

УДК 616.12-008.313-08:615.222  
ББК 54.10:52.81  
Б-74

**Богус Саида Казбековна**, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городская больница №2 Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения, т.: 79184686026, e-mail: [Sayda\\_777@mail.ru](mailto:Sayda_777@mail.ru);

**Ионов Дмитрий Юрьевич**, врач ЗАО "Санаторий "Русь" г. Анапа, аспирант заочной формы обучения кафедры фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: 79186705765, e-mail: [kybfarma@rambler.ru](mailto:kybfarma@rambler.ru);

**Галенко-Ярошевский Павел Александрович**, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т. 79284292122, e-mail: [kybfarma@rambler.ru](mailto:kybfarma@rambler.ru);

**Сукоян Галина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биоэнергетики Учреждения РАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, тел.: (499)151-17-56, e-mail: [niiopp@mail.ru](mailto:niiopp@mail.ru).

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68, ОКСИФЕДРИНА, ИНОЗИНА, ДИГОКСИНА, АДЕНОЦИНА И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И АКТИВНОСТЬ НАДФ-Н-ОКСИДАЗЫ ПРИ ПРЕДСЕРДНОЙ АРИТМИИ**  
(рецензирована)

Проведено изучение влияния производного индола SS-68, аденоцина, а также его ингредиентов, и их сочетаний на биоэнергетические процессы и активность НАДФ-Н-оксидазы при предсердной форме аритмии у крыс.

Показано, что исследованные вещества и их сочетания, особенно аденоцин и аденоцин + SS-68, в принятых условиях эксперимента в той или иной степени оказывают коррегирующее влияние на энергетические процессы в миокарде.

Ключевые слова: предсердная форма аритмии, биоэнергетические процессы, производное индола SS-68, оксифедрин, инозин, дигоксин, аденоцин.

**Bogus Saida Kazbekovna**, Candidate of Medicine, a cardiologist of Municipal budget health care institution city hospital № 2 of the Krasnodar Municipal Medical Diagnostic Association, tel.: 79184686026, e-mail: [Sayda\\_777@mail.ru](mailto:Sayda_777@mail.ru);

**Ionov Dmitry Yurievich**, doctor of JSC "Sanatorium" Rus", Anapa, postgraduate student of the Pharmacology Department of the State Budget Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: 79186705765, e-mail: [kybfarma@rambler.ru](mailto:kybfarma@rambler.ru);

**Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich**, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: [kybfarma@rambler.ru](mailto:kybfarma@rambler.ru);

**Sukoyan Galina Victorovna**, MD, professor, head of the Laboratory of Bioenergetics of Institution of RAMS SRI of General Pathology and Pathophysiology, tel.: (499) 151-17-56, e-mail: [niiopp@mail.ru](mailto:niiopp@mail.ru).

**EFFECT OF INDOLE DERIVATIVE SS-68, OXYFEDRINE, INOSINE, DIGOXIN, ADENOCINE AND THEIR COMBINATIONS ON THE BIOENERGETIC PROCESSES AND ACTIVITY OF NADPH-OXIDASE IN ATRIAL ARRHYTHMIA**  
(Reviewed)

The influence of indole derivative SS-68, adenocine and its ingredients and combinations on bioenergetic processes and activity of NAD H oxidase in atrial arrhythmia of rats has been studied. It is shown that the investigated substances and their combinations, especially adenocine and adenocine + SS-68, in adopted experimental conditions in varying degrees, have a corrective effect on the energy processes in the myocardium.

Keywords: atrial form of arrhythmia, bioenergetic processes, indole derivative SS-68, oxyphedrine, inosine, digoxin, adenocine.

Нарушения ритма сердца (НРС), которыми сопровождается большая часть заболеваний сердечно-сосудистой системы, остаются осложнением, являющимся в ряде случаев причиной внезапной смерти [1]. Предсердные НРС, включая фибрилляцию предсердий, наиболее часто встречающиеся формы аритмий при ишемической болезни сердца (ИБС) и после кардиохирургической реваскуляризации миокарда. Несмотря на то, что в клинической практике широко используются различные антиаритмические средства, частота послеоперационных НРС остается чрезвычайно высокой [1, 2]. Получены доказательства, что оксидативный стресс, развивающийся в результате хирургической или медикаментозной реперфузии сердца, является ключевым звеном в патогенезе НРС при ишемически-реперфузионных поражениях миокарда [3-7]. При этом развитие оксидативного стресса тесно сопряжено с повышением активации предсердной НАД<sup>+</sup>-Н-оксидазы – ключевой мишени развития постреперфузионных аритмий. Включение в терапию статинов, витаминов С и Е, N-ацетилцистеина, как антиоксидантов, карведилола, доноров NO или его прекурсора пробукола, левосимендана и ингибиторов НАД<sup>+</sup>-Н-оксидазы являются кандидатами на включения в алгоритм новой стратегии превенции НРС [7]. Аритмии осложняют течение многих сердечно-сосудистых заболеваний и значительно ухудшают состояние больного. Некоторые формы НРС могут представлять непосредственную угрозу для жизни, являясь причиной внезапной смерти [7]. В связи с этим совершенствование фармакокоррекции НРС продолжает оставаться важной медико-социальной проблемой.

Наряду с изысканием и созданием новых антиаритмических средств внимание клиницистов все больше привлекает возможность комбинированного применения антиаритмиков [8-11] аналогично тому, как комбинированная фармакотерапия успешно используется при лечении ИБС, гипертонической болезни, психо-неврологических и инфекционных заболеваний. Особенность комбинированной терапии заключается в том, что потенцированный лечебный эффект вызывается при минимуме отрицательных явлений, так как используются малые дозы отдельных ингредиентов.

В последние годы появились данные о противоаритмической активности некоторых энергообеспечивающих и дегидрирующих веществ. Их терапевтическая эффективность в большей мере проявляется при НРС, сопутствующих ишемии, и обусловлена, по-видимому, позитивным влиянием на метаболизм миокарда, т.е. воздействием на первичное звено патогенеза аритмий ишемического генеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния производного индола SS-68 (лабораторный шифр), обладающего выраженной антиаритмической и антиангинальной активностью, оксифедрина, инозина, дигоксина, аденоцина и их комбинаций на биоэнергетические процессы и активность НАДФ<sup>+</sup>-Н-оксидазы при предсердной аритмии.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследований использовались белые крысы-самцы массой 250-280 г. в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), а также Правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г.). В качестве модели предсердной формы аритмии использовался методический подход, описанный Rosenblueth, Ramos [12], при этом синоатриальный узел разрушали путем термокоагуляции. Эвтаназию животных проводили под гексеналовым наркозом. Из всех животных 9 были интактными и 51 – составляли группу с воспроизведением предсердной аритмии, из которых 18 составили контрольную группу с внутривенным введением 0,2 мл воды для инъекций, 11 – опытную группу с предсердной аритмией, леченную дигоксином в дозе 0,1 мг/кг, 11 – опытную группу с предсердной аритмией, леченную комбинацией оксифедрина – 0,3 мг/кг, никотинамидадениндинуклеотида (НАД) – 0,5 мг/кг и инозина – 80 мг/кг, 9 – опытную группу с введением SS-68<sup>1</sup> в дозе 2 мг/кг, обладающей выраженной антиаритмической активностью при предсердной форме аритмии, 9 – опытную группу с введением комплексного препарата аденоцина (состав: НАД – 0,5 мг, β-ацетилдигок-син – 0,075 мг, оксифедрин – 0,3 мг, инозин – 80 мг, натрия хлорид – 10 мг) в дозе 90,875 мг/кг, 9 – опытную группу с введением SS-68 в дозе 2 мг/кг и аденоцина в дозе 90,875 мг/кг. Все исследованные вещества растворяли в 2 мл воды для инъекций и вводили внутривенно. Лечение животных проводили через 5 мин после воспроизведения предсердной аритмии; эвтаназию осуществляли через 45 мин после введения веществ. Ремоделирование системы энергетического обеспечения миокарда оценивали по содержанию в гомогенатах предсердий адениловых нуклеотидов

<sup>1</sup> Синтезировано в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону) кандидатом химических наук доцентом К.Ф. Суздальевым под руководством академика РАН В.И. Минкина.

(АТФ, АДФ, АМФ), креатинфосфата (КФ), цитохрома *C*, лактата, пирувата, активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), а также НАД, НАД·Н, НАДФ, НАДФ·Н и НАД·Н-оксидазы (суммарной), которые определяли как описано в работах [13-15]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ статистики, достоверность различий средних определяли по *t* критерию Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что введение дигоксина в дозе 0,1 мг/кг незначительно повышает содержание АТФ и не влияет на содержание КФ в миокарде предсердий, при этом достоверно повышает соотношение АТФ/АМФ (табл. 1). Изменения в содержании пиридиновых нуклеотидов более выражено – уровень НАД повышается на 17%, а НАДФ – на 14%. В результате увеличиваются оба редокс-потенциала НАД/НАД·Н (на 21%) и НАДФ/НАДФ·Н (на 22%). Существенных изменений в содержании цитохрома *C* при данном виде аритмии не происходит, а активность СДГ, сниженная при аритмии на 15%, под влиянием дигоксина восстанавливается. Снижается до нормального уровня и соотношение лактат/пируват. Важно отметить, что введение дигоксина ведет к снижению НАД·Н-оксидазы на 27% (табл. 1). Введение соединения SS-68, наоборот, больше влияет на систему адениловых нуклеотидов, чем пиридиновых, восстанавливая соотношение АТФ/АДФ, несмотря на отсутствие существенного влияния на уровень АТФ и КФ. Из действия на пул пиридиновых нуклеотидов следует отметить повышение (на 12%) редокс-потенциала НАДФ/НАДФ·Н, что может иметь большое значение в механизме выраженного антиаритмического действия SS-68. Обращает на себя внимание тот факт, что SS-68 снижает содержание лактата в миокарде на 29% относительно наблюдаемого при предсердной аритмии, однако, снижения отношения лактат/пируват не происходит (табл. 1). Активность НАДФ·Н-оксидазы под влиянием этого соединения снижается на 20%. Применение дигоксина в комбинации с SS-68 положительно влияет на содержание АТФ в миокарде и содержание пирувата, которое возрастает до нормы. Активность НАДФ·Н-оксидазы снижается более выражено, чем в случае применения дигоксина и SS-68, взятых отдельно (табл. 1).

Исследование оригинальной комбинации – оксифедрин + НАД + инозин, входящей в состав аденоцина, выявило значительное положительное влияние ее на систему адениловых и пиридиновых нуклеотидов и редокс-потенциалы НАД/НАД·Н и, особенно, НАДФ/НАДФ·Н, однако, несмотря на снижение содержания лактата, отношение лактат/пируват не претерпевает значимых изменений (табл. 2). Активность НАД·Н-оксидазы на фоне введения отмеченной комбинации снижается в 5,6 раза. Сочетание данной комбинации в аденоцине с β-ацетилдигоксином (в дозе 0,075 мг, которая почти в три раза ниже терапевтической) позволяет значительно изменить картину биоэнергетических процессов в миокарде предсердий, что обеспечивается синергизмом действия ингредиентов аденоцина, а не простой суммацией эффектов отдельных составляющих. Аденоцин восстанавливает содержание и соотношение пиридиновых нуклеотидов до нормы, устраняет лактоацидоз и нормализует активность НАДФ·Н оксидазы (табл. 2). При этом аденоцин обладает чрезвычайно низкой токсичностью ( $LD_{50} = 2,74 \pm 0,22$  г/кг), не вызывает изменений в поведении, массе, гематологических и биохимических показателях крови животных, не оказывает раздражающего, алергизирующего и токсического действия на их иммунную систему, не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием. Сочетанное применение аденоцина и SS-68 дополнительного благоприятного действия на состояние системы энергетического обеспечения миокарда предсердий не оказывает (табл. 2).

Таким образом, при предсердной форме аритмии у крыс снижаются энергообеспечение миокарда и соотношение никотинамидных коферментов в сторону их окисленных форм, при этом отмечается активация анаэробных процессов на фоне значительного снижения активности компонентов дыхательной цепи; существенных изменений со стороны НАД·Н-оксидазной системы не выявлено.

Таблица 1 - Действие дигоксина, SS-68 и их комбинации на состояние системы энергетического обеспечения миокарда и активность НАДФ-Н-оксидазы при предсердной аритмии

Показатель	Интактный миокард	Предсердная аритмия			
		контроль	дигоксин	SS-68	дигоксин + SS-68
АТФ, мкМ/г влажной ткани	7,9±0,1	5,6±0,1*	6,1±0,1 <sup>#</sup>	5,90±0,09*	6,24±0,07 <sup>**#</sup>
АДФ, мкМ/г влажной ткани	2,20±0,08	1,92±0,09	2,24±0,05 <sup>#</sup>	1,69±0,09 <sup>#</sup>	1,90±0,06 <sup>#</sup>
АМФ, мкМ/г влажной ткани	0,58±0,05	0,69±0,05	0,53±0,05	0,69±0,05	0,61±0,04
АТФ/АДФ	3,57±0,04	2,92±0,13*	2,99±0,04*	3,49±0,09 <sup>#</sup>	3,60±0,05 <sup>##</sup>
АТФ/АМФ	13,6±0,4	3,39±0,13	4,00±0,04	3,39±0,13	3,67±0,05
КФ, мкМ/г	8,1±0,2	6,2±0,1*	6,1±0,2*	6,2±0,1*	6,35±0,11*
НАД, мкМ/г влажной ткани	5,9±0,1	4,2±0,1 <sup>**</sup>	4,9±0,1*	4,2±0,1 <sup>**</sup>	4,8±0,1*
НАД·Н, мкМ/г влажной ткани	6,0±0,1	6,2±0,1	6,0±0,1	6,2±0,1	6,0±0,1
НАД/НАД·Н	0,98±0,04	0,68±0,05*	0,82±0,04	0,68±0,04*	0,80±0,05*
НАДФ, мкМ/г вл. ткани	6,9±0,2	5,2±0,1 <sup>**</sup>	5,9±0,2*	5,2±0,1 <sup>**</sup>	5,2±0,2*
НАДФ·Н, мкМ/г влажной ткани	7,0±0,3	7,2±0,2	6,7±0,1*	6,2±0,1*	7,0±0,4
НАДФ/НАДФ·Н	0,98±0,04	0,72±0,02*	0,88±0,04	0,84±0,10*	0,74±0,04*
Лактат, мкг/г влажной ткани	410±27	714±16 <sup>***</sup>	560±17	504±26 <sup>***</sup>	518±22 <sup>**</sup>
Пируват, мкг/г влажной ткани	5,8±0,2	7,5±0,2 <sup>**</sup>	5,8±0,2	4,5±0,2 <sup>**</sup>	5,7±0,3 <sup>**</sup>
Лактат/Пируват	72,0±2,0	95,0±5,0*	75,0±4,0	87,0±5,0*	91,0±5,0*
СДГ, мкг формазана/мг белка мин	6,95±0,36	5,8±0,2*	6,9±0,3 <sup>#</sup>	5,9±0,2*	6,5±0,2 <sup>#</sup>
цитохром С, нМ/г влажной ткани	22,0±3,0	19,0±2,0	19,0±3,0	21,0± 2,0	20,0±3,0
НАД·Н-оксидаза, нМ НАДФ·Н/мг белка мин	58,0±6,0	48,9±23,0	35,8±16,0	49,0±23,0	41,5±21,0

**Примечание.** Здесь и в таблице 2: сравнение различий средних: \* - с нормой, <sup>#</sup> - с контролем; достоверность различий: один знак -  $p < 0,05$ , два -  $< 0,01$ , три -  $< 0,001$ .

Таблица 2 - Действие комбинации оксифедрин+ НАД + инозин, аденоцина и его сочетания с SS-68 на состояние системы энергетического обеспечения миокарда и активность НАДФ·Н-оксидазы при предсердной аритмии

Показатель	Интактный миокард	Предсердная аритмия			
		контроль	оксифедрин + НАД + инозин	аденоцин	аденоцин + SS-68
АТФ, мкМ/г влажной ткани	7,9±0,1	5,6±0,1*	6,6±0,2*	7,4±0,2	7,31±0,07 <sup>**#</sup>
АДФ, мкМ/г влажной ткани	2,20±0,08	1,92±0,09	2,2±0,1	1,90±0,09	1,92±0,04 <sup>#</sup>
АМФ, мкМ/г влажной ткани	0,58±0,05	0,69±0,05	0,95±0,05	0,72±0,05	0,80±0,04*
АТФ/АДФ	3,57±0,04	2,92±0,13*	3,0±0,1 <sup>#</sup>	3,9±0,2	3,81±0,05
АТФ/АМФ	13,6±0,4	3,39±0,13	6,95±0,13	10,3±0,4	9,14±0,05
КФ, мкМ/г	8,1±0,2	6,2±0,1*	6,4±0,2*	8,2±0,2	7,5±0,2
НАД, мкМ/г влажной ткани	5,9±0,1	4,2±0,1 <sup>**</sup>	4,8±0,1 <sup>**</sup>	5,3±0,1 <sup>**</sup>	4,9±0,2*
НАД·Н, мкМ/г влажной ткани	6,0±0,1	6,2±0,1	6,8±0,1	6,0±0,1*	6,0±0,1*
НАД/НАД·Н	0,98±0,04	0,68±0,05*	0,71±0,05*	0,88±0,07*	0,82±0,06*
НАДФ, мкМ/г влажной ткани	6,9±0,2	5,2±0,1 <sup>**</sup>	6,2±0,2	6,9±0,2	6,7±0,2
НАДФ·Н, мкМ/г влажной ткани	7,0±0,3	7,2±0,2	7,5±0,2 <sup>**</sup>	7,0±0,3	7,4±0,3
НАДФ/НАДФ·Н	0,98±0,04	0,72±0,02*	0,83±0,02*	0,99±0,04	0,91±0,04
Лактат, мкг/г влажной ткани	410±27	714±16 <sup>***</sup>	544±21 <sup>***</sup>	446±12	518±22*
Пируват, мкг/г влажной ткани	5,8±0,2	7,5±0,2 <sup>**</sup>	5,1±0,2	5,0±0,2	4,7±0,3 <sup>**</sup>
Лактат/Пируват	72,0±2,0	95,0±5,0*	95,0±5,0*	72,0±2,0	94,0±5,0*
СДГ, мкг формазана/мг белка мин	6,95±0,36	5,8±0,2*	6,0±0,2*	6,5±0,3	6,5±0,2 <sup>#</sup>
цитохром С, нМ/г влажной ткани	22,0±3,0	19,0±2,0	19,0±2,0	22,0±3,0	21,0±3,0
НАД·Н-оксидаза, нМ НАДФ·Н/мг белка мин	58,0±6,0	489,0±23,0	88,0±16,0	68,0±18,0	72,0±19,0

Дигоксин, SS-68 и, в большей мере, композиция дигоксин + SS-68 оказывают корригирующий метаболический эффект в отношении восстановления энергообеспечения миокарда, при этом существенных сдвигов со стороны окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов не отмечается. На фоне исследованных веществ имеет место тенденция к восстановлению аэробных процессов энергообеспечения.

Композиция оксифедрин + НАД + инозин на биоэнергетическое обеспечение миокарда существенного влияния не оказывает, хотя отмечается некоторый корригирующий эффект в

отношении анаэробных процессов биоокисления.

Комплексный препарат аденоцин способствует нормализации уровня макроэргических соединений в миокарде и влечет за собой сдвиг окислительных процессов в сторону аэробных и восстановление функций компонентов дыхательной цепи; существенных сдвигов в НАД·Н-оксидазной системе не наблюдается.

Сочетание аденоцин + SS-68 по влиянию на метаболические процессы энергообразования в миокарде практически сопоставимо с аденоцином, взятым отдельно.

#### ***Литература:***

1. Opposing roles of p47<sup>phox</sup> in basal versus angiotensin II-stimulated alterations in vascular O<sub>2</sub>-production, vascular tone, and mitogenactivated protein kinase activation / Li J-M. [etc.] // *Circul.* 2004. Vol. 109, №10. P. 1307-1313.

2. Cardiac Na<sup>+</sup> current regulation by pyridine nucleotides / Liu M. [etc.] // *Circ. Res.* 2009. Vol. 105, №8. P. 737-745.

3. Влияние гликолиза на метаболизм аденилатов в эритроцитах человека / Ф.И. Атауллаханов [и др.] // *Биохимия.* 1981. Т. 49, №1. С. 104-110.

4. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС // *Терапевтический архив.* 1996. №3. С. 37-40.

5. Павлович С.В., Рижвадзе М., Сукоян Г.В. Изменение функциональной активности митохондрий и системы антиоксидантной защиты у беременных с цитомегаловирусной инфекцией // *Проблемы беременности.* 2005. №10. С. 44-48.

6. Liu T., LI G. Antioxidant interventions as nove; l preventive strategies for postoperative atrial fibrillation. *Intern // J. Cardiol.* 2010. Vol. 145, №1. P. 140-142.

7. Liu M., Liu H., Dudley S.C. Reactive Oxygen Species originate from mitochondria regulate the cardiac sodium Channel // *Circ. Res.* 2010. Vol. 107. P. 967-974.

8. Применение комбинаций антиаритмических препаратов I группы у больных с рефрактерными аритмиями / А. Абдалла [и др.] // *Кардиология.* 1988. №2. С. 42-46.

9. Абдалла А., Мазур Е. А. Опыт комбинированного применения антиаритмических препаратов I и III групп у больных с рефрактерными к терапии аритмиями // *Кардиология.* 1988. №3. С. 51-54.

10. Абдалла А., Мазур Е.А. Теоретические предпосылки и практический опыт комбинированной терапии антиаритмическими препаратами // *Кардиология.* 1988. Т. 28. №1. С. 90-95.

11. Inhibition of c-Src Tyrosine Kinase Prevents Angiotensin II-Mediated Connexin-43 Remodeling and Sudden Cardiac Death / Sovari A.A. [etc.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P. 2332-2339.

12. Rosenblueth A., Ramos G. Studies of flutter and of fibrillation. The influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter // *Heart. J.* 1947. Vol. 33, №5. P. 677-682.

13. Протекторное действие реамберина на функциональную активность митохондрий в условиях ишемии кожи / П.А. Галенко-Ярошевский [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2005. №10. С. 436-439.

14. Сукоян Г.В., Андриадзе Н.А., Гучуа Э.И. Влияние НАД на восстановление пула адениловых нуклеотидов, потенциала фосфорилирования и стимуляцию стеноза в отдаленном периоде реперфузионных повреждений // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2005. №1. С. 2-6.

15. Adam-Vizi V., Chinopoulos K. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species // *Trends in Pharmacol. Sci.* 2007. Vol. 27, №12. P. 639-645.

#### ***References:***

1. Opposing roles of p47<sup>phox</sup> in basal versus angiotensin II-stimulated alterations in vascular O<sub>2</sub>-production, vascular tone, and mitogenactivated protein kinase activation / Li J-M. [etc.] // *Circul.* 2004. Vol. 109, № 10. P. 1307-1313.

2. Cardiac Na<sup>+</sup> current regulation by pyridine nucleotides / Liu M. [etc.] // *Circ. Res.* 2009. Vol. 105, № 8. P. 737 - 745.

3. Effect of glycolyse on the metabolism of adenylates in human erythrocytes / Ataulakhanov F.I. // *Biochemistry.* 1981. V. 49. № 1. P. 104 - 110.

4. Zakirova A.N. Correlations of lipid peroxidation, antioxidant protection and microrheological

*disturbances in the development of CHD // Therapeutic archive. 1996. № 3. P. 37 - 40.*

5. Pavlovich S.V., Rizhvadze M., Sukoyan G.V. *Change in the functional activity of mitochondria and antioxidant defense system in pregnant with cytomegalovirus infection // Problems of pregnancy. 2005. № 10. P. 44 - 48.*

6. Liu T., LI G. *Antioxidant interventions as novel preventive strategies for postoperative atrial fibrillation. Intern // J. Cardiol. 2010. Vol. 145, № 1. P. 140 - 142.*

7. Liu M., Liu H., Dudley S.C. *Reactive Oxygen Species originate from mitochondria regulate the cardiac sodium Channel // Circ. Res. 2010. Vol. 107. P. 967 - 974.*

8. *Using a combination of antiarrhythmic drugs of group I in patients with refractory arrhythmias / Abdallah A. // Cardiology. 1988. № 2. P. 42 - 46.*

9. Abdallah A., Mazur E.A. *Experience of combined use of anti-arrhythmic drugs of I and III in patients with arrhythmias refractory to therapy // Cardiology. 1988. № 3. P. 51 - 54.*

10. Abdallah A., Mazur E. A. *Theoretical background and practical experience of combined therapy by antiarrhythmic drugs // Cardiology. 1988. V. 28. № 1. P. 90 - 95.*

11. *Inhibition of c-Src Tyrosine Kinase Prevents Angiotensin II-Mediated Connexin-43 Remodeling and Sudden Cardiac Death / Sovari A.A. [etc.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. P. 2332 - 2339.*

12. Rosenblueth A., Ramos G. *Studies of flutter and of fibrillation. The influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter // Heart. J. 1947. Vol. 33, № 5. P. 677 - 682.*

13. *Protective effect of rheamberine on the functional activity of mitochondria in ischemia of the skin / Galenko-Yaroshevsky P.A. // Bull. Exper. biol. and Medicine. 2005. № 10. P. 436 - 439*

14. Sukoyan G.V., Andriadze N.A., Guchua E.I. *Effect of NAD on the restoration of the pool of adenine nucleotides, phosphorylation potential and stimulation of stenosis in the long-term reperfusion injuries // Bull. Exper. biol. and Medicine. 2005. № 1. P. 2 - 6.*

15. Adam-Vizi V., Chinopoulos K. *Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species // Trends in Pharmacol. Sci. 2007. Vol. 27 (12). P. 639 - 645.*