URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, 6 - SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 615.254.1:615.322:599.323.4

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА «CENTA-DIUR» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ



Носирова Мадинабону Сайфиддиновна[1],



Маматкулов Зухридин Урманович[2],



Султанова Раъно Хакимовна[3]
[1]Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан.
Nosirova555@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-4515-1684
[2]Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан.
mamatkulov@in-academy.uz, ORCID ID: 0009-0003-2165-7976
[1]Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан. e-mail:
r.kh.sultanova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3983-3419

Аннотация. Целью работы явилась оценка диуретической активности растительного экстракта «Centa-diur» («ТашФарми», Узбекистан) на модели водно-солевой нагрузки. Опыты выполнены на 24 белых лабораторных крысах-самцах массой 200–245 г, предварительно отобранных по функциональному состоянию почек и распределённых на 4 группы (n=6): контроль (вода очищенная), «Centa-diur» в дозах 100 и 500 мг/кг и фуросемид в дозе 10 мг/кг (препарат сравнения). Через 30 минут после перорального введения исследуемых средств животным создавали водно-солевую нагрузку (0,9% раствор натрия хлорида, 2,5 мл/100 г) и

собирали мочу в метаболических камерах в течение 24 часов. Данные обрабатывали методом дисперсионного анализа (ANOVA). Установлено, что экстракт в дозе 100 мг/кг увеличивал суточный диурез на 50,5% (различия статистически не значимы), в дозе 500 мг/кг – на 113,7% ($p<0,001$) и прирост диуреза под влиянием фуросемида составил 188,6% ($p<0,001$). Диуретический индекс для дозы 500 мг/кг равнялся 2,14, что соответствует 74% активности фуросемида. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у экстракта «Centa-diur» дозозависимого мочегонного действия умеренной силы и обосновывают целесообразность его дальнейшего изучения.

Ключевые слова: диуретическая активность, «Centa-diur», растительный экстракт, фуросемид, водно-солевая нагрузка, крысы, диуретический индекс.

«CENTA-DIUR» ЎСИМЛИК ЭКСТРАКТИНИНГ ДИУРЕТИК ФАОЛЛИГИНИ ОҚ КАЛАМУШЛАРДА ТАЖРИБАДА ЎРГАНИШ

Носирова Мадинабону Сайфиддиновна, Маматқулов Зухриддин Ўрманович, Султанова Раъно Хакимовна

Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш., Ўзбекистон Республикаси

e-mail: r.kh.sultanova@gmail.com Nosirova555@gmail.com

Аннотация. Тадқиқотнинг мақсади – «ТашФарми» (Ўзбекистон) томонидан ишлаб чиқилган «Centa-diur» ўсимлик экстрактининг диуретик фаоллигини сув-туз юкламаси моделида баҳолаш. Тажриба буйрак функционал ҳолати бўйича олдиндан саралаб олинган, тана вазни 200–245 г бўлган 24 та эркак оқ лаборатория каламушларида ўтказилди. Ҳайвонлар 4 гуруҳга (n=6) ажратилди: назорат (тозаланган сув), «Centa-diur» 100 ва 500 мг/кг дозаларда ҳамда фуросемид 10 мг/кг дозада (таққослаш препарати). Воситалар перорал юборилгандан 30 дақиқа ўтгач, ҳайвонларга сув-туз юкламаси (0,9% натрий хлорид эритмаси, 2,5 мл/100 г) берилди ва сийдик метаболик камераларда 24 соат давомида йиғилди. Натижалар дисперсион таҳлил (ANOVA) усулида қайта ишланди. Экстракт 100 мг/кг дозада суткалик диурезни 50,5% га (фарқ статистик ишончли эмас), 500 мг/кг дозада эса 113,7% га ($p<0,001$) оширди. Фуросемид таъсирида диурез 188,6% га ортди ($p<0,001$). 500 мг/кг доза учун диуретик индекс 2,14 ни ташкил этди, бу фуросемид фаоллигининг 74% ига тўғри келади. Олинган маълумотлар «Centa-diur» экстракти дозага боғлиқ ўртача кучдаги сийдик ҳайдовчи таъсирга эга эканлигини кўрсатади ва уни янада чуқурроқ ўрганиш мақсадга мувофиқлигини асослайди.

Калит сўзлар: диуретик фаоллик, «Centa-diur», ўсимлик экстракти, фуросемид, сув-туз юкламаси, каламушлар, диуретик индекс.

STUDY OF THE DIURETIC ACTIVITY OF THE HERBAL EXTRACT “CENTA-DIUR” IN AN EXPERIMENT ON WHITE RATS

Nosirova Madinabonu Sayfiddinovna, Mamatkulov Zukhriddin Urmanovich, Sultanova Rano Khakimovna

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

e-mail: r.kh.sultanova@gmail.com Nosirova555@gmail.com

Abstract. The aim of the study was to evaluate the diuretic activity of the herbal extract “Centa-diur” (TashPharmi, Uzbekistan) in a saline-load model. The experiment was carried out on 24 male white laboratory rats weighing 200–245 g, pre-selected according to renal functional status and allocated to four groups (n=6): control (purified water), “Centa-diur” at doses of 100 and 500 mg/kg, and furosemide at 10 mg/kg (reference drug). Thirty minutes after oral administration of the test

substances, the animals received a saline load (0.9% sodium chloride, 2.5 ml/100 g), and urine was collected in metabolic cages for 24 hours. Data were analysed by analysis of variance (ANOVA). At 100 mg/kg the extract increased 24-hour urine output by 50.5% (not statistically significant), and at 500 mg/kg by 113.7% ($p<0.001$); furosemide increased urine output by 188.6% ($p<0.001$). The diuretic index at 500 mg/kg was 2.14, corresponding to 74% of the activity of furosemide. The results indicate that “Centa-diur” possesses a dose-dependent diuretic effect of moderate strength and justify its further investigation.

Keywords: diuretic activity, “Centa-diur”, herbal extract, furosemide, saline load, rats, diuretic index.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Диуретические средства занимают одно из ведущих мест в современной фармакотерапии. Их применяют при отёчном синдроме различного происхождения – хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, хронической болезни почек, а также в качестве базисных препаратов для лечения артериальной гипертензии [1–3]. Устранение задержки натрия и воды рассматривается как ключевая терапевтическая цель у пациентов с застойными явлениями, а достаточный диурез и натрийурез служат одними из основных критериев эффективности проводимого лечения [1, 2]. Современная классификация мочегонных средств опирается на локализацию и молекулярный механизм их действия в нефроне: выделяют ингибиторы карбоангидразы, петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, калийсберегающие и осмотические средства, а также препараты новых групп (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, антагонисты вазопрессиновых рецепторов), обладающие собственным натрийуретическим или акваретическим эффектом [4, 5].

Наибольшей натрийуретической мощностью обладают петлевые диуретики, прототипом которых является фуросемид. Блокируя Na^+–K^+–$2Cl^-$-котранспортёр (NKCC2) толстого восходящего колена петли Генле, они способны выводить до 20–25% профильтрованного натрия [6, 7]. Однако фармакокинетика фуросемида характеризуется выраженной вариабельностью: биодоступность препарата при приёме внутрь колеблется в широких пределах, а непродолжительное действие сопровождается компенсаторной («рикошетной») задержкой натрия в постдиуретическом периоде [6, 8]. Серьёзной клинической проблемой остаётся и диуретическая резистентность, требующая увеличения доз либо комбинирования препаратов с разной точкой приложения [2, 8]. В рандомизированном исследовании DOSE было показано, что изменение режима введения фуросемида у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности не приводит к принципиальному улучшению исходов, а использование высоких доз сопровождается транзиторным ухудшением функции почек [9].

Существенным ограничением длительной терапии синтетическими диуретиками являются нежелательные реакции. К наиболее частым из них относят гипокалиемию, гипонатриемию, гипомагниемию, метаболический алкалоз, гиперурикемию, нарушения углеводного и липидного обмена, гиповолемию и преренальную азотемию, для высоких доз петлевых диуретиков описана ототоксичность [3, 10]. Перечисленные осложнения особенно значимы для лиц пожилого возраста и больных с сочетанной патологией, которым мочегонные средства назначают на длительный срок. Указанное обстоятельство стимулирует поиск средств с более мягким мочегонным действием, пригодных для курсового применения при умеренной задержке жидкости, в комплексной терапии заболеваний мочевыводящих путей и с профилактической целью.

Одним из перспективных направлений такого поиска являются лекарственные растения. Согласно глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения, большинство государств-членов отмечает широкое использование населением средств традиционной и растительной медицины, а во многих странах фитопрепараты составляют значительную долю рынка безрецептурных лекарственных средств [11]. Вместе с тем расширение их применения требует строгой научной оценки эффективности и безопасности, поскольку распространённое представление о «безвредности» природных средств нередко оказывается необоснованным [12]. В обзоре C.I. Wright и соавт. обобщены данные о большом числе растений, традиционно используемых в качестве мочегонных; авторы отмечают, что для многих из них диуретический эффект подтверждён в экспериментах на животных, тогда как клинических доказательств пока недостаточно, и подчёркивают значение корректно спланированных доклинических исследований [13]. Мочегонное действие растительного сырья связывают с присутствием флавоноидов, сапонинов, фенолкарбоновых кислот, эфирных масел и солей калия, способных влиять на почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт электролитов [13]. В частности, M. Haloui и соавт. продемонстрировали, что водные экстракты *Rosmarinus officinalis* и *Centaurium erythraea* при пероральном введении крысам увеличивают объём диуреза и выведение электролитов с мочой [14].

Республика Узбекистан располагает богатой сырьевой базой лекарственных растений, и создание отечественных фитопрепаратов рассматривается как важное направление развития фармацевтической отрасли и импортозамещения. Одной из таких разработок является растительный экстракт «Centa-diur» («ТашФарми», Узбекистан), предлагаемый в качестве мягкого мочегонного средства. Обязательным этапом его внедрения является доклиническое подтверждение специфической (диуретической) активности в соответствии с требованиями руководств по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ [15, 16]. Наиболее воспроизводимыми подходами к такой оценке остаются модели водной и водно-солевой нагрузки у крыс, восходящие к методу W.L. Lipschitz и соавт. и усовершенствованные в последующих работах [17–19]. Их достоинство состоит в возможности количественно сопоставить эффект исследуемого объекта с действием эталонного диуретика и рассчитать индексы диуретической активности [17, 19].

Цель исследования – изучить диуретическую активность растительного экстракта «Centa-diur» в дозах 100 и 500 мг/кг на модели водно-солевой нагрузки у белых крыс в сравнении с фуросемидом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследуемым объектом служил растительный экстракт «Centa-diur» производства «ТашФарми» (Узбекистан) (включающий сухие экстракты на основе золототысячника**,** хвоща полевого, плодов шиповника майского, розмарина.). В качестве эталонного препарата для оценки специфической активности использовали фуросемид (таблетки 40 мг, «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь) – петлевой диуретик с хорошо изученным механизмом действия [6, 7]. Работа выполнена на белых лабораторных крысах-самцах массой тела 200–245 г. В опыт включали здоровых животных, прошедших карантин продолжительностью не менее 10–14 суток, содержавшихся в стандартных условиях вивария [15, 16]. Все манипуляции проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях, и Директивы 2010/63/EU, а изложение результатов построено с учётом рекомендаций ARRIVE 2.0 [20–22].

Для исключения особей со сниженной функцией почек проводили предварительный скрининг: каждой крысе внутрижелудочно вводили очищенную воду в объёме 10 мл/кг и

регистрировали количество выделенной мочи. В эксперимент включали животных, выделивших с мочой не менее 40% введённой жидкости [17, 18]. Отобранных крыс в течение последующих 24 часов содержали под наблюдением при свободном доступе к воде и ограничении корма.

Дизайн эксперимента. Животные были распределены на 4 группы по 6 особей в каждой (табл. 1). Исследуемые средства вводили однократно внутрижелудочно в виде водных растворов в одинаковом объёме (2,0 мл/200 г).

Таблица 1

Распределение животных по группам и схема введения исследуемых средств

Группа	n	Вводимое средство	Доза, мг/кг	Концентрация раствора, объём
1 – контроль	6	Вода очищенная	–	2,0 мл/200 г
2 – «Centa-diur» 100	6	Экстракт «Centa-diur»	100	1%, 2,0 мл/200 г
3 – «Centa-diur» 500	6	Экстракт «Centa-diur»	500	5%, 2,0 мл/200 г
4 – положительный контроль	6	Фуросемид	10	0,1%, 2,0 мл/200 г

Через 30 минут после введения исследуемых средств всем 24 животным внутрижелудочно вводили изотонический раствор натрия хлорида в объёме 2,5 мл/100 г массы тела (водно-солевая нагрузка), после чего крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры на 24 часа для сбора мочи [18, 19]. Объём выделенной мочи определяли гравиметрически и выражали в миллилитрах. Диуретическую активность оценивали по степени увеличения объёма мочи по сравнению с контрольной группой.

Расчётные показатели. Для количественной характеристики эффекта рассчитывали: прирост диуреза (%) = $(V_{оп} – V_к) / V_к \times 100$; диуретический индекс ДИ = $V_{оп} / V_к$, где $V_{оп}$ и $V_к$ – средний объём мочи в опытной и контрольной группах соответственно, относительную диуретическую активность = $ДИ_{оп} / ДИ_{фуросемид}$ [17, 19].

Результаты обрабатывали методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим сравнением опытных групп с контролем при уровне значимости $p=0,05$ с использованием программы GraphPad Prism 8.0.0 для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, США) [23]. Данные представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD) и числа наблюдений (n).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты изучения диуретической активности экстракта «Centa-diur» представлены в таблице 2 и на рисунках 1 и 2. В контрольной группе, получавшей только воду с последующей водно-солевой нагрузкой,

URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, 6 - SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

суточный объём мочи составил 3,07±0,66 мл. Этот показатель принят за исходный уровень, относительно которого рассчитывали эффекты исследуемых средств.

Таблица 2

Влияние экстракта «Centa-diur» и фуросемида на суточный диурез у крыс (M±SD; n=6)

Группа	Объём мочи за 24 ч, мл	Прирост диуреза, %	ДИ	Активность относительно фуросемида
Контроль	3,07±0,66	–	1,00	–
«Centa-diur» 100 мг/кг	4,62±1,18	+50,5	1,50	0,52
«Centa-diur» 500 мг/кг	6,56±1,27***	+113,7	2,14	0,74
Фуросемид 10 мг/кг	8,86±1,27***	+188,6	2,89	1,00

Примечание: *** – различия с контрольной группой достоверны при p<0,001, ДИ – диуретический индекс (отношение объёма мочи в опытной группе к контролю).

Введение экстракта «Centa-diur» в дозе 100 мг/кг сопровождалось увеличением объёма мочи до 4,62±1,18 мл, что соответствовало приросту диуреза на 50,5% (ДИ=1,50). Несмотря на отчётливую тенденцию, различия с контролем в этой группе не достигли уровня статистической значимости, что, по-видимому, обусловлено небольшим числом наблюдений и значительной индивидуальной вариабельностью показателя (коэффициент вариации около 25%).

При увеличении дозы экстракта до 500 мг/кг объём мочи возрастал до 6,56±1,27 мл, т.е. более чем в два раза по сравнению с контролем (прирост 113,7%; ДИ=2,14; p<0,001). Таким образом, пятикратное повышение дозы привело к увеличению мочегонного эффекта более чем вдвое (с 50,5 до 113,7%), что указывает на дозозависимый характер действия экстракта.

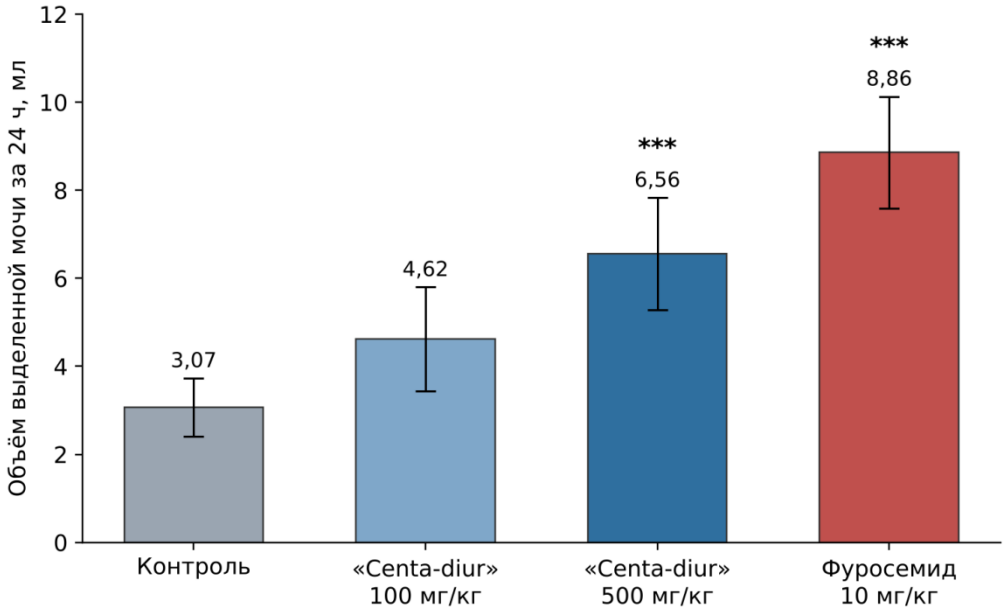

Рис. 1. Суточный объём мочи у крыс при введении экстракта «Centa-diur» и фуросемида (M±SD; n=6)

Примечание: *** – p<0,001 по сравнению с контрольной группой.

URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, 6 - SON. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Препарат сравнения фуросемид в дозе 10 мг/кг вызывал наиболее выраженный диурез, объём мочи составил 8,86±1,27 мл, прирост – 188,6% (ДИ=2,89; p<0,001). Отчётливый ответ на эталонный петлевой диуретик подтверждает чувствительность использованной модели и корректность условий эксперимента [6, 17, 18].

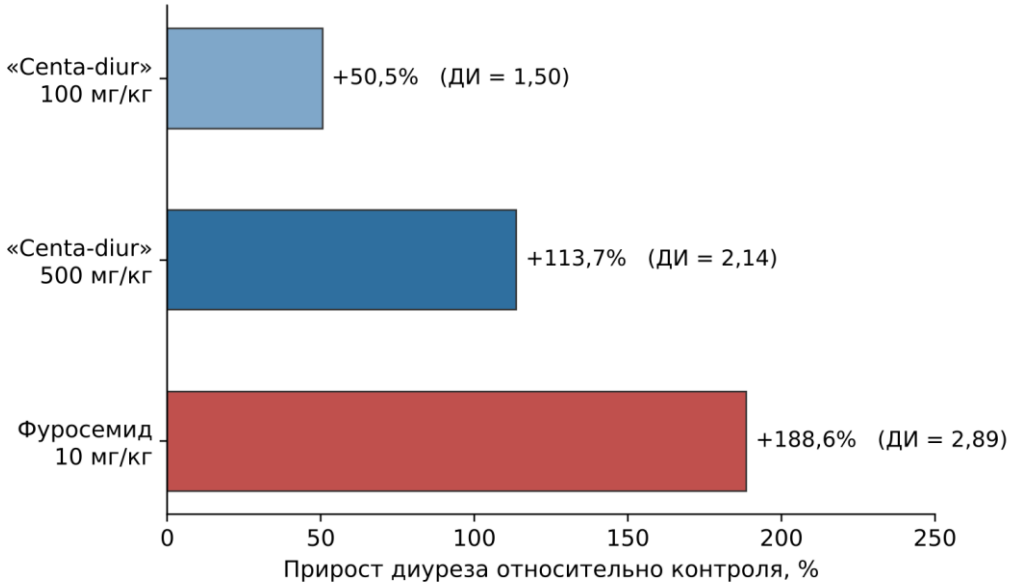

Рис. 2. Прирост суточного диуреза (%) относительно контрольной группы и диуретический индекс (ДИ) исследуемых средств

Сопоставление с эталоном показало, что по величине диуретического индекса экстракт в дозе 500 мг/кг достигал 74% активности фуросемида, а в дозе 100 мг/кг – 52%. Если же оценивать не индекс, а собственно прирост диуреза над контрольным уровнем, эффект экстракта в дозе 500 мг/кг составлял около 60% (113,7 против 188,6%) от эффекта фуросемида. Следовательно, по силе мочегонного действия «Centa-diur» уступает петлевому диуретику, но обеспечивает удвоение суточного диуреза, что позволяет отнести его к средствам с умеренной диуретической активностью.

Полученные данные согласуются с результатами исследований других растительных средств, для которых в эксперименте на крысах установлено достоверное, но менее выраженное по сравнению с синтетическими диуретиками увеличение диуреза [13, 14]. Подобный профиль действия может рассматриваться как преимущество при необходимости длительного курсового применения, когда на первый план выходит не максимальная сила эффекта, а его мягкость и меньший риск выраженных нарушений водно-электролитного баланса, характерных для петлевых диуретиков [3, 10]. Механизм мочегонного действия экстракта в рамках настоящего исследования не изучался. По аналогии с данными литературы можно предполагать участие биологически активных веществ фенольной природы и сапонинов, влияющих на почечную гемодинамику и канальцевую реабсорбцию [13], однако это предположение требует экспериментальной проверки.

Для окончательной характеристики фармакологического профиля экстракта принципиальное значение имеет оценка экскреции электролитов. Соотношение выведения натрия и калия позволяет судить о салуретическом или преимущественно акваретическом характере действия и о наличии калийсберегающих свойств, что важно для прогнозирования безопасности при длительном применении [8, 10]. Результаты определения натрия и калия в

моче (ммоль/л, суточная экскреция, соотношение Na/K) подлежат дальнейшему исследованию.

К ограничениям работы следует отнести небольшой объём групп (n=6), однократное введение исследуемых средств, использование животных только одного пола, а также регистрацию лишь суммарного суточного диуреза без оценки динамики мочеотделения по интервалам. Кроме того, изучение двух доз не позволяет рассчитать эффективную дозу ED_{50}. Эти аспекты целесообразно учесть на следующих этапах исследования, включающих изучение динамики диуреза, экскреции электролитов, эффекта при курсовом введении и параметров безопасности.

Выводы. Растительный экстракт «Centa-diur» («ТашФарми», Узбекистан) при однократном пероральном введении крысам на фоне водно-солевой нагрузки обладает дозозависимой диуретической активностью. В дозе 100 мг/кг экстракт увеличивает суточный диурез на 50,5% (ДИ=1,50) без статистически значимых различий с контролем, в дозе 500 мг/кг – на 113,7% (ДИ=2,14; $p<0,001$). Что можно сказать по величине диуретического индекса эффект экстракта в дозе 500 мг/кг составляет 74% от эффекта фуросемида (10 мг/кг, прирост диуреза 188,6%), что характеризует «Centa-diur» как средство с умеренным мочегонным действием. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего доклинического изучения экстракта «Centa-diur», включая оценку экскреции электролитов, механизма действия, эффективности при курсовом введении и безопасности, как потенциального отечественного мягкого диуретического средства растительного происхождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ellison D.H., Felker G.M. Diuretic treatment in heart failure // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 20. – P. 1964–1975.

2. Mullens W., Damman K., Harjola V.P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 137–155.

3. Wile D. Diuretics: a review // Annals of Clinical Biochemistry. – 2012. – Vol. 49, Pt. 5. – P. 419–431.

4. Kehrenberg M.C.A., Bachmann H.S. Diuretics: a contemporary pharmacological classification? // Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology. – 2022. – Vol. 395, № 6. – P. 619–627.

5. Roush G.C., Kaur R., Ernst M.E. Diuretics: a review and update // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 5–13.

6. Huang X., Dorhout Mees E., Vos P., Hamza S., Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask // American Journal of Physiology. Renal Physiology. – 2016. – Vol. 310, № 10. – P. F958–F971.

7. Oh S.W., Han S.Y. Loop diuretics in clinical practice // Electrolyte & Blood Pressure. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 17–21.

8. Ellison D.H. Clinical pharmacology in diuretic use // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. 1248–1257.

9. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 9. – P. 797–805.

10. Greenberg A. Diuretic complications // American Journal of the Medical Sciences. – 2000. – Vol. 319, № 1. – P. 10–24.

11. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – 226 p.

12. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – Vol. 4. – Article 177.

13. Wright C.I., Van-Buren L., Kroner C.I., Koning M.M. Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence // Journal of Ethnopharmacology. – 2007. – Vol. 114, № 1. – P. 1–31.

14. Haloui M., Louedec L., Michel J.B., Lyoussi B. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – Vol. 71, № 3. – P. 465–472.

15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

16. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

17. Lipschitz W.L., Hadidian Z., Kerpcsar A. Bioassay of diuretics // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1943. – Vol. 79, № 2. – P. 97–110.

18. Kau S.T., Keddie J.R., Andrews D. A method for screening diuretic agents in the rat // Journal of Pharmacological Methods. – 1984. – Vol. 11, № 1. – P. 67–75.

19. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed. H.G. Vogel. – 3rd ed. – Berlin; Heidelberg: Springer, 2008.

20. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS № 123). – Strasbourg: Council of Europe, 1986.

21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. – 2010. – L 276. – P. 33–79.

22. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research // PLoS Biology. – 2020. – Vol. 18, № 7. – e3000410.

23. Motulsky H. Intuitive Biostatistics: A Nonmathematical Guide to Statistical Thinking. – 4th ed. – New York: Oxford University Press, 2018.