

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ТРЕНТАЛУ Й КСАНТИНОЛУ НИКОТИНАТУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

І.Г. Кишкан

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – здійснити порівняльний аналіз впливу тренталу й ксантинолу нікотинату на функціональний стан нирок у щурів за умов сольового навантаження після одноразового та тривалого (7 днів) введення препаратів.

Матеріали та методи. В експериментах на нелінійних білих щурах досліджено зміни екскреторної, водо- та іонорегулювальної функцій нирок після одноразового та тривалого (7 днів) введення тренталу й ксантинолу нікотинату в дозах по 3 мг/кг за умов сольового навантаження 0,45% розчином NaCl.

Результати. Спостерігали як швидку реакцію нирок після одноразового введення тренталу й ксантинолу нікотинату, так і значущі зміни ренальних функцій після тривалих (7 днів) уведення препаратів за умов сольової гідратації 0,45% розчином NaCl. Порівняльна оцінка ренальних впливів при одноразовому введенні показала, що ксантинолу нікотинат значно виразніше, ніж трентал, активує водо-, іонорегулювальну та екскреторну функції нирок. Порівняно з контролем, після введення ксантинолу нікотинату діурез у щурів збільшувався на 74%, натрійурез – на 66 %, екскреція креатиніну – на 52%, тоді як після введення тренталу досліджувані показники підвищувались лише на 62%, 33% та 34% відповідно.

Після тривалого (7 днів) сольового навантаження водорегулювальна функція нирок активувалася виразніше, ніж після одноразового введення препаратів. Порівняно з контролем, під впливом тренталу діурез збільшився в 1,8 раза, ксантинолу нікотинату – в 1,9 раза. Екскрецію ендogenous креатиніну трентал підвищував в 1,4 раза, ксантинолу нікотинат – в 1,6 раза.

Натрійурез під дією ксантинолу нікотинату збільшився майже у 2 рази, тренталу – в 1,4 раза. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між збільшенням діурезу та натрійурезу лише після тривалого введення ксантинолу нікотинату ($r=0,784$, $p<0,05$). Потужнішим калійуретиком після тривалого введення виявився трентал.

Висновки. Після одноразового та тривалого (7 днів) введення щурам похідних метилксантину – тренталу й ксантинолу нікотинату, у дозах по 3 мг/кг за умов гідратації 0,45% розчином натрію хлориду, активується екскреторна, водо- та іонорегулювальна функції нирок. Ренальні ефекти досліджуваних препаратів характеризуються збільшенням екскреції ендogenous креатиніну. За умов тривалого введення натрійуретична дія більш виражена в ксантинолу нікотинату, калійуретичний ефект – у тренталу.

Ключові слова:

трентал, ксантинолу нікотинат, сольове навантаження, функціональний стан нирок, порівняльний аналіз.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №2 (76). С.19-24.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.3

E-mail: kishkaninna@bsmu.edu.ua

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТРЕНТАЛА И КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У КРЫС В УСЛОВИЯХ СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

И.Г. Кишкан

Цель работы – осуществить сравнительный анализ влияния трентала и ксантинола никотината на функциональное состояние почек у крыс в условиях солевой нагрузки после однократного и длительного (7 дней) введения препаратов.

Материалы и методы. В экспериментах на нелинейных белых крысах исследованы изменения экскреторной, водо- и ионорегулирующей функций почек после однократного и длительного введения трентала и ксантинола никотината в дозах по 3 мг/кг в условиях солевой нагрузки 0,45% раствором NaCl.

Результаты. Наблюдали как быструю реакцию почек после однократного введения трентала и ксантинола никотината, так и более существенные изменения ренальных функций после повторных (7 дней) введений препаратов в условиях солевой гидратации 0,45% раствором NaCl. Сравнительная оценка ренального действия при однократном введении показала, что ксантинола никотинат

Ключевые слова:

трентал, ксантинола никотинат, спонтанный диурез, функциональное состояние почек, сравнительный анализ.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №2 (76). С. 19-24.

более существенно, чем трентал, активирует водо-, ионорегулирующую и экскреторную функции почек. По сравнению с контролем, после введения ксантинола никотината диурез у крыс увеличился на 74%, натрийурез – на 66%, экскреция креатинина – на 52%, тогда как после введения трентала исследуемые показатели увеличивались лишь на 62%, 33% и 34% соответственно.

После длительного (7 дней) введения в условиях солевой нагрузки водорегулирующая функция почек активировалась более значительно, чем после однократного введения препаратов. По сравнению с контролем, под влиянием трентала диурез увеличился в 1,8 раза, ксантинола никотината – в 1,9 раза. Экскрецию эндогенного креатинина трентал увеличивал в 1,4 раза, ксантинола никотинат – в 1,6 раза. Натрийурез под воздействием ксантинола никотината увеличился почти в 2 раза, трентала – в 1,4 раза. Установлено положительную корреляционную связь между увеличением диуреза и натрийуреза лишь после длительного введения ксантинола никотината ($r=0,784$, $p<0,05$). Более мощным калийуретиком оказался трентал.

Выводы. После однократного и длительного (7 дней) введения производных метилксантина – трентала и ксантинола никотината в дозе по 3 мг/кг в условиях гидратации 0,45% раствором натрия хлорида активизируется экскреторная, водо- и ионорегулирующая функции почек. Ренальные эффекты исследуемых препаратов характеризуются увеличением экскреции эндогенного креатинина. При длительном введении препаратов натрийуретическое действие преобладает у ксантинола никотината, калийуретический эффект – у трентала.

Key words:

trenthal, xanthinol
nicotinate, spontaneous
diuresis, functional
condition of kidneys,
functional state of kidneys,
comparative influence.

Clinical and experimental
pathology 2021. Vol.20,
№ 2 (76). P. 19-24.

COMPARATIVE INFLUENCE OF TRENTHAL AND XANTHINOL NICOTINATE ON THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN RATS UNDER CONDITIONS OF SALT LOADING

I.G. Kishkan

The aim – to investigate the comparative influence of trenthal and xanthinol nicotinate on the functional state of the rat kidneys under conditions of salt loading after a single and durable (7 days) administration of preparations.

Material and methods. Changes of excretory, water- and ion-regulating functions of the kidneys following a single and long trenthal and xanthinol nicotinate administration at doses of 3mg/kg under conditions of salt loading with NaCl solution 0,45% were studied in the experiments on non-linear white rats.

Results. Both the rapid response of the kidneys after a single injection of trenthal and xanthinol nicotinate and more significant changes of the renal function following repeated (7 days) drugs' administration under conditions of salt hydration with NaCl 0.45% solution were observed. Comparative estimation of the renal action at a single administration has shown that xanthinol nicotinate activates water-, ion-regulating and excretory function of kidneys more significantly than trenthal. After xanthinol nicotinate administration the urine output in rats increased 74%, natriuresis - 66%, creatinine excretion – 52% in comparison with the control, while following trenthal administration the indices under study increased only 62%, 33% and 34% correspondingly.

Under conditions of salt loading water-regulating function of kidneys activated more significantly following durable (7 days) administration than after a single introduction of preparations. Under trenthal influence diuresis increased 1.8 times, xanthinol nicotinate – 1.9 times in comparison with the control. Trenthal increased endogenous creatinine excretion – 1.4 times and xanthinol nicotinate – 1.6 times.

Natriuresis increased almost 2 times, trenthal - 1.4 times under xanthinol nicotinate influence. The natriuretic effect of xanthinol nicotinate is 55% higher than that of trenthal. Positive correlative relation has been established between increased urination and natriuresis only after durable xanthinol nicotinate administration ($r=0,784$, $p<0,05$). Trenthal appeared to be more pronounced kaliuretic.

Conclusions. Excretory, water- and ion-regulating renal function is activated following a single and protracted (7 days) introduction of methylxanthine derivatives – trenthal and xanthinol nicotinate at a dose of 3mg/kg under hydration conditions with NaCl solution 0,45%. Renal effects of the preparations under study is characterized by an increase of endogenous creatinine excretion. With long-term administration of the preparations natriuretic effect predominates in xanthinol nicotinate, kaliuretic effect - in trenthal.

Вступ

Похідні метилксантину – трентал (пентоксифілін, агапурин, латрен, вазитрен) і ксантинолу нікотинат (теонікол, компламін), завдяки широкому спектру фармакотерапевтичних ефектів: судинорозширювальний, антиагрегантний, антигіпоксичний, антиоксидантний, цитопротекторний тощо [1-5], тривалий час є широкоживаними ліками в клінічній практиці. Водночас препарати здатні збільшувати діурез [6]. Їх використовують у комплексному лікуванні імуноопосередкованих гломерулопатій [7], діабетичної нефропатії [8] та хронічної ниркової недостатності [9]. Будучи представниками синтетичних диметилксантинів, обидва препарати мають досить багато спільних показань до застосування в клініці, зокрема й при нирковій патології [7, 10]. Однак потенційні відмінності їх впливу на функціональний стан нирок донині залишаються маловідомими. Тому актуальним і доцільним є порівняльне вивчення впливу тренталу й ксантинолу нікотинату на показники екскреторної, водо- та іонорегулювальної функцій нирок за умов сольової гідратації для розширення експериментального обґрунтування диференційованого призначення препаратів при порушенні регуляторних ренальних механізмів водно-сольового балансу.

Мета роботи

Здійснити порівняльний аналіз впливу тренталу й ксантинолу нікотинату на функціональний стан нирок у щурів за умов сольового навантаження після одноразового та тривалого (7 днів) введення препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на лабораторних нелінійних білих щурах (21 щур) масою 0,14-0,18 кг, яких утримували за стандартних умов віварію на гіпонатрієвому режимі харчування (зерно пшениці) із вільним доступом до відстояної водопровідної води. Дослідження проводили з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист

хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Групі щурів щоденно впродовж 7 днів внутрішньочеревно вводили трентал («Hoechst», Німеччина), другій групі – ксантинолу нікотинат (АТ «Галичфарм», Україна). Варто зазначити, що досліджувані препарати вводили дозою 3 мг/кг, яка при попередньому вивченні дозозалежної ренальної дії виявилася найбільш ефективною для обох препаратів [6].

Контрольним щурам в аналогічному режимі вводили відповідний об'єм води для ін'єкцій. Оцінювали реакцію нирок після одноразового та повторних (7 днів) уведень тренталу й ксантинолу нікотинату за умов сольового навантаження: через 30 хв після введення препаратів зондом у шлунок вводили 0,45% розчин NaCl у кількості 3% від маси тіла. Після цього щурів поміщали в індивідуальні обмінні клітки для реєстрації діурезу за 1 год.

У сечі визначали концентрацію іонів натрію та калію методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, вміст креатиніну – за методом Фоліна [11]. Результати, отримані під час експериментів, статистично обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Statgrafics». Обчислювали середні арифметичні величини (\bar{x}) та їх стандартні похибки (Sx). Достовірність отриманих змін (p) визначали за t -критерієм Ст'юдента. Для встановлення наявності чи відсутності зв'язку між досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r).

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали (табл. 1), що за умов гідратації 0,45% розчином NaCl після одноразового введення тренталу й ксантинолу нікотинату підвищувався діурез в 1,6 та 1,7 раза відповідно. Як наслідок змін діурезу зростала екскреція нирками іонів натрію: в 1,4 раза під дією тренталу і в 1,7 раза під впливом ксантинолу нікотинату. Екскреція іонів калію збільшилася: показник калійурезу під впливом ксантинолу

Таблиця 1

Зміни показників функцій нирок щурів після одноразового введення тренталу й ксантинолу нікотинату в дозах по 3 мг/кг за умов сольового навантаження 0,45% розчином NaCl ($\bar{x} \pm Sx$, $n=7$)

Показники	Контроль	Трентал	Ксантинолу нікотинат
Діурез, мл/год/100 г	1,51±0,053	2,45±0,064 $p<0,05$	2,63±0,071 $p<0,05$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/год/100 г	1,16±0,025	1,55±0,047 $p<0,05$	1,93±0,032 $p<0,05$
Екскреція іонів калію, мкмоль/год/100 г	14,02±0,558	18,90±0,452 $p<0,05$	17,56±0,433 $p<0,05$
Екскреція креатиніну, мкмоль/год/100 г	2,10±0,045	2,81±0,043 $p<0,05$	3,20±0,061 $p<0,05$

Примітка: p – відмінності статистично значущі порівняно з контролем.

нікотинату та тренталу був відповідно в 1,3 та 1,4 раза вищий, ніж у контрольних щурів.

Також відбулося збільшення екскреції з сечею ендogenous креатиніну. Порівняно з контролем, під дією тренталу цей показник збільшився в 1,3 раза, після введення ксантинолу нікотинату – в 1,5 раза.

Порівняльний аналіз ренальних впливів при одноразовому введенні показав, що ксантинолу нікотинат значно виразніше, ніж трентал, активує водо-, іонорегулювальну та екскреторну функції нирок. Порівняно з контролем, після введення ксантинолу нікотинату діурез у щурів збільшувався на 74%, натрійурез – на 66%, екскреція креатиніну – на 52%, тоді як після введення тренталу досліджувані показники підвищувались лише на 62%, 33% та 34% відповідно. Водночас суттєвих відмінностей показників калійурезу між досліджуваними препаратами за даних умов експерименту не виявлено.

Оскільки метилксантинові препарати трентал і ксантинолу нікотинат у клінічній практиці, як правило, призначають для тривалого курсового лікування захворювань [5, 7, 10], то можна передбачити більш значущі зміни функціональної активності нирок після їх повторних уведень. Тому наступні дослідження проводили на 7-й день введення препаратів за умов сольового навантаження.

Після тривалого введення тренталу й ксантинолу нікотинату за умов гідратації тварин 0,45% розчином NaCl водорегулювальна функція нирок активувалася виразніше, ніж після їх одноразового введення. Під впливом тренталу діурез збільшився в 1,8 раза порівняно з контролем, ксантинолу нікотинату – в 1,9 раза (рис. 1).

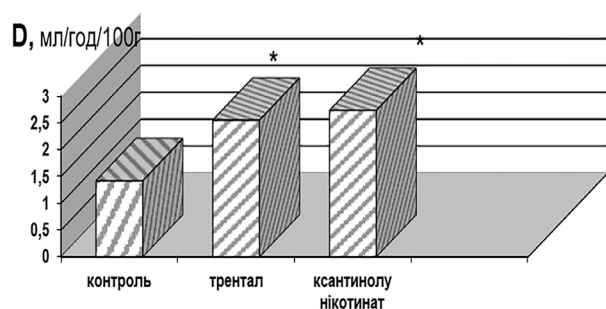


Рис. 1. Зміни діурезу (D) після тривалого (7 днів) введення тренталу і ксантинолу нікотинату за умов сольового навантаження 0,45 % NaCl; * – відмінності статистично значущі порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Підвищення екскреторної функції нирок при тривалому введенні метилксантинових препаратів засвідчує позитивна динаміка екскреції ендogenous креатиніну (рис. 2). Під впливом тренталу цей показник збільшується в 1,4 раза, після введення ксантинолу нікотинату – в 1,6 раза.

Аналіз змін іонорегулювальної функції нирок показав, що метилксантинові препарати при тривалому введенні збільшують екскрецію іонів натрію (рис. 3).

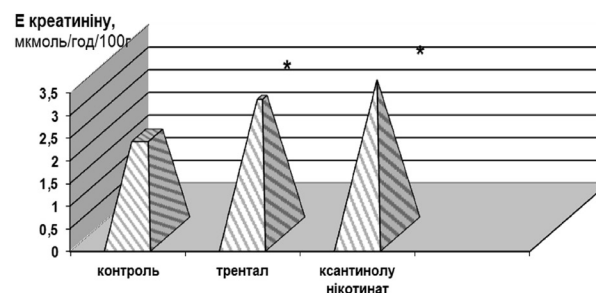


Рис. 2. Екскреція креатиніну (E) після тривалого (7 днів) введення тренталу і ксантинолу нікотинату за умов сольового навантаження 0,45% NaCl; * – відмінності статистично значущі порівняно з контролем ($p < 0,05$).

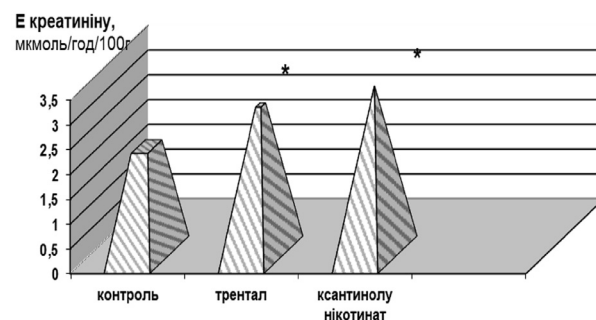


Рис. 3. Вплив тривалого (7 днів) введення тренталу і ксантинолу нікотинату на натрійурез (E Na+) за умов гідратації 0,45% розчином натрію хлориду. * – відмінності статистично значущі порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Натрійурез під дією ксантинолу нікотинату збільшився майже в 2 рази, порівняно з контролем, після введення тренталу – у 1,4 раза. Оцінка натрійуретичної дії препаратів засвідчує, що інтенсивнішим натрійуретиком є ксантинолу нікотинат, що співпадає з результатами попередніх наших досліджень за інших умов експериментів [2, 6].

Враховуючи отримані в експерименті відмінності щодо впливу досліджуваних препаратів на екскрецію іонів натрію, проведено кореляційний аналіз. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між діурезом та натрійурезом лише на тлі тривалого введення ксантинолу нікотинату (табл. 2).

Досліджувані препарати також підсилюють виведення нирками іонів калію (рис. 4). Аналіз екскреції іонів калію під впливом препаратів засвідчив, що виразнішим калійуретиком виявився трентал.

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляційного зв'язку між діурезом та екскрецією іонів натрію після введення 7 днів тренталу й ксантинолу нікотинату в дозах по 3 мг/кг за умов сольового навантаження 0,45% розчином NaCl ($\bar{x} \pm S_x$, $n=7$)

Показники	Трентал	Ксантинолу нікотинат
r	0,720	0,784
Sr	0,3102	0,2533
p		<0,05

Примітка: p – вірогідність кореляційного зв'язку.

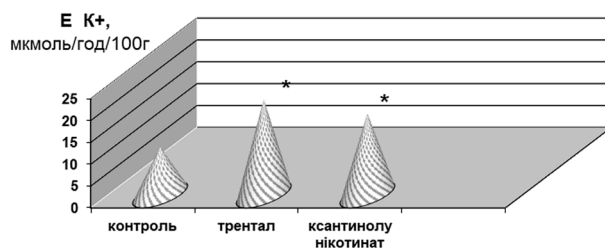


Рис. 4. Зміни калійурезу ($E K^+$) після тривалого (7 днів) введення тренталу і ксантинолу нікотинату за умов гідратації 0,45% розчином NaCl.

* – відмінності статистично значущі порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Отже, в експериментах на щурах ми констатували швидку реакцію нирок після одноразового введення тренталу та ксантинолу нікотинату, а також – значущі зміни ренальних функцій після повторних (7 днів) уведення препаратів. Зокрема, за умов сольового навантаження (при зниженій активності альдостерону) більш виразний діуретичний та салуретичний ефекти мали місце при тривалому введенні обох похідних метилксантину. Збільшення екскреції креатиніну вказує на участь клубочкових процесів у ренальній дії досліджуваних препаратів. Однонаправленість ренальної фармакодинаміки зумовлена хімічною будовою: обидва препарати є представниками синтетичних диметилксантів. Водночас проведений порівняльний аналіз салуретичної дії показав переважаючий вплив на екскрецію іонів натрію ксантинолу нікотинату, який у своєму складі містить кислоту нікотинову, здатну стимулювати натрійурез [12]. Більш виразне зростання екскреції іонів калію викликає трентал при його тривалому введенні, що слід враховувати за наявності препарату в схемах серцево-судинної терапії.

Висновки

1. Після одноразового та тривалого (7 днів) внутрішньоочеревинного введення щурам похідних метилксантину – тренталу й ксантинолу нікотинату в дозах по 3 мг/кг за умов сольового навантаження 0,45% розчином натрію хлориду активується водо- та іонорегулювальна функція нирок.

2. За умов сольового навантаження у щурів, незалежно від кратності введення, значно виразнішу натрійуретичну дію проявляє ксантинолу нікотинат; при тривалому введенні більш виразним калійуретиком є трентал.

3. Під впливом тренталу і ксантинолу нікотинату підвищується екскреція креатиніну, що вказує на збільшення швидкості клубочкової фільтрації і участь клубочкових процесів у механізмах ренальних ефектів препаратів.

Перспективи подальших досліджень

Експериментально встановлені відмінності салуретичної дії досліджуваних метилксантинових препаратів – тренталу й ксантинолу нікотинату за умов сольового навантаження можуть бути враховані при фармакологічній корекції патологічних процесів, де має місце порушення водно-сольового балансу. Отже, перспективними є подальші дослідження щодо порівняльної оцінки ренальних ефектів препаратів за умов експериментального пошкодження нирок.

Список літератури:

1. Супрун ЕВ. Клінічне застосування вітчизняного препарату вазитрен. Практикуючий лікар. 2020;9(3-4):16-20.
2. Кишкан ІГ, Косуба РБ. Метилксантини: сучасний стан та перспективи застосування (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):200-4. doi: 10.24061/2413-0737.XX1.1.81.2017.43
3. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. Open Heart [Internet]. 2016[cited 2021 Jun 27];3(1):e000365. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746528/pdf/openhrt-2015-000365.pdf> doi: 10.1136/openhrt-2015-000365
4. 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 [Internet]. 2020[cited 2021 Jun 30];33(4):e13733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300917/pdf/DTH-9999-na.pdf> doi: 10.1111/dth.13733
5. Dong J, Yuan X, Xie W. Pentoxifylline exerts anti-inflammatory effects on cerebral ischemia reperfusion-induced injury in a rat model via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Mol Med Rep. 2018;17(1):1141-7. doi: 10.3892/mmr.2017.7953
6. Кишкан ІГ, Косуба РБ. До механізму натрійуретичної дії тренталу та ксантинолу нікотинату. Ліки. 1998;(6):91-4.

7. Пиріг ЛА. Патогенетичне лікування імуноопосередкованих гломерулопатій. Мистецтво лікування. 2004;(2):10-3.
8. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Sheen SS, Chung CH, Ahn CW, et al. Effects of pentoxifylline on proteinuria and glucose control in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind multicenter study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2015[cited 2021 Jun 29];(7):64. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546105/pdf/13098_2015_Article_60.pdf doi: 10.1186/s13098-015-0060-1
9. Badri S, Dashti-Khavidak S, Ahmadi F, Mahdavi-Mazdeh M, Abbasi MR, Khalili H. Effect of add-on pentoxifylline on proteinuria in membranous glomerulonephritis: a 6-month placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2013;33(3):215-22. doi: 10.1007/s40261-013-0057-1
10. Колесник МО, Лапчинська ІІ. Вплив вазоактивних препаратів на функціональний стан нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит з нирковою недостатністю. Лікарська справа. 1996;(7-9):18-21.
11. Берхин ЕБ, Иванов ЮИ. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул; 1972. 200 с.
12. Иванов ЮИ. Влияние лекарственных средств на почки. Киев: Здоров'я; 1982. 104 с.
- with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol Ther* [Internet]. 2020[cited 2021 Jun 30];33(4):e13733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300917/pdf/DTH-9999-na.pdf> doi: 10.1111/dth.13733
5. Dong J, Yuan X, Xie W. Pentoxifylline exerts anti-inflammatory effects on cerebral ischemia reperfusion-induced injury in a rat model via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):1141-7. doi: 10.3892/mmr.2017.7953
6. Kyshkan IH, Kosuba RB. Do mekhanizmu natriuretychnoi dii trentalu ta ksantynolu nikotynatu [To the mechanism of natriuretic action of trental and xanthinol nicotinate]. *Liky*. 1998;(6):91-4. (in Ukrainian)
7. Pyrih LA. Patohenytychne likuvannia imunooposeredkovanykh hlomerulopatii [Pathogenetic treatment of immune-mediated glomerulopathies]. *Mystetstvo likuvannia*. 2004(2):10-3. (in Ukrainian)
8. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Sheen SS, Chung CH, Ahn CW, et al. Effects of pentoxifylline on proteinuria and glucose control in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind multicenter study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2015[cited 2021 Jun 29];(7):64. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546105/pdf/13098_2015_Article_60.pdf doi: 10.1186/s13098-015-0060-1
9. Badri S, Dashti-Khavidak S, Ahmadi F, Mahdavi-Mazdeh M, Abbasi MR, Khalili H. Effect of add-on pentoxifylline on proteinuria in membranous glomerulonephritis: a 6-month placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2013;33(3):215-22. doi: 10.1007/s40261-013-0057-1
10. Kolesnyk MO, Lapchyn'ska II. Vplyv vazoaktyvnykh preparativ na funktsional'nyi stan nyrok u khvorykh na khronichnyi hlomerulonefryt z nyrkovoiu nedostatnistiu [The effect of vasoactive drugs on the functional state of the kidneys in patients with chronic glomerulonephritis with renal failure]. *Likars'ka sprava*. 1996;(7-9):18-21. (in Ukrainian)
11. Berkhin EB, Ivanov YuI. Metody eksperimental'nogo issledovaniya почек i vodno-solevogo obmena [Methods for the experimental study of the kidneys and water-salt metabolism]. Barnaul; 1972. 200 p. (in Russian)
12. Ivanov YuI. Vliyanie lekarstvennykh sredstv na pochki [The effect of drugs on the kidneys]. Kiev: Zdorov'ya; 1982. 104 p. (in Russian)

References

1. Suprun EV. Klinichne zastosuvannia vitchyznianoho preparatu vazytren [Clinical use of the domestic medicinal product vazytren]. *Praktykuiuchy lykar*. 2020;9(3-4):16-20. (in Ukrainian)
2. Kyshkan IG, Kosuba RB. Metylksantyny: suchasnyi stan ta perspektyvy zastosuvannia (ohliad literatury) [Methylxanthines: up-to-date state and perspectives of usage (review of literature)]. *Bukovinian Medical Herald*. 2017;21(1):200-4. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.43 (in Ukrainian)
3. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart* [Internet]. 2016[cited 2021 Jun 27];3(1):e000365. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746528/pdf/openhrt-2015-000365.pdf> doi: 10.1136/openhrt-2015-000365
4. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan A, Hanifha M, Goodarzi A. Treatment of COVID-19

Відомості про авторів:

Кишкан І.Г. – к.мед.н, доцент кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Кишкан И.Г. – к.мед.н, доцент кафедры фармакологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Kyshkan I.G. – candidate of medical sciences, Ass. Prof. of the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 12.03.2021 р.

Рецензент – проф. Філінець Н.Д.

© І.Г. Кишкан, 2021

