

EDN: <https://elibrary.ru/xlywvt>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-3-195-201>

УДК 615.916

© Коллектив авторов, 2025

Унесихина М.С.¹, Чемезов А.И.¹, Сутункова М.П.^{1,2}, Минигалиева И.А.¹**Метаболомные изменения в крови крыс, вызванные острым отравлением метаванадатом натрия**¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, Екатеринбург, 620014;²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028

Широкое распространение ванадия и его соединений в разных областях промышленности вызывает увеличение его выбросов в окружающую среду. Наиболее подверженными его влиянию оказываются рабочие металлургических предприятий и жители близлежащих территорий. Несмотря на известные его терапевтические эффекты, сообщения о негативных его проявлениях требуют более детального изучения токсикодинамических свойств ванадия. При этом изменения метаболизма крови, вызванные поступлением ванадия, ранее в литературе не описывались. Результаты данного исследования послужат отправной точкой в создании диагностического метода выявления нарушений, вызванных воздействием соединений ванадия.

Цель исследования — выявление метаболических изменений крови крыс в остром токсикологическом эксперименте с однократным интраперитонеальным введением метаванадата натрия.

Исследование проведено на 22 самцах крыс породы Wistar, разделённых на три группы: крысы, которым вводили раствор NaVO_3 в концентрации 11,61 мг/кг ($n=8$); крысы, которым вводили раствор NaVO_3 в концентрации 18,40 мг/кг ($n=8$); контрольная группа ($n=6$). Полуколичественный метаболический анализ крови проводился с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии.

Метаболическое исследование крови показало влияние ванадия на обмен липидов, среди которых в группах с воздействием NaVO_3 было обнаружено снижение уровня для 3 глицерофосфолипидов, 1 ацилкарнитина с короткой цепью, 1 сфинголипида, 1 глицеролипида и повышение содержания 2 ацилкарнитиннов с длинной цепью, тогда как среди тетрапиролов было обнаружено увеличение содержания билирубина.

Результаты метаболического исследования крови крыс после однократного воздействия пентавалентного ванадия в виде раствора NaVO_3 в концентрациях 11,61 и 18,40 мг/кг указывают на наличие изменений в организме животных, связанных с обменом липидов и тетрапиролов. Исходя из них, при действии ванадия имеют место гепатотоксичность: активация процессов липолиза и нарушение энергетического обмена за счёт изменений в процессе β -окисления.

Ограничения исследования. Уровень содержания метаболитов в крови животных был определён полуколичественно. **Этика.** Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора (Протокол № 1/2 от 09.06.2022).

Ключевые слова: метаванадат натрия; метаболиты; токсичность ванадия

Для цитирования: Унесихина М.С., Чемезов А.И., Сутункова М.П., Минигалиева И.А. Метаболомные изменения в крови крыс, вызванные острым отравлением метаванадатом натрия. *Мед. труда и пром. экол.* 2025; 65(3): 195–201. <https://elibrary.ru/xlywvt> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-3-195-201>

Для корреспонденции: Унесихина Мария Сергеевна, e-mail: unesihinams@ymrc.ru

Участие авторов:

Унесихина М.С. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Чемезов А.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Дата поступления: 23.01.2025 / Дата принятия к печати: 26.02.2025 / Дата публикации: 07.04.2025

Maria S. Unesikhina¹, Aleksei I. Chemezov¹, Marina P. Sutunkova^{1,2}, Ilzira A. Minigalieva¹

Metabolomic changes in rat blood caused by acute poisoning with sodium metavanadate

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30, Popova St, Yekaterinburg, 620014;

²Ural State Medical University, 3, Repina St, Yekaterinburg, 620028

The widespread use of vanadium and its compounds in various fields of industry causes an increase in its emissions into the environment. Workers of metallurgical enterprises and residents of nearby territories are the most susceptible to its influence. Despite its known therapeutic effects, reports of its negative effects require a more detailed study of the toxicodynamic properties of vanadium. At the same time, changes in the blood metabolome caused by the intake of vanadium have not previously been described in the literature. The results of this study will serve as a starting point in the creation of a diagnostic method for detecting disorders caused by exposure to vanadium compounds.

The study aims to identify metabolic changes in rat blood in an acute toxicological experiment with a single intraperitoneal administration of sodium metavanadate.

The scientists conducted a study on 22 male Wistar rats divided into three groups: rats injected with NaVO_3 solution at a concentration of 11.61 mg/kg ($n=8$); rats injected with NaVO_3 solution at a concentration of 18.40 mg/kg ($n=8$); control group ($n=6$). A semi-quantitative metabolomic blood test was performed using liquid chromatography mass spectrometry.

A metabolomic blood test showed the effect of vanadium on lipid metabolism, among which in the groups exposed to NaVO_3 , the authors found a decrease in the level of 3 glycerophospholipids, 1 short-chain acylcarnitine, 1 sphingolipid, 1 glycerolipid and an increase in the content of 2 long-chain acylcarnitines, while among tetrapyrroles they found an increase in bilirubin.

The results of a metabolic study of rat blood after a single exposure to pentavalent vanadium in the form of a NaVO_3 solution at concentrations of 11.61 and 18.40 mg/kg indicate the presence of changes in the animal body associated with the metabolism of lipids and tetrapyrroles. Based on them, under the action of vanadium, hepatotoxicity occurs: activation of lipolysis processes and disruption of energy metabolism due to changes in the process of β -oxidation.

Limitations. The level of metabolites in the blood of animals was determined semi-quantitatively.

Ethics. The study was approved at a meeting of the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical and Scientific Center for the Prevention and Health Protection of Industrial Workers of Rospotrebnadzor (Protocol No. 1/2 dated 06/09/2022).

Keywords: *sodium metavanadate; metabolites; vanadium toxicity*

For citation: Unesikhina M.S., Chemezov A.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A. Metabolomic changes in rat blood caused by acute poisoning with sodium metavanadate. *Med. truda i prom. ekol.* 2025; 65(3): 195–201. <https://elibrary.ru/xlywvt> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-3-195-201> (in Russian)

For correspondence: Maria S. Unesikhina, e-mail: unesihinams@ymrc.ru

Contributions:

Unesikhina M.S. — data collection and processing, text writing, editing;

Chemezov A.I. — research concept and design, data collection and processing, text writing, editing;

Sutunkova M.P. — research concept and design, editing;

Minigalieva I.A. — concept and design of research, editing.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Received: 23.01.2025 / Accepted: 26.02.2025 / Published: 07.04.2025

Ванадий относится к рассеянным элементам, и в свободном виде в природе не встречается. Основными источниками его добычи являются железные руды [1]. Из-за способности ванадия значительно повышать прочность стали, он широко используется в металлургической промышленности. Помимо этого, данный элемент нашёл применение в химической и авиакосмической промышленности, энергетике и медицине [2]. Соединения ванадия обладают широким спектром активности — ранее сообщалось об их противовирусной, антибактериальной, антипаразитарной, противогрибковой, противораковой, противодиабетической, антихолестеринемической, кардио- и нейропротекторной активности, а также о применении в имплантологии [3–5].

Широкое использование ванадия приводит к увеличению его содержания в окружающей среде, в результате чего соединения данного металла накапливаются в почве, воздухе и воде. С точки зрения влияния на человека, наиболее уязвимым слоем населения являются работники промышленных предприятий, которые находятся в непосредственном профессиональном контакте с активными ванадийсодержащими соединениями.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в условиях окружающей среды и в составе рудного материала ванадий присутствует в степенях окисления +3, +4 и +5 [6]. Последние представляют собой наиболее токсичную форму, однако также сообщалось о негативных эффектах воздействия веществ, в которых данный элемент находится в других степенях окисления. Среди обусловленных патологий имеют место диспепсическое расстройство, повреждение лёгких, гепато-, нефро-, нейро- кардио-, гемо- и генотоксичность [3, 7].

При широком распространении областей применения ванадия и известных его терапевтических эффектах, сообщения о негативных его проявлениях требуют более детального изучения токсикодинамических свойств ванадия и ответных реакций организма на его влияние. Изменения метаболизма крови, вызванные поступлением низких доз вещества, ранее в литературе не описывались, тогда как перестройка обмена веществ, отражающаяся на метаболических путях, способна на уровне метаболитов

описать патофизиологию его гепатотоксичности, способности инактивировать ферменты, активировать апоптоза и вызывать окислительный стресс.

Цель исследования — изучение изменений метаболизма крови животных после однократного введения ванадия в виде метаванадата ванадия (NaVO_3) для выявления потенциальных молекулярных биомаркеров эффекта.

Эксперимент на животных. Исследование было проведено в рамках эксперимента по установлению LD_{50} NaVO_3 , дозы подбирались согласно литературным источникам [8]. Сообщалось о LD_{50} NaVO_3 для крыс, где для перорального и внутривенного поступления они составляли 98,0 мг/кг и 18,4 мг/кг, соответственно [9]. Исследование проведено на 22 аутобредных крысах-самцах породы Wistar в возрасте более 3 месяцев и массой тела 200 ± 20 г, которые были случайным образом разделены на 3 группы: 2 экспериментальные группы по 8 животных и контрольная группа из 6 животных. Основными путями поступления ванадия в организм считаются желудочно-кишечный и респираторный тракт, однако было показано на крысах, что при пероральном поступлении метаванадата натрия биодоступность составляет лишь 15,7%, поэтому был выбран внутрибрюшинный путь, он является частой практикой в экспериментах для оценки эффектов воздействия и позволяет контролировать точность поступающей дозы в организм животных [10]. Животным из экспериментальных групп однократно внутрибрюшинно вводили раствор NaVO_3 в Трис- HCl - NaCl с pH 7,4 в буферном растворе на деионизированной воде в дозировке 11,61 мг/кг (V11) и 18,40 мг/кг (V18). Контрольной группе вводился буферный раствор. По прошествии 14 дней с момента введения не погибло ни одно животное, по окончании экспериментального периода проводили полную декапитацию животных с забором крови. Содержание и использование лабораторных животных соответствовало правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям и национальным законам.

Метаболическое исследование. Пробоподготовку проводили путём добавления к 500 мкл цельной крови крыс 1500 мкл ледяного ацетонитрила на ледяной бане с последующим центрифугированием 15 минут при $+4^\circ\text{C}$ со

скоростью 14 000 об/мин, после чего 50 мкл супернатанта отбирали для анализа. Параллельно проводили концентрирование проб с использованием 200 мкл супернатанта, которые упаривали при комнатной температуре в течение 3 часов в вакуумном концентраторе и перерастворяли в 50 мкл смеси метанол/вода (1:1), либо в 50 мкл ацетонитрила при перемешивании и воздействии ультразвука, далее пробы центрифугировались 15 минут при скорости 14000 об/мин при 4°C, полученный супернатант отбирали для последующего анализа.

Для хроматомасс-спектрометрического анализа использовали жидкостный хроматограф (УВЭЖХ) Agilent 1290 Infinity II с колонкой InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 2,1x100 мм с зернением 1,9 мкм и скоростью потока 0,5 мл/мин. при температуре колонки 35°C. Элюирование проводили в градиентном режиме с использованием подвижных фаз: А — вода с 0,1% муравьиной кислотой; Б — ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой. Программа градиента: 0–5 мин. — 5% (Б), 5–15 мин. — от 5 до 100% (Б), 15–20 мин. — 100% (Б), 20–21 мин. — от 100 до 5% (Б), 21–27 мин. — 5% (Б). Объем пробы — 5 мкл.

Масс-спектрометрическое детектирование осуществлялось детектором Agilent 6545XT AdvanceBio Q-TOF в положительном режиме ионизации электрораспылением. Диапазон сканирования составлял 50–1700 m/z с частотой съёмки 1 спектр в секунду. Данные собира-

ли с помощью программного обеспечения (ПО) Agilent MassHunter Data Acquisition. С целью аннотации соединений проводили МС/МС эксперимент для получения фрагментных спектров с энергией столкновения 0, 10 и 20 V. Полученные данные обрабатывались в ПО Agilent MassHunter Workflow и Agilent MassHunter Navigator.

Аннотацию метаболитов проводили по моноизотопной массе ($m/z < 10$), интенсивности изотопных пиков и библиотекам спектров фрагментации Human Metabolome Database [11] и LIPID MAPS [12] в ручном режиме.

Статистическая обработка. Для статистической обработки хроматомасс-спектрометрических данных использовали метод дисперсионного анализа ANOVA в ПО Mass Profiler Professional. Значимыми принимали изменения с $p < 0,05$ и кратностью изменения сигнала $FC > 1,5$. Для межгруппового сравнения показателей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$ в ПО IBM SPSS Statistics 23.

По результатам метаболомного исследования крови животных было обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение уровня сигнала для 9 соединений в сравнении с контрольной группой. В *таблице* представлены p -значения и кратности изменения сигналов веществ для группы V18 в сравнении с контрольной группой. В целом, для двух опытных групп наблюдалась односторонняя тенденция к изменению содержания веществ,

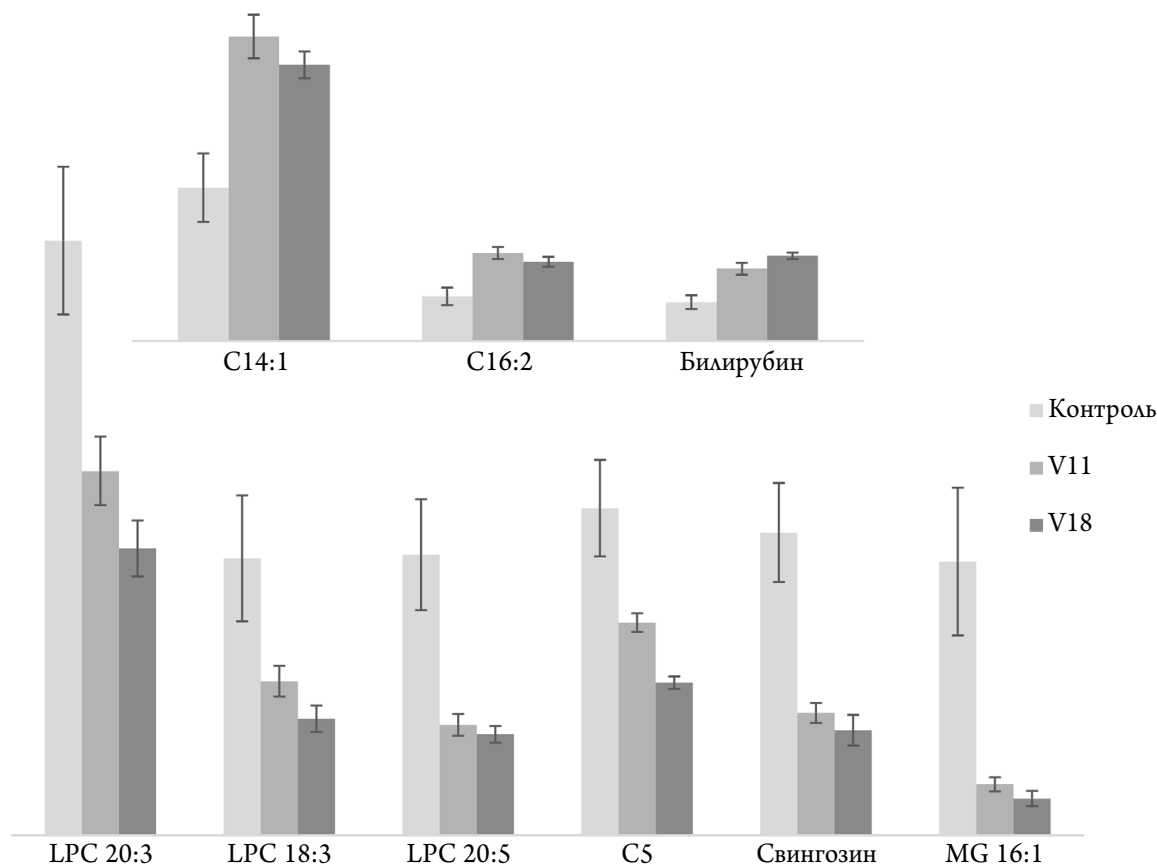


Рис. 1. Приборные сигналы для метаболитов, имеющих значимость $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни в изменении уровня сигнала между контрольной группой и экспериментальными группами (для метаболита C5 отсутствует значимость между группами контроля и V11) после однократного внутривнутрибрюшинного введения NaVO_3

Fig. 1. Instrument signals for metabolites with a significance of $p < 0,05$ according to the Mann-Whitney criterion in changing the signal level between the control group and experimental groups (for the C5 metabolite, there is no significance between the control and V11) after a single intraperitoneal administration of NaVO_3

Метаболиты, изменившие своё содержание в крови в ответ на внутрибрюшинное введение раствора NaVO₃ в сравнении контроль — V18**The metabolites, which blood levels changed following intraperitoneal exposure to NaVO₃ in the V18 vs the control group**

Название	m/z	RT, мин.	Тип аддукт	Фрагменты	FC	p
Лизофосфатидилхолин (LPC 18:3)	518,3252	11,99	[M+H] ⁺	500,3142; 184,0730; 104,1070	0,42	0,001
Лизофосфатидилхолин (LPC 20:3)	546,3565	12,87	[M+H] ⁺	528,3464; 184,0735; 104,1069	0,48	0,003
Лизофосфатидилхолин (LPC 20:5)	542,3275	12,07	[M+H] ⁺	524,3159; 184,0729; 104,1067	0,36	0,005
Билирубин	585,2733	16,34	[M+H] ⁺	299,1392; 271,1446	2,19	0,001
Изовалерил-/2-метилбутирилкарнитин (C5)	246,1700	3,93	[M+H] ⁺	187,0957; 85,0282; 60,0809	0,47	0,001
Тетрадецеаноилкарнитин (C14:1)	370,2957	12,73	[M+H] ⁺	311,2236; 85,0284; 60,0807	1,80	0,02
Гексадекадиеноилкарнитин (C16:2)	396,3113	13,07	[M+H] ⁺	337,2359; 85,0287; 60,0801	1,78	0,013
Сфингозин	300,2902	13,2	[M+H] ⁺	282,2794; 264,2672; 252,2698	0,35	0,001
Моноацилглицерид (MG 16:1)	329,2691	16,17	[M+H] ⁺	311,2582; 255,2309; 237,2212	0,23	0,011

Примечания: m/z — отношение массы к заряду молекулы; RT (retention time) — время удерживания молекулы на колонке; FC (fold change) — кратность изменения сигнала метаболита относительно контрольной группы; p-значение рассчитано с помощью критерия Манна–Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Notes: m/z — mass-to-charge ratio of the molecule; RT — molecule retention time on the column; FC — a fold change in the metabolite signal compared to the control group; p-value, based on Mann–Whitney test, with a 0.05 level of significance.

за исключением метаболитов C14:1 и C16:2 (**рис. 1**). Статистически значимое ($p=0,00031$) отличие между двумя экспериментальными группами было представлено только ацилкарнитином C5.

Изменения крови в ответ на однократное воздействие NaVO₃ были связаны преимущественно с метаболитами липидного обмена, а также тетрапирролом. Наблюдается взаимосвязь между поступившей дозой соли NaVO₃ и уровнем метаболитов в крови животных. В опытной группе имело место меньшее содержание трёх глицерофосфолипидов, одного ацилкарнитина с короткой цепью, одного сфинголипида и одного глицеролипида, тогда как для двух ацилкарнитинов с длинной цепью и билирубина (непрямого) было найдено большее количество вещества.

В результате влияния ванадия у животных опытной группы происходило усиление процессов липолиза, о чем говорят высокие уровни ацилкарнитинов с длинной цепью на фоне снижения остальных липидов (**рис. 2**). Ацилкарнитины представляют собой промежуточные продукты окисления жирных кислот и служат для транспортировки ацильных групп из цитоплазмы в митохондрии для их расщепления с целью получения энергии в β -окислении. Накопление длинноцепочечных ацилкарнитинов C14:1 и C16:2 свидетельствует о повышенном поступлении жирных кислот в митохондрии. Увеличение количества жирных кислот, в свою очередь, происходит благодаря акти-

вазии комплекса фосфолипаз посредством ингибирования ванадатом тирозинкиназ [14]. Одновременно с этим, снижение уровня ацилкарнитина C5 связано с тем, что источником для его синтеза являются аминокислоты с разветвлённой цепью: в условиях избыточности липидных энергетических субстратов катаболизм белков ограничен по отрицательной обратной связи [15]. Вызванный ванадатом повышенный гидролиз три-, ди- и моноацилглицеридов, которые являются основным депо жирных кислот в организме, приводит к высвобождению последних и, соответственно, к уменьшению количества самих ацилглицеридов. Снижение уровня лизофосфатидилхолинов может быть связано как с их гидролизом, так и со снижением количества субстрата для его синтеза через фосфатидилхолин — диацилглицерида. В противоположность найденному нами эффекту в ранних работах на клеточных культурах отмечалось увеличение содержания лизофосфатидилхолинов [16]. Такое расхождение, по-видимому, обусловлено дальнейшим гидролизом производных фосфатидной кислоты в условиях целого организма.

Снижение уровня сфингозина может быть обусловлено тем же механизмом и связано с липолизом. Предположительно, по причине недостатка диацилглицерида для синтеза фосфатидилхолина, цитидин 5'-дифосфохолин расходуется на синтез сфингомиелина из церамидов, которые, в свою очередь, образуются из сфингозина. С учё-

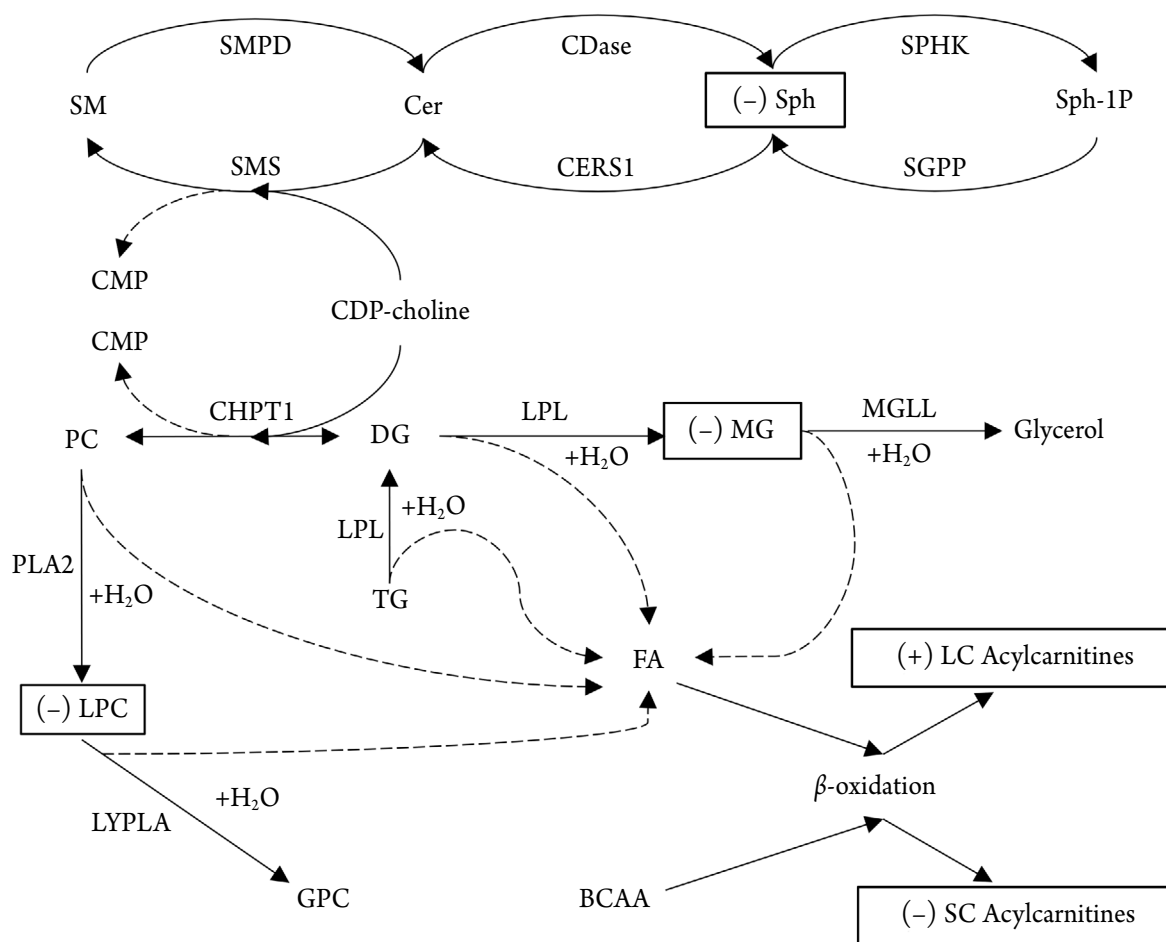


Рис. 2. Часть метаболического пути липидов [13]

Примечания: SM — сфингомиелин; Cer — церамид; Sph — сфингозин; Sph-1P — сфингозин-1-фосфат; SMPD — сфингомиелинфосфодиэстераза; SMS — сфингомиелинсинтаза; CDase — церамидаза; CERS1 — церамидсинтаза 1; SPHK — сфингозинкиназа; SGPP — сфингозин-1-фосфат фосфатаза; CDP-choline — цитидин 5'-дифосфохолин; CMP — цитидин 5'-монофосфохолин; CHPT1 — диацилглицеролхолинфосфотрансфераза; PC — фосфатидилхолин; LPC — лизофосфатидилхолин; TG — триацилглицерид; DG — диацилглицерид; MG — моноацилглицерид; FA — жирная кислота; Glycerol — глицерин; GPC — глицерофосфохолин; LPL — липопротеинлипаза; MGLL — моноацилглицеролипаза; PLA2 — фосфолипаза A2; LYPLA — лизофосфолипаза; LC Acylcarnitines — длинноцепочечные ацилкарнитины; SC Acylcarnitines — короткоцепочечные ацилкарнитины; BCAA — аминокислоты с разветвленными боковыми цепями; β -oxidation — β -окисление; (+) — содержание вещества в опытных группах выше, чем в контрольной; (-) — содержание вещества в опытных группах ниже, чем в контрольной.

Fig. 2. Part of the lipid metabolic pathway [13]

Notes: SM — sphingomyelin; Cer — ceramide; Sph — sphingosine; Sph-1P — sphingosine 1-phosphate; SMPD — sphingomyelin phosphodiesterase; SMS — shingomyelin synthase; CDase — ceramidase; CERS1 — ceramide synthase 1; SPHK — sphingosine kinase; SGPP — sphingosine-1-phosphate phosphatase; CDP-choline — cytidine 5'-diphosphocholine; CMP — cytidine-5'-monophosphate; CHPT1 — diacylglycerol cholinephosphotransferase; PC — phosphatidylcholine; LPC — lysophosphatidylcholine; TG — triacylglyceride; DG — diacylglyceride; MG — monoacylglyceride; FA — fatty acid; GPC — Glycerophosphocholine; LPL — lipoprotein lipase; MGLL — monoglyceride lipase; PLA2 — phospholipase A2; LYPLA — lysophospholipase; LC Acylcarnitines — long-chain acylcarnitines; SC Acylcarnitines — short-chain acylcarnitines; BCAA — branched-chain amino acids; (+) — the level is higher in the exposed animals compared to controls; (-) — the level is lower in the exposed animals compared to controls.

том способности ванадата ингибировать активность фосфатаз, киназ и фосфорилаз, наблюдаемое снижение уровня сфингозина может быть связано с нарушением процесса дефосфорилирования сфингозин-1-фосфат за счёт подавления активности фермента сфингозин-1-фосфат фосфатазы [17].

Кроме того, сфингозин, являющийся частью метаболического пути сфинголипидов наряду с церамидом и сфингозин-1-фосфатом, участвует в реакциях клеточной пролиферации и апоптоза [18]. Сфингозин и продукт его деградации, церамид, способствуют апоптозу. Сфингозин-1-фосфат, в свою очередь, образующийся в результате фосфорилирования сфингозина ферментом сфингозинкина-

зой, участвует в стимуляции роста клеток и ингибировании апоптоза [19]. Таким образом, установление точного механизма снижения сфингозина в ответ на воздействие ванадия может объяснить его вклад в процессы регуляции апоптоза и клеточной пролиферации.

Высокие уровни билирубина являются известным маркером нарушения функций печени, в том числе, из-за снижения конъюгации данного вещества для последующего его выведения с желчью, что согласуется с известным для соединений ванадия гепатотоксическим эффектом [20]. В то же время увеличение содержания билирубина может быть связано с окислительным стрессом, вызванным ванадием. Ранее описывалась прооксидантная активность

соединений данного элемента, обусловленная окислительно-восстановительными свойствами, вследствие проявления которых образуются активные формы кислорода [21]. Билирубин, в свою очередь, является неферментной частью антиоксидантной системы организма в цикле биливердин-билирубин, в которой билирубин непрерывно регенерируется из биливердина [22]. При этом фермент гемоксигеназа, расщепляющий гем до биливердина, проявляет повышенную активность под воздействием тяжёлых металлов [23].

Наличие метаболических отклонений спустя две недели после однократного введения соли ванадия животным говорит о том, что ванадий оказывает существенный эффект на метаболизм, имеющий пролонгированный характер, а также однонаправленный дозозависимый эффект для некоторых метаболитов в крови.

Полученные результаты метаболического анализа крови крыс после однократного внутрибрюшинного воздействия пентавалентного ванадия в виде соли NaVO_3 в концентрациях 11,61 и 18,40 мг/кг указывают на значительное его влияние на обмен липидов и тетрапирролов, а также однонаправленный дозозависимый эффект

для лизофосфатидилхолинов, билирубина, сфингозина, моноацилглицерида и ацилкарнитина C5. Полученные изменения демонстрируют его вклад в повышение окислительного стресса организма, в нарушение энергетического обмена за счёт расстройств β -окисления, некоторые из его эффектов могут объясняться гепатотоксичностью, а основные метаболические изменения связаны с инактивацией протеинкиназ — ферментов, включённых в различные каскады клеточной сигнализации. Также полученные данные могут свидетельствовать о влиянии ванадия на процессы апоптоза посредством изменения концентрации сфингазин-1-фосфата, что требует дальнейшего, более широкого изучения маркеров апоптоза и активности вовлечённых ферментов. При этом основными факторами, определяющими выраженность влияния ванадия на организм, будут являться концентрация и длительность его воздействия. Вещества крови, через изменение содержания которых проявился метаболический отклик организма на воздействие ванадия, будут в дальнейшем апробированы в субхроническом эксперименте с введением малых доз вещества с перспективой разработки диагностического метода на их основе.

Список литературы (пп. 1, 3–7, 9–16, 18–23 см. References)

2. Чурилов А.Е., Мукаев Е.Г., Горбунова А.В. Ванадийсодержащие ресурсы и химические способы их переработки. *Теория и технология металлургического производства*. 2017; 3(22): 30–33.
8. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Р., Кудрина В.Н., Маненко А.К., Федоренко В.И. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ. *Гигиена и санитария*. 1980; 10: 51–53.
17. Сидорова Ю.С., Скальная М.Г., Тиньков А.А., Мазо В.К. Влияние соединений ванадия на нарушение углеводного и жирового обмена. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(3): 184–190. <https://doi.org/10.14341/probl10093>

References

1. Lee J.C., Kurniawan, Kim E.Y., Chung K.W., Kim R., Jeon H.S. A review on the metallurgical recycling of vanadium from slags: towards a sustainable vanadium production. *J. Mater. Res. Technol.* 2021; 12: 343–64. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.02.065>
2. Churilov A.E., Mukaev E.G., Gorbunova A.V. Vanadium-containing resources and chemical methods of their processing. *Теория и технология металлургического производства [Theory and Technology of Metallurgical Production]*. 2017; 3(22): 30–3 (in Russian).
3. Ścibior A., Pietrzyk Ł., Plewa Z., Skiba A. Vanadium: risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020; 61: 126508. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126508>
4. Rehder D. Perspectives for vanadium in health issues. *Future Med. Chem.* 2016; 8(3): 325–38. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.187>
5. Crans D.C., Yang L., Haase A., Yang X. Health benefits of vanadium and its potential as an anticancer agent. *Met. Ions Life Sci.* 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29394028/>
6. Costigan M., Cary R., Dobson S. World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. *Vanadium Pentoxide and Other Inorganic Vanadium Compounds*. Geneva: WHO; 2001. <https://iris.who.int/handle/10665/42365>
7. Ghosh S.K., Saha R., Saha B. Toxicity of inorganic vanadium compounds. *Res. Chem. Intermed.* 2015; 41: 4873–97. <https://doi.org/10.1007/s1164-014-1573-1>
8. Shtabskiy B.M., Gzhegotkiy M.I., Gzhegotkiy M.R., Kudrina V.N., Manenko A.K., Fedorenko V.I. To the methodology for determining the average lethal doses and concentrations of chemicals. *Gigiena i sanitariya*. 1980; 10: 51–53 (in Russian).
9. Llobet J.M., Domingo J.L. Acute toxicity of vanadium compounds in rats and mice. *Toxicol Lett.* 1984; 23(2): 227–231. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(84\)90131-0](https://doi.org/10.1016/0378-4274(84)90131-0)
10. Adachi A., Ogawa K., Tsushi Y., Nagao N., Okano T. Balance, Excretion and Tissue Distribution of Vanadium in Rats after Short-Term Ingestion. *Journal of health science*. 2000; 46(1): 59–62. <https://doi.org/10.1248/jhs.46.59>
11. Wishart D.S., Guo A., Oler E., Wang F., Anjum A., Peters H., et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(D1): D622–D631. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>
12. Conroy M.J., Andrews R.M., Andrews S., Cockayne L., Dennis E.A., Fahy E., et al. LIPID MAPS: update to databases and tools for the lipidomics community. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52(D1): D1677–D1682. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad896>
13. KEGG PATHWAY Database. <https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>
14. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Piotrowska K., Chlubek D. Cyclooxygenase-1 as the main source of proinflammatory factors after sodium orthovanadate treatment. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 163(1–2): 103–111. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0176-4>
15. Hayamizu K. Amino acids and energy metabolism: an overview. In: Bagchi D, ed. *Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity*. Academic Press; 2017: 339–49. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-805413-0.00021-1>
16. Tsujishita Y., Asaoka Y., Nishizuka Y. Regulation of phospholipase A2 in human leukemia cell lines: its implication for intracellular signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994; 91(14): 6274–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.14.6274>
17. Sidorova Yu.S., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Mazo V.K. The effect of vanadium compounds on carbohydrate and lipid metabolism disorders. *Problemy Endokrinologii [Problems*

- of *Endocrinology*]. 2019; 65(3): 184–90. <https://doi.org/10.14341/probl10093> (in Russian).
18. Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1585(2-3): 153–62. [https://doi.org/10.1016/s1388-1981\(02\)00336-0](https://doi.org/10.1016/s1388-1981(02)00336-0)
 19. Mendelson K., Evans T., Hla T. Sphingosine 1-phosphate signalling. *Development.* 2014; 141(1): 5–9. <https://doi.org/10.1242/dev.094805>
 20. Nasr L.R., Saber M.E., Hussam B., Salma A.R., Muzaffar I. The effect of vanadium on rat hypercholesterolemia in the presence and absence of statins. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2017; 11(39): 509–16. <https://doi.org/10.5897/AJPP2017.4842>
 21. Aureliano M., De Sousa-Coelho A.L., Dolan C.C., Roess D.A., Crans D.C. Biological consequences of vanadium effects on formation of reactive oxygen species and lipid peroxidation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6): 5382. <https://doi.org/10.3390/ijms24065382>
 22. Tell G., Gustincich S. Redox state, oxidative stress, and molecular mechanisms of protective and toxic effects of bilirubin on cells. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(25): 2908–14. <https://doi.org/10.2174/138161209789058174>
 23. Wagener F.A., Volk H.D., Willis D., Abraham N.G., Soares M.P., Adema G.J., et al. Different faces of the heme–heme oxygenase system in inflammation. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55(3): 551–71. <https://doi.org/10.1124/pr.55.3.5>

Сведения об авторах:

- Унесихина Мария Сергеевна** младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора.
E-mail: unesihinams@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5576-365X>
- Чемезов Алексей Игоревич** научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора.
E-mail: chemezov@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>
- Сутункова Марина Петровна** директор ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; доцент, заведующий кафедрой гигиены и медицины труда, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-р мед. наук.
E-mail: sutunkova@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>
- Минигалиева Ильзира Амировна** зав. отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, д-р биол. наук.
E-mail: ilzira@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>

About the authors:

- Maria S. Unesikhina** Junior Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers.
E-mail: unesihinams@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5576-365X>
- Aleksei I. Chemezov** Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers.
E-mail: chemezov@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>
- Marina P. Sutunkova** Director of Ekaterinburg Medical Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers; Associate Professor, Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine, Ural State Medical University, Dr. of Sci. (Med.).
E-mail: sutunkova@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>
- Ilzira A. Minigalieva** Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Ekaterinburg Medical Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers, Dr. of Sci. (Biol.).
E-mail: ilzira@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>