

УДК: 616.127-018:57.086.3: 616.12-008.331.1:57.084

ВПЛИВ МЕТОПРОЛОЛУ НА АКТИВНІСТЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮГанич О.Т.,¹ Стежка В.А.,² Чекман І.С.*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород; ¹Інститут медицини праці Академії медичних наук України; Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, кафедра фармакології, м. Київ***РЕЗЮМЕ:** в роботі досліджено вплив бета-адреноблокатора метопрололу на показники вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в крові, печінці і міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.**Ключові слова:** метопролол, щури, спонтанна артеріальна гіпертензія, вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів

Вступ. Фармакологічна група бета-адреноблокаторів широко застосовується для лікування артеріальної гіпертензії [4]. Метопролол, який є селективним бета-адреноблокатором без внутрішньої симпатоміметичної активності, впливає переважно на β_1 -адренорецептори серця, знижуючи артеріальний тиск та проявляючи антиангінальну і протиаритмічну дію [3]. Препарат швидко і майже повністю (до 95%) всмоктується при ентеральному застосуванні, проникає через фізіологічні бар'єри (гематоенцефалічний, плацентарний, концентрується в грудному молоці) і розподіляється в тканинах та зазнає інтенсивного пресистемного метаболізму. Близько 12% його середньотерапевтичної дози зв'язується з сімейством альбумінів плазми крові. Основний шлях біологічної трансформації метопрололу з утворенням двох фармакологічно активних метаболітів здійснюється в печінці. До особливих вказівок при його застосуванні належать можливість зростання активності ферментів лактатдегідрогенази, трансаміназ, фосфатаз та вмісту сечовини у сироватці крові. Наведене вище опосередковано засвідчує ймовірність його впливу на активність вільнорадикальних процесів, у тому числі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в організмі.

Мета дослідження. Вивчити особливості впливу метопрололу на стан вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на 9 контрольних нормотензивних щурах лінії WKY та 24 щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) з вихідною масою тіла 200-230 г у листопаді-січні, які характеризуються низькою сезонною активністю системи ВРПОЛ і відносною функціональною перевагою у регулюванні окислювального гомеостазу системи антиоксидантного захисту (АОЗ) організму, що супроводжується низьким стаціонарним рівнем вільнорадикальних реакцій [6]. Протягом експерименту щурів утримували в клініці для експериментальних тварин

на стандартному харчовому раціоні в умовах вільного доступу до їжі і води. Тварини були розділені на наступні три групи: 1. Контрольні нормотензивні щури лінії WKY (n=9). 2. Контрольні щури зі САГ (n=16). 3. Дослідні щури зі САГ, які отримували протягом 90 днів метопролол у дозі 20 мг/кг разом з їжею (n=8).

Щурів виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним інгаляційним наркозом, дотримуючись правил гуманного поводження з лабораторними тваринами. Для дослідження забирали змішану артеріально-венозну кров, тканину печінки та міокарда на льодову баню.

Активність системи ВРПОЛ досліджували у змішаній артеріально-венозній плазмі крові щурів та гомогенатах тканини печінки і міокарда. Для цього використовували реєстрацію спонтанного (СХЛ) та Fe^{2+} -індукованого надслабкого їхнього світіння (хемілюмінесценції) за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01 [7,8].

Зразки плазми крові для дослідження отримували шляхом змішування у скляних пробірках 0,2 мл артеріально-венозної крові з 9,0 мл калійного фосфатного буферного розчину для хемілюмінесценції (розчин 1:46) для попередження її згорання. Склад буферного розчину: 100 ммоль KCl, 20 ммоль $KH_2PO_4 \cdot 7H_2O$. Величину рН 7,4 доводили, відповідно, 0,1 N розчином КОН або 0,1 N розчином HCl. Пробірки центрифугували 15 хвилин при 3000 обертів/хв для відокремлення формених елементів крові від плазми. Плазму крові у повному обсязі переносили до пластикових кювет хемілюмінометра.

Наважки тканини міокарда та печінки гомогенізували у скляному гомогенізаторі на льодовій бані у калійному фосфатному буферному розчині для хемілюмінесценції, фільтрували через чотири шари марлі та розводили цим же буферним розчином до кінцевої концентрації (тканина:розчин), відповідно, 3,7 мг/мл та 5,6 мг/мл у 9,0 мл загального об'єму. До реєстрації хемілюмінесценції зразки плазми крові та гомогенатів тканин зберігали на льодовій бані не довше трьох годин.

Перед записом хемілюмінограм зразки плазми крові та гомогенати тканини печінки і міокарда (біологічні субстрати) протягом 10 хвилин витримували у повній темряві у пристрої “Біостат” хемілюмінометра при $+37,0 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Після цього визначали рівень СХЛ біологічного субстрату за показаннями хемілюмінометра протягом 1 хв. (імп/хв.). Потім додавали до нього стандартну дозу (1,0 мл) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,7 мг/мл бідистильованої води) і реєстрували протягом 6 хвилин Fe^{2+} -ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали наступні показники: 1) амплітуду швидкого спалаху світіння (h , імп/с), яка відображає вміст у біологічному субстраті гідроперекисів ліпідів; 2) максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння (H , імп/с) та його амплітуду на 6-ій хвилині реєстрації ІХЛ (I_6 , імп/с), які характеризують інтенсивність перебігу в біологічному субстраті процесу ВРПОЛ; 3) величину $\angle\alpha$ нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ біологічного субстрату, яка свідчить за швидкість у ньому процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); 4) латентний період реакції після ініціації ХЛ – час від моменту внесення до біологічного субстрату стандартної дози Fe^{2+} до початку розвитку повільного спалаху ІХЛ (t_1 , с) та час виходу кривої ІХЛ на плато (t_2 , с), які характеризують співвідношення у біологічному субстраті прооксидантів та антиоксидантів. За показаннями хемілюмінометра отримували світлосуму ІХЛ за 6 хвилин реєстрації (S_1 , імп/6 хв), яка відображає вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій у біологічному субстраті, що накопичилися в ньому внаслідок ініціювання ВРПОЛ іонами Fe^{2+} . Розраховували показник резистентності ліпідів біологічного субстрату до переокислення (S_2 , імп/6 хв), який являє собою різницю між S_1 та сумою величини рівня СХЛ за 6 хвилин реєстрації ІХЛ. Оцінку функціонального стану системи ВРПОЛ в біологічних субстратах, що досліджувалися, проводили згідно з загальноприйнятими методиками [7, 8]. Додатково в гомогенатах тканини печінки та міокарда визначали вміст низькомолекулярних продуктів процесу ПОЛ, які характеризують наявність оксидативного стресу та розгалуження процесу ліпопероксидації – сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС), і в гомогенатах печінки – активність органоспецифічного секретійного ферменту холінестерази [1, 5].

Результати досліджень оброблені статистично з використанням t -критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Амплітудно-часові та абсолютні величини показників хемілюмінесценції плазми крові у контрольній групі щурів зі САГ відрізнялися від таких у контрольній групі щурів WKY (табл. 1). Зокрема, у перших достовірно вищою була інтенсивність СХЛ плазми крові (460 ± 61 імп/хв., проти 312 ± 39), спостерігалася тенденція до прискорення швидкості окислення ліпідів ($3,6 \pm 0,2^{\circ}$ проти

$3,1 \pm 0,2^{\circ}$), достовірно коротшим був латентний період перед ініціацією повільного спалаху ІХЛ ($95,9 \pm 8,0$ проти $121,6 \pm 6,8$ с), меншим вміст у ній перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (3945 ± 292 імп/6 хв. проти 4460 ± 259 імп/6 хв., $p < 0,2$) та суттєво підвищеною резистентність ліпідів до переокислення, на що вказувало зниження показника S_2 (1674 ± 273 проти 2700 ± 252 імп/6хв., $p < 0,05$). У сукупності це свідчило про більш високу інтенсивність процесу ПОЛ у плазмі крові щурів зі САГ, яка пов'язана з відносною антиоксидантною недостатністю (скорочення t_1). Причому важливо зазначити, що виявлена більш висока активність системи ВРПОЛ у плазмі крові щурів зі САГ, вірогідно, довготривала в часі, оскільки ініціювання в ній процесу переокислення ліпідів іонами Fe^{2+} призводило до зменшення накопичення перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій внаслідок зростання резистентності ліпідів до переокислення у порівнянні зі щурами WKY. В свою чергу, зниження величини показника S_2 хемілюмінограми в плазмі крові як інтегруючому середовищі організму може також засвідчувати, з одного боку, наявність певних відмінностей у ліпідному її складі у щурів зі САГ у порівнянні зі щурами WKY за рахунок субстратного дефіциту тих їхніх фракцій, які більш легко переокислюються, а з іншого – наявність структурно-функціональних порушень у мембранах клітин внутрішніх органів і тканин внаслідок особливостей процесу переокислення [7,8].

У тканині печінки у контрольних щурів зі САГ активність системи ВРПОЛ була вищою, ніж у контрольних щурів WKY (табл. 2). На користь цього свідчили: достовірно збільшені інтенсивність перебігу процесу ПОЛ ($118,2 \pm 3,6$ проти $105,7 \pm 2,8$ імп/с) та швидкість окислення ліпідів у мембранах гепатоцитів ($67,3 \pm 1,1^{\circ}$ проти $59,7 \pm 1,1^{\circ}$, $p < 0,05$). Інші показники хемілюмінограми, у тому числі вміст у гомогенатах перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (31776 ± 1002 проти 31662 ± 1094 імп/6 хв., $p > 0,5$) та резистентність ліпідів до переокислення (27333 ± 992 проти 27584 ± 944 імп/6 хв., $p > 0,5$), у щурів обох груп суттєво не відрізнялися, незважаючи на більш швидкий вихід кривої ІХЛ на максимум світіння (скорочення t_2 , відповідно, $160,4 \pm 3,0$ с проти $185,0 \pm 4,2$) с при $p < 0,05$), який вказував на наявність відносної антиоксидантної недостатності в тканині печінки щурів зі САГ у порівнянні зі щурами WKY. Фактичним підтвердженням більш високої активності системи ВРПОЛ у печінці контрольної групи щурів зі САГ у порівнянні з контрольною групою щурів WKY був достовірно більший вміст в її тканині низькомолекулярних продуктів процесу ПОЛ ($135,4 \pm 5,9$ проти $83,0 \pm 3,9$ мкмоль/л, $p < 0,05$) як маркерів наявності оксидативного стресу та вища активність органоспецифічного секретійного ферменту ХЕ ($58,7 \pm 4,0$ проти $49,6 \pm 2,2$ ммоль/(г·л), $p < 0,05$).

У тканині міокарда щурів контрольної групи зі САГ за всіма параметрами ІХЛ її гомогенатів активність системи ВРПОЛ була достовірно нижчою (зниження вмісту гідроперекисів ліпідів, інтенсивності перебігу процесу ПОЛ і швидкості окислення ліпідів, вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій), ніж у контрольній групі щурів WKY при однаковій інтегральній антиоксидантній забезпеченості цього біологічного субстрату в обох групах тварин (табл. 3). У той же час, за вмістом у міокарді низькомолекулярних маркерів наявності окисаційного стресу ($20,7 \pm 1,6$ проти $21,3 \pm 1,5$ мкмоль/л, $p > 0,5$) суттєво різниці між цими групами щурів не виявлено (табл. 4). Але при цьому привертає увагу достовірне збільшення резистентності ліпідів мембран кардіоміоцитів до переокислення (2368 ± 204 імп/6 хв. проти 5572 ± 822 імп/6 хв., $p < 0,05$) як ознака наявності в них структурно-функціональних порушень внаслідок зниження інтенсивності процесу ПОЛ у їхньому ліпідному бішарі. Останнє можливе, як зазначено вище, за умови субстратного дефіциту тих фракцій ліпідів у структурі фосфоліпідів мембран, які найбільш легко переокислюються [5,6].

Отже, проведеними дослідженнями виявлені певні відмінності в активності системи ВРПОЛ в окремих біологічних субстратах у щурів двох контрольних груп різних ліній (зі САГ та WKY), які зводилися до того, що у перших у плазмі крові та

тканині печінки вона була відносно вищою, а в тканині міокарда суттєво нижчою. Тобто, фактично встановлена підвищена системна активність ВРПОЛ в організмі щурів зі спонтанною гіпертензією (інтегруюче середовище організму – плазма крові та тканина печінки) та, вірогідно, як наслідок цього – наявність структурно-функціональних порушень у мембранах кардіоміоцитів, пов'язаних із субстратним дефіцитом тих фракцій ліпідів у структурі фосфоліпідів, які найбільш легко переокислюються.

Застосування у СГТ щурів протягом 90 днів метопрололу в дозі 20 мг/кг призводило до активації системи ВРПОЛ у плазмі крові (табл. 1). Це проявлялося прискоренням інтенсивності перебігу процесу ПОЛ ($16,0 \pm 1,2$ проти $11,6 \pm 0,8$ імп/с, $p < 0,01$), накопичення в плазмі крові перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (5434 ± 291 проти 3945 ± 292 імп/6 хв., $p < 0,05$) та зниженням резистентності її ліпідів до переокислення (3241 ± 319 проти 1674 ± 273 імп/6 хв., $p < 0,05$). Однак при цьому виявлялися незмінними рівень СХЛ плазми крові (366 ± 80 проти 460 ± 61 імп/хв., $p > 0,5$), вміст у ній гідроперекисів ліпідів ($23,3 \pm 1,2$ проти $22,2 \pm 0,8$ імп/с, $p > 0,5$) і швидкість окислення ліпідів ($4,3 \pm 0,6^\circ$ проти $3,6 \pm 0,2^\circ$, $p > 0,2$) та рееструвалася на контрольному рівні інтегральна антиоксидантна забезпеченість цього біологічного субстрату (за тривалістю періодів t_1 та t_2 хемілюмінограми).

Таблиця 1

Вплив метопрололу (20 мг/кг) на активність системи ВРПОЛ у плазмі крові щурів зі САГ ($M \pm m$)

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв	Fe^{2+} -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I ₆ , імп/с	$\angle a, ^\circ$	t ₁ , с	t ₂ , с	S ₁ , імп/6 хв.	S ₂ , імп/6 хв.
1. Контрольна група щурів WKY	312 ± 39	$22,1 \pm 0,7$	$11,2 \pm 0,7$	$10,7 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,2$	$121,6 \pm 6,8$	$352,5 \pm 2,8$	4460 ± 259	2700 ± 252
2. Контрольна група щурів зі САГ, p1-2	460 ± 61 *	$22,2 \pm 0,8$	$11,6 \pm 0,8$	$10,2 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,2$ +	$95,9 \pm 8,0$ *	$351,8 \pm 6,0$	3945 ± 292 +	1674 ± 273 *
3. Дослідна група щурів зі САГ+МП, p2-3	366 ± 80	$23,3 \pm 1,2$	$16,0 \pm 1,2$ *	$16,0 \pm 1,2$ *	$4,3 \pm 0,6$	$90,0 \pm 1,5$	$360,0 \pm 0$	5434 ± 291 *	3241 ± 319 *

Отже, тривале (протягом 90 днів) застосування у щурів зі САГ метопрололу супроводжувалося підвищенням активності системи ВРПОЛ у плазмі крові на фоні незміненої швидкості окислення ліпідів та інтегральної антиоксидантної забезпеченості в ній. Останнє, найбільш вірогідно, відображало особливості процесу біологічної трансформації цього фармакологічного засобу в організмі щурів, зокрема в печінці, за рахунок метаболічної активації та, можливо, в клітинних

елементах крові і резидентних фагоцитах, що, як відомо, супроводжується утворенням не тільки фармакологічно активних метаболітів лікарського засобу, а й продуктів неповного відновлення кисню у вільнорадикальних формах, які надходять у кров [2].

У гомогенатах тканини печінки щурів, які отримували метопролол, виявлялося накопичення первинних продуктів процесу ПОЛ – гідроперекисів ліпідів ($50,0 \pm 0,6$ проти $34,2 \pm 2,0$ імп/с, $p < 0,05$),

його кінцевих продуктів – ТБКАС (155,0±3,6 проти 135,4±5,9 мкмоль/л, p<0,05) та активності органоспецифічного секретійного ферменту ХЕ (65,8±1,3 ммоль/(г·л), що засвідчувало наявність метаболічної активації в цьому органі (табл. 2, 4). При цьому в гомогенатах тканини печінки щурів зі САГ знижувалася швидкість окислення ліпідів у мембранах гепатоцитів у порівнянні з інтактними контрольними тваринами цієї лінії (61,3±0,3° проти 67,3±1,1°, p<0,05) до її величини у щурів WKY (59,7±1,1°, p>0,5). Важливо також зазначити, що за рахунок подовження (відповідно, t₁, t₂) латентного періоду перед розвитком повільного спалаху ІХЛ (26,7±0,8 проти 24,1±1,0 с, p<0,05) та часу виходу

надслабкого світіння на максимум (188,3±3,0 проти 160,4±3,0 с, p<0,05) змінювалася конфігурація хемілюмінограми – зменшувалася величина максимуму надслабкого світіння (111,3±2,4 проти 118,2±3,6 імп/с, p<0,05) та зростала його інтенсивність на 6-й хвилині реєстрації (40,0±1,8 проти 34,5±2,4 імп/с, p<0,05), що наближувало величини цих показників до таких у щурів лінії WKY. Вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій і резистентність ліпідів до переокислення у гомогенатах тканини печінки щурів, які отримували метопролол, не змінювалися та реєструвалися на рівнях, характерних для щурів обох контрольних груп (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив метопрололу (20 мг/кг) на активність системи ВРПОЛ у гомогенатах тканини печінки щурів зі САГ (M±m)

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв.	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I ₆ , імп/с	∠a, °	t ₁ , с	t ₂ , с	S ₁ , імп/6 хв.	S ₂ , імп/6 хв.
1. Контрольна група щурів лінії WKY	681±72	35,6±1,0	105,7±2,8	43,8±3,6	59,7±1,1	23,2±0,6	185,0±4,2	31662±1094	27584±944
2. Контрольна група щурів зі САГ p1-2	740±56	34,2±2,0	118,2±3,6*	34,5±2,4*	67,3±1,1*	24,1±1,0	160,4±3,0*	31776±1002	27333±992
3. Дослідна група щурів зі САГ+МП, p2-3	824±81	50,0±0,6*	111,3±2,4+	40,0±1,8*	61,3±0,3*	26,7±0,8*	188,3±3,0*	31419±925	26478±340

Таблиця 3

Вплив метопрололу (20 мг/кг) на активність системи ВРПОЛ у гомогенатах тканини міокарда щурів зі САГ (M±m)

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв.	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I ₆ , імп/с	∠a, °	t ₁ , с	t ₂ , с	S ₁ , імп/6 хв.	S ₂ , імп/6 хв.
1. Контрольна група щурів лінії WKY	418±31	29,0±1,2	28,4±4,2	28,4±4,2	11,8±1,5	123,0±6,4	360,0±9,0	8082±865	5572±822
2. Контрольна група щурів зі САГ p1-2	421±40	22,5±0,4*	10,4±0,4*	10,4±0,4*	4,3±0,4*	120,5±5,0	360,0±0	4045±495*	2368±204*
3. Дослідна група щурів зі САГ+МП, p2-3	434±38	22,0±1,2	5,3±1,2*	5,3±1,2*	4,2±0,3	162,5±2,3*	360,0±0	3655±266	1051±601*

Отже, застосування метопрололу в дозі 20 мг/кг протягом 90 днів у щурів зі СГТ за сукуп-

ністю виявлених змін кількісних величин показників хемілюмінесценції і якісних особливостей

активності системи ВРПОЛ у гомогенатах тканини печінки та їхнього зіставлення з відповідними величинами показників у контрольних групах щурів зі САГ та у щурів WKY засвідчує, по-перше, наявність у ній метаболічної актива-

ції, необхідної для біологічної трансформації цього фармакологічного препарату, а, по-друге, суттєву нормалізацію активності цієї системи в тканині печінки до такої у контрольних щурів WKY.

Таблиця 4

Вплив метопрололу (20 мг/кг) на активність індикаторного печінкового ферменту холінестерази та вміст низькомолекулярних маркерів оксидативного стресу в гомогенатах тканин печінки і міокарда щурів зі САГ (M±m)

Серія досліджень	Показники, що визначалися в гомогенатах		
	ТБКАС, мкмоль/л		ХЕ, ммоль/(г·л)
	міокард	печінка	печінка
1.Контрольна група щурів WKY	21,3±1,5	83,0±3,9	49.6±2.2
2.Контрольна група щурів зі САГ p1-2	20,7±1,6	135,4±5,9 [*]	58.7±4.0 [*]
3. Дослідна група щурів зі САГ+ МП, p2-3	14,8±0,8 [*]	155,0±3,6 [*]	65.8±1.3 ⁺

Примітки: 1) у таблицях 1-4 позначені *, +, відповідно, статистично вірогідна різниця (p<0,05) та тенденція до різниці (p<0,1-0,2) між показниками у групах щурів, що порівнювалися; 2) +МП – позначена група щурів зі САГ, які отримували метопролол.

Висновки. Застосування у щурів зі САГ метопрололу протягом 90 днів у дозі 20 мг/кг привело до незначної активації системи ВРПОЛ у плазмі крові та тканині печінки. Причому активація системи ВРПОЛ у тканині печінки відбувалася за рахунок наявності в ній процесу метаболічної активації. В той же час

активація цієї системи у плазмі крові щурів реєструвалася на фоні незміненої швидкості окислення ліпідів та інтегральної антиоксидантної забезпеченості в ній, що, найбільш вірогідно, віддзеркалювало наслідки індукованого метопрололом процесу метаболічної активації в печінці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Леоненко О.Б. Методы определения интенсивности перекисного окисления липидов /О.Б. Леоненко. – К., 1989. – С. 25–32.
2. Леоненко О.Б. Сучасні уявлення про механізми гомеостатичної реакції за участю біотрансформації і детоксикації хімічних речовин, вільнорадикального окислення, імунної та антиоксидантної систем організму /О.Б. Леоненко, В.А. Стежка //Гігієнічна наука та практика на рубежі століть. – Матер. XIV з'їзду гігієністів. – Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. – С. 176–179.
3. Маколкин В.И. Какие β-адреноблокаторы следует назначать для лечения артериальной гипертензии /В.И. Маколкин // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 7. – С. 62 – 63.
4. Маркевич С.Ю. Современное лечение артериальной гипертензии: изменились ли позиции бета-адреноблокаторов? / С.Ю. Маркевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 4. – С. 96–98.
5. Методы определения активности холинэстеразы в цельной крови, плазме, тканях /[Каган Ю.С., Кокшарева Н.В., Леоненко О.Б. и др.]. – К., 1984. – 10 с.
6. Стежка В.А. Сезонні та циркадні ритми взаємопов'язаного фізіологічного функціонування систем вільнорадикального окислення та ендогенних антиоксидантів у людини (лекція) / В.А. Стежка, О.В. Падакіна // Науково-практична конф. – Полтава, 1997. – С. 93–95.
7. Стежка В.А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды / В.А. Стежка // Довкілля та здоров'я. – 1999. – №1. – С.2–9.
8. Патент України на корисну модель Спосіб визначення активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у біологічних субстратах / Стежка В.А. – №14624; Бюл.№5, 2006.

SUMMARY

METHOPROLOL INFLUENCE AT FREE RADICAL LIPID PEROXIDATION IN RATS WITH SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

Hanych O. T., Stezhka V. A., Chekman I.S.

The influence of beta-adrenoblocker methoprolol on the indices of lipid peroxidation in blood, liver and myocardium of rats with spontaneous arterial hypertension was studied.

Key words: methoprolol, rats, spontaneous arterial hypertension, free radical lipid peroxidation