



Влияние соединений ванадия на нарушения углеводного и жирового обмена

© Ю.С. Сидорова^{1*}, М.Г. Скальная², А.А. Тиньков^{2,3}, В.К. Мазо¹

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия;

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

³Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

Выяснение физиологической роли минорных биологически активных веществ, эссенциальность которых для организма человека на данном этапе развития нутрициологической науки не установлена, необходимо для уточнения качественного состава нутриома. Особый интерес представляет переходный металл – ванадий. Добавление ванадия к рациону животных с индуцированным или генетически обусловленным сахарным диабетом 2-го типа нормализует уровень глюкозы и инсулина в крови, снижает резистентность к инсулину, способствует регенерации β-клеток, оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен. Клинические исследования эффективности ванадия мало убедительны, в частности, из-за их недостаточной продолжительности. В обзоре кратко обсуждаются основные механизмы действия соединений ванадия. Терапевтические дозы соединений ванадия могут перекрываться токсическими дозами. Органические соединения ванадия могли бы применяться в существенно меньших дозах. Основной проблемой возможного использования соединений ванадия в антидиабетической терапии является соблюдение баланса между их благоприятным действием и неотделимыми рисками нежелательных эффектов.

Ключевые слова: ванадий, соединения ванадия, углеводный обмен, липидный обмен, инсулинорезистентность, токсичность, обзор.

The effect of vanadium compounds on carbohydrate and lipid metabolism disorders

© Yuliya S. Sidorova^{1*}, Margarita G. Skalnaya², Aleksey A. Tinkov^{2,3}, Vladimir K. Mazo¹

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²RUDN University, Moscow, Russia;

³P.G. Demidov State University of Yaroslavl, Yaroslavl, Russia

At this stage in the development of nutricional science, it has not been established if biologically active substances are essential to the human body; however, an explanation of the physiological role of minor biologically active substances is necessary to clarify the qualitative composition of Nutrioma. Of particular interest is the transition metal, vanadium. Adding vanadium to the diet of animals with induced or genetically determined type 2 diabetes mellitus normalizes glucose and blood insulin levels, reduces insulin resistance, promotes β-cell regeneration, and has a beneficial effect on lipid metabolism. Clinical studies of the effectiveness of vanadium are not convincing, in most part, because of their insufficient duration. The review briefly discusses the main mechanisms of the action of vanadium compounds. Therapeutic doses of vanadium compounds may overlap with toxic doses. Organic vanadium compounds could be used in significantly lower doses. The main problem with the possible use of vanadium compounds in antidiabetic therapy is the balance between their beneficial effects and the connected risks of side effects.

Keywords: vanadium, vanadium compounds, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, insulin resistance, toxicity, review.

Актуальность

Уточнение качественного состава нутриома человека предполагает проведение фундаментальных исследований, направленных на выяснение физиологической роли минорных биологически активных веществ, эссенциальность которых для организма на данном этапе развития нутрициологической науки не установлена. Это в полной мере относится к группе так называемых условно-эссенциальных микроэлементов, включающей, в частности, ванадий, бром, бор, кремний. Анализ современной литературы свидетельствует о процессе накопления клинического материала и экспериментальных данных в пользу участия этих микроэлементов в формировании резистентности организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, в функционировании системы

иммунной защиты, реализации когнитивных возможностей и др.

Особый интерес представляет ванадий, имеющий порядковый номер 23 в периодической таблице химических элементов Д.И. Менделеева, относящийся к группе переходных металлов и обозначаемый символом V (атомная масса 50,942, конфигурация внешних электронов атома 3D³ 4S²).

В организм человека ванадий поступает с пищей и водой [1, 2]. Содержание ванадия в пищевых продуктах варьирует в диапазоне 1–30 мкг/кг. Концентрации ванадия в интервале 1–5 мкг/кг обнаружены в растительных маслах, фруктах и овощах. Цельные зерна злаковых культур, продукты моря, мясо и молоко содержат ванадий в диапазоне 5–30 мкг/кг. Ванадий содержится также в фасоли, горохе, моркови, свекле, грибах, вишне и землянике и многих других

продуктах. Морская рыба содержит больше ванадия, чем пресноводная. Основные формы ванадия в составе пищевых продуктов – ванадилы и ванадаты [3, 4]. Среднее суточное потребление ванадия оценивается в настоящее время в 10–20 мкг, хотя ранее приводились значительно большие оценки среднесуточного потребления этого микроэлемента: (до 2 мг) [5].

Неорганические соединения ванадия плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте: (0,1–2,0%); всасывание хелатных комплексов ванадия, по видимому, возрастает на порядок. Рекомендованное суточное потребление и максимальный безопасный уровень суточного потребления ванадия не определены, однако считается, что потребление 10–60 мкг ванадия в сутки является безопасным.

В организме человека ванадий присутствует в двух стабильных ионных формах: катион ванадил (IV) VO^{2+} и анион ванадат (V) $(H^2VO)^{4-}$. При этом в организме ванадат преобразуется в ванадил под влиянием глутатиона, NADH, фенольных (хиноновых) соединений [6]. Общее содержание ванадия в организме человека составляет примерно 1 мг. Хелаторами и возможными транспортерами ванадия в организме являются такие вещества, как глутатион, цитрат, лактат, трансферрин, альбумин, иммуноглобулины и аскорбиновая кислота [7, 8]. В системном кровотоке ванадил обладает большим сродством к сывороточным белкам альбумина, трансферрина, иммуноглобулина, чем ванадат [9]. Ванадий связывается с холо-трансферрином (holo-hTF), который насыщен железом. Комплекс ванадий-трансферрин поступает внутрь клетки через трансферриновые рецепторы [10]. Большая часть ванадия располагается в эритроцитах. Концентрация ванадия в сыворотке достигает 1–2 мкг/л [11, 12]. Ванадий аккумулируется в почках, печени, костях и селезенке. Он выводится преимущественно с мочой со средней скоростью 8 мкг/сут. Средняя концентрация ванадия в моче составляет 0,1–0,2 мкг/л [13].

Электрохимическое сродство ванадата с фосфатным анионом позволяет ванадию замещать фосфор в ряде ферментов. Антагонизм фосфата-ванадата (V) отмечается в фосфатазах, фосфорилазах и киназах [4]. Ванадат поступает в клетки через анионные каналы, тогда как ванадил (IV) – путем пассивной диффузии. Связанный с трансферрином ванадил транспортируется внутрь клетки путем эндоцитоза [14].

В цитоплазме клетки ванадий присутствует, в основном, в форме ванадила (IV). Высокий уровень ванадата (V) в клетке является причиной повышения количества свободных радикалов. В дальнейшем, ванадил и перекись водорода в реакции Фентона вновь образуют ванадат и гидроксильный радикал (HO \cdot). Однако ванадат быстро связывается с цистеиновыми остатками протеинов и не определяется в цитоплазме [2]. Комплекс ванадат-цистеиновые остатки белков в присутствии H_2O_2 также подвергается окисле-

нию и формированию свободных радикалов [15, 16]. Известно, что цистеиновые остатки локализируются в активных центрах ферментов, а их инактивация приводит к блокированию ферментов.

Имеется достаточно много экспериментальных данных о физиологическом действии ванадия – модуляции активности ряда ферментов, способности тормозить синтез жирных кислот, подавлять синтез холестерина, снижать уровень кофермента А и кофермента Q, стимулировать утилизацию глюкозы, усиливать перекисное окисление липидов, влиять на процессы возбуждения в головном мозге. Нехватка ванадия в организме, по некоторым данным, приводит к задержке натрия и воды; может также иметь место декомпенсация сахарного диабета.

Краткая методология написания обзора:

В первую очередь нами были изучены нормативные документы, регулирующие физиологические потребности в тех или иных веществах.

Просмотрены следующие ресурсы:

1. U.S. Department of Health & Human Services National Institutes of Health

https://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx

2. The official website of the Government of Canada Dietary reference intakes

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/dietary-reference-intakes/tables.html#eeer>

3. British nutrition foundation

<https://www.nutrition.org.uk/>

4. Nutrients Reference Values for Australia and New Zealand

<https://www.nrv.gov.au/>

5. <http://www.ataglanceseries.com/nutrition/appendix/appendix.pdf>

Документ с большим количеством ссылок на сайты разных стран с национальными нормами физиологической потребности

6. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety

<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2012SA0103Ra-1EN.pdf>

Практически все изученные нормативные документы либо не содержат сведений о нормах потребления ванадия, либо ссылаются на: *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc, IOM, 2001* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057538>. При этом все зарубежные нормы в России официально не признаются и могут иметь только справочное значение.

Данных об адекватном уровне потребления ванадия в официальном отечественном документе [МР 2.3.1.2432–08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации] нет.

Для основного поиска источников использовали интернет ресурс PubMed, помимо этого использовали базы данных Scopus и Web of Science. Также была использована некоммерческая поисковая система Google Scholar. Сайт ResearchGate использовался только для доступа к полному тексту статей.

Этапы и ключевые слова поиска (формирование блоков обзора):

- 1-й этап: vanadium, vanadium in food;
 - 2-й этап: vanadium mechanism of action;
 - 3-й этап: vanadium physiological functions, hypoglycemic effect of vanadium, vanadium and diabetes, hypolipidemic effect of vanadium, vanadium complexes и др.;
 - 4-й этап: vanadium toxicity.
- Основные используемые фильтры:
- 1. дата опубликования статьи;
 - 2. количество цитирований статьи;
 - 3. журнал, в котором опубликована статья.

Ванадий в терапии сахарного диабета

Особый интерес вызывает возможность использования ванадия в комплексной терапии сахарного диабета [17]. При этом активно разрабатываются и тестируются различные неорганические и органические соединения ванадия [18, 19]. Одним из условий фармакологической эффективности соединений ванадия является возможность их трансформации в соответствующие комплексы оксида ванадия (IV) при физиологических значениях pH [20]. Имеются указания на образование комплекса ванадия с розиглитазоном, который является селективным агонистом ядерных рецепторов PPAR γ [21]. Также есть примеры получения комплексов ванадия с витамином А [22], флавонолом [23].

Анализ современных зарубежных публикаций свидетельствует о том, что добавление соединений ванадия к рациону животных с индуцированным или генетически обусловленным сахарным диабетом 2-го типа нормализует уровни глюкозы и инсулина крови, снижает резистентность к инсулину, а также способствует регенерации β -клеток. Так, у животных с индуцированным сахарным диабетом, принимавших бис(α -фуранкарбоксилат)оксованадий (IV) в дозах 0,02, 0,06 и 0,2 ммоль/кг массы тела в течение 12 недель, улучшались показатели углеводно-жирового обмена: снижался уровень свободных жирных кислот в жировой ткани и печени, снижался синтез ЛПНП и триглицеридов [24]. Использование другого органического комплекса ванадия (IV) у мышей с ожирением и индуцированным диабетом сопровождалось нормализацией уровня глюкозы без влияния на прирост массы тела [4]. Аналогично, введение хлоридпиколината ванадия крысам со стрептозотоциновым диабетом приводило к снижению концентрации глюкозы и повышению толерантности к глюкозе, что сопровождалось изменением активности ферментов

метаболизма углеводов [25]. Комбинированное введение инсулина и ванадия крысам с индуцированным диабетом сильнее снижало сывороточные концентрации глюкозы, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, а также повышало уровень адипонектина, чем изолированное введение обоих агентов [26].

В таблице приведены примеры исследований *in vivo* на лабораторных грызунах с нарушениями углеводного и липидного обмена. В этих исследованиях были получены данные, подтверждающие благоприятные эффекты ванадия [27–37].

Результаты клинических исследований эффективности ванадия менее убедительны, нередко в силу недостаточной продолжительности некоторых исследований [38, 39]. Однако у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа прием бис(этилмалат)оксованадия (IV) по 20 мг/сут в течение 28 дней снижал концентрации глюкозы и HbA $_{1c}$ [39], а применение сульфата ванадила в дозе 100–150 мг/день на протяжении 4 нед приводило к снижению концентрации глюкозы натощак [40]. В результате перорального приема метаванадата натрия (100 мг/сут в течение 6 нед) у 40 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа снизились уровни HbA $_{1c}$, ЛПНП, триглицеридов, а также индекс массы тела (ИМТ) [41]. Также была продемонстрирована эффективность длительного (30 мес) приема ванадилсульфата пациентами с сахарным диабетом 1-го типа – снижение концентрации глюкозы и общего холестерина [42].

Механизм действия

Механизмы действия ванадия на углеводно-жировой обмен можно условно разделить на инсулинозависимый и инсулиннезависимый. Эффект ванадия может реализовываться непосредственно на уровне адипоцитов [43]. При моделировании алиментарного ожирения содержание ванадия в жировой ткани значительно снижается по мере усиления воспалительной реакции и инсулинорезистентности [44]. Инсулинозависимый эффект ванадия обусловлен способностью потенцировать действие инсулина за счет ингибирования фермента тирозинфосфатазы (РТР-1В); дефосфорилирование молекул рецептора инсулина приводит к развитию инсулиновой резистентности, ожирению, сахарному диабету 2-го типа [45, 46].

Ванадий также может стимулировать пролиферацию β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что сопровождается повышением продукции инсулина [32]. Помимо инсулиномиметического эффекта ванадия, отмечено его инсулинонезависимое влияние на обмен глюкозы, что подтверждается индукцией экспрессии GLUT4 у лабораторных животных с сахарным диабетом [47]. Напротив, замещение ванадатом (V) фосфатных групп глюкозо-6-фосфатазы блокирует действие фермента [48].

Благоприятное влияние соединений ванадия на нарушения углеводного и липидного обмена у лабораторных грызунов

№	Соединение и доза	Длительность	Линия животных	Модель сахарного диабета	Эффект	Ссылка
1	Ионный ванадил (II) тиамин гидрохлорид, 100 мг/кг/день перорально	2 недели	Крысы-самцы Вистар	80 мг/кг СТЦ	Снижение уровня глюкозы и холестерина в сыворотке крови	[27]
2	Сульфат ванадия, 0,64 ммоль/кг день внутривнутрино + инсулин 0,0075 ЕД/г	8 недель	Крысы-самцы SpragueDawley	65 мг/кг СТЦ	Защита от остеоартрита (осложнения диабета) путем снижения биомаркеров воспаления и окислительного стресса	[28]
3	Сульфат ванадия, 1 мг/мл воды в поилку	8 недель	Крысы-самцы SpragueDawley	40 мг/кг СТЦ	Восстановление β -клеток, предотвращение атрофии островков поджелудочной железы	[29]
4	Сульфат ванадия, 0,25 мг/кг/день, 1,2 мг/кг/день	24 недели	Крысы-самцы SpragueDawley	Здоровые животные	Гипогликемический эффект у здоровых животных, снижение уровня инсулина	[30]
5	Сульфат ванадия, 100 мг/кг/день перорально	8 недель	Крысы-самцы Swissalbino	65 мг/кг СТЦ	Благоприятный эффект ванадия против окислительного стресса в тканях желудка	[31]
6	Сульфат ванадия, от 0,05 до 1,00 мг/мл воды в поилку	8 недель	Крысы-самцы SpragueDawley	40 мг/кг СТЦ	Снижение гибели β -клеток, восстановление β -клеток, увеличение инсулинового запаса поджелудочной железы и плазмы	[32]
7	Ванадилацетилатонат, 1,5 мг/кг	8 недель	Крысы-самцы BB Wistar	-	Помимо антидиабетического эффекта, улучшение заживления травм	[33]
8	Сульфат ванадия, 5 мг/кг/день и 10 мг/кг/день	4 недели	Крысы-самцы Вистар	65 мг/кг СТЦ	Нормализация уровня глюкозы и инсулина в плазме, улучшение чувствительности к инсулину, регенерация β -клеток	[34]
9	Органические соединения ванадия, 0,19 ммоль/кг/день	3 недели	Тучные и диабетические тучные крысы-самцы Zucker	-	Снижение уровня глюкозы в плазме, нормализация уровня гомоцистеина	[35]
10	Солевой раствор VO(dmprr)2 внутривнутрино, 44 ммоль/кг	3 недели	Диабетические крысы-самцы Goto-Kakizaki	-	Инсулиноподобное действие, устранение дефекта секреции инсулина	[36]
11	Ванадил Росиглитазон, 80 мг/кг внутривнутрино	5 недель	Мыши-самцы Kunming (KM)	Высоко-жировая, высоко-сахарозная диета + 0,01 мг/кг СТЦ	Инсулиноподобная активность, регуляция уровня глюкозы крови, снижение симптомов полидипсии, полифагии, полиурии	[37]

Примечание: СТЦ – инъекция стрептозотоцина.

Одним из механизмов реализации инсулинонезависимого действия ванадия является модуляция сигналинга PPAR γ [49–51]. К целевым генам PPAR γ относятся гены, кодирующие лептин, адипонектин, транспортеры глюкозы, цитокины и целый ряд других соединений [52]. Модуляция PPAR γ -сигналинга соединениями ванадия способна менять экспрессию данных генов. В частности, продемонстрирована ванадий-индуцированная продукция и мультимеризация адипонектина [53].

Соединения ванадия предотвращают деградацию PPAR γ , индуцированную провоспалительными сигналами. Предполагается, что существенную роль в этом процессе играет образование комплекса PPAR γ -HSP60. Наряду с активацией PPAR γ ванадилацетил-

ацетонат повышает активность p38 митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) [51].

Кроме этого, ванадий прямо или опосредованно ингибирует широкий спектр ферментов, например, глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназу, липопротеинлипазу, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу, гликогенсинтетазу и, напротив, стимулирует активность Na⁺-K⁺-АТФаз, H⁺-K⁺-АТФаз, аденилаткиназы, фосфофруктокиназы, холинэстеразы и др. [54].

Острая токсичность

В начале 80-х годов прошлого века высказывались опасения, что терапевтически эффективные

дозы соединений ванадия могут перекрываться дозами, оказывающими токсическое воздействие на организм, которые, согласно [55], составляют 0,2–0,3 мМ/кг массы тела. Так, по данным [56], острая смертельная доза (LD_{50}) составляет 0,15 мМ/кг массы тела для метаванадата натрия. Позже были получены данные, что ввиду плохой биодоступности (низкое всасывание в сочетании с высокой скоростью экскреции ванадия) токсические и терапевтические дозы ванадия не перекрываются.

Типичными клиническими проявлениями токсичности ванадия являются: диарея (легкая), рвота, спазмы гладкой мускулатуры кишечника, зеленый язык, бронхоспазм (тяжелый), неврологические расстройства и необратимое повреждение почек [57, 58]. Ванадий (V) оказывает токсическое действие на печень, индуцируя окислительный стресс и гибель клеток печени.

Токсичность ванадия зависит от химической формы, пути введения и дозы. Дозы ниже 0,01 мМ считаются безопасными и способными проявлять биологическую активность, тогда как дозы выше 1,0 мМ рассматривают как токсичные в случае их продолжительного использования.

Предполагается, что применение хелатных соединений ванадия может улучшить поглощение, распределение или переносимость препаратов, благодаря возможности использования доз, гораздо ниже токсичных [56]. Одновременное введение комплексообразующих агентов может уменьшить потенциально токсичные эффекты ванадия. Например, совместное введение ванадия с тироном (4,5-дигидроксибензол-1,3-дисульфонат натрия), не уменьшая

гипогликемического эффекта, снижало накопление V в почках, костях, печени и сердце [59], а совместное введение с мелатонином снижало токсические эффекты микроэлемента [57].

Заключение

Вопрос о физиологической функции ванадия остается открытым, однако к настоящему времени получено много данных о его корригирующем влиянии при нарушении углеводного и жирового обмена. Соответственно основной проблемой возможного использования соединений ванадия в антидиабетической терапии является поддержание баланса между благоприятным эффектом и неотделимым риском нежелательных эффектов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение Программы научных исследований президиума РАН «Разработка формулы оптимального питания: обособление состава нутриома и микробиома человека» на 2018–2020 гг. (тема №0529-2018-0111).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Сидорова Ю.С. — сбор, обработка и анализ публикаций, написание текста статьи (разделы: Ванадий в терапии сахарного диабета и Острая токсичность); Скальная М.Г. — написание текста актуальности; редактирование текста статьи в целом; Тиньков А.А. — сбор и обработка материала к статье; написание текста статьи (раздел: Механизм действия); Мазо В.К. — написание текста введения, редактирование текста статьи в целом.

Информация о вкладе каждого автора. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc.* Washington, DC: National Academies Press; 2001. 800 p.
doi: <https://doi.org/10.17226/10026>
2. Shechter Y. Historic perspective and recent developments on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes. *Coord Chem Rev.* 2003;237(1-2):3-11.
doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00302-8)
3. Arya GS, Hedayatullah MD, Yadav RA, Sachan K. Treating diabetes mellitus with vanadium salts — a future prospectus: a review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;8(2):183-185.
4. Huang M, Wu Y, Wang N, et al. Is the hypoglycemic action of vanadium compounds related to the suppression of feeding? *Biol Trace Elem Res.* 2014;157(3):242-248.
doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9882-6>
5. Rehder D. The future of/for vanadium. *Dalt Trans.* 2013;42(33):11749-11761.
doi: <https://doi.org/10.1039/c3dt50457c>
6. Rehder D. Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorg Chem Commun.* 2003;6(5):604-617.
doi: [https://doi.org/10.1016/S1387-7003\(03\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1387-7003(03)00050-9)
7. Cakir Y, Yildiz D. Efflux of glutathione and glutathione complexes from human erythrocytes in response to vanadate. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50(1):1-7.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.07.001>
8. Sanna D, Ugone V, Pisano L, et al. Behavior of the potential antitumor V(IV)O complexes formed by flavonoid ligands. 2. Characterization of sulfonate derivatives of quercetin and morin, interaction with the bioligands of the plasma and preliminary biotransformation studies. *J Inorg Biochem.* 2015;153:167-177.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.07.018>
9. Rehder D. The role of vanadium in biology. *Metallomics.* 2015;7(5):730-742.
doi: <https://doi.org/10.1039/C4MT00304G>
10. Pessoa JC, Tomaz I. Transport of therapeutic vanadium and ruthenium complexes by blood plasma components. *Curr Med Chem.* 2010;17(31):3701-3738.
doi: <https://doi.org/10.2174/092986710793213742>
11. Willsky GR, Halvorsen K, Godzala ME 3rd, et al. Coordination chemistry may explain pharmacokinetics and clinical response of vanadyl sulfate in type 2 diabetic patients. *Metallomics.* 2013;5(11):1491-1502.
doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt00162h>

12. Boulassel B, Sadeg N, Roussel O, et al. Fatal poisoning by vanadium. *Forensic Sci Int.* 2011;206(1-3):e79-e81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.10.027>
13. Wang YX, Chen HG, Li XD, et al. Concentrations of vanadium in urine and seminal plasma in relation to semen quality parameters, spermatozoa DNA damage and serum hormone levels. *Sci Total Environ.* 2018;645:441-448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.137>
14. Yang X. Membrane transport of vanadium compounds and the interaction with the erythrocyte membrane. *Coord Chem Rev.* 2003;237(1-2):103-111. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00247-3)
15. Capella MA, Capella LS, Valente RC, et al. Vanadate-induced cell death is dissociated from H₂O₂ generation. *Cell Biol Toxicol.* 2007;23(6):413-420. doi: <https://doi.org/10.1007/s10565-007-9003-4>
16. Meng FG, Zhang ZY. Redox regulation of protein tyrosine phosphatase activity by hydroxyl radical. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1834(1):464-469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.06.018>
17. Rehder D. The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Future Med Chem.* 2012;4(14):1823-1837. doi: <https://doi.org/10.4155/fmc.12.103>
18. Niu X, Xiao R, Wang N, et al. The molecular mechanisms and rational design of anti-diabetic vanadium compounds. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(8):811-822. doi: <https://doi.org/10.2174/1568026615666150827094652>
19. Jakusch T, Kiss T. In vitro study of the antidiabetic behavior of vanadium compounds. *Coord Chem Rev.* 2017;351:118-126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.04.007>
20. Yoshikawa Y, Sakurai H, Crans DC, et al. Structural and redox requirements for the action of anti-diabetic vanadium compounds. *Dalt Trans.* 2014;43(19):6965-6972. doi: <https://doi.org/10.1039/C3DT52895B>
21. Jiang P, Dong Z, Ma B, et al. Effect of vanadyl rosiglitazone, a new insulin-mimetic vanadium complexes, on glucose homeostasis of diabetic mice. *Appl Biochem Biotechnol.* 2016;180(5):841-851. doi: <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2137-1>
22. Adam AM, Naglah AM, Al-Omar MA, Refat MS. Synthesis of a new insulin-mimetic anti-diabetic drug containing vitamin A and vanadium(IV) salt: chemico-biological characterizations. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(3):272-281. doi: <https://doi.org/10.1177/039463201719601>
23. Pillai SI, Subramanian SP, Kandaswamy M. A novel insulin mimetic vanadium-flavonol complex: synthesis, characterization and in vivo evaluation in STZ-induced rats. *Eur J Med Chem.* 2013;63:109-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.002>
24. Mehdi MZ, Pandey SK, Théberge JF, Srivastava AK. Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. *Cell Biochem Biophys.* 2006;44(1):73-81. doi: <https://doi.org/10.1385/CBB:44:1:073>
25. Xie M, Chen D, Zhang F, et al. Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *J Inorg Biochem.* 2014;136:47-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.011>
26. Bin-Jaliah I. Modulatory effect of concomitant administration of insulin and vanadium on inflammatory biomarkers in type 2 diabetic rats: role of adiponectin. *Chin J Physiol.* 2018;61(1):42-49. doi: <https://doi.org/10.4077/CJP.2018.BAG523>
27. Ahmed El-Shazly S, Ahmed MM, Ibrahim ZS, Refat MS. Synthesis, characterization, and efficacy evaluation of a new anti-diabetic vanadyl(II) thiamine hydrochloride complex in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015;28(2):227-239. doi: [10.1177/0394632015576036](https://doi.org/10.1177/0394632015576036)
28. El Karib AO, Al-Ani B, Al-Hashem F, et al. Insulin and vanadium protect against osteoarthritis development secondary to diabetes mellitus in rats. *Arch Physiol Biochem.* 2016;122(3):148-154. doi: <https://doi.org/10.3109/13813455.2016.1159698>
29. Mohammadi MT, Pirmoradi L, Mesbah F, et al. Trophic actions of oral vanadium and improved glycemia on the pancreatic beta-cell ultrastructure of streptozotocin-induced diabetic rats. *JOP.* 2014;15(6):591-596. doi: <https://doi.org/10.6092/1590-8577/2855>
30. Hussain Shah SZ, Naveed AK, Rashid A. Effects of oral vanadium on glycaemic and lipid profile in rats. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(12):1592-1596
31. Yilmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunali S, et al. Ameliorative effect of vanadium on oxidative stress in stomach tissue of diabetic rats. *Bosn J basic Med Sci.* 2014;14(2):105-109. doi: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2014.2273>
32. Pirmoradi L, Noorafshan A, Safaee A, Dehghani GA. Quantitative assessment of proliferative effects of oral vanadium on pancreatic islet volumes and beta cell numbers of diabetic rats. *Iran Biomed J.* 2016;20(1):18-25.
33. Ippolito JA, Krell ES, Cottrell J, et al. Effects of local vanadium delivery on diabetic fracture healing. *J Orthop Res.* 2017;35(10):2174-2180. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.23521>
34. Missaoui S, Ben Rhouma K, Yacoubi MT, et al. Vanadyl sulfate stimulates proliferation and regeneration of beta cells in pancreatic islets. *J Diabetes Res.* 2014;2014:540242. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/540242>
35. Wasan KM, Risovic V, Yuen VG, McNeill JH. Differences in plasma homocysteine levels between Zucker fatty and Zucker diabetic fatty rats following 3 weeks oral administration of organic vanadium compounds. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;19(4):251-258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.10.001>
36. Pelletier J, Domingues N, Castro MM, Östenson CG. In vitro effects of bis(1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinonato)oxidovanadium(IV), or VO(dmpp)₂, on insulin secretion in pancreatic islets of type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Inorg Biochem.* 2016;154:29-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.11.004>
37. Jiang P, Dong Z, Ma B, et al. Effect of vanadyl rosiglitazone, a new insulin-mimetic vanadium complexes, on glucose homeostasis of diabetic mice. *Appl Biochem Biotechnol.* 2016;180(5):841-851. doi: <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2137-1>
38. Thompson KH, Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *J Inorg Biochem.* 2006;100(12):1925-1935. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.08.016>
39. Thompson KH, Lichter J, LeBel C, et al. Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. *J Inorg Biochem.* 2009;103(4):554-558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.003>
40. Marzban L, McNeill JH. Insulin-like actions of vanadium: potential as a therapeutic agent. *J Trace Elem Exp Med.* 2003;16(4):253-267. doi: <https://doi.org/10.1002/jtra.10034>
41. Mohammad AA, Mahdi K, Seid MM, Forough N. Effect of sodium metavanadate supplementation on lipid and glucose metabolism biomarkers in type 2 diabetic patients. *Malays J Nutr.* 2008;14(1):113-119.
42. Soveid M, Dehghani GA, Omrani GR. Long-term efficacy and safety of vanadium in the treatment of type 1 diabetes. *Arch Iran Med.* 2013;16(7):408-411.
43. Tinkov AA, Popova EV, Polyakova VS, et al. Adipose tissue chromium and vanadium disbalance in high-fat fed Wistar rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;29:176-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.07.006>
44. Tinkov AA, Sinitskii AI, Popova EV, et al. Alteration of local adipose tissue trace element homeostasis as a possible mechanism of obesity-related insulin resistance. *Med Hypotheses.* 2015;85(3):343-347. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.005>

45. Crans DC. Chemistry and insulin-like properties of vanadium(IV) and vanadium(V) compounds. *J Inorg Biochem.* 2000;80(1-2):123-131. doi: [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(00\)00048-9](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(00)00048-9)
46. Cam MC, Brownsey RW, McNeill JH. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Can J Physiol Pharmacol.* 2000;78(10):829-847. doi: <https://doi.org/10.1139/y00-053>
47. Mohammad A, Sharma V, McNeill JH. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 2002; 233(1-2):139-143.
48. Sun Q, Sekar N, Goldwaser I, et al. Vanadate restores glucose 6-phosphate in diabetic rats: a mechanism to enhance glucose metabolism. *Am J Physiol Metab.* 2000;279(2):E403-E410. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.2.E403>
49. Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(1):36-49. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.135>
50. Tsave O, Yavropoulou MP, Kafantari M, et al. Comparative assessment of metal-specific adipogenic activity in zinc and vanadium-citrates through associated gene expression. *J Inorg Biochem.* 2018;186:217-227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.04.020>
51. Zhao P, Yang X. Vanadium compounds modulate PPAR γ activity primarily by increasing PPAR γ protein levels in mouse insulinoma NIT-1 cells. *Metallomics.* 2013;5(7):836-843. doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt20249f>
52. Kim TH, Kim MY, Jo SH, et al. Modulation of the transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by protein-protein interactions and post-translational modifications. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):545-559. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.3.545>
53. Wu Y, Huang M, Zhao P, Yang X. Vanadylacetylacetonate upregulates PPAR γ and adiponectin expression in differentiated rat adipocytes. *J Biol Inorg Chem.* 2013;18(6):623-631. doi: <https://doi.org/10.1007/s00775-013-1007-3>
54. Kioseoglou E, Petanidis S, Gabriel C, Salifoglou A. The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coord Chem Rev.* 2015;301-302:87-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.010>
55. Scior T, Guevara-Garcia J, Do QT, et al. Why antidiabetic vanadium complexes are not in the pipeline of “Big Pharma” drug research? A critical review. *Curr Med Chem.* 2016;23(25):2874-2891. doi: <https://doi.org/10.2174/092986732366616032121138>
56. Scior T, Guevara-García A, Bernard P, et al. Are vanadium compounds drugable? Structures and effects of antidiabetic vanadium compounds: a critical review. *Mini Rev Med Chem.* 2005;5(11):995-1008. doi: <https://doi.org/10.2174/138955705774575264>
57. Kiersztan A, Winiarska K, Drozak J, et al. Differential effects of vanadium, tungsten and molybdenum on inhibition of glucose formation in renal tubules and hepatocytes of control and diabetic rabbits: beneficial action of melatonin and N-acetylcysteine. *Mol Cell Biochem.* 2004;261(1-2):9-21. doi: <https://doi.org/10.1023/b:mcbi.0000028733.88718.c3>
58. Hosseini MJ, Seyedrazi N, Shahraki J, Pourahmad J. Vanadium induces liver toxicity through reductive activation by glutathione and mitochondrial dysfunction. *Adv Biosci Biotechnol.* 2012;3(8):1096-1103. doi: <https://doi.org/10.4236/abb.2012.38134>
59. Domingo JL, Gomez M, Sanchez DJ, et al. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: the action of chelating agents on vanadium accumulation. *Mol Cell Biochem.* 1995;153(1-2):233-240. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01075942>

Рукопись получена: 27.02.2019

Одобрена к публикации: 28.05.2019

Опубликована online: 18.06.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидорова Юлия Сергеевна*, к.б.н. [Yuliya S. Sidorova, PhD], адрес: Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 [address: 2/14 Ustiinskiyproezd, Moscow, 109240, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>; eLibrarySPIN: 1978-7905; email: sidorovaulia28@mail.ru.

Скальная Маргарита Геннадиевна, д.м.н., профессор [Margarita G. Skalnaya, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1099-2560>; SPIN-код: 7079-4874; email: skalnaya@yandex.ru.

Тиньков Алексей Алексеевич, к.м.н. [Aleksey A Tinkov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>; eLibrary SPIN: 3329-3442; email: tinkov.a.a@gmail.com

Мазо Владимир Кимович, д.б.н., проф. [Vladimir K. Mazo, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3237-7967>; eLibrary SPIN: 4142-4720; email: mazo@ion.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сидорова Ю.С., Скальная М.Г., Тиньков А.А., Мазо В.К. Влияние соединений ванадия на нарушения углеводного и жирового обмена // *Проблемы эндокринологии.* – 2019. – Т. 65. – №3. – С. 184-190. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10093>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sidorova YuS, Skalnaya MG, Tinkov AA, Mazo VK. The effect of vanadium compounds on carbohydrate and lipid metabolism disorders. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(3): 184-190. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10093>