

ОБЗОРЫ

УДК 616.379-003.64-092-074

©Коллектив авторов

ВАНАДИЙСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ - НОВЫЙ КЛАСС ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Н.Ф. БЕЛЯЕВА, В.К. ГОРОДЕЦКИЙ, А.И. ТОЧИЛКИН, ГОЛУБЕВ М.А.,
Н.В. СЕМЕНОВА, И.Р. КОВЕЛЬМАН.

НИИ биомедицинской химии РАМН 119832, Москва, ул. Погодинская, д.10;
факс: (095) 245-08-57; эл. почта: kovelman@ibmh.msk.su.

В обзоре рассмотрены терапевтические агенты на основе ванадия, обладающие инсулиноподобным действием. На различных моделях экспериментальных животных рассматриваются биологические эффекты неорганических соединений ванадия, а также комплексов его с органическими лигандами. Биологические эффекты ванадия включают гипогликемическую и инсулинсберегающую активность, увеличение чувствительности к инсулину, снижение уровня холестерина и другие. Эффективность соединений ванадия при диабете подтверждается клиническими исследованиями. Обсуждаются возможные механизмы инсулиноподобного действия ванадийсодержащих соединений. Рассматриваются различные биологически активные пищевые добавки (в том числе и содержащие ванадий) для больных сахарным диабетом, используемые в России и за рубежом.

Ключевые слова: сахарный диабет, соединения ванадия, инсулиномиметики, пищевые добавки.

ВВЕДЕНИЕ. Сахарный диабет - тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ, и, в первую очередь, углеводного. Сахарный диабет распространен во всех странах и по данным ВОЗ в мире насчитывается более 150 млн. больных. В промышленно развитых странах Америки и Европы распространенность сахарного диабета составляет 5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему повышению, особенно в возрастных группах старше 40 лет. В Российской Федерации на официальном учете состоит около 2 миллионов больных диабетом. Широкое распространение, рост заболеваемости, частое развитие серьезных осложнений и, в первую очередь, сердечно-

сосудистых, а также нефропатии, ретинопатии, катаракты, нейропатии и различные виды ангиопатий делают диабет одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Основным звеном в патогенезе сахарного диабета является абсолютная или относительная недостаточность инсулина, или же резистентность к нему, которая может быть обусловлена уменьшением количества рецепторов и (или) их сродства к инсулину, либо нарушениями в передаче гормонального сигнала на пострецепторном уровне. Соответственно, сахарный диабет разделяется на два типа: I тип - инсулинзависимый диабет и II тип - инсулиннезависимый диабет.

Сахарный диабет I типа развивается у наследственно предрасположенных к нему лиц вследствие аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы. Неблагоприятные для диабета наследственные признаки контролируются шестой хромосомой и их наличие можно косвенно определить, исследуя антигены лейкоцитов [1]. У больных диабетом I типа снижается секреция инсулина и, в конечном счете, развивается абсолютная недостаточность этого гормона, поэтому такие больные нуждаются в лечении инсулином. Сам инсулин, а также компоненты, входящие в состав препаратов инсулина, могут вызывать образование антител, высокая концентрация которых приводит к резистентности к этому гормону. С введением в лечебную практику инсулина человека резистентность к нему, вызванная образованием антител, стала встречаться реже.

Сахарный диабет II типа развивается как следствие унаследованной невосприимчивости тканей к биологическому действию инсулина, т.е. резистентности к этому гормону. Необходимо отметить, что имеется обратно пропорциональная зависимость между концентрацией циркулирующего в крови инсулина и количеством рецепторов в тканях, являющихся мишенями в действии этого гормона.

Так, при повышении концентрации инсулина число рецепторов к нему снижается, что приводит к уменьшению чувствительности ткани к этому гормону, т.е. к резистентности. При диабете IIa типа часто наблюдается снижение секреции инсулина, тогда как для IIb типа характерен избыточный биосинтез гормона [1]. Таким образом, диабет II типа - это гетерогенное заболевание, в котором сочетаются дефекты в секреции инсулина и его действии [2]. Инсулиннезависимым сахарным диабетом страдают более 85 % больных [3].

Для лечения сахарного диабета в настоящее время используется 4 вида лекарственных препаратов, регулирующих уровень глюкозы в крови: инсулин, производные сульфонилмочевины, бигуаниды и, в качестве вспомогательного средства при лечении диабета II типа - ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза). Все эти препараты различаются по механизму действия и могут применяться как индивидуально, так и в различных сочетаниях. При сахарном диабете IIa типа используются лекарственные средства, способствующие увеличению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет высвобождения депонированного инсулина. К ним относятся производные сульфонилмочевины.

Сокращения: FBFаза - фруктозо-1,6-бисфосфатаза; F2,6P₂ - фруктозо-2,6-бисфосфат; F-6P - фруктозо-6-фосфат; PFK-2/FBPaза-2 - фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6- бисфосфатаза; IRS - субстрат инсулинового рецептора; MAP - киназа - митогенаактивируемая протеинкиназа; PI3-киназа - фосфатидилинозитол-3-киназа; PTP - протеинтирозинфосфатаза.

Однако для успешной терапии необходимо около 30% нормально функционирующих β -клеток. Кроме того, длительное применение этих препаратов вызывает снижение функции β -клеток и усиление резистентности к инсулину. По статистике, 80% больных диабетом второго типа имеют избыточный вес, а переедание может стать одной из причин гиперсекреции инсулина. Для уменьшения веса таких больных применяются препараты, относящиеся к группе бигуанидов, снижающие аппетит, а также акарбоза, которая тормозит расщепление олигосахаридов, замедляет всасывание глюкозы в тонком кишечнике и тем самым предупреждает развитие гипергликемии после приема пищи [4]. К новой группе антидиабетических препаратов относятся тиазолидиндионы, улучшающие действие инсулина и ингибирующие глюконеогенез [5]. Ванадийсодержащие соединения, которым посвящен данный обзор, рассматриваются в настоящее время как потенциальные антидиабетические средства, имитирующие действие инсулина [6-8]¹.

Инсулиноподобное действие ванадийсодержащих соединений

Основным симптомом сахарного диабета является гипергликемия. Поддержание постоянной концентрации глюкозы в крови определяется балансом между ее образованием в печени и потреблением как инсулин-чувствительными (мышца, жировая ткань, печень), так и инсулин-нечувствительными тканями, такими как мозг и почки. Этот баланс регулируется рядом гормонов, из которых только инсулин обладает гипогликемической активностью. Регуляция инсулином обмена углеводов обусловлена прежде всего стимуляцией транспорта глюкозы и ее утилизации, особенно жировой и мышечной тканью. Инсулин снижает уровень глюкозы в крови, усиливая ее потребление периферическими тканями, в которых она превращается в гликоген или жир, а также используется клетками для накопления энергии. Кроме того, инсулин снижает высвобождение глюкозы печенью, ингибируя распад гликогена и глюконеогенез. Помимо углеводного обмена, инсулин регулирует белковый и жировой обмен (усиливает синтез белка и тормозит липолиз).

В последние годы было установлено что ряд неорганических соединений, а именно, соли ванадия, селена, молибдена и вольфрама имитируют эффекты инсулина [9-11]. Среди них наиболее хорошо изучена биологическая роль ванадия, инсулиноподобный эффект которого привлекает внимание большого числа исследователей и рассматривается в целом ряде обзоров [см., например, 6, 7, 12-14]. Ванадий относится к биологически значимой группе переходных элементов. Химия его чрезвычайно сложна. Он легко меняет состояние окисления и может существовать как в анионной, так и в катионной формах. В физиологических условиях пятивалентный ванадий существует преимущественно в виде метаванадата (VO_3^-) и, возможно, ортованадата (VO_4^{3-}), в то время как четырехвалентный ванадий в основном присутствует в форме ванадила (VO^{2+}). В плазме крови концентрация ванадия составляет около 20 нМ и основной его формой является метаванадат, который проникает в клетку при помощи анион-транспортирующих систем и там восстанавливается глутатионом до

¹ В нашей стране исследования инсулиноподобного действия соединений ванадия были начаты и проводились под руководством чл.-корр. РАМН, проф. Б.Ф.Коровкина.

ванадила [15]. Однако ряд авторов полагает, что процесс восстановления ванадата (+5) до ванадила (+4) внутри клетки не является быстрым и что ванадил (+4) *in vivo* способен подвергаться спонтанному окислению до ванадата (+5) [16]. По данным ЭПР-спектроскопии, около 90% ванадия, обнаруженного в тканях животных после введения им ванадилсульфата, находилось в форме ванадила [17]. При этом эндогенный ион ванадила был связан с четырьмя кислородными лигандами (вода или остатки гидроксикарибоновых кислот в белках).

Инсулиноподобное действие проявляют обе биологически активные формы ванадия (ванадат и ванадил) [9, 18]. По существу, все основные эффекты инсулина, направленные на регуляцию метаболизма углеводов и липидов, имитируются соединениями ванадия *in vitro* и *in vivo*. Так, в присутствии ванадия стимулируется транспорт глюкозы и ее метаболизм в жировой ткани, диафрагме, в скелетных мышцах и мозге [19-21]. В печени и мышцах усиливается синтез гликогена [22]. Кроме того, в печени ингибируется глюконеогенез, а в жировой ткани тормозится липолиз и стимулируется липогенез [13, 23]. Действие ванадия на поглощение глюкозы в скелетных мышцах обусловлено его влиянием на экспрессию и транслокацию в плазматическую мембрану инсулин-регулируемого транспортера GLUT-4 [24, 25]. Наблюдаемое при диабете двукратное увеличение мРНК и белка глюкозного транспортера печени (GLUT-2) корректируется при лечении ванадатом [26].

На животных с экспериментальным диабетом установлено, что соединения ванадия нормализуют гликемию [9, 18, 27, 28]. Этот эффект связан с изменением активности ряда ключевых ферментов метаболизма глюкозы, таких как гексокиназа (КФ 2.7.1.1), пируваткиназа (КФ 2.7.1.40), гликогенсинтаза (КФ 2.4.1.11), фосфорилаза (КФ 2.4.1.1) [26, 29, 30]. Соли ванадия (ванадат натрия и ванадилсульфат), а также комплексы ванадия с органическими лигандами, подобно инсулину, увеличивают сниженный при диабете уровень мРНК гликолитических ферментов печени (глюкокиназы и пируваткиназы L-типа) [26, 31]. Описана нормализация под действием ванадата повышенного при диабете содержания мРНК одного из ключевых ферментов глюконеогенеза - фосфоенолпируваткарбоксикиназы (КФ 4.1.1.49) [26]. Известно, что при диабете происходит снижение уровня бифункционального фермента - фосфофруктокиназы-2 / фруктозо-2,6-бисфосфатазы (КФ 2.7.1.105/3.1.3.46; PFK-2/FBPase-2), определяющего концентрацию фруктозо-2,6-бисфосфата (F2,6P₂) [32]. F2,6P₂ является метаболическим сигналом, контролирующим превращение углеводов по двум основным путям - гликолизу и глюконеогенезу. Действие этого регулятора направлено на активацию фосфофруктокиназы (КФ 2.7.1.11) - ключевого фермента гликолиза и ингибирование фруктозо-1,6-бисфосфатазы (КФ 3.1.3.11; FBPase) - одного из ключевых ферментов глюконеогенеза. Сахарный диабет приводит к резкому снижению концентрации F2,6P₂ в печени, в результате чего ингибируется гликолиз и усиливается глюконеогенез [32-34]. Напомним, что активность бифункционального фермента регулируется путем цАМФ-зависимого фосфорилирования. Фосфорилирование всего одного остатка серина в каждой из двух субъединиц фермента приводит к снижению его киназной и увеличению бисфосфатазной активности. При сахарном диабете, вследствие уменьшения концентрации инсулина и возрастания уровня глюкагона, происходит увеличение содержания цАМФ и активация цАМФ-зависимой

протеинкиназы, в результате чего усиливается фосфорилирование бифункционального фермента и снижается концентрация $F2,6P_2$ [32,35,36]. Проведенные нами исследования показали, что ванадат препятствует падению уровня $F2,6P_2$ в гепатоцитах при инкубации их с глюкагоном. Кроме того, у крыс со стрептозотоциновым диабетом под действием ванадата нормализуется содержание $F2,6P_2$ в печени, что является результатом активации бифункционального фермента вследствие снижения степени его фосфорилирования [34,37]. Установлено также, что ванадат повышает сниженный при диабете уровень $F2,6P_2$ в сердечной мышце [38]. Подобно инсулину ванадат способен нормализовать повышенную при диабете активность ФВРазы в печени и почках [39].

Интересно отметить, что гипогликемический эффект целого ряда антидиабетических препаратов (производные сульфонилмочевины, например, толбутамид, а также препараты, входящие в группу тиазолидиндионов, например, троглитазон) также опосредован их влиянием на систему $F2,6P_2$. Подобно ванадату, эти соединения активируют PFK-2, изменяя степень фосфорилирования бифункционального фермента и, тем самым, стимулируют биосинтез $F2,6P_2$ в печени [40,41]. Кроме того, было установлено, что у мышей линии db/db, наследственно предрасположенных к диабету, после введения в течение 7 дней троглитазона (CS-045) наблюдается торможение глюконеогенеза, обусловленное ингибированием ФВРазы печени [5]. Как было сказано выше, ФВРаза является мишенью и в действии соединений ванадия.

Механизм инсулиноподобного действия соединений ванадия

Механизм инсулиноподобного действия ванадия, несмотря на его интенсивное изучение в течение последних 10 лет, во многом остается не выясненным.

Рассматриваются два основных механизма - классический, когда соединения ванадия действуют через инсулиновый рецептор, и альтернативный путь, минуя инсулиновый рецептор. И в том и в другом случае ванадий выступает в качестве ингибитора фосфотирозинфосфатаз (протеинтирозинфосфатаз, КФ 3.1.3.48; РТР), ферментов, дефосфорилирующих остатки фосфотирозина в белках и пептидах и играющих ключевую роль в передаче гормонального сигнала [8,14]. Известно, что β -субъединица инсулинового рецептора обладает тирозинкиназной активностью (КФ 2.7.1.112). При связывании гормона с рецептором происходит аутофосфорилирование трех регуляторных остатков тирозина в цитоплазматическом домене этой субъединицы, что приводит к активации тирозинкиназы [42]. Далее наблюдается фосфорилирование белков, названных субстратами инсулинового рецептора (IRS), а затем происходит целый каскад реакций фосфорилирования - дефосфорилирования при участии различных киназ, среди которых наиболее хорошо охарактеризованы фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3-киназа) и MAP-киназа. Установлено, что эти киназы могут участвовать в проявлении инсулиноподобного действия ванадийсодержащими соединениями [43, 44].

При стрептозотоциновом диабете у крыс наблюдается снижение аутофосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора и его тирозинкиназной активности приблизительно на 60% [45]. Показано, что ванадат способен активировать тирозинкиназу рецептора инсулина, препятствуя

дефосфорилированию этого фермента, осуществляемому РТР1В и РТР α [14,28,45]. Доказано также, что инсулиноподобный эффект пероксванадилных комплексов опосредован фосфорилированием инсулинового рецептора в результате ингибирования связанной с рецептором РТР [46]. Исследования механизма ингибирования РТР1В показали, что ванадат является сильным обратимым конкурентным ингибитором этого фермента ($K_i = 0,4$ мкМ). В тоже время ингибирование РТР1В перванадатом происходит в результате необратимого окисления участвующего в катализе остатка цистеина [47]. При альтернативном механизме соединения ванадия активируют растворимые тирозинкиназы, которые участвуют в проявлении, по крайней мере, некоторых инсулиноподобных эффектов (включая транспорт глюкозы) в жировых клетках [14,48]. Доказательством того, что ванадий может действовать, минуя инсулиновый рецептор, служат эксперименты, показавшие, что у животных с диабетом, получавших ванадилсульфат, снижение резистентности к инсулину, увеличение числа рецепторов, а также сродства к ним этого гормона происходят без изменения активности рецепторной тирозинкиназы [18, 27,]. Кроме того, было установлено, что при стимулированном ванадилсульфатом синтезе гликогена активация Р13-киназы происходит без изменения фосфорилирования β -субъединицы рецептора инсулина, но связана с усилением фосфорилирования IRS-1, который, в свою очередь, фосфорилирует Р13-киназу, участвующую в регуляции активности гликогенсинтазы [44]. Таким образом, передача сигнала от тирозинкиназы до конечного биологического эффекта при действии соединений ванадия и инсулина может проходить по различным путям. Способность «обходить» дефекты в действии инсулина делают ванадийсодержащие соединения особенно перспективными при заболеваниях, характеризующихся резистентностью к инсулину, таких как ожирение и сахарный диабет II типа. Полученные к настоящему времени экспериментальные доказательства позволяют говорить о том, что соединения ванадия, взаимодействуя с инсулин-сигнальной системой (на уровне рецептора или же на пострецепторном уровне), могут имитировать метаболические эффекты инсулина, усиливать чувствительность к этому гормону и продлевать действие биологического ответа ткани на инсулин [49].

В отличие от инсулина, биологическое действие которого опосредовано влиянием на биосинтез энзимов (длительная регуляция) или же на процессы фосфорилирования-дефосфорилирования регуляторных ферментов (срочная регуляция), соединения ванадия могут оказывать и прямое воздействие на внутриклеточные ферменты. Хорошо известно, что ванадий влияет на ферменты, связанные с переносом фосфатных групп. При этом ванадат, легко принимая структуру тригональной бипирамиды, имитирует фосфат и, являясь стабильным аналогом переходного состояния ферментов, образующих в процессе катализа фосфорилированный интермедиат, ингибирует их активность [50]. В то же время катион ванадила (VO^{2+}) по размеру близок к Mg^{2+} [8], который, как известно, выступает в роле кофактора или аллостерического регулятора для многих ферментов, участвующих в переносе фосфатных групп. Можно предположить, что большая легкость координации ванадила с кислородсодержащими лигандами по сравнению с ионом магния, способствует вытеснению магния ванадилем в активных и (или) аллостерических центрах ферментов и тем самым объясняет

ингибирующие свойства ванадила. Показано, что ванадат способен ингибировать активность фосфодиэстеразы (КФ 3.1.4.1) и, тем самым, увеличивать внутриклеточный уровень цАМР. Предполагается, что регулируя содержание цАМР, являющегося вторичным мессенджером в передаче гормональных эффектов, ванадий будет влиять на множество функций, таких как торможение агрегации тромбоцитов, усиление сокращения сердечной мышцы, увеличение продукции тиреоидных гормонов, снижение внутриглазного давления [8]. Некоторые из этих эффектов уже нашли экспериментальное подтверждение. Так, у крыс со стрептозотоциновым диабетом после приема соединений ванадия наблюдали улучшение сердечной деятельности, а также исчезновение симптомов гипотиреоза [9,51]. Ингибирующий эффект ионов ванадата и ванадила на активность $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что имитирует действие инсулина на такие процессы, как транспорт глюкозы и ее метаболизм [23]. Ингибирование ванадатом Na^+/K^+ АТФазы вероятнее всего лежит в основе эффекта, подобного действию сердечных гликозидов [52]. Обнаружено и тормозящее действие ванадия на ферменты, участвующие в метаболизме глюкозы, такие как глюкозо-6-фосфатаза (КФ 3.1.3.9) и бисфосфатаза бифункционального фермента (PFK-2/ФВР-2) [53, 54]. В проведенных нами исследованиях обнаружено прямое ингибирующее действие соединений ванадия на активность ФВР-азы печени крысы, что приводит к торможению глюконеогенеза и поступления глюкозы в кровь [34].

Биологические эффекты соединений ванадия, наблюдаемые на различных моделях экспериментальных животных.

Инсулиноподобное действие ванадия наблюдали на различных моделях экспериментальных животных. Модель химически индуцированного (стрептозотоцинового) диабета, а также модель спонтанного диабета на крысах линии Wistar Breeding (BB) приближаются к диабету I типа у людей. Длительное лечение ванадилсульфатом крыс со стрептозотоциновым диабетом приводило к снижению концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке и, кроме того, устраняло индуцированные диабетом морфологические изменения в почечной ткани [55]. У крыс линии BB, полностью утративших способность вырабатывать инсулин, ванадилсульфат снижал необходимую для введения им дозу инсулина, проявляя, таким образом, инсулин-сберегающий эффект, но не мог полностью заменить его [56]. Эксперименты, проведенные на инсулин-резистентных мышках линии ob/ob, имеющих генетически обусловленное ожирение и гипергликемию, а также все метаболические нарушения, присущие инсулиннезависимому диабету у людей, показали, что ортованадат, помимо снижения концентрации глюкозы в крови и улучшения толерантности к ней, а также повышения содержания гликогена в печени, предотвращал истощение запаса инсулина в поджелудочной железе [22]. На модели крыс с гиперинсулинемией и ожирением (линия Zucker fa/fa), напоминающей диабет II типа у людей, показано, что лечение соединениями ванадия приводит к снижению уровня инсулина в плазме. Помимо этого, наблюдалось улучшение показателей артериального давления, которое у крыс этой линии повышается с возрастом [57]. Еще на одной модели крыс (линия Sprague-Dawley), у которых гипертензия и гиперинсулинемия вызывались диетой, обогащенной фруктозой, ванадийсодержащие соединения вызывали существенное снижение концентрации

инсулина в плазме и показателей артериального давления. Кроме того, действие этих соединений на артериальное давление было обратимо в том случае, когда уровень инсулина в плазме возвращался к исходному значению. Несмотря на то, что точная природа связи между резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и значительной гипертензией остается невыясненной, эти результаты предполагают, что либо гиперинсулинемия ответственна за развитие гипертензии у крыс, либо механизмы, лежащие в основе этих нарушений, тесно связаны между собой [6, 58].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что положительное действие ванадилсульфата по нормализации уровня глюкозы в крови и толерантности к глюкозе сохраняется длительное время (до 4-х месяцев) после его отмены. Поскольку при приеме животными фармакологических доз ванадия происходит его накопление в тканях (например, в костной и почечной) [59], высказывается предположение, что именно накопленный ванадий важен для поддержания почти нормальной толерантности к глюкозе [60]. В пользу такого предположения свидетельствуют данные о том, что длительность эффекта ванадилсульфата совпадала с тем сроком, когда концентрация ванадия в тканях приближалась к уровню его, определяемому до лечения. Установлено также, что длительную коррекцию диабета можно получить только у животных, частично сохранивших функцию поджелудочной железы, поскольку она связана с улучшением, а в некоторых случаях и с нормализацией секреции инсулина [61].

Клинические исследования неорганических соединений ванадия

Клинические исследования неорганических соединений ванадия на больных диабетом I и II типов, проведенные впервые 5 лет назад, дали результаты, согласующиеся с данными, полученными на экспериментальных животных. У больных диабетом I типа, получавших метаванадат натрия в дозе 125 мг в день в течение двух недель, происходило снижение суточной потребности в инсулине с 39,1 Ед до 33,8 Ед без увеличения секреции гормона. У больных диабетом II типа наблюдалось улучшение чувствительности к инсулину и существенное снижение уровня холестерина (с $6,92 \pm 0,75$ до $5,28 \pm 0,46$ мМ). Обнаружено также увеличение активности МАР-киназы в моноклеарных клетках больных диабетом как I, так и II типов, что имитирует действие инсулина. Основным побочным действием при приеме ванадата была диарея. Определение биохимических показателей функции печени, почек и щитовидной железы, а также гематологических показателей не выявило токсичности при лечении ванадием [62]. У больных инсулиннезависимым диабетом (находившихся на диете или же получавших пероральные гипогликемические препараты) прием по 100 мг ванадилсульфата в день в течение трех недель приводил к снижению уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина без изменения концентрации инсулина. Кроме того, обнаружено усиление индуцированного инсулином транспорта глюкозы и биосинтеза гликогена. Такое улучшение чувствительности к инсулину сохранялось еще в течение двух недель после прекращения лечения [63]. Обнаружено также усиление ингибирующего действия инсулина на липолиз при приеме ванадилсульфата больными диабетом II типа [64]. Оценка эффективности и безопасности ванадия в форме ванадилсульфата была продолжена другими авторами [65] на больных инсулиннезависимым диабетом, получавших это соединение по 50 мг дважды в

день в течение четырех недель. При этом уровень глюкозы в плазме натощак снижался на 20% (с 9,3 до 7,4 мМ), и объективное улучшение состояния больных продолжалось еще в течение четырех недель после отмены препарата. Более углубленные исследования, направленные на изучение механизмов гипогликемического действия соединений ванадия, были проведены совсем недавно с использованием более высоких концентраций ванадилсульфата [66]. Ежедневно в течение шести недель две группы больных диабетом II типа получали по 150 мг или 300 мг VO_2SO_4 . По мнению авторов, указанная длительность приема ванадилсульфата в этих дозах безопасна для больных. У пациентов обеих групп наблюдалось существенное падение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (A_{1c}), а у больных, принимавших высокую дозу препарата, снижалось также общее содержание холестерина и липопротеинов высокой плотности. Изменений артериального давления у больных обеих групп обнаружено не было. Указанные эффекты ванадилсульфата сопровождались модификацией белков, участвующих в ранних этапах передачи гормонального сигнала в скелетной мышце, а именно, увеличением базального уровня фосфорилирования тирозина рецептора инсулина, IRS-1 и активацией PI3-киназы, что не было аддитивным или же синергичным по отношению к действию инсулина. В отличие от ранее полученных данных [63], не было обнаружено влияния ванадилсульфата на стимуляцию синтеза гликогена под действием инсулина.

Соединения ванадия с органическими лигандами и их эффективность

Известно, что ванадилсульфат в 6-10 раз менее токсичен, чем ванадат, однако оба соединения плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте [68]. С целью улучшения абсорбции, терапевтической безопасности и эффективности в ряде лабораторий были синтезированы различные органические соединения ванадия [67-69]. Серия билигандных оксованадиевых комплексов была исследована на модели стрептозотоцинового диабета у крыс [70]. В качестве лигандов использовали салицилат, оксалат, малонат, тартрат и метиловый эфир цистеина. Высокую инсулиноподобную активность (определяемую по нормализации уровня глюкозы и свободных жирных кислот в крови экспериментальных животных) проявил бис(пирролидин-N-карбодитиоато)оксованадий (IV) [71]. Нерастворимый в воде бис(N-октилцистеинамидо)оксованадий (IV), под названием «Нагливан», оказался в 7 раз более эффективным гипогликемическим агентом, чем ванадилсульфат [67]. Наиболее хорошо изученным соединением является бис(мальтолато)оксованадий (IV) (BMOV) - комплекс ванадила с мальтолом (широко распространенной пищевой добавкой) в отношении 1:2 [68]. Помимо нормализации уровня глюкозы в крови, BMOV предотвращал вторичные осложнения диабета, такие как сердечно-сосудистые нарушения и развитие катаракты [72]. Еще один органический комплекс ванадия, бис(глицинато)оксованадий (BGOV), показал хорошие результаты по снижению уровня глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови и повышению содержания гликогена в тканях животных со стрептозотоциновым диабетом [69]. Высокую эффективность в качестве инсулиноподобного агента проявил ванадилацетилацетонат [31]. Подобно неорганическим формам, соединения ванадия с органическими лигандами снижали характерные симптомы диабета -

полифагию и полидипсию у животных, но не вызывали диарею. По мнению авторов, органические соединения ванадия являются более эффективными и безопасными по сравнению с неорганическими [31, 69, 72]. Были синтезированы также пероксованадиевые комплексы, которые обладали инсулиноподобным эффектом и в микромолярных концентрациях стимулировали липогенез, ингибировали липолиз и усиливали биосинтез белка в адипоцитах крыс [73].

С целью создания новых пероральных антидиабетических лекарственных средств на основе комплексов ванадила с органическими лигандами, являющимися естественными метаболитами организма человека, нами впервые синтезирован билигандный ванадильный комплекс L-яблочной кислоты - бис(L-малато)оксованадий (IV) «Ванадол» и изучены его гипогликемические и токсические свойства [74]. Получен патент на оксованадиевые комплексы L-яблочной кислоты, проявляющие гипогликемическую активность (Патент РФ 2101287, 1998) [75]. Можно предположить, что входящая в состав этого комплекса L-яблочная кислота, активируя малатный шунт, будет давать клеткам печени и сердца дополнительную энергию.

Исследование гипогликемической активности «Ванадола» проводились на белых крысах-самцах линии Вистар. Диабет вызывали однократной внутривентральной инъекцией раствора стрептозотоцина из расчета 60 мг на кг веса. Как правило, диабет у животных развивался через 3-4 дня после инъекции стрептозотоцина. В опыт отбирали крыс с развившимся диабетом (уровень глюкозы в крови превышал 20 мМ). Животные были разделены на три группы. I группа - животные больные диабетом, не леченные. II группа - животные больные диабетом, леченные «Ванадолом». В третью группу входили здоровые животные, которые получали «Ванадол». Препарат давали с питьевой водой в виде 0,04% раствора. Животных наблюдали в течение 4-х недель лечения, проводя еженедельное взвешивание и определение содержания глюкозы в крови (табл.1) и моче. У больных не леченых крыс вес тела постепенно снижался. Под действием «Ванадола» вес тела сохранялся и даже увеличивался за этот период как у здоровых животных, так и у крыс, больных диабетом.

Таблица 1. Концентрация глюкозы в крови (мМ)

Группа животных	Концентрация глюкозы (мМ)				
	До начала лечения	Дни после начала лечения «Ванадолом»			
		7	14	21	28
Контроль (здоровые)	5,2±0,2	5,0±0,5	6,0±0,3	5,7±0,5	5,8 ± 0,4
Стрептозототиновый диабет, леченный ванадолом	19,6±0,3	16,4±0,2	11,1±0,5	10,8±0,3	10,9 ± 0,1
Стрептозототиновый диабет, не леченый	21,1±0,5	20,5±0,4	20,2±0,6	20,3±0,5	

Как видно из табл.1, в процессе лечения «Ванадолом» у крыс, больных диабетом, происходило снижение концентрации глюкозы в крови почти в два

раза. В то же время уровень глюкозы в крови здоровых животных при назначении им «Ванадола» оставался прежним. Характер изменений содержания глюкозы в моче животных был сходен с изменением глюкозы в крови. Уровень гликированного гемоглобина A_{1c} в крови больных диабетом крыс под действием «Ванадола» снижался с $7,8 \pm 0,7\%$ до $5,5 \pm 0,7\%$ (в норме это значение составляло $4,5 \pm 0,4\%$). Исследования острой токсичности ряда соединений ванадия, проведенные на беспородных крысах-самцах, показали, что значения LD_{50} для ортованадата натрия, ванадилсульфата, ВМОВ и бис(L-малато)оксованадия при введении их в желудок составляют 36, 95, 249 и 280 мг V/кг соответственно [76]. Таким образом, токсичность «Ванадола» существенно ниже, чем у неорганических соединений ванадия, и несколько ниже, чем у ВМОВ. Результаты проведенных нами исследований показали, что минимальная эффективная доза «Ванадола», необходимая для проявления гипогликемического действия у крыс со стрептозотоциновым диабетом, составляет 0,04 мг V/кг. В таблице 2 представлены сравнительные данные по оценке эффективности различных ванадийсодержащих соединений. Как следует из этой таблицы, «Ванадол» оказался эффективнее ВМОВ сравним с нагливаном, причем, в отличие от последнего, хорошо растворим в воде.

В НИИ экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ были проведены доклинические испытания «Ванадола». Не было выявлено каких-либо повреждающих воздействий на основные органы и системы подопытных животных (крысы Вистар и собаки) при длительном (до 9 месяцев) введении препарата в дозах до 20-ти раз превышающих суточные дозы, рекомендованные для человека. Результаты этих исследований показали, что «Ванадол» не обладает эмбриотоксическими, тератогенными, аллергизирующими и иммунотоксическими свойствами, не влияет на репродуктивную функцию. Таким образом, доклинические испытания ванадола не выявили противопоказаний для проведения его клинических испытаний.

Таблица 2. Сравнение эффективности гипогликемического действия различных соединений ванадия у крыс со стрептозотоциновым диабетом

Соединения ванадия	Минимально эффективная доза ммоль V/кг в день	Ссылки
ванадилсульфат	0,46	[55]
ортованадат натрия	0,20	[67]
метаванадат натрия	0,26	[67]
бис(мальтолато)оксованадий (ВМОВ)	0,18	[72]
бис(L-малато) оксованадий («Ванадол»)	0,04	[75]
бис(N-октилцистеинамидо) (оксованадий («Нагливан»))	0,06	[67]

Данные о клинических исследованиях органических соединений ванадия в настоящее время отсутствуют. Однако, есть сообщение о том, что компания Kinetec Pharmaceutical, совместно с J.McNeill и C.Orvig, [77] проводит клинические испытания органического ванадийсодержащего соединения - КР-

102 в качестве антидиабетического препарата для больных диабетом II типа. Вероятнее всего, что этим соединением является BMOV.

Лечебные пищевые добавки для больных сахарным диабетом

Многие фармацевтические фирмы, включая очень крупные, стараются продвинуть на рынок альтернативные средства для лечения сахарного диабета. В результате возникла новая индустрия по производству лечебных пищевых добавок, известных как «нутрицевтики» [78]. Эти продукты представляют собой, как правило, композиции из витаминов, минеральных веществ и растительного сырья. Для больных диабетом используются лечебные пищевые добавки, содержащие витамины С, Е, никотиновую кислоту в виде никотиамида, а также минеральные составляющие, как, цинк, хром и ванадий [79]. Показано, что существенную роль в предотвращении диабетической нейропатии может играть потребление рыбьего жира [80], а прием таких антиоксидантов, как α -токоферол, β -каротин и аскорбиновая кислота значительно уменьшают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом [81].

Известно, что население развитых стран стареет, и это увеличивает вероятность появления резистентности к инсулину. Чрезмерное потребление сахара, жиров, соли также связывают с уменьшением чувствительности к инсулину, а низкокалорийная диета, физические упражнения, прием микроэлементов (цинка, кальция, хрома, ванадия, магния) и антиоксидантов приводят к увеличению чувствительности к этому гормону [82]. Вполне вероятно, что такие карбоновые кислоты как L-карнитин, таурин, L-аргинин также играют определенную роль в восстановлении чувствительности к инсулину. Другие пищевые ингредиенты, такие как глутатион, коэнзим Q₁₀ и липоевая кислота обладают терапевтическим потенциалом [83]. Широко рекламируется японский «Бионормалайзер» - антиоксидантный препарат для лечения диабетической ретинопатии.

В настоящее время за рубежом соединения ванадия в виде неорганических солей (в основном - ванадилсульфата) рекомендуются в качестве лечебных добавок для больных сахарным диабетом. Ежедневное потребление ванадия с пищей составляет от 10 мкг до 2 мг V в зависимости от диеты. Хорошим источником ванадия являются сливки, растительное масло, многие овощи, хлеб и крупы. Французские и калифорнийские красные вина содержат 7,0 – 90,0 мкг/л ванадия, и несколько меньше содержится в белых винах [84]. Большинство диет содержит от 15 до 30 мкг V [8]. В пищевых добавках, широко используемых в США, ежедневно потребляемая доза ванадилсульфата колеблется от 30 до 100 мг. Ванадий используется также и в различных сочетаниях с хромом, селеном, таурином и витаминами; при этом соединения хрома и селена усиливают инсулиноподобное действие ванадия. Установлено, что хром способствует увеличению связывания инсулина у пациентов с интолерантностью к глюкозе и больных сахарным диабетом II типа [85]. Таурин, как это было установлено на модели стрептозотоцинового диабета у крыс, содержащихся на диете, обогащенной холестерином, обладает гипохолестеринемическим действием, обусловленным, по-видимому, усилением экспрессии гена фермента, определяющего скорость деградации холестерина (холестерол-7- α -гидроксилазы; КФ 1.14.13.17) [86]. Прием композиции, состоящей из ортованадата натрия и семян пажитника (*Trigonella foenum graecum* L.), оказывал более выраженный

эффект на активность таких ферментов печени, как глюкозо-6-фосфатазы и ФВРазы, чем инсулин [39].

В России биологически активные пищевые добавки, содержащие соединения ванадия, в настоящее время еще не производятся. В нашей стране в качестве лечебно-профилактического препарата широкое применение нашел концентрат топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.). Этот нутрицевтик оказался эффективным у больных с начальной стадией сахарного диабета I типа [87]. Известно, что биологическое действие этого препарата обусловлено высоким содержанием в нем (до 90 %) растительного полисахарида - инулина, состоящего из остатков фруктозы. В наших исследованиях, проведенных на модели стрептозотоцинового диабета у крыс, было установлено, что инулин (который давали крысам с питьевой водой в течение 5-7 дней) приводит к увеличению (до контрольного уровня) содержания $F_{2,6}P_2$ в печени, что коррелирует с нормализацией концентрации глюкозы в крови и исчезновением глюкозы и кетоновых тел из мочи [88]. Гипогликемическое действие инулина (и топинамбура) можно объяснить тем, что образующаяся при его гидролизе фруктоза способствует повышению концентрации F-6P - субстрата PFK-2, и таким образом, активирует этот фермент, что, в свою очередь, приводит к возрастанию концентрации $F_{2,6}P_2$, усилению гликолиза и торможению глюконеогенеза. Однако избыток фруктозы оказывает противоположный эффект, так как приводит к снижению уровня АТФ (что, вероятнее всего, объясняется усиленным фосфорилированием фруктозы) и, тем самым, затрудняет фосфорилирование F-6P с образованием $F_{2,6}P_2$. Эти результаты, а также приведенные выше данные, подтверждают нашу точку зрения о том, что система $F_{2,6}P_2$ является ключевым звеном в проявлении гипогликемического эффекта самых разных соединений, включая различные антидиабетические агенты и, в том числе, инсулин и ванадий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что соединения ванадия имитируют многие эффекты инсулина, и действие их опосредовано влиянием на активность целого ряда регуляторных ферментов тремя путями: 1 - на уровне биосинтеза ферментов, 2 - посредством влияния на процессы фосфорилирования-дефосфорилирования, регулирующие активность ферментов, и 3 - путем ингибирования активности ферментов, связанных с переносом фосфатных групп. Торможение активности РТРаз, по-видимому, является начальным звеном, запускающим цепь последовательных реакций, приводящих к биологическому ответу клетки. Промежуточные звенья на этом пути еще предстоит определить.

В настоящее время инсулин является необходимым средством для больных диабетом I типа, а также для многих больных диабетом II типа. Подобно многим белкам, инсулин не всасывается интактным после приема внутрь, так как подвергается воздействию протеаз, поэтому его необходимо вводить парентерально. Кроме того, при применении инсулина, со временем возникает резистентность к нему, что делает необходимым повышение дозы гормона. Возможность использования ванадийсодержащих соединений, имитирующих действие инсулина, представляет, в связи с этим, существенный

прогресс в лечении таких больных. У больных диабетом II типа соединения ванадия, улучшающие чувствительность к инсулину, по-видимому, смогут найти применение в качестве монотерапии или же совместно с другими антидиабетическими препаратами. Применение ванадийсодержащих соединений больными диабетом I типа позволит снизить дозу вводимого инсулина, а, возможно, и отказаться от него. Поиск новых соединений ванадия, обладающих высокой гипогликемической активностью и низкой токсичностью, интенсивно ведется в Канаде, США и Японии.

Как следует из данных, приведенных в настоящем обзоре, соединения ванадия, помимо гипогликемического эффекта, обладают также антигипертензивной и антихолестеринемической активностью [58,61]. Кроме того, ванадийсодержащие соединения проявляют противоопухолевое действие [89]. Канадская фармацевтическая фирма «Ангиотек» разрабатывает программу по лечению ревматоидных артритов и остеоартритов, основываясь на данных о том, что ортованадат ингибирует ферменты, участвующие в процессах, ведущих к разрушению суставов [90]. Следует подчеркнуть, что исходя из биологических эффектов, ванадийсодержащие соединения являются скорее лекарственными средствами, чем пищевыми добавками.

Сахарный диабет определен Всемирной организацией здравоохранения как эпидемия особого неинфекционного заболевания и борьба с ним является приоритетом для национальных систем здравоохранения. Открытие лекарственных агентов для лечения сахарного диабета на основе ванадия позволит создать новое поколение терапевтических средств для лечения сахарного диабета I и II типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. (1998) Эндокринология © Универсум паблишинг, Москва.
2. Scheen A.J. (1997) *Drugs*, **54**, 355-368.
3. Groob L.C., Eriksson J.G. (1992) *Ann. Med.*, **24**, 483-489.
4. Машковский М.Д. (1998) Лекарственные средства, «Торсинг», Харьков, **2**, стр.20-27.
5. Fujiwara T., Okuno A., Yoshioka S., Horikoshi H. (1995) *Metabolism*, **44**, 486-490.
6. Poucheret P., Verma S., Grynepas M.D. and McNeill J.H. (1998) *Mol. Cell. Biochem.*, **188**, 73-80.
7. Thompson K.H. (1999) *BioFactors*, **10**, 43-51.
8. Badmaev V., Prakash S. and Majeed M. (1999) *J. Alternat. Complement. Medicine*, **5**, 273-291.
9. Hylliger C.E., Tahiliani A.R. and McNeill J.H. (1985) *Science*, **227**, 1474-1477.
10. McNeill J.H., Delgatty H. and Batell M.L. (1991) *Diabetes*, **40**, 1448-1452.
11. Barbera A., Rodriguez-Gil J.E. and Guinovart J.J. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 20047-20052.
12. Brichard S.M., Lederer J. and Henquin J.C. (1991) *Diabete Metabolisme*, **17**, 435-440.

13. Orvig C., Thompson K.H., Battel M. and McNeill J.H. (1995) *Met. Ions Biol.Syst.*, **31**, 575-594.
14. Sekar N., Li J. and Shechter Y. (1996) *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **31**, 339-359.
15. Nechay B.R. (1984) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **24**, 501-524.
16. Li J., Elberg G., Crans D.C., and Shechter Y. (1996) *Biochemistry*, **35**, 8314-8318.
17. Sakurai H., Tsuchiya K., Nukatsuka M. et al. (1990a) *J. Endocrinol.*, **126**, 451-459.
18. Ramanadham S., Cros G.H., Mongold J.J. et al. (1990) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **68**, 486-491.
19. Dubyak G.R. and Kleinzeller A. (1980) *J. Biol. Chem.*, **255**, 5306-5312.
20. Okumura N. and Shimazu T. (1992) *J. Biochem. (Tokyo)*, **112**, 107- 111.
21. Amir S., Meyerovich J. and Shechter Y. (1987) *Brain Res.*, **419**, 392-397.
22. Brichard S.M., Bailey C.J., Henquin J.C. (1990) *Diabetes*, **11**, 1126-1132.
23. Shechter Y. (1990) *Diabetes*, **39**, 1-5.
24. R.J. Paquet M.R., Romanek and Sargeant R.G. (1992) *Mol. Cell. Biochem.*, **109**, 149-155.
25. Strout H.V., Vicario P.P., Biswis C. et al. (1990) *Endocrinology*, **126**, 2728-2732.
26. Brichard S.M., Desbugnois B., Girard J. (1993) *Mol. Cel. Endocrinol.*, **91**, 91-97.
27. Meyerovitch J., Rothenberg P., Shechter Y. et al. (1991) *J. Clin. Invest.*, **84**, 976-983.
28. Brichard S.M., Henquin J.C. (1995) *Trends Pharmacol. Sci.*, **16**, 265-270.
29. Tamura S., Brown T.A., Dubler R.E., Larner J. (1983) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **113**, 80-86.
30. Gil J., Miralpeix M., Carreras J., Bartrons R. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 1868-1871.
31. Reul B.A., Amin S.S., Buchet J.P. et al. (1999) *Br. J. Pharmacol.*, **126**, 467-477.
32. Pilkis S.J. and El-Maghrabi (1988) *Ann. Rew. Biochem.*, **57**, 755-783.
33. Van Schaftingen (1987) *Adv. Enzymol.*, **59**, 315-395.
34. Коровкин Б.Ф., Беляева Н.Ф., Голубев М.А. и др. (1994) *Клин. лаб. диагностика*, N 2, 21-23.
35. Belyaeva N.F. and Korovkin B.F. (1993) In: *Pathobiochemical aspects of extreme states* Mir Publisher, Moscow, p.46-67.
36. Маркова М.С., Голубев М.А., Городецкий В.К. и др. (1996) *Вопр. мед. хим.*, N 3, 223-227.
37. Golubev M.A., Stvolinskaya N.S., Markova M.S. et al. (1993) In: *Pathobiochemical aspects of extreme states*. Ed. By Korovkin B.F., Mir Publisher, Moscow, p.68-79.
38. Sochor M., Kunjara S., Ali M., McLean P. (1992) *Biochem. Int.*, **28**, 525-531.
39. Gupta D., Raju J., Baquer N.Z. (1999) *Indian.J. Exp. Biol.*, **37**, 196-199.
40. Monge L, Cabello M.A., Samper B. et al. (1988) *Diab. Metab.*, **14**, 712-716.
41. Murano K., Inoue Y., Emoto M. et al. (1994) *Eur. J. Pharmacol.*, **254**, 257-262.
42. White M.F., Kahn C.R. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 1-5.

43. Hei Y.P., Farahbakhshian S., Chen X. *et al.* (1998) *Mol. Cel. Biochem.*, **178**, 367-375.
44. Pandey S.K., Anand-Srivastava M.B., Srivastava A.K. (1998) *Biochemistry*, **37**, 7006-7014.
45. Pugazhenth S., Khandelwal R.L. (1993) *Mol. Cel. Biochem.*, **127-128**, 211-218.
46. Shisheva A. and Shechter Y. (1993) *Endocrinology*, **133**, 1562-1568.
47. Huyer G., Liu S., Kelly J. *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 843-851.
48. Green A. (1986) *Biochem. J.* **238**, 663-669.
49. Fantus G. and Tsiani E. (1998) *Mol. Cell. Biochem.*, **182**, 109-119.
50. Macara I.G. (1980) *Trends Biochem. Sci.*, **5**, 92-94.
51. Ramanadham S., Brownsey R.W., Cros G.H. *et al.* (1989) *Metabolism*, **38**, 1022.
52. Cantley L., Resh M., Guidotti G. (1978) *Nature*, **272**, 552-554.
53. Sekar N., Qian S., Shechter Y. (1998) *Endocrinol.*, **139**, 2514-2518.
54. Rider M.H., Bartrons R., and Hue L. (1990) *Eur. J. Biochem.* **190**, 53-56.
55. Cam M.C., Pederson R.A., Brownsey R.W., McNeill J.H. (1993) *Diabetologia*, **36**, 2118-2124.
56. Battell M.L., Yuen V.G., and McNeill J.H. (1992) *Pharmacol. Commun.*, **1**, 291
57. Yuen V.G., Pederson R.A., Dail S. *et al.* (1996) *Can. J. Pharmacol.*, **74**, 1001-1009.
58. Bhanot S., Michoulas A., McNeill J.H. (1995) *Mol. Cell. Biochem.*, **153**, 205-209.
59. Setyawati I.A., Thompson K.H., Yuen V.G. *et al.* (1998) *J. Amer. Physiol.*, **84**, 569-575.
60. Cros G.H., Cam M.C., Serrano J.J. *et al.* (1995) *Mol. Cel. Biochem.*, **153**, 191-195.
61. Pouchet P., Gross R., Cadene A. *et al.* (1995) *Mol. Cel. Biochem.*, **153**, 197-204.
62. Goldfine A.B., Simonson D.C., Folli F. *et al.* (1995) *J. Clin Endocrinol. Metab.*, **80**, 3311-3320.
63. Cohen N., Halberstam M., Shlimovich P. *et al.* (1995) *J. Clin. Invest.*, **95**, 2501-2509.
64. Halberstam M., Cohen N., Shlimovich P. *et al.* (1996) *Diabetes*, **45**, 659-666.
65. Boden G., Chen X., Ruiz J. *et al.* (1996) *Metabolism*, **45**, 1130-1135.
66. Goldfine A.B., Patti M.E., Zuberi L. *et al.* (2000) *Metabolism*, **49**, 400-410.
67. Cam M.C., Cros G.H., Serrano J.J. *et al.* (1993) *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **20**, 111-121.
68. McNeill J.H., Yuen V.G., Hoveyda H.R., Orving C. (1992) *J. Med. Chem.*, **35**, 1489-1491.
69. Nandhini D., Maneemagalai S., Elangovan V. *et al.* (1993) *Ind. J. Biochem. Biophys.*, **30**, 73-76.
70. Sakurai H., Tsuchiya K., Nukatsuka M. *et al.* (1990b) *J. Clin. Biochem. Nutrit.*, **8**, 193.
71. Watanabe H., Nakai M., Komazawa K. and Sakurai H. (1994) *J. Med. Chem.*, **37**, 876-877.
72. Yuen V.G., Orvig C., Thompson K.H., McNeill J.H. (1993) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **71**, 270-276.
73. Fantus I.G., Kadota S., Deragon G. *et al.* (1989) *Biochemistry*, **28**, 8864-8871.

74. Голубев М.А., Городецкий В.К., Беляева Н.Ф. и др. (1999) Южно-Росс. мед. журн., N 4-5, 91-96.
75. Коровкин Б.Ф., Арчаков А.И., Сергеев П.В. и др. (1998) Патент РФ 2101287, Бюл. № 1.
76. Aniskina A.P., Victorova L.N., Golubev M.A. et al. (1995) Scan. J. Clin. Lab. Investig, **55**, Suppl. 223, 431.
77. McNell J., Orvig C. (1999) US Patent 5,866,563
78. Mozersky RP (1999) J. Am. Osteopath Assoc, **12 Suppl**, 4-9.
79. Cunningham J.J. (1998) J. Am. Coll. Nutr., **17**, 7-10
80. Gerbi A., Maixent J.M., Ansadi J.L. et al. (1999) J. Nutr., **129**, 207-213.
81. Anderson J.W., Gowri M.S., Turner J. (1999) J. Am. Coll. Nutr., **18**, 451-61.
82. Preuss H.G. (1997) J. Am. Coll. Nutr., **16**, 397-403.
83. Kelly G.S. (2000) Altern. Med. Rev., **5**, 109-132.
84. Tieessedre P.L., Krosinak M., Portek K. et al. (1998) Food. Addit. Contam. (5), 585-591.
85. Anderson R.A. (1998) J. Am. Coll. Nutr., **17**, 548-555.
86. Mochizuki H., Takido J., Oda H., Yokogoshi H. (1999) Biosci. Biotechnol. Biochem., **63**, 1984-1987.
87. Жук Е.А., Зеленков В.Н. (1997) Вопр. питания, **6**, 34-36.
88. Гусева Д.А., Городецкий В.К., Краевой С.А. и др. (1997) Вопр. мед. химии, **43**, 247-255.
89. Jackson J.K., Min W., Cruz T.E. et al. (1997) Br. J. Cancer, **75**, 1014-1020.

Поступила 24.06.2000

VANADIUM COMPOUNDS AS A NEW CLASS OF THERAPEUTICAL AGENTS FOR TREATMENT OF DIABETES MELLITUS.

N.F. BELAYEVA, V.K. GORODETSKII, A.I. TOCHILKIN, M.A. GOLUBEV.,
N.V. SEMENOVA, I.R. KOVELMAN.

Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences

Pogodinskaya 10, Moscow 119832; fax: (095) 245-08-57, e-mail: kovelman@ibmh.msk.su

Vanadium compounds as insulin mimics with promising therapeutic properties are reviewed. The biological effects of both inorganic forms of vanadium and vanadyl organic complexes are decried for various animal models. These effects include hypoglycemic and insulin reserve actions, insulin sensitivity enhance, cholesterol lowering and other manifestations. The effectiveness of vanadium compounds in diabetes treatment is confirmed with clinical trials. The possible mechanisms of insulin-like effects of vanadium are discussed. The various nutritional supplements for patients with diabetes mellitus including vanadium-contained used in Russia and abroad are also considered.

Key Words: diabetes mellitus, vanadium compounds, insulin-mimetic, food supplement.