

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

© Квачахия Л.Л.¹, Шорманов В.К.¹, Тюрина А.П.², Абеяшева А.А.¹¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Россия, 305022, Курская область, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Метопролол относится к бета-адреноблокаторам, являющимся одним из важнейших классов сердечно-сосудистых препаратов, и считается основой терапии при заболеваниях сердца, таких как сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий.

Цель – разработка методики определения метопролола в биологическом материале.

Материалы и методы. Объект исследования – метопролол ((±)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(1-метилэтил)амино]-2-пропанола сукцинат). Модельными биологическими матрицами явились ткань печени и плазма крови.

Результаты. Для изолирования метопролола из биологического материала предложено настаивание в два этапа с трехкратным по массе количеством хлороформа при получасовой продолжительности каждого контакта биоматрицы и экстрагента. Определена возможность очистки анализируемого соединения, изолированного из биологических объектов, методами экстракции и ТСХ. Показана достаточная эффективность предложенной схемы очистки.

Заключение. Разработана методика идентификации и количественного определения метопролола в извлечениях из трупного материала с использованием методов ТСХ и УФ-спектрофотометрии.

Ключевые слова: метопролол; спектрофотометрия; определение в печени; плазме.

Квачахия Лексо Лорикович – д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, директор Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5899-0420. E-mail: lekso82@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Шорманов Владимир Камбулатович – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8872-0691. E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Тюрина Алина Павловна – ОАО «Фармстандарт-Лексредства», г. Курск. ORCID iD: 0009-0001-2801-0070. E-mail: alityur@mail.ru

Абеяшева Анастасия Александровна – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0001-5159-6452. E-mail: abelyashevanastasia@gmail.com

Метопролол относится к бета-адреноблокаторам, являющимся одним из важнейших классов сердечно-сосудистых препаратов, и считается основой терапии при заболеваниях сердца, таких как сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий. Среди различных бета-адреноблокаторов метопролол является селективным антагонистом бета-1-адренорецепторов, который нашел свое применение еще с 70-х годов двадцатого столетия. Согласно Клиническим рекомендациям, данное лекарственное средство является часто назначаемым для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями различного генеза, которые занимают лидирующее место в заболеваемости населения России и мира. Таким образом, метопролол активно назначается врачами и применяется населением, являясь доступным лекарственным средством [1-3].

По физическим свойствам метопролол представляет собой белые практически без запаха кристаллы. Молекулярная масса – 267,36 г/моль. Температура плавления – 120°C. Хорошо растворим в воде, метиленхлориде, хлороформе, этило-

вом и метиловом спирте, слабо растворим в ацетоне, этилацетате, нерастворим в эфире, при этом растворимость повышается при увеличении температуры [4-6].

Токсическое действие на организм, вызванное передозировкой, проявляется заметными, жизнеугрожающими симптомами, такими как стойкая брадикардия, гипотензия, судороги, угнетение дыхания, кома и шок. В современных источниках приводится большое количество данных об отравлениях бета-блокаторами, которые также включают и летальные исходы [7-10].

Все те данные, которые обнаруживаются в доступной литературе по анализируемому соединению носят несистемный характер. Среди них практически отсутствуют данные по вопросам изолирования из биологического материала и пробоподготовки при судебно-химических исследованиях.

Цель исследования – разработка методики определения метопролола в биоматериале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – метопролол ((±)-1-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]-3-(1-метилэтил)амино]-2-пропанола сукцинат) (ФС.2.1.0134.18; производство ООО «Велфарм»; содержание вещества ≥99%). Его структурная формула изображена на рис.1.

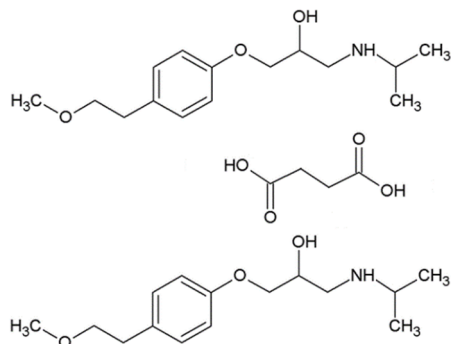


Рис. 1. Структурная формула метопролола ((±)-1-[4-(2-метоксиэтил)-фенокси]-3-(1-метил—этил)амино]-2-пропанола сукцината).

Fig. 1. Structural formula of metoprolol ((±)-1-[4-(2-methoxyethyl)-phenoxy]-3-(1-methylethyl)amino]-2-propanol succinate).

Модельными биологическими матрицами явились ткань печени и плазма крови. Примененные методы анализа – различные формы экстракции, спектрофотометрия, хроматография в тонких слоях (ТСХ).

В ходе исследования антигипертензивного и антиаритмического лекарственного средства метопролола была проведена работа по поиску условий его извлечения из биоматериалов с целью определения наиболее эффективного изолирующего агента. В ходе исследования были изучены варианты изолирования метопролола из биологического материала с использованием 8 растворяющих сред, в число которых входили гидрофобные (гексан, этилацетат, хлороформ) и гидрофильные (ацетон, ацетонитрил) органические жидкости, вода и разбавленный (0,1 н.) раствор гидроксида натрия. Для проведения эксперимента были подготовлены модельные смеси, состоящие из метопролола и мелкоизмельченной ткани печени. Размер частиц метопролола варьировался от 5 до 50 мкм, а размер частиц печени составлял от 0,2 до 0,5 мм. Каждая модельная смесь содержала 25,0 мг метопролола в 25 г биоматериала. Для эффективного извлечения вещества смеси выдерживались в течение 90 мин. при 18-20°C [11-12].

Метопролол извлекали дважды по 45 минут, при соотношении изолирующего агента к биоматериалу 2:1 по массе. Оба извлечения объединялись. Часть объединенного извлечения хрома-

тографировали на пластинах «Сорбфил» марки ПТСХ-АФ-В-УФ (подвижная фаза – этанол).

В УФ-свете на хроматограммах метопролол проявлялся в виде пятен с $R_f = 0,56 \pm 0,03$. Это значение указывает на то, что метопролол имеет определенные физико-химические свойства в выбранных условиях, которые позволяют его отделять от других компонентов биоматериала. Для элюирования вещества из фрагментов тонкого слоя использовался этанол, процесс длился 15 минут. Идентификация метопролола осуществлялась на основе анализа УФ-спектра элюата.

Оценивали количество метопролола в элюате, учитывая оптическую плотность при 274 нм (спектрофотометр СФ-2000, толщина кюветы 10 мм) и используя уравнение регрессии. Исследовали зависимость степени извлечения метопролола от продолжительности контакта изолирующей жидкости с биоматериалом, количества настаиваний и соотношения между количествами изолирующего агента и биологической ткани.

Исследована жидкость – жидкостная экстракция аналита, выявлялись особенности распределения метопролола в системах из двух несмешивающихся фаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения зависимости степени извлечения метопролола из биоматериала в сравнительном аспекте представлены графически в виде рис. 2.

Рисунок показывает, что среди рассмотренного ряда растворителей наибольшая степень извлечения аналита может быть достигнута хлороформом.

В этой связи для экстракции метопролола из биологического материала, содержащего его в концентрациях от 0,02% до 0,3%, был выбран как оптимальная изолирующая жидкость хлороформ. Хлороформ, благодаря своим индивидуальным растворяющим свойствам, обеспечивает эффективное извлечение экзогенных биологически активных компонентов из сложных биоматриц. Важно отметить, что выход аналита заметно увеличивается при использовании неоднократного настаивания. Двукратное настаивание биологической ткани с хлороформом позволяет достичь почти предельно возможного уровня извлечения метопролола при условии, что масса взятого хлороформа в три раза превышает массу биоматериала. Это минимально приемлемое соотношение, позволяющее обеспечить необходимую степень извлечения. Длительность каждого этапа настаивания

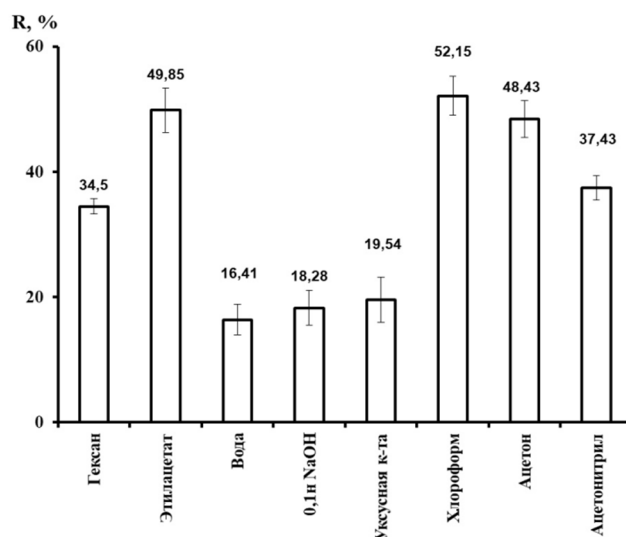


Рис. 2. Данные по сравнительному изолированию метопролола.

Fig. 2. Data on comparative isolation of metoprolol.

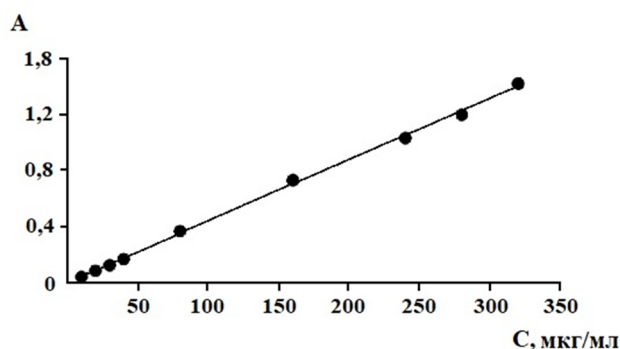


Рис. 3. Градуировочный график для спектрофотометрического (среда – этанол 95%) определения метопролола.

Fig. 3. Calibration graph for spectrophotometric (sol. – ethanol 95%) determination of metoprolol.

также играет ключевую роль в процессе экстракции. В исследованиях установлено, что оптимальное время настаивания – не менее 30 минут.

Исследование светопоглощения метопролола в ультрафиолетовой области спектра показало, что как растворитель лучше использовать этанол, в котором у метопролола две полосы поглощения с максимумами при 206 и 274 нм. Для количественного анализа предпочтительно использовать область с максимальным поглощением при длине волны 274 нм, так как это обеспечивает наибольшую селективность и точность определения.

Минимальная концентрация метопролола, которую можно определить с помощью спектрофотометрического метода, составляет 1,5 мкг в 1 мл фотометрируемого раствора.

Установление линейной связи между оптической плотностью (A) и концентрацией метопролола в растворе является важным условием для выполнения калибровки. Установленная область линейной зависимости интенсивности сигнала от содержания аналита в единице

объема детектируемой жидкости соответствует концентрациям 10-320 мкг/мл.

Графическая форма зависимости отражена на рис. 3 и представляет собой построенный по 9 точкам градуировочный график.

Уравнение регрессии при этом имеет вид: $A = 0,004378 \times C - 0,003502$. Вычисленный коэффициент корреляции (r) равен 0,9993.

Изучение характера распределения метопролола между водной и органической фазами в процессе экстракции аналита гидрофобными растворителями показало, что наиболее приемлемым экстрагентом можно считать дихлорметан, оптимальными условиями экстрагирования из водного слоя являются двукратная экстракция, pH водного слоя 9-11 и насыщение гидрофильной фазы электролитом – сульфатом натрия.

Найденные параметры экстракции вместе с ТСХ составили предлагаемую схему очистки.

Сравнительный анализ УФ-спектров стандартного метопролола и изолированного и очищенного экстракцией, а затем ТСХ, показал отсутствие в спектрах извлеченного аналита до-

полнительных полос и роста фонового поглощения. Ряд оптических характеристик изолированного и очищенного метопролола совпадают с параметрами стандартного вещества, что подтверждает эффективность очистки.

По итогам серии предварительных экспериментов разработана схема исследования биоматериала на предмет присутствия в нем метопролола.

Схема химико-токсикологического исследования метопролола

Изолирование. Изолирование метопролола проводят из навески биоматрицы массой приблизительно 25,0 г. Плотную биоматрицу перед началом изолирования диспергируют до размеров частиц не более 4-5 мм. Метопролол извлекают из матрицы инфузией хлороформом в условиях, описанных в предыдущем разделе. Извлечение концентрируют и полностью испаряют, помещая его в открытом сосуде (выпарительная чашка) в поток воздуха (при 18-22°C).

Очистка. Оставшийся в чашке субстрат обрабатывают 10 мл дихлорметана, раствор встряхивают с 10 мл буфера с pH 2-3 3-4 мин. (100 движений), экстракт отделяют и повторяют экстрагирование по такой же схеме. В объединенное кисло-водное извлечение вводят 10% раствор NaOH до pH 9-11, насыщают его сульфатом натрия, а затем экстрагируют молекулярную форму метопролола из полученного раствора, как указано выше, дважды порциями по 20 мл дихлорметана. Дихлорметановый экстракт концентрируют и полностью испаряют, помещая его в открытом сосуде (выпарительная чашка) в поток воздуха (при 18-22°C).

Оставшийся в чашке субстрат 3-4 раза последовательно обрабатывают 4-5 мл дихлорметана, объединяя растворы и доводя общий объем до 25 мл. Из этого раствора отбирают пробу 5 мл и испаряют в открытом сосуде (выпарительной чашке).

Предварительная идентификация методом ТСХ. Предварительная идентификация вещества методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) представляет собой важный этап в анализе химических соединений в трупном материале, позволяющий не только выявить присутствие вещества, но и провести его сорбционную очистку. В данном случае оставшийся субстрат из выпарительной чашки трижды-четырежды последовательно обрабатывают дихлорметаном (порции по 0,2-0,3 мл), нанося количественно растворы в одну и ту же зону размерами 6×1 см хроматографической пластины. Процесс хроматографирования проводится с использованием однокомпонентного элюента (этанола) в присутствии метопролола-свидетеля (наносят рас-

творенным в этаноле – концентрация 0,2%, наносимый объем 5-10 мкл). В результате этого процесса было установлено, что R_f (фактор удерживания) изолированного аналита составляет 0,56±0,03, что совпадает с этим же параметром метопролола-свидетеля и является критерием идентификации.

Подтверждающая идентификация и количественное определение методом спектрофотометрии. После хроматографирования участок хроматограммы с пятном вещества вырезают и элюируют аналит 5-10 мл этанола. Элюат исследуют спектрофотометрическим методом так как указано выше.

Аналит идентифицируют по форме спектра и положению максимумов, а его количество в биоматрице рассчитывают, применяя уравнение регрессии, с последующим пересчетом данных на навеску, внесенную в биоматериал.

Результаты количественного определения метопролола в биоматрицах представлены в табл. 1 и 2.

Как видно, методика обеспечивает определение до 49,5% метопролола в печени и до 57,12% в плазме крови. Величины S (стандартное отклонение) и S_r, % (относительное стандартное отклонение) при определении в ткани печени составляют соответственно 2,46-3,18 и 4,94-6,54, а при определении в плазме крови – 2,03-2,62 и 3,55-4,65. Пределы обнаружения и количественного определения для ткани печени – соответственно 0,45 и 0,8 мг, для плазмы крови – 0,25 и 0,4 мг в 100 г биоматрицы.

Обобщение итогов выполненного комплекса исследований можно представить следующими выводами:

1. Для изолирования метопролола из биологического материала предложено настаивание в два этапа с трехкратным по массе количеством хлороформа при получасовой продолжительности каждого контакта биоматрицы и экстрагента.

2. Определена возможность очистки анализируемого соединения, изолированного из биологических объектов, методами экстракции и ТСХ. Показана достаточная эффективность предложенной схемы очистки.

3. Разработана методика идентификации и количественного определения метопролола в извлечениях из биоматериала с использованием методов ТСХ и УФ-спектрофотометрии. При концентрации аналита в биоматрицах 0,02-0,3% методика позволяет обеспечить открываемость аналита в ткани печени на уровне (48,62-49,76)±(3,06-3,96)%, в плазме – на уровне (56,34-57,12)±(2,52-3,96)%.

Таблица 1

Table 1

Данные по количественному определению метопролола в искусственных смесях с тканью печени

Data on the quantitative determination of metoprolol in artificial mixtures with liver tissue

Внесено вещества, мг в 25 г биоматрицы Substance introduced, mg in 25 g of biomatrix	Найдено, % (n=5; P=0,95) Found, % (n=5; P=0.95)					
	$\bar{X}$	S	Sr, %	S $\bar{X}$	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\epsilon}$
75.0	49.76	2.46	4.94	1.10	3.06	6.15
50.0	49.48	2.57	5.19	1.15	3.19	6.45
25.0	49.14	2.71	5.52	1.21	3.35	6.82
10.0	48.87	2.86	5.58	1.28	3.57	7.31
5.0	48.62	3.18	6.54	1.42	3.96	8.14

Таблица 2

Table 2

Данные по количественному определению метопролола в искусственных смесях с плазмой крови

Data on the quantitative determination of metoprolol in artificial mixtures with blood plasma

Внесено вещества, мг в 25 г биоматрицы Substance introduced, mg in 25 g of biomatrix	Найдено, % (n=5; P=0,95) Found, % (n=5; P=0.95)					
	$\bar{X}$	S	Sr, %	S $\bar{X}$	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\epsilon}$
75.0	57.12	2.03	3.55	0.91	2.52	4.41
50.0	56.98	2.10	3.69	0.94	2.60	4.56
25.0	56.76	2.21	3.89	0.99	2.76	4.86
10.0	56.51	2.44	4.32	1.09	3.02	5.34
5.0	56.34	2.62	4.65	1.17	3.24	5.75

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Квачахия Л.Л. – разработка концепции и дизайна, написание текста статьи; Шорманов В.К. – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Тюрина А.П. – написание текста статьи; Абеяшева А.А. – получение цифровой информации с приборов и ее обработка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vinereanu D., Spinar J., Pathak A., Kozlowski D. Role of Metoprolol Succinate in the Treatment of Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Ther.* 2020;27(2):e183-e193. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001043.
2. Kim J.H., Hommos M.S. Beta-Blockers for Treatment of Hypertension: Where Do They Fit? *Am J Hypertens.* 2022;35(7):587-589. DOI: 10.1093/ajh/hpac030.
3. Semaan S., Aboulhosn J.A. Transcatheter Closure of a Restrictive Muscular Ventricular Septal Defect Causing Tricuspid Valve Regurgitation in an Adult. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;2(1):100558. DOI: 10.1016/j.jscai.2022.100558.
4. Zamir A., Hussain I., Ur Rehman A. Ashraf W., Imran I., Saeed H., Majeed A., Alqahtani F., et al.

Clinical Pharmacokinetics of Metoprolol: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(8):1095-1114.

DOI: 10.1007/s40262-022-01145-y.

5. Patel D.A., Desai S.P. Review on Analytical Method For Quantitative Estimation of Efonidipine Hydrochloride Ethanolate and Metoprolol Succinate in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 2021;10:633-650.
6. Shen J., Liang X., Lei H. Measurements, Thermodynamic Modeling, and a Hydrogen Bonding Study on the Solubilities of Metoprolol Succinate in Organic Solvents. *Molecules.* 2018;23(10):2469. DOI: 10.3390/molecules23102469
7. Ocak M., Çetinkaya H., Kesim H. A case of poisoning with a high dose of metoprolol; case report and literature review: treatment of beta blocker poisoning. *International Journal of Current Medical and Biological Sciences.* 2021;1(1):12-15. DOI: 10.54492/ijcmbs.v1i1.6
8. Rotella J.A., Greene S.L., Koutsogiannis Z., Gaudins A., Hung Leang Y., Kuan K., Baxter H., Bourke E., et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(10):943-983. DOI: 10.1080/15563650.2020.1752918.
9. Kacirowa I., Grundmann M., Kolek M., Vyskocilova-Hrudikova E., Urinowska R., Handlos P. Lethal suicide attempt with a mixed-drug intoxication of metoprolol and propafenone - A first pediatric case report. *Forensic Sci Int.* 2017;278:e34-e40. DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.06.025.

10. Eizadi-Mood N., Adib M., Otroshi A., Dorooshi G., Meamar R. A Clinical-Epidemiological Study on Beta-Blocker Poisonings Based on the Type of Drug Overdose. *J Toxicol.* 2023;2023:1064955. DOI: 10.1155/2023/1064955.
11. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л. Распределение дилтиазема в организме теплокровных животных. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;(4):136-141 [Shormanov V.K., Kvachakhiya L.L., Distribution of diltiazem in warm-blooded animals. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i yego zdorove»*. 2017;(4):136-141 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2017-4/24. EDN: VTUQFF
12. Шорманов В.К., Квачахия Л.Л. Распределение амлодипина в организме теплокровных животных. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2017;60(3):23-28 [Shormanov V.K., Kvachakhiya L.L. Distribution of amlodipine in warm-blooded animals. *Sudebno-meditinskaya ekspertiza*. 2017;60(3):23-28. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/sudmed201760123-28. EDN: XXNEQP.

Поступила в редакцию 12.12.2024
Подписана в печать 25.04.2025

Для цитирования: Квачахия Л.Л., Шорманов В.К., Тюрин А.П., Абельяшева А.А. Определение метопролола в биологическом материале. *Человек и его здоровье*. 2025;28(1):67–73. DOI: 10.21626/vestnik/2025-1/09. EDN: RVYSLM.

DETERMINATION OF METOPROLOL IN BIOLOGICAL MATERIAL

© Kvachakhiya L.L.¹, Shormanov V.K.¹, Tyurina A.P.², Abelyasheva A.A.¹

¹ **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² **Pharmstandard**

1a/18, 2 Agregatnaya Str., Kursk, Kursk region, 305022, Russian Federation

Metoprolol belongs to beta-adrenoblockers, which are one of the most important classes of cardiovascular drugs, and is considered the basis of therapy in heart diseases such as heart failure and atrial fibrillation.

Objective – to develop a method for the determination of metoprolol in biological material.

Materials and methods. The object of the study is metoprolol ((±)-1- [4- (2-Methoxyethyl)phenoxy]-3- (1-methoxyethyl)amino]-2-propanol succinate). The model biological matrices were liver tissue and blood plasma.

Results. To isolate metoprolol from biological material the insistence in two stages with three times by weight amount of chloroform at half an hour duration of each contact of biomatrix and extractant was proposed. The possibility of purification of the analyzed compound isolated from biological objects by extraction and TLC methods was determined. Sufficient efficiency of the proposed purification scheme was shown.

Conclusion. The technique of identification and quantitative determination of metoprolol in extracts from cadaveric material using TLC and UV-spectrophotometry methods has been developed.

Keywords: metoprolol; spectrophotometry; determination in liver; plasma.

Kvachakhiya Lekso L. – Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry, Director of the Institute of Continuing Education, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5899-0420. E-mail: lekso82@yandex.ru

Shormanov Vladimir K. – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8872-0691; e-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Tyurina Alina P. – Pharmstandard, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-2801-0070. E-mail: alinyur@mail.ru

Abelyasheva Anastasia A. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-5159-6452. E-mail: abelyashevanastasia@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors claim that there are no sources of funding.

AUTHORS CONTRIBUTION

Kvachakhiya L.L. – concept and design development, writing the text of the article; Shormanov V.K. – data analysis and interpretation, writing the text of the article; Tyurina A.P. – writing the text of the article; Abelyasheva A.A. – obtaining digital information from instruments and its processing

Received 12.12.2024

Accepted 25.04.2025

For citation: Kvachakhiya L.L., Shormanov V.K., Tyurina A.P., Abelyasheva A.A. Determination of metoprolol in biological material. *Humans and their health*. 2025;28(1):67–73 DOI: 10.21626/vestnik/2025-1/09. EDN: RVYSLM.