

Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 1. С. 3–11.

Обзорные статьи

Научная статья

УДК 661.98:616-001.4:616.379-008.64

СИСТЕМА ОКСИДА АЗОТА И ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Д. В. Куркин¹✉, Д. А. Бакулин², А. С. Кляусов³, Е. Е. Абросимова⁴,
Н. С. Ковалев⁵, В. Э. Пустынников⁶, Е. А. Фомичев⁷

^{1,2} Научный центр инновационных лекарственных средств ВолгГМУ, Волгоград, Россия

³ Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра иммунологии и аллергологии,
Волгоград, Россия

^{4,5,6,7} Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ, Волгоград, Россия

✉ strannik986@mail.ru, 623226, <http://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Аннотация. В обзоре рассмотрена роль NO-системы в механизмах ранозаживления при сахарном диабете, ее влияние на течение углеводного обмена, гемореологию крови и сосудистый тонус, иммунные процессы, апоптоз и некроз клеток, развитие оксидативного стресса и др. Представлены особенности репарации ран при сахарном диабете. Показано регулирующее действие NO на всех фазах раневого процесса, зависящее от локализации и активности NO-синтезирующих ферментов (синтаз), их природы, а также условий образования оксида азота.

Ключевые слова: раны, сахарный диабет, оксид азота, eNOS, iNOS

Благодарности: Работа поддержана РФФ (проект №20-75-10013).

Для цитирования: Система оксида азота и течение раневого процесса при сахарном диабете / Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин, А. С. Кляусов [и др.] // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 1. С. 3–11.

Раневой процесс – сложный комплекс биологических реакций организма, развивающийся в ответ на повреждение тканей и направленный на их заживление. В ходе его имеют место деструктивные и восстановительные изменения тканей, образующих рану и прилегающих к ней – сосудистой, соединительной, эпителиальной, нервной, мышечной тканей. Заживление раневого дефекта возможно лишь при взаимодействии процессов миграции и пролиферации клеток и перестройки экстрацеллюлярного матрикса, при участии нейрогенных, гормональных и иммунных факторов [1].

Сахарный диабет (СД), от которого страдают в мире более 537 млн, а в России более 4,5 млн человек, является значительной про-

блемой и требует применения рациональных комбинаций препаратов [2], которые, помимо нормализации уровня гликемии, будут оказывать положительное влияние на массу тела, функциональное состояние эндотелия и бета-клеток, инсулинорезистентность и другие факторы, влияющие на развитие микро- и макрососудистых осложнений [3–5]. Известно, что при длительно текущем и плохо контролируемом СД процесс заживления раневых дефектов может замедляться, как за счет снижения уровня местных ростовых факторов, так и в связи с наличием поздних микро- и макрососудистых осложнений. Снижение периферической чувствительности, нарушение локальной гемодинамики и хроническая гипергликемия повышают

риск формирования трофических язв и их последующего инфицирования [6, 7]. В ходе заживления рана проходит три фазы: воспаления, регенерации и рубцевания. Оксид азота рассматривается как важнейший аутокринный и паракринный медиатор, принимающий участие в регуляции ранозаживления на всех его этапах [8]. Как в эксперименте, так и в клинической практике показано, что каждая фаза заживления диабетической раны занимает большее количество времени, в связи с чем процесс заживления затягивается. Так, при СД гистологически установлено, что в первой фазе раневого процесса – стадии альтерации – отмечаются более выраженные повреждения тканей сосудов, нарушения микроциркуляции, эксудация, отек, что приводит к удлинению сроков резорбции и отторжения некротических тканей в ране, длительное время наблюдается отек и стойкая нейтрофильная инфильтрация стенок и дна раны, длительное бактериологическое обсеменение (5–7 дней и более). Во второй фазе – стадии регенерации – затягивается процесс образования аргинофильных и коллагеновых волокон, тормозятся пролиферация фибробластов и созревание грануляционной ткани. Кроме того, уменьшается продукция кислых мукополисахаридов, гиалуроновой кислоты, замедляется процесс превращения полибластов и эпителиальных клеток в фибробласты, снижается синтез РНК и ДНК (6–14 дней). В третьей фазе раневого процесса – стадии рубцевания и эпителизации – длительное время (от 14 дней до нескольких месяцев) раневой дефект заполнен незрелой соединительной тканью, эпителизация протекает медленно. Образуется широкий рубец, который лишен придатков кожи и эластических волокон. Следует подчеркнуть, что при СД всегда имеет место эндотелиальная дисфункция (ЭД), выражающаяся нарушением вазодилатирующей, антитромботической, пролиферативной, противовоспалительной функций эндотелия, которые в значительной степени связаны с метаболизмом оксида азота. Чем тяжелее СД, тем продолжительнее фазы раневого процесса [9, 10], что обусловлено ЭД, связанной с нарушением продукции NO эндотелиальной синтазой и увеличением его продукции индуцибельной синтазой, что и усугубляет нарушения микроцирку-

ляции, наличие воспаления, пролиферации [11]. Поэтому в данном обзоре будут представлены материалы о роли эндотелиальной дисфункции и роли системы оксида азота (NO-системы) в течение раневого процесса при СД.

1. Роль функционирования NO-системы в течении диабетических ран

Функции оксида азота (NO) многообразны и изменение его продукции может способствовать заживлению ран или осложнять этот процесс. Ниже представлены основные функции оксида азота, которые могут влиять на течение раневого процесса при СД.

Основные функции оксида азота: вазодилатирующая [12], антитромботическая [13], антиапатотическая [14, 15], токсическая [16], антимикробная [17, 18]. Участие в синтезе коллагена [19, 20], процессе воспаления [21], иммунном ответе [17, 18] и ангиогенезе [6, 11].

Данные функции NO реализуются через систему ферментов, продуцирующих оксид азота в организме. Выделяют три изоформы данного фермента: нейрональную (nNOS/NOS I); индуцибельную (iNOS/NOS II) и эндотелиальную (eNOS/NOS III). Так как в процессе ранозаживления в основном принимают участие последние две, то в обзоре будет представлена их роль на каждом этапе репарации ран. Роль оксида азота в организме амбивалентна [10, 22]. Установлено, что оксид азота является базовым фактором релаксации сосудов, уменьшающим агрегацию и свертываемость крови, улучшающим реологию и микроциркуляцию, играет роль модулятора основных функций эндотелия, однако избыточная его продукция ассоциируется с увеличением апоптоза и выраженным цитотоксическим действием.

2. Ангиопатии и раневой процесс при сахарном диабете

Среди осложнений СД первое место по частоте занимают сосудистые ангиопатии, являющиеся наиболее частой причиной инвалидизации и летальности при СД.

Диабетические ангиопатии включают в себя поражение крупных и средних сосудов (макроангиопатии) и поражение капилляров, артериол и венул (микроангиопатии), риск которых напрямую связан с гипергликемией, ее уровнем, продолжительностью и ее метаболическими

эффектами, с процессами внутри и внеклеточного гликозилирования [23, 24].

Микроангиопатии при СД обусловлены нарушениями в работе NO-системы и являются ключевым звеном в патогенезе раневого процесса [25, 26]. Гликозилированные продукты обмена являются, прежде всего, цитотоксичными для эндотелиоцитов и деактивируют оксид азота [27]. При неадекватной компенсации СД конечные продукты гликозилирования (КПГ) сравнительно быстро накапливаются в эндотелиальных клетках и могут ускорять их гибель, десквамацию, приводить к утолщению сосудистой стенки, сужению просвета и нарушению вазодилатирующей и антитромботической функции сосудов (ЭД), реологии и свертывания крови, что является одной из причин нарушения заживления ран у больных СД.

3. Система оксида азота и гемореология при формировании и течении заживления диабетических ран

Большое значение для течения репаративных процессов имеет состояние реологии крови. У больных СД имеется ряд функциональных нарушений: активация факторов коагуляции и дезактивация факторов фибринолиза, повышение вязкости крови, снижение деформабельности эритроцитов и активация тромбообразования. Данные нарушения способствуют ухудшению микроциркуляции в ране, ишемизации раневого участка, и, соответственно, пролонгируют все фазы заживления раны [28–30].

В регуляции микроциркуляции ключевую роль играет оксид азота. Известно, что тромбоциты содержат рецепторы к инсулину, который, согласно экспериментальным данным, снижает их агрегацию, вызванную различными индукторами [22]. Предполагают, что антиагрегационные эффекты инсулина могут быть связаны с продукцией NO, обусловленной активацией NO-синтазы тромбоцитов [31].

Оксид азота, также, как и простагландин, является мощным антиагрегационным фактором, продуцируемым сосудистым эндотелием, но он синтезируется не только в эндотелиоцитах, но и в самих тромбоцитах, сдерживая проагрегационное действие тромбоксана A₂, осуществляя тем самым саморегуляцию тромбоцитами собственной активности, что препятствует

повышенному тромбообразованию в тканях, прилегающих к ране [8].

При снижении выработки эндогенного оксида азота в тромбоцитах повышается их агрегативная способность, что приводит к прогрессированию гемореологических нарушений, повышенному тромбообразованию в капиллярах в ране, микроциркуляторным нарушениям и к заметному снижению трофики тканей и скорости репаративных процессов.

4. Роль инсулинорезистентности и гипергликемии в развитии ангиопатий и влияние их на раневую процесс при сахарном диабете

Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспечению нормального уровня глюкозы в крови и поддержанию адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки. Развивающаяся при СД 2-го типа инсулинорезистентность (ИР) сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, которая направлена на поддержание эффективного углеводного обмена, но при этом оказывает ряд негативных системных эффектов. Индуцируемая ИР нейропатия и ЭД, связанная со сниженной продукцией NO, приводят к развитию системных и местных (органных и тканевых) вазоконстрикторных реакций и нарушению микроциркуляции. В норме инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фосфатидил-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы. Это обуславливает усиление выработки и высвобождения NO эндотелиальными клетками и инсулин-связанную вазодилатацию.

С другой стороны, избыточная продукция инсулина за счет стимуляции различных **факторов** роста (тромбоцитарный **фактор** роста, инсулиноподобный **фактор** роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов) ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, увеличению синтеза коллагена, накоплению внеклеточного матрикса, продукции **ингибитора** активатора плазминогена. При наличии гиперинсулинемии уменьшается ответ сосудов на вазодилатационное

и усиливается – на сосудосуживающее действие вазоактивных веществ [32, 33].

Таким образом, происходит постепенное истощение и извращение вазодилатирующей функции эндотелия у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, и преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится увеличение продукции вазоконстрикторных факторов и веществ, усиливающих процессы пролиферации. Данные механизмы нарушают микроциркуляцию и ангиогенез в ране, способствуют ишемизации зоны раневого дефекта, а также пролонгируют фазу воспаления [30, 33].

В дополнение к этому необходимо отметить, что повышенная концентрация глюкозы в крови является благоприятной средой для развития микроорганизмов, использующих глюкозу как питательную среду для своего роста и размножения. Несмотря на повышение экспрессии iNOS и активацию фагоцитоза в области раневого поражения (из-за снижения активности eNOS, с последующими микроциркуляторными нарушениями), у больных СД раневая поверхность становится благоприятной средой для контаминации и бурного размножения патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Это является фактором, способствующим развитию гнойно-некротических осложнений и более медленно протекающей регенерации поврежденных тканей [34].

5. Оксидативный стресс и заживление ран

В условиях СД конечные продукты гликозилирования (КПГ), окисленные ЛПНП, активные формы кислорода (АФК), образующиеся в результате окислительного стресса (ОС), проявляют цитотоксическое действие, способствуя повреждению сосудистой стенки и развитию эндотелиальной дисфункции [27, 35].

В результате развития ОС также снижается защитный эффект NO, продуцируемого eNOS, т. е. способность NO нейтрализовать при определенном редокс-потенциале клетки кислородные радикалы, вследствие чего уменьшается его антиоксидантная активность [36]. Свободные радикалы, особенно пероксиды, приводят к активации iNOS, что, в свою очередь, ведет к синтезу значительных количеств NO и, как следствие, к образованию пероксинитрита, пре-

восходящего по реакционной способности все кислородные радикалы [37]. Пероксинитрит анион (ONOO-) подавляет активность митохондриальных ферментов, вызывает повреждение клеточных белков и нуклеиновых кислот, что приводит к энергетической дестабилизации и гибели клетки.

Пероксинитрит на клеточном уровне вызывает образование нитрозильных комплексов гемовых белков и/или их S-нитрозилирование [38], ингибирует ферменты, участвующие в делении клетки (ДНК-репликазы).

Следствием таких модификаций является ингибирование ферментов дыхательной цепи, цикла Кребса, синтеза ДНК, окисления липидов и усиление окислительного стресса, что приводит к выраженным сосудистым нарушениям и ухудшает заживление диабетических ран [16].

6. Роль ацидоза в прогрессировании диабетических ран и взаимосвязь его с системой оксида азота

При СД с явлением гипергликемии и оксидативного стресса ассоциировано развитие клеточного ацидоза, что обусловлено нарушением метаболизма углеводов, накоплением недоокисленных продуктов. Вследствие клеточной гипоксии развивается смещение кислотно-щелочного равновесия крови в кислую сторону, вплоть до глубокого ацидоза. Ацидоз негативно сказывается на метаболизме в тканях и всех процессах в организме, в том числе и на развитие раневого процесса у больных. Так, последствием ацидоза является повышение проницаемости стенок сосудов за счёт усиления неферментного и ферментного гидролиза компонентов межклеточного матрикса, включая базальную мембрану клеток эндотелия. Кроме того, происходят изменения чувствительности рецепторных структур, локализованных в сосудах к регуляторным факторам (гормонам, медиаторам, NO), что сопровождается нарушениями регуляции тонуса сосудистой стенки [39]. Внутриклеточный ацидоз также ведет к нарушению секвестрации ионов Ca^{2+} в митохондриях и эндоплазматической сети вследствие конкуренции ионов H^+ и Ca^{2+} за места связывания. Накопление внутриклеточных свободных ионов Ca^{2+} способствует усугублению процессов оксидантного стресса, митохондриальной дисфункции, что ведет к экспрессии

iNOS и избыточному синтезу оксида азота и образованию пероксинитрита [16].

Таким образом, нарушение структуры и функции эндотелиальных клеток, а также повышенная цитотоксичность пероксинитрита особенно на фоне ацидоза усугубляют микроциркуляторные нарушения, явления локальной и общей ишемии в тканях, задействованных в раневом процессе.

7. Оксид азота, процессы апоптоза и заживление ран при сахарном диабете

Программируемая клеточная гибель или апоптоз является важнейшим механизмом контроля клеточной популяции в многоклеточном организме. С одной стороны, апоптоз является важным процессом при заживлении ран, благодаря чему отмирают поврежденные клетки и их место занимают новые, что характеризует апоптоз как важный элемент репаративного процесса. С другой стороны, чрезмерный апоптоз при формировании раневого повреждения у больных СД препятствует нормальной регенерации и дифференциации новых тканей, тем самым осложняя и удлиняя по времени раневой процесс [40].

Заживление ран регулируется системой оксида азота, хотя ее эффекты неоднозначны. NO может проявлять антиапоптотическое действие. Например, для некоторых типов клеток показано, что антиапоптотический эффект NO опосредуется через синтез циклического ГМФ. Причем такое действие оказывают достаточно низкие дозы NO, аналогичные тем, которые вырабатываются *in vivo* конститутивными NO-синтазами. Предполагается, что генерация цГМФ может активировать цГМФ-зависимые протеинкиназы, которые, в свою очередь, угнетают белки апоптотических каскадов.

Bcl-2 – это известный протоонкоген, который является самым древним регулятором клеточной гибели. Белки Bcl-2 могут формировать ионные каналы, участвовать в их формировании, прямо или косвенно предотвращать высвобождение из митохондрий цитохрома C, могут выступать в роли адаптеров связывающихся с белками, участвующими в процессе апоптоза. Например, Bcl-2 может ингибировать соединение APAF-1 (Апоптотический пептидазный клеточный фактор-1) с прокаспазой-9, предотвра-

щая активацию каспазы-9, которая запускает апоптоз. При дополнительной обработке культуры клеток NO наблюдается повышение экспрессии Bcl-2, что предотвращает их апоптоз [14].

Известно, что под влиянием оксида азота наблюдается усиление экспрессии белков теплового шока (главным образом семейства Hsp-70), которые оказывают антиапоптотическое действие подобно белку Bcl-2. Hsp-белки защищают генетический аппарат клетки по нескольким механизмам: взаимодействуют со стресс-активированными протеинкиназами, а также связывают цитохром C, аномально локализованный в цитоплазме, за счет связывания фактора, активирующего апоптоз – APAF-1. Таким образом, Hsp регулируют клеточную смерть, выполняют антиапоптотическое действие и выполняют свою фундаментальную роль – облегчают образование вторичной и третичной структур белков, а также участвуют в процессах репарации или элиминации токсических для клетки неправильно свернутых или денатурированных белков. Выявлено защитное антиапоптотическое действие NO при обработке гепатоцитов фактором некроза опухолей и при лишении клеток сыворотки. В обоих случаях антиапоптотическое действие NO коррелировало с увеличением синтеза Hsp70. Доказано, что NO активирует синтез этих протекторных стресс-белков, из чего следует, что NO-зависимая активация Hsp70 может составлять важный механизм антистрессорной защиты клеток. Таким образом, NO, воздействуя на различные пути активации апоптоза, предотвращает его, тем самым способствуя стимуляции ангиогенеза в месте повреждения снижению локального воспаления и более быстрому заживлению ран [15].

При СД и метаболических нарушениях, с ним связанных, апоптотическая активность может повышаться вследствие индукции iNOS в макрофагах под действием липополисахаридов, интерферона или других цитокинов и приводить не только к более медленному заживлению ран, но и к гибели как поврежденных, так и здоровых, но быстро стареющих клеток.

К физиологическим факторам, способным запускать в клетках апоптотическую программу, относится сам оксид азота. Это вызывает типичные морфологические и биохимические

признаки апоптоза и замедления заживления ран [41].

Из представленного материала следует, что в норме невысокие концентрации оксида азота обладают протекторным действием и препятствуют ускоренному апоптозу клеток. При СД снижена активность eNOS и снижена выработка NO. С другой стороны, активация iNOS, и, соответственно, значительное увеличение продукции оксида азота, безусловно, способствующее разрушению бактерий, также приводит к активации оксидативного стресса, проявляет токсическую и проапоптотическую активность, что ухудшает течение раневого процесса, тормозит репарацию поврежденных тканей.

8. Роль оксида азота в воспалении и иммунном ответе при развитии диабетических ран

В ответ на любое повреждение в организме активируется иммунная система и ее звенья, представленные клеточным и гуморальным иммунитетом. Макрофагам принадлежит центральная роль в инициации каскада иммунных реакций в организме. При активации бактериальными эндотоксинами или Т-лимфоцитами макрофаги активируют синтезирующую активность iNOS и значительно увеличивают продукцию оксида азота. Образующийся в макрофагах оксид азота быстро проникает в бактерии, грибки или опухолевые клетки и ингибирует жизненно важные ферменты митохондриальной дыхательной цепи цикла Кребса и синтеза ДНК. В этих условиях энергопродукция и деление клеток становится невозможным, и микробная клетка погибает [42].

Фагоцитоз и синтез NO осуществляют активированные макрофаги и нейтрофилы. В первые 4 ч после попадания возбудителя в организм человека включаются неспецифические механизмы врожденного иммунитета, в реализации которых принимают участие нейтрофилы, макрофаги, NK-клетки (натуральные киллеры), система комплемента. Микробы поглощаются и разрушаются фагоцитами – макрофагами и нейтрофилами. Активация фагоцитов индуцирует выработку ими провоспалительных цитокинов. При этом ФНО- α и IL-12 стимулируют колонии клеток натуральных киллеров, которые начинают синтезировать интерферон- γ (IFN- γ). ФНО- α и интерферон- γ активируют iNOS в им-

мунокомпетентных клетках. Особо следует отметить роль NO в эрадикации внутриклеточных инфекций, когда клетки-хозяева (моноциты, макрофаги), несущие внутриклеточный патоген-возбудитель, защищены от гуморальных агентов и лекарственной терапии. Большинство этих бактерий (*Chlamidia*, *Francisella*, *Listeria*, *Mycobacterium*, *Toxoplasma*) и простейшие (*Entamoeba*, *Leishmania*, *Plasmodium* и *Trypanosoma*) проявляют исключительную чувствительность к NO-зависимым защитным механизмам. В ранней фазе иммунного ответа NO, помимо эффекторных, выполняет и важные регуляторные функции. Так, в течение первых часов инфицирования локальная активация iNOS/NO не только обеспечивает антимикробное действие, но также контролирует функцию NK-клеток и экспрессию IFN- γ . NO является важным фактором для передачи сигналов цитокинами и нормального функционирования механизмов врожденного иммунитета [42, 43].

Гипергликемия является одной из причин нарушения иммунных реакций, что значительно повышает риск присоединения вторичной инфекции. У больных СД при развитии раневого процесса из-за ряда гемореологических причин развивается извращенная реакция со стороны клеточного иммунитета [44]. Значительное повышение продукции эндогенного оксида азота, продуцируемого индуцибельной NOS макрофагов, оказывает, с одной стороны, выраженный бактерицидный эффект, с другой стороны, может приводить к образованию перекисей и свободных радикалов, которые проявляют мощное цитотоксическое действие на клетки эндотелия, вызывая нарушение вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия, нарушения микроциркуляции, трофики и заживления ран.

9. NO и процессы ангиогенеза и коллагенообразования в ране

При благоприятном исходе раневого процесса происходит регенерация тканей в месте повреждения, и одним из важнейших структурных компонентов этого процесса является коллаген, синтезируемый клетками окружающих тканей. У больных СД из-за комплекса метаболических нарушений синтез коллагена замедлен. Это приводит к замедлению регенерации поврежденных тканей и наличию косметических дефектов

на поврежденной области. Существует взаимосвязь между синтезом коллагена и недостаточной выработкой NO у больных СД [19, 20].

Внутриклеточный синтез коллагена включает три ступени:

1) синтез проколлагена на рибосомальных комплексах эндоплазматического ретикулаума;

2) выделение полипептидов в цитоплазму и соответствующего аминокислотного остатка пролина и лизина в проколлаген;

3) гликозилирование аминокислотного остатка гидроксизила в молекулы коллагена. Формирование тройной спирали проколлагена идет под контролем специального белка, так называемого белка теплового шока HSP47, являющегося молекулярным шапероном.

Известно, что повышение уровня белков теплового шока (белков HSP47) происходит также под действием NO, поэтому правильная сборка молекул коллагена и ускорение регенеративных процессов в ране у больных СД в значительной степени зависит от NO [45].

Репарация тканей в условиях их повреждения зависит от процесса неоангиогенеза и кровоснабжения раны. Неоангиогенез представляет собой активацию эндотелиальных клеток, синтез в них ферментов протеаз, деградацию межклеточного матрикса, пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов и образование первичных высокопроницаемых сосудистых структур. В последующем происходит стабилизация и «взросление» первичных сосудистых структур за счет привлечения клеток перicyтов и гладкомышечных клеток, в результате чего происходит организация сложной

трехмерной сосудистой сети. Основным регулятором ангиогенеза является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и его рецепторы. VEGF вызывает повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и образование NO, который стимулирует образование ферментов протеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом, что необходимо для направленной миграции клеток [44].

Заключение

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о важной роли системы оксида азота в обеспечении заживления ран при СД посредством улучшения микроциркуляции в ране, снижения последствий оксидативного стресса, благоприятно воздействуя на регенерацию и дифференциацию тканей в раневом участке, предотвращая апоптоз и нормализуя иммунный ответ, а также способствуя формированию сосудистой сети в зоне регенерации, улучшая эндотелий-зависимую вазодилатацию и антитромботическую функцию эндотелия, способен улучшить гемореологию крови и кровоснабжение в зоне раневого поражения.

Исходя из вышеизложенного, для успешного лечения диабетических ран или ран протекающих на фоне СД, безусловно, требуется комплексный терапевтический подход, в котором в первую очередь могут оказаться эффективными средства, нормализующие углеводный обмен и обладающие ранозаживляющими свойствами через нормализацию синтеза оксида азота, а именно, регулирующие активность синтаз оксида азота (активирующие eNOS и ингибирующие iNOS).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *Gonzalez A. C. Wound healing – A literature review / A. C. Gonzalez [et al.] // An Bras Dermatol. 2016. Vol. 91(5). P. 614–620.*
2. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–221.
3. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях / И. Н. Тюренков [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 1. С. 58–67.
4. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии / Д. В. Куркин [и др.] // Фарматека. 2016. № 5 (318). С. 45–50.
5. Нейротоксикологические свойства соединения АВ-19 для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета / Д. В. Мальцев [и др.] // Токсикологический вестник. 2020. № 4(163). С. 39–43.
6. *Okonkw U. A., DiPietro A. Diabetes and Wound Angiogenesis // Int J Mol Sci. 2017. Vol. 18(7). P. 1419.*

7. Влияние экстракта бархатцев на заживление ран при сахарном диабете / Е. М. Ломкина [и др.] // Фарма-
ция. 2016. Т. 65, № 3. С. 37–39.
8. Nitric oxide in wound-healing / J. S. Isenberg [et al.] // *Microsurgery*. 2005. Vol. 25(5). P. 442–451.
9. *Baltzis D., Eleftheriadou I., Veves A.* Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights // *Adv Ther*. 2014. Vol. 31(8). P. 817–836.
10. Endothelial Cell Metabolism / G. Eelen [et al.] // *Physiol Rev*. 2018. Vol. 98(1). – P. 53–58.
11. *Kolluru, G. K., Bir S. C., Kevil C. G.* Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular re-
modeling, and wound healing // *Int J Vasc Med*. 2012. Vol. 2012. P. 918267.
12. Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolariz-
ing factors, and prostaglandins / T. D. Giles [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012. Vol. 14(4). P. 198–205.
13. Thrombospondin-1 stimulates platelet aggregation by blocking the antithrombotic activity of nitric oxide/cGMP
signaling / J. S. Isenberg [et al.] // *Blood*. 2008. Vol. 111(2). P. 613–623.
14. Nitric oxide inhibits apoptosis downstream of cytochrome C release by nitrosylating caspase 9 / N. J. Török [et al.] //
Cancer Res. 2002. Vol. 62(6). P. 1648–1653.
15. *Manucha W., Vallés P.* Hsp70/nitric oxide relationship in apoptotic modulation during obstructive nephropathy //
Cell Stress Chaperones. 2008. Vol. 13(4). P. 413–420.
16. *Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev*. 2007.
Vol. 87(1). P. 315–424.
17. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing / K. Raziyeva [et al.] // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11(5).
P. 700.
18. Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases / Q. Xue [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19(12).
P. 3805.
19. *Malone-Povolny M. J., Maloney S. E., Schoenfisch M. H.* Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing //
Adv Healthc Mater. 2019. Vol. 8(12). P. e1801210.
20. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation /
M. R. Schäffer [et al.] // *Surgery*. 1997. Vol. 121(5). P. 513–519.
21. Endothelial nitric oxide synthase regulates T cell receptor signaling at the immunological synapse / S. Ibiza [et al.] //
Immunity. 2006. Vol. 24(6). P. 753–765.
22. *Boykin. J. V.* Nitric oxide – an emerging paradigm for impaired wound healing diagnosis and treatment // *Wound
care*. 2007. P. 61–62.
23. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / C. Faselis [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol*. 2020.
Vol. 18(2). P. 117–124.
24. Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-
mediated vascular damage / R. Madonna [et al.] // *Vascul Pharmacol*. 2018. Vol. S1537–1891(17). P. 30322–
30331.
25. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches / R. Madonna [et al.] // *Vascul
Pharmacol*. 2017. Vol. 90. P. 1–7.
26. *Sharma S., Schaper N., Rayman G.* Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? //
Diabetes Metab Res Rev. 2020. Vol. 36 Suppl 1. P. e3244.
27. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative
stress in human coronary artery endothelial cells / X. Ren [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16(1). P. 52.
28. Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном диабете и возможности ее меди-
каментозной коррекции / Е. В. Крюков [и др.] // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021.
Т. 23, № 2. С. 165–174.
29. Влияние нового агониста рецептора GPR119 соединения ZB-16 на коагуляционный гемостаз крыс при
экспериментальном сахарном диабете / Д. В. Куркин [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного
медицинского университета*. 2016. № 1 (57). С. 48–51.
30. *Kaur R., Kaur M., Singh J.* Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecu-
lar insights and therapeutic strategies // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17(1). P. 121.
31. *Randriamboavonjy V., Fleming, I.* Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes // *Diabetes Care*.
2009. Vol. 32(4). P. 528–530.
32. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal [et al.] //
Cardiovasc Diabetol. 2018. Vol. 17(1). P. 122.

33. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders / A. Janus [et al.] // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. P. 3634948.
34. Прошин А. В. Морфологическая характеристика раневого процесса у больных с гнойно-некротическими формами поражений нижних конечностей при сахарном диабете // *Вестник Новгородского государственного университета.* 2010. № 59. С. 63–66.
35. Гиполипидемическое, антиоксидантное и эндотелиопозитивное действие нового агониста рецептора GPR 119 соединения ZB-16 при экспериментальном сахарном диабете / И. Н. Тюренков [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017. Т. 80, № 1. С. 18–23.
36. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes / D. Pitocco [et al.] // *Rev Diabet Stud.* 2010. Vol. 7(1). P. 15–25.
37. Peroxynitrite mediates retinal neurodegeneration by inhibiting nerve growth factor survival signaling in experimental and human diabetes / T. K. Ali [et al.] // *Diabetes.* 2008. Vol. 57(4). P. 889–898.
38. S-Nitrosylation: An Emerging Paradigm of Redox Signaling / V. Fernando [et al.] // *Antioxidants (Basel).* 2019. Vol. 8(9). P. 404.
39. English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus // *Postgrad Med J.* 2004. Vol. 80(943). P. 253–261.
40. Recent advances on the association of apoptosis in chronic non healing diabetic wound / A. K. Arya [et al.] // *World J Diabetes.* 2014. Vol. 5(6). P. 756–762.
41. iNOS as a Driver of Inflammation and Apoptosis in Mouse Skeletal Muscle after Burn Injury: Possible Involvement of Sirt1 S-Nitrosylation-Mediated Acetylation of p65 NF-κB and p53 / H. Nakazawa [et al.] // *PLoS One.* 2017. Vol. 12(1). P. e0170391.
42. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing / K. Raziyeva [et al.] // *Biomolecules.* 2021. Vol. 11(5). P. 700.
43. Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases / Q. Xue [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 29, no. 19(12). P. 3805.
44. Luo J. D., Chen A. F. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing // *Acta Pharmacol Sin.* 2005. Vol. 26(3). P. 259–264.
45. Exogenous nitric oxide enhances the synthesis of type I collagen and heat shock protein 47 by normal human dermal fibroblasts / K. Obayashi [et al.] // *J Dermatol Sci.* 2006. Vol. 41(2). P. 121–126.

Информация об авторах:

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, первый заместитель директора НЦИЛС Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *strannik986@mail.ru*, 89375334999

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *mbfdoc@gmail.com*, 89195453367

Кляусов Андрей Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *Zak-flash@mail.ru*

Абросимова Елизавета Евгеньевна – аспирант кафедры фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *abrosimova.volgmed@gmail.com*

Ковалев Николай Сергеевич – аспирант кафедры фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, *kovalev.volgmed@gmail.com*

Пустынников Владислав Эдуардович – студент-исследователь, кафедра фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *Pustynnikov200122@gmail.com*

Фомичев Евгений Андреевич – студент-исследователь, кафедра фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *FomichevVSMU@gmail.com*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.02.2022; одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 18.02.2022