

ДИЗАЙН *IN SILICO* БАЗОВЫХ СТРУКТУР СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОЭФФИЦИЕНТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЧЕРЕЗ БЛОКАТОР NO-СИНТАЗЫ L-NAME, И НИТРОПРУССИД НАТРИЯ.

Канисков Васил Любенков

доктор инж. наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии
медицинского института Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85
e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru

In Silico Design Of The Basic Structures Of The Cardiovascular System For Modeling The Coefficient Of Endothelial Dysfunction Through The L-Name No-Synthase Blocker, And Sodium Nitroprusside.

Vasil Kaniskov

Doctor of Engineering Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology, Clinical
Pharmacology of the Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015,
Russia, Belgorod, Pobedy str., 85

Аннотация

Актуальность: Сегодня утверждаются мнения об эффективности клинических исследований на модели *in silico*. Клиническое исследование *in silico* проводится как индивидуальное компьютерное моделирование, используемое при разработке или нормативной оценке лекарственного средства, устройства или вмешательства. Такой вид *in silico* модели позволяет изучать поведение системы, когда меняются внутренние характеристики и внешние условия, создать и реализовать сценарии, решать задачи оптимизации в совокупной системе.

Цель: Структурирование и построение дизайна *in silico* базовых структур сердечнососудистой системе для повышения эффективности при моделировании коэффициента эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия.

Методы: Моделирования *in silico* фармакологические вмешательства в биологические структур и объекты на основе анализа *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* моделей. Физико-математическое построение дизайна *in silico* базовых структур физико-биологические системы автоматического регулирования и физико-биологические объекты управления на основе графической интерпретацией математической модели системы автоматического регулирования.

Результаты: Введение в теоретико-экспериментальной фармакологии, биологии и медицине успешно приложимых и универсальных модели дизайна *in silico* базовых структур сердечнососудистой системе для моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия. Моделью построение *in silico* базовых структур для моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции сердечнососудистой системе, показал себя полным аналогом в *in vivo* моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксид азота (NO), вызывающий дисфункцию эндотелии. А, модель введения нитропруссид натрия в *in silico* базовых структур, показал себя полным аналогом в *in vivo* моделировании восстановление оптимальные функцию эндотелии.

Выводы: Применения дизайна *in silico* базовых структур для повышения эффективности моделирования коэффициента эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия, дает условия и возможности для утверждения *in silico* модели, как успешно приложимые в практике и теории фундаментальных научных исследования.

Ключевые слова: дизайн *in silico* базовых структур сердечно сосудистой системе; моделирования L-NAME; нитропруссид натрия; эндотелиальной дисфункции; эндотелиальной функции; коэффициент эндотелиальной дисфункции; физико-биологические системы автоматического регулирования (ФБСАР); физико-биологические объекты управления (ФБОУ).

ABSTRACT

Relevance: Today, opinions on the effectiveness of clinical trials on the *in silico* model are being approved. The *in silico* clinical trial is conducted as an individual computer simulation used in the development or regulatory evaluation of a drug, device or intervention. This type of *in silico* model allows you to study the behavior of the system when internal characteristics and external conditions change, create and implement scenarios, solve optimization problems in the aggregate system.

Object: Structuring and designing *in silico* the basic structures of the cardiovascular system to increase efficiency in modeling the coefficient of endothelial dysfunction through the L-NAME NO-synthase blocker, and sodium nitroprusside.

Methods: *In silico* simulations of pharmacological interventions in biological structures and objects based on *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* models analysis. Physical and mathematical design construction *in silico* of basic structures physical, and biological automatic control systems and physical and biological control objects based on a graphical interpretation of the mathematical model of the automatic control system.

Results: Introduction to theoretical and experimental pharmacology, biology and medicine of successfully applied and universal design models *in silico* of the basic structures of the cardiovascular system for modeling the coefficient of endothelial dysfunction through the L-NAME NO-synthase blocker, and sodium nitroprusside. The model of *in silico* construction of basic structures for modeling the coefficient of endothelial dysfunction of the cardiovascular system has proved to be a complete analogue in *in vivo* modeling of L-NAME-induced nitric oxide (NO) deficiency causing endothelial dysfunction. A, a model of the introduction of sodium nitroprusside into *in silico* base structures, proved to be a complete analogue in *in vivo* modeling of the restoration of optimal endothelial function.

Conclusions: The application of the *in silico* design of basic structures to increase the efficiency of modeling the coefficient of endothelial dysfunction through the L-NAME NO-synthase blocker and sodium nitroprusside provides conditions and opportunities for the approval of the *in silico* model as successfully applied in practice and theory of fundamental scientific research. Modeling the coefficient of endothelial dysfunction through the L-NAME NO-synthase blocker, and sodium nitroprusside are the foundations for future *in silico* design applications of basic structures, for modeling endothelial function/dysfunction in pharmacology.

Keywords: *in silico* design of the basic structures of the cardiovascular system (CVS); L-NAME modeling; sodium nitroprusside (SNP); endothelial dysfunction (ED); endothelial function (EF); coefficient of endothelial dysfunction (CED); physico-biological systems of automatic regulation (PBSAR); physico-biological control objects (PBCO).

Введение и актуальность исследования

Целевая разработка принципа новых моделей исследования эндотелиопротективных свойств лекарственных средства становится актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии, поскольку функциональное состояние эндотелия сосудов играет ведущую роль в развитии сердечно сосудистых заболеваний.

Вопрос о создания модели дизайна *in silico* базовых структур сердечнососудистой системе (ССС) для моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия (НП) является сегодня актуальным. Потому что ответы на него, являются ключом к обнаружению «патогенетических целей» для лекарственного воздействия на эндотелиальные функции классических *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* моделей.

В последние 25–30 лет усилия исследователей были направлены на создание и применение методологических подходов к оценке эндотелиальной дисфункции (ЭД), от которого зависит нормальная работа сердечнососудистой системы (ССС) [1, 2]. Однако в ежедневной медицинской практике устойчивые внедрения методологий для выявления ЭД и эндотелиальной функции (ЭФ) как работающих клинических инструментов до сих пор не приняты. В клинических руководствах до сих пор не нашли места обязательные методы выявления ЭД в любом патологическом состоянии. Не рекомендованы и не приводятся целенаправленные методологические подходы к проведению первичной или вторичной профилактики сосудистых заболеваний [3].

Для изучения эффективности лекарственных средств, обладающих эндотелиопротективными свойствами, будем использовать не только методологические подходы, методы и модели, утверждённые в фармакологической практике, но и весь аппарат интердисциплинарных методик и моделей

исследования для полного описания всех процессов, наблюдаемых в клинике. По мнению ряда учёных, для улучшения результата лечения заболеваний ССС, основанных на нарушениях эндотелиоцитарной активности, необходимо совместно с существующей моделью *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* разработать новые и фармакологически надёжные модели коррекции ЭД [4].

Методы моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия все чаще используются для разработки методов коррекции ЭД и оценки влияния лекарственных средств на функции эндотелия. Дисфункция сосудистого эндотелия имеет не только молекулярную структуру, и этот факт характеризует ее как сложную и не до конца изученную проблему [5]. В этой связи *in silico* моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия, безусловно, сможет претендовать для роль на ведущее звено в фармакологической коррекции ЭД в ближайшем будущем. В отличие от методов *in vitro* и *ex vivo* методы на модели исследования элементы ССС *in vivo* и *in silico* позволяют получить реально достоверные и большие по значимости и количеству результаты, которые могут быть с успехом приняты в клинику [6]. В экспериментально-клинической фармакологии модель дефицита NO, спровоцированный применением N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME), является основание для построения большинстве *in vivo* модели [7, 8]. Эти *in vivo* модели, для исследования функции ССС реализованные на различных видах и линиях животных, уже установление и являются как «классическими».

Широко принимается модель, при которой: «Для моделирования эндотелиальной дисфункции внутрибрюшинно вводился блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней. Опыты проводили на самцах белых крыс линии "Wistar" массой 250±50 г. [9, с. 59–60].

Потом: приступается к моделированию и изучения эндотелиопротективных свойств лекарственных средств (ЛС) которые оказывают выраженное эндотелиопротекторное действие на модели L-NAME-индуцируемого дефицита оксида азота. Все результаты в процессы исследования выражаются на фоне снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД). Коэффициент, который заранее определяем как число в математическое отношение ФЭ (НП) и ДЭ (L-NAME). Согласно экспериментальные даны КЭД = 1,1 ÷ 5,5 числовые единицы [10].

Таким образом, для *in silico* моделирование базовых структур в фармакологии, нам нужно не только достоверное физико-биологическое моделирование всех элементы ССС, но и физико-математическое моделирование КЭД вызван через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия.

Материал и методы исследования

А. Физико-биологические модели ССС и сосудов кровеносной системе.

В экспериментально-клинической фармакологии широко приняты физико-биологические модели ССС и сосудов кровеносной системе в процессе вазодилатация и вазоконстрикция. В основном модели, с которыми мы работаем, ищем и описываем их особенности, являются объектом в конкретнее биологические системы. Т.е. мы исследуем и изучаем их как физико-биологические объекты управления (ФБОУ), входящих в составе и структуре физико-биологические системы автоматического управления (ФБСАУ) активно поддерживающие системы саногенеза в гомеостазе живого организма (Рисунок 1).

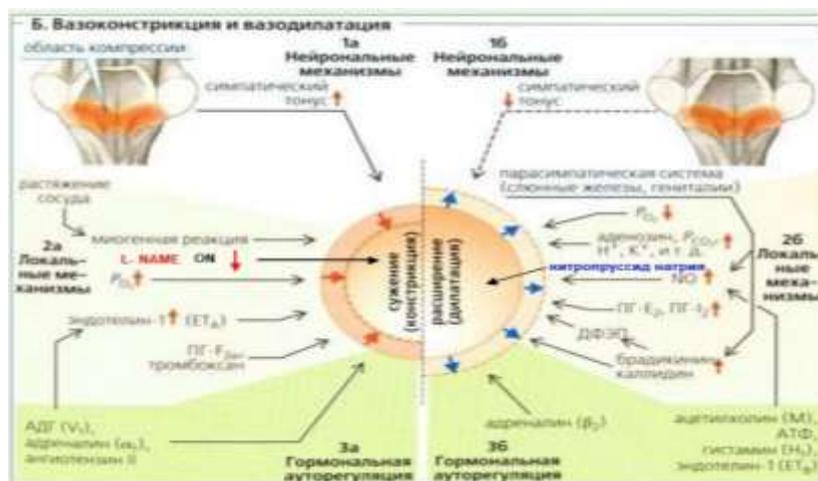


Рисунок 1 - Нейронально-гормональная и локальная регуляция тонуса сосудов ССС.

Вазоконстрикция и вазодилатация. (Адаптировано по <https://medbur.ru/wp-content/uploads/44848.jpg>)

Б. Методология и модели система автоматического регулирования (САР) в теории автоматического управления (ТАУ)

В ТАУ структурные схемы являются графической интерпретацией математической модели САР. Элементы, которые строят структурные системы, называются звенья. Каждое звено обычно представлено и обозначено со своей передаточную функцию, $W_n(s)$ – т. е. своей математической моделью. Функциональные блок-схемы и их соответствующие передаточные функции представлены реальными объектами в САР. Структурные схемы в САР состоят из связанных логических и функционально упорядоченных динамических звеньев (Рисунок 2), в которые основная задача является: непрерывная поддержка в системе состоянии на «границе устойчивости».

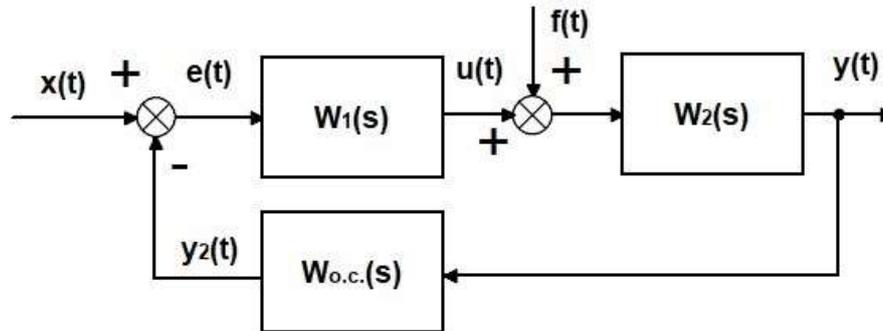


Рисунок 2 – Структурная схема система автоматического регулирования (САР)

Где: $W_1(s)$ - передаточная функция регулятора (R);

$W_2(s)$ - передаточная функция (ОУ);

$W_{o.c.}(s)$ - передаточная функция обратной связи отрицательная;

$x(t)$ - входной сигнал, регулирующий воздействие;

$u(t)$ - выходной сигнал регулятора;

$f(t)$ - смещение (возмущение);

$y_2(t)$ - выходной сигнал обратной связи;

$e(t)$ – ошибка ($e(t) = x(t) - y_2(t)$) и

$y(t)$ - выходной сигнал.

Структурная схема САР представляются как функционально связанные ОУ, функциональные звенья (ФЗ) и R, выполняющие определённые задачи:

1) ОУ (объект управления) – в конкретном случае: физико-биологические объекты управления (анатомически выявлены) и протекающие процессы в объектах (физиологически выявлены);

2) ФЗ (функциональные звена) – ОУ и процесса гомеостаза – в конкретном случае: специализированные ткани, нервные клетки и пр., которые служат для регистрации (датчик) и выполнения (исполнительный механизм) процессов гомеостаза в ОУ (системы, органы, и пр. в организме);

3) регуляторы (П-, ПД-, ПИ- и ПИД-регуляторы) – структурированы в зависимости от требований и решения задач ФБСАР для обеспечения нормального физиологического процесса.

Все параметры, звена САР, как и самой САР, вычисляются по формуле передаточной функцию $W(s)$ (Уравнение 1), во виде:

$$W_R(p) = k_p + \frac{k_I}{p} + k_D \cdot p = k_p \left(1 + \frac{1}{T_{II} \cdot p} + T_D \cdot p \right), \quad (1)$$

Где: k_p – коэффициент передачи регулятора (здесь совпадает с коэффициентом пропорциональности и коэффициентом усиления); T_{II} – постоянная времени интегрирование (времени изодрома), $T_{II} = k_p/k_I$; T_D – постоянная времени дифференцирование (времени предварения), $T_D = k_D/k_p$

Примечание: В теоретико-экспериментальной практике при *in silico* базовых структур ССС для моделирования КЭД через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия, КЭД = k_p (коэффициент передачи регулятора).

В. Методология получения *in silico* базовых структур сердечнососудистой системе для моделирования коэффициента эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия.

Прилагая сравнительного анализа и экспертно-аналитического метода моделирования, для получения математической модели дизайна ФБСАР мы должны:

1. Заменить все реальные элементы (биологические, физические либо физико-биологические) в ФБСАР типовыми динамическими звеньями САР (безынерционными, инерционными, колебательными, дифференцирующими и интегрирующими).

2. Преобразовать физико-биологической схеме синтез оксида азота и точка фармакологическое применение блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия для моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции на функциональную блок-схему (соединение типовых динамических звеньев) ФБСАР ССС (См. Рисунок 1, Рисунок 2 и Уравнение 1).

Таким образом, принятые математические модели описанных элементов, составленных из структурирующих звеньев САР, через свою передаточную функцию в виде $W(s)$ вполне можно принять и для построения дизайна *in silico* базовых структур физико-биологических моделей, а также для описания структурных элементов (клетки, ткани, органа, системы) в ФБСАР ССС.

Результаты

А. Приравненные структур биологических *in vivo* модели в состояние ЭД/ЭФ и функционально-структурная схема ФБСАР *in silico* базовых структур для моделирования ССС через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия в фармакологии

Фармакологической мишени во всех *in vivo* модели, для выявления стоимости КЭД - это блокада (L-NAME) эндотелиальной NO-синтаза (eNOS) которая приводит к ЭД. Противоположно на эти блокирующие процессы, как вторая фармакологическая мишени мы проводим введения НП для выявления и восстановление оптимальные ЭФ (Рисунок 1). Численная стоимость КЭД является отношение физико-математические параметры ЭД/ЭФ выявленные как математические результаты (обычно площадь треугольники, либо численные стоимости интеграла фигуры) в эксперименте.

Однако, при всем старании экспериментаторов до полной блокады синтаза (eNOS) в производства NO в эндотелиоцитах не достигается. Этот факт говорит нам, что мы находимся в зоне многогранной непрерывной процесс, характерен для физико-математических модели в ТАУ, как САР, так и для ФБСАР ССС в живом организме. На практике, мы не делаем «обычная» фармакокинетическая блокада (L-NAME), а входим из состояния «на границе устойчивости» в состояние «запас устойчивости»!

На основе модели и методологии: математического анализа (МА), ТАУ, САР и её структурно-определяющего звена и передаточная функция (Рисунок 2 и Уравнение 1), мы строим функционально-структурная схема ФБСАР (Рисунок 3) . ФБСАР и ФБОУ *in silico* базовых структур для моделирования КЭД, через блокатор NO-синтазы L-NAME, и НП.

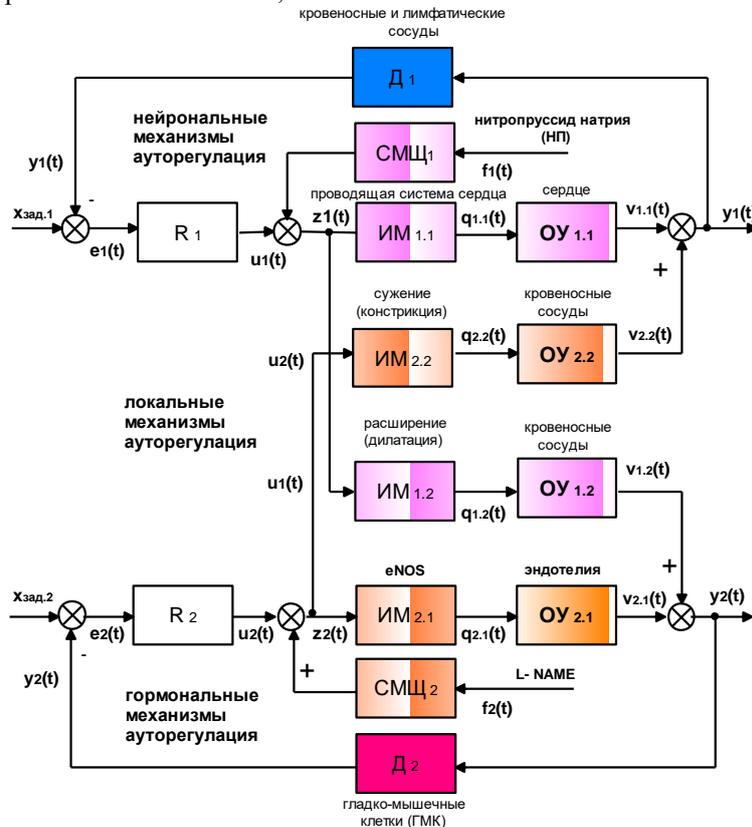


Рисунок 3 – Функционально-структурная схема ФБСАР ССС *in silico* базовых структур для моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и НП

Где, функциональное звено:

R_1 и R_2 – регулятор управления (локален нервны центр (НЦ), либо участок центральной нервной системе (ЦНС – нейронально-гормональная ауторегуляция);

D_1 и D_2 – датчик (ГМК – гладко-мышечная клетка, либо кровеносные и лимфатические сосуды);

СМЩ₁ ($f_1(t)$) – блок смущения (возмущающее воздействие) (НП – восстановление эндотелиальной функции) и СМЩ₂ ($f_2(t)$) – блок смущения (возмущающее воздействие) (L-NAME – выявление эндотелиальной дисфункции (блокада eNOS));

ИМ_{1,1} и ИМ_{1,2} – исполнительны механизм (проводящая система сердца (ПСС), либо локальные механизмы вазодилатация (расширение)) и ИМ_{2,1} и ИМ_{2,2} (эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), либо локальные механизмы сужение (констрикция));

ОУ_{1,1} и ОУ_{1,2} – сердце, либо кровеносные сосуды и ОУ_{2,1} и ОУ_{2,2} – эндотелии, эндотелиоцит (плоские клетки мезенхимного происхождения, структурирующие эндотелий), либо кровеносные и лимфатические сосуды.

Где, функциональные сигналы:

$y_1(t)$ и $y_2(t)$ – выход из процесса движение кров и лимфатическая жидкости контура управления (образование NO, афферентная иннервация из ГМК, сердце и сосуды к НЦ либо ЦНС);

$x_{зад,1}(t)$ и $x_{зад,2}(t)$ – задание управления контур управления R_1 и R_2 (заданное количество оксидов азота NO и заданное количество и состав кров и лимфа);

$u_1(t)$ и $u_2(t)$ – выход регулятора управления R_1 и R_2 (эфферентная иннервация из НЦ либо ЦНС, к сердцам, сосуды и клеткам эндотелии – эндотелиоцитов);

$z_1(t)$ и $z_2(t)$ – команды для управления процессы в ОУ (сердце, сосуды и клетки эндотелии – эндотелиоцитов) к ИМ (команда к eNOS и ПСС), где: $z_1(t) = f_1(t) + u_1(t)$ и $z_2(t) = f_2(t) + u_2(t)$.

$q_{1,1}(t)$ и $q_{1,1}(t)$ – вход к ОУ_{1,1} и ОУ_{1,2} – сердце, либо кровеносные сосуды; $q_{2,1}(t)$ и $q_{2,1}(t)$ – вход к ОУ_{2,1} и ОУ_{2,2} – эндотелии, эндотелиоцит (плоские клетки мезенхимного происхождения, структурирующие эндотелий), либо кровеносные и лимфатические сосуды. $q_{2,1}(t)$ – (эндотелиоцит); управляющее воздействие к эндотелиоцитам;

$v_{1,1}(t)$ и $v_{1,2}(t)$ – выход из ОУ_{1,1} и ОУ_{1,2} и $v_{2,1}(t)$ и $v_{2,2}(t)$ – выход из ОУ_{2,1} и ОУ_{2,2};

$f_1(t)$ – смущающее (возмущающее) воздействие (фармакологическая мишени элементы локальные ПСС и нейрональный механизм ауторегуляция) и $f_2(t)$ – смущающее воздействие (фармакологическая мишени L-NAME, NO-синтаза (eNOS))

Пути применения и действия блокатор NO-синтазы L-NAME: $f_2(t)$ – смущающее (возмущающее) воздействие (СМЩ₂) – блокатор NO-синтазы L-NAME → $z_2(t)$ – команды для управления процессы в ОУ, через ИМ_{2,1} и ИМ_{2,2} (эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), либо локальные механизмы сужение (констрикция)) → $v_{2,1}(t)$ – выход (ОУ_{1,1} и ОУ_{1,2} – сердце, либо кровеносные сосуды) из ОУ_{2,1} → D_2 – датчик (ГМК – гладко-мышечная клетка) – результат: сужение (констрикция).

Пути применения и действия НП: $f_1(t)$ – смущающее (возмущающее) воздействие СМЩ₁ (блок смущения (нитропруссид натрия (НП) – восстановление эндотелиальной функции) → ИМ_{1,1} и ИМ_{1,2} – исполнительны механизм (проводящая система сердца (ПСС), либо локальные механизмы вазодилатация (расширение)) → $v_{1,1}(t)$ и $v_{1,2}(t)$ – выход (ОУ_{1,1} и ОУ_{1,2}) из ОУ_{1,2} → D_2 – датчик (ГМК – гладко-мышечная клетка) → кровеносные сосуды – результат: расширение (дилатация) и восстановление эндотелиальной функции.

Обсуждение

Моделью построение функционально-структурная схема ФБСАР *in silico* базовых структур для моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции CCC (Рисунок 3), является полной аналог в *in vivo* моделировании L-NAME-индуцированного (блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метиловый эфир) дефицита NO, проводящее ЭД, и введения НП для выявления и восстановление оптимальные ЭФ. Применения дизайна *in silico* базовых структур для моделирования КЭД через блокатор NO-синтазы L-NAME, и НП в фармакологии дает условия утверждения *in silico* модели, как успешно приложимые в практике и теории фундаментальных научных исследования. В медицине, биологии и фармакологии совместно с *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* моделей, CCC.

Моделирования коэффициента эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и нитропруссид натрия являются основы для будущих приложения дизайна *in silico* базовых структур, для моделирования функция/дисфункция эндотелия в фармакологии.

Выводы

Модель построение функционально-структурной схеме для моделирования КЭД через блокатор NO-синтазы L-NAME, и НП являются основы для будущих приложения дизайна *in silico* базовых структур, для моделирования ФЭ/ДЭ в фармакологии совместно с *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* моделей CCC.

Дизайн *in silico* базовых структур ССС для моделирования коэффициент эндотелиальной дисфункции через блокатор NO-синтазы L-NAME, и НП дает нам возможность для проведения эксперимента и выявления результатов в теоретико-экспериментальной биологии, фармакологии и медицине в микропроцессорной среде на Simulink в программе Matlab (Matlab&Simulink).

Примечание: Matlab&Simulink (Mathworks Matlab R2020b (9.9.0) Windows x64 – 2020 г.)

Участие автора в создании статьи К.В.Л. - проведение теоретико-экспериментальное исследования; сбор и анализ результатов; руководитель работы. (100%)

Источник финансирования - Исследование не имело спонсорской поддержки (собственный источник финансирования).

Декларация о конфликте интересов – Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1]. Adarsh Ray, Krushna Ch. Maharana, Sarasa Meenakshi, Sanjiv Singh, Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update, Health Sciences Review, Volume 7, 2023, 100084, ISSN 2772-6320, DOI: 10.1016/j.hsr.2023.100084
- [2]. Flammer, A.J. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases / A.J. Flammer, T.F. Lüscher. – DOI: 10.4414/smw.2010.13122 // Swiss Med. Wkly. – 2010. – Vol. 140.
- [3]. 3. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л., Ермолов С. Ю., Ермолова Т. В., Манасян С. Г., Сердюков С. В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. №6. [Shabrov A. V., Apresyan A. G., Dobkes A. L., Yermolov S. YU., Yermolova T. V., Manasyan S. G., Serdyukov S. V. Sovremennyye metody otsenki endotelialnoy disfunktsii i vozmozhnosti ikh primeneniya v prakticheskoy meditsine (Modern methods for assessing endothelial dysfunction and the possibility of their application in practical medicine) // RFK. 2016. №6. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742>
4. Должикова И. Н., Покровский М. В., Покровская Т. Г., Должиков А. А., Алехин С. А., Колесник И. М., Мягченко С. В., Филимонов В. А., Братчиков О. И. Влияние дистантного и фармакологического прекондиционирования на экспрессию эндоглина и эндотелиальной по-синши в почках в отдаленном периоде после ишемии-реперфузии // *Актуальные проблемы медицины*. 2012. №4 (123). [Dolzhikova I. N., Pokrovsky M. V., Pokrovskaya T. G., Dolzhikov A. A., Alekhin S. A., Kolesnik I. M., Myagchenko S. V., Filimonov V. A., Bratchikov O. I. The effect of distant and pharmacological preconditioning on the expression of endoglin and endothelial no-synch in the kidneys in the long-term period after ischemia-reperfusion // Aktualnye problemy meditsiny. 2012. №4 (123). (In Russ.)]
- [4]. 5. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // *Казанский мед.ж.*. 2015. №4. [Melnikova YU. S., Makarova T. P. Endotelialnaya disfunktsiya kak tsentralnoye zveno patogeneza khronicheskikh bolezney (Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases)// Kazansky med.zh.. 2015. №4. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-659
- [5]. 6. Kanistov Vasil Lyubenov, (2022). Development of methods for mathematical modeling of endothelium and smooth muscle cells (MMC). Construction and application of mathematical modeling in silico of basic structures affecting pharmacological targets of the cardiovascular system (CSS). *Journal of Pharmacy and Drug Development*. 1(2). DOI: 10.58489/2836-2322/007
- [6]. 7. Илья С. Б., Маринэ М. Т., Антон А. Р. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции // *Нервные болезни*. 2018. №2. [Ilya S. B., Marine M. T., Anton A. R. Endotelialnaya disfunktsiya i okislitelny stress pri tserebralnom ateroskleroze i vozmozhnosti ikh patogeneticheskoy korrektsii (Endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebral atherosclerosis and the possibility of their pathogenetic correction) // Nervnye bolezni. 2018. №2. (In Russ.)] ID: 35417498
- [7]. 8. Анциферова О.Е., Телещенко М.П., Цуверкалова Ю.М., Покровский М.В., Гуреев В.В., Затолокина М.А., Гуреева А.В. Коррекция морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии сочетанным применением триметазида и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):304-315. [Antsiferova O.E., Teleshchenko M.P., Tsuverkalova Yu.M., Pokrovsky M.V., Gureev V.V., Zatulokina M.A., Gureeva A.V. Correction of morphofunctional disorders in experimental preeclampsy by combined use of trimetazidine and purified micronized

- flavonoid fraction as well as their combinations with methylamproprylamine. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):304-315. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-304-315]
- [8]. 9. Skachilova S.Y., Kesarev O.G., Danilenko L.M., Bystrova N.A., Dolzhikov A.A., Nikolaev S.B. Pharmacological correction of L-NAME-induced oxide deficiency with derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016. Vol. 2, №1 (2): 36-41. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-36-41
- [9]. 10. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г., Артюшкова Е. Б., Пашин Е. Н., Даниленко Л. М., Корокин М. В., Белоус А. С., Мальных В. А. Исследование эндотелиопротективных эффектов лекарственных средств различных групп на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота // Вестник ВолГМУ. 2010. №3 (35). [Pokrovsky M. V., Kochkarov V. I., Pokrovskaya T. G., Artyushkova E. B., Pashin E. N., Danilenko L. M., Korokin M. V., Belous A. S., Malykhin V. A. Issledovaniye endotelioprotektivnykh effektov lekarstvennykh sredstv razlichnykh grupp na modeli L-NAME-indutsirovannogo defitsita oksida azota (Investigation of endothelioprotective effects of drugs of various groups on the model of L-NAME-induced nitric oxide deficiency) // Vestnik VolGМУ. 2010. №3 (35). (In Russ.)] UDK: 616.12-008.331.1+ 616-005.4]-092

Сведения об авторе: Канисков Васил Любенов - доктор инж. наук, ассистент-преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии медицинского института Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1434-9133>

Information about the author: Kaniskov Vasil Lyubenov - Doctor of Engineering Sciences, Assistant Lecturer of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology of the Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85; e-mail: kaniskov@edu.bsu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1434-9133>
<https://orcid.org/0009-0006-1434-9133>

Vasil Kaniskov

Doctor of Engineering Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology of the Medical Institute Belgorod State National Research University, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85