



UDC 615.011:547.857.4

Acute toxicity and diuretic activity of amino-3-methylxanthine derivatives

V. I. Korniyenko, E. V. Ladohubets, I. V. Harkusha, O. V. Ponomarenko, E. A. Duchenko
Kharkiv State Zooveterinary Academy, Ukraine

Article info

Received 09.04.2021
Received in revised form
17.05.2021

Accepted
25.05.2021

Kharkiv State
Zooveterinary Academy
1, Academichna Str.,
Mala Danylivka, Kharkiv
district,
Kharkiv region, Ukraine,
62341
E-mail: [kornienko-
valentina@ukr.net](mailto:kornienko-valentina@ukr.net)

Korniyenko, V. I., Ladohubets, E. V., Harkusha, I. V., Ponomarenko, O. V., & Duchenko, E. A. (2021). Acute toxicity and diuretic activity of amino-3-methylxanthine derivatives. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*, 7, 53-57, DOI: 10.31890/vttp.2021.07.08.

A vital problem of the contemporary pharmacology lies in creation of safer and more efficient medicinal products. Regulation of sodium balance and water being one of the important homeostatic functions is essential for developing the methods of rational therapy through means of diuretics of renal function of kidneys.

This work is aimed to study the dependence of acute toxicity and diuretic activity on chemical structure of the newly synthesized 7-substituted-8-amino-3-methylxanthines in experiments on rats.

The acute toxicity of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxy) propyl-8-substituted theophylline has been studied on the intact white nonlinear mice weighing 20-24 LD₅₀ and has been calculated according to the method of Körber. The study of the diuretic activity of the above-mentioned compounds has been carried out on white rats of Wistar line weighing 180-195g according to the method of Y.B. Berkhina.

The gained outcome of research into the acute toxicity of 7-substituted-8-amino-3-methylxanthines (compounds 1-11) has shown that LD₅₀ of the synthesized compounds is in the range from 290 to 835 mg/kg. The most toxic (LD₅₀=290 mg/kg) compound is the 6th one: 3-methyl-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxy-) propyl-8-n-butylaminoethyl. Substitution in the 8th position of the molecule of 7-substituted-8-amino-3-methylxanthines n-butylamine (compound 6) of radical with 4-benzylpiperazine-1-iline (compound 11), p-ethoxyphenyl-amic (compound 10) N,N-diethylaminoethylamine (compound 4), 4-methylpiperazine-1- ilne (compound 1), N,N-diethylaminoethylamine (compound 3), N-methyl-N-benzylamine (compound 2), (pyrrolidine-1- ilne (compound 7), m-tolylamine (compound 9), β-hydroxyethylpiperazine-1- ilne (compound 8), (furyl-2)methylamine (compound 5) causes a reduction of the acute toxicity of the aforesaid substances.

Analysis of the diuretic activity research shows that derivatives of 7-substituted-8-amino-3-methylxanthines (compounds 1-11) increases excretion of urine in the range from 25.1% to 201.4% (p<0.05).

The most signifying diuretic activity has been shown by the compound 5: 3-methyl-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxy-) propyl-8-(furyl-2)methylaminoxanthine, which in the dose of 41.8 mg/kg enhances the water diuresis for 201.4% (p<0.01).

Introduction to the 8th position of the molecule of 7-substituted-8-amino-3-methylxanthines instead of furyl-2-methylamine (compound 5) radical of m-tolylamine (compound 9), n-butylamine (compound 6) and p-ethoxyphenylamine (compound 10) fragments leads to a reduction in renal excretory function for 143.5%; 131.8% and 111%, accordingly. Hydrochlorothiazide in the dose of 25 mg/kg enhances the water diuresis for 90.1%.

Thus, the most signifying diuretic effect is observed in the compound 5, which exceeds the effect of the hydrochlorothiazide for 111.3% (p<0.05) and has been selected for further study of the specific activity.

Key words: 7-substituted 8-amino-3-methylxanthines, acute toxicity, diuretic activity.

Острая токсичность и диуретическая активность производных амино-3-метилксантинов

В. И. Корниенко, Е. В. Ладугубец, И. В. Гаркуша, О. В. Пономаренко, Е. А. Дученко

Харьковская государственная зооветеринарная академия, Украина

Актуальная проблема современной фармакологии - создание более безопасных и эффективных лекарственных средств. Регулирование баланса натрия и воды, являясь одной из важных гомеостатических функций, очень важно для разработки методов рациональной терапии функции почек с помощью диуретиков.

Настоящая работа посвящена изучению зависимости острой токсичности и диуретической активности от химической структуры вновь синтезированных 7-замещенных-8-амино-3-метилксантинов в экспериментах на крысах.

Острая токсичность 7- (2-гидрокси-3-п-метоксифенокси) пропил-8-замещенного теофиллина была изучена на интактных белых нелинейных мышцах с массой 20-24 LD₅₀ и рассчитана по методу Кёрбера. Изучение диуретической активности указанных соединений проведено на белых беспородных крысах массой 180-195 г по методике Ю. Берхина.

Полученные результаты исследования острой токсичности 7-замещенных-8-амино-3-метилксантинов (соединения 1-11) показали, что LD₅₀ синтезированных соединений находится в диапазоне от 290 до 835 мг / кг. Наиболее токсичным (LD₅₀ = 290 мг / кг) соединением является 6-е: 3-метил-7- (2-гидрокси-3-п-метоксифенокси) пропил-8-н-бутиламиноэтил. Замена в 8-м положении молекулы 7-замещенного-8-амино-3-метилксантинов н-бутиламина (соединение 6) радикала на 4-бензилпиперазин-1-илн (соединение 11), п-этоксифениламиновая кислота (соединение 10) N, N-диэтиламиноэтиламин (соединение 4), 4-метилпиперазин-1-илн (соединение 1), N, N-диэтиламиноэтиламин (соединение 3), N-метил-N-бензиламин (соединение 2), пирролидин-1-илне (соединение 7), м-топиламин (соединение 9), β-гидроксиэтилпиперазин-1-илн (соединение 8), (фурил-2) метиламин (соединение 5) вызывает снижение острой токсичности вышеуказанного соединения.

Анализ результатов исследования диуретической активности показывает, что производные 7-замещенных-8-амино-3-метилксантинов (соединения 1-11) увеличивают выведение мочи в диапазоне от 25,1% до 201,4% (p < 0,05).

Наибольшую диуретическую активность продемонстрировало соединение 5: 3-метил-7- (2-гидрокси-3-п-метоксифенокси) пропил-8- (фурил-2) метиламиноксантин, который в дозе 41,8 мг / кг увеличивает водный диурез на 201,4% (p < 0,01). Введение в 8-ю позицию молекулы 7-замещенных-8-амино-3-метилксантинов вместо фурил-2-метиламина (соединение 5) радикала м-топиламина (соединение 9), н-бутиламина (соединение 6) и р-этоксифениламиновые (соединение 10) фрагменты приводят к снижению выделительной функции почек на 143,5%; 131,8% и 111% соответственно. Гидрохлоротиазид в дозе 25 мг / кг усиливает водный диурез на 90,1%.

Таким образом, наиболее значительный диуретический эффект наблюдается у соединения 5, которое превышает эффект гидрохлоротиазида на 111,3% (p < 0,05) и было выбрано для дальнейшего изучения специфической активности.

Ключевые слова: 7-замещенные 8-амино-3-метилксантинов, острая токсичность, диуретическая активность.

Гостра токсичність і діуретична активність похідних аміно-3-метилксантинів

В. І. Корнієнко, О. В. Ладугубець, І. В. Гаркуша, О. В. Пономаренко, К. А. Дученко

Харківська державна зооветеринарна академія, Україна

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності і впливу на видільну функцію нирок лабораторних тварин вперше синтезованих 7-заміщених 8-аміно-3-метилксантинів. Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявила сполука 3-метил-7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)-пропіл-8-(фурил-2)метиламіноксантина, яка збільшувала діурез на 201,3% і за діуретичним ефектом перевищувала активність гідрохлортіазиду на 111,3%. 7-заміщені 8-аміно-3-метилксантинів є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і дослідження діуретичної активності з метою створення на їх основі високоефективних засобів для поліпшення видільної функції нирок.

Ключові слова: 7-заміщені 8-аміно-3-метилксантинів, гостра токсичність, діуретична активність

Вступ

Актуальність теми. Важливою проблемою сучасної фармакології є створення і впровадження у медичну практику більш безпечних та ефективних лікарських засобів, які усувають порушення клітинного метаболізму, іонного гомеостазу та здатних впливати на механізми, регулюючи загальну гемодинаміку, водно-натрієвий баланс в фізіологічних і патологічних станах (Jin et al., 2009; Robben & Deen, 2004). Регуляція балансу натрію і води – одна із важливих гомеостатичних функцій дуже важлива для розробки методів раціональної терапії діуретичними засобами видільної функції нирок (Lang, 2006; Brandes et al., 2007; Fitzharris, & Baltz, 2009; Коерпен, 2009).

Нирковий транспорт електролітів та води реалізується на різних рівнях від молекулярного до організменого і знаходиться під контролем багаточис-лених регуляторних факторів (Oehlke et al., 2006; Andersson, Soler, & Füllhase, 2011). Порушення балансу складу внутріклітинної і позаклітинної рідин має важливу роль при різних захворюваннях (Yu et al., 2014).

Патологічні процеси в нирках проявляються при артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, нецукровому діабеті та інших хворобах (Berdibekov, 2018). При лікуванні артеріальної гіпертензії, порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок за допомогою діуретичних препаратів (Brater, 2000; Drapak, 2019). Незважаючи на досягнуті успіхи у профілактиці та лікуванні діуретичними препаратами, багато питань цієї проблеми є актуальними і потребують активних досліджень. Поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін., які обмежують їх застосування в клінічній практиці (Gejn et al., 2021).

В зв'язку з цим важливим завданням експериментальної фармакології є створення нових ефективних препаратів для поліпшення діяльності нирок та збільшення сечовиділення при патологічних станах (Barja-Fidalgo et al, 1999; Bolda et al., 2019; Bolda et al., 2020).

Нашу увагу привернули вперше синтезовані органічні речовини в ряду 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів (Korniyenko et al., 2018; Korniyenko et al., 2020). Прогнозування біологічної активності 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів проведено з використанням єдиного опису хімічної структури і універсального математичного алгоритму встановлення залежностей «структура-активність» за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) за допомогою Java аплету сайту прогнозу спектра біологічної активності <http://www.pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. Хімічні структури сполук вводили за допомогою комп'ютерної програми Chem Office 2006 (утиліта ChemDraw Ultra 10.0) та визначали спектр біологічної активності. Біологічна активність представлена в програмі та виражається якісно «активне»/-«неактивне» (Pa/Pi) ($P_a \geq 0,300$).

Комп'ютерний прогноз фармакологічної активності за програмою PASS 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів свідчить про широкий спектр біологічної дії, а вірогідна наявність діуретичної активності послужила підставою для проведення даних досліджень.

Метою роботи було дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури серед вперше синтезованих 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів у дослідах на щурах.

Матеріали і методи досліджень

Об'єктом дослідження були сполуки у ряду 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів (спол. 1-11), синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М. І.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР- и мас-спектро-метрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Дані сполуки не розчинні у воді, легко розчинні у диметилфоаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі (Shults, 2019).

Дослідження гострої токсичності 7-(2-гідрокси-3-*п*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну проведено на інтактних білих нелінійних мишах масою 20-24 г (по 7 тварин у групі). ЛД₅₀ вираховували по методу Кьорбера. Вивчення діуретичної активності даних сполук проводили на білих нелінійних щурах масою 180-195 г (по 7 тварин у групі) за методом Є.Б. Берхіна (Korniyenko et al., 2020). Досліджувані речовини в дозі 0,05 ЛД₅₀ та препарат порівняння гідрохлортіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанню захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та других наукових досліджень.

Одержані результати оброблені методами варіаційної статистики. Дані представлені у виді середнього арифметичного та стандартної помилки. Вірогідність різниць між середніми значеннями визначали за критерієм Стьюдента при нормальному розподіленні. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 . Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичних пакетів програм «Microsoft Office Excel 2003», «IBM SPSS Statistics v. 20», «STATISTICA 6.0». Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05 (Lapach et al., 2002).

Результати та їх обговорення

Одержані результати дослідження гострої токсичності 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів (спол.1-11) наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Гостра токсичність 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів

№	Назва сполуки	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	3-метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8-4-метилпіперазин-1-іл-ксантин	405,0 ±18,4
2	3-метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8- <i>N</i> -метил- <i>N</i> -бензиламіноксантин	515,0 ±19,9
3	3-метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8- <i>N,N</i> -диметиламіноетиламіноксантин	428,0 ±15,8
4	3-метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8- <i>N,N</i> -диетиламіноетиламіноксантин	365,0 ±19,8
5	Метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8-(фуріл-2)метиламіноксантин	835,0 ±19,9
6	3-метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8- <i>n</i> -бутиламіноксантин.	290,0 ±18,4
7	3-метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8 -(піролідин-1-іл-ксантин	545,0 ±21,3
8	3-метил-7-(2-гідрокси-3- <i>п</i> -метоксифенокси-)пропіл-8 -(β-гідроксиетилпіперазин-1-іл-ксантин	695,0 ±21,2

9	3-метил-7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси-)пропіл-8-м-толіламіноксантин	515,0 ±18,5
10	3-метил-7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси-)пропіл-8-л-етоксифеніламіноксантин	344,0 ±14,6
11	3-метил-7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси-)пропіл-8-4-бензилпіперазин-1-іл-ксантин	302,0 ±23,7

Аналіз даних свідчить, що ЛД₅₀ синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 290 до 835 мг/кг. Найбільш токсичною (ЛД₅₀=290 мг/кг) була сполука 6 – 3-метил-7-(2-гідрокси-3-л-метоксифенокси-)пропіл-8-н-бутиламіноксантин. Заміна у 8-му положенні молекули 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів *n*-бутиламіноного (спол. 6) радикала на 4-бензилпіперазин-1-ільний (спол. 11), *l*-етоксифеніламіновий (спол. 10) *N,N*-диетиламіноетиламіновий (спол. 4), 4-метилпіперазин-1-ільний (спол. 1), *N,N*-диметиламіноетиламіновий (спол. 3), *N*-метил-*N*-бензиламіновий (спол. 2), піролідін-1-ільний (спол. 7), *m*-толіламіновий (спол. 9), β-гідроксиетилпіперазин-1-ільний (спол. 8), (фуріл-2)метиламіновий (спол. 5) приводить до зменшення гострої токсичності цих речовин.

Відповідно до класифікації К. К. Сидорова токсичності синтетичних речовин при внутрішньочеревному введенні всі досліджені 7-заміщені-8-аміно-3-метилксантини (спол. 1-11) відносяться до практично нетоксичних речовин (United, 2016; Holovatiuk et al., 2016).

Аналіз результатів дослідження діуретичної активності (табл. 2) показує, що похідні 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів (спол. 1-11) збільшують екскрецію сечі в межах від 25,1 % до 201,4 % ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Діуретична активність 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів

Спо-лука №	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 години		4 години	
		M±m, мл	% до контролю	M±m, мл	% до контролю
Гідрохлортіазид	25,0	2,72±0,09*	190,2	5,38±0,13*	190,1
Контроль	–	1,43±0,13	100	2,83±0,28	100
1	20,3	2,23±0,17*	155,9	4,46±0,11*	157,6
2	25,8	3,27±0,12*	228,7	5,27±0,12*	186,2
3	21,4	2,90±0,13*	202,8	4,51±0,14*	159,4
4	18,3	2,74 ±0,11*	181,6	5,64±0,26**	199,3
5	41,8	3,94±0,17**	275,5	8,53±0,22**	301,4
6	14,8	3,14±0,16*	219,6	6,56±0,27*	231,8
7	27,3	2,53±0,14*	176,9	3,54±0,23	125,1
8	34,8	2,37±0,11*	165,7	4,17 ±0,20	147,3
9	31,0	2,97±0,21*	207,7	6,89±0,23**	243,5
10	17,2	3,39±0,17*	237,1	5,97±0,15*	211,0
11	15,1	2,70±0,21*	188,8	5,24±0,23*	185,2

Примітка: * $p < 0,05$ та ** $p < 0,001$ відносно контролю.

Найбільш виражену діуретичну активність виявила сполука 5 – 3-метил-7-(2-гідрокси-3-л-метоксифенокси-)пропіл-8-(фуріл-2)метиламіноксантин, яка в дозі 41,8 мг/кг збільшувала водний діурез на 201,4 % ($p < 0,01$).

Уведення у 8-ме положення молекули 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів замість фуріл-2-метиламінового (спол. 5) радикала *m*-толіламінового (спол. 9), *n*-бутиламінового (спол. 6) та *l*-етоксифеніламінового (спол. 10) фрагментів призводить до зменшення видільної функції нирок на 143,5 %; 131,8 % та 111 % відповідно. По зменшенню впливу на виділення сечі інших 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів залежно від різних замісників, що знаходяться в 8-му положенні молекули цього ряду можна розташувати у наступній послідовності: *N,N*-диетиламіноетиламіновий (спол. 4), *N*-метил-*N*-бензиламіновий (спол. 2), 4-бензилпіперазин-1-ільний (спол. 11), *N,N*-диметиламіноетиламіновий (спол. 3), 4-метилпіперазин-1-ільний (спол. 1), які викликають у щурів збільшення водного діурезу в інтервалі від 57,6 % до 99,3 % відповідно. Препарат порівняння гідрохлортіазид в дозі 25 мг/кг збільшує водний діурез на 90,1 %.

Можна припустити, що діуретичний ефект вперше синтезованих похідних 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів реалізується за рахунок збільшення екскреції іонів натрію з сечею та стимуляцією ренальної функції.

Таким чином, найбільш вираженою діуретичною дією володіє сполука 5, яка перевищує дію препарату порівняння гідрохлортіазиду на 111,3 % ($p < 0,05$) і була відібрана для подальшого вивчення специфічної активності.

Висновки

1. Всі досліджені речовини в ряду 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів відносяться до практично нетоксичних речовин.
2. 3-Метил-7-(2-гідрокси-3-л-метоксифенокси-)пропіл-8-(фуріл-2)метиламіноксантин (спол. 5) збільшує діурез на 201,3 % і перевищує діуретичний ефект препарату порівняння гідрохлортіазиду на 111,3 %.

Перспективи подальших досліджень. Похідні 7-заміщених-8-аміно-3-метилксантинів є перспективною групою речовин для синтезу та проведенню фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних діуретичних засобів для фармакологічної корекції діяльності нирок.

References

- Andersson, K. E., Soler, R., & Füllhase, C. (2011). Rodent models for urodynamic investigation. *Neurology and Urodynamics*, 30(5), 636-646. <https://doi.org/10.1002/nau.21108>.
- Barja-Fidalgo, C., Fierro, I. M., Lima, A. C. B., Da Silva, E. T., Câmara, C. D. A., & Barreiro, E. J. (1999). Anti-inflammatory Profile of N-Phenylpyrazole Arylhydrazone Derivatives in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51, 703-707. <https://doi.org/10.1211/0022357991773005>.
- Berdibekov, B. S. (2018). Diureticheskaya terapiya pri serdechnoj nedostatochnosti: fokus na rezistentnost` k diuretikam. *Kreativnaya kardiologiya*, 12, 366-382. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-4-366-382>. [in Russian]
- Bolda Mariano, L. N., Boeing, T., da Silva, R.C.M.V.A.F., Cechinel-Filho, V., Niero, R., Mota da Silva, L., de Souza, P., & Faloni de Andrade, S. (2019). 1,3,5,6-Tetrahydroxanthone, a natural xanthone, induces diuresis and saluresis in normotensive and hypertensive rats. *Chem Biol Interact.*, 25(311), 108778. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108778>.
- Bolda Mariano, L. N., Boeing, T., Cechinel-Filho, V., Niero, R., Mota da Silva, L., & de Souza, P. (2020). The acute diuretic effects with low-doses of natural prenylated xanthenes in rats. *European Journal of Pharmacology*, 884, 173432. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173432>.
- Brandes, A., Oehlke, O., Schümann, A., Heidrich, S., Thévenod, F., & Rousa, E. (2007). Adaptive redistribution of NBCe1-A and NBCe1-B in rat kidney proximal tubule and striated ducts of salivary glands during acid-base disturbances. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 293(6), 2400-2411. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00208.2007>.
- Brater, D. (2000). Pharmacology of Diuretics. *The American Journal of the Medical Sciences*, 319(1), 38-50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40678-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40678-0).
- Drapak, I. V. (2019). Farmakoforne modeliuannia diuretychnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,3-tiazolu ta 1,3,4-tiadiazolu. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 13, 197-202. <https://doi.org/10.33250/13.03.197>. [in Ukrainian]
- Gejn, V. L., Prudnikova, A. N., Kurbatova, A. A., & Rudakova, I. P. (2021). Anal`geticheskaya aktivnost` i ostraya toksichnost` proizvodny` x digidrotetrazolo[1,5-a]pirimidina. *Ximiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 55, 19-21. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-3-19-21>. [in Russian]
- Jin, L. H., Andersson, K. E., Kwon, Y. H., Park, C. S., Yoon, S. M., & Lee, T. (2009). Substantial detrusor overactivity in conscious spontaneously hypertensive rats with hyperactive behaviour. *Scand J Urol Nephrol.*, 43(1), 3-7. <https://doi.org/10.1080/00365590802468750>.
- Holovatiuk, V. M., Brazhko, O. A., & Kashkovskiy, V. I. (2016). Vychennia hostroi toksychnosti ta analhetichnoi aktyvnosti novykh spirotysklichnykh pokhidnykh pirazolidyn-3,5-dionu. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelniyskiy Melitopol State Pedagogical University*, 6, 149-153. <https://doi.org/10.15421/201681>. [in Ukrainian]
- Korniyenko, V. I., Ladohubets, E. V., Ponomarenko, O. V., Harkusha, I. V., & Duchenko E. A. (2018). Study of the impact of the new methyltheophylline derivative on the kidneys functional state of the rats on the background of spontaneous diuresis. *Veterinary science, technologies of animal husbandry and nature management*, 2, 46-48. <https://doi.org/10.31890/vtpp.2018.02.12>.
- Korniyenko, V. I., Ladohubets, E. V., Harkusha, I. V., Ponomarenko, O. V., & Duchenko E. A. (2020). Diuretic activity of methylxanthine derivative furoxane with one- and long-time use on the excretory function system of rats on the background of spontaneous diuresis. *Veterinary science, technologies of animal husbandry and nature management*, 6, 36-39. DOI: <https://doi.org/10.31890/vtpp.2020.06.06>.
- Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2002). *Statistika v nauke i biznese*. Kiev: Morion. [in Russian]
- Lang, F. (2007). Mechanisms and Significance of Cell Volume Regulation. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(5), 613S-623S, <https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719667>.
- Robben, J. H., Knoers, N. V., & Deen, P. N. (2004). Regulation of the vasopressin V2 receptor by vasopressin in polarized renal collecting duct cells. *Mol. Biol. Cell.*, 15(12), 5693-5699. <https://doi.org/10.1091/mbc.e04-04-0337>.
- Fitzharris, G., & Baltz, J. (2009). Regulation of intracellular pH during oocyte growth and maturation in mammals. *Reproduction*, Jun 11, 98-111. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0112>.
- Koeppen, B. M. (2009). The kidney and acid-base regulation. *Adv. Physiol. Educ.*, 33(40), 275-281. <https://doi.org/10.1152/advan.00054.2009>.
- Oehlke, O., Sprysch, P., Rickmann, M., & Roussa, E. (2006). Na⁺/H⁺ exchanger isoforms are differentially regulated in rat submandibular gland during acid/base disturbances in vivo. *Cell Tissue Res.*, 323(2), 253-262. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-0055-6>.
- Shul'c, O. V. (2019). Ocenka termodinamicheskikh svojstv himicheskikh soedinenij na osnove kolichestvennykh sootnoshenij struktura-svojstvo. *Zhurnal fizicheskoy himii*, 93(7), 963-970. <https://doi.org/10.1134/S0044453719070264> [in Russian]
- United Nations. (2016). Ostraya toksichnost. *Soglasovannaya na Global`nom Urovne Sistema Klassifikacii Opasnosti i Markirovki Ximicheskoy Produkcii*, 143-157. <https://doi.org/10.18356/16874162-ru>. [in Russian]
- Yu, W., Ackert-Bicknell, C., Larigakis, J. D., MacIver, B., Steers, W. D., Churchill, G. A., Hill, W. G., & Zeidel, M. L. (2014). Spontaneous voiding by mice reveals strain-specific lower urinary tract function to be a quantitative genetic trait. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 306(11), F1296-F1307. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00074.2014>.