

Изучение влияния комплексных соединений хлорида цинка на систему гемостаза и реологические показатели крови

Лебедева С. А.

д.б.н., доцент, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹, профессор кафедры медицинской элементологии²
ORCID: 0000-0001-8769-1040; SPIN-код: 4031-4932

Бабасиева В. С.

аспирант кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹
ORCID: 0000-0003-2846-4133; SPIN-код: 4422-1100

Пономарев А. В.

аспирант кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹
ORCID: 0009-0000-9966-703X; SPIN-код: 6469-4166

Рылина Е. В.

к.ф.н., доцент кафедры медицинской элементологии²
ORCID 0000-0002-9375-309X; SPIN-код: 4372-9977

Самородов А. В.

д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹, научный сотрудник³
ORCID: 0000-0001-9302-499X; SPIN-код: 2396-1934

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

2 – Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

3 – Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д.25, стр. 2

Автор для корреспонденции: Лебедева Светлана Анатольевна; **e-mail:** lebedeva502@yandex.ru

Финансирование. Фундаментальное научное исследование №FGWS-2025-0008 «Гипоксия критических состояний – ведущие механизмы развития, персонализированная диагностика и лечение».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.01.2026

Принята к печати: 02.04.2026

Аннотация

Введение. Цинк является ключевым кофактором множества ферментов и регуляторных белков, влияя на гемостаз, реологию крови и процессы микроциркуляции, при этом его дефицит и избыток по-разному модифицируют тромбообразование и текучесть крови. Комплексные соединения цинка с N-алкенилимидазолами ранее продемонстрировали антигипоксические, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства, что обусловило изучение их влияния на систему гемостаза и микроциркуляцию. **Цель исследования** – оценить влияние комплексных соединений хлорида цинка с N-алкенилимидазолами на систему гемостаза и реологические показатели крови. **Материалы и методы.** Исследовали комплексные

соединения хлорида цинка (Ацизол-Cl, Аллил-Cl, Аллил-2-Cl, Пропаргил-Cl) в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК), пентоксифиллином и гепарином *in vitro* на крови здоровых доноров и *in vivo* на крысах-самцах. Оценивали агрегацию тромбоцитов, экспрессию Р-селектина (CD62P), показатели коагулограммы, параметры микрогемодинамики и тканевой оксигенации с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической оксигенации и вейвлет-анализа колебаний кровотока. **Результаты.** Комплексные соединения хлорида цинка удлиняли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) без изменения протромбинового времени (ПВ) и уровня фибриногена, а Аллил-Cl и Аллил-2-Cl проявили выраженную антиагрегантную активность, сопоставимую с АСК, при более значимом увеличении латентного периода агрегации. Все комплексы практически полностью подавляли активацию тромбоцитов (экспрессию CD62P), а Аллил-Cl и Аллил-2-Cl улучшали микроциркуляцию, повышая перфузию и флукс, усиливая утилизацию кислорода и эффективность кислородного обмена, а также увеличивая амплитуды нейрогенных, миогенных и пульсовых колебаний кровотока. **Заключение.** Комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами обладают сочетанием антиагрегантного и слабого антикоагулянтного действия с улучшением микроциркуляции и тканевой оксигенации. Аллильные производные (Аллил-Cl, Аллил-2-Cl) представляют особый интерес как потенциальные средства для профилактики и лечения тромбозов и состояний, сопровождающихся микроциркуляторными и гипоксическими нарушениями, что требует дальнейших доклинических и клинических исследований.

Ключевые слова: цинк, гемостаз, комплексные соединения цинка, микроциркуляция, микрогемодинамика, оксигенация, Р-селектин

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-146-161

Для цитирования: Лебедева С. А., Бабасиева В. С., Пономарев А. В., Рылина Е. В., Самородов А. В. Изучение влияния комплексных соединений хлорида цинка на систему гемостаза и реологические показатели крови. *Медицина* 2026; 14(2): 146-161. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-146-161

Введение

Цинк является эссенциальным микроэлементом, выступающим в качестве кофактора более 300 энзимов. В составе почти 10% человеческого протеома цинк выполняет каталитические, структурные и регуляторные функции, оказывая антигипоксические, антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные, гемостатические эффекты. Цинк стимулирует клеточную пролиферацию и миграционную активность, способствуя репаративной регенерации на всех этапах ранозаживления: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Дефицит цинка ассоциирован с кровоточивостью и нарушениями свертывания крови, что указывает на его ключевую роль в гемостазе и тромбозе [11]. Активированные тромбоциты высвобождают Zn^{2+} из гранул, за счет чего локальная концентрация цинка в зоне формирующегося тромба возрастает и становится достаточной для модуляции тромбоцитарных рецепторов и плазменных белков [17].

Ионы цинка связывают множество плазменных белков (фибриноген, высокомолекулярный кининоген, гистидин-богатый гликопротеин и др.), изменяя их структуру и функциональную активность в свертывании и фибринолизе [16]. Экзогенный цинк в субмиллимолярных концентрациях способен индуцировать агрегацию тромбоцитов через фибриногеновый рецептор ($\alpha IIb\beta 3$) и усиливать ответ на субпороговые стимулы (АДФ, коллаген), тем самым поддерживая формирование первичной тромбоцитарной пробки [19].

Известно, что ионы цинка участвуют в активации фактора XII. В частности, показано, что связывание и активация FXII на поверхности стимулированных тромбоцитов является Zn^{2+} -зависимым и необходимо для FXII-зависимой генерации тромбина [5]. Цинк также изменяет активность ряда факторов свертывания (например, VIIa, XI, XII) и их взаимодействие с кофакторами и сосудистыми поверхностями, тем самым тонко регулируя скорость и локализацию тромбогенеза [17]. Zn^{2+} связывается с фибриногеном и фибрином, влияет на ультраструктуру и механическую прочность фибриновой сети, изменяя толщину волокон, плотность сети и устойчивость сгустка к механическим и ферментативным воздействиям. Цинк способен модифицировать взаимодействие фибрина и гликозаминогликанов, а также функциональную активность регуляторов фибринолиза, что отражается на скорости лизиса тромба [17]. При системных воспалительных состояниях и инфекциях (включая COVID-19) изменения цинкового статуса и локальной Zn^{2+} -сигнализации рассматриваются как фактор, способный как усиливать, так и ограничивать тромбообразование в зависимости от микросреды [3].

Известно, что дефицит цинка ассоциирован с повышенной жесткостью мембраны эритроцитов, снижением их деформируемости и увеличением вязкости цельной крови при одинаковом гематокрите [6]. Экспериментальные и клинические работы показывают, что снижение цинка в эритроцитах ухудшает их реологические свойства за счет изменения липидного слоя мембраны, белков спектрина и усиления оксидативного стресса [6]. В то же время добавление цинка *in vitro* или пероральная коррекция дефицита повышают деформируемость эритроцитов и снижают рост вязкости крови при нагрузке, в том числе у спортсменов [20]. Оптимальный уровень цинка поддерживает нормальную деформируемость эритроцитов и умеренную вязкость крови, обеспечивая адекватный микрокровоток [8]. Дефицит цинка, повышая вязкость крови, парадоксально может снижать тромбообразование, а избыток цинка усиливает тромбоцитарную реактивность, агрегацию и стабилизацию фибринового сгустка, повышая риск тромбозов [20].

Таким образом, цинк влияет на реологию крови разнонаправленно: при дефиците он ухудшает деформируемость эритроцитов и повышает вязкость, при умеренном повышении уровня улучшает текучесть, а при избытке усиливает тромбоцитарную агрегацию и склонность к тромбозу [8].

Проведённые нами доклинические исследования оригинальных отечественных комплексов цинка с N-алкенилимидазолами позволили выявить комплекс диацетата цинка Пилим-1 с выраженными ранозаживляющими, противовоспалительными, антимикробными, анальгезирующими и антигипоксическими свойствами [7]. Учитывая важную роль гемостаза в ранозаживлении и актуальность поиска новых эффективных средств для профилактики и лечения тромбоза, **цель нашего исследования** – изучение влияния новых комплексных соединений хлорида цинка с N-алкенилимидазолами на систему гемостаза и реологические показатели крови.

Материалы и методы исследования

Цинковые комплексы с N-алкенилимидазолами представляют собой координационные соединения Zn (II) с имидозольным лигандом, несущим алкенильный заместитель на атоме азота [1]. Алкенильный заместитель увеличивает липофильность и влияет на упаковку в кристалле и возможное образование координационных полимеров или димеров [13]. Цинковые комплексы с N-алкенилимидазолами показали антигипоксическое, антиоксидантное, противовоспалительное, ранозаживляющее, антиульцерогенное и анальгезирующее действие [1][7][9]. Они обладают высокой биодоступностью, хорошей переносимостью и рассматриваются как перспективная платформа для фармакотерапии состояний, связанных с нарушением репаративной регенерации и тканевой гипоксией [10].

Изученные нами вещества синтезированы в Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского и представлены в таблице 1.

В качестве референтных препаратов использовали ацетилсалициловую кислоту (АСК) (Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Кою, ЛТД, Китай), пентоксифиллин (ОАО «Дальхимфарм, Россия) и гепарин натрия (ОАО «Синтез», Россия).

Таблица 1. Комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами

| Вещество | Химическое название | Структурная формула | Химическая формула |
|--------------|---|---------------------|---|
| Ацизол-Cl | Бис(N-винил-имидазол)цинкхлорид | | $C_{10}H_{12}N_4ZnCl_2$ $M = 324,5246$ $C = 37,01$ $H = 3,73$ $N = 17,26$ $Cl = 21,85$ $Zn = 20,15$ |
| ALL-Cl | Бис(N-аллил-имидазол)цинкхлорид | | $C_{12}H_{16}N_4ZnCl_2$ $M = 352,5778$ $C = 40,88$ $H = 4,57$ $N = 15,89$ $Cl = 20,11$ $Zn = 18,55$ |
| ALL-2-Cl | Бис(N-аллил-2-метил-имидазол)цинкхлорид | | $C_{14}H_{20}N_4ZnCl_2$ $M = 380,6310$ $C = 44,18$ $H = 5,30$ $N = 14,72$ $Cl = 18,63$ $Zn = 17,18$ |
| Пропаргил-Cl | (Бис-N-пропаргил-имидазол)цинкдихлорид | | $C_{12}H_{12}N_4ZnCl_2$ $M = 348,5460$ $C = 41,35$ $H = 3,47$ $N = 16,07$ $Cl = 20,34$ $Zn = 18,76$ |

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – наиболее распространенный и широко используемый нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) с анальгетическим, жаропонижающим и выраженным антиагрегантным действием, основанным на необратимом ингибировании

Пентоксифиллин – метилксантиновый неселективный ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ) с иммуномодулирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием, улучшает микроциркуляторные процессы и реологические свойства крови за счет уменьшения вязкости [4][15][18].

Препарат обладает антиагрегантным действием, снижая синтез тромбоксана, увеличивая образование простаглицина, уменьшая агрегацию тромбоцитов и их адгезию к сосудистой стенке [2]. Пентоксифиллин уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии на эндотелии, пролиферацию лимфоцитов и моноцитов, а также миграцию лейкоцитов, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и компонентов межклеточного матрикса, оказывая, таким образом, антифибротический эффект [2].

Гепарин натрия является парентеральным прямым антикоагулянтом, представляющий смесь сульфатированных гликозаминогликанов. Применяется для профилактики и лечения тромбозов за счёт усиления активности антитромбина III и инактивации тромбина (IIa) и фактора Ха [14].

Исследуемые комплексы хлорида цинка и препараты сравнения для определения влияния на функциональную активность тромбоцитов и антикоагуляционную активность применяли в конечных концентрациях 2×10^{-3} моль/л и 5×10^{-4} г/мл соответственно. Исследование было одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 25-25 от 15.12.2025 г.).

Исследование системы гемостаза. Эксперименты по изучению системы гемостаза проведены *in vitro* на крови здоровых мужчин-доноров 18-25 лет. Кровь забирали из кубитальной вены. Тесты проводили на обогащенной и обедненной тромбоцитами плазме, которую получали центрифугированием цитратной крови при 1000 об/мин 10 минут и при 3000 об/мин в течение 20 минут соответственно.

Влияние соединений хлорида цинка на агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), оценивали по максимальной амплитуде, скорости агрегации, времени достижения максимальной амплитуды и дезагрегации тромбоцитов. При коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период активации фосфолипазы С и образования вторичных посредников, приводящих к образованию тромбоцитарных гранул и синтезу тромбоксана A_2 .

Активацию тромбоцитов оценивали по изменению экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов цитофлуориметрическим методом (NovoCyte, Agilent, США). В образцы обогащенной тромбоцитами плазмы, разведенные в 100 раз 0,15 М фосфатно-солевым буферным раствором pH 7,0-7,5, вносили исследуемые вещества и инкубировали в течение 5 минут. Для активации тромбоцитов в пробы добавляли АДФ до конечной концентрации 20 мг/кг и перемешивали. Через 15 минут клетки фиксировали добавлением 1% раствора формалина и окрашивали мышинными моноклональными антителами CD62, меченными APC (алофикоцианином) (Vecton Dickinson, США). «Тромбоцитарное окно» выделяли по параметрам прямого (FCS) и малоугольного (SSC) светорассеяний в логарифмической шкале координат с оценкой позитивных (%) по CD62 клеток.

Антикоагуляционную активность определяли клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия). Определяли показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), концентрацию фибриногена.

Все исследования проведены с использованием тестов производства «Технология-Стандарт», г. Барнаул, Россия.

Исследование микроциркуляции проводили в области кожи задней конечности крысы с использованием лазерного анализатора кровотока ЛАКК-М (НПП «ЛАЗМА», Россия) методом доплеровской лазерной флоуметрии (ЛДФ), широко используемым в медицине. Использование лазерного анализатора кровотока ЛАКК-М для комплексного исследования состояния микроциркуляторного обеспечения тканей позволяет осуществлять объективную регистрацию параметров микрогемодинамики и транспорта кислорода при воздействии биологически активных веществ. Вычисляли уровень перфузии ткани (ПМ) в перфузионных единицах (пф. ед.), среднее квадратичное отклонение, характеризующее временную изменчивость потока эритроцитов (σ или флакс, пф. ед.), а также соотношение между изменчивостью перфузии (флаксом) и средней перфузией (ПМ), выражаемое в коэффициенте вариации (Kv) – показателе вазомоторной активности микрососудов. С помощью вейвлет-анализа (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия) определяли амплитуды колебаний кровотока (А, пф. ед.) активного тонусформирующего диапазона частот (эндотелиального NO-зависимого 0,0095-0,02 Гц, нейрогенного симпатического 0,02–0,046 Гц, миогенного 0,07–0,15 Гц) и амплитуды колебаний в пассивных частотных диапазонах (дыхательного 0,2–0,4 Гц и сердечного 0,8–1,6 Гц) [21].

Методом оптической оксигенации определяли индекс перфузионной сатурации кислорода в крови (S_m) и параметр удельного потребления кислорода в ткани (U). Данные показатели отражают связь между движущимся потоком крови (перфузией) и сатурацией крови и находятся в обратной зависимости от скорости потребления тканью кислорода и общим потреблением кислорода циркулирующей крови соответственно [22]. Также определяли относительный объем фракции эритроцитов в области исследования.

Полученные данные обработаны с применением статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Нормальность результатов проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как вид распределения отличался от нормального, в работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для дисперсионного анализа использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты сравнительного изучения влияния комплексных соединений хлорида цинка на систему гемостаза представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Влияние комплексных соединений хлорида цинка и референтных препаратов на систему гемостаза в условиях *in vitro*, Ме (0,25–0,75)

| Вещество | Латентный период | Максимальная амплитуда | Скорость агрегации | Время достижения максимальной амплитуды | АПТВ |
|----------------|---------------------|------------------------|---------------------|---|-------------------|
| Ацизол-Cl | +4,6(4,1-5,8)*#• | -7,1(6,9-8,5) *#• | -9,4(9,1-11,3) *# | +14,6(12,5-15,4) *# | +7,2(5,6-9,4)* |
| Аллил-Cl | +11,2(9,3-12,5)*#• | -12,4(10,3-14,8)*• | -9,2(8,6-12,7)*• | +14,8(13,1-16,2)*• | +8,4(5,6-9,5)* |
| Аллил-2-Cl | +10,1(9,8-12,7) *#• | -11,8(9,5-14,1)*• | -13,8(10,4-14,2)*• | +10,7(9,1-12,8)*• | +8,3(7,7-10,2)* |
| Пропаргил-Cl | +11,7(10,4-13,8)*#• | -21,2(17,7-24,5)*#• | -24,1(18,5-25,9)*#• | +23,6(20,4-25,7)*#• | +7,2(6,7-9,3)* |
| АСК | -2,1 (1,1-2,6) | -13,7 (10,8-16,4)* | -10,5 (7,6-12,3)* | +10,5 (8,7-13,4)* | - |
| Пентоксифиллин | +32,4 (28,7-35,6)*# | -48,4 (42,7-56,5)*# | -34,9 (28,7-39,6)* | +32,1 (27,6-36,4)*# | - |
| Гепарин натрия | - | - | - | - | +20,3(19,7-21,4)* |

АСК – Ацетилсалициловая кислота, * $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем, # $p \leq 0,05$ в сравнении с АСК, • $p \leq 0,05$ в сравнении с Пентоксифиллином. $p \leq 0,05$ в сравнении с Гепарином натрия по значению АПТВ. Данные представлены в % к контролю.

Таблица 3. Экспрессия CD62 тромбоцитов в присутствии комплексных соединений хлорида цинка и референтных препаратов, Ме (0,25-0,75)

| Вещество | CD62 АДФ+ | CD62 АДФ- |
|----------------|----------------|----------------------|
| Контроль | 1,3 (1,1-1,4) | 16,8 (16,1-19,4) †† |
| Ацизол-Cl | 1,1(0,7-1,2)* | 1,5(1,2-1,7)**† |
| Аллил-Cl | 1,2(0,9-1,4)* | 1,1(0,5-1,4)**† |
| Аллил-2-Cl | 1,2(1,0-1,4)* | 1,3(1,2-1,4)**† |
| Пропаргил-Cl | 1,1(1,1-1,2)* | 1,2(1,1-1,5)**† |
| АСК | 1,3 (1,1-1,4)* | 16,4 (14,5-17,3)* †† |
| Пентоксифиллин | 1,2 (1,1-1,4)* | 1,5 (1,3-1,6)** † |

Уровень статистической значимости различий признаков в сравнении с контролем: * – $p > 0,05$, ** – $p \leq 0,05$; уровень статистической значимости различий признаков групп после активации АДФ: † – $p > 0,05$, †† – $p \leq 0,05$. CD62 АДФ- – экспрессия CD62 до воздействия АДФ, CD62 АДФ+ – экспрессия CD62 после воздействия АДФ.

Из таблицы 2 видно, что изученные соединения влияли на плазменный компонент системы гемостаза, что проявлялось в изменении показателя внутреннего пути свертывания крови – АПТВ, не изменяя при этом показатель концентрации фибриногена и ПВ. Вещества Аллил-Cl и Аллил-2-Cl проявили антиагрегационную активность на уровне АСК, увеличивая при этом lag-период более эффективнее, чем АСК. Изученные комплексы хлорида цинка полностью подавляли активацию тромбоцитов в изученных концентрациях в отличие от АСК.

Система микроциркуляции

Исследования по изучению влияния комплексных соединений цинка на систему микроциркуляции проведены на 40 крысах-самцах Wistar массой 300-350 г.

Влияние на микрогемодинамику. В контрольной группе животных показатели интенсивности микроциркуляции были следующие: ПМ – $15,6 \pm 2,44$ пф. Ед., σ – $4,7 \pm 0,72$ пф. Ед., Kv – $46,3 \pm 7,10$ усл. ед. (Таблица 4).

Таблица 4. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на микрогемодинамику у крыс ($n = 8$)

| Вещество и характер воздействия | ПМ | | σ | | Kv | |
|---------------------------------|-----------------|------|----------------|------|-----------------|-----|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Контроль | $15,6 \pm 2,44$ | 100 | $4,7 \pm 0,72$ | 100 | $46,3 \pm 7,10$ | 100 |
| Ацизол-Cl | $18,1 \pm 0,92$ | 116 | $4,8 \pm 0,75$ | 103 | $51,2 \pm 3,56$ | 112 |
| Аллил-Cl | $19,9 \pm 1,54$ | 128* | $6,3 \pm 0,64$ | 135* | $34,7 \pm 2,12$ | 75* |
| Аллил-2-Cl | $19,5 \pm 1,76$ | 125* | $6,9 \pm 1,03$ | 146* | $44,4 \pm 4,20$ | 96 |
| Пропаргил-Cl | $17,6 \pm 1,98$ | 113 | $5,0 \pm 0,78$ | 107 | $49,1 \pm 3,76$ | 106 |

Через 1 час после в/б введения Аллил-Cl увеличивались показатели ПМ, уровня флкса на 28% и 35% соответственно и снижался Kv на 25% по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,05$). Введение Аллил-2-Cl приводило к статистически значимому увеличению ПМ и уровня флкса на 25% и 46% соответственно и не изменяло Kv по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,05$). Увеличение уровня перфузии тканей и флкса при введении комплексных соединений хлорида цинка указывает на их способность улучшать микроциркуляцию и механизмы модуляции тканевого кровотока. Ацизол-Cl и Пропаргил-Cl не изменяли данные показатели микрогемодинамики.

Влияние на тканевую оксигенацию. В контрольной группе животных сатурация кислородом смешанной крови (SO_2) достигала $69,0 \pm 4,70\%$, а среднее значение перфузии (M), характеризующее содержание кислорода в смешанной крови микроциркуляторного русла, не превышало $60,6 \pm 4,2\%$. Индекс перфузионной сатурации кислорода в крови (Sm)

составлял $4,8 \pm 0,58$ усл. ед. Из исследуемого объема крови утилизировалось $1,9 \pm 0,39$ усл. ед. кислорода (Таблица 5).

Таблица 5. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на тканевую оксигенацию ($n = 8$)

| Вещество | SO ₂ | | M | | Sm | | U | |
|--------------|-----------------|------|-----------|-----|----------|-----|----------|------|
| | M±m | % | M±m | % | M±m | % | M±m | % |
| Контроль | 67,0±4,70 | 100 | 60,6±4,20 | 100 | 4,8±0,58 | 100 | 1,9±0,39 | 100 |
| Ацизол-Cl | 70,4±4,01 | 105 | 57,6±4,45 | 95 | 4,9±0,33 | 101 | 1,8±0,56 | 97 |
| Аллил-Cl | 83,1±2,46 | 124* | 62,4±5,48 | 103 | 3,4±0,68 | 70* | 2,4±0,57 | 126* |
| Аллил-2-Cl | 79,7±5,37 | 119 | 58,2±3,89 | 96 | 4,0±0,43 | 84* | 2,3±0,39 | 125* |
| Пропаргил-Cl | 71,7±6,59 | 107 | 58,2±2,47 | 96 | 4,6±0,89 | 95 | 2,0±0,69 | 103 |

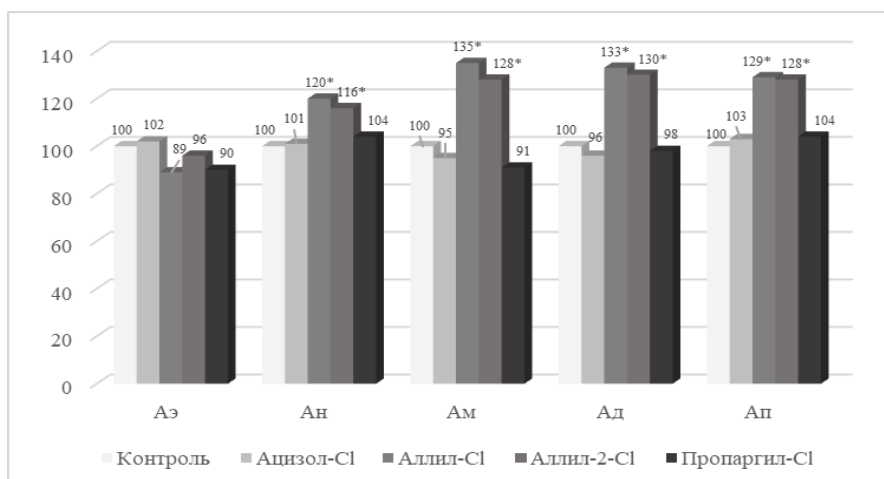
При введении Аллил-Cl показатель SO₂ повышался на 24% и усиливалась утилизация кислорода в тканях, о чем свидетельствует увеличение на 26% показателя U. Введение Аллил-2-Cl не изменяло SO₂ и приводило к увеличению U на 25%. Показатель M не изменялся при введении обоих соединений, а Sm уменьшался на 30 (Аллил-Cl) и 16% (Аллил-2-Cl) по сравнению с контролем. При введении соединений Ацизол-Cl и Пропаргил-Cl существенных изменений показателей тканевой оксигенации выявлено не было. При введении Аллил-Cl увеличивался параметр эффективности кислородного обмена (ЭКО) на 25% (Таблица 6).

Таблица 6. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на Vr и ЭКО ($n=8$)

| Вещество | Vr, % | | | ЭКО, % | | |
|--------------|----------|-----|-------|-----------|-----|------|
| | M±m | % | p | M±m | % | p |
| Контроль | 6,2±0,35 | 100 | – | 25,2±4,22 | 100 | – |
| Ацизол-Cl | 7,1±0,28 | 115 | 0,05 | 26,2±2,15 | 104 | 0,05 |
| Аллил-Cl | 6,3±0,78 | 102 | 0,002 | 31,5±3,95 | 125 | 0,01 |
| Аллил-2-Cl | 6,9±0,45 | 111 | 0,25 | 24,2±3,48 | 96 | 0,05 |
| Пропаргил-Cl | 6,5±0,59 | 105 | 0,002 | 26,2±3,56 | 104 | 0,05 |

Изученные нами комплексные соединения хлорида цинка спустя 1 час после в/б не изменяли амплитуду эндотелиальных (Аэ) колебаний, Аллил-Cl и Аллил-2-Cl статистически значимо увеличивали амплитуду нейрогенных колебаний (Ан), амплитуду миогенных колебаний (Ам), амплитуду дыхательных колебаний (Ад) и амплитуду пульсовых колебаний (Ап) на 20 и 15%, 35 и 27%, 33 и 30%, 29 и 28% соответственно по сравнению с контрольной группой животных (Рисунок 1).

Рисунок 1. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на показатели микроциркуляции у крыс



Примечание: Данные представлены в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%. * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контрольной группе животных

Обсуждение результатов

Полученные результаты демонстрируют, что комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами не только лишены ожидаемого проагрегантного эффекта свободного цинка, но и проявляют выраженное антиагрегантное и антикоагулянтное действие, сопоставимое или превосходящее референтные препараты. Это позволяет рассматривать их как перспективные модуляторы гемостаза с дополнительным влиянием на микроциркуляцию и тканевую оксигенацию.

Особенно значимым является полное подавление активации тромбоцитов (экспрессии CD62P) всеми цинковыми комплексами как в условиях стимуляции АДФ, так и без нее, в то время как АСК снижала активацию лишь частично.

Изученные нами комплексные соединения хлорида цинка спустя 1 час после в/б не изменяли амплитуду эндотелиальных (Аэ) колебаний, Аллил-Cl и Аллил-2-Cl статистически значимо увеличивали амплитуду нейрогенных колебаний (Ан), амплитуду миогенных колебаний (Ам), амплитуду дыхательных колебаний (Ад) и амплитуду пульсовых колебаний (Ап) на 20 и 15%, 35 и 27%, 33 и 30%, 29 и 28% соответственно по сравнению с контрольной группой животных (Рисунок 1).

Следовательно, изменения в системе микроциркуляции, наблюдаемые под воздействием комплексных соединений хлорида цинка, способствуют повышению гипоксической устойчивости тканей. При этом улучшаются микрогемодинамика, показатели ЭКО, U и увеличивается содержание эритроцитов в микроциркуляторном русле. Увеличение кислородной емкости крови путем активации эритропоэза способствует росту ЭКО, а повышение U, возможно, вызвано ускорением диссоциации оксигемоглобина в тканях. Перечисленные изменения приводят к экономичному функционированию органов и тканей и повышению эффективности метаболизма.

Это указывает на иной, чем у АСК, механизм воздействия, затрагивающий ранние этапы тромбоцитарной активации и дегрануляции, что потенциально может уменьшать тромбовоспалительные взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелием.

В условиях *in vitro* все изученные комплексы удлинляли АПТВ, не изменяя протромбиновое время и концентрацию фибриногена, что указывает на преимущественное влияние на внутренний путь свертывания без выраженного риска гипофибриногенемии. При этом Аллил-Cl и Аллил-2-Cl по антиагрегационной активности не уступали АСК, но более значительно увеличивали lag-период, замедляя инициацию агрегации.

Несмотря на известную способность свободных ионов Zn^{2+} усиливать агрегацию тромбоцитов через рецептор GPIIb/IIIa и модификацию плазменных белков, комплексы Аллил-Cl и Аллил-2-Cl демонстрируют противоположный эффект, что можно объяснить лиганд-опосредованной модуляцией биодоступности и распределения цинка. Связь Zn (II) с N-алкенилимидазолом, вероятно, ограничивает прямое взаимодействие катиона с рецепторами GPVI и GPIIb/IIIa, стабилизирует мембраны тромбоцитов и ослабляет Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути, критические для дегрануляции и экспрессии P-селектина.

Дополнительный вклад могут вносить антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства этих комплексов, ранее показанные для N-алкенилимидазольных производных цинка, что снижает оксидативно опосредованную активацию тромбоцитов и эндотелия. В результате формируется мягко выраженный антикоагулянтный и антиагрегантный профиль без глубокого подавления плазменного звена гемостаза, что потенциально снижает риск кровотечений по сравнению с классическими антикоагулянтами.

Через 1 час после введения Аллил-Cl и Аллил-2-Cl отмечено достоверное увеличение перфузии и флакса, отражающее усиление микроциркуляторного кровотока при сохранении или умеренном снижении коэффициента вариации, что свидетельствует об оптимизации вазомоторной активности микрососудов. Такие изменения указывают на улучшение распределения кровотока в микрососудистом русле и снижение выраженности стазов и спазмов. Аллил-Cl и Аллил-2-Cl также повышали утилизацию кислорода тканями (рост U) при одновременном увеличении SO_2 и ЭКО, что говорит об улучшении обеспечения кислородом и более экономичном его использовании. Отсутствие значимых сдвигов при введении Ацизол-Cl и Пропаргил-Cl показывает структурную избирательность эффекта и подчеркивает роль аллильных заместителей в реализации вазоактивного и антигипоксического действия.

Вейвлет-анализ показал усиление нейрогенных, миогенных, дыхательных и пульсовых колебаний под влиянием Аллил-Cl и Аллил-2-Cl, что отражает активизацию регуляторных звеньев микроциркуляции при отсутствии влияния на метаболические процессы эндотелия, связанные с релизингом оксида азота.

Совокупность данных по микрогемодинамике, оксигенации и колебательным компонентам кровотока указывает на формирование состояния повышенной гипоксической устойчивости тканей под влиянием производных N-алкенилимидазолов. Повышение ЭКО, U и содержания эритроцитов в микроциркуляторном русле может быть

связано как с улучшением реологических свойств крови, так и с увеличением кислородной емкости за счет активации эритропоэза.

Сочетание антиагрегантного действия, слабого антикоагуляционного эффекта и улучшения микроциркуляции делает комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами потенциально перспективными для профилактики и лечения тромбозов, особенно на фоне нарушений микроциркуляции и тканевой гипоксии. В отличие от АСК и гепарина, эти соединения не вызывают глубоких изменений традиционных плазменных показателей свертывания и одновременно улучшают кислородный обмен в тканях, что может быть важно при хронических ишемических и раневых процессах.

Однако полученные данные относятся к моделям *in vitro* и острого введения животным, поэтому необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, безопасности и эффективности при длительном применении, а также сравнение с современными антиагрегантами и антикоагулянтами. В дальнейшем особый интерес представляют работы по уточнению молекулярных мишеней и возможной органопротективной роли этих комплексов в условиях системной гипоксии и воспаления.

Выводы

Сочетание слабого антикоагуляционного эффекта, выраженного подавления активации тромбоцитов и улучшения микроциркуляции позволяет рассматривать комплексные соединения хлорида цинка производные N-алкенилимидазолов как потенциальные кандидаты для профилактики и лечения тромботических осложнений, особенно на фоне микроциркуляторных и гипоксических нарушений, что требует дальнейших доклинических и клинических исследований.

Вклад авторов

Лебедева С. А. – развитие ключевых целей и задач, редактирование текста статьи, критический пересмотр рукописи и её анализ с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Бабасиева В. С. – подготовка текста статьи, участие в научном дизайне; проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Пономарев А. В. – анализ и интерпретация результатов исследования; подготовка текста статьи; участие в научном дизайне.

Рылина Е. В. – проведение информационно-поисковых исследований, коррекция окончательного варианта статьи.

Самородов А. В. – критический пересмотр рукописи и её анализ с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Список литературы

1. Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексные соединения цинка с N-алкенилимидазолами: биологическая активность и применение в медицине. Сеченовский вестник. 2016; (25): 84–90.
2. Annamaraju P, Patel P, Baradhi KM. Pentoxifylline. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [updated 2024 Feb 29; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559096/>.
3. Ishida T, Saido M, Saitama S. Thrombosis prevention and anti-thrombus formation by zinc (II) ions against COVID-19 infection. *J Clin Case Rep Stud*. 2022;3(6). doi: 10.31579/2690-8808/114.
4. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD005262. doi:10.1002/14651858.CD005262.pub4.
5. Chaudhry SA, Serrata M, Tomczak L, et al. Cationic zinc is required for factor XII recruitment and activation by stimulated platelets and for thrombus formation in vivo. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2318-2328. doi:10.1111/jth.14964.
6. Erken G, Küçükataş MB, Turgut S, et al. The Effects of Electromagnetic Fields Generated from 1800 MHz Cell Phones on Erythrocyte Rheological Parameters and Zinc Level in Rats. *Balkan Med J*. 2012;29(2):139-143. doi:10.5152/balkanmedj.2011.021.
7. Galenko-Yaroshevsky PA, Shelemekh OV, Popkov VL, Zadorozhnyi AV, Nektarevskaya IB, Bunyatyan ND, et al. Study of the anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and anti-ulcerogenic activity of N-isopropenylimidazole zinc complex derivative. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(1):23-43. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.443
8. Khaled S, Brun JF, Cassanas G, Bardet L, Orsetti A. Effects of zinc supplementation on blood rheology during exercise. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1999;20(1):1-10. PMID: 11185677.
9. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Fateeva T, Pashin S, Pashina N, Nektarevskaya I, et al. Effective wound healing agents based on N-alkenylimidazole zinc complexes derivatives: future prospects and opportunities. *Res Results Pharmacol*. 2023;9(3):27-39. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10047.
10. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Trofimov B, Parshina L, Shelemekh O, Sergeeva A, et al. Zinc-dependent mechanisms of reparative regeneration: theoretical aspects and translational perspectives. *Rev Clin Pharmacol Drug Ther*. 2025;23(2):105-118. doi: 10.17816/RCF660184.
11. Mammadova-Bach E, Braun A. Zinc Homeostasis in Platelet-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5258. doi:10.3390/ijms20215258.
12. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):289-303. doi: 10.1007/s10555-017-9675-z.
13. Parshina L, Grishchenko L, Smirnov V, Borodina T, Shakhmardanova S, Tarasov V, et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of Zn(II) and Co(II) complexes of N-allylimidazole as potential hypoxia-targeting agents. *Polyhedron*. 2019;161:126-131. doi: 10.1016/j.poly.2019.01.005.
14. Patel P, Huang D. Heparin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [Updated 2025 Aug 9; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/>
15. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan A, Hanifiha M, Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy?. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13733. doi:10.1111/dth.13733.
16. Sobczak AIS, Pitt SJ, Stewart AJ. Influence of zinc on glycosaminoglycan neutralisation during coagulation. *Metallomics*. 2018;10(9):1180-1190. doi:10.1039/c8mt00159f.
17. Vu TT, Fredenburgh JC, Weitz JI. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):421-430. doi:10.1160/TH12-07-0465.
18. Wen WX, Lee SY, Siang R, Koh RY. Repurposing Pentoxifylline for the Treatment of Fibrosis: An Overview. *Adv Ther*. 2017;34(6):1245-1269. doi:10.1007/s12325-017-0547-2

19. Heyns Adu P, Eldor A, Yarom R, Marx G. Zinc-induced platelet aggregation is mediated by the fibrinogen receptor and is not accompanied by release or by thromboxane synthesis. *Blood*. 1985 Jul;66(1):213-9. PMID: 2988668.
20. Marx G, Krugliak J, Shaklai M. Nutritional zinc increases platelet reactivity. *Am J Hematol*. 1991;38(3):161-165. doi:10.1002/ajh.2830380302.
21. Крупаткин А.И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем. *Физиология человека*, 2018; 44(5): 103-114. doi: 10.1134/S0131164618050077.
22. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. (ред.) Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 256 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=217> (дата обращения: 30.01.2026)

Research on the impact of zinc chloride complexes on the hemostasis system and blood rheological characteristics

Lebedeva S. A.

Doctor of Biological Sciences, professor of Department of Pharmacology, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy¹, professor of Department of Medical Elementology²
ORCID: 0000-0001-8769-1040

Babasieva V. S.

graduate student of Department of Pharmacology, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy¹
ORCID: 0000-0003-2846-4133

Ponomarev A. V.

graduate student of Department of Pharmacology, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy¹
ORCID: 0009-0000-9966-703X

Rylina E. V.

Ph.D. of Pharmaceutical Sciences associate professor of Department of Medical Elementology²
ORCID 0000-0002-9375-309X

Samorodov A. V.

Doctor of Medical Sciences professor of Department of Pharmacology¹, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy³
ORCID: 0000-0001-9302-499X

1 – Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Trubetskaya St., 8-2, Moscow, 119991, Russian Federation

2 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Miklukho-Maklaya St., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

3 – Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, st. Petrovka, 25, building 2, 107031, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Lebedeva Svetlana; **e-mail:** lebedeva502@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. Fundamental scientific research No. FGWS-2025-0008 "Hypoxia in critical conditions – leading mechanisms of development, personalized diagnostics and treatment."

Received: 30.01.2026

Accepted for publication: 02.04.2026

Abstract

Introduction. Zinc is a key cofactor of many enzymes and regulatory proteins, affecting hemostasis, blood rheology and microcirculation processes, while its deficiency and excess modify thrombosis and blood fluidity in different ways. Zinc complex compounds with N-alkenylimidazoles have previously demonstrated antihypoxic, anti-inflammatory and wound healing properties, which led to the study of their effect on the hemostasis system and

microcirculation. **Objective of the study:** to evaluate the effect of zinc chloride complexes with N-alkenylimidazoles on the hemostasis system and blood rheology parameters. **Material and methods.** Zinc chloride complex compounds (Acizol-Cl, Allyl-Cl, Allyl-2-Cl, Propargyl-Cl) were studied in comparison with acetylsalicylic acid (ASA), pentoxifylline, and heparin in vitro on the blood of healthy donors and in vivo on male rats. Platelet aggregation, P-selectin (CD62P) expression, coagulogram parameters, microhemodynamic parameters, and tissue oxygenation were evaluated using laser flowmetry, optical oxygenation, and wavelet analysis of blood flow fluctuations. **Results.** Zinc chloride complexes prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) without changing prothrombin time (PV) and fibrinogen levels, while Allyl-Cl and Allyl-2-Cl showed pronounced antiplatelet activity comparable to ASA with a more significant increase in the latency period of aggregation. All complexes almost completely suppressed platelet activation (CD62P expression), and Allyl-Cl and Allyl-2-Cl improved microcirculation, increasing perfusion and flux, enhancing oxygen utilization and efficiency of oxygen metabolism, as well as increasing the amplitudes of neurogenic, myogenic, and pulse fluctuations in blood flow. **Conclusion.** Zinc chloride complex compounds, N-alkenylimidazole derivatives, have a combination of antiplatelet and mild anticoagulant effects with improved microcirculation and tissue oxygenation. Allyl derivatives (Allyl-Cl, Allyl-2-Cl) are of particular interest as potential agents for the prevention and treatment of thrombosis and conditions accompanied by microcirculatory and hypoxic disorders, which requires further preclinical and clinical studies.

Key words: zinc, hemostasis, zinc complexes, microcirculation, microhemodynamics, oxygenation, P-selectin

References

1. Shakhmardanova SA, Galenko-Yaroshevsky PA. Metal complex compounds of zinc with N-alkenylimidazoles: biological activity and application in medicine (review). *Sechenov Bull.* 2016;(3):84-90.
2. Annamaraju P, Patel P, Baradhi KM. Pentoxifylline. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [updated 2024 Feb 29; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559096/>.
3. Ishida T, Saido M, Saitama S. Thrombosis prevention and anti-thrombus formation by zinc (II) ions against COVID-19 infection. *J Clin Case Rep Stud.* 2022;3(6). doi: 10.31579/2690-8808/114.
4. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD005262. doi:10.1002/14651858.CD005262.pub4.
5. Chaudhry SA, Serrata M, Tomczak L, et al. Cationic zinc is required for factor XII recruitment and activation by stimulated platelets and for thrombus formation in vivo. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2318-2328. doi:10.1111/jth.14964.
6. Erken G, Küçükataş MB, Turgut S, et al. The Effects of Electromagnetic Fields Generated from 1800 MHz Cell Phones on Erythrocyte Rheological Parameters and Zinc Level in Rats. *Balkan Med J.* 2012;29(2):139-143. doi:10.5152/balkanmedj.2011.021.
7. Galenko-Yaroshevsky PA, Shelemekh OV, Popkov VL, Zadorozhniy AV, Nektarevskaya IB, Bunyatyan ND, et al. Study of the anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and anti-ulcerogenic activity of N-isopropenylimidazole zinc complex derivative. *Research Results in Pharmacology.* 2024;10(1):23-43. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.443
8. Khaled S, Brun JF, Cassanas G, Bardet L, Orsetti A. Effects of zinc supplementation on blood rheology during exercise. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999;20(1):1-10. PMID: 11185677.
9. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Fateeva T, Pashin S, Pashina N, Nektarevskaya I, et al. Effective wound healing agents based on N-alkenylimidazole zinc complexes derivatives: future prospects and opportunities. *Res Results Pharmacol.* 2023;9(3):27-39. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10047.

10. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Trofimov B, Parshina L, Shelemekh O, Sergeeva A, et al. Zinc-dependent mechanisms of reparative regeneration: theoretical aspects and translational perspectives. *Rev Clin Pharmacol Drug Ther.* 2025;23(2):105-118. doi: 10.17816/RCF660184.
11. Mammadova-Bach E, Braun A. Zinc Homeostasis in Platelet-Related Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5258. doi:10.3390/ijms20215258.
12. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):289-303. doi: 10.1007/s10555-017-9675-z.
13. Parshina L, Grishchenko L, Smirnov V, Borodina T, Shakhmardanova S, Tarasov V, et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of Zn(II) and Co(II) complexes of N-allylimidazole as potential hypoxia-targeting agents. *Polyhedron.* 2019;161:126-131. doi: 10.1016/j.poly.2019.01.005.
14. Patel P, Huang D. Heparin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [Updated 2025 Aug 9; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/>
15. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan A, Hanifiha M, Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy?. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13733. doi:10.1111/dth.13733.
16. Sobczak AIS, Pitt SJ, Stewart AJ. Influence of zinc on glycosaminoglycan neutralisation during coagulation. *Metallomics.* 2018;10(9):1180-1190. doi:10.1039/c8mt00159f.
17. Vu TT, Fredenburgh JC, Weitz JI. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):421-430. doi:10.1160/TH12-07-0465.
18. Wen WX, Lee SY, Siang R, Koh RY. Repurposing Pentoxifylline for the Treatment of Fibrosis: An Overview. *Adv Ther.* 2017;34(6):1245-1269. doi:10.1007/s12325-017-0547-2
19. Heyns Adu P, Eldor A, Yarom R, Marx G. Zinc-induced platelet aggregation is mediated by the fibrinogen receptor and is not accompanied by release or by thromboxane synthesis. *Blood.* 1985 Jul;66(1):213-9. PMID: 2988668.
20. Marx G, Krugliak J, Shaklai M. Nutritional zinc increases platelet reactivity. *Am J Hematol.* 1991;38(3):161-165. doi:10.1002/ajh.2830380302.
21. Kuropatkin AI. The importance of oscillatory processes in the diagnosis of the state of microcirculatory tissue systems. *Hum Physiol.* 2018;44(5):103-114. doi: 10.1134/S0131164618050077.
22. Krupatkin AI, Sidorov VV, editors. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation [Internet]. Moscow: OJSC "Medicine" Publishing House; 2005. (Avalible at: <https://lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=217> (cited by: 30.01.2026)