

HUMİK MADDELERİN İLAÇ OLARAK KULLANIMI VE İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Mümin DİZMAN^a, Ahmet TUTAR^a, M.Rüştü KARAMAN^b,
Metin TURAN^c, Ayhan HORUZ^d

^aKimya Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Sakarya Üniversitesi

^aKimya Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Sakarya Üniversitesi

^bToprak Bölümü, Ziraat Fakültesi, Gazi Osman Paşa Üniversitesi

^cToprak Bölümü, Ziraat Fakültesi, Atatürk Üniversitesi

^dToprak Bölümü, Ziraat Fakültesi, 19 Mayıs Üniversitesi

mumindizman@gmail.com

ÖZET

Humik maddeler insan sağlığı için potansiyel ilaçlardır. Linyit, turba, mumie, shilajit, gyttja, canlı bitkiler, yosun gibi birçok humik madde kaynağı ilaç sektörü için hazır beklemektedir. Biyoyararlılık bir kaynaktan diğerine değişmektedir. Stabile hale getirilmiş humik maddelerin diyabet, kanser, kalp-damar gibi müzmin hastalıkların tedavisinde kullanımının önemi giderek anlaşılmaktadır. Diğer birçok hastalığın arasında, özellikle HIV-1, HIV-2, HSV-1, HSV-2, HPV gibi viral hastalıkları ve kuş gribi, Kırim-Kongo Kanamalı Ateşi gibi insanoğlunun hayatını tehdit eden enfeksiyonlu virüsleri bertaraf etmede humik maddeler umut vermektedir. Bunların bazıları, geniş spektrumlu anti-viral, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel ve anti-tümör aktiviteye sahiptir.

Anahtar kelimeler: humik madde, ilaç, insan sağlığı

THE USAGE OF HUMIC SUBSTANCES AS DRUGS AND THEIR EFFECTS ON HUMAN HEALTH

ABSTRACT

Humic substances are potential drugs for human health. An evidence for their role in the prevention of chronic diseases such as diabetes, cancer and cardiovascular ones is emerging. There are lots of humic substances' sources such as lignite, peat, mumie, shilajit, gyttja, living plants, moss etc... Bioavailability differs greatly from one source to another. Among several other diseases, viral infections, particularly infections associated with HIV-1 and 2, HSV-1 and 2, HPV and newly emerging infectious viruses like avian influenza, Crimean-Congo Haemorrhagic Fever have challenged mankind survival. A variety of humic substances have shown promise to treat a number of viral infections, and some of

Key words: *humic substances, drug, human health*

1. Humik maddelerin insan sağlığına etkileri

19 ncu yüzyılda ilaç sanayi başlayana kadar insanlar tedavilerini doğadaki bitki, mineral, cevher, su, çamur gibi maddelerle sağlamakta idi. İlaç sanayinin hızla dünya çapında yayılması ile geleneksel doğal ilaçların yerini sentetik ilaçlar almaya başladı. Fakat basit bir mide ağrısının tedavisi için bile çeşit çeşit beşeri ilacın reçeteye yazılması ile birlikte insan vücudunun metabolizması ve kimyası bu yükü taşıyamaz duruma gelmiştir. Basit bir hastalık, bir taraftan sentez kimyasının dâhiyane reaksiyonları ile oluşturduğu kimyasalların etkisiyle şifa bulurken, diğer taraftan aynı kimyasalın kanser yapma riskine çaresiz kalmaktadır.

İlaç endüstrisinde humik maddelerin kullanımı fikri birçok nedene dayanmaktadır. En eski sebep, Avrupa'da uzun zamandır tedavi amaçlı kullanılan turbadan gelmektedir. Turba banyoları eski zamanlarda kadın hastalıklarının ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmakta idi. Halen günümüzde çamur banyoları birçok Avrupalı sağlık kliniklerinde ve SPA'lerde tercih edilmektedir. Günümüz modern kozmetik endüstrisi yıpranmış cildin tedavisinde veya bakımında pahalı fiyatlarla turbayı yüz maskelerinde pazarlamaktadır. Bunların iyileştirme özellikleri turbanın en önemli bileşeni olan humik madde tarafından gerçekleşmektedir.

Turba kaynaklı humik maddeler, lignine benzer maddelerin fenolik karbonlarını, karboksilik karbonlarını ve metoksil karbonlarını önemli miktarda barındırmaktadır. Humik ve fulvik asitin bitkisel olarak başlangıç maddesi ligninin ve vanillinin bozunma ürünleri vanillin asit, resorkinol, ferulik asit, protokateşik asit ve benzoik asit gibi değişik fenolik asitlerdir (Debreceni, 1994). Humik maddeler bu bileşiklerin heterojen karışımını içermektedir. Bir tek yapısal formül humik maddeleri tanımlamaya yeterli gelmeyecektir. Fakat humik maddeler amino asitli, amino şekerli, peptidli ve aromatik gruplarla bağ kurmuş alifatik bileşikli kompleks aromatik makromoleküller olarak düşünülmektedir (Tan, K. H., 2003).

Humik maddelerin adsorplama, absorplama, iyon değişim kapasitesi, redoks özelliği, dağılma veya emülgatör özelliği ve diğer benzer vasıfları sayesinde tıp ilmi ve ilaç sektörünün dikkatini çekmiştir.

Humik maddelerin en çok bilinen aktiviteleri anti-viral (Riede, 1993), anti-mikrobiyal (Ansorg, 1978), anti-bakteriyel (Cronje, 1991), anti-oksidan (Avvakumova, 2011), anti-inflammatuar (Rensburg, 2004; Lown, 2006), anti-klastojenik (Ferrara, 2006), anti-tümör (Kodama, 2007), anti-kariyojenik ve anti-periodontitic (Habilov LL, 1971), anti-alerjik (Ismatova, 2007; Maslinski, 1993),

anti-toksin (Laub, 1999), anti-ülserojenik (Ghosal, 1988; Goel, 1990), anti-artritlik ve anti-romatizmal (Iubitskaia, 1999) anti-anjiyogenez (Krzeminski, 2005; Strelis, 1989), anti-piretik (Golz–Berner, 2006), anti-radikal (Yudina, 2011), anti-mutajenik (Sato, 1986, 1987a, 1987b), analjezik (Salz, 1974) – kanda heparin benzeri etki (Laub, 1999), östrojen benzeri etki (Jansen, 1996), bağışıklık sistemi düzenleyici (Ghosal, 1990; Inglot, 1993), tiroidal (Huang, 1994), kan şekeri düzenleyici (Meena, 2010), böbrek taşı bertarafı (Schepetkin, 2002) gibi etkilerdir. Bu etkileri yapısındaki polifenol (Manach, 2005), kuinon (Koyama, 2006) ve polikarboksilik gruplar (Thiel, 1981) ile sağladığı bilinmektedir.

Tromboflebit (kanda pıhtı ve iltihap oluşması) tedavisinde Klocking (1994) humik maddelerin anti-koagulant özelliği ile başarı sağlamıştır. Bir başka çalışmasında Klocking (1997) seyreltik humik maddeyi (0.5–6.2 mg/L) trombinin (kanı pıhtılaştırıcı proteinin) oldukça güçlü bir baskılayıcısı olarak kullanmıştır. Humik maddelerin anti-viral özellikleri ile alakalı çalışan Thiel ve ark. (1977) HSV1 ve HSV2 virüslerini amonyum humatla (0.5 mg/L) bertaraf etmişlerdir.

Bir humik madde kaynağı olan “*mumie*” geleneksel olarak Asya herbal tıbbında hem içten hem de dıştan yaralara, kemik kırıklarına, çıkıklara, deri hastalıklarına, periferik sinir sistemi hastalıklarına (neuralgia, radikulitis) yatıştırıcı ve anti-inflammatuar ajanı olarak kullanılmıştır. İbn-i Sina, el-Kanun fi’-Tıbb (Tıbbın Kanunu) adlı eserinde *mumienin* tümörleri ve sivilceleri bertaraf etme kabiliyetine sahip olduğunu yazmıştır. Yunan hekimler *mumieyi* artritiste, iltihaplı hastalıklarda ve zehirlenmelerde ‘antidot’ olarak kullanmıştır. “Dağın mumu” ismi verilen *mumienin* oral alımı ve topikal uygulaması kırık-çıkık ağrıları, yaralar ve yüz sinir paralizinin (felcinin) mükemmel çaresi olarak bilinmektedir. *Mumienin* migrende, baş dönmesinde, kulak hastalıklarında, difteride, ateşli hastalıklarda, mide-bağırsak-üriner sistem hastalıklarında, yılan ve akrep ısırıkları vakıalarında kullanıldığını Rasulov (1964) bildirmiştir. Anisimov (1982) *mumienin* genitoüriner hastalıklar, diyabet, sarılık, obezite, büyümüş dalak, sindirim sistemi bozuklukları, sara, sinir sistemi hastalıkları, fil hastalığı, tüberküloz, kronik bronşit, astım, kansızlık, âdet bozuklukları, egzama, cüzam, iştahsızlık, kemik kırılmaları ve osteoporoz vakıalarında reçeteye yazıldığını ifade etmiştir. *Mumie* afrodisyak, antiseptik, diüretik ve taş eritici olarak da kullanılmaktadır. *Mumie* bu hastalıkların tedavisinde tek başına kullanıldığı gibi, herbal ot ekstraktları ile birlikte de kullanılabilir.

Bir humik madde olan *mumie* ekstraktını işleyen farklı firmalar bu preparatın uygulanmasına yönelik değişik tavsiyelerde bulunmaktadırlar. Best Nutrition Product’s (ABD) yoğun iş stresi altındaki yetişkinler için tavsiyesi 0.2 gr *mumie* ekstraktıdır (25–30 gün boyunca günde 2–3 kez). Rus doktorların yaşlarına bağlı olarak çocuk tedavilerinde *mumienin* uygulanma tavsiyesi; 3 aylık bebekten 1 yaşına kadar 0.01–0.02 gr/gün, 1 ila 5 yaş için 0.03–0.04 gr/gün ve 5 ila 9 yaş için 0.1 gr/gündür.

Menşei humik madde olan *mumienin* geleneksel halk tıbbında başarılı bir şekilde uygulanması araştırmacıları bu çok kapsamlı doğal maddenin tedavi edici

özelliklerine ve kimyasal içeriğine dikkat kesilmeye odaklanmıştır. Humik maddelerin (0.2–0.8 mg/ml) mitokondriyal solunumu aktive ettiğini, fakat mitokondride sukkinat-oksidad ve NADH-oksidad aktivitesini baskıladığını bildirilmiştir. Humik maddelerin uyarıcı etkisinin Ca^{2+} transportunun aktivasyonu ile neden olduğu farz edilmektedir. Humik maddelerin ratların ön kortekste (beynin karar alma merkezinde) ve striatumunda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutation peroksit aktivitelerindeki doza bağlı artışı tetiklediğini Ghosal (1993) tespit etmiştir. Ayrıca, Ghosal (1995) humik ekstraktının etkili biçimde hidroksil, $NO\cdot$ ve $SO\cdot$ radikallerini tuttuğunu ve askorbik asitin yenilenme kabiliyetini sağladığını ortaya koymuştur. Humik maddeler, doza bağlı olarak, kumin hidroperoksit ve ADP/Fe^{2+} kompleksi ile uyarılarak lipid peroksidasyonunun bir inhibitörü olmaktadır. Tripathi (1996) *mumie* kaynaklı humik maddelerin redükte glutationun oksidasyon hızını enkübasyon sistemine ilavesinden sonra hemen düşürdüğünü bildirmiştir.

Muratova (1968) kanamalı yaraların tedavisinde humik madde uygulandığını belirtmiştir. Dizman (2010) pilonidal sinüs hastalığının tedavisinde topikal uygulama ile başarı sağlamıştır. Yine Dizman (2011) geliştirdiği humik maddeli yeni polimerik bir molekül olan '*Humidone*'yi her türlü deri hastalığında uygulanabilen ürün olarak geliştirmiştir. Dizman bu çalışmalarında humik maddelerin kollajen sentezini tetiklediğini ve bunun da ciltteki yaraları hızlıca iyileştirdiğini tespit etmiştir.

Humik madde ekstraktları ile anabolik etkiye ulaşmak için sporcularda kısa dönem periyotları (0.3–0.6 g/gün, 10–12 gün için) kullanılmıştır. Bu periyotlar 15–20 gün aralıktan sonra 3–4 kez tekrarlanmıştır. Sonuçta, değişik organlar ile dokulardaki moleküler seviyeleri ve hücre üzerinde anabolik süreçlerin aktivasyonunu humik maddelerin etkilediği Gupta (1966) tarafından yapılan çalışma ile ortaya konmuştur. Shvetskii (1978) tarafından yapılan deneysel araştırmalar humik maddelerin (10 gün boyunca, günlük, 0.5 g/kg doz) protein ve nükleik asit sentezlerini hızlandırdığını, karaciğerde enerji sağlayan reaksiyonları uyardığı ve kalsiyum, fosfor ile magnezyumun kas ve kemikler içine naklini kolaylaştırdığını göstermiştir. Anabolik özellikler üzerine yapılan çalışmalar kapsamında humik madde kullanımının Rus birliklerinin ve sporcularının güçlerini arttırmalarının yanı sıra, kas kütlelerini ve mukavemetini de çoğalttığı gözlenmiştir.

Humik maddelerin çeşitli stres yapıcılara karşı insan psikolojik sistemini koruyan adaptojenik ajanlar olduğunu Bose ve ark. (1999) tespit etmişlerdir.

Anisimov ve Shakirzyanova (1982) yanık oluştuktan sonra, humik maddelerin uygulanmasının ağrıyı azalttığını, iltihaplanmanın kaybolduğunu ve kabuk oluşum, çürüyen dokudan ortaya çıkan yaranın temizlenme, granülasyonun görünme ve erken epitelizeasyon süresinin azaldığını tespit etmişlerdir. Psakhis ve ark. (1976) humik maddeleri (0.6 g/gün dozda, 10 gün kullanım + bir hafta boşluk + 10 gün kullanım) kronik kulak iltihabı ameliyatından sonra uygulamışlar ve timpanın (kulak zarının) trepanasyon kavitesini (kemik boşluğunu) çok hızlı iyileştirdiğini tespit etmişlerdir.

Kemik yenilenmesinde humik maddelerin uyarıcı etkisinin olumlu rol oynaması muhtemeldir. Perederko (1998) Ukraynalı doktorların humik maddeleri omurga-belkemiği ameliyatlarından sonra hastaların rehabilitasyonu için kullandıklarını bildirmiştir.

İlaç olarak kullanımlarının yanı sıra, humik maddelerin homeopatik veya gıda takviyesi olarak kullanımı da birçok hastalığın meydana gelmesini baştan engelleyecektir.

2. Humik maddelerin toksikolojisi ve güvenliği

Doğal olarak oluşan humik asitlerin toksik özelliği yok denecek kadar azdır. Farelerde LD₅₀ değeri 11500 mg/kg ca (canlı ağırlık)'dır. Fakat farelerde perantral yolla ve tavşanlarda 163.5–205.8 mg/kg ca olarak karın zarından verildiği zaman zehirlidirler. Farelerde 30 günlük zehirlilik çalışmalarında 100 mg/kg ca/gün konsantre humik asitin ve onun sodyum tuzlarının oral doz seviyeleri hayvanın hareketlerinde olumsuz bir tavra ve klinik rahatsızlıklara sebebiyet vermemiştir. Aynı sonuçlar köpeklere de 300 mg/kg olarak 90 gün boyunca uygulanarak elde edilmiştir. Konsantre humik asitlerin 90 gün boyunca 1000 mg/kg ca/gün olarak yemle verilmesi ile fare ve tavşanların gastrointestinal bölgesindeki pH değerleri üzerine olumsuz etkisi olmamıştır. Konsantre humik asitin 50–150 mg/ml dozlarda ve sodyum humatın da 500–15000 mg/ml dozlarda kullanılması insan fibroblastındaki veya bebek hamster ve tavşanların böbrek hücrelerindeki ani sapmaların artmasına sebebiyet vermemiştir. Her iki formül de %0.1-%0.5 oranlarında metabolik aktivasyonun hem varlığında hem de yokluğunda Salmonella typhimurium TA98 ve TA100'daki mutajenik harekete neden olmamıştır. Buradan humik asitlerin mutajenik olmadıkları sonucuna varılmaktadır. Humik asitlerin 15 dakika ve 120⁰C'da ısıtılma tabi tutulması mutajenler üzerindeki engelleyici etkilerini değiştirmedikleri rapor edilmiştir (EMEA, 1999).

Kansere sebebiyet verip vermediği üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Böyle bir veriye ihtiyaç duyulmamasının sebebi ise kullanılan bileşiklerin uzun dönem uygulamalarında kanserojen potansiyel göstermemeleri ve yine kullanılan test yöntemlerinde mutajenik harekete neden olmamasıdır. Kalıntı çalışmalarında domuzlara ağızdan 30 gün boyunca 500 ve 2000 mg/kg ca/gün konsantre humik asit (16:1 oranında) verilmiştir. Aynı karışım koyunlara 1000 ila 2000 mg/kg ca/gün olarak verilmiştir. Çalışmalar neticesinde fotometrik metotla herhangi bir humik asite kan plazmasında, karaciğerde, kaslarda ve böbrekte rastlanmamıştır. Fakat analitik metotların yetersizliği nedeni ile sonuçlar sınırlı bir anlam taşımaktadır. Laub Biochem tarafından yapılan bir başka toksisite çalışmasında toplam güvenlik seviyesi 50 mg/kg ca seviyesine kadar çıkmıştır. Humik asitlerin 20–2000 ppm aralığındaki konsantrasyonlarının oldukça etkili olduğu gözlenmiş ve bu miktarın hiçbir şekilde sitotoksik olmadığı anlaşılmıştır (Laub, 1999).

3. Sonuç

Doğal humik maddeler bir hayli yüksek beşeri ilaç potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak, balneoterapide (çamur tedavisi) ve veteriner hekimlikte humik maddelerin klasik kullanımına ilaveten gelecekte sentetik humik asit benzeri polimerler kadar saflaştırılmış doğal humik maddelerin uygulaması ciddi bir rol oynayabilir. Birçok hastalığa yapısındaki çeşitli fonksiyonel grupların farklı etki mekanizmaları ile şifa getiren humik maddeler, yüksek patent ücreti ödenerek alınan ithal ilaç hammaddelerinin yerine geçecek değerdedir. Anti-viral olarak aktif ajanlar, yara iyileştirici pomatlar, ağır metal bağlayıcı bileşikler, zehirli kimyasalları bağlayıcı ve iyonize olan ışınlamaya karşı koruyucu maddeler gibi özel fonksiyonlara haiz humik maddeli yeni doğal polimerler üniversiteler ve sanayiciler tarafından geliştirilmelidir.

Fakat humik maddelerin tedavi edici maddeler olarak kullanımı farmakolojik bağlamında ispat edilmiş tesir, zehir bilimi açısından güvenlik standartları ve açıkça izah edilmiş kullanılacak preperatın kimyasal içeriği üzerine büyük dikkat gerektirmektedir.

Kaynaklar

- Anisimov et al., 1982. Application of Mumie in therapeutic practice, *Kazan Med J*, 63:65–68.
- Avvakumova et al., 2011. Antioxidant properties of humic substances isolated from peloids; *Pharmaceutical Chemistry Journal*; Vol. 45, No. 3., pp. 118-124.
- Ansorg et al., 1978. Studies on the antimicrobial effect of natural and synthetic humic acids, *Arzeimittelforschung*, 28(12) pp. 2195-2198.
- Bose et al., 1999. Effect of CNS active herbal drugs on swim test in mice, *Indian J Pharm*, 31:75.
- Cronje et al., 1991. Composition having bacteriocidal or bacteriostatic activity., *US* 4,999,202.
- Debreceni et al., 1994. Effect of humic acid on blood levels of lead and cadmium]. *Orv Hetil.*, 135(42):2348.
- EMA, 1999. Humic acids and their sodium salts, Summary Report, Committee for Veterinary Medicinal Products, EMA/MRL/554/99-FINAL, pp. 1–2.
- Ferrara et al., 2006. Anticlastogenic, antitoxic and sorption effects of humic substances on the mutagen maleic hydrazide tested in leguminous plants, *Mutat Res.*, 603(1):27-32.
- Habilov L. L., 1971. The complex treatment of paradontosis patients with application of Mumie asil, Tashkent, PhD Thesis.
- Hänninen, K., 2010. Historical and Current Progress in Understanding the Origin and Structure of Humic Substances, *Chemistry and Ecology*, Vol. 26, Supplement, 1–11.

- Huang et al., 1994. Effect of humic acids on thyroidal function, *J. Endocrinol. Invest.*, 17(10), 787-791.
- Ghosal et al., 1988. Antiulcerogenic activity of fulvic acids and 40-methoxy-6-carbomethoxybiphenyl isolated from Shilajit, *Phytother Res*, (1988) 2:187–191.
- Ghosal et al., 1990. Chemistry of Shilajit, an immunomodulatory; Ayurvedic rasayan; *Pure Appl Chem*; 62:1285–1288.
- Ghosal et al., 1993. Effects of Shilajit and its active constituents on learning and memory in rats, *Phytother Res.*, 7:29–34.
- Ghosal et al., 1995. Interaction of Shilajit with free radicals, *Ind J Chem*, 1995, 34B:596–602.
- Goel et al., 1990. Antiulcerogenic and antiinflammatory studies with Shilajit, *J Ethnopharmacol*, 29:95–103.
- Golz-Berner, 2006. Use of radical capturing substances in a topical preparation for antipyretic treatment, WO 2006/117,404.
- Gupta et al., 1966. Effect of Gurmar and Shilajit on body weight of young rat, *Indian J Physiol Pharmacol*, 9:87–92.
- Inglot et al., 1993. A method to assess the immunomodulating effects of Tolpa Torf Preparation (TTP) by measuring the hyporeactivity to interferon induction and tumor necrosis factor response; *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 41(1), 87-93.
- Ismatova et al., 2007. Effects of sodium humate isolated from peat obtained in Tomsk region on allergic reactions, *Eksper. Klin. Farmakol*, 70(6), 29-31.
- Iubitskaia et al., 1999. Sodium humate in the treatment of osteoarthritis patients, *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, Issue 5, Pages 22-24.
- Jansen et al., 1996. Structural modeling in humic acids, *Materials Science and Engineering*, C 4, 175.
- Klocking, R., 1994. Humic substances as potential therapeutics, *Humic Substances in the Global Environment and Implications on Human Health*, pp.1245-1257.
- Krzeminski et., 2005. Angiogenesis and cardioprotection after TNF- α Tolpa Peat Preparation treatment in rat's hearts after experimental myocardial infarction in vivo, *Vasc. Pharmacol.*, 43(3), 164-170.
- Kodama et al., 2007. Antitumor effect of humus extract on murine transplantable L1210 leukemia., *J. Vet. Med. Sci./Jpn. Soc. Vet. Sci.*, 69(10), 1069-1071.
- Koyama J., 2006. Anti-Infective Quinone Derivatives of Recent Patents, *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 1, 113-125.
- Laub, R., 1999. Process for preparing synthetic soil-extract materials and medicament based thereon, U. S. Patent 5,945,446.
- Lown et al., 2006. Anti-inflammatory humate composition and methods of use thereof, US Patent 7067155.
- Manach, 2005. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies, *Am J Clin Nutr*, 81(suppl):230S– 42S.

- Maslinski et al., 1993. Investigations of the allergogenic properties of Tolpa Peat Preparation, *Acta Pol. Pharm.* 50(6), 469-474.
- Meena et al., 2010. Shilajit: A panacea for high-altitude problems, *International Journal of Ayurveda Research*, Vol 1; Issue 1; pp. 37-41.
- Dizman M, 2010. Treatment of pilonidal sinus by salts of humic acid, 15th Meeting of the IHSS; Vol.3, pp. 361-362.
- Dizman M., 2011. Topical or injectable composition comprising humic acid salts and polyvinylpyrrolidone for the treatment of skin diseases; WO2011139246A1;
- Muratova et al., 1968. Clinical treatment of suppurative wounds with Mumie, *Surgery (Moscow)*, 44:122–124.
- Piccolo, A., 2002. Supramolecular Structure of Humic Substances, *Advances in Agronomy*, Vol. 75, p. 59.
- Perederko et al., 1998. The organization of medical rehabilitation of patients, operated apropos of vertebral-cerebrospinal injury, 2nd Cong. Neuro. of Ukraine Odessa, 1998, 3:Abstract 6)
- Psakhis et al., 1976. The use of Mumie for treatment of postoperative trepanized cavities of the middle ear, *J Ear Nose Throat Dis*, (5):57–61)
- Rasulov et al., 1964. Mumie as the medicinal means of Tibetan medicine, *Med J Uzbek*, (8):80–84.
- Rensburg et al., 2004. An in vitro investigation of the anti-inflammatory properties of potassium humate, *Inflammation*, 28(3), 169-174.
- Riede et al., 1993. Humates as antiviral agents, EP 537,430.
- Salz et al., 1974. Salhumin-gel, a local therapeutic agent with antiphlogistic, hyperemic and analgesic effect, *Medizinische Monatsschrift*, 28(12), 548-50.
- Sato et al., 1986. Desmutagenic effect of humic acid, *Mutat. Res.*, 162(2), 173-178.
- Sato et al., 1987a. Adsorption of mutagens by humic acid, *Sci. Total Env.*, 62(4), 305-310.
- Sato et al., 1987b. Mechanism of the desmutagenic effect of humic acid; *Mutat. Res.*, 176(2), 199-204.
- Schepetkin et al., 2002. Medical Drugs From Humus Matter: Focus on Mumie; *Drug Development Research*; 57:140–159.
- Shvetskii et al., 1978. Effect of the nonspecific biogenic stimulators Pentoxyl and Mumie on metabolic processes, *Vopr Med Khim*, 24:102–108.
- Strelis et al., 1989. The effect of peloid therapy on cardiovascular function in patients with pulmonary tuberculosis, *Vrach Delo*, (9):56–58.
- Tan, K. H., 2003. Humic Matter in Soil and the Environment, Ch. 4, p. 1–50.
- Thiel, K. D., Klocking R., Schweizer H., ve Sprossig M., 1977. Zentral-blatt fin Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung I: Originale Reih A:Medizische Mikrobiologie und Parasitologie 234:304-321.

- Thiel et al, 1981. Comparison of the in Vitro Activities of Ammonium Humate and of Enzymically Oxidized Chlorogenic and Caffeic Acids Against Type 1 and Type 2 Human Herpes Virus; *Pharmazie*, 36(1), pp. 50-53.
- Tripathi et al., 1996. Antilipid peroxidative property of Shilajit, *Phytother Res*, 10:269–270.
- Yudina, 2011. Redox properties and antiradical activity of humic acids under exposure to UV and visible light, *Russian Journal of Applied Chemistry*, Vol. 84, No. 5, pp. 820–825.