

УДК 615.277.3:547.823:546.56:546.73-74

©Коллектив авторов

ВАНАДИЙСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ: ХИМИЯ, СИНТЕЗ, ИНСУЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Е.В. Федорова, А.В. Бурякина, Н.М. Воробьёва, Н.И. Баранова*

¹Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, СПХФА,
Санкт-Петербург, 197376, ул. Профессора Попова, д. 14; тел.: (812)234-57-29;
факс (812)234-60-44; эл. почта: rector@spcra.ru, elena.fedorova@pharminnotech.com

В обзоре рассматривается биологическая роль ванадия, его участие в процессах жизнедеятельности человека и других млекопитающих, антидиабетический эффект его соединений. Соли ванадия оказывают стойкое гипогликемическое и антигиперлипидемическое действие и снижают вероятность вторичных осложнений у животных с экспериментальным диабетом. Обзор содержит подробное описание всех основных синтезированных комплексов ванадия, обладающих противодиабетической активностью. В настоящее время комплексы ванадия с органическими лигандами являются более эффективными и безопасными, чем его неорганические соли. Несмотря на доказанную на животных моделях эффективность этих соединений как антидиабетических агентов, только один органический комплекс ванадия находится на второй стадии клинических испытаний. Рассмотренные данные позволяют считать ванадийсодержащие соединения новым перспективным классом лекарственных средств современной фармакотерапии сахарного диабета.

Ключевые слова: диабет, ванадий, ванадил, ванадат, инсулиномиметик.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это нарушение обмена веществ, которое сопровождается хронической гипергликемией, возникающей вследствие нарушений инсулиновой секреции и/или биологического действия инсулина. По распространенности СД занимает третье место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По различным источникам, в мире насчитывается от 120 до 180 млн. больных диабетом, что составляет 2-3% от всего населения планеты [1]. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], в настоящее время число больных СД составляет 346 млн. человек и к 2030 году их количество удвоится. В России число больных сахарным диабетом составляет 3-4% всего населения [2].

Угрожающими жизни последствиями СД являются хроническая гипергликемия с кетоацидозом (при СД 1 типа) или

некетонный гиперосмолярный синдром (при СД 2 типа) [3]. Отсроченными последствиями СД являются ретинопатия с потенциальной потерей зрения; нефропатия, ведущая к почечной недостаточности; периферическая нейропатия и риск развития язвенных поражений нижних конечностей и последующих ампутаций; вегетативная нейропатия, вызывающая желудочно-кишечные, мочеполовые и сердечно-сосудистые нарушения и половую дисфункцию [3]. Лечение диабета – одна из актуальнейших задач современной медицины.

В настоящее время количество гипогликемических средств представлено следующими классами препаратов: инсулином и его аналогами, производными сульфонилмочевины, бигуанидинами, ингибиторами α -глюкозидазы (акарбоза, миглитол). К относительно новым группам препаратов относятся производные тиазолидиндиона, меглитиниды и ингибиторы пептидилдипептидазы [4].

* - адресат для переписки

Основными недостатками инсулинотерапии являются гипогликемические состояния, образование антител к экзогенному инсулину и инсулинорезистентность [4]. Частое применение производных сульфонилмочевины при СД 2 типа, которые увеличивают секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, приводит к истощению их ресурсов и развитию гипогликемии [5]. Бигуанидины противопоказаны при состояниях, сопровождающихся повышенным образованием лактата, которые нередко являются сопутствующими при СД 2 типа (нестабильная стенокардия, тяжелая анемия, сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность, острое инфекционное заболевание) [6]. Ингибиторы α -глюкозидазы относительно безопасны, так как при их применении не наблюдается гипогликемии и токсического влияния на печень и почки. Однако плохая переносимость и необходимость многократного приёма этих препаратов не позволяет считать их средствами первого выбора для лечения пожилых больных СД 2 типа [7].

Согласно исследованиям последних лет, ряд неорганических соединений, например, соли ванадия [8], молибдена [9], хрома [10], цинка [11] обладают выраженным инсулиномиметическим действием [12-15]. На данный момент соединения ванадия, которым посвящен обзор, рассматриваются как потенциальные средства, которые позволят уменьшить инсулинорезистентность, не повышая дозу инсулина при СД 1 типа, увеличить чувствительность тканей к инсулину и усилить его эффекты при СД 2 типа.

1. ВАНАДИЙ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Ванадий – единственный из всех природных металлов, который присутствует в следовых количествах во всех тканях организма. Согласно расчетам, в организме человека содержится около 100-200 мкг ванадия [16]. В мозге, мышцах, печени, семенниках, лёгких концентрация ванадия составляет $0,59 \pm 0,16$, $1,18 \pm 0,06$, $0,78 \pm 0,2$, $3,92 \pm 1,58$, $1,96 \pm 0,39$ мкмоль/кг, соответственно [17], содержание ванадия в крови составляет менее 0,9 мкмоль/л [18].

Важность ванадия для живых организмов впервые была установлена в 1911 году, когда Хенце обнаружил, что этот элемент

в больших количествах содержится в крови асцидий – морских хордовых животных подтипа оболочников [19], у которых он входит в состав зелёных кровяных телец – ванадоцитов в виде низкомолекулярного комплекса. Ванадоциты оболочников способны в 10^6 - 10^7 концентрировать ванадий по сравнению с его содержанием в морской воде. Ванадий был обнаружен в высоких концентрациях у голотурий и некоторых моллюсков [20-22]. В больших количествах этот микроэлемент накапливается красным мухомором (*Acanita muscaria* (Fr) Hooker), где входит в состав комплекса амаванадина, который, как предполагают многие исследователи, играет защитную функцию [23].

Морские организмы содержат ферментные системы, которые используют ванадий как кофактор или косубстрат. К ним относятся галопероксидазы, выделенные из некоторых видов бурых (*Laminaria digitata* (Huds) Lamouroux, 1813, *Ascophyllum nodosum* (L) Le Jolis и др.) [24, 25] и красных водорослей (*Corallina officinalis* L, *Laurencia* sp. и др.) [26], одного вида гриба (*Curvularia inaequalis* (Shear) Boedijn 1907) [27] и одного вида лишайника [28]. Ещё один класс ферментов, в активный центр которых входит ванадий, – ванадий-зависимые альтернативные нитрогеназы, выделенные из двух видов азотфиксирующих бактерий, *Azotobacter chroococcum* и *A. vinelandii* Lipman 1903 [29].

Галопероксидазы осуществляют реакции двухступенчатого окисления галогенов перекисью водорода с последующим галогенированием органических субстратов. В зависимости от специфичности реакции выделяют неспецифические ванадий-зависимые хлоропероксидазы, которые окисляют практически все галогенид-ионы (Cl^- , Br^- и I^-) и ванадий-зависимые бромпероксидазы, окисляющие только ионы Br^- и I^- [30]. В результате катализируемых ими реакций образуется целый ряд вторичных метаболитов, включающих в себя сексвитерпены, ацетогенины и производные индолов [31]. Роль этих уникальных ферментов и синтезированных ими метаболитов для морских организмов до сих пор до конца не выяснена. Сравнение биохимических и молекулярных характеристик бромпероксидаз у представителей различных царств позволяет выяснить степень филогенетического родства между ними.

Активные исследования физиологической роли ванадия начались после того, как в 1977 году было обнаружено, что соединения ванадия ингибируют активность фермента Na^+, K^+ -АТФазы [32]. Многочисленные исследования показали, что ванадий – это микроэлемент, участвующий в регуляции углеводного и липидного обмена, в процессах формирования костей и зубов, а также стимулирующий рост и репродукцию клеток. Первые опыты, доказывающие жизненно важную роль ванадия для биологических организмов были проведены на крысах [33] и курах [34]. Дефицит ванадия (10 мкг на 1 кг корма) у цыплят вызывал задержку роста, аномальное развитие скелета и замедление оперения крыльев и хвоста. У крыс при дефиците ванадия, который поддерживали в течение 4-6 поколений, наблюдали снижение плодовитости самок, уменьшение числа беременностей за период спаривания, повышенную смертность потомства [35]. Ингибирование ванадием Na^+, K^+ -АТФазы почечных канальцев приводит к алиментарному отёку [36], а повышенные дозы ванадия могут вызывать диурез и натрийурию [37]. Высокие концентрации ванадия также способствуют более активной минерализации костей и зубов. Включение ванадия в рацион крыс усиливало процессы минерализации костей и зубов и снижало возникновение кариеса у этих животных [38]. Ванадат аммония в концентрации 20-500 мкмоль/л усиливал положительное инотропное действие на папиллярную мышцу сердца кошки, вызванное электростимуляцией [39]. Однако инотропное действие ванадия зависит от вида животного, ткани, концентрации и химической формы ванадия, присутствия других ионов и активности аденилатциклазы.

В физиологических условиях ванадий присутствует в виде ванадатов (степень окисления – +5), метаванадата (VO_3^-) и, возможно, ортованадата (VO_4^{3-}), которые, проникая в клетку с помощью анион-транспортирующих систем, окисляются глутатионом до ванадила (степень окисления – +4), VO^{2+} [40]. Ванадий проявляет фармакологический эффект в низких концентрациях, порядка 10^{-5} - 10^{-7} М, при этом его концентрация в тканях млекопитающих и растений составляет 10^{-6} - 10^{-9} М [41].

Участие ванадия во многих физиологических процессах и его регулирующее влияние на активность

целого ряда ферментных систем может означать использование его в качестве терапевтического средства при определенных патологических состояниях. Показано, что ванадий и его соединения имеют антигипертензивный, антихолестеринемический, противовоспалительный и противоопухолевый эффекты (см. таблицу), однако особую роль играет его инсулиноподобный эффект, который является наиболее изученным [42].

Таблица. Формулы соединений.

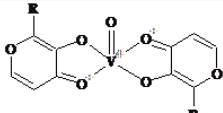
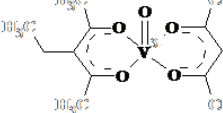
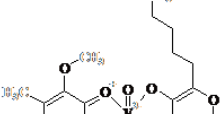
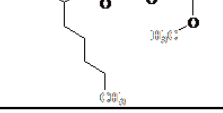
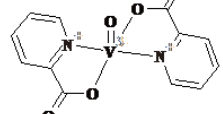
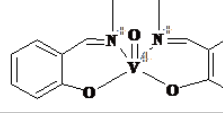
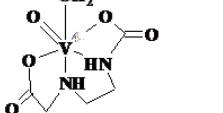
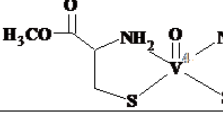
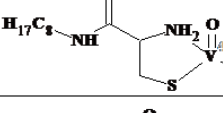
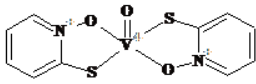
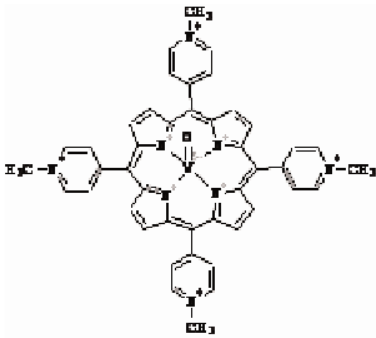
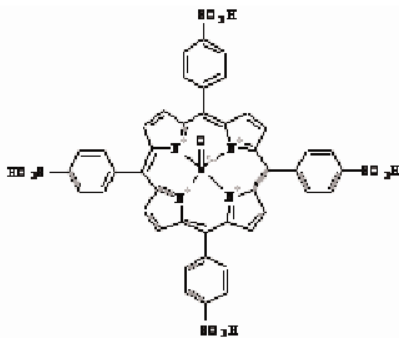
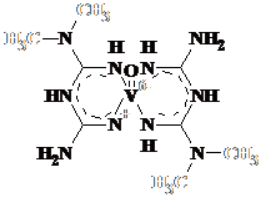
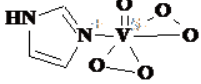
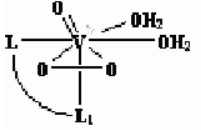
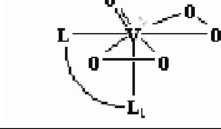
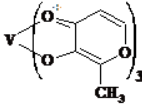
Номер по тексту	Формула
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

Таблица. Формулы соединений (продолжение).

Номер по тексту	Формула
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

2. ИНСУЛИНОПОДОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВАНАДИЙСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Многочисленные эксперименты на различных моделях диабета у животных показали, что ванадийсодержащие соединения рассматриваются как альтернативная группа лекарственных средств, которые могут использоваться для лечения СД 1, 2 типа, ожирения и других заболеваний, для которых характерна инсулинорезистентность. На животных с химически индуцированным СД 1 типа ванадий и его соли проявляют гипогликемический, антигиперлипидемический, нефро-, гепато- и кардиопротекторные эффекты, и таким образом минимизируют вторичные последствия СД. Ванадил сульфат при трёхдневном внутрибрюшинном введении в дозах 9,3 и 4,6 мг ванадия/кг снижает уровень гликемии с 22,2 до 7,2 ммоль/л, причем, этот эффект сохраняется в течение, по крайней мере, 12 недель без увеличения уровня эндогенного инсулина [43]. Длительное применение ванадил сульфата у крыс со стрептозотоциновым диабетом приводило к уменьшению концентрации триглицеридов и холестерина в крови [44], нормализации липидного профиля и уменьшению содержания продуктов ПОЛ и неферментативного гликозилирования в желудке и селезенке [45], а также к уменьшению концентрации креатинина и мочевины [46]. Кроме улучшения параметров метаболизма углеводов и липидов у крыс со стрептозотоциновым диабетом ванадил сульфат при пероральном введении оказывает гепатопротекторное действие, снижая активность печеночных трансаминаз и увеличивая содержание глутатиона [47].

На модели спонтанного диабета у крыс линии Wistar Breeding (BB), которые находятся в состоянии преддиабета и утрачивают способность продуцировать инсулин, ванадил сульфат при недельном пероральном введении приводил к замедлению возникновения заболевания и уменьшал дозу инсулина, проявляя, таким образом, профилактический и инсулин-сберегающий эффект [48].

Эксперименты на животных, имеющих все клинические проявления, характерные для СД 2 типа с гиперинсулинемией и ожирением, показали, что ванадийсодержащие соединения улучшают липидный профиль и уменьшают инсулинорезистентность. На модели крыс

(линия Sprague-Dawley), у которых гипертензия и гиперинсулинемия были вызваны диетой, обогащённой фруктозой, длительное введение ванадил сульфата приводило к уменьшению концентрации инсулина и параметров артериального давления у этих животных [49]. У спонтанно-гипертензивных крыс (линия SHR), у которых высокое артериальное давление вызвано гиперинсулинемией и ожирением, ванадил сульфат снижал уровень инсулина в плазме и артериальное давление, при этом концентрация глюкозы в крови этих крыс не менялась [50]. Антигиперинсулинемическое действие ванадата также показано на инсулин-резистентных крысах линии fa/fa [51] и Zucker fa/fa [52], мышцах линии ob/ob [53], имеющих генетически обусловленное ожирение и гипергликемию, а также все метаболические нарушения, присущие инсулиннезависимому диабету у людей.

Таким образом, согласно результатам экспериментов, приведенных выше, ванадий-содержащие соединения воспроизводят все эффекты инсулина, направленные на регуляцию углеводного и липидного обмена в его органах-мишенях (печени, скелетных мышцах и жировой ткани), не вызывая побочного действия, характерного для этого гормона. Влияние ванадия и его соединений на углеводный и жировой обмен включает увеличение транспорта глюкозы в печень и мышцы; увеличение синтеза гликогена и уменьшение его распада печенью, мышцами и жировой тканью; усиление гликолиза и ингибирование глюконеогенеза в печени и скелетных мышцах; уменьшение образования кетонных тел (гамма-оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона) в гепатоцитах и преобладание липогенеза (синтез триглицеридов и жирных кислот) над липолизом.

Первым этапом инсулиномиметического действия ванадата является усиление поступления глюкозы в инсулинзависимые и некоторые инсулиннезависимые ткани [54]. Орованадат, перванадат и пероксванадат, добавленные в культуральную среду в низких концентрациях (10^{-4} - 10^{-8} ммоль/л), стимулируют транспорт 2- ^3H -диоокси-D-глюкозы в клетки фибробластов человека, миобластов линии L6, фибробластов линии 3T3-L1 и адипоцитов линии 3T3-L1 [54]. В скелетных [55], сердечной мышцах [56] и жировой ткани [57] крыс

со стрептозотоциновым диабетом ванадат вызывает увеличение содержания и транслокацию в плазматическую мембрану специфического переносчика глюкозы ГЛЮТ-4. Органический комплекс ванадия, бис(мальтолато)оксванадий (IV), или BMOV, усиливает транспорт глюкозы и транслокацию глюкозных транспортеров в скелетной и сердечной мышцах крыс со стрептозотоциновым диабетом [58].

Ключевым механизмом гипогликемического действия ванадия является его влияние на ферменты метаболизма углеводов в печени и, в меньшей степени, в скелетных мышцах. Ванадил снижает усиленное образование глюкозы в печени (глюконеогенез) у крыс со стрептозотоциновым диабетом за счёт ингибирования активности основных ферментов этого процесса – фосфоенолпируваткарбоксикиназы (КФ 4.1.1.49), и глюкозо-6-фосфатазы [59]. Ортованадат натрия усиливает гликолиз за счёт повышения содержания и активности ключевых ферментов – глюкокиназы, пируваткиназы L-типа и 2,3-бисфосфоглицератфосфатазы [60]. Под действием ортованадата повышается содержание и активность ферментов, участвующих в синтезе гликогена – гликогенсинтазы (КФ 2.4.1.11) и фосфорилазы (КФ 2.4.1.1) [61, 62]. В скелетной мышце крыс со стрептозотоциновым диабетом ванадил оказывает похожие эффекты: ингибирует образование глюкозы в процессе глюконеогенеза, усиливает гликолиз [63] и синтез гликогена [64].

Ещё одним способом улучшения метаболизма глюкозы в печени под действием ванадила является снижение повышенного при диабете образования кетокислот (гамма-оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона) из аланина, пирувата и целого ряда других метаболитов. Ванадат ингибирует этот процесс, снижая активность и содержание ключевого регуляторного фермента кетогенеза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА синтазы [65, 66].

Основные антигиперлипидемические эффекты ванадийсодержащих соединений направлены на усиление синтеза гликогена и преобладание липогенеза над липолизом [67], а также активацию синтеза гликогена. Они опосредованы увеличением содержания и активности ключевых ферментов синтеза гликогена – гликогенсинтазы [68], и липогенеза – ацетил-КоА-карбоксилазы

и синтазы жирных кислот [69] в изолированных адипоцитах крыс со стрептозотоциновым диабетом.

Кроме метаболических эффектов ванадийсодержащие соединения усиливают чувствительность инсулинорезистентных тканей к инсулину и стимулируют его секрецию бета-клетками поджелудочной железы. Так, присутствие ванадата в культуральной среде приводило к поглощению глюкозы инсулинорезистентными адипоцитами под действием инсулина [70]. Органический комплекс ванадия $[VO(\text{пирролидин-N-дитиокарбамат})_2]$ (VODTC) усиливал секрецию инсулина изолированными бета клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [71].

В настоящее время выделяют два ключевых молекулярных механизма инсулиномиметического действия ванадия и его соединений: классический, опосредованный непосредственным взаимодействием с инсулиновым рецептором, и альтернативный, включающий прямое действие на ферменты углеводного обмена и/или белки, участвующие в передаче инсулинового сигнала [72]. Все механизмы действия ванадия подробно рассмотрены в некоторых обзорах иностранных [73] и отечественных авторов [74] и в данной статье рассмотрены не будут.

3. Ванадийсодержащие соединения, обладающие инсулиномиметическими свойствами

Соединения ванадия, обладающие выраженными инсулиномиметическими свойствами, можно разделить на четыре основных класса: 1) неорганические соли ванадия (IV) и (V); 2) оксокомплексы ванадия (IV) с органическими лигандами, общая формула – VO_L2 ; 3) оксопероксокомплексы ванадия (V) с органическими лигандами, общая формула – $[VO(O_2)(H_2O_2)2(L-L')]^n$, где $n = 0, 1$, оксодипероксокомплексы ванадия (V) с органическими лигандами $[VO(O_2)_2(L-L')]^n$, где $n = 1, 2$ или 3; и 4) соединения V(III) [75].

3.1. Неорганические соли ванадия(IV) и (V)

Гипогликемический эффект неорганических солей ванадия подтверждают результаты многочисленных исследований на животных моделях СД. Неорганический ванадий проявляет гипогликемический эффект как в анионной (ванадат), так и катионной форме

(ванадил), однако более эффективными и менее токсичными являются соли ванадия (IV).

Существенным недостатком неорганических солей ванадия является их токсичность и низкая биодоступность вследствие низкой абсорбции из ЖКТ [76]. Испытания с меченым ванадием на здоровых волонтерах показали, что при пероральном способе введения ванадил сульфата абсорбируется около 1-10% от всего ванадия, поступившего в организм [77]. При пероральном введении ванадил тартрата аммония (тетравалентный ванадий) здоровым добровольцам в интервале доз 50-125 мг в день уровень его абсорбции был очень низок (около 3% от вводимой дозы) [78].

Так как было показано, что ванадий наиболее полно всасывается в подвздошной кишке по сравнению с остальными отделами ЖКТ, одним из способов повысить биодоступность ванадил сульфата в организме является доставка его в виде капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой [79]. При этом биодоступность ванадил сульфата в энтерорастворимых капсулах была 9,8%, в желатиновых капсулах соответствующий показатель составлял 4,0%, в то время как доступность ванадия при введении в виде водного раствора – 4,8%.

Другим способом повысить биодоступность ванадия является использование его комплексов с органическими лигандами. Так, биодоступность комплексов с мальтолом (BEOV, BMOV) была в два-три раза выше, чем для ванадил сульфата (30% ванадия от вводимой перорально дозы всасывается через ЖКТ для органических комплексов и 10% – для ванадил сульфата) [80]. В данном случае биодоступность будет определяться целым рядом факторов, таких как степень окисления ванадия в комплексе, координационным окружением и, в определенных случаях, природой лиганда.

Вследствие более высокой биодоступности, эффективность комплексов ванадия с органическими лигандами также является более высокой по сравнению с его неорганическими солями. В сравнительном исследовании ванадил сульфата $VOSO_4$, ацетилацетоната ванадия, 3-этилацетилацетоната ванадия и бис(мальтонал)-оксованадия на модели стрептозотоцинового сахарного диабета у крыс, было показано, что соединения ванадия с органическими лигандами более эффективно снижали гипергликемию, восстанавливали активность основных гликолитических ферментов

(пируваткиназы L типа и глюкокиназы), чем ванадил сульфат. Более того, у 50% крыс, которые получали ванадил сульфат, наблюдалась диарея, остальные исследуемые соединения обладали меньшей токсичностью [81].

3.2. Оксокомплексы ванадия(IV) с органическими лигандами $VO L_2$

В водной среде оба оксоиона – ванадил и ванадат претерпевают гидролитические реакции и реакции самоконденсации. Эти реакции очень чувствительны к pH раствора и к наличию в нем потенциальных лигандов, которые могут координировать с ванадием, образуя комплексы с различной координационной геометрией [82].

Среди оксокомплексов ванадия, обладающих инсулиномиметическими свойствами, синтезированы соединения с различным координационным окружением атома ванадия: $VO(O_4)$, $VO(N_2O_2)$, $VO(S_4)$, $VO(N_4)$, $VO(S_2N_2)$, $VO(S_2O_2)$ [82]. Синтез оксованадиевых (IV) комплексов в основном не представляет затруднений и осуществляется путём обменных химических реакций между лигандом и неорганическими солями ванадия (IV) при контроле pH. Хорошим стартовым материалом для синтеза оксованадиевых комплексов также является оксодиацетил-ацетонат ванадия $[VO(acac)_2]$. Замена лиганда, ацетилацетона, в данном соединении на различные би- и тридентатные лиганды приводит к получению новых оксованадиевых комплексов. [83]

Впервые перорально активные инсулиномиметики с $VO(O_4)$ координационным окружением были синтезированы в 1990 году [84]. Это были комплексы, содержащие в качестве лигандов малоновую, щавелевую, винную кислоты и салициловый альдегид. Гипогликемический эффект этих соединений тестировали на крысах с стрептозотоциновым экспериментальным диабетом и убывал в порядке $[VO(malonato)_2] > [VO_2(tartarato)_2] > [VO(salicylaldehydato)_2] > [VO(oxalato)_2]$ [84].

В 1992 году McNeill и др. синтезировали комплекс с мальтолом – бис(мальтолат)-оксованадия (IV) [85]. Пироны, мальтол (3-гидрокси-2-метил-4Н-пиран-4-он, Hma) и этилмальтол (3-гидрокси-2-этил-4Н-пиран-4-он, Nema) легко депротонируются ($pK_a=8,46$ для Hma и $pK_a=8,53$ для Nema) и образуют стабильные координационные соединения с ионами металлов. Мальтол при депротонировании образует нетоксичный

мальтолат анион, который может выступать как бидентатный O, O' лиганд для многих ионов металлов включая железо, алюминий, галлий, индий и молибден. Мальтол и этилмальтол одобрены для применения в пищевой промышленности, где используются главным образом, в качестве стабилизирующей аромат добавки ко многим пищевым продуктам: эссенциям, шоколаду, хлебным изделиям, безалкогольным напиткам, фруктовым и овощным консервам, какао, чаю, кофе, табаку. Бис(мальтолат)оксованадия (IV) – BMOV 1 ($R=CH_3$) и его близкий аналог бис(этилмальтолат)оксованадия (IV) – BEOV 1 ($R=C_2H_5$) легко образуются при взаимодействии соответствующих лигандов с неорганической солью четырёхвалентного ванадия. Оба комплекса хорошо растворимы в воде и в ряде органических растворителей. Конфигурация $[VO(ma)_2]$ – квадратная пирамида.

BMOV может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях. В метаноле или в любом другом спиртовом растворителе BMOV окисляясь, образует комплекс алкоксобис(мальтолат)оксованадия(V) – цис- $[VO(OR)(ma)_2]$. Реакция между BMOV и молекулярным кислородом в соотношении 4:1, приводит к образованию ванадиевых (V) комплексов, это согласуется с фактом, что BMOV в процессе окисления, отдаёт 1 электрон, а кислород, восстанавливаясь, принимает 4 электрона.

BMOV является одним из самых изученных и самых эффективных гипогликемических соединений ванадия. Сравнительное исследование эффективности BMOV и ванадил сульфата $VOSO_4$ показало, что при однократном введении соединение с органическим лигандом является более эффективным инсулиномиметиком, так как согласно кривой доза-эффект, BMOV в 2-3 раза более эффективен, чем ванадил сульфат. Минимальная доза, в которой BMOV проявляет гипогликемический эффект у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, составляет 0,1 ммоль/кг в день при пероральном введении в течение 6 мес. Минимальная эффективная доза этого соединения составляет 0,18 ммоль/кг. Этот органический комплекс нормализует уровень триглицеридов и холестерина у всех групп диабетических крыс без повышения концентрации эндогенного инсулина, и тем самым предотвращает многие вторичные осложнения СД у экспериментальных животных [85].

Бис(3-метил-2,4-пентадионат)-оксованадия(IV) – $\text{VO}(\text{асас})_2$, и его близкий аналог бис(2,4-пентадионат-3-этил)-оксованадия(IV) – $\text{VO}(\text{Етасас})_2$ **2** также представляются возможными инсулиномиметиками. Синтез этих соединений простое обменное взаимодействие трёхводного ванадил сульфата с пентандионом при $\text{pH}=4$ (pH регулируется карбонатом натрия). Соединения хорошо изучены методами ЭПР и рентгенструктурного анализа [85].

$\text{VO}(\text{Етасас})_2$ понижает уровень глюкозы в плазме крыс со стрептозотоциновым экспериментальным диабетом с 25 мМ до 16 мМ в течении 8 недель; по эффективности он близок к ВМОВ. Предполагалось, что $\text{VO}(\text{асас})_2$ окажется эффективнее чем $\text{VO}(\text{Етасас})_2$ и ВМОВ, однако в ходе эксперимента было установлено, что значительной физиологической разницы между тремя соединениями нет [86].

Одним из кандидатов в лекарства для перорального применения больными диабетом I и II типа представляется оксованадиевый комплекс с алликсином – $[\text{VO}(\text{алх})_2]$ **3**, выделенный из высушенного чеснока. Этот комплекс подавляет высвобождение свободных жирных кислот и поглощение глюкозы изолированными адипоцитами. Это соединение при пероральном приёме понижает уровень глюкозы не только у крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом I типа, но и у мышей с диабетом II типа [92]. В дополнение к этому, $[\text{VO}(\text{алх})_2]$ имеет ряд характеристик, представляющих интерес для клинического использования в будущем, например при лечении ожирения. Так, он подавляет в крови уровень лептина – гормона, регулирующего энергетический обмен и массу тела, понижает общий уровень холестерина и кровяное давление при ежедневном приеме в течение одного месяца [87].

Синтезированный в 2003 году с $\text{VO}(\text{O}_4)$ координационным окружением бис(1-окси-2-пиридонат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{опд})_2]$ **4** является кислородным аналогом бис(1-окси-2-пиридинтилат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{опт})_2]$ комплексного соединения с $\text{VO}(\text{S}_2\text{O}_2)$ координационным окружением полученного в 1999 году. Преимущество $[\text{VO}(\text{опд})_2]$ перед $[\text{VO}(\text{опт})_2]$ в том, что при пероральном приёме в низких дозах он более эффективен [88].

Среди соединений ванадия с $\text{VO}(\text{O}_4)$ координационным окружением известны

также биядерные комплексы. В 1990 году было показано, что хиральный диоксобис-(L-тарtrat)диванадия(IV) – $[(\text{V}_2\text{O}_2)(\text{L-tart})_2]$ обладает гипогликемическим эффектом [89], однако с тех пор данный факт остался практически без внимания.

К соединениям четырёхвалентного ванадия с координационным окружением атома ванадия $\text{VO}(\text{N}_2\text{O}_2)$ относятся пиколиновые комплексы, являющиеся эффективными инсулиномиметиками. Так, бис(пиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{па})_2]$ **5** оказывал гипогликемическое действие на крыс с экспериментальным диабетом при многократном введении [90].

С целью установления зависимости между структурой и антидиабетическим эффектом, в результате модификаций $[\text{VO}(\text{па})_2]$ были синтезированы комплексы, содержащие донорные метильные или этильные заместители, $[\text{VO}(\text{3мпа})_2]$ – бис(3-метилпиколинат)оксованадия(IV), $[\text{VO}(\text{4мпа})_2]$ – бис(4-метилпиколинат)оксованадия(IV) [91], бис(6-метилпиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{6мпа})_2]$, бис(4-этилпиколинат)оксованадия(V) – $[\text{VO}(\text{4ера})_2]$ и бис(6-этилпиколинат)оксованадия(V) – $[\text{VO}(\text{6ера})_2]$. Введение этильной группы оказалось более эффективным, чем метильной, так как бис(6-этилпиколинат)оксованадий(IV) оказывался более эффективным, чем бис(6-метилпиколинат)оксованадий(IV) при многократном введении в одной и той же дозе крысам с экспериментальным диабетом [92]. Введение галогенов в качестве заместителей в ароматическое кольцо также приводит к созданию эффективных соединений. Так в период с 2001-2005 г.г. были синтезированы бис(4-иодопиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{4ира})_2]$, бис(5-иодопиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{5ира})_2]$, бис(6-иодопиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{6ира})_2]$, бис(4-хлоропиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{4сра})_2]$, бис(6-хлоропиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{6сра})_2]$, бис(6-бромопиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{6бра})_2]$ и бис(6-фторопиколинат)оксованадия(IV) – $[\text{VO}(\text{6фра})_2]$. Гипогликемическая активность комплексов с пиколинатами убывает в ряду $\text{VO}(\text{5ира})_2 > \text{VO}(\text{6мпа})_2 > \text{VO}(\text{па})_2 > \text{VO}(\text{3мпа})_2 > \text{VO}(\text{4сра})_2$ [93].

Синтез $[\text{N},\text{N}'\text{-бис(салициден)этан-1,2-диаминат}]$ оксованадия(IV) – VOSALEN **6**, состоит из синтеза лиганда и затем

образования комплексного соединения с ванадием по стандартным методикам [94]. Комплекс стабилен на воздухе, имеет конфигурацию квадратной пирамиды, слабо растворим в воде. VOSALEN эффективно снижал уровень глюкозы в крови у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом при пероральном приеме в дозе 7,5 ммоль/кг в течение 30 дней, однако при этом наблюдалась тенденция к гипогликемии у крыс, а прекращение приема препарата приводило к возврату гипергликемии [94].

Недавно разработан новый тип соединений с пептидной связью общей формулой $[VO(XeX)(H_2O)]$ 7, где $XeX - N,N'$ -этиленбис-(аминокислота). Это тетраденатные оксованадиевые (IV) комплексы содержат глицин, аланин, валин, метионин и пролин в качестве аминокислот. Исследование этих комплексов *in vitro* показало, что комплексы с Δ -конфигурацией, содержащие ахиральные или D-аминокислоты более эффективны инсулиномиметики, чем комплексы с Δ -конфигурацией [95].

Ряд комплексов ванадия (IV) с тиолигандами, включая $VO(S_4)$, $VO(S_2O_2)$ и $VO(S_2N_2)$, были синтезированы простыми удобными методами [96]. Например, бис(метилцистеинат)оксованадия (IV) – VCME 8, пятикоординационный комплекс с конфигурацией квадратная пирамида и сильной V-S связью. Этот высоколипофильный комплекс с относительной стабильностью не растворим в воде.

Другой $VO(S_2N_2)$ комплекс, бис(N-октилцистеинамид)оксованадия (IV) или нагливан 9, также липофилен и плохо растворим в воде как и VCME [97].

Среди $VO(S_4)$ комплексов известен V-P – оксобис(пирролидин-N-карбодитиоат)-ванадия (IV) 10. Комплекс нерастворим в воде, метаноле, этаноле, диэтиловом эфире и только слегка растворим в пиридине, ДМСО и ДМФА, он также нестабилен на воздухе.

Среди $VO(S_2O_2)$ комплексов был синтезирован бис(1-оксидо-2-пиридинтиолат)-оксованадия (IV) – $VO(opt)_2$ 11. Биологическая активность $VO(opt)_2$ оценивалась только *in vitro*, по количеству жирных кислот высвобожденных из жировых клеток (адипоцитов). В таких условиях $VO(opt)_2$ в 4,7 раз эффективней, чем ванадилсульфат $VOSO_4$ ($IC_{50}=0,19$ и $0,9$ ммоль соответственно) [98].

В виду плохой растворимости в воде V-P, VCME и нагливана, для проведения их тестирования *in vivo* готовят суспензии

в 3-5% акациевой камеди. Так, нагливан в дозах 5-15 мг/кг (0,1-0,3 ммоль/кг) эффективно снижает уровень глюкозы в крови до нормальных значений у крыс с стрептозотоциновым диабетом, но медленнее по сравнению с неорганическими соединениями ванадия [99]. Несмотря на плохую растворимость, V-P оказался более эффективным в целой серии комплексов ванадия (IV) с различным координационным окружением, включая V-O, V-N и V-S, при ингибировании уровня свободных жирных кислот выделяющихся из жировых клеток крыс.

В исследованиях инсулиномиметических свойств комплексных соединений ванадия(IV) с $VO(N_4)$ координационным окружением служили комплексы с бигуанидинами и порфиринами. Порфирины являются хорошими лигандами, образующими стабильные координационные соединения с ионами металлов. Для синтеза оксованадиевых комплексов мезо-[тетракис-(1-метилпиридин-4-ил)порфирилат]-оксованадия (IV) – $[VO(tmpyr)]$ 12, и ванадил-мезо-[тетракис(4-фенилсульфонат)-порфирилат]оксованадия(IV) – $[VO(tpps)]$ 13 были использованы два типа водорастворимых порфириновых лигандов.

Оба комплекса стабильны в 4% БСА (бычий сывороточный альбумин) в течение 6 ч. При одновременном введении $[VO(tmpyr)]$ и аскорбата натрия крысам со стрептозотоциновым диабетом наблюдался гипогликемический эффект, в то время как введенные индивидуально эти соединения не изменяли уровень глюкозы в крови. В противоположность этому, $[VO(tpps)]$ оказался более эффективным и показывал значительную гипогликемическую активность в течение 8 ч после перорального приема без аскорбата натрия [100]. Таким образом $[VO(tpps)]$ является первым примером перорального активного инсулиномиметика среди ванадий-порфириновых комплексов.

Выбор бигуанидинов в качестве лигандов основан на том, что эти соединения сами являются гипогликемическими агентами, использующимися для лечения диабета II типа. Поэтому комплексы ванадия с бигуанидиновыми лигандами это соединения с потенциальным синергичным эффектом. Нейтральные оксованадиевые (IV) комплексы с бигуанидинами образуются при добавлении к щелочному раствору ванадил

сульфата VOSO_4 соответствующих бигуанидинов в соотношении 1:2. Бис(N' , N' -диметилбигуанидат)оксованадия (IV) – $[\text{VO}(\text{metf})_2]$ **14**, в виде суспензии в 3% гуммиарабике был протестирован *in vivo* и показал значительную инсулиномиметическую активность в дозах 0,6 ммоль/кг при пероральном приёме и 0,12 ммоль/кг при внутривенных инъекциях, хотя и без выраженного синергичного эффекта [101].

3.3. Оксопероксокомплексы ванадия(V) и оксодипероксокомплексы(V) с органическими лигандами

Пероксокомплексы можно получить при действии пероксида водорода на V_2O_5 , катион перванадил VO_2^+ и ванадиевые кислоты. Устойчивость пероксокомплексов в водном растворе зависит от природы гетеролиганда [102]. В настоящее время синтезировано и охарактеризовано огромное число пероксованадиевых комплексов как с моно- так и с полидентатными гетеролигандами.

Мономерные оксопероксокомплексы ванадия (V) можно рассматривать как производные катиона $[\text{VO}(\text{O}-\text{O})(\text{H}_2\text{O})]^+$, на основе которого формально можно синтезировать несколько типов оксопероксо-комплексных соединений ванадия. При этом образуется устойчивый координационный полиэдр с конфигурацией пентагональной бипирамиды.

Шестикоординационный имидазол(оксо)-бис(пероксо)ванадат (V) **15**, имея необычную для комплексов ванадия геометрию пентагональной пирамиды, является структурным аналогом координационного фрагмента ванадия с гистидином в галопероксидазе и в некоторых фосфоорилазах. Было показано, что имидазол(оксо)бис(пероксо)ванадат(V) в концентрациях от 1 мкМ до 1 мМ повышает транспорт глюкозы в адипоцитах крыс, а также способен повышать чувствительность рецепторов к инсулину в клетках печени [103].

Оксопероксопиколинатванадия (V) – $\text{mpV}(\text{pic})$ **16**, где L и L' = пиколинат был получен [104] взаимодействием оксида ванадия (V) и пиколиновой кислоты в 30%-ном растворе пероксида водорода при температуре 0°C. В самой низкой эффективной дозе 0,4 ммоль/кг $\text{mpV}(\text{pic})$ на 20% снижает уровень глюкозы в плазме крыс со стрептозотоциновым диабетом,

при этом его минимальная летальная доза в 15 раз превышает это значение [104].

При избытке пероксида водорода красный катион превращается в жёлтый оксодипероксо-анион $[\text{VO}(\text{O}-\text{O})_2]^-$. Все мономерные оксодипероксокомплексы ванадия (V) могут быть рассмотрены как производные аниона $[\text{VO}(\text{O}-\text{O})_2(\text{H}_2\text{O})_x]^-$, полученные путём замещения молекулы воды моно-, би- и тридентатными лигандами. При этом образуется устойчивый координационный полиэдр с конфигурацией пентагональной пирамиды или пентагональной бипирамиды [105]. До этого синтезированные оксодипероксо-(3-гидроксипиридин-2-карбоксилато)ванадат(V) калия и оксодипероксо-(пиридин-2-карбоксилато)-ванадат(V) калия **17** оказались неустойчивыми в водном растворе, что послужило препятствием к использованию этих комплексов в медицине.

Тригидрат оксодипероксо(1,10-фенантролин)ванадат (V) калия – $[\text{bpV}(\text{phen})]$, наиболее стабильный дипероксованадиевый комплекс, *in vivo* показал значительное снижение уровня глюкозы при пероральном приеме в дозах от 20-200 ммоль/кг и 6 ммоль/кг при внутривенных инъекциях [106].

3.4. Комплексы ванадия(III) VL_3

Ванадий(III) образует с пиронами и пиридинонами стабильные шести-координационные, липофильные, тем не менее, растворимые в воде комплексы с $\text{V}(\text{O}_6)$ координационным окружением. Трис(мальтолат)ванадия (III) – $\text{V}(\text{ma})_3$ **18**, трис(этилмальтолат)ванадия (III) – $\text{V}(\text{ema})_3$, моногидрат трис(2-метилгидрокси-3-гидроксипиридонат)ванадия (III) – $\text{V}(\text{koj})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и додекагидрат трис(1,2-диметил-3-гидрокси-4-пиридионат)ванадия (III) – $\text{V}(\text{dpp})_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ получают с высокими выходами в ходе многотоннажного синтеза [107]. Эти соединения могут выступать в качестве пролекарств, которые *in vivo* в результате метаболических процессов смогут легко превращаться в соединения четырёх- и пятивалентного ванадия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ВАНАДИЯ

Клинические испытания неорганических солей ванадия с участием пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа, немногочисленны.

В целом эти эксперименты подтвердили результаты опытов на моделях сахарного диабета. Клинические испытания ванадия начались в 1995 году и первым исследуемым соединением был метаванадат натрия Na_3VO_4 [108]. Boden протестировал ванадил сульфат на восьми пациентах обоего пола, страдающих СД 2 типа [109]. Больные принимали ванадил сульфат в дозе 50 мг дважды в день в течение четырёх недель. Вторая фаза эксперимента длилась также четыре недели, но в качестве противодиабетического средства использовали плацебо. У пациентов отмечено снижение уровня гликемии и улучшение параметров печеночного метаболизма глюкозы, которое сохранялось в течение всей второй фазы эксперимента. Способность ванадиевых соединений усиливать чувствительность тканей к инсулину делает их наиболее эффективными при сахарном диабете 2 типа и ожирении, которые характеризуются инсулинорезистентностью. В исследовании Halberstam и др. больные СД 2 типа и ожирением получали ванадил сульфат в дозе 100 мг в день в течение трёх недель [117]. У больных СД 2 типа уровень постпрандиальной гипергликемии снижался, и увеличивалась чувствительность периферических тканей к инсулину. Ванадил сульфат не изменял этих показателей у пациентов, страдающих ожирением, в этой дозе. Авторы предполагают, что использование ванадил сульфата 100 мг в день недостаточно, чтобы снизить инсулинорезистентность у больных ожирением. В исследовании Cohen и др. ванадил сульфат в дозе 100 мг/в день в течение трёх недель у пациентов, страдающих СД 2 типа, оказывал стабильное гипогликемическое действие, которое сохранялось в течение двух недель после окончания приема [118].

У одиннадцати пациентов, страдающих СД 2 типа, которые принимали ванадил сульфат в течение 6 недель в дозе 150 мг в день, отмечалось снижение уровня гликемии, гликированного гемоглобина, фруктозамина, увеличение степени потребления глюкозы тканями. Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП также снижался, в то время как артериальное давление не изменялось на протяжении всего периода наблюдений [110].

В настоящий момент активно ведутся испытания соединения ванадия с органическим лигандом, бис(мальтолато)оксованадия (IV),

в качестве терапевтического средства для лечения сахарного диабета 2 типа [111]. И хотя в настоящее время не существует зарегистрированного лекарственного препарата на основе соединений ванадия, на современном мировом фармацевтическом рынке ванадий представлен неорганическими солями (ванадилсульфата, метаванадата натрия), которые входят в состав целого ряда нутрицевтиков, например “редуктила”, “глюкобаланса” и др.

Рекомендуемое ежедневное поступление ванадия составляет 10-25 мкг [112]. Суточная потребляемая доза ванадилсульфата в широко используемых пищевых добавках составляет от 30 до 100 мг. В нутрицевтиках ванадил сульфат комбинируют с хромом, витаминами, аминокислотами (таурином, l-карнитином) и растительным сырьем. Ортованадат натрия широко используется в комбинации с экстрактом пажитника (*Trigonella foenum-graecum* L.), которая эффективно восстанавливает уровень глюкозы крови и активность основных ферментов углеводного обмена и антиоксидантной защиты у крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом [113-115]. Однако биологически активные добавки, содержащие ванадий, немногочисленны, и в России сегодня не производятся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ванадий – биологически значимый элемент, который принимает участие во многих физиологических процессах. Наличие переходной валентности определяет его широкое распространение в природе. Соединения ванадия являются эффективными пероральными инсулиномиметиками, которые снижают уровень глюкозы в крови, ингибируют липолиз и уменьшают содержание свободных жирных кислот в плазме, стимулируют инсулиновую секрецию на экспериментальных моделях СД. Способность усиливать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать инсулинорезистентность позволяет рассматривать комплексы ванадия как потенциальные лекарственные средства для лечения СД 1 и 2 типа и ожирения, хотя механизмы инсулиномиметического действия требуют более детального изучения.

Таким образом, ванадий является потенциальным перспективным средством лечения СД, и его соединения могут существенно уменьшить потребность

больных СД 1 и 2 типов в инсулине, и предотвратить вторичные осложнения, которые часто возникают у этих пациентов. Однако введение этих средств в клиническую практику связано с тщательными исследованиями корреляции между их структурой и инсулиномиметическим эффектом, кумулятивных и побочных эффектов, а также подбором эффективных доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_diabetes_day/en/index.html.
2. <http://uucyc.ru/statistics/item/159>.
3. *Cooke D.W.* (2004) Diabetes Mellitus in: Encyclopedia of Biological Chemistry, **1**, 582-592.
4. *Aziz K.M.* (2012) Recent. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov., **6**(2), 148-170.
5. *Seino S., Takahashi H., Takahashi T., Shibasaki T.* (2012) Diabetes Obes. Metab., **1**, 9-13.
6. *Rathnapala A., Matthias T., Jayasinghe S.* (2012) J. Med. Case Reports., **6**(18), 2-4.
7. *Derosa G., Maffioli P.* (2012) Clin. Ther., **34**(6), 1221-1236.
8. *Badmaev V., Prakash S., Majeed M.* (1999) J. Alternative Complementary Med., **5**, 273-291.
9. *Zeng C., Hou G., Dick R., Brewer G.J.* (2008) Exp. Biol. Med. (Maywood), **233**(8), 1021-1025.
10. *Broadhurst C.L., Domenico P.* (2006) Diabetes Technol. Ther., **8**(6), 677-687.
11. *Salgueiro M.J., Krebs N., Zubillaga M.B.* (2001) Biological Trace Element Res., **81**, 215-228.
12. *Flores C.R., Puga M.P., Wrybel K., Sevilla E.G., Wróbel K.* (2011) Diabetes Res. Clin. Pract., **91**(3), 333-341.
13. *Ya W.C., Ching Y.Y., Chun F.H., Dong Z.H., Yuk M.L., Shing H.L.* (2009) Islets., **1**(3), 169-176.
14. *Byrne A.R., Costa L.* (1978) Sci. Total Environ., **10**, 17-30.
15. *Underwood E.J.* (1977) in: Trace Elements in Human and Animal Nutrition (41h Ed.). Academic Press, New York.
16. *Ноздрюхина Л.П.* (1977) Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека, Наука. М.
17. *Henze M.* (1911) Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., **72**, 494-501.
18. *Ueki T., Shintaku K., Yonekawa Y., Takatsu N., Yamada H., Hamada Y., Hirota H., Michibata H.* (2007) Biochim. Biophys. Acta, **1770**, 951-957.
19. *Stacey J.E., Driedzic W.R.* (2010) J. Exper. Marine Biol. Ecology, **386**, 11-18.
20. *Ueki T., Michibata H.* (2011) Coordination Chem. Rev., **255**, 2249-2257.
21. *Bayer E.* (1995) Metal Ions in Biological Systems, **31**, 407-421.
22. *Almeida M., Humanes M., Melo R., Silva A., Silva J.J.R.F.D., Vilter H. et al* (1998) Phytochemistry, **48**(2), 229-239.
23. *Almeida M., Filipe S., Humanes M., Maia M.F., Melo R., Severino N., da Silva J.A., Fraústo da Silva J.J., Wever R.* (2001) Phytochemistry, **57**, 633-642.
24. *Krenn B.E., Tromp M.G., Wever R.* (1989) J. Biol. Chem., **264**(32), 19287-19292.
25. *Coupe E.E., Smyth M.G., Fosberry A.P., Hall R.M., Littlechild J.A.* (2007) Protein Expression and Purification, **52**, 265-272.
26. *Brink H.B., Dekker H.L., Shoemaker H.E., Wever R.* (2000) J. Inorg. Biochem., **80**, 91-98.
27. *Butler A., Walker J.V.* (1993) Chem. Rev., **93**, 1937-1944.
28. *Eady R.R.* (1995) Metal Ions Biol. Syst., **31**, 363-405.
29. *Littlechild J.* (1999) Curr. Opin. Chem. Biol., **3**, 28-34.
30. *Butler A., Carter-Franklin J.N.* (2004) Nat. Prod. Rep., **21**, 180-188.
31. *Cantley L.C. Jr., Josephson L., Warner R., Yanagisawa M., Lechene C., Guidotti G.* (1977) J. Biol. Chem., **252**, 7421-7423.
32. *Strasia C.A.* (1971) Vanadium: essentiality and toxicity in the laboratory rat. Ph. D. Thesis Purdue University. West Lafayette. India.
33. *Hopkins L.L., Mohr H.E.* (1971) Fed. Proc., **30**, 462.
34. *Hopkins L.L., Mohr H.E.* (1974) Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., **33**, 1773-1775.
35. *Golden M.H., Golden B.E.* (1981) Br. Med. Bull., **37**(1), 31-36.
36. *Barceloux D.G.* (1999) J. Toxicol. Clin. Toxicol., **37**(2), 265-278.
37. *Soremark R., Ullberg S., Appelgren L.E.* (1962) Acta Odontol. Scand., **20**, 225-232.
38. *Akera T., Temma K., Takeda K.* (1983) Fed. Proc., **42**(13), 2984-2988.
39. *Nechay B.R.* (1984) Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., **24**, 501-524.
40. *Sakurai H., Yasui H., Adachi Y.* (2003) Expert Opin. Invest. Drugs, **12**, 1189-1203.
41. *Bosch F., Arino J., Gomez-Fox A.M., Giunovart J.J.* (1987) J. Biol. Chem., **262**, 218-222.
42. *Rehder D.* (2003) Inorg. Chem. Commun., **6**, 604-617.
43. *Sakurai H., Tsuchiya K., Nakatsuka M. et al.* (1990) J. Endocrinol., **126**, 451-459.
44. *Ramanadham S., Mongold J.J., Brownsey R.W. et al.* (1989) Am.J. Physiol., **257**(3 Pt 2), 904-911.
45. *Tunali S., Yanardag R.* (2006) Pharmacol. Res., **53**, 271-277.
46. *Yanardag R., Bolkent S., Karabulut-Bulan O., Tunali S.* (2003) Biol. Trace Elem. Res., **95**, 73-85.
47. *Koyuturk M., Tunali S., Bolkent S., Yanardag R.* (2005) Biol. Trace Elem. Res., **104**, 233-247.

48. Cheta D., Orasanu G., Nicolaie T., Iordachescu D., Buligescu S., Constantin C., Hassanain M. et al. (2003) *J. Cell. Mol. Med.*, **7**(4), 447-454.
49. Bhanot S., McNeill J.H., Bryer-Ash M. (1994) *Hypertension*, **23**, 308-312.
50. Bhanot S., McNeill J.H. (1994) *Hypertension*, **24**, 625-632.
51. Brichard S.M., Ongemba L.N., Henquin J.C. (1992) *Diabetologia*, **35**, 522-527/
52. Yuen V.G., Vera E., Battell M.L., Li W.M., et al. (1999) *Diab. Res. Clin. Pract.*, **43**, 9-19.
53. Brichard S.M., Bailey C.J., Henquin J.C. (1990) *Fund. Clin. Pharmacol.*, **4**(1), 54s.
54. Germinario E., Esposito A., Midrio M., Peron S., Palade P.T., Betto R., Danieli-Betto D. (2002) *J. Biomed. Biotechnol.*, **2**(1), 22-30.
55. Mohammad A., Sharma V., McNeill J.H. (2002) *Mol. Cell. Biochem.*, **233**, 139-143.
56. Xing J., Cheung H.C. (1994) *Arch. Biochem. Biophys.*, **313**, 229-234.
57. Pugazhenti S., Angel J., Khandelwal R. (1991) *Metabolism*, **40**, 941-946.
58. Li S.H., McNeill J.H. (2001) *Mol. Cell. Biochem.*, **217**, 121-129.
59. Mosseri R., Waner T., Shefi M., Meyerovitch J. (1997) *Diabetes*, **46**, 293.
60. Gil J., Miralpeix M., Carreras J., Bartrons R. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 1868-1871.
61. Bollen M., Miralpeix M., Ventura F., Toth B., Bartrons R., Stalmans W. (1990) *Biochem. J.*, **267**, 269-271.
62. Khandelwal R., Pugazhenti S. (1995) *Mol. Cell. Biochem.*, **153**, 87-94.
63. Rossetti L., Laughlin M. (1989) *J. Clin. Invest.*, **84**, 892-899.
64. Matsuda M., Mandarino L., DeFronzo R. (1999) *Metabolism*, **48**, 725-731.
65. Brichard S., Desbuquois B., Girard J. (1993) *Mol. Cell. Endocrinol.*, **91**, 91-97.
66. Meyerovitch J., Farfelsen Z., Sack J., Shechter Y. (1987) *J. Biol. Chem.*, **262**, 6658-6662.
67. Valera A., Rodriguez-Gil J., Bosch F. (1993) *J. Clin. Invest.*, **92**, 4-11.
68. Fantus G., Kadota S., Deragon G., Foster B., Posner B.I. (1989) *Biochem.*, **28**, 8864-8871.
69. Tamura S., Brown T.A., Dubler R.E., Larner J.A. (1984) *J. Biol. Chem.*, **259**, 6650-6658.
70. Brichard S.M., Ongemba L.N., Girard J., Henquin J.C. (1994) *Diabetologia*, **37**, 1065-1072.
71. Lu B., Ennis D., Lai R. et al. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 35589-35598.
72. Conconi M.T., DeCarlo E., Vigolo S., Grandi C., Bandoli G., Siculo N., Tamagno G., Parnigotto P.P., Nussdorfer G.G. (2003) *Horm. Metab. Res.*, **35**, 402-406.
73. Fantus I.G., Deragon G., Lai R., Tang S. (1995) *Mol. Cell. Biochem.*, **153**, 103-112.
74. Mehdi M.Z., Pandey S.K., Théberge J.-F., Srivastava A.K. (2006) *Cell Biochem. Biophys.*, **44**, 73-81.
75. Беляева Н.Ф., Городецкий В.К., Точилкин А.И. и др. (2000) *Вопр. мед. химии*, **46**, 344-360.
76. Thompspon K., Orvig K. (2000) *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2885-2892.
77. Nielsen F.H. (1995) in: *Vanadium and Its Role in Life* (Sigel H., Sigel A. (Eds.)). Marcel Dekker Inc., New York/Basel/Hong Kong, pp. 543-574.
78. Tracey A.S., Willsky G.R., Takeuchi E.S. (2007) *Vanadium Chemistry, Biochemistry, Pharmacology and Practical Applications*. Boca Raton, FL: CRC Press, 181-185.
79. Dimond E.G., Caravaca J., Benchimol A. (1963) *Am. J. Clin. Nutr.*, **12**, 49-53.
80. Fugono J., Yasui H., Sakurai H. (2002) *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**(5), 611-615.
81. Reul B.A., Amin S.S., Buchet J.-P., Ongemba L.N., Crans D.C., Brichard S.M. (1999) *Br. J. Pharmacol.*, **126**, 467-477.
82. Tracey A.S. (2007) in: *Vanadium: chemistry, biochemistry, pharmacology, and practical applications*. (Tracey A.S., Willsky G.R., Takeuchi E.S. (eds.)) CRC Press, pp. 31-37.
83. Maury M.R. (2003) *Coordination Chemistry Rev.*, **237** (1-2), 163-181.
84. Sakurai H., Kojima Y., Yoshikawa Y., Kawabe K., Yasui H. (2002) *Coordination Chemistry Rev.*, **226**(1-2), 187-198.
85. Saatchi K., Thompson K.H., Patrick B.O., Pink M., Yuen V.G., McNeill J.H., Orvig C. (2005) *Inorg. Chem.*, **44**(8), 2689-2697.
86. Crans D.C. (2000) *J. Inorg. Biochem.*, **80**(1-2), 123-131.
87. Adachi Y., Yoshikawa Y., Yoshida J., Kadera Y., Katoh A., Takada J., Sakurai H. (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345**(3, 7), 945-950.
88. Sakurai H., Tamura A., Fugono J., Yasui H., Kiss T. (2003) *Coordination Chemistry Rev.*, **245**, 31-37.
89. Sakurai H., Funakoshi S., Adachi Y. (2005) *Pure Appl. Chem.*, **77**(9), 1629-1640.
90. Sakurai H., Fujii K., Watanabe H., Tamura H. (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**(3), 1095-1101.
91. Fujisawa Y., Sakurai H. (1999) *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **47**(11), 1668-1670.
92. Yasui H., Tamura A., Takino T., Sakurai H. (2002) *J. Inorg. Biochem.*, **91**(1), 327-328.
93. Fugono J., Yasui H., Sakurai H. (2001) *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 1247-1255.
94. Xie M., Xu G., Li L., Liu W., Niu Y., Yan S. (2007) *Eur. J. Medicinal Chemistry*, **42**(6), 817-822.
95. Kawabe K., Tadokoro M., Hirotsu K., Yanagihara N., Kojima Y. (2000) *Inorg. Chim. Acta*, **305**, 172-183.
96. Sakurai H., Hamada Y., Shimomura S., Yamashita S., Ishizu K. (1980) *Inorg. Chim. Acta*, **46**(103), 119-120.

ВАНАДИЙСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

97. *Cam M.C., Cros G.H., Serrano J.-J., Lazaro R., McNeill J.H.* (1993) *Diabetes Res. Clin. Practice*, **20**(2), 111-121.
98. *Sakurai H., Tamura A., Fugono J., Yasui H., Kiss T.* (2003) *Coordination Chem. Rev.*, **245**, 31-37.
99. *Crans D.C., Baruah B., Levinger N.E.* (2006) *Biomedicine Pharmacotherapy*, **60**(4), 174-181.
100. *Sakurai H., Inohara T., Adachi Y., Kawabe K., Yasui H., Takada J.* (2004) *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, **14**(5), 1093-1096.
101. *Woo L.C.Y., Yuen V.G., Thompson K.H., McNeill J.H., Orvig C.* (1999) *J. Inorg. Biochem.*, **76**, 251-257.
102. *Bortolini O., Conte V.* (2005) *J. Inorg. Biochem.*, **99**(8), 1549-1557.
103. *Crans D.C., Keramidas A.D., Hoover-Litty H. et al.* (1997) *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5447.
104. *Willsky G.R., Chi L.-H., Godzala III M. et al.* (2011) *Coordination Chemistry Rev.*, **255**(19-20), 2258-2269.
105. *Tracey A.S.* (2007) in: *Vanadium: chemistry, biochemistry, pharmacology, and practical applications* (Tracey A.S., Willsky G.R., Takeuchi E.S. (eds.)), CRC Press, pp. 41-57.
106. *Batty I.H., Van der Kaay J., Gray A., Telfer J.F., Dixon M.J.C., Downes P.* (2007) *Biochem. J.*, **407**, 255-266.
107. *Melchior M., Rettig S.J., Liboiron B.D., Thompson K.H., Yuen V.G., McNeill J.H., Orvig C.* (2001) *Inorg. Chem.*, **40**(18), 4686-4690.
108. *Goldfine A.B., Simonson D.C., Folli F. et al.* (1995) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **80**, 3311-3320.
109. *Boden G., Chen X., Ruiz J. et al.* (1996) *Metabolism*, **45**, 1130-1135.
110. *Halberstam M., Cohen N., Shlimovich P. et al.* (1996) *Diabetes*, **45**, 659-666.
111. *Cohen N., Halberstam M., Shlimovich P. et al.* (1995) *J. Clin. Invest.*, **95**, 2501-2509.
112. *Воробьева Н.М., Федорова Е.В., Баранова Н.И.* (2013) *Биосфера*, **5**, 77-96.
113. *Cusi K., Cukier S., DeFronzo R.A., Torres M., Puchulu F.M., Pereira J.C.R.* (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**(3), 1410-1417.
114. *McNeill J., Orvig C.* (1999) US Patent 5,866, 563.
115. *Mohamad S., Taha A., Bamezai R.N., Basir S.F., Baquer N.Z.* (2004) *Clin. Chim. Acta.*, **342**(1-2), 105-114.

Поступила: 18. 07. 2012.

THE VANADIUM COMPOUNDS: CHEMISTRY, SYNTHESIS, INSULINOMIMETIC PROPERTIES

E.V. Fedorova, N.M. Vorobieva, A.V. Buryakina, N.I. Baranova

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy,
ul. Prof. Popova, 14, Saint-Petersburg, 197376 Russia; tel.: (812)234-57-29; fax: (812)234-60-44;
e-mail: rector@spcpa.ru, elena.fedorova@pharminnotech.com

The review considers the biological role of vanadium, its participation in various processes in humans and other mammals, and the anti-diabetic effect of its compounds. Vanadium salts have persistent hypoglycemic and antihyperlipidemic effects and reduce the probability of secondary complications in animals with experimental diabetes. The review contains a detailed description of all major synthesized vanadium complexes having antidiabetic activity. Currently, vanadium complexes with organic ligands are more effective and safer than the inorganic salts. Despite the proven efficacy of these compounds as the anti-diabetic agents in animal models, only one organic complex of vanadium is currently under the second phase of clinical trials. All of the considered data suggest that vanadium compound are a new promising class of drugs in modern pharmacotherapy of diabetes.

Key words: diabetes mellitus, vanadium, vanadyl, vanadate, insulinomimetic.