

## **ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ТА МІОКАРДІ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, щури, вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів, небіволол

У структурі поширеності захворювань серцево-судинної системи майже 50% припадає на артеріальну гіпертензію (АГ). АГ поряд з ішемічною хворобою серця, стенокардією, інфарктом міокарда є найбільш значущим чинником інвалідності та летальності хворих [1, 2]. АГ супроводжується структурними змінами міокарда з гіпертрофією міоцитів, мітохондрій, периваскулярним фіброзом коронарних артерій та значними метаболітними порушеннями [3].

Для лікування АГ застосовують препарати різного механізму дії, в тому числі адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. У терапії серцево-судинних захворювань бета-адреноблокатори (БАБ) залишаються препаратами вибору першої лінії [4, 5].

Препарат небіволол відносять до кардіоселективних БАБ. У небівололу селективність до бета-1-адренорецепторів серця вища, ніж до інших бета-адренорецепторів. Тому препарат не спричинює бронхоспазм, не погіршує функцію нирок і внутрішньониркову гемодинаміку, не впливає на вуглеводний обмін і не підвищує вміст холестерину у плазмі крові [6, 7].

Етіологія та патогенез АГ вивчені недостатньо, тому вчені світу розробляють моделі на тваринах (щури лінії DSS., SHR., ISIAH) і вивчають не тільки механізми розвитку АГ, але й вплив різних екзогенних та ендогенних факторів, а також лікарських засобів на артеріальний тиск, зміни у функції та обміні речовин в органах-мішенях за цієї патології. У літературі недостатньо висвітлені дані щодо впливу небівололу на вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією лінії НІСАГ. Тому в цій роботі досліджували дію небівололу на вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [8, 9, 10]. Щури лінії ISIAH (НІСАГ) є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільше відповідає АГ у людей. Відомо, що у щурів з АГ розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів та мітохондрій. Тому на цій моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів [11].

У зв'язку з цим, **метою** дослідження було вивчення особливостей впливу небівололу на систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ВРПОЛ) у щурів з АГ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження виконано на 40 щурах, з них 30 щурів лінії НІСАГ зі спадковою індукованою стресом артеріальною гіпертензією та 10 контрольних нормотензивних щурах лінії WKY з вихідною масою тіла 190–210 г. Дослідних щурів розділили на три

групи: перша – контрольні нормотензивні щури, друга – контрольні щури лінії НІСАГ, третя – дослідні щури НІСАГ, які отримували небіволол у дозі 1 мг/кг маси тіла. Упродовж 60 днів щурів утримували в клініці для експериментальних тварин на стандартному харчовому раціоні в умовах вільного доступу до їжі та води. Утримання тварин та експерименти здійснювали відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Для дослідження забирали змішану артеріально-венозну кров та міокард, які розміщували на льодяній бані.

Активність системи ВРПОЛ досліджували у змішаній артеріально-венозній плазмі крові та гомогенатах міокарда. Для цього використовували реєстрацію спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) та  $Fe^{2+}$ -індукованого надслабкого іхнього світіння (хемілюмінесценції) за допомогою хемілюмінометра ХЛМ1Ц-01 (Україна).

Наважки тканини міокарда гомогенізували у скляному гомогенізаторі на льодяній бані у калійному фосфатному буферному розчині для хемілюмінесценції, фільтрували через чотири шари марлі та розводили цим самим буферним розчином до кінцевої концентрації тканина:розчин 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 льодяній бані не більш ніж 3 год.

Перед записом хемілюмінограм зразки плазми крові та гомогенати тканин міокарда (біологічні субстрати) упродовж 10 хв витримували у повній темряві у пристрої «Біостат» хемілюмінометра за  $+37,0 \pm 0,1$  °С. Після цього визначали рівень СХЛ біологічного субстрату за показаннями хемілюмінометра протягом 1 хв (імп/хв). Потім додавали до нього стандартну дозу (1,0 мл)  $FeSO_4 \times 7H_2O$  (сульфат заліза, 1,7 мг/мл бідистильованої води) і реєстрували упродовж 6 хв  $Fe^{2+}$ -ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали такі показники: амплітуду швидкого спалаху світіння ( $h$ , імп/с), яка відображує вміст у біологічному субстраті гідроперекисів ліпідів; максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння ( $H$ , імп/с) та його амплітуду на 6-й хв реєстрації ІХЛ ( $I_6$ , імп/с), які характеризують інтенсивність перебігу у біологічному субстраті процесу ВРПОЛ; Величину нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ біологічного субстрату ( $\angle\alpha$ ), яка свідчить про швидкість у ньому процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ); 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 одержували світлосуму ІХЛ за 6 хв реєстрації ( $S_1$ , імп/6 хв), яка відображує 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 переокиснення ( $S_2$ , імп/6 хв), який являє собою різницю між  $S_1$  та сумою величини рівня СХЛ за 6 хв реєстрації ІХЛ. Вірогідність різниці між досліджуваними показниками оцінювали за критерієм  $t$  Стьюдента, різницю між показниками вважали статистично вірогідною за  $P \leq 0,05$ .

### **Результати дослідження та обговорення**

Небіволол у разі застосування упродовж 60 діб у щурів лінії НІСАГ підвищує накопичення у плазмі крові вмісту первинних продуктів процесу ВРПОЛ – гідроперекисів ліпідів –  $66,0 \pm 3,4$  імп/с у разі застосування небівололу та  $53,6 \pm 6,9$  імп/с у контрольних щурів з АГ (табл. 1).

**Стан системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові щурів з АГ**

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв	Fe <sup>2+</sup> -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I <sub>0</sub> , імп/с	∠α, °	t <sub>1</sub> , с	t <sub>2</sub> , с	S <sub>1</sub> , імп/6 хв	S <sub>2</sub> , імп/6 хв
Контроль (інтактні)	782 ± 171	56,7 ± 7,1	21,3 ± 3,5	17,3 ± 1,4	5,8 ± 0,7	103 ± 15	334 ± 15	10877 ± 1758	6187 ± 1215
Контроль (гіпертензивні)	589 ± 145	53,6 ± 6,9	18,4 ± 6,0	18,4 ± 6,0	5,4 ± 0,9	130 ± 28	360 ± 0	8142 ± 246	4609 ± 1045
Небіволол	578 ± 76	66,0 ± 3,4	23,0 ± 5,6	15,0 ± 7,9	10,5 ± 5,0	115 ± 15	332 ± 31	9435 ± 3539	5968 ± 3150

Збільшується у плазмі крові інтенсивність перебігу процесів ВРПОЛ – 18,4 ± 6,0 імп/с при АГ та 21,3 ± 3,5 імп/с у нормотензивних щурів, 23,0 ± 5,6 імп/с у разі застосування небівололу. Майже в два рази збільшується швидкість у плазмі крові процесів перекисного окиснення ліпідів. У нормотензивних щурів кут нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ становить 5,8 ± 0,7° та 5,4 ± 0,9° у щурів з АГ, 10,5 ± 5,0° у разі застосування небівололу. Також небіволол у разі застосування зменшує кількість прооксидантів в плазмі крові щурів з АГ – 115 ± 15 імп/с та 130 ± 28 імп/с у контрольних щурів з АГ (табл. 1).

**Стан системи вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у гомогенатах міокарда щурів з АГ**

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв	Fe <sup>2+</sup> -індукована хемілюмінесценція							
		h, імп/с	H, імп/с	I <sub>0</sub> , імп/с	∠α, °	t <sub>1</sub> , с	t <sub>2</sub> , с	S <sub>1</sub> , імп/6 хв	S <sub>2</sub> , імп/6 хв
Контроль (інтактні)	531 ± 94	68,0 ± 7,8	22,0 ± 2,8	22,0 ± 2,8	6,0 ± 1,4	70,0 ± 7,1	360 ± 0	9522 ± 1365	6339 ± 1866
Контроль (гіпертензивні)	873 ± 91	61,6 ± 6,0	22,4 ± 6,0	22,4 ± 6,0	6,6 ± 1,7	79,0 ± 12,9	346 ± 15	12865 ± 1486	7626 ± 996
Небіволол	794 ± 290	70,7 ± 9,9	20,7 ± 4,2	17,3 ± 2,8	5,8 ± 1,2	59,2 ± 5,3	328 ± 20	10750 ± 2573	5984 ± 2124

Також відмічається тенденція до накопичення гідроперекисів ліпідів у міокарді – 70,0 ± 9,9 імп/с за застосування небівололу та 61,6 ± 6,0 імп/с у контрольних щурів з АГ (табл. 2). У міокарді зменшується на відміну від плазми крові інтенсивність перебігу процесів ВРПОЛ – 22,4 ± 6,0 імп/с при САГ та 22,0 ± 2,8 імп/с у нормотензивних щурів, 17,3 ± 2,8 імп/с у разі застосування небівололу. Зменшується також швидкість процесів перекисного окиснення ліпідів у міокарді. У нормотензивних щурів – 6,0 ± 1,4° та 6,6 ± 1,7° у щурів з АГ, 5,8 ± 1,2° у разі застосування небівололу. Небіволол під час застосування у щурів з АГ зменшував кількість прооксидантів в міокарді – 79 ± 12 імп/с у гіпертензивних щурів, 59,2 ± 5 імп/с за застосування небівололу.

Надлишок іонів кальцію у цитозолі кардіоміоцитів за артеріальної гіпертензії, викликаний надмірним їх надходженням через відкриті кальцієві канали, активує утворення актино-міозинових комплексів, тим самим підвищуючи силу серцевих скорочень [12]. Затримка їх переходу в каналці саркоплазматичної сітки через звуження останніх, перешкоджає розслабленню міофібрил. Небіволол, блокуючи  $\beta_1$ -адренорецептори, перериває їх взаємодію з ендogenousними катехоламінами, що запобігає фосфорилуванню мембранних кальцієвих каналів. Внаслідок цього останні залишаються закритими, зменшуючи надходження іонів кальцію в кардіоміоцити з інтерстиційного простору, і, тим самим, зменшують силу серцевих скорочень [13, 14]

Роботи останніх років свідчать, що оксид азоту синтезується не тільки в ендотелії кровоносних судин, [15], а й практично всіма серцевими типами клітин [16, 17]. Експресія в кардіоміоцитах оксиду азоту, який є клітинним месенджером і відіграє ключову роль у регуляції серцевої функції, дуже важлива, тому що він має короткий час напіврозпаду, внаслідок чого ефекти NO локалізовані поряд з місцем його синтезу [18]. Субстратом для синтезу NO є синтаза оксиду азоту, яка локалізується в кавеолах сарколеми і T-каналців, саркоплазматичному ретикулумі та мітохондріях [17].

Тому нормалізація якісних та кількісних показників цих органел, яка спостерігається в кардіоміоцитах щурів з АГ після застосування небіволулу, може бути непрямом ознакою впливу цього препарату на процеси експресії синтази оксиду азоту, тим самим знижуючи контрактильність міокарда [18]

Небіволол також позитивно впливає на енергетичну функцію кардіоміоцитів, внаслідок чого усі показники, які характеризують мітохондрії, не відрізняються від контролю. Збільшується, порівняно з нелікованими тваринами з АГ, кількість мітохондрій при пропорційному зменшенні їхньої площі. Тобто, процеси злиття та поділу цих органел набувають притаманну їм у контролі виразність. Це позитивно впливає на синтез АТФ, нестача якого також позначається на скоротливій функції кардіоміоцитів. Майже повне відновлення мітохондріального стану, можливо, пов'язане із спроможністю небіволулу нормалізувати синтез NO. Пригнічення синтезу оксиду азоту при АГ викликає зміни активності ферментів мітохондрій та розвиток вторинної мітохондріальної дисфункції [19]. Окрім того, небіволул зменшує кількість реактивних форм кисню шляхом взаємодії з вільними радикалами, знижуючи надмірний його синтез, так і вираженість окисного стресу, що притаманно гіпертонії [20].

## **В и с н о в к и**

1. Встановлено відмінність у активності системи ВРПОЛ у інтактних щурів та тварин з АГ. У щурів з АГ активність системи ВРПОЛ у міокарді є вищою порівняно з нормотензивними щурами, тоді як у плазмі крові зниженою.

2. Небіволол у разі застосування у щурів лінії НІСАГ у міокарді знижує кількість переокисних продуктів вільнорадикальних реакцій порівняно з контрольною групою лінії з АГ внаслідок зменшення кількості реактивних форм кисню шляхом взаємодії з вільними радикалами.

3. Небіволол у разі застосування упродовж 60 днів у щурів лінії НІСАГ зменшує кількість прооксидантів у плазмі крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Являются ли  $\beta$ -адреноблокаторы препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии? // Серце і судини. – 2013. – Т. 42, № 2. – С. 80–83.
2. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 6. – С. 7–12.
3. *European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension* // J. Hypertension. – 2007. – V. 25. – P. 1105.
4. Сиренко Ю. Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1 (27). – С. 52–56.
5. Dinicolantonio J. J., Lavie C. J., Fares H. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol) // Am. J. Cardiol. – 2013. – V. 111. – P. 765–769.
6. Michels R., Krasznai K., Mkel W. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary artery intervention. Results of the NESICIO Study, a randomized, double blind trial // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – V. 15, N 11. – P. 1264–1269.
7. Weiss R. J., Weber M. A., Carr A. A. et al. A randomized, double-blind placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel  $\beta$ -blocker, in patients with mild to moderate hypertension // J. Clin. Hypertens. – 2007. – V. 9. – P. 667–676.
8. Закарян А. Е., Закарян З. А., Трчунян А. А. Различные методы хемиллюминесцентного анализа в оценке уровня свободнорадикального перекисного окисления липопротеинов сыворотки крови человека при развитии патологических процессов в организме // Доклады Национальной академии наук Армении. – 2012. – Т. 112, № 1, – С. 79–86.
9. Мешков И. О., Алехина Т. А., Морева Т. А., Маркель А. Л. Характеристика поведения гипертензивных крыс линии НИСАГ // Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 233–242.
10. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Нагорна О. О. Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії // Фармакол. лік. токсикол. – 2012. – № 3. – С. 10–20.
11. Стеченко Л. О., Чухрай С. М., Довгань Р. С. Ультроструктура ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Вісн. морфології. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 113–116.
12. Debold E. P., Saber W., Cheema Y. et al. Human actin mutations associated with hypertrophic and dilated cardiomyopathies demonstrate distinct thin filament regulatory properties *in vitro* // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2010. – V. 48, N 2. – P. 286–292.
13. Maddala R., Nagendran T., de Ridder G. G et al. L-type calcium channels play a critical role in maintaining lens transparency by regulating phosphorylation of aquaporin – 0 and myosin light chain and expression of connexins // PLoS One. – 2013. – V. 8, N 5. – P. 664–676.
14. Mahata M., Zhang K., Gayen J. R. et al. Catecholamine biosynthesis and secretion: physiological and pharmacological effects of secretin // Cell Tissue Res. – 2011. – V. 345, N 1. – P. 87–102.
15. Maffei A., Di Pardo A., Carangi R. et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation // Hypertension. – 2007. – V. 50. – P. 652–656.
16. Seddon M., Shah A. M., Casadei B. Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signaling // Cardiovasc. Res. – 2007. – V. 75, N 3. – P. 315–326.
17. Strasen J., Ritter O. Role of NOS in cardiac ischemia – reperfusion injury // Trends Cardiovasc. Med. – 2011. – V. 21, N 2. – P. 58–63.
18. Tamargo J., Caballero R., Gómez R. et al. Cardiac electrophysiological effects of nitric oxide // Cardiovasc. Res. – 2010. – V. 87, N 4. – P. 593–600.
19. Звягина В. И., Медведев Д. В., Бельских Э. С. и др. Воздействие донора оксида азота I – аргинина на активность митохондриальных оксидоредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8. – С. 1087–1091.
20. Mason R. P., Kubant R., Jacob R. F. et al. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – V. 48. – P. 862–869.

Надійшла до редакції 12. 02. 2014.

## ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И МИОКАРДЕ КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, крысы, свободнорадикальное перекисное окисление липидов, небиволол

### АННОТАЦИЯ

Значительный вклад в изучение сложных механизмов действия бета-блокаторов может обеспечить изучение строения сердца – основного органа-мишени при гипертонии. Последние работы показали, что бета-блокаторы, такие как карведилол и бисопролол, снижают артериальное давление, уменьшают неблагоприятные морфологические изменения в миокарде крыс с гипертонией (НИСАГ). Различия в воздействии различных бета-блокаторов, отмеченные в клинических испытаниях, связаны с их различной селективностью, симпатомиметической активностью, способностью к метаболизму в печени, длительности действия. В этом контексте целью исследования было изучение особенностей влияния небиволола – кардиоселективного бета-адреноблокатора III поколения – на систему свободнорадикального перекисного окисления липидов у крыс с артериальной гипертензией.

Было исследовано 3 группы животных (7 особей в каждой группе) – контроль (нормотензивные крысы), крысы НИСАГ, НИСАГ-крысы, получавшие небиволол, растворенный в воде, в дозе 1 мг/кг 1 раз в день в течение 60 дней. Артериальное давление измеряли на хвостовой артерии с резиновой манжетой и плетизмографа без анестезии в начале эксперимента и до вывода животных из эксперимента.

Активность перекисного окисления липидов исследовали в смешанной артериально-венозной плазме крови и гомогенатах миокарда. При регистрации спонтанного и Fe<sup>2+</sup>-индуцированного сверхслабого их свечения использовали хемилуминометр.

Небиволол достоверно снизил артериальное давление у крыс НИСАГ до  $137 \pm 5,0$  мм рт. ст. по сравнению с контрольными животными с гипертонией ( $157 \pm 5,0$  мм рт. ст.), но не достиг контрольных значений  $104 \pm 1,8$  мм рт. ст. Снижение давления коррелировало с улучшением процессов перекисного окисления липидов в сердце крыс НИСАГ после применения небиволола. Установлена разница в активности перекисного окисления липидов у интактных крыс и животных с гипертонией. У крыс с гипертензией перекисное окисление липидов в миокарде выше по сравнению с нормотензивными крысами, тогда как в плазме уменьшается. Небиволол при применении на крысах НИСАГ в миокарде уменьшает количество продуктов свободных радикальных реакций по сравнению с контрольной группой в результате уменьшения активных форм кислорода при взаимодействии со свободными радикалами. Небиволол при применении в течение 60 дней у крыс НИСАГ уменьшает количество прооксидантов в плазме.

R. S. Dovgan <sup>1</sup>, V. A. Stezhka <sup>2</sup>, I. S. Chekman <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>SI «Institute for Occupational Health of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

## LIPID PEROXIDATION OF RATS' HEART WITH HYPERTENSION AFTER NEBIVOLOL APPLYING

**Key words:** arterial hypertension, rats, lipid peroxidation, nebivolol

### ABSTRACT

A significant contribution to the study of the complex mechanisms of the action of beta-blockers may provide the investigation of structure of the heart – the main target organ of hypertension. Recent works have shown that beta-blockers such as carvedilol and bisoprolol, by the decreasing of blood pressure, reduce adverse morphological changes in the myocardium of rats with spontaneous hypertension (ISIAH). Differences in the effects of various beta-blockers, which are marked in clinical trials are associated with their varying selectivity, sympathomimetic activity, solubility in fats, ability to metabolize in the liver, the duration of action.

By lipid peroxidation was investigated in 3 groups of animals (7 in each group): control (normotensive rats), rats with ISIAH, ISIAH with rats treated with nebivolol dissolved in water in a dose of 1 mg/kg through gastral tube once a day during 60 days. Blood pressure was measured in the tail artery with a rubber cuff and plethysmograph without anesthesia at the beginning of the experiment and before the withdrawal of animals from the experiment.

Activity lipid peroxidation investigated in mixed arterial-venous plasma and myocardial homogenates. For this registration spontaneous and Fe<sup>2+</sup>-induced superweak their glow (chemiluminescence) using hemilyuminometr.

Nebivolol statistically significantly had lowered blood pressure in rats with ISIAH till  $137 \pm 5.0$  mm, compared with untreated animals  $157 \pm 5.0$  mm, but did not reach control values  $104 \pm 1.8$  mm. Pressure decrease was correlated with improvement of lipid peroxidation of rat hearts with ISIAH after application of nebivolol. The established difference in the activity of the lipid peroxidation in intact rats and animals hypertensive. In rats with hypertension activity of lipid peroxidation in the myocardium is higher compared with normotensive rats, whereas plasma reduced. Nebivolol in the application in rats ISIAH in the myocardium reduces the amount of peroxidation products of free radical reactions in comparison with the control group ISIAH lines. As a result of reduction of reactive oxygen species by reacting with free radicals. Nebivolol in the application within 60 days in rats ISIAH reduces the number of pro-oxidant in plasma.

*Електронна адреса для листування з авторами: [Lizzaa@meta.ua](mailto:Lizzaa@meta.ua)*