВ, или гумификация — это второй по масштабности, после фотосинтеза, процесс превращения органического вещества, в результате которого на земной поверхности оказывается около 40×10^9 т углерода [9]. Процесс гумификации следует принципу естественного отбора, в котором органические веще-

¹ ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

* e-mail: cornance@yandex.ru



Схематическое представление структурных ячеек гуминовых соединений в соответствии с моделями Орлова (а), Stevenson's (б) и Temple-Northeastern-Birmingham's (в) [22].

ства минерализуются до CO_2 и H_2O , а самые термодинамически устойчивые к биоразложению структуры образуют стохастически вероятностную, сложную смесь макромолекул переменного состава и нерегулярного строения — ГВ [11].

С точки зрения фундаментальных физико-химических свойств, ГВ представляют собой класс природных органических высокомолекулярных биогеополимеров, имеющих тот или иной химический состав и строение, с выраженной гетерогенностью структурных элементов и полидисперсностью, где основными химическими элементами являются С, Н, О, N и S [40]. Соотношения основных химических элементов изменяются в зависимости от источника происхождения и среды формирования ГВ. Максимальное соотношение кислородсодержащих функциональных групп и кислорода снижается в ряду: вода → почва → торф → уголь. В этом же ряду в обратной последовательности возрастает содержание ароматического углерода [4].

Согласно современной классификации, основанной на изменении агрегатной устойчивости в различных жидкостях, ГВ подразделяют на гумин (негидролизуемый остаток) — фракция, нерастворимая в кислотах, щелочах и воде ни при каких значениях pH; прогуминовые (меланиновые) вещества и собственно гумусовые (перегнойные) кислоты (ГуК) — наиболее реакционноспособная часть ГВ [9].

ГуК представляют собой особый класс высокомолекулярных органических азотсодержащих оксикислот циклического строения с бензоидным ядром. Особенностью ГуК является единый принцип строения — наличие ароматического углеродного скелета, замещенного алкильными цепочками и многочисленными функциональными группами, и периферической части, содержащей полипептидные фрагменты и полисахариды (рисунок).

Элементный состав, химическая формула и молярная масса ГуК зависят от источника происхождения, среды формирования и способа экстракции из природных ГВ [36]. Основными химическими элементами ГуК являются С, Н, О и N. В состав выделенных ГуК помимо органической части входит и неорганическая часть, состоящая из зольных элементов, преимущественно ионов металлов, оксидов кремния, алюминия, и гигроскопической влаги. Реакционная способность ГуК в окружающей среде во многом определяется поверхностно-активными и электро-поверхностными свойствами, сильное влияние на которые оказывает содержание активных функциональных групп (размер, форма, молекулярная масса), концентрация и состав реагирующих сред (раствор, pH). Благодаря широкому спектру кислородсодержащих функциональных групп — карбоксильных, гидроксильных, карбонильных, алифатических и ароматических фрагментов — ГуК способны вступать в ионные, донорно-акцептор-

ные, окислительно-восстановительные, комплексообразующие (хелатирующие) и гидрофобные взаимодействия [1, 4, 8]. Именно наличие функциональных групп и соотношение фрагментов структуры обуславливают специфичность действия и различия в физиологической активности разных вариантов ГуК.

Так, например, карбонильная группа ГуК является основным компонентом хинонов и действует как электронно-акцепторная группа, ответственная за образование активных форм кислорода (АФК), которая способна вызывать окислительный стресс, индуцировать апоптоз (противоопухолевая активность), обладает фунгицидными/бактерицидными свойствами и способствует заживлению ран. Фенольная группа обеспечивает антисептические и антиоксидантные свойства ГуК [24]. Совместно с карбонильной группой они способны поглощать свободные радикалы, депротонируют в нейтральной и щелочной среде и проявляют противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Кислородосодержащие группы ГуК (карбокисильные, фенольные, гидроксильные группы и т.д.) могут снижать концентрацию ионов металлов посредством адсорбции и хелатирования [7, 24].

Как и все полимеры, ГуК разделяют по полярности, которая определяется наличием в их составе радикалов с разбросанным распределением положительных и отрицательных зарядов (влияющих на растворимость ГуК). Исходя из растворимости и агрегатной устойчивости, ГуК образуют генетический ряд с общими и специфическими свойствами:

- гуминовые кислоты (ГК) — фракция, растворимая в щелочах, но нерастворимая в кислотах (при $\text{pH} < 2$);
- фульвовые кислоты (ФК) — фракция, растворимая в воде, щелочах и кислотах;
- гиматомелановые кислоты (ГмК) — фракция, растворимая в этаноле [3, 4].

Все фракции ГуК существенно отличаются по своему составу, что отражает особенности их происхождения [9].

ФК представляют собой специфические органические вещества кислотной природы и состоят из конденсированного ароматического ядра и боковых цепей, содержащих фенольные и спиртовые гидроксилы, карбокисильные и метокисильные группы, СН-ароматические, СН_2 -, СН_3 -алифатические, а также свободные радикалы и аминогруппы. Элементный состав ФК колеблется в следующих пределах: С — 36 – 45 %, Н — 3 – 6 %, N — 2 – 6 %, О — 40 – 50 %. Более высокий уровень О и низкий уровень С говорит о замещении ароматических групп кислородосодержащими функциональными группами и преобладании в структуре алифатических фрагментов, благодаря чему ФК хорошо растворимы в воде и способны образовывать кислые и весьма концентрированные растворы, а также присутствовать в растворах в виде катионов, анионов и цвиттер-ионов. ФК обладают менее выраженными антиоксидантными свойствами среди ГуК, так как в их структуре преобладают карбокисильные и спиртовые

группы. Способность ГуК проникать через биологическую мембрану и образовывать хелатные анионные комплексы возрастает в ряду: ГК → ГмК → ФК [3, 4].

ГК характеризуются присутствием в молекулярной структуре ароматического углеродного скелета с различными функциональными группами, среди которых преобладают карбокисильные, гидроксильные, метокисильные, алкильные, и периферической части, обогащенной полисахаридными и полипептидными фрагментами [20, 39]. Элементный состав ГК колеблется в относительно узких пределах: С — 52 – 62 %, Н — 3 – 6 %, N — 2 – 6 %, О — 31 – 39 %, что явно указывает на преобладание ароматических структур. ГК обладают как антиоксидантными, так и прооксидантными свойствами [9].

ГмК, по сравнению с ГК и ФК, можно отнести к наиболее ненасыщенной фракции, содержащей значительное количество непредельных фрагментов алифатического и ароматического характера, которые отличаются от других фракций присутствием карбонильных атомов углерода хиноидной, сложноэфирной, енольной и кетонной природы. Высокая антиоксидантная активность ГмК обусловлена сопряжением хиноидно-енольного типа с включением сложноэфирных фрагментов. ГмК имеют следующий элементный состав: С — 58 – 64 %, Н — 5 – 8 %, N — 2 – 2,5 %, О — 25 – 35 %, для них характерно высокое содержание углерода (более 60 %) и водорода. В строении их молекул заметную роль играют алифатические компоненты. Антиоксидантная активность, способность угнетать свободнорадикальное окисление повышается в ряду: ФК → ГК → ГмК [3, 4].

В соответствии с данными литературы, ГВ нетоксичны и не оказывают тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного или канцерогенного воздействия. Экспериментально было показано, что пероральное введение ГуК в дозе до 2000 мг/кг безопасно, что соответствует 4 классу опасности [15, 17, 25].

Противоопухолевая активность гуминовых веществ

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ГВ способны инициировать апоптоз и ингибировать пролиферацию опухолевых клеток. Так, M. Salehi, et al. оценивали проапоптотическую активность ГК в различных концентрациях (5, 10, 20, 50 и 100 мкг/мл) и ФК (5, 10, 20, 50 и 100 мкг/мл). В качестве модельной системы *in vitro* была использована клеточная линия меланомы человека А375. Согласно результатам МТТ-теста, как ГК, так и ФК оказывали цитотоксический эффект в отношении линии клеток меланомы человека А375 с ЛК_{50} , равной 50 мкг/мл, снижая количество жизнеспособных клеток при увеличении концентрации. Анализ клеточного цикла с помощью проточной цитометрии показал, что обработка ГуК останавливала клеточный цикл в фазе G0/G1, формируя так называемый “суб-G1 пик”. Также, с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального

времени, авторами было обнаружено существенное увеличение экспрессии проапоптотического белка Вах и снижение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, что свидетельствует об активации внутреннего пути апоптоза клеток меланомы человека A375 [28].

Помимо этого, отмечается, что ГВ способны усиливать продукцию АФК и оксида азота (NO) — одного из важнейших регуляторов ключевых сигнальных путей клетки. Данная информация подтверждается работой K. Pant, et al., которые оценивали влияние ГВ на клетки гепатоцеллюлярной карциномы Huh-7. В ходе исследования клетки Huh-7 инкубировали с ГВ в различных концентрациях (100, 200, 500 мкг/мл) в течение 24 ч, после чего производили оценку уровней АФК и NO с помощью флуоресцентного зонда 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеина диацетата и колориметрического анализа с использованием реактива Гриса. В результате было выявлено, что продукция АФК в обработанных клетках увеличилась на 30, 38 и 49,8 %, а продукция NO — на 51,26, 60,27 и 61,2 %, соответственно [26].

По мнению I. A. Schepetkina et al., усиление продукции NO обусловлено способностью ГВ активировать ядерный фактор каппа В (NF- κ B) — внутриклеточный сигнальный путь, контролирующий большую группу генов, отвечающих за процессы воспаления, пролиферации и апоптоза, — инфламмосомы [29]. Вследствие этого, NF- κ B перемещается в ядро и индуцирует транскрипцию индуцируемой NO-синтазы, приводя к усилению продукции NO. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что NO также может инициировать апоптоз путем активации связанных с апоптозом рецепторов, таких как Fas (известный также как CD95 или APO-1), DR5 и TNFR1 (известный также как p55 или CD120a) [12, 13, 16, 21].

Также отмечается, что ГВ способны нарушать внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в опухолевых клетках за счет повышения проницаемости клеточной мембраны для внеклеточных ионов Ca^{2+} и, таким образом, вызывать активацию различных Ca^{2+} -зависимых ферментов, включая эндонуклеазы, протеазы, протеинкиназы и др. Отмечается, что комбинация таких проапоптотических эффектов, как перегрузка кальцием и окислительный стресс, могут приводить к повреждению митохондриальной мембраны и к апоптозу опухолевой клетки [19].

Важно подчеркнуть, что действие ГВ на опухолевые клетки возможно не только через инициацию процесса апоптоза. Известно, что ГВ способны оказывать влияние на экспрессию ряда генов, влияющих на рост, развитие и метастазирование опухоли. Показано, что ГВ способны ингибировать экспрессию микроРНК-21 — онкомир (т.е. микроРНК с онкогенными свойствами), способствующей пролиферации опухолевых клеток путем подавления гена-супрессора опухоли (PTEN). В ходе исследования клетки гепатоцеллюлярной карциномы Huh-7 инкубировали с ГВ в различных концентрациях (0, 50 и 100 мкг/мл) в течение 24 ч, по-

сле чего проводили оценку уровня экспрессии микроРНК-21 и 22. Было обнаружено, что ГВ в концентрации 100 мкг/мл обеспечивали снижение экспрессии микроРНК-21 на 85 %. При этом, в отношении микроРНК-22, которая, на сегодняшний день, рассматривается как агент, подавляющий опухоль, наблюдался противоположный эффект: увеличение экспрессии в 1,6 раза [26]. Дальнейшее изучение и использование обозначенного эффекта ГВ в отношении экспрессии ряда регуляторных молекул, усиливающих индуцированный апоптоз, может стать дополнительным направлением в практической онкологии.

Одним из наиболее важных звеньев процесса метастазирования опухолевых клеток является процесс адгезии. Исследования показывают, что некоторые вещества способны оказывать влияние на данный процесс. Одним из таких веществ является резистин — пептидный гормон, который в настоящее время изучается не только как потенциальный онкомаркер, но и как вещество, способное положительно влиять на адгезивные способности опухолевых клеток. В частности, резистин значительно повышает адгезию клеток колоректального рака к эндотелиальным клеткам, активируя NF- κ B и вызывая тем самым экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [44].

Было обнаружено, что ФК подавляют адгезию клеток, индуцированную резистином. В ходе исследования клетки колоректального рака HCT-116 инкубировали с ФК в различных концентрациях (1, 5 и 10 мкг/мл) в течение 1 ч, а затем стимулировали резистином (10, 25 и 50 нг/мл) в течение 4 ч, после чего исследовали адгезию к клеткам эндотелия пупочной вены HUVEC. Было выявлено, что ФК значительно снижает адгезию клеток колоректального рака HCT-116 к эндотелию, оказывая ингибирующее действие на резистин-активированный NF- κ B и снижая экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 [20]. Таким образом, была выявлена антиметастатическая активность ГВ, что открывает новые перспективы их изучения для последующего применения в онкологии.

Антиоксидантные и антимуtagenные свойства гуминовых веществ

Активное изучение потенциала ГВ в онкологии не ограничивается рассмотрением исключительно прямого действия на опухоль.

Известно, что противоопухолевые ЛС (хлорэтиламины, производные нитрозомочевины и др.) значительно усугубляют дефицит антиоксидантных ферментов, который развивается на фоне опухолевого процесса, и способствуют образованию АФК и усилению перекисного окисления липидов мембран, что в последующем приводит к структурным и метаболическим нарушениям не только в клетках опухоли, но и в интактных клетках, а также к возникновению местных и системных побочных эффектов [2, 6, 34].

Аналогично классическим цитостатикам (циклофосфан, метотриксат, дактиномицин), ГВ способствуют активации продукции АФК и NO, что обуславлива-

ет их противоопухолевый эффект. В то же время ФК обладают и антиоксидантным действием, данный факт объясняется неодинаковыми химическими параметрами их строения, зависящими от их происхождения и способа выделения. Так, в исследовании S. H. You, et al. в клеточную культуру макрофагов RAW 264.7, стимулированных липополисахаридом (1 мкг), добавляли раствор ФК в различных концентрациях (0,1, 0,25, 0,5, 1 и 5 %), а затем инкубировали течение 48 ч. Было выявлено, что ФК снижает продукцию клетками АФК и NO в инкубационной среде во всех концентрациях, но наиболее выраженный эффект (уменьшение на 51,3 %) наблюдался при концентрации ФК 5 %. При оценке антирадикальной активности по методу DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил) было отмечено, что ФК способны “улавливать” свободные радикалы на уровне, сопоставимом с аскорбиновой кислотой [47].

Дальнейшее изучение ГВ в качестве антиоксидантов и последующая разработка на их основе ЛС может помочь нивелировать побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии.

Отдельный научно-практический интерес представляют отдаленные эффекты лучевой терапии (ЛТ). Исследования показывают, что у половины онкологических больных, получавших ЛТ, увеличивается риск возникновения радиационно-индуцированного вторичного ЗНО в 1,2 – 3 раза у взрослых и в 6 – 10 раз у детей [32, 35, 46]. Несмотря на то, что данное явление является достаточно редкой причиной заболеваемости и смертности среди выживших после онкологического заболевания, обозначенный риск является пожизненным и кумулятивным [43]. Поиск способов повышения эффективности ЛТ с минимальным отрицательным воздействием на нормальные клетки до сих пор остается актуальным. Одним из возможных вариантов решения данной проблемы могут стать ГВ, используемые в качестве паллиативной терапии.

Так, в исследовании на культуре лимфоцитов, полученных от больных раком щитовидной железы, было выявлено, что гуamat натрия в концентрации 10 мкг/мл способен уменьшать случаи хромосомной аберрации клеток на 51,88 %, под воздействием излучения в 1 Гр от источника Cs-137. Подобный эффект гуамата натрия сопоставим с большинством существующих антиму-тагенных веществ средней эффективности. Подобное действие ГВ оказывают за счёт своих адаптогенных свойств, включающих активацию процессов репарации ДНК [30]. Таким образом, выявлен потенциал применения ГВ не только во время ЛТ, но и в условиях техногенных радиационных катастроф, для снижения риска возникновения онкологических заболеваний.

Противоопухолевый эффект комплексов гуминовых веществ с другими лекарственными средствами

Исследования показывают, что ГВ способны проявлять свою эффективность не только в режиме монотерапии, но и демонстрировать синергичное фармакологическое взаимодействие с противоопухолевыми ЛС.

Н. С. Ting, et al. оценивали проапоптотическую активность ГК (300 – 1000 мкг/мл), триоксида мышьяка (ТМ) (1,0 – 100 мкмоль) и их комбинации в различных концентрациях (ТМ 1,5625 или 6,25 мкмоль + ГК 300 или 500 мкг/мл). В качестве модельной системы *in vitro* были использованы клеточные линии карциномы шейки матки HeLa и SiHa. С помощью флуоресцентного зонда 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеина диацетата было выявлено, что как ГК, так и триоксид мышьяка или их комбинация достоверно индуцировали выработку АФК, при этом повреждая ДНК опухолевых клеток, что, в свою очередь, приводило к значительным структурным и функциональным нарушениям клетки. Помимо этого, ГК в концентрации 500 мкг/мл значительно повышала антипролиферативную активность триоксида мышьяка (с 57,62 до 83,67 %), при этом ГК в более высоких концентрациях (> 500 мкг/мл) снижала концентрацию триоксида мышьяка до допорогового уровня при сохранении максимального эффекта [37].

Данная информация также подтверждается работой V. Vetvicka, et al., в которой оценивали иммуномодулирующий эффект комбинации, состоящей из ГК и β -1,3-глюкана. В ходе исследования мышам линии BALB/c внутрибрюшинно вводили исследуемую комбинацию в дозе 100 мкг (в соотношении 1:1), разведенную фосфатно-солевым буфером. Через 24 ч мышей умерщвляли и собирали сыворотку. Далее с помощью белковых микрочипов производили анализ цитокинового массива, средний уровень ИЛ-2 в исследуемой группе составлял $534,6 \pm 21,2$ пг/мл, а ИЛ-5, ИЛ-5 и ФНО-альфа — $268,8 \pm 11,5$, $109,2 \pm 3,3$ и $434,4 \pm 21,7$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Данная комбинация также подтвердила свою эффективность *in vivo* у мышей линии BALB/c на модели карциномы молочной железы Ptas64. Было выявлено, что введение (в режиме: один раз в сутки, в течение 14 дней, внутрибрюшинно) комбинации ГК и β -1,3-глюкана в дозе 100 мкг (в соотношении 1:1), разведенной фосфатно-солевым буфером, статистически достоверно ингибировало рост опухоли ($61,3 \pm 2,1$ мг против $699,7 \pm 38,5$ мг в контрольной группе, получавшей фосфатно-солевой буфер, $p < 0,05$) [41].

Проблемы применения гуминовых веществ в онкологии

Несмотря на широкий спектр эффектов ГВ и ряд их уникальных особенностей, стоит отметить, что не все исследования подтвердили противоопухолевую активность ГВ.

Так, M. L. Tsai, et al. оценивали влияние ГК (5 – 100 мкг/мл), триоксида мышьяка (0,1 – 1,0 мкмоль) и их комбинации в допороговых концентрациях на клеточные линии карциномы шейки матки HeLa и SiHa. В результате проведенных скретч-тестов и МТТ-анализа было выявлено, что ГК в низких концентрациях индуцируют пролиферацию и повышают миграционную активность опухолевых

клеток. Также по данным вестерн-блот-анализа отмечалось, что допороговые концентрации как ГК, так и триоксида мышьяка в монотерапии значительно увеличивают экспрессию ангиогенных факторов роста опухоли (васкулоэндотелиального фактора роста, матриксной металлопротеиназы-2 и -9), способствующих усилению пролиферативной, миграционной и инвазивной активности опухолевых клеток [38].

Данная информация была подтверждена результатами W. J. Lee, et al., в которой оценивали влияние ГК в допороговых концентрациях (50 и 100 мкг/мл) на клетки аденокарциномы лёгкого A549. В результате проведенных скретч-тестов и анализов клеточной инвазии было установлено, что применение ГК в допороговой концентрации значительно повышает миграционную активность и инвазивную способность клеток. По данным вестерн-блот-анализа, ГК способствовала увеличению экспрессии киназы фокальной адгезии (ФАК) и интегрин альфа-2, опосредующих подвижность и адгезию клеток. В результате анализа сдвига электрофоретической подвижности было обнаружено, что ГК повышает транскрипционную активность AP-1 и NF- κ B путем активации нескольких сигнальных путей, включая ERK, JNK и PI3K/Akt, тем самым способствуя росту опухолевых клеток [23].

Однако экспериментально было доказано, что такие различия в противоопухолевой активности ГВ объясняются неодинаковостью их происхождения и способа выделения [45].

Перспективы применения гуминовых веществ в медицине

К настоящему времени накоплен достаточный объем сведений, позволяющих констатировать перспективность дальнейшего изучения фармакологических свойств ГВ. Однако, несмотря на эффективность применения Гук в экспериментальной медицине, их использование в клинической практике на данный момент затруднено. На современном этапе актуальной проблемой является разработка критериев стандартизации, как сырьевого источника ГВ, так и выделенных из них отдельных Гук (гуминовых, фульвовых и гиматомелановых кислот) в ряду: сырье \rightarrow субстанция \rightarrow лекарственный препарат. Гетерогенность структурных элементов, нестехиометричность состава, нерегулярность строения и полидисперсность Гук значительно затрудняют принцип унификации — количественного и качественного определения действующих веществ и их стандартизацию, необходимую при регистрации ЛС [5, 10].

Внедрение ЛС на основе Гук предполагает дальнейшее изучение их химико-фармакологических свойств с последующим созданием нормативной документации, регламентирующей качество сырья для производства ЛС.

На данный момент в Государственном реестре ЛС не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата на основе ГВ. Между тем, современные технологии позволяют создавать синтетические аналоги гуми-

новых производных с заданными свойствами. В связи с этим определенный интерес представляют исследования, направленные на разработку экспериментальных методов для получения синтетических веществ, близких по структуре, физическим, химическим и фармакологическим свойствам к природным Гук, но характеризующихся стандартизованными и контролируемыми параметрами. Синтетические Гук имеют преимущество перед природными аналогами из-за их воспроизводимых свойств в результате соблюдения строгих условий синтеза. Это значительно расширяет сферу их применения, в частности, в медицине, где одним из обязательных условий является стандартизация свойств действующего вещества.

Тем не менее, изучение химико-фармакологических свойств природных Гук является одним из перспективных направлений современной экспериментальной медицины, а их стандартизация позволит расширить класс эффективных, экологически чистых биогенных ЛС сочетанного действия с практически неограниченной ресурсной базой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о многообразии эффектов ГВ. С одной стороны, они способны оказывать противоопухолевый эффект, активировать иммунную систему, вызывать апоптоз опухолевых клеток, оказывать влияние на процессы метастазирования и проявлять синергизм с другими противоопухолевыми ЛС, а с другой — проявлять антиоксидантный и антимуtagenный эффекты. Широкий спектр эффектов ГВ, выявленных в ряде доклинических исследований, может позволить дополнить уже существующие методы лечения онкологических заболеваний. Внедрение ГВ в уже известные схемы лекарственного воздействия потенциально может обеспечить повышение эффективности лечения и нивелировать отдельные негативные эффекты противоопухолевой терапии.

Таким образом, оценка результатов приведенных исследований демонстрирует актуальность дальнейшего всестороннего изучения ГВ в аспекте стандартизации, выделения индивидуальных активных компонентов ГВ, выяснения их механизма действия, синтеза наиболее перспективных молекул, а также оценки их фармакокинетики для разработки ЛС на их основе и возможного внедрения в клиническую практику для лечения онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. П. Аввакумова, М. Н. Глубокова, А. В. Жданова и др., *Изв. Самар. науч. центра РАН*, **18**(2), 267 – 271 (2016).
2. В. М. Городецкий, *Гематология и трансфузиология*, **41**(1), 11 – 15 (1998).
3. *Гуминовые вещества: свойства, строение, образование*, Е. И. Ермакова (ред.), Изд-во Санкт-Петерб. ун-та, Санкт-Петербург (2004).
4. А. В. Жданова, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Самара (2011).

5. М. В. Зыкова, Р. Р. Ахмеджанов, М. В. Белоусов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(12), 53 – 56 (2013); doi: 10.30906 / 0023-1134-2013-47-12-53-56
6. Ю. М. Краснопольский, А. С. Дудниченко, В. И. Швеиц, *Фармацевтическая биотехнология: бионанотехнология в фармации и медицине*, НТУ “ХМИ”, Харьков (2011).
7. С. П. Ли, В. А. Прохоренко, З. М. Пулатов, Б. М. Худайбергенова, *Теор. и прикл. экология*, № 1, 82 – 87 (2016).
8. Д. С. Орлов, *Соросовский образов. журн.*, № 2, 56 – 63 (1997).
9. И. В. Перминова, *Химия и жизнь*, № 1, 50 – 55 (2001).
10. А. С. Сухих, П. В. Кузнецов, *Медицина в Къзбассе*, № 1, 10 – 14 (2009).
11. Е. Б. Толеуханулы, Н. А. Маслов, Н. У. Нурғалиев, А. А. Сыздыкова, *Наука, техника и образование*, **2**(55), 20 – 25 (2019).
12. А. Ashkenazi, V. M. Dixit, *Science*, **281**(5381), 1305 – 1308 (1998).
13. В. Brune, *Cell Death Differ.*, **10**(8), 864 – 869 (2002).
14. *Cancer fact sheets: All cancers*, IARC Press, Lyon (2020).
15. J. J. Gandy, J. P. Meeding, J. R. Snyman, C. E. J. Van Rensburg, *Clin. Pharmacol.: Adv. Appl.*, **4**, 7 – 11 (2012); doi: 10.2147 / CPAA. S25784
16. H. J. Garban, B. Bonavida, *Gynecol. Oncol.*, **73**(2), 257 – 264 (1999).
17. K. Gnananath, M. K. Anwer, M. H. Mahnashi, et al., *Environ. Res.*, **187**, 109642 (2020); doi: 10.1016 / j.envres.2020.109642
18. A. Holland, L. J. Duivenvoorden, S. H. W. Kinnear, *Ecotoxicology*, **23**(5), 939 – 945 (2014); doi: 10.1007 / s10646-014-1237-3
19. Y. C. Hseu, H. Y. Chen, Y. C. Huang, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **182**(1), 34 – 43 (2002); doi: 10.1006 / taap. 2002.9429
20. W. S. Huang, S. F. Chang, C. N. Chen, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **16**(12), 29370 – 29382 (2015); doi: 10.3390 / ijms161226174
21. F. H. Khan, D. D. Bhattacharyya, E. Dervan, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(24), 9393 (2020); doi: 10.3390 / ijms21249393
22. S. L. Khil'ko, R. A. Makarova, M. I. Rogatko, R. G. Semenova, *Colloid J.*, **81**(6), 779 – 789 (2019); doi: 10.1134 / S1061933X2001007X
23. W. J. Lee, Y. R. Chen, F. J. Lu, et al., *Chem. Biol. Interact.*, **181**(3), 463 – 471 (2009); doi: 10.1016 / j.cbi.2009.08.009
24. B. A. G. Melo de, F. L. Motta, M. H. A. Santana, *Mater. Sci. Eng.*, **62**, 967 – 974 (2016); doi: 10.1016 / j.msec.2015.12.001
25. T. S. Murbach, J. R. Endres, A. E. Clewell, et al., *Toxicol. Rep.*, **7**, 1242 – 1254 (2020); doi: 10.1016 / j.toxrep. 2020.08.030
26. K. Pant, A. Ashraf, P. Damania, et al., *BMC Complement Altern. Med.*, **16**(1), 1 – 10 (2016); doi: 10.1186 / s12906-016-1131-z
27. D. M. Parkin, J. Ferlay, L. Teppo, et al., *Cancer incidence in five continents*, 11th ed., Lyon (2020).
28. M. Salehi, A. Farasat, N. Gheibi, et al., *Iran J. Basic Med. Sci.*, **25**(4), 489 (2022); doi: 10.22038 / IJBMS. 2022.60651.13444
29. I. A. Schepetkin, S. Y. Ah, C. S. Jeong, et al., *J. Agric. Food Chem.*, **51**(18), 5245 – 5254 (2003); doi: 10.1021 / jf021101e
30. V. M. Shkarupa, S. V. Klymenko, *Exp. Oncol.*, **38**(2), 108 – 111 (2016).
31. B. W. Stewart, P. Kleihues, *World Cancer Report*, IARC Press, Lyon (2003).
32. R. Supramaniam, *J. Epidemiol. Community Health*, **62**, 375 – 376 (2008).
33. H. Sung, F. Bray, J. Ferlay, et al., *CA Cancer J. Clin.*, **71**(3), 209 – 249 (2021); doi: 10.3322 / caac.21660
34. O. Tacar, C. R. Dass, P. Sriamornsak, *J. Pharm. Pharmacol.*, **65**(2), 157-170 (2013); doi: 10.1111 / j.2042-7158.2012. 01567.x
35. C. Taylor, S. J. Anderson, M. C. Aznar, et al., *J. Clin. Oncol.*, **35**(15), 1641 (2017); doi: 10.1200 / JCO.2016.72.0722
36. V. D. Tikhova, M. I. Dergacheva, V. P. Fadeeva, M. M. Shakirov, *Russ. J. Appl. Chem.*, **81**(11), 1957 – 1962 (2008).
37. H. C. Ting, W. K. Chen, W. H. Chang, et al., *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **29**(2), 117 – 125 (2010); doi: 10.1016 / j.etap. 2009.11.009
38. M. L. Tsai, F. J. Lu, H. R. Chang, et al., *Environ. Toxicol.*, **31**(9), 1121 – 1132 (2016); doi: 10.1002 / tox.22121
39. C. E. J. Van Rensburg, P. J. Naude, *Inflammation*, **32**(4), 270 – 276 (2009); doi: 10.1007 / s10753-009-9130-6
40. J. Vašková, I. Kron, M. Pilátová, et al., *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, **47**, 376 – 382 (2011); doi: 10.1007 / s11626-011-9405-8
41. V. Vetvicka, R. Baigorri, J. M. Garcia-Mina, et al., *J. Med. Food*, **13**(4), 863 – 869 (2010); doi: 10.1089 / jmf.2009.0178
42. *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*, World Health Organization, Geneva (2020).
43. M. Xiang, D. T. Chang, E. L. Pollom, *Cancer*, **126**(15), 3560 – 3568 (2020); doi: 10.1002 / cncr.32938
44. C. C. Yang, S. F. Chang, J. K. Chao, et al., *BMC Cancer*, **14**(1), 1 – 9 (2014); doi: 10.1186 / 1471-2407-14-112
45. J. Yang, Master's thesis, Kunming (2014).
46. T. I. Yock, P. A. Caruso, *Health Physics*, **103**(5), 577 – 585 (2012); doi: 10.1097 / HP.0b013e3182609ba4
47. S. H. You, J. S. Moon, M. Y. Yoon, *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, **12**(3), 285 – 289 (2021).

Поступила 14.06.22

PROSPECTS FOR THE USE OF HUMIC SUBSTANCES IN ONCOLOGY

N. S. Benderskii*, P. S. Oprya, E. V. Gantsgorn, O. M. Kudelina, A. V. Safronko,
G. K. Nosok, M. M. Shabanov, A. G. Zernova, and S. M. Nisanov¹

¹ Rostov State Medical University, Nakhichevanskii per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

* e-mail: cornance@yandex.ru

In recent years, there has been increasing scientific interest in a group of natural compounds called humic substances in Russia and a number of foreign countries. The results of recent studies showed that humic substances can exhibit multidirectional antitumor activity, stimulating the immune system, causing damage and apoptosis of tumor cells, influencing metastasis, as well as demonstrating synergistic pharmacological interaction with a number of other antitumor drugs. The present literature review generalizes information reported in available sources about the known pharmacological effects and possible mechanisms of antitumor action of humic substances and assesses the prospects for their use in oncology.

Keywords: humic substances; humus acids; fulvic acids; humic acids; hyalomelanin acids, oncology.