УДК 615.277.3:547.823:546.56:546.73-74
© 2013: Н.М. Воробьева, Е.В. Федорова, Н.И. Баранова; ФНИ «XXI век»

ВАНАДИЙ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ, ТОКСИКОЛОГИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Н.М. Воробьева*, Е.В. Федорова, Н.И. Баранова

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

** Эл. почта: natalia.vorobieva@pharminnotech.com*

Статья поступила в редакцию 01.12.2012; принята к печати 25.02.2013

В России химия и геохимия ванадия, элемента переменной валентности, стоящего в периодической таблице между титаном и хромом и имеющего широкий спектр степеней окисления, развиваются уже давно, но его фармакология сравнительно молода, и в современной русскоязычной научной литературе ванадий представлен в этом аспекте мало. В данной статье рассмотрены основные стороны геохимии ванадия, физико-химические методы его исследования, его биологическая роль и токсикология и обнаруженные на сегодняшний день фармакологические эффекты. Соединения ванадия приобретают все большее значение как возможные перспективные лекарственные средства.

Ключевые слова: *ванадий, ванадил, ванадат, фармакология.*

VANADIUM: ITS BIOLOGICAL ROLE, TOXICOLOGY, AND PHARMACOLOGICAL APPLICATIONS

N.M. Vorobieva*, Ye.V. Fedorova, N.I. Baranova

Saint-Petersburg Chemico-Pharmacological Academy, Saint-Petersbug, Russia

** E-mail: natalia.vorobieva@pharminnotech.com*

In Russia, chemistry and geochemistry of vanadium, a transition metal placed between titanium and chromium in the periodic table and featuring a broad spectrum of oxidation states, have a long history. However, its pharmacology is a relatively new field, which is poorly represented in Russian literature. The objectives of the present review are to characterize the main aspects of vanadium geochemistry and physicochemical methods of its analysis, to describe its biological role and to sum up its pharmacological effects reported by now. Vanadium-containing compounds are increasingly recognized as promising pharmacological agents.

Keywords: *vanadium, vanadyl, vanadate, pharmacology.*

1. Введение

Металл переменной валентности ванадий, стоящий в периодической таблице между титаном и хромом, в настоящее время находит широкое применение в различных отраслях промышленности (металлургическая, горнодобывающая, лакокрасочная, авиаприборостроение и др.), в частности, он незаменим при легировании стали и активно используется при производстве современных аккумуляторных батарей [179] и композитных материалов.

Согласно оценке потребления различных металлов, проведенной геологической службой США (USGS 2008), ежегодная потребность в ванадии в этой стране составляет более 4000 тонн и растет в среднем на 4% каждый год [115].

Растет интерес к ванадийсодержащим соединениям как к потенциальным лекарственным средствам. В настоящее время ряд соединений ванадия находится на стадии клинических испытаний, и в ближайшем будущем они могут быть зарегистрированы как лекарственные средства. Неорганические соединения ванадия уже много лет активно используются в качестве нутрицевтиков, особенно в качестве биологически активных добавок для больных сахарным диабетом и в спортивном питании. Биологически активные добавки, содержащие среди других биологически-активных компонентов неорганические соли ванадия, например Редуцил® и Глюкобаланс®, Glucose Metabolic Support Vcaps® (ООО Altera Holding), Vita Trim Pro® (New Spirit Naturals (США), широко применяются для улучшения углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом. Таким образом, ванадий постепенно находит свое место и на фармацевтическом рынке.

2. Геохимия ванадия

Ванадий относится к рассеянным элементам [6, 7]. Он встречается в почве, воде и воздухе. Природными источниками атмосферного ванадия являются пыль, водный аэрозоль и вулканические выбросы.

В пресных водах тропических и субтропических регионов общее содержание ванадия составляет 1,2 мкг/л (в сухих степях – от 0,5 мкг/л, во влажных саваннах – до 2,2 мкг/л). В болотных водах умеренно влажного климата кларк ванадия составляет в среднем 0,14 мкг/л при колебаниях от 0,1 в верховых болотах до 0,19 мкг/л в низинных. Наибольшее содержание ванадия, доходящее до 7,5 мг/кг, отмечается в термальных водах. В среднем в речных водах концентрация ванадия равна 0,9 мкг/л, что в три раза больше, чем в воде океанов, благодаря высокой стоковой компоненте.

В золе растений кларк ванадия в среднем – $6{,}1 \cdot 10^{-3}$%, причем в золе бриофитов он значительно выше, чем в золе сосудистых растений ($7{,}1 \cdot 10^{-3}$ % и $2{,}3 \cdot 10^{-3}$ % соответственно), содержание ванадия в золе планктона – $2{,}7 \cdot 10^{-4}$ %.

В почве в среднем содержится 80 г ванадия на 1 т, содержание же в сланцах в 2 раза выше из-за образования устойчивых комплексов ванадия с порфиринами и фенолами [10].

Кларк ванадия в земной коре составляет $160 \cdot 10^{-4}$ %. Минералы ванадия в основном представляют собой соли ванадиевой кислоты. Несмотря на то, что ванадий образует более 70 различных минералов, большинство из них играет в составе земной коры незначительную роль [8]. Основная часть ванадия земной коры содержится в виде примесей в породообразующих и рудных минералах. Ванадий преимущественно извлекается из патронита $V(S_2)_2$, изоструктурного апатиту ванадинита $Pb_3[VO_4]_3Cl$, роскоэлита $K(V,Al)_2[(OH)_2[AlSi_3O_{10}]$, а также из венесуэльской нефти [2].

В соединениях ванадий проявляет переменную валентность от II до V, но природные соединения, в которых ванадий двухвалентен, не известны.

Обладая переменной валентностью, ванадий в различных природных условиях может быть как катионо-, так и анионообразователем. Например, в таких минералах, как карелионит V_2O_3, холгит $V^{+3}V^{+4}O_2(OH)_3$, монтрозеит $V_{0,875}Fe_{0,125}O(OH)$, ванадий присутствует в катионном компоненте, а в минералах пущерит $BiVO_4$ и стибиванит Sb_2VO_5 ванадий выступает в роли анионообразователя [2].

Важной особенностью геохимии ванадия является зависимость степени окисления от условий его образования. Например, в поверхностных условиях, а также в некоторых гидротермальных растворах наиболее устойчивы валентные состояния IV и V; в то время как в магматических образованиях известны соединения только трехвалентного ванадия. Такая закономерность объясняется тем, что температура плавления оксидов ванадия с повышением степени окисления понижается: V_2O_3 – 1970 °C, VO_2 – 1545 °C, V_2O_5 – 690 °C [222].

Интересной особенностью ванадия является способность образовывать различные кристаллические структуры, благодаря многообразию степеней окисления. Среди минералов-гранатов ванадий образует как тетраэдры, так и октаэдры, например, в палензонаите $(Ca, Na)Mn_2[V^{+5}O_4]^{3-}$ и голдманите $Ca(V^{+3},Al,Fe)_2[SiO_4]_3$ соответственно [24, 116].

Геохимические свойства ванадия в значительной степени определяются его сходством с железом, титаном, марганцем и алюминием, поскольку радиусы их ионов близки между собой. В частности для V^{3+} и Fe^{3+} они равны и составляют $6{,}7 \cdot 10^{-10}$ м. Близость кристаллохимических свойств V^{3+} и Fe^{3+} также оказывает огромное влияние на широкое рассеяние ванадия. Так как кларк железа в земной коре в 400–500 раз выше кларка ванадия, железо является своего рода растворителем трехвалентного ванадия и его переносчиком в магматическом процессе, обуславливая его рассеянное состояние в горных породах.

Ванадий является одним из широко распространенных элементов гидротермальных вод вулканических областей. В кислых термах ванадий, вероятно, мигрирует в виде V^{3+} или катиона ванадила $(VO)^{2+}$, а в нейтральных – в виде гидрованадата $(VO_4H)^-$. Повышенная щелочность среды способствует миграции ванадия [2]. Именно в гидротермальных условиях проявляются его халькофильные свойства, поэтому некоторые минералы гидротермального происхождения содержат соединения ванадия с серой (например сульванит Cu_3VS_4).

На восстановительных барьерах происходит осаждение V^{+3} (в некоторых торфах, нефтях, углях) [8]. В щелочной окислительной среде степей и пустынь V^{+3} и V^{+4} может окисляться до V^{+5}, образующего ванадат-ион $[VO_4]^{3-}$. Поэтому в экзогенных процессах образуется целый ряд минералов-ванадатов, имеющих промышленное значение, таких как ванадинит, тюямунит, деклуазит, купродеклуазит и карнотит.

Также интересным свойством ванадат-иона является способность к полимеризации, степень которой определяют кислотно-основные свойства среды. Так, в сильнощелочной среде при pH > 12,6 кристаллизуются бесцветные ортованадаты $[VO_4]^{3-}$, при pH от 12,6 до 9,6 – бесцветные диортованадаты $[V_2O_7]^{4-}$, в растворах с pH от 9,6 до 6,5 – бесцветные метаванадаты $[VO_3]^-$, в кислых условиях при pH в интервале от 6,5 до 2,0 типичны оранжевые поливанадаты. Обнаружены минералы, в которых ванадий встречается в виде декаванадатных комплексов $[V_{10}O_{28}]^{6-}$, например паскоит $Ca_3V_{10}O_{28} \cdot 16H_2O$ [9] и гуммерит $K_2MgV_{10}O_{28} \cdot 16H_2O$ [117].

Таким образом, важнейшим качеством ванадия в зоне гипергенеза является его способность окисляться (в нейтральных и щелочных средах) и восстанавливаться (в кислых средах). Поскольку окисленные формы V растворимы и поэтому способны к миграции, а восстановленные, наоборот, малорастворимы, то процессы рудогенеза в значительной мере определяются концентрацией ванадия на восстановительных барьерах (торфы, нефть и др.) [10].

3. Биологическая роль ванадия

3.1. Функция ванадия у низших животных и растений

В 1911 г. немецкий исследователь Хенце впервые обнаружил ванадий в клетках крови асцидии *Phallusia mammillata* Cuvier 1815, относящейся к типу хордовых (Chordata), подтипу оболочников (Tunicata или Urochordata), классу асцидий (Acsidia) [111]. Это открытие повлекло за собой исследования других морских организмов, у которых также впоследствии удалось обнаружить этот элемент в высоких концентрациях. Примером таких организмов являются многощетинковые черви, относящиеся к типу Polychaeta (*Pseudopotamilla occelata* Moore*, Perkinsiana littoralis* Hartman 1967) [198, 217]. Примеры содержания ванадия в морских организмах приведены в табл. 1.

Табл. 1

Содержание ванадия в морских организмах

Организмы	Содержание ванадия, 10^{-6} г/г сырой массы	Ссылка
Моллюски		
Брюхоногие	98,3	169
Крылоногие	54,5	160
Головоногие	0,3	160
Гребешки	9,0	44
Мидии	5,0	44
Планктон		
Криль	1,1	141
Радиолярии	13,9	141
Фитопланктон	3,1	141
Морские водоросли	1,6	37

Основными концентраторами ванадия являются асцидии. Их клетки ванадоциты способны накапливать его в количествах, превышающих его содержание в морской воде в 10^6–10^7 раз. Самые высокие концентрации этого элемента обнаружены у асцидии *Ascidia gemmata* Sluiter, 1895, в клетках которой содержание этого элемента в 10^7 раз больше, чем в морской воде [147, 148]. Как полагают многие исследователи, этот вид асцидий является примером самой высокой степени накопления металла живым организмом.

Ванадоцитами у асцидий служат клетки крови. Их кровеносная система содержит 11 различных типов клеток, которые сгруппированы в 6 подтипов в зависимости от их морфологии: недифференцированные гемоцитобласты, лейкоциты, лимфоциты, вакуолярные клетки, пигментные клетки и нефроциты. Методом электронной рентгеноструктурной микроскопии у двух наиболее богатых ванадием видов асцидий *Ascidia gemmata* Sluiter, 1895 и *Phallusia mammilita* Cuvier, 1815 самые высокие его концентрации были обнаружены в вакуолярных клетках [214].

Так как морская вода содержит пятивалентный ванадий, в цитоплазму ванадоцита он транспортируется в виде ванадат-иона, предположительно совместно с фосфатами и/или ионами трехвалентного железа [77], где восстанавливается до ванадила. В слабощелочной среде цитоплазмы ванадил менее устойчив, чем ванадат, поэтому существует в комплексе с белками. На сегодняшний день идентифицировано несколько типов белков, связывающих ванадий: гомологи трансферрина, которые клонированы из трех видов асцидий (*A. sydneiensis samea* Stimpson, 1855) [225], *Halocynthia roretzi* Drasche, *1884* [11] и *Ciona intestinalis* L., 1767 [130], и белки семейства ванабинов (Vanabine 1-4, Vanabine P и VBP-129). Ванабины специфичны для асцидий и обладают очень высокой избирательностью и аффинностью к ванадию: рекомбинатный ванабин P способен связывать 13 атомов ванадия (IV), константа диссоциации комплекса составляет $2{,}8 \cdot 10^{-5}$ M [228]. Ванабины катализируют восстановление ванадата до ванадила в присутствии NADPH, глутатиона и глутатионредуктазы [120]. Ванадил транспортируется в вакуоль энергозависимо в антипорте с протонами, где далее восстанавливается до ванадия +3, который также может присутствовать в комплексе с сульфатом, например $[V^{+3}(H_2O)_5(HSO_4)^-]^{2+}$ [95].

Несмотря на большое количество экспериментальных данных, роль накопления ванадия в клетках крови асцидий остается не выясненной до конца. Ранее считалось, что у этих организмов он играет защитную и антибактериальную роль [178]. Некоторые исследователи полагают, что восстановление ванадата до ванадила и дальнейшее восстановление ванадила до трехвалентного ванадия может играть роль в энергетическом обмене и рециркуляции метаболических субстратов [215]. Однако в настоящий момент ни одна из этих гипотез не получила окончательного признания.

У некоторых низших организмов ванадий входит в состав простетических групп ряда важных ферментов. К их числу относятся содержащие гем галопероксидазы, осуществляющие двухступенчатые реакции окисления галогенов перекисью водорода с последующим галогенированием органических субстратов или любых нуклеофильных молекул [45]. В зависимости от специфичности реакции, выделяют неспецифические ванадий-зависимые хлоропероксидазы, которые окисляют практически все галогенид-ионы (Cl^-, Br^- и I^-), и ванадий-зависимые йодопероксидазы и бромопероксидазы, окисляющие только ионы Br^- и I^- [167]. У морских организмов чаще встречаются йодо- и бромопероксидазы, в то время как у грибов и лишайников наиболее распространены хлоропероксидазы. Такие виды галопероксидаз выделены и охарактеризованы у синезеленых [61], красных (*Corallina officinalis* L, *Laurencia* sp. и др.) [89] и бурых водорослей (*Laminaria digitata* (Huds) Lamouroux, 1813, *Ascophyllum nodosum* (L) Le Jolis и др.) [46, 126], а также у некоторых видов грибов (*Curvularia inaequalis* (Shear) Boedijn 1907, *Embellisia didymosporina* E.G. Simmons 1971, *Fucus* sp.) [19, 23, 146, 191,] и лишайников (*Xanthoria parietina* (L.) Th. Fr., Lich. Arct.: 69 (1860)) [167].

Характерной особенностью этого класса ферментов является их удивительная стабильность в сильнокислых и высокотемпературных условиях [212]. Кроме галогенирования, галопероксидазы также могут катализировать эпоксидирование и сульфоокисление, поэтому ряд соединений и вторичных метаболитов, образующихся в катализируемых этой группой ферментов реакциях, очень широк [136]. Число галогенизированных производных, синтезируемых только бурыми водорослями, составляет более чем 1140 молекул, и число вновь открытых метаболитов такого рода увеличивается с каждым годом [142]. Всего из морских организмов выделено около 10 тысяч вторичных метаболитов, к которым относятся хлориды, бромиды, йодиды, моно- и полизамещенные галогенированные алканы, танины (ди-, три, полихлоротаннины и хлороглюцинолы), аминокислоты (например, моно- и дийодтирозины), ненасыщенные жирные кислоты (галогенированные эйкозаноиды), терпеноиды (галогенированные сескви- и метатерпены), ацетогенины и индолы, стероиды, алкалоиды, макролиды и другие природные соединения [129]. Реакции галогенирования у цианобактерий, живших уже около трех миллиардов лет назад, вероятно, выполняли функцию защиты от активных форм кислорода (АФК), которые образовывались в процессе фотосинтеза [29]. Для водорослей бромирование различных молекул часто служит способом повысить их биологическую активность.

Функции вторичных галогенированных метаболитов у морских организмов включают в себя утилизацию избытка постоянно образующихся в процессе фотосинтеза перекисей и других АФК (образование HOBr и HOI) [218]; защиту против бактерий, хищников и эпифитов (например, хлоротаннины, которые встречаются в клетках водорослей в виде полимерных молекул, защищают водоросли от поедания травоядными животными) [220], участие в процессах клеточной адгезии (например, полимеризация хлоротаннинов с участием перекиси и бромопероксидазы способствует прикреплению ризоидов водоросли к субстрату) [47]. Моно- и дийодтирозины в бурых водорослях предположительно выполняют функции регуляции роста и деления клеток в процессе эмбрионального развития этих низших растений [69].

Вторым классом ферментов, в активный центр которых входит ванадий, являются альтернативные нитрогеназы азотфиксирующих бактерий *Azotobacter chlorococcum* [175] и *A. vinelandii* Lipman 1903 [107].

К этому семейству принадлежат ферменты, катализирующие восстановление молекулярного азота до аммония. Ванадий-зависимые нитрогеназы, служащие альтернативой молибденсодержащим, включают в себя два компонента: железосодержащую АТФ-зависимую редуктазу нитрогеназы (Fe-белок) и динитрогеназу, содержащую в своем активном центре, кроме ванадия, кластеры железа и серы. Их экспрессия может служить адаптацией этих бактерий к низкотемпературным и сильнокислым условиям среды [82].

3.2. Ванадий в организме человека

Несмотря на огромное значение ванадия для функционирования некоторых животных и растений, важность этого элемента для организма человека и других млекопитающих не ясна. В настоящее время для него и его соединений не существует рекомендованной диетической нормы (RDA) [94]. Современная диетология относит ванадий к ультрамикроэлементам, которые присутствуют в тканях в количествах порядка микрограмм на килограмм веса. В организме человека массой 70 кг содержится около 100-200 мкг ванадия. В мозге, мышцах, печени, семенниках, легких содержание ванадия составляет 0,59±0,16, 1,18±0,06, 0,78±0,2, 3,92±1,58, 1,96±0,39 мкмоль/кг соответственно [5], а в крови – менее 0,9 мкмоль/л [216].

Клинические случаи гипованадиемии описаны только у пациентов с атеросклерозом, а также отмечаются у пациентов с маниакально-депрессивным психозом [4].

Предполагается, что необходимое количество ванадия, поступающего в организм человека, должно составлять около 10 мкг в день, в то время как в дневном рационе европейца находится в среднем от 10 до 30 мкг ванадия [161]. Однако средняя концентрация ванадия в пище может различаться в зависимости от страны и характера питания ее жителей. Так, взрослый человек, без учета его массы тела, в Англии в среднем потребляет с пищей около 13 мкг ванадия, в Италии – от 8 до 12 мкг, а в Японии – более 250 мкг в сутки. Согласно этим данным, человек массой 60 кг должен потреблять в норме приблизительно от 0,17 до 0,5 мкг ванадия/кг тела в день [74].

Концентрация ванадия в мясе, молоке и субпродуктах домашнего скота, в зависимости от его содержания в воздухе, воде и почве того региона, где были выращены животные, колеблется в пределах от 0,05 до 11,51 мг/кг [102]. Его концентрация в питьевой воде составляет в среднем 5 мкг/л [223].

Так как содержание ванадия в пище почти полностью покрывает рекомендованную для человека суточную норму, признаки дефицита этого элемента у него не описаны. Однако накоплено достаточно много экспериментальных свидетельств его значения у других млекопитающих и птиц. Первые опыты, доказывающие жизненно важную роль ванадия для высших животных, были проведены на крысах и курах. Дефицит ванадия (10 мкг на 1 кг корма) у цыплят вызывал задержку роста, аномальное развитие скелета и замедление оперения крыльев и хвоста [113]. У крыс при недостатке ванадия, который поддерживали в течение 4–6 поколений, наблюдали снижение плодовитости самок, уменьшение числа беременностей за период спаривания, повышенную смертность потомства, а также уменьшение образования молока в течение периода лактации [113]. Более того, дефицит ванадия в пище лабораторных животных также приводит к ослаблению роста костей, хрящей и зубов [16, 192, 193], нарушению метаболизма тиреоидных гормонов и снижению общего роста клеток и тканей [161]. Таким образом, согласно результатам этих и ряда других экспериментов, ванадий может участвовать в таких жизненно важных физиологических процессах, как минерализация костей и зубов, рост и деление клеток, регуляция углеводного и липидного обмена, эритропоэз.

В число процессов, которые ванадий стимулирует на клеточном уровне, входят метаболизм углеводов [70], ванадат-зависимое окисление NADH [65], стимуляция активности липопротеинлипазы [186], стимуляция аденилатциклазы и транспорта аминокислот [106].

Взаимодействие ванадия с таким количеством ферментативных и сигнальных систем клетки предполагает наличие у него широкого спектра фармакологической активности (см. также раздел 6).

4. Методы анализа соединений ванадия

В соединениях ванадий проявляет переменную валентность от +2 до +5. Наиболее устойчивыми степенями окисления являются +3, +4 и +5 [12]. Ванадий координируется в комплексные соединения преимущественно с донорными атомами лигандов N, O и S, при этом катионы ванадия(IV) и ванадия(V) образуют с кислородом более прочную связь, чем с азотом, а у катионов ванадия(III) связь с азотом прочнее, чем с кислородом.

Для анализа поведения в физиологических растворах и определения строения комплексных соединений ванадия используют различные физико-химические методы.

Инфракрасная спектроскопия используется главным образом для доказательства наличия функциональных групп в молекуле. Так, валентные колебания связи V=O в оксокомплексах четырехвалентного ванадия обычно обнаруживаются в более высокочастотной области по сравнению с оксокомплексами пятивалентного ванадия. В ИК-спектрах пероксокомплексов ванадия(V) можно наблюдать также полосы, соответствующие растяжению связей O–O и колебаниям пероксо V–O, которые наиболее чувствительны к структуре комплекса [14]. На основании волновых чисел и соответствующих интенсивностей полос пероксо V–O в диперoксокомплексах можно определить координационное число (к.ч.) атома ванадия [91]. Для диперoксокомплексов с к.ч. 6 характеристическими частотами являются ~630 $см^{-1}$ (очень сильная) и 520 $см^{-1}$ (средней силы), а для диперoксокомплексов с к.ч. 7 характеристическими частотами являются 625 $см^{-1}$ (средней силы) и 585 $см^{-1}$ (средней силы).

У ионов ванадия, соответствующих низшим степеням окисления, происходит застройка *3d*-оболочки (для иона V(IV) конфигурация $3d^1$, для иона V(III) – $3d^2$, для иона V(II) – $3d^3$), приводящая к парамагнетизму и, следовательно, к возможности наблюдения электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). По значению магнитного момента (μ) можно определить число неспаренных электронов в атоме, а следовательно, степень окисления ванадия в комплексных соединениях.

Изотоп ^{51}V обладает спином $I = 7/2$, следовательно, число возможных линий сверхтонкой структу-

ры спектра (СТС) (n), могущих проявляться в спектре ЭПР вследствие взаимодействия неспаренного электрона со спином ядра, равно 8, так как n = *2I*+1. Так, появление восьми СТС-линий в спектре [VO(hopy-Me,H,Me)$_2$] позволило авторам [62] установить, что комплекс существует в растворе в виде единственного изомера.

Сравнение параметров ЭПР (величин *g* и A) данного комплекса с аналогичными параметрами, известными для оксокомплексов с различным координационным окружением атома ванадия – VO(O_4), VO(N_2O_2), VO($O_2O_2^-$), VO(S_2N_2), VO(S_2O_2) – позволило установить, что атом V(IV) в экваториальной плоскости окружен четырьмя атомами кислорода [229].

Метод ЭПР был применен для оценки координационного окружения ванадиевых комплексов в изолированных органах, таких как печень и почки. Этим методом также изучалось взаимодействие ванадиевых комплексов с различными компонентами сыворотки крови, такими как фосфорная, молочная, щавелевая, лимонная, глюконовая, галактуроновая кислоты, катехоламины, трансферрин и альбумин. Для определения концентрации парамагнитных комплексов ванадия в крови в режиме реального времени используется метод электронного парамагнитного резонанса (BCM-EPR), он также показывает общее распределение ванадиевых комплексов в организме. Широкое применение в биологических исследованиях нашли импульсные методы ЭПР (ESEEM и ENDOR). При изучении образцов почек и печени крыс, получавших ванадилсульфат $VOSO_4$, методом ESEEM было обнаружено, что ион VO^{2+} связан в этих органах в комплекс с атомами азота. Ранее этим же методом было установлено, что ванадий(IV) в костях связывается с фосфатами преимущественно у поверхности [76].

Метод ЯМР-спектроскопии применим только для изучения диамагнитных комплексных соединений ванадия. Метод ^{51}V-ЯМР совместно с ^{1}H-ЯМР и ^{13}C-ЯМР позволяет точно распознать специфику поведения соединений ванадия V(V) в растворах [15]. Важным научным результатом явилось установление зависимости между параметрами спектров ^{51}V-ЯМР и локальным окружением ядра ванадия. Ранее была получена зависимость химического сдвига ванадия в спектрах ^{51}V-ЯМР от природы координирующего с металлом лиганда: при увеличении электронодонорных свойств лиганда возрастает электронное экранирование и, соответственно, положение сигналов смещается в сторону слабого поля. При регистрации спектров ^{51}V ЯМР в качестве внешнего стандарта используют $VOCl_3$. Методом ^{51}V-ЯМР были детально изучены кинетика окисления бис(мальтолат)оксованадия(IV) в метаноле, взаимодействие N-гидроксиацетамида с ионом оксованадия(V) в водном растворе, хелатные свойства ванадата по отношению к моноионизированным диолам и карбогидратам.

Циклическая вольтамперометрия позволяет получить информацию об 1) обратимости электродных процессов; 2) стандартном окислительно-восстановительном потенциале; 3) стабильности окислительных состояний; 4) адсорбции комплексов на электродах. Согласно типичной циклической вольтамперограмме бис(1,4-дигидро-1,2-диметил-1,4-оксо-3-пиридинолат)оксованадия(IV) – [VO(3,4-hopo-Me)$_2$] процесс окисления и восстановления [VO(3,4-hopo-Me)$_2$] имеет обратимый характер, поскольку отношение катодного и анодного токов близко к единице ($I_к/I_а$ = 0,91). Значение потенциала полуволны $E_{1/2}$ = 315 мВ, что приблизительно на 130 мВ ниже чем у комплекса BMOV 1, означает, что комплекс [VO(3,4-hopo-Me)$_2$] менее устойчив к окислению. Поскольку разность потенциалов пиковых токов больше, чем 60мВ ($\Delta E_р$ =110 мВ), циклическая вольтамперограмма измерялась при различных скоростях развертки потенциала (υ). Прямолинейная зависимость $I_к$ от $\upsilon^{1/2}$ свидетельствует о том, что процесс идет с диффузионным контролем.

Спектроскопия циркулярного дихроизма (ЦД) позволяет исследовать вторичную структуру белка и определять абсолютную конфигурацию хиральных веществ, в частности, комплексов переходных металлов. Методом ЦД-спектроскопии изучались пространственная конфигурация оптически активных лигандов в комплексах ванадия(IV) и специфическое связывание ванадил иона VO^{2+} с тиолатом остатка цистеин-34 сывороточного альбумина.

Среди радиохимических методов нужно отметить метод радиоактивных индикаторов. В качестве радиоактивного индикатора используют искусственно полученный ^{48}V ($t_{1/2}$ = 15,97 дней). Меченые $^{48}VOCl_2$ или $NH_4{}^{48}VO_3$ внутривенно вводились крысам, кроликам и собакам, и показали, что ванадий(IV) в основном связывается с трансферрином и в меньшей степени с другими белками крови [12, 183].

5. Токсикология ванадия и его соединений

5.1. Признаки острой и хронической интоксикации

Как и другие металлы, условно квалифицируемые как тяжелые, ванадий проявляет свойства нейротоксичных и геморрагически-эндотелиотоксичных ядов с нефро- и гепатотоксичными компонентами. Наиболее чувствительные к действию ванадия и его неорганических солей органы – легкие, почки, сердечно-сосудистая система и органы, участвующие в гемопоэзе. Токсичность ванадия во многом зависит от вида животного, способа попадания в организм, валентности и, в некоторой степени, от ионной формы. Наиболее токсичен ванадий, попадающий в организм парентеральным путем, в то время как при пероральном введении этот элемент малотоксичен [22].

Токсичность ванадия возрастает с увеличением валентности, и наиболее токсичным является пятивалентный ванадий [81, 176, 201]. Так, в наших экспериментах при исследовании острой токсичности двух комплексов, содержащих ванадий (IV) и (V) – *бис*{*трет*-бутил[амино(имино)метил]карбамато}-оксидованадия (IV) и сульфата октагидрата(2,2'-бипиридил)оксодипероксованадата (V) – среднесмертельные дозы составили 178 и 108 мг/кг соответственно [3].

В обычных условиях токсические эффекты ванадия не проявляются, и наиболее часто они возникают при хроническом воздействии в условиях соответствующих производств.

Наибольшая мощность дозы, которая не приводит к появлению статистически значимых неблагоприятных эффектов (NOAEL) для пентоксида ванадия, одного из самых токсичных среди всех неорганических соединений ванадия, составляет около 4,1 мг пентоксида ванадия/кг в день. Согласно результатам

испытаний неорганических солей ванадия на здоровых добровольцах, дозы ниже 500 мг/кг в день при пероральном приеме не вызывают необратимых побочных эффектов. Средняя оценка ежедневного безвредного воздействия пентоксида ванадия на человеческую популяцию определяется в пределах от 0,9 до 90 мг/кг в день.

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), средневзвешенная во времени концентрация (TWA, или time-weighted average) или суммарное воздействие на рабочего в течение 8-часового периода для ванадия составляет величину, равную около 1 мкг ванадия/м^3 в день. Пороговая концентрация пентоксида ванадия в воздухе рабочих помещений, согласно международным стандартам, не должна превышать 50 мкг/м^3.

Наименьшая мощность дозы, которая приводит к статистически значимым неблагоприятным эффектам (LOAEL), для ванадия, согласно современным данным, определяется как 20 мг ванадия/м^3.

В промышленности основными формами ванадия, которые могут представлять опасность для населения, являются оксиды, в частности VO_2, V_2O_3 и V_2O_5. В природе основными источниками их высвобождения в атмосферу являются континентальная пыль (54%), вулканические газы (20%), биогенные источники (5%), например лесные пожары и морские аэрозоли. В незаселенных районах, таких как Северный полюс, средняя концентрация ванадия в воздухе низкая – около 0,001–0,002 нг/м^3, в то время как в городах она составляет величины от 20 до 100 нг/м^3 [103].

При хронической интоксикации ванадием у человека происходит учащение сердцебиения, приводящее к аритмиям, также наблюдаются экстрасистолии и брадикардия, желудочно-кишечные расстройства, поражения почек (гломерулонефрит), мышечная слабость, анорексия, головная боль неврологические заболевания, а также повышение частоты заболеваний бронхолегочной системы и увеличение риска развития новообразований [22].

Клиническая картина острого отравления до конца не изучена. Зафиксирован интересный клинический случай острой летальной интоксикации метаванадатом натрия женщины 24 лет, у которой концентрация ванадия в крови и тканях была в 4000–6000 раз выше его содержания у человека в норме [40]. Основными признаками отравления у этой пациентки были желудочно-кишечные расстройства (боль в подложечной области живота, тошнота, рвота, диарея), также наблюдались мокрый кашель, хрипы, ринит и высокая температура. В крови наблюдали уменьшение концентрации глюкозы, значительное увеличение концентрации креатинина и активности аланинаминотрансферазы. Патоморфологические исследования и аутопсия выявили признаки асфиксии внутренних органов и эрозивный гастрит. Судя по этому и по ряду других примеров острой интоксикации неорганическими солями ванадия у человека, основными признаками острого отравления являются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея) [185], воспалительные реакции кожи и слизистых оболочек глаз (конъюнктивиты), глотки, верхних дыхательных путей (мокрый кашель, хрипы, риниты, бронхиты), легочная асфиксия и вазоконстрикция бронхов [59, 135], гипогликемия, острая почечная и печеночная недостаточность, аллергические реакции (экзема, астмоподобные состояния), лейкопения и анемия [12, 90].

Для выведения из организма избыточных количеств ванадия и ликвидации явлений интоксикации, применяются его хелаторы (ЭДТА) и, в качестве антагонистов, препараты хрома [21, 207]. Согласно результатам экспериментов на лабораторных грызунах, одним из наиболее эффективных хелаторов ванадия на сегодняшний день является 4,5-дигидроксибензин-1,3-дисульфат (Tiron) [80].

Несмотря на подробно описанную клиническую картину острой и хронической интоксикации ванадием, наблюдаемую у человека и животных, клеточные механизмы вызываемых им токсических эффектов до конца не выяснены. Известно, что, как и в случае тяжелых металлов, в основе цитотоксических эффектов ванадия и его соединений лежит их способность вызывать образование активных форм кислорода (АФК), окислительный стресс и перекисное окисление липидов (ПОЛ). Так, добавление ванадата в культуральную среду приводит к активации ПОЛ и истощению запасов глутатиона в изолированных гепатоцитах крысы [195, 196]. Добавление метаванадата аммония крысам в питьевую воду в дозах 0,01, 0,05, 0,15 и 0,30 мг/мл в течение 4 недель вызывает дозозависимое снижение концентрации аскорбиновой кислоты в печени, селезенке, почках и надпочечниках у этих животных [231]. Ванадилсульфат в питьевой воде в концентрациях 1 и 1,25 мг/мл в течение 3 недель вызывает у крыс увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) в почках и сердечной мышце, а также уменьшение веса этих органов [209].

В физиологических условиях ванадий существует в степени окисления +5 (преимущественно в виде метаванадата VO^{3-} или ортованадата VO_4^{3-}) и +4 (в форме ванадила VO^{2+}). В плазме крови основной формой ванадия является метаванадат. Проникая в клетку при помощи анион-транспортирующих систем [110], он взаимодействует с окислительно-восстановительными системами клетки и за счет окисления глутатиона и НАДН восстанавливается до ванадила. Ванадил вступает в реакции с кислородом и превращается обратно в ванадат с образованием супероксидного и гидроксильного радикалов. Таким образом в ходе процессов, аналогичных реакции Фентона, ванадий действует как катализатор образования АФК [189].

Другим механизмом токсического действия ванадия является его взаимодействие с клеточными белками и ферментами, участвующими в транспорте ионов, передаче гормональных сигналов, синаптической передаче и т. д. Показано, что ванадилсульфат ингибирует активность Na^+,K^+-АТФазы [49]. Инактивация этого фермента связана с токсическим воздействием ванадия на скелетную мускулатуру и сердце, которое может приводить к брадикардии, экстрасистолиям и мерцательной аритмии. Действие на тирозинкиназы в рецепторах ростовых факторов и в продуктах онкогенов может вызывать задержку роста и повышать риск новообразований. Нейротоксические эффекты ванадия включают в себя ингибирование холинэстеразы и Ca^{2+},Mg^{2+}-АТФазы [174], что приводит к накоплению ацетилхолина, блокированию высвобождения медиаторов и нарушению проводимости и возбудимости в нервной системе [101]. Ингибирование ванадием Na^+K^+-АТФазы и H^+,

K^+-АТФазы почечных канальцев приводит к отеку и может вызывать диурез и натрийурию [22]. Угнетение активности H^+,K^+-АТФазы клеток слизистой оболочки желудка ванадием приводит к нарушениям работы желудочно-кишечного тракта [63].

Генотоксические и мутагенные эффекты ванадата обусловлены его взаимодействием непосредственно с ДНК и образованием комплексов с нуклеотидными фосфатными группами, что ведет к дестабилизации структуры ДНК [13, 211], и с ингибированием рибонуклеазы А, необходимой для процессов созревания и расщепления молекул мРНК и некодирующих РНК [132].

5.2. Метаболизм ванадия и его распределение в организме

Ванадий слабо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем большая часть поступившего ванадия всасывается в его верхних отделах [20, 166]. Так, у здоровых добровольцев через ЖКТ абсорбировалось 0,1–10% ванадия, поступившего перорально в форме окситартратованадата диаммония в дозе 100 мг в течение 24 часов, причем 60% абсорбированного количества выводилось через почки [71].

Около 95% абсорбированного ванадия, как в виде ванадила, так и в виде ванадата при попадании в кровь связывается с белками плазмы, большая часть – с трансферрином и альбумином [183]. Концентрация ванадия в крови поддерживается за счет его обмена между тканями и белками крови. Эти белки играют роль мобильных депо для ванадия, в то время как долгосрочным депо служит костная ткань. Накопление и сохранение ванадия в костной ткани возможно благодаря способности ванадатов замещать фосфаты [100, 101, 158].

В некоторых тканях ванадий может находиться более 400 дней после введения, в других – не более 100 часов [166]. При внутривенном введении крысам метаванадата аммония в течение 21 дня в дозе 30 мкг/кг большая часть абсорбированного ванадия через 4 дня оказывалась в плазме в связанной с трансферрином форме. Основными тканями, в которых ванадий накапливался, были почки, печень, семенники и селезенка. Через 3 дня после введения метаванадата аммония этим крысам практически весь абсорбированный ванадий выводился через почки вместе с мочой [180].

У здоровых добровольцев абсорбированный ванадий накапливался в костях, почках, печени и щитовидной железе [48]. По результатам атомной абсорбционной спектрометрии, у человека в норме наибольшая концентрация ванадия, поступающего с пищей, содержится в печени, где она составляет 4,5–19 мкг/кг [22].

Согласно результатам атомной абсорбционной спектрометрии, при введении крысам ванадилсульфата в питьевой воде в концентрациях 0,5–1,5 мг/мл (100–300 мг/кг в день) в течение года разные органы располагались по содержанию ванадия в следующем порядке: кости > почки > семенники > печень [73]. При этом ванадилсульфат не оказывал существенного влияния на морфологию и массу внутренних органов животных. Присутствие ванадия в семенниках доказывает его способность проходить через гематотестикулярный барьер. Более того, на экспериментах с животными показано, что он может связываться с лактоферрином и проходить через плацентарный барьер [180].

6. Фармакологические эффекты ванадия и его соединений

Результаты экспериментальных исследований показали, что ванадий и его соединения оказывают антидиабетический [1, 38, 96, 97, 138, 163, 171, 181], антигиперлипидемический [153, 154, 186], противоопухолевый [85, 86, 92, 109, 122, 156], кардиотропный и антигипертензивный [30-35, 194] и противопаразитарный [25, 26, 36, 60, 144, 145] эффекты. Они также действуют на иммунную систему [64, 99, 170], однако эти эффекты изучены слабо.

В основе фармакологических эффектов ванадия и его соединений лежат следующие типы его взаимодействия с макромолекулами клетки:

1) окисление сульфгидрильных групп с образованием тиоэфирной связи [19, 63, 72];

2) конкуренция с фосфатом в фосфат-связывающих сайтах ферментов [27, 164, 172, 173, 197];

3) образование активных форм кислорода (АФК), окислительный стресс и усиление перекисных процессов (например, перекисного окисления липидов) [189];

4) ингибирование ферментов путем образования комплексов с их субстратами [67, 68, 164].

Основные фармакологические эффекты ванадия показаны в табл. 1.

Регуляция многих клеточных процессов осуществляется белками, активность которых зависит от степени их фосфорилирования, которая регулируется киназами и фосфатазами. Большинство фармакологических эффектов соединений ванадия может осуществляться взаимодействием именно с этими ферментами, принимающими участие в регуляции клеточного цикла, апоптозе, росте и дифференцировке клеток, метаболизме углеводов и липидов, ионном транспорте и передаче гормональных сигналов.

6.1. Противодиабетические и антигиперлипидемические эффекты соединений ванадия

На животных с экспериментальным сахарным диабетом показано, что ванадий и его соединения проявляют гипогликемический, антигиперлипидемический, нефро-, гепато- и кардиопротекторные эффекты, и таким образом минимизируют вторичные последствия сахарного диабета (СД).

Ванадилсульфат при трехдневном внутрибрюшинном введении в дозах 9,3 и 4,6 мг ванадия/кг крысам со стрептозотоциновым диабетом снижает уровень гликемии с 22,2 до 7,2 ммоль/л, причем этот эффект сохраняется в течение по крайней мере 12 недель после его отмены без увеличения уровня эндогенного инсулина у этих животных [181]. Длительное применение ванадилсульфата у крыс со стрептозотоциновым диабетом приводит к уменьшению концентрации триглицеридов и холестерина в крови [171], нормализации липидного профиля и уменьшению содержания продуктов ПОЛ и неферментативного гликирования белков в желудке и селезенке [213], а также к уменьшению концентрации креатинина и мочевины в крови [226]. Кроме улучшения метаболизма углеводов и липидов, у крыс со стрептозотоциновым диабетом ванадилсульфат при пероральном введении оказывает гепатопротекторное действие, снижая активность печеночных трансаминаз и увеличивая содержание глутатиона [124].

Табл. 2

Основные фармакологические эффекты ванадийсодержащих соединений

Активность	Соединения	Модели in vitro	Модели in vivo	Мишени действия	Ссылки
Кардио-протекторная	Бис(1-окси-2-пиридинэтиолато) оксованадий (IV) ([VO(OPT)]), Ванадил сульфат, Бис(мальтолато)оксованадий (IV) (BMOV), Ортованадат натрия.	Клетки яичников китайского хомячка, экспрессирующие человеческий рецептор инсулина (линия CHO-HIR)	Крысы с химически индуцированным диабетом, изолированное сердце крыс с ишемией/реперфузией миокарда, крысы SHR со спонтанной гипертензией, самки крыс Sprague-Dawley с овариоэктомией и перегрузкой сердечной мышцы, вызванной гипертрофией	Сердечные изоформы протеинкиназы B (PKB/Akt)	31-35, 104, 105, 163
Антигипертензивная			Крысы SHR со спонтанной гипертензией, крысы Sprague-Dawley, у которых гипертензия и гиперинсулинемия инициируются диетой, обогащенной фруктозой.	Ca^{2+}, Mg^{2+}-АТФаза, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS)	
Противоопухолевая	Ванадилсульфат, Монованадат аммония Метаванадат аммония Пероксованадаты Ванадил-1,10-фенантролин, BMOV – бис(циклопентадиенил)-цис-дихлорованадий (IV), комплекс с кверцетином Бисацетилацетонат ванадила (IV), комплексы с l-цистеином и N-(2-меркаптопропионил)глицином Бис(4,7-диметил-1,10-фенантролин)сульфооксованадий (IV)	Клетки B-лимфомы и T-лейкоза человека, эритролейкемии мышей, базофильной лейкемии крыс, лейкемий L1210, HL-60 и M07e, гепатом человека и крысы, карциномы яичника, рака яичка, карциномы глотки, остеосаркомы человека, мышиной асцитной карциномы Эрлиха, нейробластомы NB41 мышей и крыс, глиомы C6 крыс, крысиной карциномы легких Льюиса, клетки HeLa.	Самки крыс Sprague-Dawley с индуцированными 1-метил-1-нитрозомочевиной или 7,12-диметил-бенз(а) антраценом опухолями молочных желез, самцы и самки крыс Sprague-Dawley с гепатомой, индуцированной диэтилнитрозоамином при промоции фенобарбиталом, крысы Wistar с лейомиосаркомой, белые мыши с асцитной лимфомой Дальтона, мыши с раком толстой кишки, мыши CF1 с асцитной опухолью Эрлиха.	Фосфотирозинфосфатазы и тирозинфосфокиназы, Циклин-зависимая протеинкиназа cdk2 и циклины A и B, Киназы p38, ERK1, MEK-1, JNK-1, PI-3K Транскрипционный фактор NF-kB, Фактор-α некроза опухолей.	13 27, 29, 36, 51, 52, 60, 86, 122
Противопаразитарная	Комплексы с общей формулой [VO(**L8**-2H)(фенантролин)] и [VO(**L10**-2H)(фенантролин)], BIMOV 1,10-Фенантролиноксованадий (IV) Комплексы 6(7)-замещенных-3-аминохилоксаллин-2-карбонитрил-N1N4-диоксидов с оксованадием (IV) Комплекс бис-(пиридин-2-тиол-N-оксид) оксованадий (IV) с сульфатом Бис(дигидро[3,2-a:2',3'-c] феназин)оксодипероксованадий (IV), Комплексы с общей формулой [VO(L-2H)(N-N)] Оксованадий (IV) Биспероксованадий-1,10-фенантролин Бис-пероксованадий-пиколинат Комплексы, содержащие бис(оксо)бис[оксованадий (V)] и оксобис[оксованадий (V)] с производными бензимидазолов, гидразонов, тиогидразонов, дитиокарбаматов и тиосемикарбазонов.	*Trypanosoma, brucei*, *Tr. cruzi* (эпимастиготная форма), Leishmania sp, *Leishmania mexicana* и *Leishmania braziliensis* *Entamoeba histolytica*	Мыши Swiss, зараженные паразитом *Trypanosoma cruzi*; мыши, зараженные *Leishmania major*, мыши Balb/c, инфицированные *Leishmania donovani*	Ca^{2+}, Mg^{2+}-АТФаза, кальциосомы, трипанотион/трипатион редуктазная система, мембранная Na^{+}, K^{+},-АТФ-аза	17, 25, 26, 50, 128, 144, 145

Иммуномодулирующая	Метаванадат натрия Ванадилсульфат Пентаксид ванадия Метаванадат аммония	Культуры периферических мононуклеарных и моноцитарных дендритных клетки	Интактные крысы Wistar, беспородные белые мыши	Предположительно фосфотирозинфосфатазы и активируемые митогенами протеинкиназы (МАРК)	64, 99, 170
Антиоксидантная	Ванадилсульфат Метаванадат натрия, VO-salen(MetVO-salen)	Культура гепатоцитов, фракции очищенных антиоксидантных ферментов пероксидазы, каталазы, СОД и глутатионпероксидазы, гомогенаты печени крыс	Цыплята бройлеры, аутбредные крысы Sprague-Dawley, крысы Wistar, модель острого гепатита у крыс, вызванная пероральным введением CCl_4,	Косвенное действие: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксиаза	65, 72, 150, 187
Антигиперлипидемическая	Ванадилсульфат Моновадат аммония Метаванадат аммония Пероксованадаты Ванадил-1,10-фенантролин, BMOV – Бис(циклопентадиенил)-цис-дихлорованадий (IV), комплекс с кверцетином Бисацетилацетонат ванадила (IV), комплексы с l-цистеином и N-(2-меркаптопропионил)глицином, Бис(4,7-диметил-1,10-фенантролин)сульфооксованадий (IV)	Изолированные адипоциты и островки жировой ткани из подушечек лап крыс	Крысы Zucker fa/fa имыши , представляющие собой модели диабета типа 2 в конечной и начальной стадии	Аденилатциклаза, липопротеинлипаза	87, 121, 153, 154, 155, 168, 186, 213
Антидиабетическая	Ванадилсульфат [VO(пирролидин-N-дитиокарбамат)$_2$] (VODTC) Бис(мальтолат)оксованадия(IV) (DMOV) Бис(этилмальтолат)оксованадия(IV) (BEOV), Бис(3-метил-2,4-пентадионат) оксованадия(IV) (VO(acac)$_2$) Бис(1-окси-2-пиридонат) оксованадия(IV) – [VO(opd)$_2$] и др.	Изолированные адипоциты, гепатоциты и инсулин-резистентные бета-клетки крыс	Крысы с химически индуцированным диабетом (аллоксан, стрептозотоцин), инсулин-резистентные мыши линии ob/ob, крысы db/db со спонтанным диабетом, крысы с гиперинсулинемией и ожирением (Zucker fa/fa) и ожирением (fa/fa), представляющие собой модели диабета типа 2 в конечной и начальной стадии, крысы с панкреатомией, модель спонтанного диабета на крысах Wistar Breeding (BB), крысы Sprague-Dawley, у которых гипертензия и гиперинсулинемия вызывались диетой, обогащенной фруктозой.	Протеинтирозинфосфатаза PTP1B, рецепторы инсулина, фосфатидилинозитол-3-киназа, ключевые ферменты метаболизма глюкозы (например глюкозо-6-фосфатаза, гликогенсинтетаза, фосфофруктокиназа, фруктозо-2,6-бисфосфатаза, гексокиназа, пируваткиназа, гликогенфосфорилаза и др.)	1, 41, 42, 54, 58, 9, 97, 98, 121, 134, 143, 149, 162, 168 171, 177, 181, 221

На модели спонтанного диабета у крыс линии BB, которые находятся в состоянии преддиабета и утрачивают способность продуцировать инсулин, метаванадат натрия при недельном пероральном введении замедляет развитие диабета [54].

Эксперименты на животных, имеющих клинические проявления СД типа 2 с гиперинсулинемией и ожирением, показали, что ванадийсодержащие соединения улучшают липидный профиль и уменьшают резистентность к инсулину. У спонтанно гипертензивных крыс SHR, у которых высокое артериальное давление вызвано гиперинсулинемией и ожирением, ванадат снижает уровень инсулина в плазме и артериальное давление, при этом концентрация глюкозы в крови этих крыс не меняется [42]. Антигиперинсулинемическое действие ванадия и его соединений также продемонстрировано на резистентных к инсулину крысах линии Zucker fa/fa [230] и на мышах линии ob/ob [41], имеющих генетически обусловленное ожирение и гипергликемию, а также все метаболические нарушения, присущие СД типа 2 у людей.

Таким образом, ванадийсодержащие соединения могут воспроизводить эффекты инсулина на уровне углеводного и липидного обмена, в том числе: увеличение транспорта глюкозы в печень и мышцы; увеличение синтеза гликогена и уменьшение его распада в печени и мышцах; усиление гликолиза и ингибирование глюконеогенеза в печени и скелетных мышцах; уменьшение образования кетоновых тел в гепатоцитах и степени преобладания липогенеза над липолизом.

Первым этапом инсулиномиметического действия ванадата является усиление поступления глюкозы в зависимые и некоторые независимые от инсулина ткани. Орованадат, перванадат и пероксованадат, добавленные в культуральную среду в низких концентрациях (10^{-4}–10^{-8} ммоль/л), стимулируют транспорт 2-(^{3}H)-диокси-D-глюкозы в клетки фибробластов человека, миобластов линии L6, фибробластов линии 3T3-L1 и адипоцитов линии 3T3-L1 [98]. В скелетных [149] и сердечной мышцах [134] и в жировой ткани [168] крыс со стрептозотоциновым диабетом ванадий вызывает увеличение содержания и транслокацию в плазматическую мембрану специфического переносчика глюкозы ГЛЮТ-4.

Кроме того, ванадийсодержащие соединения могут нормализовать продукцию глюкозы печенью. Ванадат снижает глюконеогенез у крыс со стрептозотоциновым диабетом, ингибируя основные ферменты этого процесса – фосфоенолпируваткарбоксикиназу и глюкозо-6-фосфатазу [219]. Ортованадат натрия усиливает гликолиз, повышая активность его ключевых ферментов – глюкокиназы, пируваткиназы L-типа и 2,3-бисфосфоглицератфосфатазы [97]. Под действием ортованадата повышается активность ферментов, участвующих в метаболизме гликогена – гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы [121, 177]. В скелетных мышцах крыс со стрептозотоциновым диабетом ванадат оказывает похожие эффекты: ингибирует глюконеогенез и усиливает гликолиз [177] и синтез гликогена [38, 143, 205].

Еще одним полезным метаболическим эффектом ванадатов является снижение повышенного при инсулинзависимом сахарном диабете образования кетоновых тел из аланина, пирувата и ряда других метаболитов. Ванадат ингибирует этот процесс, снижая активность ключевого фермента кетогенеза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазы [42, 219].

Основные антигиперлипидемические эффекты ванадийсодержащих соединений у животных с экспериментальным диабетом связаны с усилением преобладания липогенеза над липолизом. Они опосредованы увеличением содержания и активности ключевых ферментов липогенеза – ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы жирных кислот [219].

Кроме того, ванадийсодержащие соединения усиливают чувствительность тканей к инсулину при резистентности к нему и стимулируют его секрецию бета-клетками поджелудочной железы. Так присутствие ванадата в культуральной среде приводит к поглощению глюкозы инсулинорезистентными адипоцитами под действием инсулина [138]. Органический комплекс ванадия [VO (пирролидин-N-дитиокарбамат)$_2$] (VODTC) усиливает секрецию инсулина изолированными бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [58].

Молекулярные механизмы инсулиномиметического действия ванадия и его соединений могут быть опосредованы влиянием на сигнальные механизмы, связанные с рецепторами к инсулину, или на каталитические и транспортные белки, участвующие в реализации эффектов инсулина [1].

Таким образом, согласно большому массиву экспериментальных данных, ванадийсодержащие соединения могут рассматриваться как альтернативная группа лекарственных средств для лечения СД типов 1 и 2, ожирения и других заболеваний, для которых характерна инсулинорезистентность.

6.2. Противоопухолевые эффекты ванадийсодержащих соединений

Существует целых ряд экспериментальных данных, доказывающих цитотоксическое, противоопухолевое и химиопрофилактическое действие ванадийсодержащих соединений, как в культурах различных опухолевых клеток, так и на моделях животных с химически индуцированными опухолями. Их цитотоксическая активность показана в культуре клеток В-лимфомы и Т-клеточной лейкемии человека [124], на клетках эритролейкемии мыши [84], базофильного лейкоза крысы [233], гепатом человека и крысы [39, 78, 79], лейкозных клеток линии L1210, HL-60 и M07e [28], человеческой карциномы яичника [118], карциномы глотки [152], остеосаркомы [60], асцитной карциномы Эрлиха [83, 206], нейробластомы мыши и крысы [88], глиомы крысы [93], карциномы легких Льюиса [204] а также клетках HeLa [133].

Первые доказательства противоопухолевого действия соединений ванадия на лабораторных животных были получены у самок аутбредных крыс линии Sprague-Dawley с индуцированной 1-метил-1-нитромочевиной опухолью молочных желез, у которых после перорального введения ванадилсульфата отмечали уменьшение количества и размера опухолей и удлинение периода их формирования [208]. Статистически значимое снижение количества опухолей и их размера также было показано для самок крыс линии Sprague-Dawley с индуцированными 7,12-диметил-бенз(альфа)антраценом опухолями молочных желез, получавших метаванадат аммония в питьевой воде [36]. У самцов и самок крыс Sprague-Dawley с гепатомой, индуцированной диэтилнитрозоами-

ном при использовании фенобарбитала в качестве промотора, пероральное введение метаванадата натрия приводило к уменьшению количества опухолевых очагов и их роста на начальных стадиях [52]. У мышей линии CF1 с асцитной опухолью Эрлиха, получавших комплекс ванадия [$(C_3H_5)VCl_2$] при внутрибрюшинном введении в дозах 100–600 мг/кг, уменьшение количества и размера опухолей происходило за счет повреждения ДНК и РНК опухолевых клеток [123].

Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные показали, что ванадийсодержащие соединения:

1) обладают химиопрофилактическим эффектом против химически индуцированных опухолей;

2) проявляют антипролиферативный эффект;

3) оказывают цитотоксическое и/или цитостатическое действие, вызывая как некроз, так и апоптоз опухолевых клеток;

4) ингибируют образование метастазов;

5) снижают устойчивость опухолевых клеток к терапевтическому воздействию.

Химиопрофилактическое действие ванадийсодержащих соединений на животных с химически индуцированными опухолями может быть связано с нейтрализацией активных метаболитов карциногенного агента посредством активации антиоксидантных систем и печеночных ферментов, метаболизирующих ксенобиотики. Так, низкие дозы метаванадата аммония при пероральном введении белым мышам с асцитной лимфомой Дальтона увеличивают продолжительность жизни этих животных. Основным механизмом противоопухолевого действия метаванадата в этом случае является активация печеночных ферментов, принимающих участие в детоксикации ксенобиотиков, например, глутатион-S-трансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы и цитохрома Р-450 [52, 184].

Так как системы регуляции клеточного деления и апоптоза тесно переплетены между собой, влияние ванадийсодержащих соединений на опухолевые клетки может проявляться как в снижении роста и деления, так и в их активации. Направленность эффекта зависит от концентрации, типа опухолевых клеток, а также от валентности ванадия в комплексе и его дозы. Так, некоторые неорганические соли ванадия (ванадилсульфат, метаванадат аммония, ортованадат натрия) при добавлении в культуральную среду в концентрациях $< 10^{-10}$ М усиливают рост и формирование колоний опухолевых клеток человека, а в концентрациях $> 10^{-10}$ М ингибируют эти параметры [109]. Ванадий в форме пероксованадата ингибирует клеточный рост в культуре клеток нейробластомы линии NB41 и глиомы линии С6 [88], а в культуре фибробластов 10Т1 мышей линии С3Н стимулирует апоптоз [125].

Антиметастатические эффекты соединений ванадия могут быть связаны с влиянием на белки клеточной адгезии, приводящим к уменьшению образования метастазов.

Антипролиферативные и апоптогенные эффекты могут реализоваться на стадии перехода клеток из фазы G2 клеточного цикла в митоз, когда определяется полнота удвоения ДНК, и клетки, в которых она недореплицирована, не входят в митоз и погибают.

Ванадий препятствует образованию комплекса циклин-зависимой протеинкиназы cdc2 с циклинами А и В, которое является сигналом для перехода клетки от стадии G2 в митоз. Активация циклин-зависимой киназы в комплексе с циклинами происходит путем ее фосфорилирования фосфатазой Cdc25B2, которая непосредственно ингибируется ванадатом [122, 224].

Другим механизмом остановки клетки на стадии G2/M является индукция ванадатом митоген-активируемых киназ (mitogen-activated kinase, МАРК) p38 и ERK, что ведет, с одной стороны, к деградации фосфатазы Cdc25C, которая активирует циклин-зависимую киназу в комплексе с циклином В, а с другой – к увеличению содержания и активности ингибитора циклин-зависимых киназ, белка p21 [232].

Важным механизмом апоптогенного действия ванадия и его соединений является окислительный стресс и образование АФК в цитозоле и особенно в митохондриях опухолевых клеток. Образование АФК является одной из стадий внутриклеточного пути активации апоптоза, приводящей к нарушению проницаемости мембран митохондрии и к активации каспаз и других механизмов саморазрушения клеток [137, 140, 190, 202, 203].

Ванадийсодержащие соединения обладают способностью подавлять миграцию опухолевых клеток и образование метастатических очагов. Например, ортованадат натрия дозозависимым образом снижает степень адгезии клеток карциномы Льюиса, образующих метастатические очаги в легких, к различным белкам внеклеточного матрикса, например, к ламинину, фибронектину и коллагену IV [204]. Таким образом, соединения ванадия могут модулировать экспрессию молекул адгезии, обеспечивающих взаимодействие клеток с белками внеклеточного матрикса. Нарушения этого взаимодействия играют важнейшую роль в процессах метастазирования [75, 112].

Ванадийсодержащие соединения могут повышать чувствительность некоторых линий опухолевых клеток к химиотерапевтическим воздействиям. Так, ортованадат натрия снижает устойчивость клеток линии CEM/VLB 100 к винбластину [57]. Ванадил усиливает чувствительность к цисплатину клеток рака яичника человека, изначально устойчивых к этому агенту [139]. Эти эффекты зависят от типа опухолевых клеток и противоопухолевых средств, которые используются в комплексе с ванадийсодержащим соединением. Молекулярные механизмы такого действия соединений ванадия остаются только предположительными.

Таким образом, ванадийсодержащие соединения могут считаться новым классом потенциальных противоопухолевых средств, которые могут найти свое применение как в профилактических целях, так и в лечении многих видов опухолей человека.

6.3. Кардиотропные и гипотензивные эффекты

Так как артериальная гипертензия часто сопряжена с гиперинсулинемией и ожирением, а ванадийсодержащие соединения обладают противодиабетической и антигиперлипидемической активностью, они также проявляют антигипертензивный эффект. На модели крыс Sprague-Dewley, у которых гипертензия и гиперинсулинемия вызывались диетой, обогащенной фруктозой, показано, что длительное введение ванадилсульфата приводит к уменьшению концентрации инсулина и параметров артериального давления у этих животных. Этот эффект опосредован

нормализацией параметров углеводного и липидного обмена [31]. С другой стороны, ванадий может проявлять гипотензивный эффект за счет непосредственного действия на гладкую мускулатуру сосудов. Способность его соединений влиять на сокращение различных типов гладких мышц, в том числе гладкомышечных клеток сосудов, была обнаружена еще в 1980 г. [165]. Основным механизмом сосудорасширяющего действия ванадия является запуск внутриклеточных реакций, приводящих к активации синтазы оксида азота и образованию оксида азота (NO^-) [35]. NO^- активирует растворимую гуанилатциклазу [199], что приводит к повышению содержания циклического гуанидинмонофосфата, что, в свою очередь, вызывает снижение внутриклеточного содержания Ca^{2+} и расслабление мышц. Благодаря своим сосудорасширяющим свойствам и способности нейтрализовать супероксид, генерируемый фагоцитирующими клетками, NO^- играет защитную роль при ишемическом поражении миокарда [56].

Наиболее существенными кардиотропными эффектами соединений ванадия являются положительный инотропный, кардиопротекторный и противоишемический [194]. Ванадат аммония усиливает инотропное действие на папиллярную мышцу сердца кошки, вызванное электростимуляцией [104]. Известно, что ванадат является ингибитором Ca^{2+},Mg^{2+}-АТФазы [105], которая осуществляет выведение кальция из клетки. Это приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и, как следствие этого, усилению сократимости кардиомиоцитов [182, 188].

Кардиопротекторное действие ванадия проявляется в нормализации показателей энергетического обмена в кардиомиоцитах и улучшении работы сердца. Ортованадат натрия усиливает транспорт глюкозы в диабетические кардиомиоциты, вызывая транслокацию переносчиков глюкозы ГЛЮТ 4 в их мембраны [134], восстанавливает активность сердечной креатинкиназы, увеличивает сердечный выброс и уменьшает диастолическое давление в левом желудочке [163]. На модели ишемизированного сердца показано, что органический комплекс ванадия *бис*(1-окси-2-пиридинэтиолато)оксованадий(IV) уменьшает площадь и улучшает функциональное состояние экспериментального инфаркта и препятствует его постишемическому ремоделированию [32].

Кардиотропные эффекты ванадийсодержащих соединений осуществляются через активацию сердечных изоформ киназ PKBα/Akt1 и PKBβ/Akt2, ключевых ферментов фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального пути [33, 34, 108], которые участвуют в регуляции роста и апоптоза кардиомиоцитов и в ангиогенезе [55, 227].

6.4. Противопаразитарные эффекты соединений ванадия

Поиск новых противопаразитарных лекарственных средств среди соединений ванадия ведется сравнительно недавно и направлен, главным образом, на лечение трипаносомозов, лейшманиозов и амебных инвазий. В настоящее время синтезирован целый ряд органических комплексов ванадия, которые проявляют цитотоксические эффекты на клетках паразитических простейших in vitro, однако механизмы их противопаразитического действия остаются невыясненными. Некоторые комплексы ванадия с производными 6(7)-замещенных 3-аминохиноксалин-2-карбонитрил-N1,N4-диоксидами замедляют рост эпимастиготов *Tripanosoma cruzi Chagas, 1909*, которые в природе существуют только в промежуточном хозяине [17, 50]. Еще один комплекс, *бис*(пиридин-2-тиол-N-оксид)оксованадий(IV), обладающий также противодиабетической активностью, в экспериментах in vitro показал эффективность как антитрипаносомальный агент [25].

В числе комплексов, оказывающих цитотоксическое действие на другой вид паразитического простейшего, *Leishmania sp. Ross, 1903*, значатся ди- и трипероксованадаты [128]. Комплексы ванадия *бис*(оксо) *бис*{оксованадий(V)} и -оксо*бис*(оксованадий (V)) оказались эффективными против дизентерийной амебы, *Entamoeba hystolitica Schaudinn, 1903* в системе in vitro [144, 145].

6.5 Клинические испытания соединений ванадия

Несмотря на обилие фармакологических эффектов ванадия и его соединений, на сегодняшний день не существует ни одного лекарственного препарата на их основе. Количество ванадийсодержащих комплексов, которые представляют интерес как потенциальные лекарственные средства, довольно ограничено. Кампания Gho Pharma QLT, созданная на основе университета Британской Колумбии, Канада (University of British Columbia), проводит вторую фазу клинических испытаний органического ванадийсодержащего комплекса бис(мальтолат)оксованадия(IV) как потенциального противодиабетического средства [210]. Доклинические испытания целого ряда органических комплексов ванадия с пиколинатами и пиридиновыми производными проводятся рядом компаний и университетов в Японии, Канаде, КНР и Испании [114].

7. Заключение

Несмотря на то, что кларк ванадия в земной коре невелик, богатство его химических свойств позволяет ему образовывать многочисленные кристаллические структуры, и изучение геохимии ванадия представляется актуальным.

Присутствие ванадия в клетках низших организмов позволяет считать его биологическую роль эволюционно древней. Однако в настоящее время его биологическая значимость доказана только для этих организмов, где его функции включают в себя участие в защите от патогенных агентов, а у водорослей – от поедания, а также в росте и клеточной адгезии. Для высших хордовых ванадий можно считать важным нутриентом. Однако, поскольку его суточная потребность практически полностью покрывается содержанием в пище, вопрос о его критическом значении для функционирования организма человека остается предметом дискуссий.

В связи с увеличением промышленных потребностей в ванадии, изучение его токсического действия на организм человека становится все более и более востребованным. Токсичность неорганических солей ванадия зависит от его степени окисления, вида животного и способа попадания в организм. Основным патогенетическим механизмом их токсических эффектов является образование АФК и окислительный стресс. Токсические эффекты ванадия также проявляются через его действие на ферментные системы,

которые участвуют в ионном транспорте, передаче гормональных сигналов, в высвобождении нейромедиаторов и в механизмах проводимости и возбудимости в нервной системе. Эти же взаимодействия лежат в основе его фармакологических эффектов, которые включают в себя антидиабетическое, антигиперлипидемическое, противоопухолевое, кардиопротективное и антигипертензивное действие.

Несмотря на наличие большого экспериментального материала относительно фармакологической активности ванадийсодержащих соединений, очень небольшое их число находится на стадии клинических испытаний. На сегодняшний день современная фармакология и физическая химия обладают достаточным набором методов для поиска и изучения новых эффективных и безопасных ванадийсодержащих комплексов. Однако, несмотря на большое число синтезированных комплексов ванадия с органическими лигандами, имеющих доказанную в экспериментах на животных эффективность, в состав биологически активных добавок и нутрицевтиков для больных сахарным диабетом ванадий входит в виде неорганических солей. Возможно внедрение в клиническую практику бис(мальтолато)оксованадия(IV) (BMOV) – органического комплекса ванадия, обладающего противодиабетическим действием и находящегося в настоящий момент на второй стадии клинических испытаний. Усилия также будут направлены на поиск и разработку комплексов ванадия, обладающих противоопухолевой активностью. Другие фармакологические эффекты ванадия требуют более широкого предварительного изучения.

Литература

1. *Беляева Н.Ф., Городецкий В.К., Точилкин А.И., Голубев М.А.* Ванадийсодержащие соединения – новый класс терапевтических средств для лечения сахарного диабета // Вопр. мед. хим. – 2000. – Т. 46. – С. 344–360.

2. *Борисенко Л.Ф.* Ванадий: минералогия, геохимия и типы эндогенных месторождений // М. : Недра, 1973. – 192 с.

3. *Воробьева Н.М., Федорова Е.В.* Фармакотоксикологическое исследование комплексов ванадия // II Международная научно-практическая конференция «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». – Санкт-Петербург, 2011 г.

4. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). – СПб. : ЭлБи-СПб, 2007. – 768 с.

5. *Ноздрюхина Л.Р.* Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. – М. : Наука, 1977. – 184 с.

6. *Перельман А.И.* Геохимия. – М. : Высш. шк., 1989. – 528 с.

7. *Ронов А.Б., Ярошевский А.А.* Химическое строение земной коры // Геохимия. – 1967. – № 11. – С. 1285–1309.

8. *Сауков А. А.* Геохимия. – М. : Наука, 1975. – 477 с.

9. *Чертко Н.К., Чертко Э.Н.* Геохимия и экология химических элементов. – Минск : Изд. центр БГУ, 2008. – 137 с.

10. *Юдович Я.Э., Кетрис М.П.* Токсические элементы-примеси в ископаемых углях. – Екатеринбург : УрО РАН, 2005. – 655 с.

11. *Abe Y., Nagata R., Hasunuma Y., Yokosawa H.* Isolation, characterization and cDNA cloning of a one-lobed transferrin from the ascidian Halocynthia roretzi // Comp. Biochem. Physiol. B. – 2001. – Vol. 128. – P. 73–79.

12. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).* Toxicological profile for vanadium. (Draft for public comment). – Atlanta, 2009. – 240 p.

13. *Andrezálová L., Gbelcová H., Ďuračková Z.* DNA damage induction and antiproliferative activity of vanadium (V) oxido monoperoxido complex containing two bidentate heteroligands // J. Trace Elements Med. Biol. – 2013. – Vol. 27. – P. 21–26.

14. *Anisimov A.V., Lesnugin A.Z., Senyavin V.M., Fedorova E.V.* Vanadium peroxo complexes with pyridine ligands as sulfide oxidation catalysts // Petroleum Chemistry. – 2002. – Vol. 42. – P. 121–123.

15. *Anisimov A.V., Fedorova E.V., Lesnugin A.Z., Senyavin V.M. et al.* Vanadium peroxocomplexes as oxidation catalysts of sulfur organic compounds by hydrogen peroxide in bi-phase systems // Catalysis Today. – 2003. – Vol. 78. – № 1. – P. 319–325.

16. *Anke M., Groppel B., Gruhn K., Kosla T. et al.* Spurenelement symposium: new trace elements / Anke M., Baumann W., Braunlich H., Bruckner C. and Groppel B. (eds). – Friedrich-Schiller-Universitat, Jena, 1986. – P. 1266–1275.

17. *Aguirre G., Cerecetto H., Di Maio R. et al.* Quinoxaline N,N'-dioxide derivatives and related compounds as growth inhibitors of *Trypanosoma cruzi*. Structure-activity relationships // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14. – P. 3835–3839.

18. *Armstrong E. M., Collison D., Ertok N., Garner C.D.* NMR studies on natural and synthetic Amavadin // Talanta. – 2000. – Vol. 53. – P. 75–87.

19. *Audin A., Sayal A., Sayin S., Erdem O.* An investigation on the relationship between vanadium and antioxidative enzyme system in rats // Turkish J. Pharm. Sci. – 2005. – Vol. 2. – P. 17–24.

20. *Azay J., Brès J., Krosniak M. et al.* Vanadium pharmacokinetics and oral bioavailability upon single-dose administration of vanadyl sulfate to rats // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 15. – P. 313–324.

21. *Baran E. J.* Vanadium detoxification: chemical and biochemical aspects // Chem. Biodiversity. – 2008. – Vol. 5. – P. 1475–1484.

22. *Barceloux D.G.* Vanadium // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1999. – Vol. 37. – P. 265–278.

23. *Barnett P.W., Hemrika H.L., Dekker A.O. et al.* Isolation, characterization, and primary structure of the vanadium chloroperoxidase from the fungus Embellisia didymospor // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 23381–23387.

24. *Basso R.* The crystal structure of palenzonaite, a new vanadate garnet from Val Graveglia (Northern Apennines, Italy) // N. Jb. Miner. Mh. – 1987. – P. 136–144.

25. *Benitez J., Guggeri L., Tomaz I. et al.* A novel vanadyl complex with a polypyridyl DNA intercalator as ligand: A potential anti-protozoa and anti-tumor agent // J. Inorg. Biochem. – 2009. – Vol. 103. – P. 1386–1394.

26. *Benitez J., Becco L., Correia I. et al.* Vanadium polypyridyl compounds as potential antiparasitic and antitumoral agent. New achievements // J. Inorg. Biochem. – 2011. – Vol. 10. – P. 303–312.

27. *Benabe J.E., Echegoyen L.A., Pastrana B., Martinez-Maldonado M.* Mechanism of inhibition of glycolysis by vanadate // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 267. – P. 9555–9560.

28. *Bergamashi G., Rosti V., Danava M. et al.* Inhibitors of tyrosine phosphorylation induce apoptosis in human leukemic cell lines // Leukemia. – 1993. – Vol. 7. – P. 2012–2018.

29. *Bernroitner M., Zamocky M., Furtmüller P.G. et al.* Occurrence, phylogeny, structure, and function of catalases and peroxidases in cyanobacteria // J. Exp. Bot. – 2009. – Vol. 60. – P. 423–440.

30. *Bhanot S., McNeill J.H.* Vanadyl sulfate lowers plasma insulin levels and blood pressure in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 625–632.

31. *Bhanot S., McNeill J.H., Bryer-Ash M.* Vanadyl sulfate prevents fructoseinduced hyperinsulinemia and hypertension in rats // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 308–312.

32. *Bhuiyan M.S., Shibuya M., Shioda N. et al.* Cytoprotective effect of *bis*(1-oxy-2- pyridinethiolato)oxovanadium (IV) on myocardial ischemia / reperfusion injury elicits inhibition of Fas ligand and Bim expression and elevation of FLIP expression // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 571. – P. 180–188.

33. *Bhuiyan M., Takada Y., Shioda N. et al.* Cardioprotective effect of vanadyl sulfate on ischemia/reperfusion-induced injury in rat heart in vivo is mediated by activation of protein kinase B and induction of FLICE-inhibitory protein // Cardiovascular Therapeutics. – 2008. – Vol. 26. – P. 10–23.

34. *Bhuiyan M., Fukunaga K.* Cardioprotection by vanadium compounds targeting Akt-mediated signaling // J. Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 110. – P. 1–13.

35. *Bhuiyan M., Norifumi S., Masatoshi S. et al.* Activation of endothelial nitric oxide synthase by a vanadium compound ameliorates pressure overload-induced cardiac injury in ovariectomized rats // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 57–63.

36. *Bishayee A., Oinam S., Basu M., Chatterjee M.* Vanadium chemoprevention of 7,12-dimethybenz(α)anthracene-induced rat mammary carcinogenesis: probable involvement of representative hepatic phase I and II xenobiotic metabolizing enzymes // Breast Cancer Res. Treat. – 2000. – Vol. 63. – P. 133–145.

37. *Black W.A.P., Mitchell R.L.* Trace elements in the common brown algae and in seawater // J. Mar. Biol. Assoc. UK. – 1952. – Vol. 30. – P. 575–584.

38. *Bollen M., Miralpeix M., Ventura B. et al.* Oral administration of vanadate to streptozotocin-diabetic rats restores the glucose-induced activation of liver glycogen syntase // Biochem J. – 1990. – Vol. 267. – P. 269–271.

39. *Bosch F., Hatzoglou M., Park E.A., Hanson B.W.* Vanadate inhibits expression of the gene phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in rat hepatoma cells // J Cell Biochem. – 1990. – Vol. 23. – P. 13677–13682.

40. *Boulassel B., Sadeg N., Roussel O. et al.* Fatal poisoning by vanadium // Forensic Sci. Internat. – 2011. – Vol. 206. – P. e79–e81.

41. *Brichard S.M., Bailey C.J., Henquin J.C.* Marked improvement of glucose homeostasis in diabetic ob/ob mice given oral vanadate // Diabetes. – 1990. – Vol. 11. – P. 1326–1332.

42. *Brichard S., Desbuquois B., Girard J.* Vanadate treatment of diabetic rats reverses the impaired expression of genes involved in hepatic glucose metabolism: effects on glucolitic and glukoneogenetic enzymes, and on glucose transporter GLUT2 // Mol. Cell. Endocrinol. – 1993. – Vol. 91. – P. 91–97.

43. *Brichard S.M., Ongemba L.N., Girard J., Henquin J.C.* Tissue-specific correction of lipogenic enzyme gene expression in diabetic rats given vanadate // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37. – P. 1065–1072.

44. *Brooks R.R., Rumsby M.G.* The biogeochemistry of trace element uptake by some New Zealand bivalves // Limnol. Oceanogr. – 1965. – Vol. 10. – P. 521–527.

45. *Butler A.* Vanadium bromoperoxidase // Bioinorganic Catalysis / Ed. by J. Reedijk. – New York : Marcel Dekker, 1992. – P. 425–445.

46. *Butler A., Carter-Franklin J.N.* The role of vanadium bromoperoxidase in the biosynthesis of halogenated marine natural products // Nat. Prod. Rep. – 2004. – Vol. 21. – P. 180–188.

47. *Butler A., Sandy M.* Mechanistic considerations of halogenating enzymes // Nature. – 2009. – Vol. 460. – P. 848–854.

48. *Byrne A.R., Costa L.* Vanadium in foods and human body fluids and tissues // Sci. Total Environ. – 1978. – Vol. 10. – P. 17–30.

49. *Cantley L.C., Josephson L., Warner R. et al.* Vanadate is a potent (Na,K)-ATPase inhibitor found in ATP derived from muscle // J Biol Chem. – 1977. – Vol. 252. – P. 7421–7423.

50. *Cerecetto H., González M.* Anti-T. cruzi agents: our experience in the evaluation of more than five hundred compounds // Mini Rev. Med. Chem. – 2008. – Vol. 8. – P. 1355–1383.

51. *Chakraborty A., Ghosh R., Roy K. et al.* Vanadium: a modifier of drug metabolizing enzyme patterns and its critical role in cellular proliferation in transplantable murine lymphoma // Oncology. – 1995. – Vol. 52. – P. 310–314.

52. *Chakraborty A., Selvaraj S.* Differential modulation of xenobiotic metabolizing enzymes by vanadium during diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in Sprangue-Dawley rats // Neoplasma. – 2000. – Vol. 47. – P. 81–89.

53. *Chasteen N.D.* The biochemistry of vanadium // Struct and Bonding. – 1983. – Vol. 53. – P. 104–138.

54. *Cheta D., Orasanu G., Nicolaie T. et al.* The influence of sodium metavanadate on the process of diabetogenesis in BB rats // J. Cell. Mol. Med. – 2003. – Vol. 7. – P. 447–454.

55. *Cho H., Thorvaldsen J.L., Chu Q. et al.* Akt1/PKBalpha is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice // J Biol Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 38349–38352.

56. *Clancy R. M., Leszczynska-Piziak J., Abramson S. B. J.* Nitric oxide reacts with intracellular glutathione and activates the hexose monophosphate shunt in human neutrophils: evidence for S-nitrosoglutathione as a bioactive intermediary // Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 1116–1121.

57. *Colin M., Madoulet C., Baccard N. et al.* Study of sodium orthovanadate as a reverser of multidrug resistance on lymphoblastic leukemic CEM/VLB100 cells // Anticancer Res. – 1994. – Vol. 14. – P. 2383–2387.

58. *Conconi M. T., De Carlo E., Vigolo S. et al.* Effects of some vanadyl coordination compounds on the *in vitro* insulin release from rat pancreatic islets // Horm. Metab. Res. – 2003. – Vol. 35. – P. 402–406.

59. *Cortijo J., Villagrasa Vol., Marti-Cabrera M. et al.* The spasmogenic effects of vanadate in human isolated bronchus // Br. J. Pharmacol. – 1997. – Vol. 121. – P. 1339–1349.

60. *Cortizo A.M., Bruzzonne L., Molinueve S., Echevery S.B.* A possible role of oxidative stress in the vanadium-induced cytotoxicity and the MC3T3E1 osteoblast and UMR106 osteosarcoma cell lines // Toxicology. – 2000. – Vol. 147. – P. 89–99.

61. *Chang Z., Sitachitta N., Rossi J.V. et al.* Biosynthetic pathway and gene cluster analysis of curacin A, an antitubulin natural product from the tropical marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula* // J. Nat. Prod. – 2004. –Vol. 67. – P. 1356–1367.

62. *Charles R., Cornman E., Zovinka P. et al.* Structural and EPR studies of vanadium complexes of deprotonated amide ligands: effects on the ^{51}V hyperfine coupling constant // *Inorg. Chem.* – 1995. – Vol. 34. – P. 4213–4219.

63. *Chasteen N.D.* The Biochemistry of vanadium // Struct. Bonding. – 1983. – Vol. 53. – P. 105–137.

64. *Chong I.W., Shi M.M., Love J.A. et al.* Regulation of mRNA expression in a rat model of vanadium-induced pulmonary inflammation // Inflammation. – 2000. – Vol. 24. – P. 505–517.

65. *Coulombe R.A.J., Briskin D.P., Keller R.J. et al.* Vanadate-dependent oxidation of pyridine nucleotides in rat liver microsomal membranes // Biochim. Biophys. Acta. – 1987. – Vol. 255. – P. 267–273.

66. *Courville P., Chaloupka R., Cellie M.F.* Recent progress in structure-function analyses of NRAMP proton-dependent metal-ion transporters // Biochem. Cell Biol. – 2006. – Vol. 84. – P. 960–978.

67. *Crans D.C., Simone C.M., Saha A.K., Glew R.H.* Vanadate monomers and dimers both inhibit the human prostatic acid-phosphatase // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1989. – Vol. 1675. – P. 246–250.

68. *Crans D.C., Willging E.M., Butler S.R.* Vanadate tetramer as the inhibiting species in enzyme-reactions in vitro and in vivo // J. Amer. Chem. Soc. – 1990. – Vol. 112. – P. 427–432.

69. *Crockford S.J.* Evolutionary roots of iodine and thyroid hormones in cell–cell signaling // Integr. Comp. Biol. – 2009. – Vol. 49. – P. 155–166.

70. *Cupo M.A., Donaldson W.E.* Chromium and vanadium effects on glucose metabolism and lipid synthesis in the chick // Poult. Sci. – 1987. – Vol. 66. – P. 120–126.

71. *Curran G.L., Azarnoff D.L., Bohlinger R.E.* Effect of cholesterol synthesis inhibition in normocholesteremic young men // J Clin. Invest. – 1959. – Vol. 38. – P. 1251–1261.

72. *Cui W., Cui H.M., Peng Xi. et al.* Dietary vanadium induces decrease in antioxidant enzyme activities and oxidative stress in the spleens of broilers // Med. Chem. – 2012. – Vol. 2. – № 2. – P. 1–5.

73. *Dai S., Thompson K.H., Vera E., McNeill J.H.* Toxicity studies on one-year treatment of non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats with vanadyl sulphate // Pharmacol. Toxicol. – 1994. – Vol. 75. – P. 265–273.

74. *Dart R.C. (ed.)* Medical Toxicology. – 3rd edn. – Baltimore, MD : Williams and Wilkins, 2004.

75. *Dharwan S., Singh S., Aggarwal B.B.* Induction of endothelial cell surface adhesion molecules by tumor necrosis factor is blocked by protein tyrosine phosphatase inhibitors: role of nuclear transcription factor NF-αB // Eur Immunol. – 1997. – Vol. 27. – P. 2172–2179.

76. *Dikanov S.A., Liboiron B.D., Thompson K.H. et al.* In vivo electron spin-echo envelope modulation (ESEEM) spectroscopy: First observation of vanadyl coordination to phosphate in bone // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – Vol. 121. – P. 11004–11005.

77. *Dingley A.L., Kustin K., Macara I.G., McLeod G.C.* Accumulation of vandium by tunicate blood cells occurs via a specific anion transport system // Biochim. Biophys. Acta. – 1981. – Vol. 649. – P. 493–502.

78. *Djordjevitz C., Wampler G.L.* Antitumor activity of peroxoheteroligant vanadates (V) in relation to biochemistry of vanadium // J. Inorg. Biochem. – 1985. – Vol. 25. – P. 51–55.

79. *Djordjevic C., Vuletic N., Renslo M.L. et al.* Peroxo heteroligant vanadates (V): synthesis, spectra-structure relationships and stability toward decomposition // Mol. Cell. Biochem. – 1995. – Vol. 153. – P. 25–29.

80. *Domingo J.L., Gomez M., Llobet J.M., Corbella J.* Chelating agents in the treatment of acute vanadyl sulphate intoxication in mice // Toxicology. – 1990. – Vol. 62. – P. 203–211.

81. *Duffus J.H.* Carcinogenity classification of vanadium pentoxide and inorganic vanadium compounds, the NTP study of carcinogenity of inhaled vanadium pentoxide, and vanadium

chemistry // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2007. – Vol. 47. – P. 110–114.

82. *Eady R.R.* Vanadium nitrogenases of azotobacter // Metal Ions Biol. Syst. – 1995. – Vol. 31. – P. 363–405.

83. *El-Naggar M.M., El-Waseef A.M., El-Halafawy K.M., El-Sayed I.H.* Antitumor activities of vanadium (IV), manganese (IV), iron (III), cobalt (II) and copper (II) complexes of 2-methylaminopyridine // Cancer Lett. – 1998. – Vol. 133. – P. 71–76.

84. *English L., Macara J.G., Cantley L.C.* Vanadium stimulates (Na,K)ATPase in friend erythroleukemia cells and blocks erythropoiesis // J. Cell. Biol. – 1997. – Vol. 983. – P. 1299–12302.

85. *Evangelou A., Karkabounas S., Kalpouzos G. et al.* Comparison of the therapeutic effects of two vanadium complexes administered at low doses on benzo[a]pyrene-induced malignant tumors in rats // Cancer Letters. – 1997. – Vol. 119. – P. 221–225.

86. *Evangelou A.* Vanadium in cancer treatment // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2002. – Vol. 42. – P. 249–265.

87. *Fantus I. G., Kadota S., Deragon G. et al.* Pervanadate [peroxide(s) of vanadate] mimics insulin action in rat adipocytes via activation of the insulin receptor tyrosine kinase // Biochemistry. – 1989. – Vol. 28. – P. 8864–8871.

88. *Faure R., Vincent M., Dufour M. et al.* Arrest of the G2/M transition of the cell cycle by protein tyrosine phosphatase inhibition: studies on a neuronal and a glial cell line // J. Cell. Biochem. – 1995. – P. 389–401.

89. *Faulkner D.J.* Marine natural products // Nat. Prod. Rep. – 2002. – Vol. 19. – P. 1–66.

90. *Faulkner-Hudson T.G.* Vanadium: Toxicology and Biological Significance. – Amsterdam : Elsevier, 1964. – 135 p.

91. *Fedorova E.V., Rybakov V.B., Senyavi V.M. et al.* Synthesis and crystal structure of sodium (2,2-bipyridyl)oxodiperoxovanadate(V) octahydrate // Russ. J. Coord. Chem. – 2002. – Vol. 28. – P. 483–486.

92. *Ferrer E., Salinas M.V., Correa M.J. et al.* Synthesis, characterization, antitumoral and osteogenic activities of quercetin vanadyl(IV) complexes // J. Biol. Inorg. Chem. – 2006. – Vol. 11. – P. 791–801.

93. *Folbergova J., Lisa V., Mares V.* Na^+-K^+-ATPase activity in cultured C6 glioma cells // Neurochem. Res. – 1989. – Vol. 14. – P. 392–439.

94. Food and Nutrition Board. National Research Council: "Recommended Dietary Allowances." 10th ed. –Washington, DC : National Academy Press, 1989.

95. *Frank P., Hedman B., Hodgson K.O.* Sulfur allocation and vanadium-sulfate interactions in whole blood cells from the tunicate *Ascidia ceratodes*, investigated using X-ray absorption spectroscopy // Inorg. Chem. – 1999. – Vol. 38. – P. 260–270.

96. *Gail R., Willsky L.-H., Chi M. et al.* Anti-diabetic effects of a series of vanadium dipicolinate complexes in rats with streptozotocin-induced diabetes // Coordination Chem. Rev. – 2011. – Vol. 255. – P. 2258–2269.

97. *Gil J., Miralpeix M., Carreras J., Bartrons R.* Insulin-like effects of vanadate on glucokinase activity and fructose 2,6-bisphosphate levels in the liver of diabetic rats // J. Biol. Chem. – 1988. – Vol. 263. – P. 1868–1871.

98. *Germinario R. J., Colby-Germinario S.P., Posner B. I., Nahm K.* Different forms of vanadate on sugar transport in insulin target and nontarget cells // J. Biomed. Biotechnol. – 2002. – Vol. 2. – № 1. – P. 22–30.

99. *Gioacchino M., Sabbioni E., Di Giampaolo L. et al.* In vitro effects of vanadate on human immune functions // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2002. – Vol. 32. – P. 148–154.

100. *Golden M.H., Golden B.E.* Trace elements, potential importance in human nutrition with particular reference to zinc and vanadium // Br. Med. Bull. – 1981. – Vol. 37. – P. 31–36.

101. *Gresser M.J., Tracey A.S., Chasteen N.D.* Vanadates as phosphate analogs in biochemistry // Vanadium in Biological Systems. – Dordrecht, Boston, London : Kluwer Academic Publishers, 1990. – P. 63–79.

102. *Gummow B.* Vanadium Mining and Cattle Health. Sentinel Studies, Epidemiological and Veterinary Public Health Issues. PhD Thesis. – Utrecht : University of Utrecht, 2005.

103. *Gummow B.* Vanadium: environmental pollution and health effects // Encyclopedia of Environmental Health. – Elsevier, 2011. – P. 628–636.

104. *Hackbarth I., Schmitz W., Scholz H. et al.* Positive inotropism of vanadate in cat papillary muscle // *Nature*. – 1978. – Vol. 275. – P. 67–68.

105. *Hagenmeyer A., Wierichs R., Bader H.* Vanadate inhibition of Ca^{2+}-ATPase of sarcoplasmic reticulum from pig heart // *Basic Res. Cardiol.* – 1980. – Vol. 75. – P. 452–454.

106. *Hajjar J.J., Fucci J.C., Rowe W.A., Tomicic T.K.* Effect off vanadate on amino acid transport in rat jejunum // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1987. – Vol. 184. – P. 403–409.

107. *Hales B.J., Langosch D.J., Case E.E.* Isolation and characterization of a second nitrogenase Fe-protein from *Azotobacter vinelandii* // J. Biol. Chem. – 1986. – Vol. 261. – P. 15301–15306.

108. *Hanada M., Feng J., Hemmings B.A.* Structure, regulation and function of PKB/AKT – a major therapeutic target // Biochim Biophys Acta. – 2004. – Vol. 1697. – P. 3–16.

109. *Hanauske U., Hanauske A.R., Marshal M.H. et al.* Biphasic effects of vanadium salts on in vitro tumor colony growth // Int. J. Cell. Cloning. – 1987. – Vol. 5. – P. 170–178.

110. *Hirano S., Suzuki K.T.* Exposure metabolism and toxicity for rare earths and related compounds // Environ. Health. Perspect. – 1996. – Vol. 104. – P. 85–95.

111. *Henze M.* Untersuchungen uber das Blut der Ascidien. I. Mittielung. Die vanadium-verbinding der Blutkorchen // Hoppe-Seyer's Z. Physiol. Chem. – 1911. – Vol. 72. – P. 494–501.

112. *Honn K.V., Tang D.G.* Adhesion molecules and *cancer* cell interaction with endothelium and subendothelial matrix // Cancer Metastasis Rev. – 1992. – Vol. 11. – P. 353–375.

113. *Hopkins L.L., Mohr H.E.* Vanadium as an essential nutrient // Fed. Proc. – 1974. – Vol. 33. – P. 1773–1175.

114. http://integrity.thomson-pharma.com.

115. http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/vanadium/mcs-2012-vanad.pdf.

116. *Hughes J.M., Schindler M., Rakovan J.F., Cureton F.E.* The crystal structure of hummerite, $KMg(V_5O_{14})\cdot 8H_2O$: Bonding between the $[V_{10}O_{28}]$ structural units and the $\{K_2Mg_2(H_2O)_{16}\}$ interstitial complex // Can. Mineral. – 2002. – Vol. 40. – P. 1429–1435.

117. *Hughes J.M., Schindler M., Francis C.A.* The C2/m disordered structure of pascoite, $Ca_3[V_{10}O_{28}]\cdot 17H_2O$: Bonding between structural units and interstitial complexes, in compounds containing the $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ decavanadanate polyanion // Can. Mineral. – 2005. – Vol. 43. – P. 1379–1386.

118. *Itkes A.V., Imamova L.R., Alexandrova N.M. et al.* Expression of c-myc gene in human ovary carcinoma cells treated with vanadate // Exp Cell Res. – 1990. – Vol. 188. – P. 169–171.

119. *Josephson L., Cantley L.C.* Isolation of a potent (Na,K)-ATPase inhibitor from striated muscle // Biochemistry. – 1977. – Vol. 16. – C. 4572–4578.

120. *Kawakami N., Ueki T., Amata Y. et al.* A novel vanadium reductase, Vanabin2, forms a possible cascade involved in electron transfer // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1794. – P. 674–679.

121. *Khandelwal R., Pugazhenti S.* In vivo effects of vanadate on hepatic glycogen metabolizing and lipogenic enzymes in insulin-dependent and insulin-resistant diabetic animals // Mol. Cell. Biochem. – 1995. – Vol. 153. – P. 87–94.

122. *Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D.* Biochemical and medical importance of vanadium compounds // Acta Biochim. Polon. – 2012. – Vol. 59. – P. 195–200.

123. *Kopf-Maier P., Krahl D.* Tumor inhibition by metalocenes: ultrastructural localization of titanium and vanadium in treated tumor cells by electron energy loss spectroscopy // Chem. Biol. Interact. – 1983. – Vol. 44. – P. 317–328.

124. *Koyuturk M., Tunali S., Bolkent S., Yanardag R.* Biological effects of vanadyl sulfate on liver of streptozotocin-induced diabetic rats // Trace Elem. Res. – 2005. – Vol. 104. – P. 233–247.

125. *Krady M.M., Freyermuth S., Rogue P., Malviya A.N.* Pervanadate elicits proliferation and mediates mitogen-activated protein (MAP) // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 412. – P. 420–424.

126. *Krenn B.E., Tromp M.G., Wever R.* The brown alga Ascophyllum nodosum contains two different vanadium bromoperoxidases // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P. 19287–19292.

127. *Kresja C. M., Nadler S. G., Esselstyn J. M. et al.* Role of oxidative stress in the action of vanadium phosphotyrosine phosphatase inhibitors // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 11541–11549.

128. *Haldara K. A., Banerjee S., Naskar K. et al.* Sub-optimal dose of Sodium 126. Antimony Gluconate (SAG)-diperoxovanadate combination clears organ parasites from BALB/c mice infected with antimony resistant Leishmania donovani by expanding antileishmanial T-cell repertoire and increasing IFN-gamma to IL-10 ratio // Exp. Parasitol. – 2009. – Vol. 122. – P. 145–154.

129. *La Barre S., Potin P., Leblanc C., Delage L.* The halogenated metabolism of brown algae (*Phaeophyta*), its biological importance and its environmental significance // Mar. Drugs. – 2010. – Vol. 8. – P. 988–1010.

130. *Lambert L.A., Perri H., Meehan T.J.* Evolution of duplications in the transferrin family of proteins // Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 140. – P. 11–25.

131. *Lambert L.A., Mitchell S.L.* Molecular evolution of the transferrin receptor/glutamate carboxypeptidase II family // J. Mol. Evol. – 2007. – Vol. 64. – P. 113–128.

132. *Leon-Lai C.H., Gresser M.J., Tracey A.S.* Influence of vanadium(V) complexes on the catalytic activity of ribonuclease A. The role of vanadate complexes as transition state analogues to reactions at phosphate // Can. J. Chem. – 1996. – Vol. 74. – P. 38–48.

133. *Liasko R., Karkabounas S., Kabanos Th. et al.* Antitumor effects of a vanadium complex with cysteine on malignant cell lines and tumor-bearing Wistar rats // Metal Ions Biol. Med. – 2000. – Vol. 6. – P. 577–579.

134. *Li S.H., McNeill J.H.* In vivo effects of vanadium of GLUT-4 translocation in cardiac tissue of STZ-diabetic rats // Mol. Cell. Biochem. – 2001. – Vol. 212. – P. 121–129.

135. *Li Z., Cartier J.D., Dailey L.A., Huang Y.C.* Vanadyl sulfate inhibits NO production via threonine phosphorylation of eNOS // Environ. Health Perspect. – 2004. – Vol. 112. – P. 201–206.

136. *Littlechild J.* Haloperoxidases and their role in biotransformation reactions // Curr. Opin. Chem. Biol. – 1999. – Vol. 3. – P. 28–34.

137. *Liu X., Kim C. N., Yang J. et al.* Induction of apoptotic program in cell-free extracts: Requirements for dATP and cytochrome C // Cell. – 1996. – Vol. 86. – P. 147–157.

138. *Lu B., Ennis D., Lai R. et al.* Enhanced sensitivity of insulin-resistant adipocytes to vanadate is associated with oxidative stress and decreased reduction of vanadate (+5) to vanadyl (+4) // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 35589–35598.

139. *Maier R.H., Purser S.M., Nicholson D.L., Pories W.J.* The cytotoxic interaction of inorganic trace elements with EDTA and *cis*platin in sensitive and resistant human avarian cancer cells // In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. – 1997. – Vol. 33. – P. 218–221.

140. *Mancini M., Nicholson D.W., Roy S. et al.* The caspase-3 precursor has a cytosolic and mitochondrial distribution: implications for apoptotic signaling // J. Cell Biol. – 1998. – Vol. 140. – P. 1485–1495.

141. *Martin J.H., Knauer G.A.* The elemental composition of plankton // Geochim. Cosmochim. Acta. – 1973. – Vol. 37. – P. 1639–1653.

142. *Maschek J.A., Baker B.J.* The chemistry of algal secondary metabolism // Algal Chemical Ecology / Ed. by Amsler C.D. – Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. – P. 1–24.

143. *Matsuda M., Mandarino L., DeFronzo R.* Synergistic interaction of magnesium and vanadate on glucose metabolism in diabetic rats // Metabolism. – 1999. – Vol. 48. – P. 725–731.

144. *Maurya M., Agarwal S., Abid M. et al.* Dioxo- and oxovanadium(V) complexes of thiohydrazone ONS donor ligands: synthesis, characterization, reactivity, and antiamoebic activity // Inorg. Chem. – 2006. – Vol. 45. – P. 1260–1269.

145. *Maurya M.R., Agarwal S., Abid M. et al.* Synthesis, characterisation, reactivity and in vitro antiamoebic activity of hydrazone based oxovanadium(IV), oxovanadium(V) and mu-*bis*(oxo)*bis*{oxovanadium(V)} complexes // Dalton Trans. – 2006. – Vol. 21. – P. 937–947.

146. *Messerschmidt A., Wever R.* X-ray structure of a vanadium-containing enzyme: chloroperoxidase from the fungus Curvularia inaequalis // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1996. – Vol. 93. – P. 392–396.

147. *Michibata H., Iwata Y., Hirata J.* Isolation of highly acidic and vanadium-containing blood cells from among several types of blood cells in *Ascidiidae* species by density-gradient centrifugation // J. Exp. Zool. – 1991. – Vol. 257. – P. 306–313.

148. *Michibata H., Terada T., Anada N et al.*. The accumulation and distribution of vanadium, iron, and manganese in some solitary ascidians // Biol. Bull. – 1986. – Vol. 171. – P. 672–681.

149. *Mohammad A., Sharma V., McNeill J.H. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle* // Mol. Cell. Biochem. – 2002. – Vol. 233. – P. 139–143.

150. *Mohammadi M., Yazdanparast R.* Methoxy VO-salen complex: in vitro antioxidant activity, cytotoxicity evaluation and protective effect on CCl4-induced oxidative stress in rats // Food Chem. Toxicol. – 2009. – Vol. 47. – P. 716–721.

151. *Mongold J.J., Cros G.H., Vian L. et al.* Toxicological aspects of vanadyl sulphate on diabetic rats: effects on vanadium levels and pancreatic B-cell morphology // Pharmacol. Toxicol. – 1990. – Vol. 67. – P. 192–198.

152. *Montero M.R., Guerri C., Grisolia S.* Vanadate, alcohol or both increase passive membrane permeability of neuro-2a cells; lesser sensitivity of Hep-2 cells // Life Sci. – 1981. – Vol. 28. – P. 641–646.

153. *Motoyashiki T. et al.* Involvement of the rapid increase in cAMP contentin the vanadyl-stmulated release of lipoprotein lipase activity from rat fat pads // Biol. Pharm. Bull. – 1996. – Vol. 19. – P. 1412–1416.

154. *Motoyashiki T. et al.* Involvement of adenosine in vanadate-stimulated release of lipoprotein lipase activity // Biol. Pharm. Bull. – 1998. – Vol. 21. – P. 889–892.

155. *Mosseri R., Waner T., Shefi M. et al.* Gluconeogenesis in non-obese diabetic (NOD) mice: in vivo effects of vandadate treatment on hepatic glucose-6-phoshatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase // Metabolism. – 2000. – Vol. 49. – P. 321–325.

156. *Narla R., Dong Y., D'Cruz O.J. et al.* Bis(4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline) sulfatooxovanadium (IV) as a novel apoptosis-inducing anticancer agent // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6. – P. 1546–1556.

157. *Nechay B.R.* Mechanisms of action of vanadium // Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol. – 1984. – Vol. 24. – P. 501–524.

158. *Nechay B.R., Nanninga L.B., Nechay P.S.E. et al.* Role of vanadium in biology // Fed. Proc. – 1986. – Vol. 45. – P. 123–132.

159. *Nevo Y., Nelson N.* The NRAMP family of metal-ion transporters // Biochem. Biophys Acta. – 2006. – Vol. 1763. – P. 609–620.

160. *Nicholls G.D., Curl H., Bowen V.T.* Spectrographic analysis of marine plankton // Limnol. Oceanog. – 1959. – Vol. 4. – P. 472–478.

161. *Nielsen F.H., Uthus E.O.* Vanadium in Biological Systems: Physiology and Biochemistry / Ed. by N.D. Chasteen. – London : Kluwer Academic, 1990. – P. 51–62.

162. *Nilsson J., Shteinman A. A., Degerman E. et al.* Salicylamide and salicylglycine oxidovanadium complexes with insulin-mimetic properties // J. Inorg. Bioch. – 2011. – Vol. 105. – P. 1795–1800.

163. *Noda C., Masuda T., Sato K. et al.* Vanadate improves cardiac function and myocardial energy metabolism in diabetic rat hearts // Jpn. Heart J. – 2002. – Vol. 44. – P. 745–757.

164. *Nour-Eldeen A.F., Craig M.M., Gresser M.J.* Interaction of inorganic vanadate with glucose-6-phosphate dehydrogenase, nonenzymatic formation of glucose 6-vanadate // J. Biol. Chem. – 1985. – Vol. 260. – P. 6836–6842.

165. *Ozaki H., Urakawa N.* Effects of vanadate on mechanical responses and Na-K pump in vascular smooth muscle // Eur. J. Pharmacol. – 1980. – Vol. 68. – P. 339–347.

166. *Patterson B.W., Hansard II S.L., Ammerman C.B. et al.* Kinetic model of whole body vanadium metabolism: studies in sheep // Am. J. Physiol. – 1986. – Vol. 251. – P. R325–R332.

167. *Plat H., Krenn B.E., Wever R.* The bromoperoxidase from the lichen *Xanthoria parietina* is a novel vanadium enzyme // Biochem J. – 1987. – Vol. 248. – P. 277–279.

168. *Pugazhenti S., Angel J., Khandelwal R.* Long-term effects of vanadate treatment on glycogen metabolizing and lipogenic enzymes of liver in genetically diabetic (db/db) mice // Metabolism. – 1991. – Vol. 40. – P. 941–946.

169. *Pyle T.E., Tieh T.T.* Strontium, vanadium and zinc in the shells of pteropods // Limnol. Oceanogr. – 1970. – Vol. 15. – P. 153–154.

170. *Ramanadham M., Kern M.* Differential effects of vanadate on DNA synthesis induced by mitogens in T and B lymphocytes // Mol. Cell Biochem. – 1983. – Vol. 5. – P. 67–71.

171. *Ramanadham S., Brownsey R.W., Cros G. H. et al.* Sustained prevention of myocardial and metabolic abnormalities in diabetic rats following withdrawal from oral vanadyl treatment // Metabolism. – 1989. – Vol. 38. – P. 1022–1028.

172. *Ray W.J., Burgner J.W., Post C.B.* Characterization of vanadate-based transition-state-analog complexes of phosphoglucomutase by spectral and NMR techniques // Biochemistry. – 1990. – Vol. 29. – P. 2770–2778.

173. *Ray W.J., Post C.B.* The oxyvanadium constellation in transition-state-analog complexes of phosphoglucomutase and ribonuclease –

structural deductions from electron-transfer spectra // Biochemistry. – 1990. – Vol. 29. – P. 2779–2789.

174. *Robinson J.D.* Vanadate inhibition of brain (Ca^{2+} Mg^{2+})-ATPase // Neurochem. Res. – 1981. – Vol. 6. – P. 225–232.

175. *Robson R.L., Eady R.E., Richardson T.H. et al.* The alternative nitrogenase of *Azotobacter chroococcum* is a vanadium enzyme // Nature. – 1986. – Vol. 322. – P. 388–390.

176. *Roshchin A.V., Ordzhonikidze E.K., Shalganova I.V.* Vanadium – toxicity, metabolism, carrier state // J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. – 1980. – Vol. 24. – P. 377–383.

177. *Rossetti L., Laughlin M.* Correction of chronic hyperglycemia with vanadate, but not with phlorizin, normalizes in vivo glycogen repletion and in vitro glycogen synthase activity in diabetic skeletal muscle // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 84. – P. 892–899.

178. *Rowley A.F.* Preliminary investigations on the possible antimicrobial properties of tunicate blood cell vanadium // J. Exp. Zool. – 1983. – Vol. 227. – P. 319–322.

179. *Rychcik M., Skyllas-Kazacos M.* Characteristics of a new all-vanadium redox flow battery // J. Power Sources. – 1988. – № 1. – P. 59–67.

180. *Sabbioni E., Marrafante E.* Metabollic pattern of vanadium in the rat // Bioinorg. Chem. – 1978. – Vol. 9. – P. 389–407.

181. *Sakurai H., Tsuchiya K., Nakatsuka M. et al.* Insulin-like effect of vanadyl ion on streptozocin-induced diabetic rats // J. Endocrinol. – 1990. – Vol. 126. – P. 451–459.

182. *Sandirasegarane L, Gopalakrishnan V.* Vanadate increases cytosolic free calcium in rat aortic smooth muscle cells // Life Sci. – 1995. – Vol. 56. – P. PL169–PL174.

183. *Sanna D., Garribba E., Micera G.* Interaction of VO^{2+} ion with human serum transferrin and albumin // J. Inorg. Biochem. – 2009. – Vol. 103. – P. 648–655.

184. *Sardar S., Mondal A., Chatterjee M.* Protective role of vanadium in the survival of hosts during the growth of atransplantable murine lymphoma and its profound effects on the rates and patterns of biotransformation // Neoplasma. – 1993. – Vol. 40. – P. 27–30.

185. *Schlake H.P., Bertram H.P., Husstedt I.W.* Acute systemic vanadate poisoning presenting as cerebrovascular ischemia with prolonged reversible neurological deficits (PRIND) // Clin. Neurol. Neurosurg. – 1994. – Vol. 96. – P. 92–95.

186. *Sera M., Tanaka K., Morita T., Ueki H.* Increasing effect of vanadate on lipoprotein lipase activity in isolated rat fat pads // Arch. Biochem. Biophys. – 1990. – Vol. 279. – P. 291–297.

187. *Serra M., Sabbioni E., Pintar A., Casella L.* Vanadium effect on the activity of horseradish peroxidase, catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase in vitro // J. Inorg. Chem. – 1992. – Vol. 46. – P. 161–174.

188. *Shah K.R., Matsubara T., Foerster D.R.* Mechanisms of inotropic responses of the isolated rat hearts to vanadate // Int. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 52. – P. 101–113.

189. *Shi X., Dalai N.S.* Vanadate-mediated hydroxyl radical generation from superoxide radical in the presence of NADH: Haber-Weiss vs. Fenton mechanism // Arch. Biochem. Biophys. – 1993. – Vol. 3. – P. 336–341.

190. *Skulachev V.P.* Cytochrome C in the apoptotic and antioxidant cascades // *FEBS Letters. – 1998*. – Vol. *423*. – P. *275–280*.

191. *Soedjak H.S., Butler A.* Characterization of vanadium bromoperoxidase from *Macrocystis* and *Fucus:* reactivity of vanadium bromoperoxidase toward acyl and alkyl peroxides and bromination of amines // Biochemistry. – 1990. – Vol. 29. – P. 7974–7981.

192. *Söremark R., Ullberg S., Appelgren L.E.* Autoradiographic localization of V^{48}-labelled vanadium pentoxide V_2O in developing teeth and bones of rats // Acta Odontol. Scand. – 1962. – Vol. 20. – P. 225–232.

193. *Söremark R., Ullberg S.* Distribution and kinetics of $^{48}V_2O_5$ in mice // *Proc. Symp.* Use of Radioisotopes in Animal Biology and the Medical Sciences. – Mexico City, New York : Academic Press, 1962. – Vol. 2. – P. 103–114.

194. *Srivastava C., Srivastava A.* Vanadium and the cardiovascular functions // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 82. – P. 833–839.

195. *Stacey N.H., Klaassen C.D.* Inhibition of lipid peroxidation without prevention of cellular injury in isolated rat hepatocytes // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1981. – Vol. 58. – P. 8–15.

196. *Stacey N.H., Kappus H.* Comparison of methods of assessment of metal-induced lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes // J. Toxicol. Environ. Health. – 1982. – Vol. 9. – P. 277–281.

197. *Stankiewicz P.J., Gresser M.J., Tracey A.S., Hass L.F.* 2,3-Diphosphoglycerate phosphatase activity of phosphoglycerate mutase – stimulation by vanadate and phosphate // Biochemistry. – 1987. – Vol. 26. – P. 1264–1269.

198. *Stoecker D.* Distribution of ascid and vanadium in *Rhopalaea birkelandi* Tokioka // J. Exp. Mar. Biol. Ecol. – 1980. – Vol. 48. – P. 277–281.

199. *Stone J.R., Marletta M.A.* The ferrous heme of soluble guanylate cyclase: formation of hexacoordinate complexes with carbon monoxide and nitrosomethane // Biochemistry. – 1995. – Vol. 34. – P. 16397–16403.

200. *Strasia C.A.* Vanadium: essentiality and toxicity in the laboratory rat. Ph.D. Thesis. – Ann Arbor: University Microfilms, 1971.

201. *Sugiyama H., Matsugo S., Misu H. et al.* Regulation of the physiological effects of peroxidovanadium(V) complexes by the electronic nature of ligands // J. Inorg. Biochem. – 2013. – Vol. 121. – P. 66–76.

202. *Susin S. A., Lorenzo H. K., Zamzami N. et al.* Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor // Nature. – 1999. – Vol. 397. – P. 441–446.

203. *Szabo C., Dawson V.L.* Role of poly(ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischaemia-reperfusion // Trends Pharmacol. Sci. – 1998. – Vol. 19. – P. 287–298.

204. *Takenaga K.* Suppression of metastatic potential of highmetastatic Lewis lung sarcoma cells by vanadate, an inhibitor of tyrosine phosphotase, through inhibiting cell-substrate adhesion // Invasion Metastasis. – 1996. – Vol. 16. – P. 97–106.

205. *Tamura S., Brown T.A., Whipple J.H. et al.* Novel mechanism for the insulin-like effect of vanadate on glycogen synthase in rat adipocytes // J. Biol. Chem. – 1984. – Vol. 259. – P. 6650–6658.

206. *Tawa R., Uchida K., Taniyama J. et al.* A new insulin-mimetic vanadyl complex (N-pyridylmethylaspartate) oxovanadium (IV) with $VO(N_2O_2)$ coordination mode, and evaluation of its effects on uptake of D-glucose by Ehrlich ascites tumor cells // J. Pharm. Pharmacol. – 1999. – Vol. 51. – P. 119–124.

207. *Taylor D.M., Williams D.R.* Trace Element Medicine and Chelation Therapy. – Cambridge : Royal Society of Chemistry, 1995. – 138 p.

208. *Thompson H.J., Chasteen D.N., Neeker L.* Dietary vanadyl (IV) sulfate inhibits chemically-induced mammary carcinogenesis // Carcinogenesis. – 1984. – Vol. 5. – P. 849–851.

209. *Thompson K.H., McNeill J.H.* Effect of vanadyl sulfate feeding on susceptibility to peroxidative change in diabetic rats // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 1993. – Vol. 80. – P. 187–200.

210. *Thompson K.H., Lichter J., LeBel C. et al.* Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future // J. Inorg. Biochem. – 2009. – Vol. 103. – P. 554–558.

211. *Tracey A.S., Leon-Lai C.H.* ^{1}H- and ^{51}V-NMR investigation of the complexes formed between vanadate and nucleosides // Inorg. Chem. – 1991. – Vol. 30. – P. 3200–3204.

212. *Tromp M.G.M., Olafsson G., Krenn B.E., Wever R.* Some structural aspects of vanadium bromoperoxidase from *Ascophyllum nodosum* // Biochim. Biophys. Acta. – 1990. – Vol. 1040. – P. 192–198.

213. *Tunali S., Yanardag R.* Effect of vanadyl sulfate on the status of lipid parameters and on stomach and spleen tissues of streptozotocin-induced diabetic rats // Pharmacol. Res. – 2006. – Vol. 53. – P. 271–277.

214. *Ueki T., Takemoto K., Fayard B. et al.* Scanning X-ray microscopy of living and freeze-dried blood cells in two vanadium-rich ascidian species, *Phallusia mammillata* and *Ascidia sydneiensis samea* // Zool. Sci. – 2002. – Vol. 19. – P. 27–35.

215. *Ueki T., Michibata H.* Molecular mechanism of the transport and reduction pathway of vanadium in ascidians // Coordination Chem. Rev. – 2011. – Vol. 255. – P. 2249– 2257.

216. *Underwood E.* Trace Elements in Human and Animal Nutrition. – 4th ed. – New York : Acad. Press, 1977. – 402 p.

217. *Uyama T., Nose Y., Wuchiyama J.* Finding of the same antigens in the polychaete, *Pseudopotamilla occelata*, as those in the vanadium-rich ascidian, *Ascidia sydneiensis* Samea // Zool. Sci. – 1997. – Vol. 14. – P. 43–47.

218. *Vaillancourt F. H., Yeh E., Vosburg D.A.* Nature's inventory of halogenation catalysts: oxidative strategies predominate // Chem. Rev. – 2006. – Vol. 106. – P. 3364–3378.

219. *Valera A., Rodriguez-Gil J., Bosch F.* Vanadate treatment restores the expression of genes for key enzymes in the glucose and ketone bodies metabolism in the liver of diabetic rats // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92. – P. 4–11.

220. *Whitfield F.B., Helidoniotis F., Shaw K.J., Svoronos D.* Distribution of bromophenols in species of marine algae from Eastern Australia // J. Agric. Food. Chem. – 1999. – Vol. 47. – P. 2367–2373.

221. *Wei Y., Zhang C., Zhao P.* A new salicylic acid-erivatized kojic acid vanadyl complex: Synthesis, characterization and anti-diabetic therapeutic potential // J. Inorg. Biochem. – 2011. – Vol. 105. – P. 1081–1085.

222. *Werner H.* A crystal-chemical approach to the composition and occurrence of vanadium minerals // The Canadian Mineralogist. – 2000. – Vol. 38. – P. 1443–1446.

223. WHO. International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 61. – Geneva : World Health Organisation, 1988.

224. *Woo E.S., Rice R.L., Lazo J.S.* Cell cycle dependent subcellular distribution of Cdc25B subtypes // Oncogene. – 1999. – Vol. 18. – P. 2770–2776.

225. *Yamaguchi N., Togi A., Ueki T.* Expressed sequence tag analysis of blood cells in the vanadium-rich ascidian, *Ascidia sydneiensis* Samea – a survey of genes for metal accumulation // Zool. Sci. – 2002. – Vol. 19. – P. 1001–1008.

226. *Yanardag R., Bolkent S., Karabulut-Bulan O., Tunali S.* Effects of vanadyl sulfate on kidney in experimental diabetes // Biol. Trace Elem. Res. – 2003. – Vol. 95. – P. 73–85.

227. *Yang Z. Z., Tschopp O., Hemmings-Mieszczak M. et al.* Protein kinase B alpha/Akt1 regulates placental development and fetal growth // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 32124–32131.

228. *Yoshihara M., Ueki T., Watanabe T. et al.* Vanabin P, a novel vanadium-binding protein in the blood plasma of an ascidian, *Ascidia sydneiensis* Samea // Biochim. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1730. – P. 206–214.

229. *Young-Jin K., Young-Inn K., Sung-Nak C.* Magnetic properties and coordination environments of oxovanadium(IV) within $VO(IV)N_2S_2$ and $VO(IV)S_4$ chromophores // Polyhedron. – 2000. – Vol. 19. – P. 2155–2161.

230. *Yuen V.G., Vera E., Battell M.L. et al.* Acute and chronic oral administration of *bis*(maltolato) oxovanadium(IV) in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. // Diab. Res. Clin. Prac. – 1999. – Vol. 43. – P. 9–19.

231. *Zaporowska H.* Effect of vanadium on L-ascorbic acid concentration in rat tissues // Gen Pharmacol. – 1994. – Vol. 25. – P. 467–470.

232. *Zhang Z., Leonard S. S., Huang C. et al.* Role of reactive oxygen species and MAPKs in vanadate-induced G2/M phase arrest // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34. – P. 1333–1342.

233. *Zick Y., Sager-Eisenberg R.* A combination of H_2O_2 and vanadate concomitantly stimulates protein tyrosine phosphorylation and polyphosphoinositide breakdown in different cell lines // Biochemistry. – 1990. – Vol. 29. – P. 10240–10245.