



УДК: 611.77-018.7-08:615.212.7.:613.83

## Морфологічний стан шкіри в ділянці загоєння рани під впливом опіюду в експерименті

І. С. ДІСКОВСЬКИЙ<sup>1</sup>, Л. Р. МАТЕЩУК-ВАЦЕБА<sup>1</sup>, О. О. СИЗОН<sup>1</sup>,  
 М. А. КОЛІШЕЦЬКА<sup>1</sup>, С. В. ВОЛЬБИН<sup>1</sup>, Ю. Б. ДІСКОВСЬКА<sup>2</sup>, Н. Б. БОНДАРЧУК<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
 Львів, Україна

<sup>2</sup>Національна академія сухопутних військ імені Петра Сагайдачного, Львів, Україна

E-mail: [diskovskuy@gmail.com](mailto:diskovskuy@gmail.com)

**Резюме.** Встановлення механізмів репаративних процесів є однією з найактуальніших наукових та практичних проблем сучасної медицини. Питання загоєння ран, формування рубців, розвиток флегмон тощо викликають особливий інтерес медиків. Сучасна медицина, на жаль, не може обійтись без застосування опіюдів з лікувальною метою. Для успішної корекції перебігу репаративного процесу при застосуванні опіюдів важливо розуміти морфологічні особливості перебудови шкіри під час загоєння рани, зумовлені впливом опіюду.

**Мета роботи:** встановити особливості мікроструктурної організації та кровоносного русла шкіри в динаміці процесу репарації за умов тривалого застосування Налбуфіну в експерименті.

**Методи.** Матеріалом дослідження слугували гістологічні зрізи шкіри в ділянці множинної колотої рани 32 білих щурів-самців репродуктивного віку. Під час виконання роботи використані такі методи дослідження: гістологічне дослідження, морфометрія ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри білого щура, статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою пакета прикладних програм на комп'ютері, моделювання тривалого впливу опіюду на організм білого щура.

**Результати.** Репаративні процеси в шкірі як контрольних, так і експериментальних тварин найперше пов'язані з перебудовою її ангіоархітектоніки. Процеси репарації множинної постін'єкційної рани контрольних тварин мають всі характерні для ранового процесу фази. Деякі ранові дефекти перебувають у стані виразної запальної інфільтрації і судинної реакції, виявлено інтенсивну проліферацію, ангіогенез, судини переповнені кров'ю, тканини шкіри інфільтровані лейкоцитами і макрофагами, багато фібробластів. У деяких ранових дефектах значно зменшена запальна інфільтрація, виявлено ознаки продуктивної реакції з переважанням в інфільтраті проліферативних фібробластів. Більшість ранових дефектів повністю закриті, регенерат повноцінний, що підтверджується наявністю волосяних фолікулів потових і сальних залоз. Введення Налбуфіну протягом двох тижнів незначно впливає на репаративні процеси в шкірі щура. Після 4-тижневого введення Налбуфіну процеси загоєння рани сповільнюються, подекуди ускладнюються формуванням мікроабсцесів. Через 6 тижнів опіюдного впливу в ранових дефектах у фазі запалення виявлено набряк,

інфільтрацію лейкоцитами і макрофагами, кровоносні судини переповнені кров'ю, венули тромбовані. У ранових дефектах у фазі проліферації епідерміс потовщується, ущільнюється сітка сполучнотканинних волокон. У регенованому епідермісі наявні ознаки гіперкератозу, перинуклеарний набряк основних та шипуватих епідермоцитів. У деяких ранових дефектах посилюються запальні процеси, надмірна міграція нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів, макрофагів. Редукуються волосяні фолікули, зменшується кількість сальних залоз.

**Висновки.** Репаративні процеси в шкірі як контрольних, так і експериментальних тварин найперше пов'язані з перебудовою її ангіоархитектоники. Процеси репарації множинної постін'єкційної рани контрольних тварин мають всі характерні для ранового процесу фази. Введення Налбуфіну протягом двох тижнів незначно впливає на репаративні процеси в шкірі щура. Після 4-тижневого введення Налбуфіну процеси загоєння рани сповільнюються, подекуди ускладнюються формуванням мікроабсцесів. Після введення щурам опіюду протягом 6 тижнів виявлено глибокі деструктивні зміни шкіри, що зі свого боку зумовлює неможливість утворення повноцінного регенерату множинної постін'єкційної рани.

**Ключові слова:** шкіра, рана, мікроструктура, Налбуфін, експеримент.

## Morphological state of the skin in the wound healing area under the influence of an opioid in an experiment

I. S. DISKOVSKYI<sup>1</sup>, L. R. MATEŠHUK-VATSEBA<sup>1</sup>, O. O. SYZON<sup>1</sup>, M. A. KOLISHETSKA<sup>1</sup>, S. V. VOLBYN<sup>1</sup>, Y. B. DISKOVSKA<sup>2</sup>, N. B. BONDARCHUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Hetman Petro Sahaidachny National Army Academy, Lviv, Ukraine

E-mail: diskovskuy@gmail.com

**Abstract.** Understanding the mechanisms of reparative processes is one of the most topical scientific and practical challenges in modern medicine. Issues related to wound healing, scar formation, and the development of phlegmons attract significant interest among medical professionals. Unfortunately, modern medicine often cannot avoid the use of opioids for therapeutic purposes. To successfully manage and adjust the reparative process during opioid therapy, it is essential to understand the morphological characteristics of skin remodeling during wound healing influenced by opioid exposure. The aim of the study was to determine the features of the microstructural organization and the blood vessel network of the skin during the dynamics of the reparative process under prolonged administration of Nalbuphine in an experimental setting.

**Methods.** The study material consisted of histological sections of the skin in the area of multiple puncture wounds from 32 white male rats of reproductive age. The following research methods were employed: histological analysis, morphometry of the hemomicrocirculatory system components of the white rat's skin, statistical processing of the results using computer-based application software, and modeling of the prolonged influence of an opioid on the white rat's body.

**Results.** Reparative processes in the skin of both control and experimental animals were primarily associated with the remodeling of the architecture of blood vessels. The reparative processes of multiple post-injection wounds in the control animals exhibited all the characteristic phases of the wound healing process. Some wound defects showed pronounced inflammatory infiltration and vascular reactions. Intense proliferation, angiogenesis, swollen vessels, leuko-

cyte and macrophage infiltration of the skin tissues were observed, along with numerous fibroblasts. In some wound defects, inflammatory infiltration was significantly reduced, and signs of a productive response were observed, with proliferative fibroblasts predominating in the infiltrate. Most wound defects were fully closed, with the regenerate being complete, as evidenced by the presence of hair follicles, sweat glands, and sebaceous glands. The administration of Nalbuphine for two weeks had minimal impact on the reparative processes in the rat's skin. However, after four weeks of Nalbuphine administration, wound healing processes slowed down and were occasionally complicated by the formation of microabscesses.

After six weeks of opioid exposure, wound defects in the inflammatory phase exhibited edema, infiltration by leukocytes and macrophages, swollen vessels, and venous thrombosis. In defects within the proliferation phase, the epidermis thickened, and the fibrous network of the connective tissue became denser. The regenerated epidermis showed signs of hyperkeratosis, perinuclear edema of basal and spinous keratinocytes. In some wound defects, inflammatory processes intensified, with excessive migration of neutrophilic granulocytes, lymphocytes, and macrophages. Hair follicles were reduced, and the number of sebaceous glands decreased.

**Conclusions.** Reparative processes in the skin of both control and experimental animals were primarily associated with the remodeling of the architecture of blood vessels. The reparative processes of multiple post-injection wounds in the control animals exhibited all the characteristic phases of the wound healing process. The administration of Nalbuphine for two weeks had minimal impact on the reparative processes in the rat's skin. However, after four weeks of Nalbuphine administration, wound healing slowed and was occasionally complicated by the formation of microabscesses. Following six weeks of opioid administration, profound destructive changes in the skin were observed, which ultimately prevented the formation of a fully functional regenerate in multiple post-injection wounds.

**Key words:** skin, wound, microstructure, Nalbuphine, experiment.

Встановлення механізмів репаративних процесів є однією з найактуальніших наукових і практичних проблем сучасної медицини [1, 2]. Репарація шкірної рани – це багатофазний процес, що охоплює взаємодію різних клітин, чинників росту, цитокінів та інших сигнальних молекул, спрямований на закриття ранового дефекту та, як результат, відновлення цілісності шкіри [1]. Після травматичних ушкоджень шкірних покривів виникає складний каскад клітинних реакцій, який є унікальним за своєю природою [2]. Питання загоєння ран, формування рубців, розвиток флегмон тощо викликають особливий інтерес медиків [3, 4]. У процесі загоєння рани виділяють першу фазу репарації, яка запускає процеси гемостазу та запальної реакції, другу фазу – фазу проліферації, коли відбувається відновлення поверхні рани, формування грануляційної тканини та відновлення судинної сітки, і третю фазу – ремоделювання, для успішного загоєння рани всі фази повинні перебігати в правильній послідовності і в належні терміни [5]. Деякі чинники, зокрема і лікарські засоби, можуть впливати на фази репаративного процесу, зумовлюючи порушення загоєння ран [6]. Дисбаланс активаторно-інгібіторних протеолітичних систем вважається однією з найголовніших причин пролонгування загоєння [7]. Сучасна медицина, на жаль, не може обійтись без застосування опіоїдів з лікувальною метою. Для успішної корекції перебігу репаративного процесу при застосуванні опіоїдів важливо розуміти морфологічні особливості перебудови шкіри під час загоєння рани, зумовлені впливом опіоїду.

**Мета дослідження:** встановити особливості мікроструктурної організації та кровеносного русла шкіри в динаміці процесу репарації за умов тривалого застосування Налбуфіну в експерименті.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження виконані на 32 білих щурах-самцях репродуктивного віку (3-місячних) з початковою масою 160–180 г. Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені відповідно до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Матеріал дослідження представлений гістологічними препаратами шкіри. Експериментальні тварини розподілено на 3 серії. У кожній серії дослідів вивчено морфологічні особливості шкіри в ділянці множинної постін'єкційної рани відповідно через 2, 4 та 6 тижнів введення Налбуфіну.

Контролем слугували 12 щурів, яким вводили 0,9 % розчин хлориду натрію. Евтаназію проводили методом передозування внутрішньоочеревиного наркозу з використанням тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/кг маси тіла тварини).

Для гістологічного дослідження шкіру сідничної ділянки білого щура поміщали у фіксуєчу рідину Буена. Матеріал заливали в парафінові блоки, з яких на санному мікротомі МС-2 виготовляли зрізи товщиною 5–7 мкм. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином та бензопурпурином (діаміновим червоним) за загальноприйнятою методикою. Препарати вивчали на світловому мікроскопі МБІ-1 при збільшеннях мікроскопа: x120 (об'єктив x8, окуляр x15); x160 (об'єктив x8, окуляр x20) та x600 (об'єктив x40, окуляр x15). Для фотографування мікропрепаратів використовували комп'ютерну систему «AverMedia» на кафедрі патологічної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили на комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм для статистичного опрацювання даних медико-біологічних та епідеміологічних досліджень «InStat». Цифрові величини параметрів представлені вибірковими середніми значеннями (M), стандартним відхиленням (σ), стандартною похибкою середнього значення (m), критерієм Стьюдента (t). Результати обчислень представлялись у графічній формі у вигляді гістіограм за допомогою програми Microsoft Office, з вказуванням довірчих інтервалів при рівні достовірності 95 %. Моделювання тривалого впливу опіюду на організм білого щура здійснювали щоденним введенням (1 раз на добу в однаковий проміжок часу) наркотичного анальгетика Налбуфіну. Налбуфін вводили внутрішньом'язово за такою схемою: I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг, V тиждень – 30 мг/кг, VI тиждень – 35 мг/кг.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Через 2 тижні введення Налбуфіну на гістологічних препаратах встановлено, що репаративний процес множинної постін'єкційної рани, як і в контролі, має всі характерні для ранового процесу фази. Деякі ранові дефекти перебувають у стані виразної запальної інфільтрації та судинної реакції. Тут виявлено інтенсивну проліферацію, ангиогенез, судини переповнені кров'ю. Тканини шкіри, що оточують рановий дефект, інфільтровані лейкоцитами і макрофагами, багато фібробластів (рис. 1).

У деяких ранових дефектах значно зменшена запальна інфільтрація, виявлено ознаки продуктивної реакції з переважанням в інфільтраті проліферативних фібробластів. Більшість ранових дефектів повністю закриті, регенерат повноцінний, що підтверджується відновленням волосяних фолікулів, потових і сальних залоз. Основні компоненти шкіри структуровані. Багатошаровий плоский зроговілий епітелій шкіри білого щура в ділянці множинної постін'єкційної рани має різну товщину, подекуди спостерігаються ділянки його потовщення.

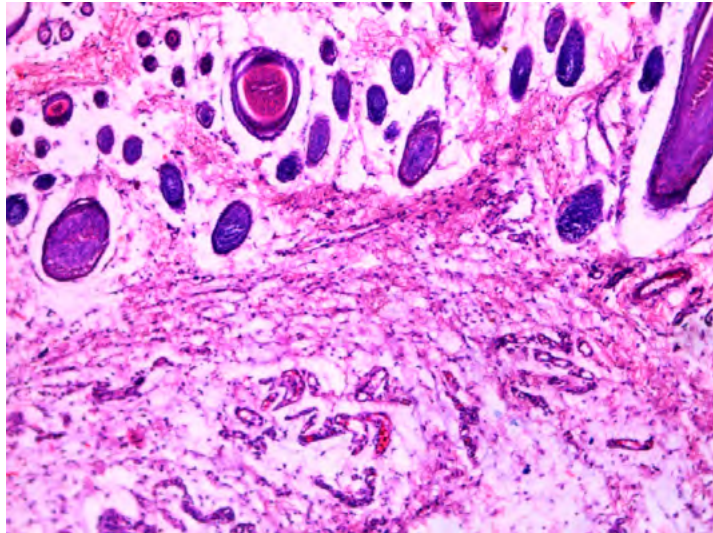


Рис. 1. Шкіра білого щура в ділянці множинної постін'єкційної рани через 2 тижні введення Налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: об. x8, ок. x15.  
1 – новоутворений капіляр; 2 – дифузний помірно виражений запальний інфільтрат; 3 – волосяний фолікул; 4 – помірно виражений фіброз сітчастого шару дерми

Через 4 тижні введення білим щурам Налбуфіну загоєння ран сповільнюється, подекуди ускладнюється формуванням мікроабсцесів, у ранових каналах виявлено велику кількість капілярів грануляційної тканини, дифузний слабо виражений гострий запальний інфільтрат, дистрофічні та атрофічні зміни посмугованих м'язових волокон. Подекуди спостерігається набряк сітчастого шару дерми та гіподерми, інфільтрати в гіподермі (рис. 2, рис. 3), фіброз сітчастого шару дерми.

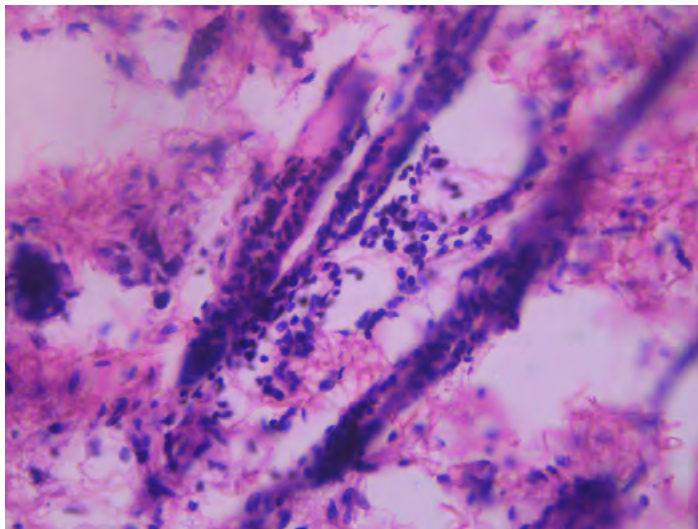


Рис. 2. Шкіра білого щура в ділянці множинної постін'єкційної рани через 4 тижні введення Налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: об. x20, ок. x15.  
1 – волосяний фолікул; 2 – інфільтрат у гіподермі; 3 – набряк сітчастого шару дерми

Лише поодинокі ранові дефекти закриті, регенерат повноцінний. У більшості випадків фази ремоделювання не виявлено, деякі ранові дефекти виповнені сполучнотканинним грубим регенератом, епідерміс потовщений, виявлено локальні ділянки акантозу епідермісу або відшарування його

рогового шару. Спостерігаються дистрофічні зміни клітин волосяного фолікула, ознаки каріорексису. Виявлено також глибокі деструктивні зміни кровоносних судин, зокрема десквамацію ендотелію у просвіт кровоносних судин, гладком'язову гіперплазію артерій та артеріол гіподерми, варикозне розширення та тромбоз вен гіподерми, периваскулярні інфільтрати (рис. 4). Діаметр артеріол дермальної артеріальної сітки зростає до  $55,18 \pm 4,18$  мкм (контроль –  $36,86 \pm 1,90$  мкм,  $p < 0,01$ ), діаметр венул дермального венозного сплетення зростає до  $142,31 \pm 2,46$  мкм (контроль –  $98,44 \pm 2,56$  мкм,  $p < 0,01$ ), підшкірного венозного сплетення – до  $158,57 \pm 1,98$  мкм (контроль –  $112,01 \pm 2,25$  мкм,  $p < 0,01$ ). Внутрішньососочкові капілярні петлі шкіри розширені, діаметр їх зростає до  $6,20 \pm 0,11$  мкм (контроль –  $5,91 \pm 0,26$  мкм,  $p < 0,01$ ).

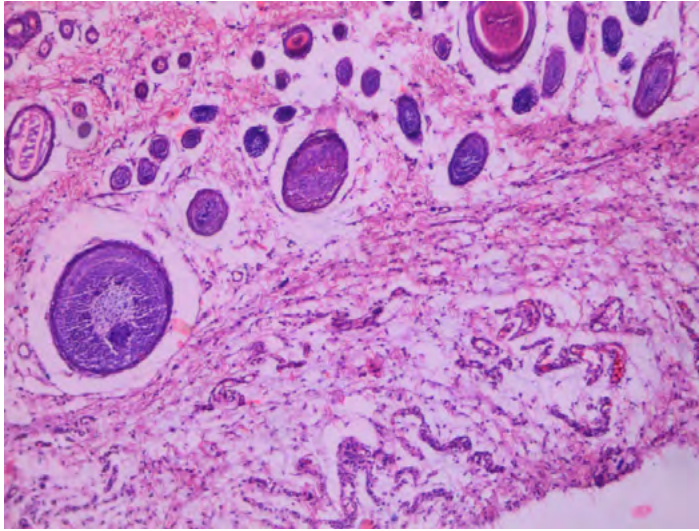


Рис. 3. Шкіра білого щура в ділянці множинної постін'єкційної рани через 4 тижні введення Налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: об. x8, ок. x15.

1 – дифузний гострий запальний інфільтрат; 2 – фіброз дерми; 3 – волосяний фолікул;  
4 – потова залоза

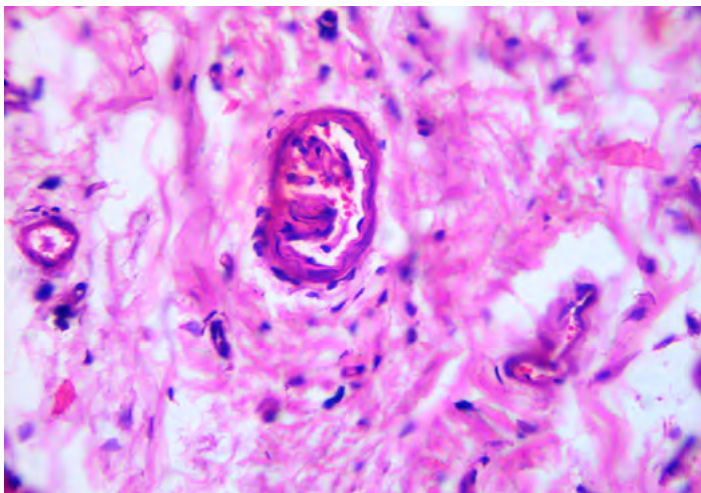


Рис. 4. Шкіра білого щура в ділянці множинної постін'єкційної рани через 4 тижні введення Налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: об. x20, ок. x15.

1 – десквамація ендотелію у венулі гіподерми; 2 – слабо виражений гострий запальний інфільтрат; 3 – набряк гіподерми

Упродовж цього терміну експерименту в контрольних тварин ранові дефекти перебувають на різних стадіях репаративного процесу, запальна інфільтрація і судинна реакція більш виразна, інтенсивніша проліферація, ангиогенез. Тканина більш інфільтрована лейкоцитами і макрофагами, більше виявлено фібробластів. Регенований епідерміс диференційований, формується тонкий роговий шар.

Після введення щурам опію протягом 6 тижнів у ранових дефектах у фазі запалення спостерігали набряк, інфільтрацію лейкоцитами і макрофагами, набряк з розволокненням інтерстицію посмугованих м'язів, розриви та різну товщину посмугованих м'язових волокон. Кровоносні судини переповнені кров'ю, виявлено проліферацію гладких м'язових клітин у стінках судин, агрегацію та аглютинацію еритроцитів, венули тромбовані, виразна проліферація ендотелію з утворенням «ендотеліального горбика» у венулах гіподерми (рис. 5).

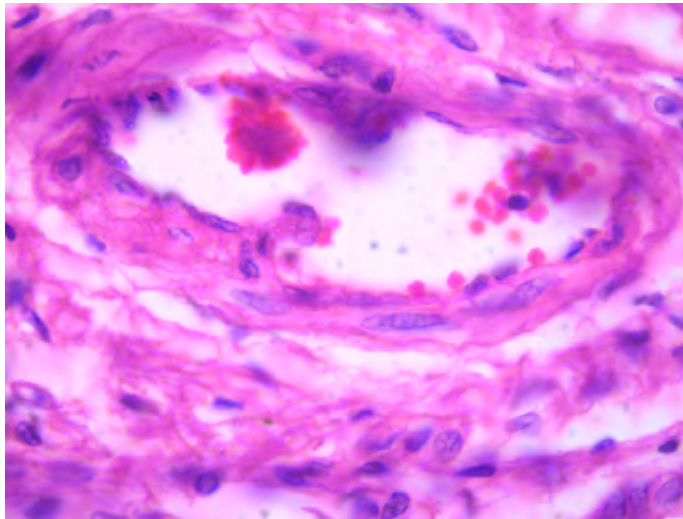


Рис. 5. Шкіра білого щура в ділянці множинної постін'єкційної рани через 6 тижнів введення Налбуфіну. Мікрофото. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: об. x40, ок. x15.

- 1 – виражена проліферація ендотелію з утворенням «ендотеліального горбика» у венулі гіподерми; 2 – проліферація гладком'язових клітин у стінці венули; 3 – агрегація та аглютинація еритроцитів

У ранових дефектах у фазі проліферації епідерміс країв рани потовщений, ущільнена сітка сполучнотканинних волокон. У регенованому епідермісі – ознаки гіперкератозу, перенуклеарний набряк основних та щипуватих епідермоцитів. У деяких ранових дефектах посилюються запальні процеси, надмірна міграція нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів. Виявлено зменшення кількості сальних залоз, збережені сальні залози гіперплазовані, волосяні фолікули переважно редуковані. Подекуди відбувається редукція мікросудин, їх запусіння.

Через 6 тижнів перебігу процесу загоєння множинної постін'єкційної рани в контролі виявлено всі характерні для репаративного процесу фази, від гемостазу та запалення, проліферації, до повного загоєння ранового дефекту [2, 5, 8].

Після 4 тижнів введення Налбуфіну процеси загоєння рани сповільнюються, ускладнюються формуванням мікроабсцесів. Після введення щурам опію протягом 6 тижнів спостерігали глибокі деструктивні зміни шкіри, що зумовлює неможливість утворення повноцінного регенерату множинної постін'єкційної рани. Такий збій процесу регенерації спостерігали при ірраціональному харчуванні, діабеті, метаболічному синдромі, застосуванні харчових добавок [6].

Отже, на експериментальній моделі тривалого впливу опіюїду проведено морфологічний аналіз стану репаративного процесу за умов тривалого впливу Налбуфіну. Отримані експериментальні результати вказують на негативний вплив тривалого застосування Налбуфіну на репаративний процес у шкірі. За допомогою гістологічних методів дослідження отримані нові дані щодо мікроскопічної будови шкіри білих щурів у ділянці репаративного процесу під впливом опіюїду. Результати дослідження мають практичне значення для морфологів і дерматологів, оскільки вони є морфологічним підґрунтям для розробки нових методів лікування ран, які не загоюються впродовж тривалого часу (хронічні рани) [9, 10, 11], у наркозалежних осіб та пацієнтів, котрі змушені впродовж тривалого часу застосовувати опіюїди.

### Висновки.

1. Репаративні процеси в шкірі як контрольних, так і експериментальних тварин найперше пов'язані з перебудовою її ангіоархітекτονіки.

2. Процеси репарації множинної постін'єкційної рани контрольних тварин мають всі характерні для ранового процесу фази. Деякі ранові дефекти перебувають у стані виразної запальної інфільтрації і судинної реакції, виявлено інтенсивну проліферацію, ангіогенез, судини переповнені кров'ю, тканини шкіри інфільтровані лейкоцитами і макрофагами, багато фібробластів. У деяких ранових дефектах значно зменшена запальна інфільтрація, виявлено ознаки продуктивної реакції з переважанням в інфільтраті проліферативних фібробластів. Більшість ранових дефектів повністю закриті, регенерат повноцінний, що підтверджується наявністю волосяних фолікулів потових і сальних залоз.

3. Введення Налбуфіну протягом двох тижнів незначно впливає на репаративні процеси в шкірі щура. Після 4-тижневого введення Налбуфіну процеси загоєння рани сповільнюються, подекуди ускладнюються формуванням мікроабсцесів. Через 6 тижнів опіюїдного впливу в ранових дефектах у фазі запалення виявлено набряк, інфільтрацію лейкоцитами і макрофагами, кровоносні судини переповнені кров'ю, венули тромбовані. У ранових дефектах у фазі проліферації епідерміс потовщується, ущільнюється сітка сполучнотканинних волокон. У регенованому епідермісі наявні ознаки гіперкератозу, перинуклеарний набряк основних та шипуватих епідермоцитів. У деяких ранових дефектах посилюються запальні процеси, надмірна міграція нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів, макрофагів. Редукуються волосяні фолікули, зменшується кількість сальних залоз. Отримані експериментальні результати вказують на негативний вплив тривалого застосування Налбуфіну на репаративний процес у шкірі.

### ПОСИЛАННЯ

1. Загородня МІ, Макеєва ЛВ, Славчева ОС, Сулаєва ОН. Клітинні та молекулярні основи загоєння ран. *Morphologia*. 2016;10(3):19–23; doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.19-23>.
2. Воловар ОС, Астапенко ОО, Литовченко НМ, Паливода РС. Загоєння ран та регенерація м'яких тканин. Літературний огляд. *Буковинський медичний вісник*. 2023;27(3) (107):101–104; doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.17>.
3. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020;10(9):200–223; doi: [10.1098/rsob.200223](https://doi.org/10.1098/rsob.200223).
4. Павленко ОВ, Бойко МА, Кабанчук СВ. Оцінка раннього загоєння післяопераційних ран СОІР у залежності від методу гемостазу та з'єднання країв рани. *Сучасна стоматологія*. 2021;2:48–54; doi: [10.33295/1992-576X-2021-2-48](https://doi.org/10.33295/1992-576X-2021-2-48).
5. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*. 2010; vol.89(3):2219–229; doi: [10.1177/0022034509359125](https://doi.org/10.1177/0022034509359125).
6. Arnold Meghan, Barbul Adrian. Nutrition and Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;117(7):42–58; doi: [10.1097/01.prs.0000225432.17501.6c](https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225432.17501.6c).
7. Бадзюх СВ. Роль системи плазміноген/плазміну у загоєнні ран. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022;4 (167):16–22; doi: [10.29254/2077-4214-2022-4-167-16-22](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-16-22).
8. Westby MJ, Norman G, Watson REB, Cullum NA, Dumville JC. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in complex wounds. *Wound Repair Regen*. 2020;28(5):631–644; doi: [10.1111/wrr.12835](https://doi.org/10.1111/wrr.12835).



9. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and devaluation of chronic wounds. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74(4):589–605; doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.068.

10. Гольцев КА, Криворучко ІА, Чеверда ВМ. Особливості патогенезу гнійних ран нижніх кінцівок, що тривало не загоюються. *Харківська хірургічна школа.* 2023;1–2 (118–119):157–165.

11. Слободяник СВ, Хімич СД, Школьніков ВС. Проблема хронічних ран та можливість застосування мезенхімальних стовбурових клітин при їх лікуванні. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2020;24(3):518–523.

Стаття надійшла до редколегії 26.11.2024