

УДК 615.03

## Биохимический анализ крови недиабетических крыс при пероральной нагрузке препаратами ванадия

Еркудов В.О.<sup>1</sup>, Пуговкин А.П.<sup>1</sup>, Багрина Я.В.<sup>1</sup>, Сергеев И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Педиатрический медицинский университет), Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, дом 2

<sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034, набережная Макарова, дом 6

**Цель работы** состояла в изучении гипогликемических и токсических свойств препаратов, созданных на основе ванадилсульфата, метванадата натрия и комплекса ванадия с винной кислотой у недиабетических крыс. **Методы.** В течение 28 дней указанные препараты добавляли в питьевую воду крыс. После окончания опыта у крыс проводили анализ биохимических показателей крови. **Результаты.** Анализ результатов показал, что у животных, получавших метванадат натрия и ванадил сульфат, наблюдалось уменьшение содержания общего белка, мочевины, падение активности АЛТ и АСТ и небольшое снижение уровня альбумина. Указанные препараты уменьшали уровень глюкозы с 6,3 ммоль до 4,3 ммоль. Препарат, содержащий комплекс ванадия и винной кислоты, не влиял на указанные показатели. **Заключение.** Результаты работы свидетельствуют о возможности применения ванадия в фармакологии гипергликемического состояния и сахарного диабета.

**Ключевые слова:** крысы, ванадий, гипогликемия, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза.

**Для цитирования:** Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Багрина Я.В., Сергеев И.В. Биохимический анализ крови недиабетических крыс при пероральной нагрузке препаратами ванадия. Патогенез. 2017; 15(1): 48–53.

**Для корреспонденции:** Еркудов Валерий Олегович, канд. мед. наук кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ, e-mail: verkudov@gmail.com.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.11.2016

## Biochemical analysis of the blood in nondiabetic rats after per os treatment with vanadium-containing substances

Erkudov V.O.<sup>1</sup>, Pugovkin A.P.<sup>1</sup>, Bagrina Y.V.<sup>1</sup>, Sergeev I.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2, Russia

<sup>2</sup> Pavlov Insitut of Physiology of the Russian Academy of Science, 199034, Saint-Petersburg, Makarova nab, 6, Russia

The aim of the study was to reveal hypoglycemic and toxic effects of chronic peroral treatment of nondiabetic rats with compounds containing vanadilsulphate, or sodium metvanadate or vanadium tartrate. In the first and second groups the treatment was followed by hypoglycemia, total plasma protein, albumin and carbamide concentration together with decrease of alaninaminotransferase (ALT) aspartateaminotransferase (AST) activity. None of these effects were observed after treatment with vanadium tartrate. Possible mechanism of hypoglycemic action of vanadium-containing compounds and their pharmacological application in hyperglycemia treatment are discussed.

**Key words:** rat, vanadium, hypoglycemia, alaninaminotransferase, aspartateaminotransferase.

**For citation:** Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Bagrina Y.V., Sergeev I.V. Biochemical analysis of the blood in nondiabetic rats after per os treatment with vanadium-containing substances. Patogenez. 2017; 48–53 (In Russian).

**For correspondence:** Erkudov Valeriy O., candidate of medical sciences of the Department of Normal Physiology SPbSPU, St.-Petersburg, Russia, e-mail: verkudov@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 29.11.2016

### Введение

Уже более 20 лет известны инсулинмиметические свойства соединений ванадия [1, 2] и их способность стимулировать выделение инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [2, 3]. В опытах на животных с экспериментальным диабетом показано, что препараты, содержащие как органические, так и неорганические соединения этого металла, стимулируют поступление глюкозы в клетку,

глюконеогенез, гликолиз, активируют синтез гликогена, а также обладают антилипидемическими свойствами [2, 4]. Соединения ванадия давно входят в состав некоторых антидиабетических пищевых добавок [5]. В то же время остается неизвестным, можно ли путем введения препаратов ванадия воспроизвести гипогликемическую реакцию, аналогичную той, которая наблюдается у здоровых лиц (то есть, без диабета) при введении инсулина. С другой стороны, широкое применение токсичных соединений ванадия в промышленности и аналитической химии,

загрязненность ими окружающей среды в некоторых регионах [6–9], делает актуальным изучение изменений биохимического и клеточного состава крови под действием таких соединений. *Целью работы* являлся экспериментальный анализ способности препаратов ванадия регулировать содержание глюкозы в крови с целью выяснения механизмов влияния этих соединений на метаболизм глюкозы. Кроме того, был проведен мониторинг биохимического состава плазмы крови у животных с целью выявления последствий токсических влияний соединений ванадия на организм [6–8].

### Методы

Эксперименты проводились в соответствии с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными [10]. Методика перорального введения испытуемых препаратов и их дозировки соответствовали распространённым рекомендациям [11, 12]. Сорок крыс-самцов линии Вистар были разделены слепым случайным образом на четыре экспериментальные группы: одна группа — контроль, а остальные три получали препараты ванадия с питьевой водой, причем каждая крыса индивидуально. Первая группа «контроль» (11 крыс) в течение 28 дней не получала никаких препаратов ванадия. Второй группе ( $n = 10$ ) в питьевую воду в течение 28 дней добавляли «ванадий + винная кислота» (он же тартрат ванадия). Известно, что ванадий более интенсивно всасывается в кишечнике при введении в форме органических соединений [1]. Дозировка в этом случае составила ( $\mu$ ; 95%CI) 4,70 мг/кг (4,5–4,9 мг/кг), что суммарно за 28 дней составляло 131,5 мг/кг (114,1–148,9 мг/кг). Третьей группе крыс ( $n = 9$ ) в эти же сроки добавляли в воду «метванадат натрия»: суточная дозировка составляла ( $\mu$ ; 95%CI) 4,74 мг/кг (4,6–4,9 мг/кг); суммарно за 28 дней животные получали 132,7 мг/кг (119,0–146,5 мг/кг) [2, 4, 11]. Четвертая группа крыс ( $n = 10$ ) получала ванадил сульфата в дозировке ( $\mu$ ; 95%CI) 4,54 мг/кг (4,4–4,7 мг/кг), суммарно за 28 дней животные получили 127,1 мг/кг (120,8–133,3 мг/кг) [2, 4, 13]. Авторы выражают признательность сотрудникам кафедры неорганической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технический университет) А.В. Еремину и Е.М. Никандрову за предоставленные химические реактивы.

Дозировку ванадия рассчитывали следующим образом. Раствор, содержащий ванадий с заданной концентрацией 50 мкг/мл, заливали в стандартную поилку объемом 60 мл и взвешивали ее. Расход раствора ванадия фиксировали по ежедневному изменению массы поилки. Суточную дозировку ванадия рассчитывали по формуле (1).

$$\text{Сут. доза, } \frac{\text{мг}}{\text{кг}} = \frac{\text{Изменение массы поилки, г} \cdot 0,05 \text{ мг / мл}}{\text{Масса крысы, кг}} \quad (1)$$

В течение 28 дней опыта ежедневно проводили изменение массы тела животного (табл. 1). После окончания опыта, на 29-й день, животных наркотизировали уретаном (1 мг/г) и для проведения биохимических исследований производили забор венозной крови в количестве 5–6 мл путем венесекции яремной вены. Используя анализатор биохимический автоматический RX Imola, (Ran-

dox lab., Великобритания), после предварительного центрифугирования (1500 об./мин) в течение 10 мин с целью отделения плазмы, определяли содержание альбумина, общего белка, глюкозы, мочевины, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы.

На первом этапе статистической обработки полученные значения сравнивались с применением непараметрического U-критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. Статистически значимыми считали отличия при значении  $p < 0,05$ . Вычисления производились с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010 и программы статистической обработки данных Past version 2.17, Norway, Oslo, 2012 [14]. Данные представлены в виде: средние значения; 95% доверительный интервал ( $\mu$ ; 95%CI).

В тех случаях, когда анализируемые выборки имели статистически значимые отличия, для количественной оценки изменений биохимических показателей вычисляли разницу средних (размер эффекта),  $p$ -значения для разницы средних с применением  $t$ -критерия Стьюдента (статистически значимыми считали  $p < 0,05$ ) и стандартизированный размер эффекта по Коуэну [15] — формула (2).

$$d_c = \frac{SE}{S_{\text{pooled}}}, \quad (2)$$

где:

$d_c$  — стандартизированный размер эффекта по Коуэну;

SE — разница средних (размер эффекта);

$S_{\text{pooled}}$  — объединённое стандартное отклонение, вычисляемое по формуле (3).

$$S_{\text{pooled}} = \sqrt{S_1^2 + S_2^2}, \quad (3)$$

где:

$S_1$  — стандартное отклонение в контрольной выборке;

$S_2$  — стандартное отклонение в опытной выборке.

Интерпретацию значений стандартизованного эффекта по Коуэну осуществляли по методике, предложенной [15]: 0–0,2 — ничтожный эффект; 0,2–0,6 — малый эффект; 0,6–1,2 — умеренный эффект; 1,2–2,0 — высокий эффект; 2,0–4,0 — очень высокий эффект; 4 — исключительно высокий эффект.

Для подтверждения альтернативной гипотезы о неравенстве значений биохимических и гематологических показателей в контрольной и опытных группах вычисляли 95% доверительный интервал (95% CI) для разницы средних. Если вычисленный 95%CI не включал в себя значения «0», то оцениваемое этим интервалом неизвестное значение разности средних статистически значимо отличалось от «0» на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Это дает основания отклонить нулевую гипотезу о равенстве значений биохимических и гематологических показателей в контрольной и опытной группах и принять альтернативную об их неравенстве.

Для вычисления размера эффекта и стандартизованного эффекта по Коуэну использовали приложение для Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010 Exploratory Software for Confidence Intervals (ESCI-JSMS), Melbourne, Australia, 2001. Данные представлены в виде: средние значения; 95% доверительный интервал ( $\mu$ ; 95%CI).

## Результаты

Анализ прибавок массы тела у экспериментальных животных с 1 по 28 день опыта выявил статистически значимо большую прибавку веса с умеренным размером данного эффекта у крыс, получавших метванадат натрия и ванадил сульфат по сравнению с крысами в контрольной группе (табл. 1). А именно, несмотря на исходно меньшую массу крыс в этих группах, их масса достигла контрольного уровня. При этом не наблюдалось статистически значимых отличий прибавок веса тела у животных, получавших комплекс ванадия с винной кислотой, по сравнению с контролем (табл. 1).

Сравнение биохимических показателей у животных, получавших комплекс ванадия с винной кислотой с показателями у животных из контрольной группы не выявило статистически значимых изменений количества альбумина, общего белка, глюкозы, мочевины, активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (табл. 2).

У крыс, получавших метванадат натрия и ванадил сульфат, обнаружены существенные изменения по сравнению с контрольной группой (табл. 2, 3): значительное уменьшение содержания общего белка с очень высоким размером эффекта в обеих группах; уменьшение активности АЛТ с умеренным размером эффекта в группе «ванадил сульфат»; уменьшение активности

АСТ с высоким и умеренным размером эффекта соответственно; а также падение уровня мочевины с высоким размером эффекта в обеих группах. Наблюдалось также существенное уменьшение содержания глюкозы с высоким размером эффекта в обеих группах. Следует отметить, что содержание альбумина уменьшалось незначительно, хотя и достоверно, а изменения уровня щелочной фосфатазы были недостоверными. Рассчитанные 95% CI для разностей средних значений содержания альбумина, общего белка, активности АЛТ (только в группе «ванадил сульфат»), активности АСТ, содержания мочевины и глюкозы у животных в контрольной группе и крыс, получавших метванадат натрия и ванадил сульфат не включали в себя значения «0», следовательно оцениваемое этим интервалом неизвестное значение разности средних статистически значимо отличалось от «0» на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Соответственно, мы имеем право отклонить нулевую гипотезу о том, что значения биохимических показателей в контрольной и опытных группах равны и принять альтернативную о их неравенстве (табл. 3). Статистически значимых отличий активности щелочной фосфатазы в обеих группах и АЛТ в группе «метванадат натрия» по сравнению с контрольной группой не обнаружено (табл. 2).

Таблица 1

Влияние препаратов, содержащих ванадий, на массу животных на 29-й день опыта

Группа	Масса	
	Исходная масса тела (г)	Масса тела на 29 день опыта (г)
"Контроль"	212,7 (204,7–208,7)	265,9 (253,5–278,3)
"Ванадий + винная кислота"	214,0 (203,8–224,2)	281,50 (266,51–296,5)
"Метванадат натрия"	177,8 (171,4–184,2)	262,8 (241,0–284,5)
"Ванадил сульфат"	184,0 (178,0–190,0)	263,5 (243,8–283,2)

Примечание. Здесь и далее: цифры в верхнем ряду – средние значения, а в скобках – разброс значений

Таблица 2

Влияние препаратов, содержащих ванадий, на биохимические показатели крови

Показатель	Группа			
	"Контроль"	"Ванадий + винная кислота"	"Метванадат натрия"	"Ванадил сульфат"
Альбумин, г/л	34,2 (32,8–35,6)	34,0 (31,1–37,0) н.д.	30,3 (28,2–32,3) $p = 0,002$	31,1 (29,5–32,7) $p = 0,03$
Общий белок, г/л	80,2 (76,8–83,5)	81,4 (75,4–87,4) н.д.	65,8 (62,9–68,6) $p = 4,11 \times 10^{-5}$	62,8 (57,8–67,9) $p = 0,001$
АЛТ, МЕ/л	173,0 (131,4–214,6)	183,8 (138,4–229,2) н.д.	156,2 (68,5–243,9) $p = 0,09$	119,70 (97,9–147,5) $p = 0,03$
АСТ, МЕ/л	414,4 (330,7–498,2)	430,30 (292,6–568,0) н.д.	255,6 (182,7–328,3) $p = 0,002$	269,20 (168,9–369,5) $p = 0,013$
Мочевина, ммоль/л	9,1 (8,1–10,1)	9,50 (8,5–10,5) н.д.	7,2 (6,5–8,0) $p = 0,001$	6,5 (5,9–7,2) $p = 0,003$
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (3,2–9,3)	6,9 (3,8–9,9) н.д.	4,3 (2,6–5,9) $p = 0,01$	4,0 (2,0–6,1) $p = 0,018$
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	250,1 (169,9–33,0)	278,7 (218,9–338,4) н.д.	259,2 (187,4–331,0) н.д.	307,3 (204,4–41,2) н.д.

## Обсуждение результатов

Результаты данной работы и анализ литературы [2, 4, 6–9, 11, 12] позволяют сформулировать ряд дискуссионных вопросов применения соединений ванадия в качестве лекарственных средств и компонентов пищевых добавок. Прежде всего, это относится к вопросу о том, является ли гипогликемическое действие ванадия следствием его способности воспроизводить свойства инсулина [1, 2] или стимулировать его выделение  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [2, 3]. Ранее сообщалось, что препарат на основе комплекса ванадия и винной кислоты, в отличие от ванадилсульфата и метванадата натрия, обладает гипогликемическим действием только в условиях моделирования сахарного диабета [1]. Как показано в данной работе, данный препарат не уменьшает концентрацию глюкозы в крови у недиабетических крыс. Полученные результаты, возможно, отражают конкурентные взаимоотношения инсулина и тартрата ванадия при поступлении последнего в организм.

Гипогликемический эффект, который наблюдался в опытах после перорального введения ванадилсульфата и метванадата натрия сопровождался значительным уменьшением концентрации белков плазмы крови и мочевины, а также угнетением активности плазменных ферментов. Эти результаты могут быть расценены как отражение суммарного токсического эффекта препаратов ванадия, способствующих ингибированию ферментов, участвующих в метаболизме не только белков, но и углеводов. Влияние соединений ванадия на синтез белков в печени были известны ранее [4, 6, 8]. Показано, что ванадий связывается с функциональными группами белков, ингибируя активность ферментов путем изменения конфигурации их активного центра и нарушает их внутриклеточный транспорт [2]. Таким образом, не исключено, что уменьшение

концентрации глюкозы в плазме крови как у недиабетических крыс, так и в условиях моделирования сахарного диабета после нагрузки препаратами ванадия, является следствием повреждения ферментных систем, участвующих в ее метаболизме. Подобный эффект может быть причиной крайне негативного воздействия препаратов ванадия на организм больного с диабетом, учитывая, что функция печени у таких пациентов всегда изменена [16].

Разработка, апробация и применение способов коррекции гипергликемии требует разработки четких фармакологических критериев их применения. В литературе нет однозначного представления о дозировке, продолжительности курса терапии, путях введения, а также предпочтительной химической природе действующего вещества препаратов на основе соединения ванадия [2, 4, 11–13, 17]. Наиболее эффективной при пероральном введении признана дозировка 50 мкг/мл в течение 28 дней [11, 12]. В то же время имеются данные о гипогликемическом эффекте препаратов ванадия при назначении более низких доз в течение более продолжительного курса терапии [4]. В настоящее время полностью не решен вопрос об эффективном пути введения препаратов на основе органических и неорганических соединений ванадия и о различиях в гипогликемической активности данных веществ [2, 4]. Неорганические соединения ванадия имеют низкую биологическую доступность и высокую токсичность [18]. Возрастание гипогликемической эффективности этих препаратов возможно при выборе интраперитонеального либо внутривенного пути введения [17], но в этом случае закономерно ожидать значительных повреждающих влияний этих препаратов на организм. У органических соединений ванадия биодоступность в 2–3 раза выше [19] и, согласно данным литературы, они не имеют выраженных токсических свойств [2, 19].

Таблица 3

Отличие от контроля средних значений биохимических показателей крови в группах «метванадат натрия» и «ванадил сульфат»

Показатель	Группы крыс		
	Контроль	«Метванадат натрия»	«Ванадил сульфат»
Альбумин, г/л	34,2 (32,8–35,6)	3,9 (1,7–6,2) $p = 0,002$ $d_c = 1,72$	2,50 (0,2–4,8) $p = 0,003$ $d_c = 1,03$
Общий белок, г/л	80,2 (76,8–83,5)	14,4 (10,3–118,5) $p = 1,2 \times 10^{-6}$ $d_c = 3,53$	15,7 (9,4–22,1) $p = 6,2 \times 10^{-5}$ $d_c = 2,32$
АЛТ, МЕ/л	173,0 (131,4–214,6)	–	46,8 (2,0–91,5) $p = 0,041$ $d_c = 0,98$
АСТ, МЕ/л	414,4 (330,7–498,2)	158,9 (56,8–260,9) $p = 0,004$ $d_c = 1,55$	131,0 (11,7–250,3) $p = 0,033$ $d_c = 1,03$
Мочевина, ммоль/л	9,1 (8,1–10,1)	1,9 (0,7–3,0) $p = 0,002$ $d_c = 1,66$	2,3 (1,0–3,5) $p = 0,001$ $d_c = 1,65$
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (3,2–9,3)	3,4 (0,2–6,7) $p = 0,04$ $d_c = 1,17$	3,7 (0,5–6,90) $p = 0,024$ $d_c = 1,21$

Примечание. ( $d_c$ ) – стандартизированные размеры эффекта по Коуэну влияния препаратов с ванадием на показатели крови.

Полученные результаты целесообразно принимать во внимание при разработке, внедрении, клиническом и доклиническом испытании гипогликемических препаратов на основе соединений металлов, и прежде всего, различных органических препаратов ванадия. При этом необходимо проводить мониторинг биохимических и клинических показателей крови, а также функции печени, почек с одновременным изучением морфологических изменений в этих органах и тканях.

### Список литературы

1. Sakurai H., Kojima Y., Yoshikawa Y., Kawabe K., Yasui H. Antidiabetic vanadium(IV) and zinc(II) complexes. *Coordination Chem. Rev.* 2002; 226(1-2): 187-98.
2. Федорова Е.В., Буракина А.В., Воробьева Н.М., Баранова Н.И. Ванадийсодержащие соединения: химия, синтез, инсулиномиметические свойства. *Биомедицинская химия.* 2014; 60(4): 416-29.
3. Brichard S.M., Ongemba L.N., Girard J., Henquin J.C. Tissue-specific correction of lipogenic enzyme gene expression in diabetic rats given vanadate. *Diabetologia.* 1994; 37(11): 1065-72.
4. Тарантин А.В., Землянова М.А. Эссенциальная роль и токсические эффекты ванадия. *Экология человека.* 2015; 12: 59-64.
5. Беляева Н.Ф., Городецкий В.К., Точилкин А.И., Голубев М.А., Семенова Н.В., Ковельман И.Р. Ванадийсодержащие соединения — новый класс терапевтических средств для лечения сахарного диабета. *Вопросы медицинской химии.* 2000; 46(4): 344-60.
6. Землянова М.А., Тарантин А.В. Нарушения белкового профиля человека в условиях воздействия тяжелых металлов. *Экология человека.* 2012; 7: 7-14.
7. Балабекова М.К., Тухватшин Р.Р. Влияние соединений ванадия и хрома на иммунологические показатели экспериментальных крыс. *Вестник кыргызско-российского славянского университета.* 2014; 14(10): 84-6.
8. Минигалиева И.А., Дегтярева Т.Д., Кашельсон Б.А., Привалова Л.И., Береснева О.Ю., Слышкина Т.В. и др. Экспериментальное испытание эффективности биопрофилактического комплекса, тормозящего развитие вредных эффектов комбинации токсичных металлов и бензо(а)пирена. *Уральский медицинский журнал.* 2007; 11: 25-9.
9. Бармин Ю.Я., Чеботарькова С.А. Факторы риска влияющие на здоровье детского населения, проживающего в крупном промышленном центре. *Уральский медицинский журнал.* 2010; 2: 25-7.
10. 2000 Report of the AVMA Panel on Euthanasia. *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 218(5): 669-96.
11. Domingo J.L., Gomez M., Llobet J.M., Corbella J., Keen C.L. Oral vanadium administration to streptozotocin-diabetic rats has marked negative side-effects which are independent of the form of vanadium used. *Toxicology.* 1991; 66(3): 279-87.
12. Xie M., Chen D., Zhang F., Willsky G.R., Crans D.C., Ding W. Effects of vanadium (III, IV, V) — chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *J Inorg Biochem.* 2014; 136: 47-56.
13. Boden G., Chen X., Ruiz J., van Rossum G.D., Turco S. Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1996; 45(9): 1130-5.
14. Hammer, O., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica.* 2001; 4(1): 9. Available at: [http://palaeo-electronica.org/2001\\_1/past/issue1\\_01.htm](http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm)
15. Hopkins W.G. Estimating Sample Size for Magnitude-Based Inferences. *Sportscience.* 2006; 10: 63-70. Available at: [sports-ci.org/2006/wghss.htm](http://sports-ci.org/2006/wghss.htm).
16. Косова А.Н., Кравцова А.А., Тыртова Л.В. Оценка роста, уровня ИФР-1 и функции печени у детей с сахарным диабетом типа 1. *Педиатр.* 2012; 3(2): 26-30.
17. Nakai M., Watanabe H., Fujiwara C., Kakegawa H., Satoh T., Takada J., et al. Mechanism on insulin-like action of vanadyl sulfate: studies on interaction between rat adipocytes and vanadium compounds. *Biol Pharm Bull.* 1995; 18(5): 719-25.

18. Thompson K., Orvig K. Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2000; 2000: 2885-92.

19. Reul B.A., Amin S.S., Buchet J.P., Ongemba L.N., Crans D.C., Brichard S.M. Effects of vanadium complexes with organic ligands on glucose metabolism: a comparison study in diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 1999; 126(2): 467-77.

### References

1. Sakurai H., Kojima Y., Yoshikawa Y., Kawabe K., Yasui H. Antidiabetic vanadium(IV) and zinc(II) complexes. *Coordination Chem. Rev.* 2002; 226(1-2): 187-198.
2. Fedorova E.V., Buryakina A.V., Vorobieva N.M., Baranova N.I. The vanadium compounds: chemistry, synthesis, insulinomimetic properties. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2014; 60(4): 416-29 (in Russian).
3. Brichard S.M., Ongemba L.N., Girard J., Henquin J.C. Tissue-specific correction of lipogenic enzyme gene expression in diabetic rats given vanadate. *Diabetologia.* 1994; 37(11): 1065-72.
4. Tarantin A.V., Zemlyanova M.A. Vanadium essential role and toxic effects. *Jekologija cheloveka.* 2015; 12: 59-64 (in Russian).
5. Belayeva N.F., Gorodetskii V.K., Tochilkin A.I., Golubev M.A., Semenova N.V., Kovelman I.R. Vanadium compounds as a new class of therapeutical agents for treatment of diabetes mellitus. *Voprosy medicinskoj himii.* 2000; 46(4): 344-60 (in Russian).
6. Zemlyanova M.A., Tarantin A.V. Violations of human protein profile in heavy metals exposure. *Jekologija cheloveka.* 2012; 7: 7-14 (in Russian).
7. Balabekova M.K., Tuhvatshin R.R. Influence of vanadium and chromium compounds on immunological parameters of experimental rats. *Vestnik kyrgyzsko-rossijskogo slavjanskogo universiteta.* 2014; 14(10): 84-6 (in Russian).
8. Minigaliyeva I.A., Degtyareva T.D., Kacnel'son B.A., Privalova L.I., Beresneva O.Ju., Slyshkina T.V., et al. An experimental test of the efficacy of a bioprophylactic complex that inhibits the development of harmful effects of a combination of toxic metals and benzo (a) pyrene. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2007; 11: 25-9.
9. Barmin Ju.Ja., Chebotar'kova S.A. Risk factors affecting health of children residing in a big industrial center. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2010; 2: 25-7.
10. 2000 Report of the AVMA Panel on Euthanasia. *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 218(5): 669-96.
11. Domingo J.L., Gomez M., Llobet J.M., Corbella J., Keen C.L. Oral vanadium administration to streptozotocin-diabetic rats has marked negative side-effects which are independent of the form of vanadium used. *Toxicology.* 1991; 66(3): 279-87.
12. Xie M., Chen D., Zhang F., Willsky G.R., Crans D.C., Ding W. Effects of vanadium (III, IV, V) — chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *J Inorg Biochem.* 2014; 136: 47-56.
13. Boden G., Chen X., Ruiz J., van Rossum G.D., Turco S. Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1996; 45(9): 1130-5.
14. Hammer, O., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica.* 2001; 4(1): 9. Available at: [http://palaeo-electronica.org/2001\\_1/past/issue1\\_01.htm](http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm)
15. Hopkins W.G. Estimating Sample Size for Magnitude-Based Inferences. *Sportscience.* 2006; 10: 63-70. Available at: [sports-ci.org/2006/wghss.htm](http://sports-ci.org/2006/wghss.htm).
16. Kosova A.N., Kravtsova A.A., Tyrtova L.V. Growth, IFR-1 level and liver function assessment in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr.* 2012; 3(2): C. 26-30.
17. Nakai M., Watanabe H., Fujiwara C., Kakegawa H., Satoh T., Takada J., et al. Mechanism on insulin-like action of vanadyl sulfate: studies on interaction between rat adipocytes and vanadium compounds. *Biol Pharm Bull.* 1995; 18(5): 719-25.
18. Thompson K., Orvig K. Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2000; 2000: 2885-92.
19. Reul B.A., Amin S.S., Buchet J.P., Ongemba L.N., Crans D.C., Brichard S.M. Effects of vanadium complexes with organic ligands on glucose metabolism: a comparison study in diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 1999; 126(2): 467-77.

---

**Сведения об авторах**

*Еркудов Валерий Олегович (Erkudov V.O.), канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры нормальной физиологии, Педиатрический медицинский университет Минздрава России, e-mail: verkudov@gmail.com*

*Пуговкин Андрей Петрович (Pugovkin A.P.) — доктор биол. наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Педиатрический медицинский университет Минздрава России*

*Багина Яна Викторовна (Bagina Ja.V.) — студентка третьего курса, Педиатрический медицинский университет Минздрава России*

*Сергеев Иван Васильевич (Sergeev I.V.) — науч. сотр. лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И.П. Павлова РАН*