

УДК 615.31:546.881

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ И ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАНАДИЯ

Обзор литературы

© 2015 г. ¹А. В. Тарантин, ¹⁻³М. А. Землянова¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения²Пермский государственный национальный исследовательский университет³Пермский национальный исследовательский политехнический университет, г. Пермь

В настоящее время биологическая роль ванадия в качестве эссенциального микроэлемента неоднозначно воспринимается учеными медико-биологического направления исследований. Несмотря на известную выраженную токсичность ванадия, представляют интерес различные биологические эффекты этого элемента при поступлении в организм. Показано, что соединения ванадия как обуславливают различные негативные эффекты, играющие определенную роль в патогенезе ряда заболеваний человека, так и обеспечивают достаточно широкий спектр физиологических функций организма. Дефицит ванадия приводит к нарушениям функций таких жизненно важных ферментных систем, как АТФ-азы, протеинкиназы, рибонуклеазы и фосфатазы, регуляции функций щитовидной железы, метаболизма глюкозы и липидов, гена фактора некроза опухоли- α , белка-активатора-1, интерлейкина-8, *ras*, *c-raf-1*, митоген-активируемой протеинкиназы, *p53*, ядерного фактора *кappa-B*. Это свидетельствует об антидиабетической и антиканцерогенной активности ванадия. Данные свойства характеризуют ванадий как элемент с большой перспективой использования в составе биологически активных пищевых добавок и фармакологических препаратов при профилактике и терапии таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования. Данный обзор обобщает исследования биологической роли ванадия и его биохимических функций, оцененных при воздействии на экспериментальные модели и организм человека.

Ключевые слова: ванадий, эссенциальная роль, токсические эффекты, антиканцерогенная активность, антидиабетическая активность

VANADIUM ESSENTIAL ROLE AND TOXIC EFFECTS

¹A. V. Tarantin, ¹⁻³M. A. Zemlyanova

¹Federal Budget Science Institution "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Perm; ²Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Perm State National Research University"; ³Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Perm National Research Polytechnic University", Perm, Russia

At present, the vanadium biological role as an essential microelement is ambiguously perceived by scientists of biomedical research directions. Despite the known expressed toxicity of vanadium various biological effects of this element when administered to the body are of interest. It is shown that vanadium compounds both cause various negative effects playing a role in the pathogenesis of several human diseases, and provide a sufficiently wide range of physiological functions. Vanadium deficiency leads to dysfunction of vital enzyme systems, such as ATPase, protein, ribonuclease and phosphatase, thyroid function regulation, glucose and lipid metabolism, gene of tumor necrosis factor- α , protein-activator-1, Interleukin-8, *ras*, *c-raf-1*, mitogen-activated protein kinase, *p53*, nuclear factor *kappa B*. This indicates vanadium antidiabetic and anticarcinogenic activity. These properties characterize the vanadium as an element of great prospects for the use in dietary supplements and pharmaceutical preparations for the prevention and treatment of socially significant diseases such as diabetes, cancer. This review summarizes the studies of vanadium biological role and its biochemical functions, estimated by its influence on experimental models and human organism.

Keywords: vanadium, essential role, toxic effects, anticarcinogenic activity, antidiabetic activity

Библиографическая ссылка:

Тарантин А. В., Землянова М. А. Эссенциальная роль и токсические эффекты ванадия // Экология человека. 2015. № 12. С. 59–64.
Tarantin A. V., Zemlyanova M. A. Vanadium Essential Role and Toxic Effects. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 59-64.

Ванадий входит в пятую группу периодической системы химических элементов. В чистом виде представляет собой серебристо-белый тугоплавкий металл. Относится к рассеянным элементам и в естественных условиях в свободном виде не встречается.

Ванадий преимущественно используется в металлургической промышленности для легирования сталей, соединения ванадия также используются в химической промышленности в качестве катализаторов.

При окислении ванадий может находиться в различных степенях окисления (II, III, IV, V), например, образуя оксиды VO , V_2O_3 , VO_2 , V_2O_5 . Соединения

ванадия (II, III) — сильные восстановители, соединения ванадия (V) — окислители.

Долгое время ванадий рассматривался как токсичный элемент. Биологическая роль ванадия привлекла внимание исследователей в связи с его обнаружением у некоторых морских видов в качестве эссенциального элемента [1].

В настоящее время всё большее внимание уделяется исследованию роли ванадия в качестве эссенциального микроэлемента и использованию его для решения задач фармакологической коррекции социально значимых заболеваний [7]. Настоящий

обзор посвящен анализу и обобщению данных научной литературы о биологической роли ванадия и его биохимических функциях, оцененных при воздействии на экспериментальные модели и организм человека.

Поступление и распределение

Физиологическая потребность организма человека в ванадии удовлетворяется при пероральном поступлении с продуктами питания. При пероральном поступлении 0,1–1 % ванадия абсорбируется в кишечнике. Всасывание в лёгких и кишечнике увеличивается с увеличением растворимости соединений ванадия [39]. Так, оксид ванадия (V) при ингаляционном поступлении абсорбируется практически полностью. Через кожу соединения ванадия не всасываются. Элементарный ванадий не метаболизируется. Большая часть поступившего перорально ванадия в желудке переходит в форму ванадил-катиона [23]. Однако мультивалентность ванадия, способность изменять степень окисления при переходе из одной среды в другую способствует спонтанному превращению ванадила в ванадат и обратно [31]. При этом ванадий в форме ванадат-аниона абсорбируется более чем в пять раз эффективнее, чем в форме ванадил-катиона. Это химическое свойство ванадия напрямую отражается на его поведении в биологических и биохимических процессах, особенно при метаболизме и абсорбции. Так, ванадат-ион при поступлении в кровоток большей частью преобразуется в ванадил-ион. В этих формах ванадат и ванадил при участии трансферрина и альбумина быстро распределяются по организму [19]. Более половины поступившего в организм ванадия выводится через почки в течение 24 часов с момента поступления.

Исследование параметров крови показало отсутствие или незначительную токсичность соединений ванадия при длительном приёме биологически активных пищевых добавок, содержащих препараты ванадия, что может быть связано с быстрой транспортировкой ванадия из крови в ткани [20, 21].

Накопление ванадия происходит в различных органах и тканях, в том числе в печени, почках, головном мозге, мышечной и костной ткани [39].

Эссенциальная роль и токсические эффекты

Соединения ванадия в различных степенях окисления в организме быстро сводятся к соединениям ванадия (IV) при действии NADPH и аскорбиновой кислоты. При таких трансформациях образуются пероксованадил-радикал, ванадилгидропероксид и супероксид-анион-радикал, которые преобразуются в перекись водорода, что, в свою очередь, приводит к накоплению свободного гидроксила [47]. При избыточном поступлении ванадия это способствует развитию оксидативного стресса, который приводит к разрывам цепи ДНК и другим нарушениям [25]. Так, показано, что воздействие ванадия в различных концентрациях на митохондрии вызывает образование митохондриальных активных форм кислорода,

снижение АТФ, окисление глутатиона и набухание митохондрий с последующим падением митохондриального потенциала. Установлено, что основным источником для образования активных форм кислорода при воздействии ванадия является его взаимодействие с дыхательным комплексом III, кроме того, ванадий значительно ингибирует активность комплекса II [33]. Исследование воздействия соединений ванадия на репродуктивную систему крыс показало дозозависимое увеличение перекисного окисления липидов яичек, ингибирование супероксиддисмутазы, каталазы, $\Delta 5$ -3 β - и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, снижение уровня тестостерона в сыворотке крови и количества сперматозоидов [2]. Эти изменения связаны с увеличением образования свободных радикалов и ослаблением системы антиоксидантной активности в результате воздействия ванадия.

Цитотоксичность соединений ванадия реализуется различными путями. Установлено, что они влияют на функции различных АТФаз [42], протеинкиназ [9], рибонуклеаз [30] и фосфатаз [46].

Показано наличие ингибирования или стимулирования активности ДНК- и РНК-ферментов, вызывающих некоторые генотоксические и мутагенные эффекты [45]. Ванадат способен ингибировать экспрессию гена фосфорилирующей карбоксилазы в клетках гепатомы крыс [10]. Кроме того, установлено, что соли ванадия стимулируют синтез ДНК в фибробластах [44].

Исследования показали, что большинство токсических эффектов при внешнесредовом поступлении соединений ванадия выражаются скорее в местном раздражении глаз и дыхательных путей, чем в каких-либо системных токсических проявлениях [21], за исключением некоторых спорадических случаев воздействия. Продемонстрировано, что введение сульфата ванадила в дозе 50 мг дважды в день в течение четырёх недель восьми пациентам с диабетом второго типа переносится без каких-либо токсических проявлений. Сульфат ванадила был связан с двадцатипроцентным снижением концентрации глюкозы натощак и снижением выработки глюкозы в печени при гиперинсулинемии [8]. Добавление сульфата ванадила в концентрации 0,5–1,5 мг/мл в течение года не вызвало существенных токсических проявлений в эксперименте на крысах с диабетом, вызванным стрептозотоцином [16]. Сульфат ванадила не приводил к постоянным изменениям в плазме крови уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уровня мочевины, также не были выявлены специфические морфологические аномалии внутренних органов. Изучение эффектов приёма сульфата ванадила в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 12 недель не выявило влияния на гематологические параметры, включая число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, вязкость плазмы и крови, уровень липидов, а также на показатели функций печени и почек [20]. Причина очень низкой долгосрочной системной токсичности ванадия может быть связана с низкой всасываемостью

в кишечнике [23] и быстрой транспортировкой из крови в органы и ткани [19, 49]. Некоторое количество ванадия, присутствующего в адипоцитах, может оставаться связанным с молекулами жира, в результате чего оказывается недоступным для развития ответной реакции организма [35]. Это может объяснить эффект воздействия ванадия, который проявляется в течение нескольких недель после прекращения введения препаратов ванадия [12]. В дальнейшем клетки способны высвобождать ванадий.

С другой стороны, недостаток ванадия в организме может приводить к различным функциональным нарушениям. При дефиците ванадия наблюдается снижение уровня изоцитратдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, креатинина и β -липопротеинов в сыворотке крови; повышение уровня глюкозы в сыворотке крови [3]. Дефицит ванадия влияет на метаболизм щитовидной железы, что проявляется в снижении веса щитовидной железы и отношения веса железы к весу тела. При употреблении пищевых добавок, содержащих ванадий, повышается уровень трийодтиронина. Установлено, что соединения ванадия влияют на метаболизм глюкозы и липидов [35]. Дефицит ванадия у некоторых видов животных приводит к замедлению роста, нарушению репродуктивной функции, нарушению липидного обмена, нарушению активности Na^+/K^+ -АТФ-азы в почках, головном мозге и сердце [36].

Представляет интерес модуляция различных генов при воздействии соединений ванадия. Известно, что некоторые гены активируются при экзогенном поступлении соединений ванадия. Так, наблюдается увеличение уровня мРНК воспалительного белка макрофагов (MIP)-2, сопровождаемое повышением связывающей активности ядерного фактора *каппа*-B (NF- κ B) в клетках бронхоальвеолярного лаважа [13]. Установлено, что при воздействии ванадата индуцируются гены фактора некроза опухоли *альфа* (TNF- α), интерлейкина-8 (IL-8), белка-активатора-1 (AP-1) [17, 50]. Метаванадат натрия вызывает экспрессию гена макрофагального воспалительного белка-2 [14], а увеличение экспрессии этого гена вовлечено в посттранскрипционный контроль через повышение стабильности мРНК. Вместе с тем установлено, что воздействие ортованадата натрия на Т-клетки CD4⁺ и спленоциты влияет на ДНК-связывающую активность транскрипционных факторов NF- κ B, CREB, NFAT, AP-1 [28]. Изучение временной трансфекции показало, что промотор гена TNF- α активируется ванадатом посредством NF- κ B [37]. Воздействие соединений ванадия приводит к увеличению уровня *gas*, *c-ras*-1, MAPK, p70^{s6k} в клетках с повышенной экспрессией рецепторов инсулина [38]. После парентерального введения ванадий вызывает активацию p53, что, как утверждается, приводит к апоптозу [24]. Однако эти изменения экспрессии могут объясняться изменениями окислительно-восстановительного потенциала среды из-за наличия этого мультивалентного элемента.

Перспектива фармакологического применения

Эссенциальная роль ванадия обуславливает возможность его применения в фармакологических целях. Препараты ванадия используются для снижения уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы, для сокращения кровеносных сосудов, улучшения связывания кислорода гемоглобином и миоглобином, также они обладают мочегонным, натрийуретическим антиканцерогенным эффектами [40, 22]. Установлено, что бис(мальтолато)оксованадий (IV) снижает аппетит и массу тела путём уменьшения экспрессии мРНК нейропептида гипоталамуса, что предлагается использовать при терапии ожирения [48, 49].

Интерес к фармакологии ванадия значительно возрос после открытия ванадийсодержащих ферментов [1, 3]. Эти ферменты способны проявлять активность нитрогеназ, галопероксидаз и бромпероксидаз. Сообщается, что соединения ванадия вызывают кальциевую сигнализацию и активацию кальциевых каналов Т-лимфоцитов линии Jurkat [18]. Соединения пероксованадия индуцируют синтазу оксида азота и повышают уровень нитратов в крови [32].

Концентрация глюкозы в крови крыс и людей с инсулинзависимым диабетом почти нормализовалась после введения соединений ванадия [11, 26]. Для объяснения этого эффекта были предложены различные механизмы. Преобладающая гипотеза связана с изменением некоторых ферментов, включая 6-фосфофруктокиназу, глюкокиназу и фруктозо-2,6-бифосфатазу. Получение ванадата недиабетическими крысами существенно не влияет на гликемические условия [9]. Ванадат стимулирует метаболизм глюкозы путём активации и аутофосфорилирования рецепторов инсулина через увеличение тирозинкиназой активности β -субъединицы рецептора инсулина [31] и ингибирование фосфопротеиновой тирозинфосфатазы [19]. Исследования показали, что молекулярная основа инсулинподобного действия ванадия и его солей связана не с тирозинкиназной активностью рецептора инсулина и последующим фосфорилированием субстрата-1 рецептора инсулина [15], а скорее с активацией солями ванадия митоген-активируемой протеинкиназы и деятельности фосфатидилинозитол-3-киназы (PIK-3). При этом происходит стимуляция каскада *gas*-ERC солями ванадия, зависящего от активации PIK-3 и требующего стадии фарнезилирования белка. Предполагается, что стимулирование пути PIC-3/*gas*/ERK играет ключевую роль в опосредовании инсулинподобного действия неорганических солей ванадия [38]. Воздействие сульфата ванадила на клетки со сверхэкспрессией рецептора инсулина приводило к увеличению уровня *gas*, *c-ras*-1, MAPK, p70^{s6k}. На основании этих наблюдений можно утверждать, что инсулинподобный эффект ванадия реализуется сложным путём, понимание которого требует дальнейших исследований. В целом терапевтический потенциал при лечении диабета у соединений ванадия довольно высок, однако механизм действия до конца не выяснен.

Поиск конкретного инсулинусиливающего средства на основе ванадия вряд ли приведёт к появлению одного препарата, поскольку биомолекулярные преобразования являются необходимыми для действия ванадия. Тем не менее при поиске лигандов для комплексов ванадила перспективными представляются такие, которые подавляют преждевременные окислительно-восстановительные трансформации, способствуют связыванию с трансферрином и альбумином, безопасны при диссоциации [26]. Одним из таких лигандов является хитозан, являющийся биосовместимым и биоразлагаемым материалом, способным сохранить эффективность ванадия в качестве инсулинподобного средства [29], также в качестве лиганда при фармакологических исследованиях соединений ванадия используется мальтол [27, 49], 1,10-фенантролин и его производные [43]. Способность контролировать высвобождение лекарственного средства позволит минимизировать дозы ванадия, продлить период активности и снизить побочные эффекты применения этого элемента.

В эксперименте показано, что соединения ванадия обладают выраженной антинеопластической активностью в отношении опухоли печени крыс [6], асцитной карциномы Эрлиха [22], аденокарциномы молочной железы мышей ТАЗНа и эпидермоидной карциномы НЕР-2 [34]. Обнаружена сильная противоопухолевая активность ванадиевых комплексов 1,10-фенантролина и его производных [43]. Кроме этого, ванадий показал значительное ингибирующее влияние на генотоксичность, вызванную 1,2-диметилгидразином, и канцерогенез толстой кишки, препятствуя образованию О6-метилгуанина и последующему развитию предраковых поражений, а также ограничивая туморогенез через регуляцию синтазы оксида азота, р53 и апоптоза [41].

На различных канцерогенных моделях установлено, что ванадий уменьшает размер опухоли и снижает количество случаев возникновения опухоли [4, 6] наряду с модуляцией пренеопластических и неопластических очаговых поражений. Установлено, что ванадий влияет на печёночные ферменты фазы I и II и улучшает антиоксидантный статус при развитии канцерогенеза [5]. Показано, что добавление ванадия в питьевую воду представляет существенную защиту от канцерогенеза молочной железы, вызванного диметилбензантраценом. Было отмечено снижение перекисного окисления липидов, в то время как уровень глутатиона печени повышался. У крыс, получавших ванадий, снижен уровень печёночной супероксиддисмутазы.

Обобщение данных, представленных в обзоре, характеризует элемент ванадий как эссенциальный, так и токсичный. При этом имеет значение и форма поступления ванадия в организм. Поскольку этот элемент может проявлять токсические свойства, то и применяться в качестве пищевой добавки должен с крайней осторожностью. Тем не менее ванадий проявляет положительную роль в регуляции развития таких заболеваний, как рак и диабет. Научные

данные свидетельствуют в пользу применения очень малых доз ванадия при таких заболеваниях, как рак. Установлено первостепенное значение использования соединений ванадия в качестве лекарственного препарата при терапии диабета. Для введения ванадия в химиотерапевтические программы необходимо более глубокое понимание соответствующих биологических и биохимических основ действия этого элемента. Научные исследования должны продолжать выяснение механизма действия этого микроэлемента в разнообразных биологических процессах, что, в свою очередь, будет определять вклад его в развитие здоровьесберегающих технологий.

Список литературы / References

1. Almedeida M., Filipe S., Hunianes M., Mala M.F., Melo R., Severino N., Silva J.A., Fruesto da Silva J.J., Wever R. Vanadium haloperoxidases from brown algae of the Laminariaceae family. *Phytochemistry*. 2001, 57, pp. 633-642.
2. Chandra A. K., Ghosh R., Chatterjee A., Sarkar M. Effects of vanadate on male rat reproductive tract histology, oxidative stress markers and androgenic enzyme activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2007, 101, iss. 6, pp. 944-956.
3. Badmaev V., Prakash S., Majeed M. Vanadium: a review of its potential role in the fight against diabetes. *J. Altern. Complement. Med.* 1999, 5, pp. 273-291.
4. Basak R., Chatterjee M. Combined supplementation of vanadium and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibit placental glutathione S-transferase positive foci in rat liver carcinogenesis. *Life Sci.* 2000, 68, pp. 217-231.
5. Bishayee A., Oinam S., Basu M., Chatterjee M. Vanadium chemoprevention of 7,12-dimethylbenz(a) anthracene-induced rat mammary carcinogenesis: probable involvement of representative hepatic phase I and II xenobiotic metabolizing enzymes. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000, 63, pp. 133-145.
6. Bishayee A., Roy S., Chatterjee M. Characterization of selective induction and alteration of xenobiotic blotransforming enzymes by vanadium during diethylnitrosamine-induced chemical rat liver carcinogenesis. *Oncol. Res.* 1999, 111, pp. 41-53.
7. Mukherjee B., Patra B., Mahapatra S., Banerjee P., Tiwari A., Chatterjee M. Vanadium - an element of atypical biological significance. *Toxicology Letters*. 2004, 150, pp. 135-143.
8. Boden G., Chen X., Ruiz J., Van Rossum G.D., Turco S. Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1996, 45, pp. 1130-1135.
9. Bollen M., Miralpeix M., Ventura F., Toth B., Bartrons R., Stalmans W. Oral administration of vanadate to streptozotocin-diabetic rats restores the glucose-induced activation of liver glycogen synthase. *Biochem. J.* 1990, 267, pp. 269-271.
10. Bosch F., Hatzoglou M., Park E. A., Hanson R. W. Vanadate inhibits expression of the gene for phosphoenol carboxykinase (GTP) in rat hepatoma cells. *J. Biol. Chem.* 1990, 265, pp. 13677-13682.
11. Cam M. C., Brownsey R. W., McNeill J. H. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic and insulin-enhancing agents? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2000, 78, pp. 829-847.
12. Cam M. C., Li W. M., McNeill J. H. Partial preservation of pancreatic beta cells by vanadium: evidence for long-term amelioration of diabetes. *Metabolism*. 1997, 46, pp. 769-778.

13. Chong I. W., Lin S. R., Hwang J. J., Huang M. S., Wang T. H., Tsai M. S., Hou J. J., Paulauskis J. D. Expression and regulation of macrophage inflammatory protein-2 gene by vanadium in mouse macrophages. *Inflammation*. 2000, 24, pp. 127-139.
14. Chong I. W., Shi M. M., Love J. A., Christiani D. C., Paulauskis J. D. Regulation of chemokine mRNA expression in a rat model of vanadium induced pulmonary inflammation. *Inflammation*. 2000, 24, pp. 505-517.
15. D'Onofrio F., Le M. Q. U., Chiasson J.-L., Srivastava A. K. Activation of mitogen activated protein (MAP) kinases by vanadate is independent of insulin receptor autophosphorylation. *FEBS Lett.* 1994, 340, pp. 269-275.
16. 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, 75, pp. 265-273.
17. Ding M., Li J. J., Leonard S. S., Ye J. P., Shi X., Colburn N. H., Castranova V., Vallyathan V. Vanadate-induced activation of activator protein-1 role of reactive oxygen species. *Carcinogenesis*. 1999, 20, pp. 663-668.
18. Ehring G. R., Kerschbaum H. H., Fanger C. M., Eder C., Rauer H., Cahalan M. D. Vanadate induces calcium signaling, Ca^{+2} release-activated Ca^{+2} channel activation and gene expression in T lymphocytes and RBL-2H3 mast cells via thiol oxidation. *J. Immunol.* 2000, 164, pp. 679-687.
19. Fantus I. G., Deragon G., Lai R., Tang S. Modulation of insulin action by vanadate: evidence of a role for phosphotyrosine phosphatase activity to alter cellular signaling. *Mol. Cell. Biochem.* 1995, 153, pp. 103-112.
20. Fawcett J. P., Farquhar S. J., Thou T., Shand B. I. Oral vanadyl sulphate does not affect blood cells, viscosity or biochemistry in humans. *Pharmacol. Toxicol.* 1997, 80, pp. 202-206.
21. Guidotti T. L., Audette R. J., Martin C. J. Interpretation of the trace metal analysis profile for patients occupationally exposed to metals. *Occup. Med. (Lond.)* 1997, 47, pp. 497-503.
22. Harding M. M., Mokdsi G. Antitumor metallocenes: structure-activity studies and interactions with biomolecules. *Curr. Med. Chem.* 2000, 7, pp. 1289-1303.
23. Hirano S., Suzuki K. T. Exposure metabolism and toxicity for rare earths and related compounds. *Environ. Health. Perspect.* 1996, 104, pp. 85-95.
24. Huang C., Zhang Z., Ding M., Li J., Ye J., Leonard S. S., Shen H. M., Butterworth L., Lu Y., Costa M., Rojanasakul Y., Castranova V., Vallyathan V., Shi X. Vanadate induces p53 transactivation through hydrogen peroxide and causes apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, pp. 32516-32522.
25. Rodríguez-Mercado J. J., Roldán-Reyes E., Altamirano-Lozano M. Genotoxic effects of vanadium(IV) in human peripheral blood cells. *Toxicology Letters*. 2003, 144, pp. 359-369.
26. Thompson K. H., Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2006, 100, pp. 1925-1935.
27. Thompson K. H., Chiles J., Yuen V. G., Tse J., McNeill J. H., Orvig C. Comparison of anti-hyperglycemic effect amongst vanadium, molybdenum and other metal maltol complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2004, 98, pp. 683-690.
28. Lee K., Shen X., König R. Effects of cadmium and vanadium ions on antigen-induced signaling in CD4+ T cells. *Toxicology*. 2001, 169, pp. 53-65.
29. Kofuji K., Qian C.-J., Murata Y., Kawashima S. The controlled release of insulin-mimetic metal ions by the multifunction of chitosan. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2005, 99, iss. 6, pp. 1329-1334.
30. Lau J. Y., Qian K. P., Wu P. C., Davis G. L. Ribonucleotide vanadyl complexes inhibit polymerase chain reaction. *Nucleic Acids. Res.* 1993, 21, p. 777.
31. Li J., Elberg G., Crans D. C., Shechter Y. Evidences for the distinct vanadyl(+4)-dependent activating system for manifesting insulin-like effects. *Biochemistry*. 1996, 35, pp. 8314-8328.
32. Matte C., Marquis J. F., Blanchette J., Gros P., Faure R., Posner B. I., Olivier M. Peroxovanadium-mediated protection against murine leishmaniasis: role of the modulations of nitric oxide. *Eur. J. Immunol.* 2000, 30, pp. 2555-2564.
33. Hosseini M.-J., Pourahmad J., Shaki F., Ghazi-Khansari M. Vanadium induces oxidative stress in isolated rat liver mitochondria. *Toxicology Letters*. 17 June 2012, 211, Supplement, p. S167.
34. Murthy M. S., Rao L. N., Kuo L. Y., Toney J. H., Marks T. J. Anti-tumor and toxicologic properties of the organometallic anti-cancer agent vanadocene dichloride. *Inorg. Chem. Acta*. 2000, 152, pp. 117-124.
35. Nakai M., Watanabe H., Fujiwara C., Kakegawam H., Satoh T., Takada J., Matsushita R., Sakurai H. Mechanism of insulin-like action of vanadyl sulfate: studies on interaction between rat adipocytes and vanadium compounds. *Biol. Pharm. Bull.* 1995, 18, pp. 719-725.
36. Nriagu J. P. Vanadium in the Environment, Part 2: Health Effects. John Wiley and sons. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1998.
37. Ouellet M., Barbeau B., Tremblay M.J. p56(lck), ZAP-70, SLP-76, and calcium-regulated effectors are involved in NF-kappa B activation by bisperoxovanadium phosphotyrosyl phosphatase inhibitors in human T cells. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, pp. 35029-35036.
38. Pandey S. K., Theberge J. F., Bernier M., Srivastava A. K. Phosphatidylinositol 3-kinase requirement inactivation of the ras/c-raf-1/MEK/ERK and p70 (s6k) signaling cascade by the insulinomimetic agent vanadyl sulfate. *Biochemistry*. 1999, 38, pp. 14667-14675.
39. Wexler P. Encyclopedia of Toxicology Third Edition. Academic Press. 2014, 4, pp. 909-911.
40. Pouchet P., Verma S., Grynpsas M. D., McNeill J. H. Vanadium and diabetes. *Mol. Cell. Biochem.* 1998, 188, pp. 73-80.
41. Heidor R., Furtado K. S., Ortega J. F., Oliveira T. F., Tavares P., Vieira A., Miranda M., Purgatto E., Moreno F. S. The chemopreventive activity of the histone deacetylase inhibitor tributyrin in colon carcinogenesis involves the induction of apoptosis and reduction of DNA damage. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 15 April 2014, 276, iss. 2, pp. 129-135.
42. Sabbioni E., Pozzi G., Pintar A., Cassella L., Garattini S. Cellular retention cytotoxicity and morphological transformation by vanadium(IV) and vanadium(V) in BALB/3T3 cell lines. *Carcinogenesis*. 1991, 12, pp. 47-52.
43. Sakurai H., Tamura H., Okatani K. Mechanism for a new antitumor vanadium complex: hydroxyl radical dependent DNA cleavage by 1,10-phenanthroline-vanadyl complex in the presence of hydrogen peroxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995, 206, pp. 113-137.
44. Smith J. B. Vanadium ions stimulate DNA synthesis in Swiss mouse 3T3 and 3T6 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1983, 80, pp. 6162-6166.
45. Stemmler A. J., Burrows C. J. Guanine versus

deoxyribose damage in DNA oxidation mediated by vanadium(IV) and vanadium(V) complexes. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2001, 6, pp. 100-106.

46. Tracey A. S. Hydrooxamido vanadates, aqueous chemistry and function in protein tyrosine phosphatases and cell cultures. *J. Inorg. Biochem.* 2000, 80, pp. 11-16.

47. Valko M., Rhodes C. J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.* 2006, 160, pp. 1-40.

48. Wang J., Yuen V. G., McNeill J. H. Effect of vanadium on insulin sensitivity and appetite. *Metabolism.* 2001, 50, pp. 667-673.

49. Wilsky G. R., Goldfine A. B., Kostyniak P. J., McNeil J. H., Yang L. O., Khan H. R., Crans D. C. Effects of vanadium(IV) compounds in the treatment of diabetes: in vitro and in vivo studies with vanadyl sulfate and bis (maltolato) oxovanadium(IV). *J. Inorg. Biochem.* 2001, 85, pp. 33-42.

50. Ye J., Ding M., Zhang X., Rojanasakul Y., Nedospasov S., Vallyathan V., Castranova V., Shi X. Induction of TNF α in macrophages by vanadate is dependent on activation of

transcription factor NF- κ B and free radical reactions. *Mol. Cell. Biochem.* 1999, 198, pp. 193-200.

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна — доктор медицинских наук, доцент, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; проф. кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», проф. кафедры охраны окружающей среды ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

Тел. (342) 236-39-30

E-mail: zem@icrisk.ru