

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1603](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1603)
УДК 615.272.3



Обзорная статья / Review article

Перспективы поиска новых антидиабетических средств среди ванадийсодержащих комплексных соединений (обзор)

А. И. Краснова✉, Н. А. Пулина, Т. А. Юшкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Краснова Анастасия Ивановна. E-mail: krasnova_ai@mail.ru

ORCID: А. И. Краснова – <https://orcid.org/0000-0002-5363-8783>; Н. А. Пулина – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;
Т. А. Юшкова – <https://orcid.org/0000-0003-0547-5876>.

Статья поступила: 12.10.2023

Статья принята в печать: 07.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. Эпидемический рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) обуславливает актуальность поиска новых антидиабетических средств. В клинической практике остро стоит вопрос об улучшении и/или замене инсулиновой терапии заболевания. Особый интерес представляют соединения ванадия в связи с выявлением у них многофакторного воздействия на организм, в том числе инсулиноподобных и гипогликемических свойств, что открывает перспективы создания нового поколения терапевтических средств для лечения СД 1-го и 2-го типов. Основное внимание в этом обзоре уделяется изучению структуры и антидиабетических свойств органических комплексов ванадия.

Текст. Данный обзор посвящен анализу научной литературы по исследованиям ванадийсодержащих соединений в качестве потенциальных антидиабетических средств. Обсуждаются механизмы антидиабетической активности ванадийсодержащих комплексных соединений. Проведена оценка перспективности поиска комплексов оксованадия(IV) с O₄-координацией.

Заключение. В результате проведенного анализа литературных данных установлено, что ванадийсодержащие комплексные соединения имеют значительный потенциал для использования в качестве антидиабетических средств. Показана актуальность поиска высокоэффективных оксованадиевых металлокомплексов на основе лигандов, близких к эндогенным субстратам, например, на основе производных ароилпировиноградной кислоты.

Ключевые слова: антидиабетические средства, инсулиномиметики, ванадиевые комплексы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. И. Краснова – проведение патентно-информационного и литературного поиска по объектам исследования – оксованадиевым комплексным соединениям, анализ и обработка полученных баз данных, написание статьи. Н. А. Пулина, Т. А. Юшкова – внесение значимых исправлений в содержание работы, окончательное утверждение публикуемой рукописи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Доклинические исследования бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадия как потенциального лекарственного средства для терапии сахарного диабета 2 типа» (тема №1022042500005-7).

Для цитирования: Краснова А. И., Пулина Н. А., Юшкова Т. А. Перспективы поиска новых антидиабетических средств среди ванадийсодержащих комплексных соединений. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):19–27. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1603](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1603)

Prospects for the Search for New Antidiabetic Agents Among Vanadium-containing Complex Compounds (Review)

Anastasia I. Krasnova✉, Natalya A. Pulina, Tatyana A. Yushkova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Anastasia I. Krasnova. E-mail: krasnova_ai@mail.ru

ORCID: Anastasia I. Krasnova – <https://orcid.org/0000-0002-5363-8783>; Natalya A. Pulina – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;
Tatyana A. Yushkova – <https://orcid.org/0000-0003-0547-5876>.

Received: 12.10.2023

Revised: 07.12.2023

Published: 27.12.2023

Abstract

Introduction. The epidemic increase in the incidence of diabetes mellitus (DM) makes it urgent to search for new antidiabetic agents. In clinical practice, there is an urgent question about improving and/or replacing insulin therapy for the disease. Vanadium compounds are of particular interest in connection with the identification of their multifactorial effects on the body, including insulin-like and hypoglycemic properties, which opens up prospects for the creation of a new generation of therapeutic agents for the treatment of types 1 and 2 diabetes. The focus of this review is on the structure and antidiabetic properties of vanadium complexes.

Text. This review is devoted to the analysis of scientific literature on studies of vanadium-containing compounds as potential antidiabetic agents. The mechanisms of antidiabetic activity of vanadium-containing complex compounds are discussed. The prospects for searching for oxovanadium(IV) complexes with O₄-coordination have been assessed.

© Краснова А. И., Пулина Н. А., Юшкова Т. А., 2023

© Krasnova A. I., Pulina N. A., Yushkova T. A., 2023

Conclusion. As a result of the analysis of the literature data, it was found that vanadium-containing complex compounds have a significant potential for use as antidiabetic agents. The relevance of the search for highly effective oxo-vanadium metal complexes based on ligands close to endogenous substrates, for example, based on derivatives of aroylpyruvic acid, is shown.

Keywords: antidiabetics, insulinomimetics, vanadium complexes

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anastasiya I. Krasnova – conducting patent information and literary searches on the objects of research: complexes of oxovanadium, analysis and processing of the obtained databases, writing an article. Natalya A. Pulina, Tatyana A. Yushkova – making significant corrections to the content of the work, editing, final approval of the published manuscript.

Funding. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Preclinical studies of bis[3-(4-chlorophenyl)-1-(4-methylphenyl)carboxamido-1,3-propanedionato]oxovanadium as a potential drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus" (topic No. 1022042500005-7).

For citation: Krasnova A. I., Pulina N. A., Yushkova T. A. Prospects for the search for new antidiabetic agents among vanadium-containing complex compounds. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):19–27. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1603](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1603)

ВВЕДЕНИЕ

Ванадий относится к биологически значимой группе переходных элементов. Благодаря переходной валентности, ванадий имеет широкое распространение в природе, встречаясь в химически связанной форме. В тканях организма ванадий присутствует в минимальной концентрации – около 1 мг [1]. В водных средах при физиологическом pH=7 ионы ванадия образуют стабильные соединения в степенях окисления +4 (IV) и +5 (V), при этом в организме координационные формы ванадиевых соединений существуют за счет подходящих молекулярных хелаторов – лигандов (L) в виде комплексов общей структуры VO_L или VO_2L . Биогенными хелаторами и транспортерами ванадия в организме являются известные биохимические компоненты: глутатион, цитрат, лактат, трансферрин, альбумин, иммуноглобулин, аскорбат и др. [2–5].

При этом уникальность поведения ванадия в организме связана, как минимум, с двумя аспектами: во-первых, структурные, электростатические и химические особенности оксованадат-анионов ($IV: O=V(OH)_3^-$; $V: O=V(OH)_2(O)^-$) свидетельствуют о схожести с моноанионным фосфатом ($O=P(OH)_2(O)^-$), что обеспечивает взаимодействие оксованадатов с различными физиологическими ферментативными субстратами, которые осуществляют взаимодействие с фосфатами, а также позволяет ванадию замещать фосфор в ряде ферментов. Подобный антагонизм фосфата-ванадат(V) отмечается в фосфатазах, фосфорилазах и киназах [6].

С другой стороны, ванадий, как переходный металл, может легко изменять свою тетраэдрическую координацию и переключаться между тремя валентностями – V, IV и III в физиологических средах. Известно, что в организме под влиянием никотинамидадениндинуклеотида (НАД(Н)), глутатиона, хиноно-

вых (фенольных) соединений ванадат способен преобразовываться в ванадил [7].

Изучение фармакокинетических аспектов ванадийсодержащих комплексов показывает, что поступление в клетки ванадатов происходит через анионные каналы, тогда как у ванадила(IV) поступление реализуется путем пассивной диффузии, а связанный с трансферрином ванадил транспортируется внутрь клетки путем эндоцитоза [8]. Структурное сходство с фосфат-ионами, переменная валентность и сложная геометрия координационных соединений ванадия с возможностью обмена лигандов с окружающей средой для обеспечения подходящего носителя (биогенного лиганда) для прохождения через клеточную мембрану, объясняет широкий спектр физиологических свойств ванадия и его соединений в организме.

Влияние ванадия и его соединений на углеводный обмен

Механизмы действия ванадия на углеводно-липидный обмен можно условно разделить на инсулин-независимый и инсулиннезависимый. Эффекты ванадия могут реализовываться непосредственно на уровне адипоцитов [9]. При моделировании алиментарного ожирения содержание ванадия в жировой ткани значительно снижается по мере усиления воспалительной реакции и инсулинорезистентности [10]. В ряде исследований показана возможность влияния ванадийсодержащих соединений на дифференцировку адипоцитов и подавление адипогенеза путем подавления экспрессии белка целого ряда адипогенных факторов транскрипции [11].

Несмотря на интенсивное изучение в течение последних десятилетий, механизм инсулиноподобного действия ванадия во многом остается невыясненным (рисунок 1).

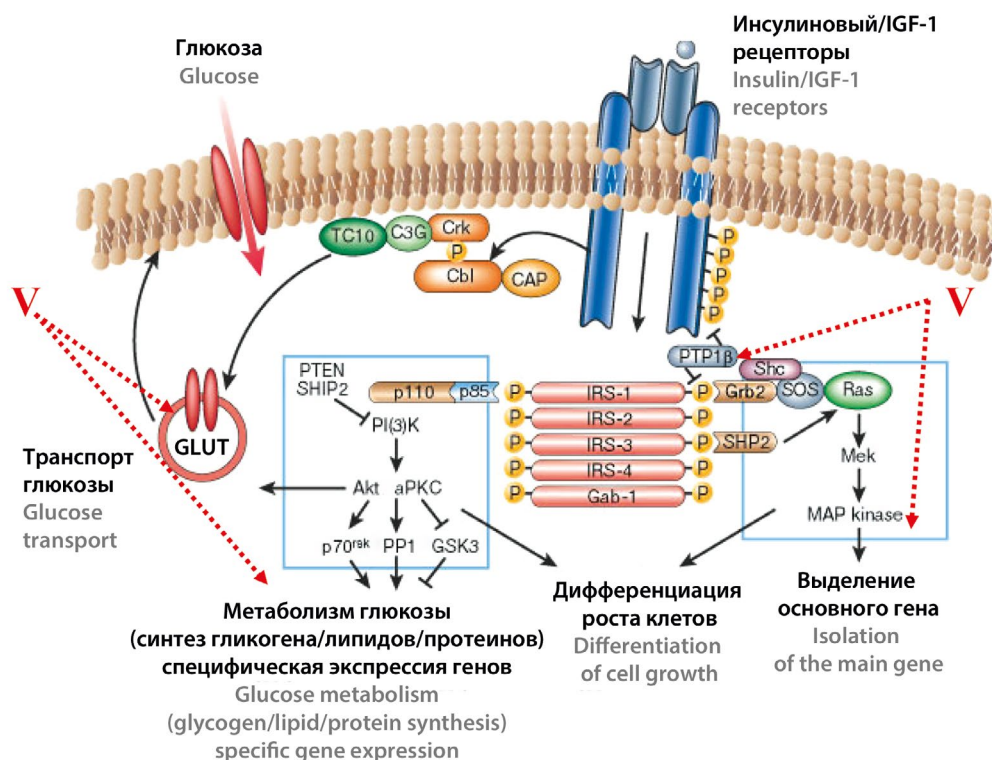


Рисунок 1. Возможные механизмы действия соединений ванадия.

Примечание: PTP1 β – фосфотирозинфосфатаза 1 β ; IRS – субстрат инсулинового рецептора; GLUT – транспортер глюкозы

Figure 1. Possible mechanisms of action of vanadium compounds.

Note: PTP1 β – phosphotyrosine phosphatase 1 β ; IRS – an insulin receptor substrate; GLUT – a glucose transporter

С одной стороны, предполагается, что соединения ванадия могут блокировать некоторые протеин-тирозинфосфатазы (ПТР, особенно PTP1 β), которые являются негативным регулятором инсулинового сигнального каскада и проявляют неадекватную активность при отсутствии инсулина или его недостаточном присутствии и распознавании (СД типа 1) [12–15]. Проведен целый ряд исследований, в том числе *in vitro*, в которых показано, что PTP1 β является одной из важных мишеней для проявления инсулиномиметического механизма действия [16, 17]. Связываясь с боковыми цепями цистеината в активных центрах ферментов ПТР, анионы ванадата действуют как антагонисты, блокируя доступ агонистических фосфатных групп (например, фосфорилированных остатков тирозина). Впоследствии некоторые тирозиновые остатки внутриклеточной бета-субъединицы трансмембранного инсулинового рецептора (IR- β) остаются фосфорилированными, тем самым поддерживая передачу сигнала, и глюкоза продолжает поступать в клетки. Получение подобного сигнала схоже с процессом активизации инсулиновых рецепторов большим количеством инсулина. Таким образом, за счет реализации подобного механизма может наблюдаться инсулиноподобное действие у ванадийсодержащих веществ.

С другой стороны, роль PTP1 β как ключевой мишени не признана основной, вопрос о биомолекулах-мишенях для реализации инсулиноподобных эффектов остается открытым [18, 19]. Проведен ряд исследований, где мишенями рассматривались другие ферменты (в основном фосфатазы и киназы), участвующие в утилизации глюкозы [20, 21]. Ванадий и его соединения способствуют увеличению количества переносчиков глюкозы 4-го типа (GLUT-4) в клеточной мембране [22], что улучшает транспортировку молекул глюкозы в адипоциты и мышечные клетки, проявляют активность в стимуляции гликогеногенеза, ингибировании гликогенолиза и глюконеогенеза [23].

Таким образом, в многочисленных исследованиях показана многофакторность воздействия ванадия на организм. Учитывая, что ванадий, взаимодействуя с инсулин-сигнальной системой (на уровне рецептора или на пострецепторном уровне), может имитировать метаболические эффекты инсулина, усиливать чувствительность к этому гормону и продлевать действие биологического ответа ткани на инсулин, его использование открывает перспективы создания нового поколения терапевтических средств для лечения СД 1-го и 2-го типов.

Разработка оксованадиевых комплексов как потенциальных антидиабетических агентов

Неорганические соли ванадия, как правило, плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте и обладают токсическими свойствами (ванадаты в большей степени) [24]. В связи с этим, наибольший интерес представляют координационные соединения ванадия(IV), как наиболее эффективного и безопасного агента.

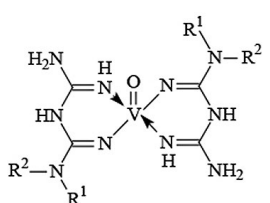
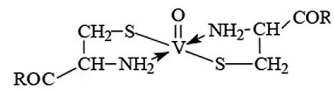
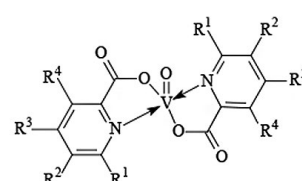
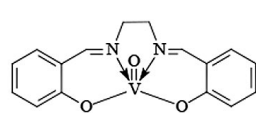
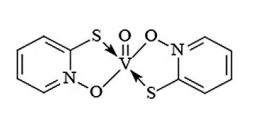
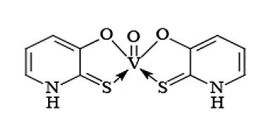
Последние десятилетия характеризовались бурным ростом исследований в области синтеза ванадиевых металлокомплексов на основе различных органических лигандов [25, 26]. На сегодняшний день получено достаточно большое количество комплексных соединений оксованадия с различными спо-

собами координации, в зависимости от наличия донорных атомов азота (N), кислорода (O), серы (S) в лигандах. Наиболее изученные соединения с выявленной гипогликемической активностью приведены в таблице 1.

Следует отметить, что расширяется область исследований о возможности комплексообразования ванадия(IV) с лекарственными препаратами. Так, помимо синтеза и изучения оксованадиевых хелатов на основе бигуанидов [27], приводятся сведения о получении комплексных соединений ванадия на основе производных тиазолидиндионов [47], фторхинолонов, в частности, ципрофлоксацина [48]. Имеются разработки в области создания комплексов ванадия на основе производных изоникотиновой [49], оротовой кислот [50] и др.

Таблица 1. Оксованадиевые комплексы на основе различных органических лигандов, обладающие гипогликемической активностью

Table 1. Oxovanadium complexes based on various organic ligands with hypoglycemic activity

Координация Coordination	Химическая структура Chemical structure	Выявленный фармакологический эффект Identified pharmacological effect	Литература References
N ₄		Выраженная гипогликемическая активность, не превосходящая метформин Pronounced hypoglycemic activity not superior to metformin	[27]
N ₂ S ₂		↓ уровня глюкозы на 62 % по отношению к исходному уровню ↓ glucose level by 62 % compared to the initial level	[28, 29]
N ₂ O ₂		↓ уровня глюкозы в пределах от 33 до 64 % ↓ glucose level by 62 % compared to the initial level	[30, 31]
		↓ уровня глюкозы в плазме до нормы ↓ plasma glucose level to normal	[32]
S ₂ O ₂		Высокий гипогликемический эффект в опытах <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> High hypoglycemic effect in <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> experiments	[33]
		Изучается наличие инсулиноподобных свойств The presence of insulin-like properties is being studied	[34]

Окончание таблицы 1

Координация Coordination	Химическая структура Chemical structure	Выявленный фармакологический эффект Identified pharmacological effect	Литература References
S ₄		↓ уровня глюкозы, выброса свободных жирных кислот ↓ glucose levels, release of free fatty acids	[35]
O ₄		Высокая гипогликемическая активность High hypoglycemic activity	[29, 36]
		↓ уровня глюкозы на фоне стрептозотоцинового СД, активация малатного шунта ↓ glucose level against the background of streptozotocin diabetes, activation of the malate shunt	[37, 38]
		Высокая гипогликемическая активность High hypoglycemic activity	[29, 39]
		Дозозависимое ↓ уровня глюкозы Dose-dependent ↓ glucose level	[29, 40, 41]
		Высокий гипогликемический эффект High hypoglycemic effect	[42]
		Нормализация уровня глюкозы в крови крыс с индуцированным СД Normalization of blood glucose levels in rats with induced diabetes	[43]
		Высокая гипогликемическая активность в дозе 10 мг/кг High hypoglycemic activity at a dose of 10 mg/kg	[29]
		Дозозависимое ↓ уровня глюкозы в 2–3 раза Dose-dependent ↓ glucose level 2–3 times	[44, 45]
		Антидиабетическая активность <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> Antidiabetic activity <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>	[46]

* **Примечание.** ↓ – снижение.

* **Note.** ↓ – decrease.

На современном этапе изучения фармакокинетических особенностей поведения ванадийсодержащих комплексов в организме появилось много исследований о вероятной их трансформации биолигандами в реакциях конкурентного рехелатирования в эндогенных условиях. Поэтому синтетические (исходные) комплексы ванадия становятся, как правило, предшественниками активной формы, которые в итоге взаимодействуют с целевыми рецепторами в клетках [51]. В связи с этим, произошла смена парадигмы в сторону преимуществ комплексообразования ванадия с лигандами с определенными характеристиками: лучшей переносимостью и меньшей их токсичностью, после высвобождения в результате повторного хелатирования в организме; с повышенной клеточной утилизацией, предпочтительно с помощью активных транспортных систем через клеточные мембраны, как в комплексной, так и в некомплексной форме; со способностью превращать уже присутствующий внутриклеточный ванадий в инсулиномиметически активные виды [52].

Перспективными лигандами для хелатирования могут служить производные такого эндогенного соединения как пировиноградная кислота, которая является одним из ключевых метаболитов в аэробном гликолизе – расщеплении глюкозы при участии кислорода. В частности, особый интерес могут представлять соединения, полученные на основе химических превращений 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот (АрПК). Данные соединения являются удобными синтонами, на основе которых получен широкий спектр разнообразных веществ с выраженным фармакологическим действием и низкой токсичностью [53, 54]. Синтезированные на основе производных АрПК оксованадиевые комплексы демонстрируют выраженную гипогликемическую активность, антигипоксические, иммуномодулирующие свойства, положительное воздействие на поведение и память экспериментальных животных, что можно охарактеризовать как комплексное влияние на различные звенья патогенеза сахарного диабета и его осложнений [55, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа литературных данных установлено, что ванадийсодержащие комплексные соединения имеют значительный потенциал для использования в качестве антидиабетических средств. Показана актуальность поиска высокоэффективных оксованадиевых металлокомплексов на основе лигандов, близких к эндогенным субстратам, например, на основе производных ароилпировиноградной кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

- Jiang S., Zhou S., Liu H., Peng C., Zhang X., Zhou H., Wang Z., Lu Q. Concentrations of vanadium in urine with hypertension prevalence and blood pressure levels. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;213:112028. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112028.
- Hashmi K., Satya, Gupta S., Siddique A., Khan T., Joshi S. Medicinal applications of vanadium complexes with Schiff bases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2023;79:127245. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127245.
- Romanowski G., Budka J., Inkielewicz-Stepniak I. Synthesis, spectroscopic characterization, catalytic and biological activity of oxidovanadium(V) complexes with chiral tetradentate schiff bases. *Molecules*. 2023;28:7408. DOI: 10.3390/molecules28217408.
- Amaral L., Moniz T., Silva A., Rangel M. Vanadium compounds with antidiabetic potential. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15675. DOI: 10.3390/ijms242115675.
- Buglyó P., Kiss T., Kiss E., Sanna D., Garribba E., Micera G. Interaction between the low molecular mass components of blood serum and the VO(IV)-DHP system (DHP=1,2-dimethyl-3-hydroxy-4(1H)-pyridinone). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 2002:2275–2282. DOI: 10.1039/b200688j.
- Ugone V., Sanna D., Sciortino G., Crans D. C., Garribba E. ESI-MS study of the interaction of potential oxidovanadium(IV) drugs and amavadin with model proteins. *Inorganic Chemistry*. 2020;59(14):9739–9755. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.0c00969.
- Rehder D. Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorganic Chemistry Communications*. 2003;6(5):604–617.
- Tracey A. S., Gresser M. J., Parkinson K. M. Vanadium (V) oxyanions. Interactions of vanadate with oxalate, lactate, and glycerate. *Inorganic Chemistry*. 1987;26:629–638.
- Tinkov A. A., Popova E. V., Polyakova V. S., Kwan O. V., Skalny A. V., Nikonorov A. A. Adipose tissue chromium and vanadium disbalance in high-fat fed Wistar rats. *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:176–181. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.07.006.
- Fontaine J., Tavernier G., Morin N., Carpéné C. Vanadium-dependent activation of glucose transport in adipocytes by catecholamines is not mediated via adrenoceptor stimulation or monoamine oxidase activity. *World Journal of Diabetes*. 2020;11(12):622–643. DOI: 10.4239/wjd.v11.i12.622.
- Zhang S., Yan L., Kim S. M. Vanadium-protein complex inhibits human adipocyte differentiation through the activation of β -catenin and LKB1/AMPK signaling pathway. *PLOS ONE*. 2020;15(9):e0239547. DOI: 10.1371/journal.pone.0239547.
- Kostrzewa T., Jończyk J., Drzeżdżon J., Jacewicz D., Górka-Ponikowska M., Kołaczowski M., Kuban-Jankowska A. Synthesis, in vitro, and computational studies of PTP1B phosphatase inhibitors based on oxovanadium(IV) and dioxovanadium(V) complexes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):7034. DOI: 10.3390/ijms23137034.
- Shaik A., Kondaparthi V., Begum A., Husain A., Manwal D. D. Enzyme PTP-1B inhibition studies by vanadium metal complexes: a kinetic approach. *Biological Trace Element Research*. 2023;201(10):5037–5052. DOI: 10.1007/s12011-023-03557-8.
- Cam M. C., Brownsey R. W., McNeill J. H. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2000;78(10):829–847.
- Ajmani S., Karanam S., Kulkarni S. A. Rationalizing protein-ligand interactions for PTP1B inhibitors using computational methods. *Chemical Biology & Drug Design*. 2009;74(6):582–595.
- Irving E., Stoker A. W. Vanadium Compounds as PTP Inhibitors. *Molecules*. 2017; 19;22(12):2269. DOI: 10.3390/molecules22122269.
- Ramírez-Espinosa J. J., Rios M. Y., Paoli P., Flores-Morales V., Camici G., de la Rosa-Lugo V., Hidalgo-Figueroa S., Navarrete-Vázquez G., Estrada-Soto S. Synthesis of oleanolic acid derivatives: In vitro, in vivo and in silico studies for PTP-1B inhibition. *The European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;87:316–327.
- Ghalichi F., Ostadrahimi A., Saghaei-Asl M. Vanadium and diabetic dyslipidemia: A systematic review of animal studies. *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;71:126955. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126955.
- Kiss T., Jakusch T., Hollender D., Dörnyei Á., Enyedy É. A., Pessoa J. C., Sakurai H., Sanz-Medel A. Biospeciation of antidiabetic VO(IV) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2008;252:1153–1162.

20. Trevino S., Diaz A. Vanadium and insulin: partners in metabolic regulation. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2020;208:111094. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111094.
21. Sanna D., Garribba E. Pharmacologically active vanadium species: distribution in biological media and interaction with molecular targets. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(35):7339–7384. DOI: 10.2174/0929867328666210531144021.
22. Mohammad A., Sharma V., McNeil J. H. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle. *Mol. Cell. Biochem*. 2002;233:139–143. DOI: 10.1023/a:1015558328757.
23. Treviño S., Díaz A., Sánchez-Lara E., Sanchez-Gaytan B. L., Perez-Aguilar J. M., González-Vergara E. Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):68–98. DOI: 10.1007/s12011-018-1540-6.
24. Kothandan S., Sheela A. DNA Interaction and cytotoxic studies on mono/di-oxo and peroxo-vanadium (V) complexes – A Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(14):1909–1924. DOI: 10.2174/1389557521666210308143522.
25. Crans D. C., Henry L., Cardiff G., Posner B. I. Developing vanadium as an antidiabetic or anticancer drug: a clinical and historical perspective. *The Metal ions in life sciences*. 2019;19. DOI: 10.1515/9783110527872-014.
26. Scibior 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. *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;61:126508. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126508.
27. Woo L. C., Yuen V. G., Thompson K. H., McNeill J. H., Orvig C. Vanadyl-biguanide complexes as potential synergistic insulin mimics. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1999;30;76(3–4):251–257. DOI: 10.1016/S0162-0134(99)00152-X.
28. Sakurai H., Hamada Y., Shimomura S. Cysteine methyl ester-oxovanadium (IV) complex, preparation and characterization. *Inorganica Chimica Acta*. 1980;46:119–120.
29. Cam M. C., Cros G. H., Serrano J. J., Lazaro R., McNeill J. H. In vivo antidiabetic actions of naglivan, an organic vanadyl compound in streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1993;20(2):111–121. DOI: 10.1016/0168-8227(93)90004-o.
30. Sakurai H., Kojima Y., Yoshikawa Y., Kawabe K. Antidiabetic vanadium (IV) and zinc (II) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002;226:187–189.
31. Sakurai H., Tsuchiya K., Nukatsuka M. Insulin-mimetic action of vanadyl complexes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 1990;8:193–200.
32. Bergeron A., Kostenkova K., Selman M., Murakami H. A., Owens E., Haribabu N., Arulanandam R., Diallo J. S., Crans D. C. Enhancement of oncolytic virotherapy by vanadium(V) dipicolinates. *Biometals*. 2019;32(3):545–561. DOI: 10.1007/s10534-019-00200-9.
33. Watanabe H., Nakai M., Komazawa K., Sakurai H. A new orally active insulin-mimetic vanadyl complex: bis(pyrrolidine-N-carbodithioato)oxovanadium (IV). *Journal of Medicinal Chemistry*. 1994;1;37(7):876–877. DOI: 10.1021/jm00033a002.
34. Thompson K. H., Orvig C. Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds. *Coordination Chemistry Reviews*. 2001;219–221:1033–1035.
35. Sakurai H., Watanabe H., Tamura H. Insulin-mimetic vanadyl-dithiocarbamate complexes. *Inorganica Chimica Acta*. 1998;283(1):175–183.
36. Sathyanarayana D. N., Patel C. C. Studies on oxovanadium (IV) oxalate hydrates. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1965;27(2):297–302.
37. 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):344–360.
38. Городецкий В. К., Точилкин А. И., Белаева Н. Ф., Ковельман И. Р., Коровкин Б. Ф. Синтез и гипогликемическая активность бис(Л-малато)оксованадия (IV). *Биомедицинская химия*. 2011;57(1):133–137.
39. Sathyanarayana D. N., Patel C. C. Simple malonate and maleate complexes of oxo-vanadium (IV). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1967;40(4):794–797.
40. Behzadi K., Thompson A. Preparation, characterization and reactions of vanadium (IV) β -diketonate complexes. *Journal of the Less Common Metals*. 1987;128:281–296.
41. Amin S. S., Cryer K., Zhang B., Dutta S. K., Eaton S. S., Anderson O. P., Miller S. M., Reul B. A., Brichard S. M., Crans D. C. Chemistry and insulin-mimetic properties of bis(acetylacetonate)oxovanadium (IV) and derivatives. *Inorganic Chemistry*. 2000;39(3):406–416. DOI: 10.1021/ic9905897.
42. Sheela A., Roopan S. M., Vijayaraghavan R. New diketone based vanadium complexes as insulin mimetics. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008;43(10):2206–2210. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.01.002.
43. Saatchi K., Thompson K. H., Patrick B. O., Pink M., Yuen V. G., McNeill J. H., Orvig C. Coordination chemistry and insulin-enhancing behavior of vanadium complexes with maltol $C_6H_6O_3$ structural isomers. *Inorganic Chemistry*. 2005;44(8):2689–2697. DOI: 10.1021/ic048186g.
44. McNeill J. H., Yuen V. G., Hoveyda H. R., Orvig C. Bis(maltolato)oxovanadium (IV) is a potent insulin mimic. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1992;35(8):1489–1491. DOI: 10.1021/jm00086a020.
45. Sakurai H., Katoh A., Kiss T., Jakusch T., Hattori M. Metallo-allixinate complexes with anti-diabetic and anti-metabolic syndrome activities. *Metallomics*. 2010;2(10):670–82. DOI: 10.1039/c0mt00025f.
46. Sakurai H., Tamura A., Fugono J. New antidiabetic vanadyl-pyridone complexes: effect of equivalent transformation of coordinating atom in the ligand. *Coordination Chemistry Reviews*. 2003;245(1–2):31–37.
47. Storr T., Mitchell D., Buglyó P., Thompson K. H., Yuen V. G., McNeill J. H., Orvig C. Vanadyl-thiazolidinedione combination agents for diabetes therapy. *Bioconjugate Chemistry*. 2003;14(1):212–221. DOI: 10.1021/bc025606m.
48. Shahzadi S., Ali S. Oxovanadium (IV) esters of ciprofloxacin: their characterization and potentiometric study. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. 2008;2(6):55–60.
49. Алеева Г. Н., Киясов А. П., Бурькин И. М., Хафизьянова Р. Х. Сравнительная оценка клеточных механизмов реализации противодиабетического действия нового органического соединения оксованадия (IV) и ванадилсульфата. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2004;67(3):42–44.
50. Naglah A. M., Al-Omar M. A., Almeshia A. A., Bhat M. A., Afifi W. M., Al-Wasidi A. S., Al-Humaidi J. Y., Refat M. S. A Novel Oxidovanadium (IV)-Orotate Complex as an Alternative Antidiabetic Agent: Synthesis, Characterization, and Biological Assessments. *BioMed Research International*. 2018;23;8108713. DOI: 10.1155/2018/8108713.
51. Сидорова Ю. С., Скальная М. Г., Тиньков А. А., Мазо В. К. Влияние соединений ванадия на нарушения углеводного и жирового обмена. *Проблемы Эндокринологии*. 2019;65(3):184–190. DOI: 10.14341/probl10093.
52. Shechter Y., Goldwasser I., Mironchik M., Fridkin M., Gefel D. Historic perspective and recent developments on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2003;237:3–11.
53. Пулина Н. А., Кузнецов А. С., Краснова А. И., Новикова В. В. Синтез, антимикробная активность и влияние на поведенческие реакции N-замещенных гидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и их комплексных производных. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(3):30–34. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-3-30-34.

54. Собин Ф. В., Пулина Н. А., Липатников К. В., Старкова А. В., Юшкова Т. А., Наугольных Е. А. Синтез, гемостатическая, противовоспалительная и антигельминтная активность производных 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еновой кислоты. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(10):21–25. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-21-25.
55. Пулина Н. А., Юшкова Т. А., Краснова А. И. Биологическая активность бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадия. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(7):29–32.
56. Пулина Н. А., Собин Ф. В., Краснова А. И. Поиск отечественных фармацевтических субстанций в ряду металлокомплексов на основе (тет)ариламинов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. *Координационная химия*. 2023;49(10):644–650. DOI: 10.31857/S0132344X23600182.

REFERENCES

1. Jiang S., Zhou S., Liu H., Peng C., Zhang X., Zhou H., Wang Z., Lu Q. Concentrations of vanadium in urine with hypertension prevalence and blood pressure levels. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;213:112028. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112028.
2. Hashmi K., Satya, Gupta S., Siddique A., Khan T., Joshi S. Medicinal applications of vanadium complexes with Schiff bases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2023;79:127245. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127245.
3. Romanowski G., Budka J., Inkielewicz-Stepniak I. Synthesis, spectroscopic characterization, catalytic and biological activity of oxidovanadium(V) complexes with chiral tetradentate schiff bases. *Molecules*. 2023;28:7408. DOI: 10.3390/molecules28217408.
4. Amaral L., Moniz T., Silva A., Rangel M. Vanadium compounds with antidiabetic potential. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15675. DOI: 10.3390/ijms242115675.
5. Buglyó P., Kiss T., Kiss E., Sanna D., Garribba E., Micera G. Interaction between the low molecular mass components of blood serum and the VO(IV)-DHP system (DHP=1,2-dimethyl-3-hydroxy-4(1H)-pyridinone). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 2002;2275–2282. DOI: 10.1039/b200688j.
6. Ugone V., Sanna D., Sciortino G., Crans D. C., Garribba E. ESI-MS study of the interaction of potential oxidovanadium(IV) drugs and amavadin with model proteins. *Inorganic Chemistry*. 2020;59(14):9739–9755. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.0c00969.
7. Rehder D. Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorganic Chemistry Communications*. 2003;6(5):604–617.
8. Tracey A. S., Gresser M. J., Parkinson K. M. Vanadium (V) oxyanions. Interactions of vanadate with oxalate, lactate, and glycerate. *Inorganic Chemistry*. 1987;26:629–638.
9. Tinkov A. A., Popova E. V., Polyakova V. S., Kwan O. V., Skalny A. V., Nikonov A. A. Adipose tissue chromium and vanadium disbalance in high-fat fed Wistar rats. *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:176–181. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.07.006.
10. Fontaine J., Tavernier G., Morin N., Carpené C. Vanadium-dependent activation of glucose transport in adipocytes by catecholamines is not mediated via adrenoceptor stimulation or monoamine oxidase activity. *World Journal of Diabetes*. 2020;11(12):622–643. DOI: 10.4239/wjdv11.i12.622.
11. Zhang S., Yan L., Kim S. M. Vanadium-protein complex inhibits human adipocyte differentiation through the activation of β -catenin and LKB1/AMPK signaling pathway. *PLOS ONE*. 2020;15(9):e0239547. DOI: 10.1371/journal.pone.0239547.
12. Kostrzewa T., Jończyk J., Drzeżdżon J., Jacewicz D., Górski-Ponikowska M., Kołaczowski M., Kuban-Jankowska A. Synthesis, in vitro, and computational studies of PTP1B phosphatase inhibitors based on oxovanadium(IV) and dioxovanadium(V) complexes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):7034. DOI: 10.3390/ijms23137034.
13. Shaik A., Kondaparthi V., Begum A., Husain A., Manwal D. D. Enzyme PTP-1B inhibition studies by vanadium metal complexes: a kinetic approach. *Biological Trace Element Research*. 2023;201(10):5037–5052. DOI: 10.1007/s12011-023-03557-8.
14. Cam M. C., Brownsey R. W., McNeill J. H. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2000;78(10):829–847.
15. Ajmani S., Karanam S., Kulkarni S. A. Rationalizing protein-ligand interactions for PTP1B inhibitors using computational methods. *Chemical Biology & Drug Design*. 2009;74(6):582–595.
16. Irving E., Stoker A. W. Vanadium Compounds as PTP Inhibitors. *Molecules*. 2017; 19;22(12):2269. DOI: 10.3390/molecules22122269.
17. Ramírez-Espinosa J. J., Rios M. Y., Paoli P., Flores-Morales V., Camici G., de la Rosa-Lugo V., Hidalgo-Figueroa S., Navarrete-Vázquez G., Estrada-Soto S. Synthesis of oleanolic acid derivatives: In vitro, in vivo and in silico studies for PTP-1B inhibition. *The European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;87:316–327.
18. Ghalichi F., Ostadrahimi A., Saghaei-Asl M. Vanadium and diabetic dyslipidemia: A systematic review of animal studies. *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;71:126955. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126955.
19. Kiss T., Jakusch T., Hollender D., Dörnyei Á., Enyedy É. A., Pessoa J. C., Sakurai H., Sanz-Medel A. Biospeciation of antidiabetic VO(IV) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2008;252:1153–1162.
20. Trevino S., Diaz A. Vanadium and insulin: partners in metabolic regulation. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2020;208:111094. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111094.
21. Sanna D., Garribba E. Pharmacologically active vanadium species: distribution in biological media and interaction with molecular targets. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(35):7339–7384. DOI: 10.2174/0929867328666210531144021.
22. Mohammad A., Sharma V., McNeil J. H. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle. *Mol. Cell. Biochem*. 2002;233:139–143. DOI: 10.1023/a:1015558328757.
23. Treviño S., Diaz A., Sánchez-Lara E., Sanchez-Gaytan B. L., Perez-Aguilar J. M., González-Vergara E. Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):68–98. DOI: 10.1007/s12011-018-1540-6.
24. Kothandan S., Sheela A. DNA Interaction and cytotoxic studies on mono/di-oxo and peroxy-vanadium (V) complexes – A Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(14):1909–1924. DOI: 10.2174/138957521666210308143522.
25. Crans D. C., Henry L., Cardiff G., Posner B. I. Developing vanadium as an antidiabetic or anticancer drug: a clinical and historical perspective. *The Metal ions in life sciences*. 2019;19. DOI: 10.1515/9783110527872-014.
26. Scibior 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. *The Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;61:126508. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126508.
27. Woo L. C., Yuen V. G., Thompson K. H., McNeill J. H., Orvig C. Vanadyl-bisguanide complexes as potential synergistic insulin mimics. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1999;30;76(3–4):251–257. DOI: 10.1016/S0162-0134(99)00152-X.
28. Sakurai H., Hamada Y., Shimomura S. Cysteine methyl ester-oxovanadium (IV) complex, preparation and characterization. *Inorganica Chimica Acta*. 1980;46:119–120.
29. Cam M. C., Cros G. H., Serrano J. J., Lazaro R., McNeill J. H. In vivo antidiabetic actions of naglivan, an organic vanadyl compound in streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1993;20(2):111–121. DOI: 10.1016/0168-8227(93)90004-O.
30. Sakurai H., Kojima Y., Yoshikawa Y., Kawabe K. Antidiabetic vanadium (IV) and zinc (II) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002;226:187–189.

31. Sakurai H., Tsuchiya K., Nukatsuka M. Insulin-mimetic action of vanadyl complexes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 1990;8:193–200.
32. Bergeron A., Kostenkova K., Selman M., Murakami H. A., Owens E., Haribabu N., Arulanandam R., Diallo J. S., Crans D. C. Enhancement of oncolytic virotherapy by vanadium(V) dipicolinates. *Biometals*. 2019;32(3):545–561. DOI: 10.1007/s10534-019-00200-9.
33. Watanabe H., Nakai M., Komazawa K., Sakurai H. A new orally active insulin-mimetic vanadyl complex: bis(pyrrolidine-N-carbodithioato)oxovanadium (IV). *Journal of Medicinal Chemistry*. 1994;1;37(7):876–877. DOI: 10.1021/jm00033a002.
34. Thompson K. H., Orvig C. Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds. *Coordination Chemistry Reviews*. 2001;219–221:1033–1035.
35. Sakurai H., Watanabe H., Tamura H. Insulin-mimetic vanadyl-dithiocarbamate complexes. *Inorganica Chimica Acta*. 1998;283(1): 175–183.
36. Sathyanarayana D. N., Patel C. C. Studies on oxovanadium (IV) oxalate hydrates. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1965;27(2):297–302.
37. Beliaeva N. F., Gorodetskii V. K., Tochilkin A. I., Golubev M. A., Semenova N. V., Kovel'man I. R. Vanadium compounds—a new class of therapeutic agents for the treatment of diabetes mellitus. *Voprosy medicinskoj himii*. 2000;46(4):344–360. (In Russ.)
38. Gorodetskii V. K., Tochilkin A. I., Beliaeva N. F., Kovel'man I. R., Korovkin B. F. Synthesis and hypoglycemic activity of bis(L-malato)oxovanadium(IV). *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2011;57(1):133–137. (In Russ.) DOI: 10.18097/pbm20115701133.
39. Sathyanarayana D. N., Patel C. C. Simple malonate and maleate complexes of oxo-vanadium (IV). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1967;40(4):794–797.
40. Behzadi K., Thompson A. Preparation, characterization and reactions of vanadium (IV) β -diketonate complexes. *Journal of the Less Common Metals*. 1987;128:281–296.
41. Amin S. S., Cryer K., Zhang B., Dutta S. K., Eaton S. S., Anderson O. P., Miller S. M., Reul B. A., Brichard S. M., Crans D. C. Chemistry and insulin-mimetic properties of bis(acetylacetonate)oxovanadium (IV) and derivatives. *Inorganic Chemistry*. 2000;39(3):406–416. DOI: 10.1021/ic9905897.
42. Sheela A., Roopan S. M., Vijayaraghavan R. New diketone based vanadium complexes as insulin mimetics. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008;43(10):2206–2210. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.01.002.
43. Saatchi K., Thompson K. H., Patrick B. O., Pink M., Yuen V. G., McNeill J. H., Orvig C. Coordination chemistry and insulin-enhancing behavior of vanadium complexes with maltol $C_6H_6O_3$ structural isomers. *Inorganic Chemistry*. 2005;44(8):2689–2697. DOI: 10.1021/ic048186g.
44. McNeill J. H., Yuen V. G., Hoveyda H. R., Orvig C. Bis(maltolato)oxovanadium (IV) is a potent insulin mimic. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1992;35(8):1489–1491. DOI: 10.1021/jm00086a020.
45. Sakurai H., Katoh A., Kiss T., Jakusch T., Hattori M. Metallo-allixinate complexes with anti-diabetic and anti-metabolic syndrome activities. *Metallomics*. 2010;2(10):670–82. DOI: 10.1039/c0mt00025f.
46. Sakurai H., Tamura A., Fugono J. New antidiabetic vanadyl-pyridone complexes: effect of equivalent transformation of coordinating atom in the ligand. *Coordination Chemistry Reviews*. 2003;245(1–2):31–37.
47. Storr T., Mitchell D., Buglyó P., Thompson K. H., Yuen V. G., McNeill J. H., Orvig C. Vanadyl-thiazolidinedione combination agents for diabetes therapy. *Bioconjugate Chemistry*. 2003;14(1):212–221. DOI: 10.1021/bc025606m.
48. Shahzadi S., Ali S. Oxovanadium (IV) esters of ciprofloxacin: their characterization and potentiometric study. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. 2008;2(6):55–60.
49. Aleeva G. N., Kiasov A. P., Burykin I. M., Khafiz'ianova R. Kh. Comparative assessment of cell mechanisms of the antidiabetic action of a new organic derivative of oxovanadium (IV) and vanadyl sulfate. *Éksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2004;67(3):42–44. (In Russ.)
50. Naglah A. M., Al-Omar M. A., Al-mehizia A. A., Bhat M. A., Afifi W. M., Al-Wasidi A. S., Al-Humaidi J. Y., Refat M. S. A Novel Oxidovanadium (IV)-Orotate Complex as an Alternative Antidiabetic Agent: Synthesis, Characterization, and Biological Assessments. *BioMed Research International*. 2018;23;8108713. DOI: 10.1155/2018/8108713.
51. Sidorova Yu. S., Skalnaya M. G., Tinkov A. A., Mazo V. K. The effect of vanadium compounds on carbohydrate and lipid metabolism disorders. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(3):184–190. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl10093.
52. Shechter Y., Goldwaser I., Mironchik M., Fridkin M., Gefel D. Historic perspective and recent developments on the insulin-like actions of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2003;237:3–11.
53. Pulina N. A., Kuznetsov A. S., Krasnova A. I., Novikova V. V. Synthesis, antimicrobial activity and behavioral response effects of N-substituted hydrazides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acid and their complex derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2019; 53(3):30–34. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-3-30-34.
54. Sobin F. V., Pulina, N. A., Lipatnikov K. V., Starkova A. V., Yushkova T. A., Naugol'nykh E. A. Synthesis and hemostatic, anti-inflammatory, and anthelmintic activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoic acid derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54:1003–1007. (In Russ.) DOI: 10.1007/s11094-021-02310-6.
55. Pulina N. A., Yushkova T. A., Krasnova A. I. Biological Activity of Bis[3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-Methylphenyl)-Carboxamido-1,3-Propandionato]Oxovanadium. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(7):29–32. (In Russ.)
56. Pulina N. A., Sobin F. V., Krasnova A. I. The search for domestic pharmaceutical substances among metal complexes based on (hetero)arylamides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids. *Russian Journal of Coordination Chemistry*. 2023;49(10):644–650. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0132344X23600182.