

# РОЛЬ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМЫ И КОРРЕКЦИИ ЛИМФОУТТОКА В ВОССТАНОВЛЕНИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНОЙ ТРОФИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ

## ROLE OF PLATELET-ENRICHED AUTOPLASMA AND CORRECTION OF LYMPHOOUTFLOW IN TISSUE RESTORATION AND REGENERATION IN PATIENTS WITH VENOUS TROPHIC ULCERS

**Yu. Shutov  
Ya. Veryatin  
K. Atamanov  
A. Lukanin  
O. Shumkov**

*Summary.* In Russia, over 35 million people suffer from various forms of varicose veins of the lower extremities, about 15 % of them have trophic changes in the skin, half of which are accompanied by the formation of leg ulcers, and in 0.3 % of cases they do not heal for a long time, recur many times and lead to a significant deterioration in the quality of life of patients. In 12.5 % of cases patients with venous trophic ulcers, due to decreased ability to work, are forced to prematurely stop working. These circumstances force us to identify the problem of treating venous ulcers not only as a medical one, but also as a socio-economic one. Treatment of this complication of chronic venous insufficiency is difficult, expensive and not always effective. In economically developed countries, huge amounts of money are spent on the treatment of such patients, amounting to 1.5 to 2 % of the total health care budget. Despite significant advances in recent years in the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency, the incidence of venous ulcers remains at a high level and is not reliable. downward trend. Most phlebologists are unanimous in their opinion about the need for pathogenetically based treatment of venous trophic ulcers, aimed at eliminating the main cause of the development of chronic venous insufficiency — venous hypertension, which initiates changes at the tissue, cellular and microcirculatory level, ultimately leading to tissue destruction. Encouraging prospects have emerged with the introduction into clinical practice of fundamentally new high-tech methods of influencing reparative processes in patients with venous trophic ulcers.

We have developed and put into practice a method for treating trophic ulcers of venous etiology with simultaneous effects on the lymphatic system of the region and cellular technologies using platelet-rich plasma. Positive macroscopic dynamics were accompanied by a decrease in the number of neutrophil leukocytes to 40–50 %, with an increase in the number of polyblast histiocytes and endothelial cells. The overall effectiveness of the combined proposed method for 4 weeks of treatment was 70 %, with treatment with traditional methods only 20 %. The healing speed is 3.5 times more effective.

**Шутов Юрий Миронович**

д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Медицинский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России, Новосибирск  
yumshutov@mail.ru

**Верятин Яков Альбертович**

Ассистент, ГБОУ ВПО «Медицинский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России, Новосибирск  
12.jacov@gmail.com

**Атаманов Константин Викторович**

д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Медицинский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России, Новосибирск  
atamanov@gmail.com

**Луканин Александр Дмитриевич**

Заведующий хирургическим отделением,  
2 городская клиническая больница, г. Новосибирск  
Lukaninad@bk.ru

**Шумков Олег Анатольевич**

д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной лимфологии —  
филиал федерального государственного бюджетного  
учреждения,» Федеральный исследовательский  
центр. Институт цитологии и генетики Сибирского  
отделения Российской академии наук» Новосибирск  
Shumkov@gmail.com

*Аннотация.* В России различными формами варикозной болезни вен нижних конечностей страдают свыше 35 млн человек, около 15 % из них имеют трофические изменения кожи, половина из которых сопровождается образованием язв голени, а в 0,3 % случаев они длительно не заживают, многократно рецидивируют и приводят к существенному ухудшению качества жизни пациентов [1]. В 12,5 % случаев пациенты с венозными трофическими язвами, вследствие снижения трудоспособности, вынуждены преждевременно прекращать трудовую деятельность. Эти обстоятельства заставляют обозначить проблему лечения венозных язв не только как медицинскую, но и социально-экономическую. Лечение этого осложнения хронической венозной недостаточности трудный, дорогостоящий и не всегда эффективный процесс [2]. В экономически развитых странах на лечение таких больных затрачиваются огромные материальные средства, составляющие от 1,5 до 2 % общего бюджета здравоохранения. Несмотря на значительные достижения последних лет в диагностике и лечении хронической венозной недостаточности, частота развития венозных язв остается на высоком уровне и не имеет достоверной тенденции к снижению. Большинство специалистов-флебологов едины во мнении о необходимости проведения патогенетически обоснованного лечения венозных трофических язв, направленного на устранение основной причины развития хронической ве-

*Keywords:* trophic ulcer, chronic venous insufficiency, platelet-rich autoplasm, lymphostimulation.

### Материал и методы

**Н**ами пролечено 90 больных с трофическими венозными язвами с 18 до 80 лет, из них женщин 72 (80 %), мужчин 18 (20 %). в период с 2016–2021 гг

Все пациенты были разделены на 3 группы по 30 больных в каждой группе. Основная группа, где применялся разработанный нами метод лечения — это субульцерозное инъекционное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в сочетании с регионарной лимфостимуляцией. Также выделены две группы сравнения по 30 больных. В первой сравнения группе применялись субульцерозно инъекции обогащенной тромбоцитами аутоплазмы без лимфотропной терапии и 2-я группа сравнения, где лечение проходило по общепризнанной методике.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента трофической язвы площадью до 10 см<sup>2</sup>, находящейся в различных фазах раневого процесса. Это хроническая венозная недостаточность III степени по классификации L.R. Widmer (1987) в модификации Е.Г. Яблокова и соав. (1999) или VI клинического класса (С6) по классификации СЕАР Объединенного совета сосудистых хирургов (1994–2006), возникшая на фоне варикозной болезни и хронической венозной недостаточности. Получалось информационное согласие пациента на забор крови и проведение лечения: — субульцерозного использования обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и регионарной лимфостимуляцией. С целью выраженности изменений венозной системы нижних конечностей, проводилось ультразвуковая доплерография с определением лодыжечно-плечевого индекса. Также для определения регресса отека — проводилась легометрия. Исследование проводили через каждые 7 дней. Кроме того, для оценки течения раневого процес-

сной недостаточности — венозной гипертензии, инициирующей изменения на тканевом, клеточном и микроциркуляторном уровне, приводящих в конечном итоге к деструкции тканей. Обнадеживающие перспективы появились с внедрением в клиническую практику принципиально новых высокотехнологичных способов воздействия на репаративные процессы у пациентов с венозной трофической язвой [3].

Нами разработан и применен на практике способ лечения трофической язвы венозной этиологии с одновременным воздействием на лимфатическую систему региона и клеточные технологии, с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы. Положительная макроскопическая динамика, сопровождалась снижением числа нейтрофильных лейкоцитов до 40–50 %, при увеличении количества полибластовгистиоцитов и эндотелиальных клеток. Общая эффективность комбинированного предлагаемого способа за 4 недели лечения составила 70 %, при лечении традиционными методами только 20 %. Скорость заживления эффективнее в 3,5 раза.

*Ключевые слова:* трофическая язва, хроническая венозная недостаточность, обогащенная тромбоцитами аутоплазма, лимфостимуляция.

са проводили цитологическое исследование мазков отпечатков, которые получали во время перевязок.

Аутоплазму готовят *ex tempore*. У больного из вены забирают кровь в количестве 20,0 мл с добавлением 2 тыс. ед. гепарина. Кровь центрифугируют при ускорении 250 g в течение 10 минут. Оседают только эритроциты, тромбоциты и лейкоциты остаются в аутоплазме. Надосадочную фазу (аутоплазму с клетками) отсасывают шприцем. Присутствие лейкоцитов обеспечивает усиление антимикробного воздействия аутоплазмы. Аутоплазму вводят субульцерозно (под дно язвы), в мезотерапевтической инъекционной технике, отступя примерно 5 мм от края язвы наружу, за пределы фиброзного вала. Иглу шприца держат наклонно, проводят под дном язвы по направлению к центральной части язвы, куда и вводят аутоплазму. Обогащенную тромбоцитами аутоплазму вводят пациенту в объеме 8–10 мл из одного места, чтобы избежать травматизации окружающих тканей дополнительными инъекциями, что особенно важно при наличии у пациента сопутствующей патологии или тяжелой хронической венозной недостаточности.

Аутоплазму вводят субульцерозно (под дно язвы), отступя примерно 5 мм от края язвы наружу, за пределы фиброзного вала. Иглу шприца держат наклонно, проводят под дном язвы по направлению к центральной части язвы, куда и вводят аутоплазму (рис. 1).

Для обработки полученных данных использовали методы непараметрической статистики с применением программы Statistika10. Для сравнения абсолютных показателей двух групп прибегали к U-test Mann-Whitney. Для повторных измерений использовали критерий Уилкоксона. Для выявления выявления в частоте качественных признаков в двух независимых группах применяли двусторонний точный критерий Фишера. Различия



Рис. 1. Субульцерозное введение аутоплазмы

считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для определения репрезентативности выборки при проведении цитологических исследований применяли случайный отбор полей зрения с помощью таблицы случайных чисел.

#### Введение

Лечение венозных трофических язв нижних конечностей до настоящего времени представляет собой сложную медико-социальную проблему [4]. Трофические язвы — самое распространенное осложнение хронической венозной недостаточности, с которым человечество столкнулось на заре своего становления, оно остается актуальной проблемой современной медицины. В настоящее время венозные трофические язвы встречаются у 2 % взрослого населения индустриально развитых стран. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей является причиной развития трофических язв нижних конечностей в 80 % случаев. Только в России свыше 35 млн человек страдают варикозной болезнью вен нижних конечностей, а 15 % из них имеют трофические изменения кожных покровов нижних конечностей, 50 % из которых осложняются образованием язв голени. Больные с длительно незаживающими гнойными ранами зачастую рано прекращают трудовую деятельность, становятся инвалидами, поэтому их лечение из чисто медицинской проблемы превратилось в социально-экономическую [5]. Венозная гипертензия приводит к нарушению микроциркуляции, тканевой гипоксии и активации лейкоцитов с выбросом ими лизосомальных ферментов, в результате чего страдают трофика и защитные свойства кожи. В дальнейшем происходит быстрая бактериальная контаминация возникшей трофической язвы с прогрессированием воспаления и некротических процессов не только в коже, но и в глублежащих тканях, еще больше усугубляющих сосудистые расстройства. Такая ситуация является самой неблагоприятной основой для заживления, которое, как и в случае острых ран, принципиально состоит из трех известных фаз:

очищения, образования грануляций и эпителизации. При заживлении хронической раны ввиду длительного повреждения тканей продолжается постоянная миграция в область раны воспалительных клеток, таких как нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. Они, в свою очередь, выделяют медиаторы воспаления или цитокины, которые синергетически повышают выработку определенных протеаз [6]. Ввиду повышенной активности протеаз разрушается внеклеточный матрикс, нарушается миграция клеток и образование соединительной ткани. Кроме того, деградируют факторы роста вместе с их рецепторами на клетках-мишенях, и каскад реакций заживления раны не может продолжаться по причине отсутствия медиаторов, необходимых для соответствующей стимуляции. Одновременно токсические продукты распада ткани и бактерии проникают в окружающую область, что влечет за собой дальнейшее отмирание ткани и поддерживает хронический раневой процесс. Согласно этой гипотезе, каскад реакций заживления раны может возобновиться лишь в том случае, если будет разорван порочный круг продолжающегося воспаления с его повышенной протеазной активностью [7]. Для этого необходимо обеспечение ряда условий, в частности кровоснабжение и микроциркуляция в пораженной области кожи должны быть максимально нормализованы для устранения трофических нарушений, приведших к некрозу ткани. С практической точки зрения это означает применение этиотропной терапии, то есть обязательна точная диагностика и выявление причин, вызвавших появление язвы, и их последующее адекватное лечение. Венозная язва голени — хроническая рана с плохой или отсутствующей тенденцией к заживлению, которая, вследствие причины своего возникновения, не может зажить только с помощью проводимого местного лечения. Язва может быть вылечена только в том случае, если будет купирован застойный венозный отек и устранены или компенсированы нарушения венозного оттока в нижней конечности.

Различные рекомендации по лечению трофических язв нижних конечностей встречаются в древнеегипетских папирусах и свитках, датированных 2000–1500 гг. до н.э., однако поиск способов лечения трофических язв продолжается и в настоящее время. Предложено огромное количество методик местного лечения трофических язв [8]. В настоящее время, несмотря на многообразие применяемых методов, и средств, в лечении хронической венозной недостаточности, осложненной трофическими язвами, не всегда обеспечивается положительный результат, направленный на сокращение длительности лечения, расхода средств, а также на достижение косметического эффекта. По мнению отечественных и зарубежных авторов наиболее перспективным является использование биомедицинских технологий, в частности, аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. В последние десятилетия отмечается значительный рост интереса

к данной биотехнологии, что обусловлено ее высокой эффективностью при высоком уровне безопасности и низкой себестоимости. В настоящее время аутоплазма обогащенная тромбоцитами активно применяется в хирургии, стоматологии, травматологии и ортопедии, спортивной медицине, косметологии и дерматологии, комбустиологии [9]. Аутоплазма обогащенная тромбоцитами обладает рядом полезных свойств: ускоряет процессы регенерации тканей, противовоспалительный эффект, снижение болевого синдрома, что открывает еще большие перспективы в лечении трофических язв венозной этиологии. Подтвержденные многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями биологические эффекты позволяют считать подобную терапию одним из наиболее перспективных и до конца не изученных методов лечения.

Доказано, что тромбоциты одни из многочисленных клеток, присутствующих в ране после повреждения. В дополнение к известным функциям гемостаза, они выделяют вещества, которые регулируют клеточные аспекты заживления мягких тканей, освобождая из себя в поврежденные ткани факторы роста, которые стимулируют деление и рост поврежденных клеток. Тромбоциты, после активации выделяют гранулы, которые содержат факторы роста, коагуляционные белки, молекулы адгезии, цитокины и др. В настоящее время известно около 60 активных субстанций, которые содержащихся в тромбоцитах и оказывающих влияние на процесс заживления [10]. Они усиливают проникновение недеференцированных клеток в область повреждения и запускают процесс их митоза. Наиболее важные факторы роста: тромбоцитарный фактор роста PDGF (PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\beta\beta$ , PDGF $\alpha\beta$ ), трансформирующий фактор роста TGF (TGF  $\alpha$  &  $\beta$ ); эпидермальный фактор роста; фактор роста фибробластов — FGF; фактор роста кератоцитов — KGF; инсулиноподобный фактор, IGF; фактор роста эндотелия сосудов, VEGF; интерлейкин 8, IL8; фактор некроза опухоли альфа, TNF $\alpha$ ; фактор роста соединительной ткани, CTGF; грануляционно-макрофагальный фактор колоние-

стимулирующий фактор, GM-CSF. Ранее проведенные исследования показывают, что выделяемые факторы роста из тромбоцитов стимулируют пролиферацию мезенхимальных клеток.

### Результаты и обсуждение

В первую очередь было проведено исследование о влияние предложенного метода (основная группа) на динамику снижения малеоллярного отека голени, при применении аутоплазмы, путем субъульцерозных инъекций в сочетании с регионарной лимфостимуляцией. В первой и второй группах сравнения лимфостимуляция не применялась сравнительные характеристики представлены в следующей таблице (см. ниже).

Данная таблица и диаграмма свидетельствуют о явных преимуществах разработанного нами метода лечения и положительного влияния регионарной лимфостимуляции на уменьшение маллеоллярного объема по сравнению с первой и второй группой сравнений. Маллеоллярный отек уменьшился в 3,9 раза. Это несомненно положительно повлияло на течение раневого процесса у больных с венозной трофической язвой, о чем свидетельствуют наши дальнейшие исследования динамики заживления венозной трофической язвы.

В следующей таблице представлены сравнительные статистические данные заживления венозной трофической язвы по группам исследования (см. на след. стр.).

Так, в основной группе средние уменьшение площади язвы в первые 2 недели при применении обогащенной тромбоцитами плазмы с регионарной лимфостимуляцией составила 43,1 $\pm$ 2,9 % (p<0,05). I-ой группе сравнения при отсутствии лимфостимуляции средние уменьшение площади язвы — 37,4 $\pm$ 3,8 % (p<0,05), разница с основной группой составила 4,0 $\pm$ 2,8 %. Во II-ой группе сравнения при применении традиционных методов лечения на 14-е сутки площадь уменьшения раз-

Группы К-во N	Окружность голени в начале лечения (среднее) M $\pm$ m	Окружность голени на 14 день лечения см (среднее) M $\pm$ m	Уменьшение малеоллярного объема в % (среднее) 2 нед M $\pm$ m	Окружность голени на 28 сутки см (среднее) M $\pm$ m	Уменьшение малеоллярного объема в % (среднее) за 28 дней — 4 нед M $\pm$ m	Окружность голени без язвы см (среднее) M $\pm$ m	Отек голени к 28 суткам (4 недели) % (M $\pm$ m)
Основная группа n-30	29,6 $\pm$ 2,7	26,4 $\pm$ 2,5	5,4 $\pm$ 3,7(14 дн) за сутки 0,4 $\pm$ 1,7	25,0 $\pm$ 3,1	8,0 $\pm$ 3,5 за сутки 0,4 $\pm$ 1,7	24,9 $\pm$ 3,6	10% (3 пациента)
I-я группа сравнения n-30	31,5 $\pm$ 2,3	30,8 $\pm$ 2,7	1,1 $\pm$ 1,3 за сутки 0,07 $\pm$ 1,2	28,9 $\pm$ 2,3	4,4 $\pm$ 1,9 за сутки 0,1 $\pm$ 1,4	25,5 $\pm$ 2,3	40% (12 пациентов)
II-я группа сравнения n-30	31,2 $\pm$ 2,3	30,7 $\pm$ 1,3	0,2 $\pm$ 1,3 за сутки 0,01 $\pm$ 0,02	28,3 $\pm$ 2,3	2,2 $\pm$ 1,7 за сутки 0,2 $\pm$ 1,3	25,9 $\pm$ 3,3	92,8% (28 пациентов)

Группы исследования	Средняя S в начале лечения	Средняя S язвы через 2 нед лечения	Среднее уменьшение S язвы к 14 суткам (2 недели)	Средняя скорость уменьшения S язвы за 2 недели %	Средняя S язвы через 4 нед лечения	Среднее уменьшение S язвы к 28 суткам (4 недели)	Средняя скорость уменьшения S язвы за 4 недели %	Полная эпителизация язвы через 4 недели лечения
Основная группа N-30	5,1±3,7 см <sup>2</sup>	2,9±1,8 см <sup>2</sup>	41,4±2,9 %	21,5±2,5 %	0,6±1,9 см <sup>2</sup>	91,3±5,7 %	22,1±5,2 %	21 пациент (70 %)
Первая группа сравнения N-30	5,3±4,1 см <sup>2</sup>	3,4±7,6 см <sup>2</sup>	37,4±3,8 %	17,9±4,7 %	1,9±3,7 см <sup>2</sup>	75,8±5,7 %	16,0±4,8 %	13 пациентов 43,3 %
Вторая группа сравнения N-30	5,4±4,7 см <sup>2</sup>	4,5±4,4 см <sup>2</sup>	19,8±7,8 %	8,3±1,9 %	2,4±3,5 см	49,7±5,1 %	13,9±4,4 %	6 пациентов 20 %

меров язвы составила — 16,6±3,8 %, разница в результатах с основной группой с основной группой составила 24,8 % ±2,5 % (p<0,05).

Разница между первой и второй группами сравнения составила 20,8 % ±4,5 %.

В основной группе средние показатели уменьшения скорости язвы через 2 недели составили в основной группе 22,5±5,2 %, в первой группе сравнения уменьшения скорости язвы — 17,9±4,8 %, во второй группе сравнения — 8,3±4,4 %. Разница с основной группой составила 14,2±6,3 % при p<0,05. За 14 суток скорость заживления трофической язвы в основной группе увеличилась в 1,7 раза.

Через 4 недели лечения в основной группе уменьшение площади язвы составило 88,2±5,7 %, в первой группе сравнения через 4 недели лечения — 64,1±5,7 % (разница 24,1 %) во второй группе сравнения уменьшение площади составило 37,1 % ±5,7 % (разница с основной группой составила 51,1 % ±5,2 %) Уменьшение площади в 1,7 раза быстрее в основной группе. Скорость заживления язвы за 4 недели составила: в основной группе при применении обогащенной тромбоцитами плазмы с регионарной лимфостимуляцией — 22,1±5,2 %, в первой группе сравнения при отсутствии лимфостимуляции — 16,0±4,8 %, разница 15,1 %, во второй группе сравнения при применении традиционных методов лечения составила — 9,2±4,4 %. Различия с основной группой составило 12,9 %. Скорость умень-

шения язвы в основной группе была в 2,4 раза быстрее по сравнению с традиционной методикой.

Полная эпителизация язвы в основной группе была у 21 пациента что составило 70 %, в первой группе сравнения у 13 пациентов во второй группе, что соответствует 43,3 %. При применении традиционной методики терапии заживление язвы наступило только у 6 пациентов, что составило 20 %. Разница с основной группой 50 %. Полная эпителизация язвы в основной группе по сравнению с первой группой сравнения увеличилась в 1,6 раза, со второй группой сравнения (при традиционной терапии) увеличилась в 3,5 раз.

Это свидетельствует о том, что разработанный и примененный нами метод лечения венозной трофической язвы, путем субъульцерозного применения обогащенной тромбоцитами плазмы с участием регионарной лимфостимуляции позволяет значительно улучшить результаты лечения с благоприятным исходом за 4 недели у 70 % пациентов. Скорость заживления в основной группе по сравнению с I-ой группой сравнения была интенсивнее в 1,6 раза, а со II-ой группой сравнения (общепринятая методика) эффективнее в 3,5 раза. Разработанный метод лечения трофических язв, как самостоятельный метод, доступен для использования в амбулаторно-поликлинических условиях и возможен к применению, как альтернатива хирургическому методу при наличии противопоказаний и отказе пациента от оперативного вмешательства.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Санников А.Б., Шайдаков Е.В. Морфологическая перестройка соединительнотканых элементов стенки большой подкожной вены человека на голени при развитии варикозной трансформации. *Амбулаторная хирургия*. 2021;(2):111–123.
- Olsson M, Järbrink K, Divakar U, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration*. 2018;27(1):114–125. <https://doi.org/10.1111/wrr.12683>
- Meulendijks AM, de Vries FMC, van Dooren AA, et al. A systematic review on risk factors in developing a first time venous leg ulcer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.15343>

4. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, et al. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service. *Int Wound J.* 2017;14(2):322–330. <https://doi.org/10.1111/iwj.12603>
5. Barnsbee L, Cheng Q, Tulleners R, Lee X, Brain D, Pacella R. Measuring costs and quality of life for venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2019;16(1):112–121. <https://doi.org/10.1111/iwj.13000>
6. Brain D, Tulleners R, Xing L, Cheng Q, Graves N, Pacella R. Cost-effectiveness analysis of an innovative model of care for chronic wounds patients. *PLoS One.* 2019;14(3):1–13. <https://doi.org/10.1111/iwj.13000>
7. Barbul A, Gelly H, Masturzo A. Real world matched-cohort study analyzing the health economic impact of living cell tissue products in the treatment of chronic wounds: a retrospective analysis of medicare claims data. *Adv skin wound care.* 2019;45:512–519. <https://doi.org/10.1097/01>
8. Las Heras K, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *J Control Release.* 2020;328:532–550. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.039>
9. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Path.* 2020;101:21–37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>
10. Stechmiller JK, Lyon D, Schultz G, et al. Biobehavioral mechanisms associated with nonhealing wounds and Psychoneurologic symptoms (pain, cognitive dysfunction, fatigue, depression, and anxiety) in older individuals with chronic venous leg ulcers. *Biol Res Nurs.* 2019;21(4):407–419. <https://doi.org/10.1177/1099800419853881>

---

© Шутов Юрий Миронович (yumshutov@mail.ru); Верятин Яков Альбертович (12.jacov@gmail.com);  
Атаманов Константин Викторович (atamanov@hotmail.com); Луканин Александр Дмитриевич (Lukaninad@bk.ru);  
Шумков Олег Анатольевич (Shumkov@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»