

I.С. Чекман<sup>1</sup>, В.Г. Каплуненко<sup>2</sup>, К.С. Гайдук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Український державний науково-дослідний інститут нанобіотехнологій та ресурсозбереження Державного агентства резерву України, Київ

## Ванадій: клініко-фармакологічні та токсикологічні властивості

*Ванадій — мікроелемент, який для нормального функціонування організму потрібен людині в дуже малих кількостях. Та лише коли спостерігається недостатність цього елемента, ми можемо судити про його надзвичайну роль в організмі. Сьогодні цікавим матеріалом для досліджень у всьому світі стала інсуліноподібна властивість ванадію та застосування його як допоміжного препарату при лікуванні інсуліном (яке інколи буває неефективним або таким, що викликає резистентність). Звісно, відкритим питанням залишається дія ванадію на організм при довготривалому застосуванні, токсичність, а також дози для індивідуальних випадків.*

**Ключові слова:** ванадій, цукровий діабет, фармакологічні властивості, токсикологічні властивості.

Розробки нанотехнологій є перспективними для медицини та фармакології. Наночастинки вже почали знаходити застосування як новітні лікарські засоби, біосенсори і прилади для візуалізації та діагностики. Українські вчені (академік Національної академії наук (НАН) України О.О. Чуйко, академік Національної академії медичних наук (НАМН) України В.М. Мороз, професор В.О. Пентюк) вперше у світі розробили препарат нанодисперсного кремнезему — силікс, який застосовують як сорбент для лікування при отруєннях (Чуйко О.О. і соавт., 2003). Відомо, що наночастинки металів проявляють більш виражену біологічну активність, ніж відповідні сполуки макророзміру.

В Україні проводяться інтенсивні дослідження з нанотехнологій, наномедицини та нанофармакології в інститутах НАН України, НАМН України та вищих медичних навчальних закладах України (Патон Б.Є. та співавт., 2009; Чекман І.С., 2011; Чекман І.С. та співавт., 2012; Кундієв Ю.І. та співавт., 2013; Трахтенберг І.М. та співавт., 2013б).

Співробітники кафедри фармакології (професор Н.О. Горчакова, кандидати медичних наук А.М. Дорошенко, А.О. Прискока, Д.С. Савченко, П.В. Симонів, завідувачий — член-кореспондент НАН та НАМН України І.С. Чекман), а також кафедри технології ліків (доцент Ж.М. Пологи) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця спільно з науковцями лабораторії електронно-променевої технології неорганічних матеріалів для медицини (завідувачий — академік Б.О. Мовчан) Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України (директор — академік НАН України Б.Є. Патон), Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України (директор — академік НАН України М.Т. Картель), Інституту біологічної хімії імені Ф.Д. Овчаренка НАН України (директор — професор З.Р. Ульберг), Інституту медицини праці НАМН України (директор — академік НАМН України Ю.І. Кундієв), Інституту урології НАМН

України (директор — член-кореспондент НАМН України С.О. Возіанов, завідувач лабораторією мікробіології — професор А.В. Руденко), Інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України (директор — професор В.І. Задорожна, завідувачий лабораторією експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій — професор С.Л. Рибалко та завідувачий лабораторією дезінфектології — професор В.Ф. Марієвський), Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (ректор — академік НАМН України Ю.В. Вороненко, завідувача кафедрою фармацевтичної технології і біофармації — професор Л.Л. Давтян), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (завідувача кафедрою технології ліків і біофармації — доцент С.Б. Білоус), Одеського національного медичного університету (член-кореспондент НАМН України В.Й. Кресюн, професор В.О. Ульянов), Дніпропетровської державної медичної академії (ректор — академік НАМН України Г.В. Дзяк, завідувача кафедрою медичної біології, фармакогнозії та ботаніки — професор В.Ф. Шаторна) провели фундаментальні прикладні дослідження з вивчення лікувальних і токсикологічних властивостей нанометалів — міді, срібла, заліза, кремнезему.

Наночастинки міді, срібла та заліза у певних дозах не проявляють мутагенної та цитотоксичної дії, при цьому наномідь і нанозалізо відносять до нетоксичних, а наносрібло — до помірно токсичних речовин. Нанозалізо проявляє виражений протианемічний ефект при залізодефіцитних анеміях різного генезу (Дорошенко А.М. та співавт., 2014). В Інституті медицини праці НАМН України, Інституті біологічної хімії імені Ф.Д. Овчаренка НАН України, Національному медичному університету імені О.О. Богомольця розроблено та затверджено на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я

України від 26.09.2013 р. методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів» (Трахтенберг І.С. та співавт., 2013а).

Наночастинки міді та срібла проявляють виражену протимікробну і противірусну дію, в тому числі й до антибіотикорезистентних штамів. Цю надзвичайно важливу властивість досліджуваних наночастинок срібла та міді можна буде застосовувати для загоєння ран у лікуванні хворих та поранених (Резніченко Л.С. та співавт., 2012).

Мікроелементи становлять групу хімічних елементів, які містяться у тканинах організму в дуже низьких концентраціях — від 0,00001 до 0,01%. Попри те, що щоденна потреба організму людини у мікроелементах досить невелика (становить декілька міліграмів, а іноді й тисячні частки міліграма), їх роль у забезпеченні нормального функціонування організму надзвичайно важлива. Фізіологічне значення мікроелементів полягає в участі у більшості хімічних процесів, що відбуваються в організмі — від побудови тканин до регуляції водно-сольового, кислотного-основного балансу та участі у ферментативних процесах організму (Войнар А.О., 1953; Коломийцева М.Г., Габович Р.Д., 1971; Скальний А.В., Рудаков І.А., 2004).

Серед усіх мікроелементів в особливу групу виділяють есенціальні або, іншими словами, незамінні мікроелементи, адже вони надходять в організм лише екзогенно, а їхня наявність в організмі зумовлює нормальну життєдіяльність. До таких елементів відносяться: залізо (Fe), йод (I), мідь (Cu), марганець (Mn), цинк (Zn), кобальт (Co), молибден (Mo), селен (Se), хром (Cr), ванадій (V). При їх відсутності відбуваються негативні зміни в організмі — припинення росту і розвитку організму, пригнічення репродуктивної функції. Після надходження необхідного елементу ознаки дефіциту зникають і організм може далі нормально функціонувати. Причини та наслідки недостатності ванадію представлені в **табл. 1**.

Таблиця 1

Причини та наслідки недостатності ванадію (Бабенко Г.А., 1971; Кудрин А.Н. и соавт., 2000)

Причини				
Радіація (зовнішнє та внутрішнє опромінення)	Хронічний стрес	Токсичні хімічні елементи	Шкідливі звички (куріння, надмірне вживання алкоголю)	Недостатнє надходження з їжею
Наслідки хронічної недостатності есенціальних хімічних елементів				
Порушення елементарного гомеостазу		Порушення імунного гомеостазу		
Порушення обміну білків, жирів		Аксидентальна інволюція тимуса	Гіперплазія тимуса	
Ферментопатії		Гіпофункція тимуса		
Порушення обміну нейромедіаторів		Ендокринопатії		
Психоневрологічні розлади	Онкопатології	Запалення органів і тканин		

Мікроелементи можуть безпосередньо входити до складу молекули ферменту як його активний каталітичний центр, активуючи біологічні реакції, виконувати роль коферменту, донорів і акцепторів електронів (Хотимченко С.А., Спиричев В.Б., 2002).

Ванадій (лат. Vanadium) — хімічний елемент V групи періодичної системи елементів Д.І. Менделєєва. Чистий ванадій — твердий метал срібно-сірого кольору. Ванадій названий на честь богини краси древніх скандинавів — Фреї Ванадіс. Це ім'я дав елементу в 1831 р. Нільс Габріель Сефстрем, професор Гірничого інституту в Стокгольмі. Разом зі своїм учнем Йоганном Якобом Берцеліусом він виділив цей елемент із відходів, які з'являються при плавленні руди в доменних печах. Але виділили вони не чистий метал, а карбіди ванадію — порошок чорного кольору. І лише у 1869 р. Генрі Енфільд Роско та Едуард Горне вперше отримали ванадій 96% чистоти. А чистий ванадій виділили вже в 1927 р. (Cintas P., 2004).

До численних фармакологічних властивостей ванадію відносять:

- Зниження рівня холестерину за рахунок зменшення його синтезу в клітинах печінки та зниження вмісту ліпідів у крові шляхом прискорення їх метаболізму. Достатня кількість ванадію в головному мозку підтримує судини у фізіологічному стані, перешкоджаючи розвитку атеросклерозу, запобігає ризику виникнення серцево-судинних захворювань (Кудрин А.Н. и соавт., 2000).
- Нормалізацію вуглеводного обміну за рахунок імітації дії інсуліну та регуляції активності ферментів. При цукровому діабеті 1-го типу застосування препаратів, які містять ванадій, дозволяє уникнути резистентності до інсуліну та не підвищувати його дозу, а при діабеті 2-го типу — підвищує чутливість до інсуліну (Бабенко Г.А., 1971).
- Регуляцію водно-сольового балансу. Ванадій бере участь у клітинному механізмі натрієвого насоса, тому він важливий для підтримки рівня натрію та калію в організмі, що дозволяє підтримувати нормальний артеріальний тиск, зменшувати набряки, регулювати роботу м'язової та нервової систем (Шафран Л.М., 2011).

- Протипухлинну дію, зумовлену впливом на ділення клітин в організмі, що забезпечує нормальний перебіг цього процесу (Борисевич В.Б., 2010).
- Регуляцію процесів кровотворення за рахунок властивості ванадію за-своюватися при участі молекул-переносників, подібних до тих, що транспортують залізо. Таким чином, рівень ванадію змінюється зі споживанням заліза, а тому впливає на рівень гемоглобіну в крові (Шафран Л.М. и соавт., 2011).
- Формування скелета, яке відбувається за рахунок сприятливого впливу ванадію на накопичення солей кальцію в кістках та підвищення стійкості зубів до карієсу. Достатня кількість ванадію забезпечує нормальне функціонування та запобігання деформації опорно-рухового апарату, а у дітей — сприяє росту скелета (Кудрин А.Н. и соавт., 2000).

До джерел надходження ванадію в організм людини відносять такі продукти: рис, овес, квасолю, редис, гречку, ячмінь, кріп, петрушку, чорний перець, молюски, м'ясо, гриби, сою, оливки, желатин, а також ненасичені жири та олії рослинного походження. Ванадій також надходить до організму з водою (Скальный А.В., Рудаков И.А., 2004).

### Стимулювальний вплив ванадію на бета-клітини підшлункової залози

В експериментах на лабораторних тваринах встановлено, що лікування ванадієм зумовлює зниження рівня глюкози у крові піддослідних мишей із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу. Водночас ефект від постійного подразнення клітин панкреатичних острівців, яке спостерігається при хронічній гіперглікемії, призводить до дисфункції апоптозу (Chen X. et al., 2013; Mohammadi M. T. et al., 2014).

Вчені світу переконані, що ванадій — перспективне доповнення до лікування цукрового діабету інсуліном. Результати численних досліджень свідчать про значне зниження рівня глюкози в крові, проліферацію панкреатичних клітин та запобігання рецидиву гіперглікемії після відміни прийому лікарського засобу. При мікроскопічному дослідженні підшлункової залози щурів також встановлено запобігання

атрофії панкреатичних острівців та відновлення інсулінпродукуючих клітин (Clark T.A. et al., 2012).

Таким чином, ванадій привернув увагу багатьох вчених і був високо оцінений завдяки корисним фармакологічним властивостям, що спонукало дослідників до нових експериментів, зокрема щодо вивчення впливу ванадію на репарацію бета-клітин підшлункової залози (Bolkent S. et al., 2005). Під час дослідження використовували лабораторних щурів масою 200–250 г, яким давали розчин із дистильованої води (із вмістом NaCl 3 г/л) та ванадію сульфату (1 мг/мл). Розчин готували кожні 3–5 днів та зберігали при температурі 4° С до використання. Цукровий діабет викликали одноразовим введенням стрептозоцину (40 мг/кг маси тіла), розведеного у фізіологічному розчині, внутрішньовенно. Діагноз захворювання встановлювали через 48–72 год після введення препарату за повоюю у піддослідних гіперглікемії, полідипсії та поліурії.

Усіх піддослідних тварин розподілили на 4 групи:

- 12 щурів контрольної здорової групи, які у ході досліду вживали звичайну воду;
- 9 щурів із контрольної діабетичної групи, що також вживали звичайну воду;
- 11 щурів, які вживали розчин ванадію сульфату як лікування;
- 10 щурів, які щоденно отримували ін'єкцію інсуліну та вживали звичайну воду.

Лікування ванадієм або інсуліном починалося на 10-й день після ін'єкції стрептозоцину і продовжувалося протягом 6 днів.

Після ін'єкції стрептозоцину в усіх піддослідних групах тварин спостерігали підвищення рівня глюкози в крові  $\geq 350$  мг/дл ( $\approx 19,4$  ммоль/л). Через 2 міс стан контрольної діабетичної групи погіршився, а рівень глюкози у крові груп, що отримували лікування, становив:  $138 \pm 14$  мг/дл ( $\approx 7,6$  ммоль/л) — у групі, що отримувала розчин ванадію сульфату, та  $141 \pm 14$  мг/дл ( $\approx 7,83$  ммоль/л) — у групі тварин, які щоденно отримували ін'єкцію інсуліну та вживали звичайну воду.

Рівень інсуліну в крові значно знизився після введення стрептозоцину в усіх групах. Результати двомісячного лікування розчином ванадію сульфату свідчили про підвищення рівня інсуліну в крові, проте недостатнє, порівняно із контрольною здоровою групою (Kumar N. et al., 2013).

За результатами гістопатологічного дослідження встановлено, що частина тканини підшлункової залози контрольної здорової групи містить острівці зі скупченнями центрально розміщених бета-клітин. У контрольній діабетичній групі ці острівці дегенерували, некротизувалися та атрофувалися. У групі, де лікування проводили розчином ванадію сульфату, панкреатичні острівці були менш ураженими порівняно з контрольною діабетичною групою, а у деяких випадках мали нормальний розмір та гранульовані бета-клітини. У групі зі щоденним застосуванням інсуліну зниження

рівня глікемії, ймовірно, зменшило дію глюкозотоксичності, однак форма панкреатичних острівців істотно відрізнялася від такої у контрольній діабетичній групі та групі, що отримувала лікування розчином ванадію сульфату — були помітні ознаки дегенерації та некрозу. Той факт, що при лікуванні ванадієм панкреатичні острівці добре збереглися, включаючи нормальний розподіл хроматину та добре гранульовану цитоплазму, доводить його позитивний вплив на ультраструктуру панкреатичних острівців (Ahmadi S. et al., 2010).

Результати імуногістохімічного дослідження свідчать, що стан панкреатичних острівців контрольної здорової групи характеризувався позитивними інсулін-імунореактивними ділянками, в той час як у контрольній діабетичній групі ці ділянки були розсіяними або майже відсутніми. У групі щоденного застосування інсуліну помічено деякі покращення в стані панкреатичних бета-клітин та їх реактивності, в той час як клітини щурів, яких лікували ванадієм, виглядали майже у межах норми та були схожі на клітини здорової контрольної групи з центрально розміщеними інсулін-імунореактивними ділянками (Bolkent S. et al. 2005).

Результати досліджень свідчать також і про те, що ванадій може зменшити вираженість симптомів цукрового діабету помірного ступеня тяжкості у щурів та призвести до нормоглікемії, проте у тяжких випадках це не вдавалось остаточно. Необхідна мінімальна кількість інсуліну, щоб призвести до нормоглікемії, але при виведенні препаратів майже у всіх випадках спостерігається рецидив. Точний механізм впливу ванадію на діабетичних тварин ще не до кінця зрозумілий. І хоча ванадій впливає на метаболічні шляхи багатьох ферментів та імітує дію інсуліну в периферичних тканинах, цього недостатньо для запобігання діабетичним симптомам у щурів із помірним перебігом захворювання (Dehghani G.A. et al., 1997).

Щодо панкреатичних бета-клітин, то вони мають обмежений потенціал проліферації, їх регенерація можлива лише внаслідок короткого підвищення рівня глюкози в крові одразу після ін'єкції стрептозоцину. Є дані про те, що бета-клітини відновлюються в панкреатичних острівцях щурів, яким вводили інсулін, проте ефективність цього далека від результатів лікування ванадієм чи у нормальних бета-клітин. Підвищення рівня незрілих гранул і добре розвинений ендоплазматичний ретикулум бета-клітин панкреатичних острівців дозволяє припустити гіперфункціонування збережених бета-клітин, незалежно від глюкозотоксичності, що проявляється при гіперглікемії. Зважаючи на це, ванадій може зменшити вираженість симптомів цукрового діабету завдяки потенціюванню ефектів інсуліну та проліферації нормально функціонуючих бета-клітин панкреатичних острівців (Pirmoradi L. et al., 2014).

Отже, ванадій має цінні фармакологічні властивості і може бути доповненням

до лікування інсуліном хворих на діабет 2-го типу, в яких достатньо ендogenousного інсуліну, завдяки властивості істотно зменшувати вираженість симптомів захворювання та захисній чи регенеративній ролі ванадію, незалежно від глюкозотоксичності (Clark T.A. et al., 2014).

### Механізм дії та перспективи застосування ванадію в медицині

Через вагомий терапевтичний потенціал у лікуванні цілого ряду захворювань сполуки ванадію стали цікавим об'єктом для досліджень в усьому світі. Проте досі остаточно не визначено, як саме ванадій впливає на перебіг тих чи інших реакцій в організмі, а механізм дії солей цього елемента залишається нерозкритою загадкою. Відомо, що цей елемент є кофактором для кількох ферментів, а також має інсуліноміметичні властивості. Отже, ванадій бере участь в обміні глюкози як у здорових осіб, так і у пацієнтів із цукровим діабетом. Більше того, ванадій може нормалізувати артеріальний тиск, відіграє ключову роль в метаболізмі тиреоїдних гормонів та заліза, а також регулює рівень загальної холестерину та жирних кислот. Цікаво, що в стані гіпоксії сполуки ванадію можуть покращувати функції кардіоміоцитів. Також ведуться дослідження протираккових властивостей ванадію, які (залежно від дози та часу доставки до мішені) зумовлюють інгібувальний вплив на проліферацію та виживання ракових клітин. З іншого боку, межу між терапевтичною і токсичною дозою препаратів ванадію ще не визначено. Саме тому суворий контроль залежності доза — ефект при дослідженнях властивостей ванадію займає ключову роль у подальшій реалізації нових препаратів (Gruzewska K. et al., 2014).

Дослідження впливу ванадію на підтримку гомеостазу в організмі та контролювання рівня глюкози в крові вже досягли значного успіху. Щодо механізму дії солей ванадію найпоширенішою гіпотезою є те, що ванадій може взаємодіяти із фосфатними групами ферментів, що їх містять, таких як тирозингідроксилаза, аденозинкіназа, гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогеназа чи рибонуклеаза. До того ж, доведено, що метаболічні форми ванадію у живому організмі мають здатність зв'язувати транспортні білки, і тому ванадій може бути неконкурентним інгібітором  $K^+$ -АТФази. Як наслідок — інгібування  $Na^+$ - $K^+$ -АТФази може підвищити транспорт і окиснення глюкози (Thompson K.H., Orvid C., 2006).

Сполуки ванадію також заслуговують на увагу завдяки здатності відновлювати активність ферментів, які беруть участь у метаболізмі. Досліджено, що ванадій є конкурентним інгібітором глюкозо-6-фосфат фосфатази — головного ферменту у розвитку інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2-го типу. Ступінь окиснення ванадію в його сполуках +5 та струк-

турна подібність до ортофосфату може відігравати ключову роль у зниженні протейн-тирозинкіназної активності в жировій тканині. Впливати на обмін глюкози ванадій може і через інсулінозалежний транспортер глюкози — GLUT4, який збільшує захоплення і транспорт інсуліну до поверхні клітин. Таким чином, діючи подібно до інсуліну, ванадій також може залежати від фосфоїнозитол-3-кінази та протейнінази, а може мати й інсулінонезалежний механізм дії (Bose S. et al., 2007).

На початку ХХ ст. ванадій вважався панацеєю від таких різноманітних хвороб, як сифіліс, гіперліпідемія, карієс, анемія, недостатність харчування, туберкульоз і цукровий діабет. А в останні роки інтерес до цього елемента значно зріс із відкриттям нових фармакологічних та дієтичних властивостей, перспективи застосування ванадію в медицині все більше розширюються (Korbecki J. et al., 2012).

### Джерела надходження ванадію в організм, його метаболізм та фармакокінетика

Щоденне надходження 10–100 мкг ванадію з їжею вважається безпечним і достатнім для організму. При звичайному харчуванні людини в організм надходить близько 6–18 мкг ванадію (Srivastava A.K., Mehdi C., 2005).

Через нестабільність іонів ванадію в кислому середовищі шлунка, біодоступність становить усього 1–10%. Після всмоктування в систему крові ванадій утворює комплекси з трансферрином, феритином та меншою мірою — з альбуміном, гемоглобіном і низькомолекулярними компонентами плазми крові (цитрати, лактати, фосфати). Катіони ванадію зі ступенем окиснення +4 проникають до клітини шляхом дифузії або через іонні канали. У позаклітинному середовищі ванадій знаходиться у формі +5, який при транспортуванні до клітин окиснюється до ванаділ-іону ( $VO^{2+}$ ). Акумуляується цей мікроелемент у нирках, менше — в печінці, селезінці та кістках. Загалом в людському організмі постійно міститься  $\approx 100$  мкг ванадію, завдяки процесам адсорбції та виділення (González-Villalva A. et al., 2011).

Про фармакокінетику ванадію відомо недостатньо. Кількість його у крові становить 0,4–2,8 мкг/л, але переважна кількість міститься в сечі, де його концентрація становить 22 мкг/л, зі швидкістю екскреції  $\approx 8$  мкг/добу. Також відомо, що інсулін може регулювати метаболізм ванадію, проте точний механізм цього процесу недостатньо вивчений. У літературі наявні дані про те, що в інсулінчутливих тканинах, таких як печінка та жирова тканина, метаболізм ванадію може прискорюватись. Це може бути поясненням того, чому в патологічних умовах (рак, інфекція чи запалення) ванадій накопичується в печінці, нирках, легенях, жировій тканині, серці, кістках і зубах (Park S.J. et al., 2013).

**Таблиця 2** Прояви токсичності ванадію (Gruzewska K. et al., 2014)

Локалізація	Токсичний вплив
Система дихання	Дегенеративні зміни в системі дихання. Пригнічення дихання як наслідок порушень метаболізму оксигену та процесів у ферментативних ланцюгах або як наслідок виникнення задушливих хімічних властивостей
Система травлення	Гастроінтестинальні симптоми, що включають діарею і нудоту та призводять до зменшення рідини в організмі, засвоєння їжі. Дегідратація та втрата маси тіла, запалення кишечника, а також характерний зелений колір язика
Серцево-судинна система	Порушення ритму серця
Кров	Гематопоетична дисфункція, значне зменшення кількості, погіршення здатності до деформації, пероксидативні зміни в мембрані еритроцитів призводять до гемолізу та зниження тривалості їх життя
Мозок	Інгібує вплив на Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -АТФазу стимулює продукцію активних форм кисню, що призводить до апоптозу
Печінка	Гепатотоксичність, закупорення, порушення функцій
Нирки	Нефротоксичність, дегенерація ниркових каналців
Гени	Генотоксичність як результат хромосомних аберацій, ушкодження ланцюга ДНК, гідроксилювання гуанозину, що призводить до синтезу вільних радикалів. Терагенність (досліджено <i>in vitro</i> )
Мітохондріальна активність	Оксидативні метаболічні порушення, супресія дихального ланцюга, виявлення вищої хімічної асфіксії, індуція оксидативного стресу в мітохондріях, перекисне окиснення ліпідів. Це призводить до відкриття РТР-каналів (Permeability Transition Pore), що, у свою чергу, веде до падіння трансмембранного потенціалу та звільнення цитохрому С – як ініціатора клітинного апоптозу в печінці щурів
Загальне самопочуття	Виснаження, депресія, тремтіння пальців та рук

**Токсикологічні властивості ванадію**

Ванадій та його солі показали позитивні терапевтичні результати при багатьох захворюваннях. Результати токсикологічних досліджень також не свідчать про наявність токсичних ефектів від терапевтичних доз. Проте високі концентрації ванадієвих сполук демонструють токсичні властивості за рахунок пригнічення багатьох ензимів, а також процеси окисного фосфорилування (табл. 2). При дослідженні на тваринах виявлено дозозалежний ефект, а також залежність від самої сполуки, часу введення та ступеня окиснення ванадію (Bhuiyan M.S. et al., 2007).

Токсичність ванадію може проявлятися двома різними шляхами (перший — залежний від продукції H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, другий — незалежний) за рахунок перешкодження синтезу перекису водню каталазою чи глутатіоном (Capella M.A. et al., 2007).

Результати досліджень за участю людей, які хронічно застосовували ванадій, не показали значних змін у крові чи активності ферментів, що може бути результатом швидкого транспортування ванадію та його похідних із крові у тканини. Важливо зазначити, що при клінічних дослідженнях у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу внутрішні дози ванадію сульфату (100–150 мг/дл) спричиняли перехідний шлунково-кишковий дискомфорт у більшості пацієнтів (Yeh G.Y. et al., 2003).

**Список використаної літератури**

**Бабенко Г.А.** (1971) Применение микроэлементов в медицине. Здоров'я, Киев, 220 с.  
**Борисевич В.Б., Каплуненко В.Г., Косінов М.В.** (2010) Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії. Авіцена, Київ, 415 с.  
**Войнар А.О.** (1953) Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. Советская наука, Москва, 495 с.

**Дорошенко А.М., Рєзніченко Л.С., Дибкова С.М. та ін.** (2014) Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення шурам. Фармакологія та лікарська токсикологія, 3(39): 12–19.  
**Коломийцева М.Г., Габович Р.Д.** (1971) Микроэлементы в медицине. Медицина, Москва, 129 с.  
**Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др.** (2000) Имунофармакология микроэлементов. КМК., Москва, 537 с.  
**Кундєв Ю.І., Ульберг З.Р., Трахтенберг І.М. та ін.** (2013) Проблема оцінки потенційних ризиків наноматеріалів та шляхи її вирішення. Доповіді НАН України, 1: 177–183.  
**Патон Б.Є., Москаленко В.Ф., Мовчан Б.О. та ін.** (2009) Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти. Вісн. НАН України, 6: 18–26.  
**Рєзніченко Л.С., Руденко А.В., Сімонов П.В. та ін.** (2012) Ефективність дії наночастинок міді до збудників інфекційно-запальних процесів різної локалізації. Вісник фармації, 3(71): 75–78.  
**Скальный А.В., Рудаков И.А.** (2004) Биоэлементы в медицине. Ониск 21 век, Мир, Москва, 271 с.  
**Трахтенберг І.М., Ульберг З.Р., Чекман І.С. та ін.** (2013а) Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів. Методичні рекомендації. Розроблені та затверджені на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України від 26.09.2013 р. (протокол №8 від 26.09.2013 р.). Київ, 108 с.  
**Трахтенберг І.М., Чекман І.С., Линник О.В. та ін.** (2013б) Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспект. Вісн. НАН України: 6: 11–20 с.  
**Чекман І.С.** (2011) Нанофармакологія. За друга, Київ, 424 с.  
**Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін.** (2012) Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. Поліграф, Київ, 327 с.  
**Хотимченко С.А., Спиричев В.Б.** (2002) Микронутриенты — важнейший фактор сбалансированного питания. Гинекология, 3: 137–138.  
**Чуйко А.А., Погорельский В.К., Пентюк А.А. и др.** (2003) Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Наукова думка, Київ, 415 с.  
**Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.** (2011) Металлотионеины. Черноморье, Одесса, 428 с.

**Ahmadi S., Karimian S.M., Sotoudeh M. et al.** (2010) Pancreatic islet beta cell protective effect of oral vanadyl sulphate in streptozotocin-induced diabetic rats: an ultrastructure study. Pak. J. Biol. Sci., 23(13): 1135–1140.  
**Bhuiyan M.S., Shibuya M., Shioda N. et al.** (2007) Cytoprotective effect of bis(1-oxy-2-pyridine-thiolato) oxovanadium (IV) on myocardial ischemia/reperfusion injury elicits inhibition of Fas ligand and Bim expression and elevation of FLP expression. Eur. J. Pharmacol., 571(2–3): 180–188.  
**Bolkent S., Yanardag R., Tunali S.** (2005) Protective effect of vanadyl sulfate on the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes Res. Clin. Pract., 70(2): 103–109.  
**Bose S., Farah M.A., Jung H.C. et al.** (2007) Molecular mechanism of bis(maltolato) oxovanadium(IV)-induced insulin signaling in 3T3-L1 and IM9 cells: impact of dexamethasone. J. Mol. Endocrinol., 38(6): 627–649.  
**Capella M.A., Capella L.S., Valente R.C. et al.** (2007) Vanadate-induced cell death is dissociated from H2O2 generation. Cell Biol. Toxicol., 23(6): 413–420.  
**Chen X., Cui Z., Wei S. et al.** (2013) Chronic high glucose induced INS-1beta cell mitochondrial dysfunction: a comparative mitochondrial proteome with SILAC. Proteomics, 13(20): 3030–3309.  
**Cintas P.** (2004) The road to chemical names and eponyms: discovery, priority, and credit. Angew. Chem. Int. Ed., 43(44): 5888–5894.  
**Clark T.A., Deniset J.F., Heyliger C.E. et al.** (2014) Alternative therapies for diabetes and its cardiac complications: role of vanadium. Heart Fail Rev., 19(1): 123–132.  
**Clark T.A., Heyliger C.E., Kopilas M. et al.** (2012) A tea/vanadate decoction delivered orally over 14 months to diabetic rats induces long-term glycaemic stability without organ toxicity. Metabolism, 61(5): 742–753.  
**Dehghani G.A., Ahmadi S., Omrani G.R.** (1997) Effects of vanadyl sulphate on glucose homeostasis in severe diabetes induced by streptozotocin in rats. Indian J. Med. Res., 106: 481–485.  
**González-Villaiva A., Piñón-Zárte G., De la Peña Díaz A.** (2011) The effect of vanadium on platelet function. Environ Toxicol. Pharmacol., 32(3): 447–456.  
**Gruzewska K., Michno A., Pawelczyk T., Bielarczyk H.** (2014) Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. J. Physiol. Pharmacol., 65(5): 603–611.  
**Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I.** (2012) Biochemical and medical importance of vanadium compounds. Acta Biochim. Pol., 59(2): 195–200.  
**Kumar H., Mishra M., Bajpai S. et al.** (2013) Correlation of insulin resistance, beta cell function and insulin sensitivity with serum sFas and sFasL in newly diagnosed type 2 diabetes. Acta Diabetol., 50(4): 511–518.  
**Mohammadi M.T., Pirmoradi L., Mesbah F. et al.** (2014) Chronic high glucose induced INS-1beta cell mitochondrial dysfunction: a comparative. JOP. J. Pancreas, 15(6): 591–596.  
**Park S.J., Youn C.K., Hyun J.W. et al.** (2013) The anti-obesity effect of natural vanadium-containing Jeju ground water. Biol. Trace. Elem. Res., 151(2): 294–300.  
**Pirmoradi L., Mohammadi M.T., Safaei A. et al.** (2014) Does the relief of glucose toxicity act as a mediator in proliferative actions of vanadium on pancreatic islet beta cells in streptozotocin diabetic rats? Iran Biomed. J., 18(3): 173–180.  
**Srivastava A.K., Mehdi M.Z.** (2005) Insulinomimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. Diabet Med., 22(1): 2–13.  
**Thompson K.H., Orvig C.** (2006) Vanadium in diabetes: 100 years from Phase to Phase I. J. Inorg. Biochem., 100(12): 1925–1935.  
**Yeh G.Y., Eisenberg D.M., Kaptchuk T.J. et al.** (2003) Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. Diabetes Care., 26(4): 1277–1294.

## Ванадий: клинико-фармакологические и токсикологические свойства

И.С. Чекман, В.Г. Каплуненко,  
К.С. Гайдук

**Резюме.** Ванадий является микроэлементом, который человеческому организму нужен в очень малых количествах. И только когда наблюдается недостаточность этого элемента, мы можем судить о его значительной роли в организме. Сегодня ученые всего мира изучают инсулиноподобные свойства ванадия для использования его в качестве добавки при лечении инсулином (которое не всегда бывает эффективным и может вызвать резистентность организ-

ма). Конечно, открытым вопросом на сегодня является действие инсулина при долгосрочном использовании, а также токсичность и дозы при индивидуальных случаях.

**Ключевые слова:** ванадий, сахарный диабет, фармакологические и токсикологические свойства.

## Vanadium: clinic, pharmacological and toxicological properties

I.S. Chekman, V.G. Kaplunenko,  
K.S. Haiduk

**Summary.** Vanadium is microelement, which a human needs in very small amount to keep the organism healthy. Only when there is a lack

of this element, we can see its great role for the body. Today the scientists all over the world are investigating the insulin-like ability of vanadium and its properties as a supplement to insulin therapy (which sometimes is ineffective and may induce insulin resistance). Of course, the long-term effects for the body, toxicity and doses for individual cases still remain an opened question.

**Key words:** vanadium, diabetes mellitus, pharmacological and toxicological properties.

### Адреса для листування:

Чекман Іван Сергійович  
04050, Київ, вул. Герцена, 17-25, кв. 154  
E-mail: chekman\_ivan@yahoo.co.uk

Одержано 06.12.2015

## Реферативна інформація

### Психологические особенности пациента могут способствовать рецидиву воспалительных заболеваний кишечника

Депрессия и тревожность могут предшествовать развитию воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), а также приводить к рецидиву уже имеющихся патологий — к такому выводу пришли ученые Йоркского университета (University of York), Великобритания, опубликовавшие их онлайн в журнале «Clinical Gastroenterology and Hepatology». Это позволило им рекомендовать проводить скрининг ВЗК у пациентов, обращающихся за психологической/психиатрической помощью.

Об ассоциации между депрессией и ВЗК известно давно, однако результаты о влиянии указанных психологических состояний на активность воспалительных патологий отличались неоднозначностью и отсутствием достоверности в обосновании наличия причинно-следственных связей. В ходе данной работы ученые проанализировали выводы 12 исследований и отметили, что в 7 из них получены доказательства наличия положительной ассоциации между депрессией, тревожностью и ВЗК, а в оставшихся 5 — нет. Ученые предположили, что отличие в полученных результатах может быть обусловлено деталями дизайнов исследований, размерами выборки, длительностью наблюдений и методами оценки выраженности тревожности, депрессии и тяжести ВЗК.

Далее ученые провели проспективное исследование, используя данные когорты пациентов, у которых ВЗК диагностировано в период 2006–2015 гг., но не ранее чем за 4 мес до начала работы. Клинический осмотр с выяснением тяжести ВЗК им проводили ежегодно и перед регистрацией в исследовании, ориентируясь при этом на индекс активности болезни Крона (БК) и модифицированную клиническую шкалу тяжести патологии. Участники отвечали на вопросы анкеты, позволяющей оценить их уровень тревожности и депрессии. У 56% пациентов, включенных в исследование с 2007 г., была диагностирована БК, у остальных — неспецифический язвенный колит (НЯК) или колит неустановленной этиологии. Средний возраст участников — 40,5 года, 48,3% из них — мужчины, средняя продолжительность заболевания — 7,2 года. В начале работы депрессию отмечали у 20,2% пациентов, а повышенный уровень тревожности — у 37,5%. Распространенность депрессии была практически одинакова как у мужчин (200 (20,6%)), так и у женщин (205 (19,8%);  $p=0,635$ ), однако женщины (448 (43,2%)) чаще испытывали тревогу нежели мужчины (304 (31,3%);  $p<0,001$ ).

В начале работы ученые они не выявили значимых ассоциаций между депрессией, тревожностью и тяжестью ВЗК, определенных с помощью двух различных клинических шкал — индекса активности БК ( $p=0,221$  и  $p=0,266$  соответственно) и модифицированной клинической шкалы тяжести патологии ( $p=0,167$  и  $p=0,288$  соответственно). Однако в ходе исследования они установили, что

у участников с депрессией или повышенным уровнем тревожности рецидивы заболеваний кишечника развивались чаще, чем у пациентов без сопутствующих психологических особенностей. Причем пол участников не оказывал влияния на выявленную зависимость.

Проанализировав кривые Каплана — Мейера, построенные на основе полученных данных, ученые определили более устойчивую взаимосвязь между депрессией и риском клинического рецидива ВЗК (для всех ВЗК —  $p=0,000001$ , для БК —  $p=0,0007$ , для НЯК —  $p=0,005$ ), чем между теми же патологиями и повышенной тревожностью. Хотя ассоциацию между последним психологическим расстройством и вероятностью рецидива ВЗК также наблюдали и во всей выборке и среди пациентов с БК. Авторы работы предположили, что это может быть связано с тем, что апатия, характерная для депрессии, может приводить к длительному несоблюдению режима назначенного лечения, в то время как повышенная тревожность обычно возникает эпизодически и меньше влияет на поведение пациента. Исследователи отметили, что депрессия и тревожность связаны и с риском первой клинической манифестации ВЗК. Кроме того, депрессия повышала вероятность образования свищей, выбора хирургического метода лечения и использования стероидных препаратов у пациентов с БК. Изолированный повышенный уровень тревожности был ассоциирован с обострениями БК и НЯК, а также с применением стероидных препаратов при последней патологии.

Ученые отмечают некоторые ограничения исследования, включающие самооценку тревоги и депрессии, а также большой промежуток времени между контрольными осмотрами.

Комментируя данную работу, доктор Давид Дж. Грейси (David J. Gracie) из Лидского гастроэнтерологического института (Leeds Gastroenterology Institute) при Университетской больнице Св. Джеймса (St James's University Hospital), Великобритания, отметил, что в ходе предыдущих исследований ученые изучали данный вопрос только с помощью кросс-секционного дизайна, который не предоставлял возможности выяснения причины явления. Именно поэтому выводы, сделанные учеными, очень важны, они могут быть дополнительным доказательством наличия взаимосвязи между микробиомом кишечника и функционированием головного мозга. Д. Дж. Грейси поддержал рекомендацию коллег о необходимости проведения скрининга ВЗК среди пациентов с психологическими/психиатрическими расстройствами.

**Gracie D. J., Ford A. C.** (2016) Psychological co-morbidity and IBD activity: cause or effect? Clin. Gastroenterol. Hepatol., Feb. 9 [Epub ahead of print].

**Lewis R.** (2016) Depression and anxiety can shorten time to IBD flare. Medscape, Feb. 18 ([www.medscape.com/viewarticle/859104](http://www.medscape.com/viewarticle/859104)).

**Mikocka-Walus A., Pittet V., Rossel J.-B. et al.** (2016) Symptoms of depression and anxiety are independently associated with clinical recurrence of inflammatory bowel disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol., Jan. 25 [Epub ahead of print].

Юлия Котикович