

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.646869>

EDN: VRETTE



Экспериментальные модели хронических ран

Е.Д. Копылов^{1,2}, Е.В. Пресняков^{1,2}, М.В. Толгский³, А.Н. Андреева³,
Н.А. Сомов³, М.В. Ревкова³, И.Я. Бозо^{1,2}

¹ООО «Гистографт», Москва, Россия;

²Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия;

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Одной из актуальных задач хирургии является коррекция длительно незаживающих, хронических ран. Подтверждение эффективности разрабатываемых препаратов и медицинских изделий необходимо для их внедрения в практическую медицину. С этой целью разработано множество моделей раневого процесса на животных, в том числе на мелких грызунах, которые, однако, имеют особенности строения кожи и регенерации мягких тканей. В данном обзоре представлены сравнительные характеристики основных экспериментальных моделей ран, включая хронические, а также описаны их преимущества и недостатки.

В экспериментальных исследованиях чаще всего используют мышей, крыс и кроликов в связи с их относительно невысокой стоимостью и доступностью содержания. Наиболее распространённый вариант моделирования ран — формирование эксцизионного кожного дефекта (с модификациями и без) на спине у грызунов. Эта модель проста в выполнении и даёт возможность частично воспроизводить различные патологические состояния. Несмотря на то, что ни одна из моделей в полной мере не воспроизводит хронический процесс заживления ран, моделирование на мелких грызунах (мышях, крысах) и кроликах остаётся основным методом изучения регенерации и оценки эффективности разрабатываемого лечения. Эксцизионные и инцизионные модели ран на спине грызунов широко используются из-за простоты и воспроизводимости. Однако важным ограничением этих моделей является быстрое заживление путём контракции, что не характерно для человека. Модели хронических ран (шинирование, раны на хвосте мыши или уха кролика, гипергликемия и другие) более точно воспроизводят процесс заживления и приближают его к клиническим ситуациям. Выбор конкретной модели зависит от целей исследования и особенностей вида лабораторных животных. Кроме того, короткий период заживления зачастую не позволяет оценить эффективность терапии. Совершенствование и унификация существующих моделей ран, а также разработка новых экспериментальных подходов остаются важными задачами для регенеративной медицины и хирургии.

Ключевые слова: хронические раны; модели на животных; кожные дефекты.

Как цитировать:

Копылов Е.Д., Пресняков Е.В., Толгский М.В., Андреева А.Н., Сомов Н.А., Ревкова М.В., Бозо И.Я. Экспериментальные модели хронических ран // Морфология. 2025. Т. 163, № 3. С. 176–185. DOI: 10.17816/morph.646869 EDN: VRETTE

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.646869>

EDN: VRETTE

Experimental Models of Chronic Wounds

Evgeniy D. Kopylov^{1,2}, Evgeniy V. Presnyakov^{1,2}, Mikhail V. Tolgsky³,
Anastasia N. Andreeva³, Nikita A. Somov³, Maria V. Revkova³, Ilya Ya. Bozo^{1,2}

¹Histograft LLC, Moscow, Russia;²Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Management of chronic, non-healing wounds is one of the pressing challenges in surgery. Demonstrating the effectiveness of novel drugs and medical devices is essential for their implementation in clinical practice. For this purpose, many animal models of wound healing have been developed, including in small rodents, which, however, have a specific skin structure and soft tissue regeneration. This review presents comparative characteristics of the main experimental wound models, including chronic ones, and describes their benefits and limitations.

Experimental studies most commonly involve mice, rats, and rabbits due to their relatively low cost and ease of maintenance. The most widely used wound modeling method is the creation of an excisional skin defect (with or without modifications) on the back of rodents. This model is technically simple and allows for partial reproduction of various pathological conditions. Although none of the models fully replicates the chronic wound healing process, modeling in small rodents (mice, rats) and rabbits remains the primary approach for studying regeneration and evaluating the efficacy of therapeutic interventions. Excisional and incisional wound models on the back of rodents are popular due to their simplicity and reproducibility. However, a significant limitation of these models is rapid wound closure by contraction, which is uncharacteristic of human healing. Chronic wound models (splinting, tail wounds in mice or ear wounds in rabbits, hyperglycemia, and others) more accurately reproduce the healing process and better reflect clinical situations. The choice of a specific model depends on the study aims and the species-specific features of laboratory animals. Moreover, the short healing period in animals often limits the ability to assess treatment efficacy. Improving and standardizing existing wound models, as well as developing novel experimental approaches, remain important tasks for regenerative medicine and surgery.

Keywords: chronic wounds; animal models; skin defects.

To cite this article:

Kopylov ED, Presnyakov EV, Tolgsky MV, Andreeva AN, Somov NA, Revkova MV, Bozo IYa. Experimental Models of Chronic Wounds. *Morphology*. 2025;163(3):176–185. DOI: 10.17816/morph.646869 EDN: VRETTE

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.646869>

EDN: VRETTE

慢性创伤的实验模型

Evgeniy D. Kopylov^{1,2}, Evgeniy V. Presnyakov^{1,2}, Mikhail V. Tolgsky³,
Anastasia N. Andreeva³, Nikita A. Somov³, Maria V. Revkova³, Ilya Ya. Bozo^{1,2}

¹Histograft LLC, Moscow, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

摘要

慢性创伤及其长期不愈合的矫治仍是外科领域中的重要研究课题。为使新开发的药物和医疗器械能够进入临床应用，必须确认其疗效。为此，已建立多种动物创伤模型，包括用于小型啮齿动物的模型，尽管这类动物在皮肤结构和软组织再生方面存在一定的物种特异性。本综述对主要实验性创伤模型，包括慢性创伤模型，进行了比较分析，并阐述了其优势与局限性。

在实验性研究中，最常使用小鼠、大鼠和家兔，这是由于其成本相对较低且易于饲养。最常见的创伤建模方式是在啮齿动物背部形成皮肤切除性缺损（可带改良，也可不带改良）。该模型操作简单，能够在一定程度上再现多种病理状态。尽管尚无模型可完全重现人类慢性创伤的愈合过程，但在小型啮齿动物（小鼠、大鼠）和家兔上建立模型，仍是研究再生机制和评估治疗效果的主要方法。啮齿动物背部的切除伤和切开伤模型因操作简便、结果可重复性强而被广泛应用。然而，这些模型的重要局限在于其通过组织收缩实现快速愈合，而这并不符合人类的创伤愈合特征。慢性创伤模型（如支架固定伤口模型、小鼠尾部创面、家兔耳部创面、高血糖等）能够更准确地再现创伤愈合过程，使其更接近临床情境。具体模型的选择应依据研究目的和所用动物种属的特点。此外，愈合时间过短往往使疗效评估变得困难。创伤模型的进一步完善与统一，以及新实验方法的开发，仍是再生医学与外科领域的重要任务。

关键词：慢性创伤；动物模型；皮肤缺损。

To cite this article:

Kopylov ED, Presnyakov EV, Tolgsky MV, Andreeva AN, Somov NA, Revkova MV, Bozo IYa. 慢性创伤的实验模型. *Morphology*. 2025;163(3):176–185.
DOI: 10.17816/morph.646869 EDN: VRETTE

收到: 01.02.2025

接受: 05.03.2025

发布日期: 13.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Хронические, длительно незаживающие раны, включая трофические язвы, обширные ожоги, изменения кожи при синдроме диабетической стопы и другие, представляют собой одну из серьёзных проблем хирургии и здравоохранения. Согласно имеющимся данным эпидемиологических исследований, распространённость хронических ран составляет 1–2% населения во всём мире [1]. Хронические раны являются причиной длительного болевого синдрома и могут осложняться сепсисом. При сахарном диабете хронические дефекты кожи и мягких тканей стоп (синдром диабетической стопы) нередко приводят к необходимости ампутации конечности. Несмотря на большое количество подходов к терапевтической коррекции подобных ран у пациентов, разработка эффективного лечения по-прежнему остаётся актуальной задачей [2].

Для моделирования острых и хронических ран в условиях эксперимента чаще всего используют мышей, крыс и кроликов. Можно выделить несколько основных принципиально различных подходов к формированию экспериментальных ран: эксцизионные (иссечение участка тканей) и продольные инцизионные (рассечение тканей) разрезы, ожоги, использование клейких лент (тейпов), воздействие рентгеновского излучения. Остальные варианты являются модификациями перечисленных основных подходов.

ВЫБОР ВИДА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Выбор вида животных — важный этап планирования эксперимента, который должен основываться как на общих аспектах, включая анатомо-физиологические особенности конкретного вида, так и на практических факторах — стоимость, доступность и условия содержания. Строение кожи у грызунов и кроликов значительно

отличается от человека (табл. 1): кожа тонкая и подвижна относительно нижележащих слоёв, на туловище отсутствуют потовые железы, а раны заживают путём контракции благодаря наличию подкожной мышцы (*m. panniculus carnosus*). Кроме того, кожа животных характеризуется высокой плотностью волосяных фолликулов, а некоторые виды грызунов способны к эндогенному синтезу витамина С, который способствует образованию коллагена [3–6]. Сравнительные характеристики некоторых видов экспериментальных животных представлены в табл. 1 и 2.

МОДЕЛИ ОСТРЫХ РАН

Для формирования кожных ран используются различные методики, основные характеристики которых суммированы в табл. 3. Наиболее часто сравнительную динамику заживления оценивают на модели эксцизионных ран на спине грызунов [7–9]. Опубликованные экспериментальные протоколы очень вариабельны — различаются размеры ран и их количество, а также методы оценки заживления [10, 11]. Известно, что на скорость заживления влияет фаза цикла роста волос, поскольку регенеративные процессы и рост волос частично регулируются общими внутриклеточными сигнальными путями — FGF (fibroblast growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF-β (transforming growth factor beta) [12]. В этой связи некоторые авторы рекомендуют использовать животных в фазе позднего катагена или телогена [13].

Другой подход к созданию экспериментальных ран заключается в формировании продольного (инцизионного) кожного разреза на спине животных с помощью острых инструментов — скальпеля или ножниц [14, 15]. Процесс заживления таких ран можно классифицировать на первичный и вторичный, в зависимости от способа закрытия дефекта. Первичное заживление, при сшивании краёв раны, позволяет оценивать эпителизацию, тестировать хирургические материалы и, в меньшей степени — из-за

Таблица 1. Строение кожи экспериментальных животных и человека
Table 1. Skin structure in experimental animals and humans

Параметр	Человек	Мышь	Крыса	Кролик (порода New Zealand)
Толщина кожи, мм	2,0–3,0	0,4–1,0	1,0–2,0	1,8–2,0
Плотность волосяного покрова, шт./см ²	20–50 (тело) 500–1000 (ВЧГ)	658	289	80
Наличие эккриновых потовых желёз	Да	Да (на подушечках передних и задних лап)	Да (на ладонной поверхности передних и задних лап)	Нет
Подвижность относительно нижележащих тканей	Нет (кроме шеи)	Да	Да	Да
Эндогенный синтез витамина С	Нет	Да	Да	Да
Механизм первичного заживления	Резпителизация	Контракция	Контракция	Контракция

Примечание. ВЧГ — волосистая часть головы.

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных животных, используемых для моделирования ран

Table 2. Comparative characteristics of laboratory animals used for wound modeling

Модельное животное	Преимущества	Недостатки
Мышь	Небольшой размер; удобство содержания; много трансгенных линий; большой выбор видоспецифичных антител; модель раны на хвосте считается хронической раной [3]	Кожа мышей отличается от кожи человека; не характерны длительные незаживающие раны; раны заживают путём контракции; необходима модификация моделей для длительного заживления
Крыса	Относительно недорогие; удобство содержания; крупнее мышей, что позволяет увеличить размер ран; широко используются	Такие же, как у мышей
Кролик	Доступны и широко используются; большая площадь формирования ран; процессы заживления раны ушной раковины сходны с человеком	Дороже, чем мыши и крысы; модель ишемизированного уха достаточно плохо воспроизводится; ишемия обратима

ограниченного объёма повреждённой ткани — изучать механизмы заживления. Вторичное заживление воспроизводится в условиях, когда рана остаётся открытой, и позволяет исследовать рубцевание, включая формирование гипертрофических рубцов [14].

Ожоговые повреждения, наносимые с помощью разогретых предметов, горячей воды и, реже, электричества, также являются способом формирования острых ран.

Термические травмы подходят для оценки эпителизации, образования грануляционной ткани, неопангиогенеза и других процессов регенерации тканей. В зависимости от целей эксперимента и предполагаемых сроков наблюдения, площадь термического поражения может быть разной, что позволяет при необходимости расширить временной интервал для детекции эффекта экспериментальных методов лечения [16–19].

Таблица 3. Экспериментальные модели острых ран

Table 3. Experimental models of acute wounds

Модель	Описание	Преимущества	Недостатки
Эксцизионная модель	Формирование раны различного диаметра на всю толщину кожи спины с вовлечением <i>m. panniculus carnosus</i>	Одна из основных моделей: простота в выполнении; формирование ран различного размера; возможно формировать несколько ран у одного животного [7, 8, 9]	Заживление путём контракции; не воспроизводит хронические процессы
Инцизионная модель	Продольный разрез на спине на всю толщину кожи	Одна из основных моделей: простота в выполнении; хорошая воспроизводимость; позволяет исследовать формирование рубцов и заживление послеоперационных ран	Такие же, как у эксцизионной модели
Ожоговая модель	Ожог формируется с использованием: нагретой проволоки; горячей воды; пара; электричества	Модель проста в выполнении	Быстрое заживление за счёт контракции; модель не воспроизводит патофизиологические процессы при заживлении ожогов у человека
Использование клейких лент (тейпов)	Многократное прикрепление и удаление адгезивных лент на спине грызунов	Модель проста в выполнении; неинвазивная; практически безболезненная для животных; воспроизводит стадию эпителизации у человека	Позволяет формировать только поверхностные раны (дефект рогового слоя эпидермиса); не воспроизводит хронический процесс; низкая воспроизводимость из-за невозможности точно контролировать силу прикрепления ленты, скорость и угол отрыва

Использование адгезивных лент для формирования ран является наименее распространённым подходом. Эта модель предполагает частичное повреждение кожи, рогового слоя эпидермиса и ориентирована на изучение процессов эпителизации при острой травме, а также хорошо адаптирована для оценки нарушений барьерной функции кожного покрова. Однако частичное травмирование эпидермиса не позволяет исследовать процессы повреждения и регенерации при более глубоких кожных дефектах, а особенности метода нанесения травмы затрудняют стандартизацию [9].

МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

В отличие от острых ран, которые характеризуются сменяемостью фаз в процессе заживления (коагуляция, воспаление, миграция-пролиферация и ремоделирование), а также имеют относительно предсказуемые временные рамки, хронические раны не обладают подобными фазово-временными характеристиками [20]. Замедление заживления хронических ран обусловлено как действием отдельных факторов, так и их сочетанным влиянием. К числу таких факторов относятся повреждения компонентов микроциркуляторного русла и иннервации (при сахарном диабете), локальное сдавление тканей (при отёке) и персистирующее скопление иммунных клеток. Одним из основных лимитирующих факторов при моделировании хронических ран у грызунов и кроликов является их способность к быстрому заживлению. В этой связи, для искусственного увеличения сроков регенерации кожи, исследователи моделируют условия, имитирующие патологические процессы, характерные для человека.

Так, техника шинирования заключается в имплантации в края раны шин, чаще всего представляющих собой силиконовые кольца, которые физически ограничивают сокращение подкожной мышцы. Такой подход смещает процесс заживления с контракции в сторону формирования грануляционной и эпителиальной ткани, тем самым увеличивая продолжительность регенерации кожи [21–23]. Отдельно следует выделить подход, известный как «skin fold chamber». В этом случае формирование кожного дефекта происходит за счёт аппликации устройства, зажимающего кожный лоскут, и изначально ориентировано на изучение микроциркуляторного русла *in vivo*, а не на оценку динамики регенерации. Однако эта модель также позволяет визуализировать мелкие сосуды в процессе первичного и вторичного заживления ран [24, 25].

Описанные выше модели острой травмы, дополненные некоторыми факторами, могут в определённой степени воспроизводить патологические процессы, характерные для регенерации хронических ран. Одним из таких факторов является индукция гипергликемии [26–29]. Животных с сахарным диабетом получают с помощью химического или хирургического вмешательства, а также

путём введения специальной диеты. Кроме того, существуют трансгенные линии мышей, такие как db/db (спонтанный диабет 2 типа) и ob/ob (ожирение) [30]. Введение химических веществ, таких как стрептозотоцин или аллоксан, используется как быстрый и доступный метод моделирования гипергликемии, однако он не отражает естественное течение заболевания. Трансгенные линии животных лишены этих недостатков, но их использование существенно повышает стоимость исследования.

Ограничения, связанные с применением модели сахарного диабета и трансгенных линий животных, обусловили необходимость разработки новых подходов для создания кожных дефектов с длительным сроком заживления. Одной из таких разработок стала модель раневого дефекта на хвосте мыши [31]. Эксцизионный разрез размером 0,5х1,0 см выполняется на дорсальной поверхности хвоста на 0,5–1,0 см дистальнее туловища. В отличие от эксцизионных дефектов стандартного размера на коже спины мышей и крыс, данная модель заживает в течение 18–25 дней, что обеспечивает достаточно продолжительный период для исследования терапевтического эффекта лекарственных средств. Сходная методика предполагает формирование дефекта на стопе грызунов [32, 33]. Прямоугольные раны размером примерно 2х5 мм создаются на задней конечности крыс с целью изучения воспаления, контракции и эпителизации. В подобные исследования могут быть включены животные с индуцированным сахарным диабетом.

В силу особенностей строения кожи (плотное соединение с хрящом) раны на ушной раковине кроликов преимущественно заживают путём эпителизации и образования грануляционной ткани, что соответствует поздним фазам регенерации ран у человека [34, 35]. Дополнительные условия, негативно влияющие на восстановление целостности кожи в этой модели, включают гипергликемию, а также ишемию и денервацию после пересечения сосудисто-нервных пучков [36]. Химическая или хирургическая денервация других участков кожных покровов может быть использована для изучения роли нервной системы в регенерации кожи [37–40].

Присоединение инфекционного процесса к нарушенному заживлению дефектов кожи у человека требует разработки новых методов лечения и создания моделей на животных для их тестирования. Для моделирования инфицированных ран исследователи используют различные виды острых повреждений в сочетании с патогенными микроорганизмами и инородными предметами [41–43]. На рану, сформированную на дорсальной или вентральной поверхности туловища животного, наносится взвесь патогенных микроорганизмов (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* и других), вызывающих развитие инфекционного, часто гнойного, процесса. Эта модель позволяет оценивать фармакодинамику медицинских изделий и лекарственных средств с антимикробным действием.

Лучевая терапия, применяемая при лечении онкологических заболеваний, может осложняться повреждениями кожи, процессы регенерации в которых существенно замедлены. Это обстоятельство обусловило необходимость создания модели лучевых повреждений на животных, которая используется как для изучения осложнений лучевой терапии, так и для формирования хронических ран в целом. Создание кожного дефекта происходит путём облучения кожного покрова на спине или конечностях грызунов в различных дозах с последующим иссечением кожного лоскута в облучённой области [44–47]. Применение высоких доз излучения позволяет добиться отсроченного заживления, однако сам подход требует навыков работы со специализированным оборудованием и экранирования остальных участков тела животных для предотвращения высокой летальности.

Создание модели «мёртвого пространства» заключается в подкожной или внутримышечной имплантации инородных предметов, например, полипропиленовых трубок, с целью формирования полости, сходной с той, что возникает у человека после эксцизии мягких тканей и ушивания послеоперационного дефекта. Модель обычно выполняется на кроликах, она удобна и эффективна для оценки реакций на имплантаты, предназначенные для коррекции данного состояния. Этот подход позволяет формировать несколько «мёртвых пространств» у одного животного, размеры дефекта релевантны клиническим случаям, а для фиксации результатов подходят любые методы, включая лабораторные и инструментальные исследования [48].

Восстановление кровотока после ишемии, вызванной длительным сдавлением, имеет сходство с патологическими процессами, происходящими при пролежнях [49]. Имплантация магнитов под кожу с периодическим её сдавлением вторым магнитом позволяет имитировать подобные условия [50]. Данная модель была успешно воспроизведена на мышах и крысах. Сдавление магнитами приводит к значительному снижению кровоснабжения участка кожи, уменьшению количества трофических факторов и увеличению объёма экссудата. Более того, в зависимости от целей эксперимента степень повреждения можно варьировать, изменяя продолжительность сдавления, а также число циклов ишемии/реперфузии [51–53]. Длительное сдавление кожной складки без инвазии магнитов также способно вызывать ишемические язвы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в литературе описано большое количество подходов к моделированию ран у животных, которые в той или иной степени воспроизводят патологические процессы, наблюдаемые у человека [54]. Чаще всего в подобных исследованиях используют мышей, крыс и кроликов по причине их относительно низкой стоимости и доступности содержания. Самым распространённым методом является формирование эксцизионного кожного дефекта

на спине у грызунов, за счёт хорошей воспроизводимости и простоты выполнения. Кроме определённых особенностей строения кожи у грызунов, при выборе модели следует учитывать цели исследования и возможность создания условий, максимально приближенных к клинической ситуации. Основным лимитирующим фактором всех описанных моделей остаётся срок заживления кожных дефектов: во-первых, он не сопоставим с реальными сроками восстановления целостности кожи у человека, а во-вторых, часто оказывается недостаточным для оценки фармакодинамики исследуемых препаратов. В связи с этим были разработаны и валидированы подходы, позволяющие моделировать хронические раны, включая эксцизионные кожные дефекты на хвосте мыши или на ушной раковине кролика, а также использование трансгенных линий животных, например мышей с сахарным диабетом [55].

ВЫВОДЫ

Имеющиеся раневые модели не в полной мере воспроизводят заболевания, встречающиеся в медицинской практике и характеризующиеся длительным хроническим течением заживления кожных дефектов. Они лишь частично отражают патофизиологические процессы, протекающие у человека при сахарном диабете, хронической ишемии конечностей, лучевом поражении и других состояниях. Более того, результаты применения одних и тех же моделей разными исследователями часто оказываются неоднородными и не могут быть воспроизведены. Несмотря на активную разработку новых средств терапии ран, в том числе направленных на коррекцию хронического процесса, остаётся актуальной задача создания, валидации и внедрения унифицированных протоколов моделирования острых и хронических ран. Такие протоколы должны обеспечивать высокую воспроизводимость и максимальное соответствие патологическим процессам, характерным для конкретных клинических ситуаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.Д. Копылов — обзор литературы, анализ и систематизация данных, написание текста статьи; Е.В. Пресняков — анализ публикаций, рецензирование и редактирование статьи; М.В. Толгский — сбор и анализ литературы, редактирование текста; А.Н. Андреева — сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Н.А. Сомов — сбор и анализ литературы, редактирование статьи, форматирование; М.В. Ревкова — редактирование статьи, форматирование, подготовка статьи к публикации; И.Я. Бозо — обзор работы, внесение правок, подготовка к публикации. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.D. Kopylov: sources review, formal analysis, writing—original draft; E.V. Presnyakov: sources analysis, writing—review & editing; M.V. Tolgsky: collection and analysis of sources, writing—review & editing; A.N. Andreeva: collection and analysis of

sources, writing—original draft; N.A. Somov: collection and analysis of sources, writing—review & editing, visualization; M.V. Revkova: writing—review & editing, visualization, project administration; I.Ya. Bozo: supervision, writing—review & editing, project administration. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: The authors declare no external funding was received for conducting the study.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Data availability: The editorial policy regarding data sharing is not applicable to this work, as no new data was collected or generated.

Generative artificial intelligence: No generative artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Review and peer review: This work was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed through the standard procedure. The review process involved two external peer reviewers, a member of the editorial board, and the journal's scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol*. 2019;29:8–15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005 EDN: OEYDZX
- Kathawala MH, Ng WL, Liu D, et al. Healing of Chronic Wounds: An Update of Recent Developments and Future Possibilities. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019;25(5):429–444. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0019
- Grada A, Mervis J, Falanga V. Research techniques made simple: Animal models of wound healing. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2095–2105.e1. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.005
- Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):35S–41S. doi: 10.1097/01.prs.0000225431.63010.1b
- Wang X, Ge J, Tredget EE, Wu Y. The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation. *Nat Protoc*. 2013;8(2):302–309. doi: 10.1038/nprot.2013.002
- Choudhary V, Choudhary M, Bollag WB. Exploring skin wound healing models and the impact of natural lipids on the healing process. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3790. doi: 10.3390/ijms25073790 EDN: VSLJSZ
- Rhea L, Dunnwald M. Murine Excisional Wound Healing Model and Histological Morphometric Wound Analysis. *J Vis Exp*. 2020;(162):10.3791/61616. doi: 10.3791/61616 EDN: WTKIEH
- Cogan NG, Mellers AP, Patel BN, et al. A mathematical model for the determination of mouse excisional wound healing parameters from photographic data. *Wound Repair Regen*. 2018;26(2):136–143. doi: 10.1111/wrr.12634
- Sami DG, Heiba HH, Abdellatif A. Wound healing models: A systematic review of animal and non-animal models. *Wound Medicine*. 2019;24(1):8–17. doi: 10.1016/j.wndm.2018.12.001
- Lou D, Luo Y, Pang Q, et al. Gene-activated dermal equivalents to accelerate healing of diabetic chronic wounds by regulating inflammation and promoting angiogenesis. *Bioact Mater*. 2020;5(3):667–679. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.04.018 EDN: HNHUCN
- Cogan NG, Mellers AP, Patel BN, et al. A mathematical model for the determination of mouse excisional wound healing parameters from photographic data. *Wound Repair Regen*. 2018;26(2):136–143. doi: 10.1111/wrr.12634
- Shestakova VG. Stimulated angiogenesis and its role in reparative skin regeneration. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(3):117–124. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-3-117-124 EDN: VCJVFR
- Ansell DM, Kloepper JE, Thomason HA, et al. Exploring the “hair growth-wound healing connection”: anagen phase promotes wound re-epithelialization. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):518–528. doi: 10.1038/jid.2010.291 EDN: OASNWH
- Ansell DM, Campbell L, Thomason HA, et al. A statistical analysis of murine incisional and excisional acute wound models. *Wound Repair Regen*. 2014;22(2):281–287. doi: 10.1111/wrr.12148
- Gamelli RL, He LK. Incisional wound healing. Model and analysis of wound breaking strength. *Methods Mol Med*. 2003;78:37–54. doi: 10.1385/1-59259-332-1:037
- Blaise O, Duchesne C, Banzet S, et al. A murine model of a burn wound reconstructed with an allogeneic skin graft. *J Vis Exp*. 2020;(162):10.3791/61339. doi: 10.3791/61339 EDN: CXPOMY
- Calum H, Høiby N, Moser C. Burn mouse models. *Methods Mol Biol*. 2014;1149:793–802. doi: 10.1007/978-1-4939-0473-0_60
- Blaise O, Duchesne C, Banzet S, et al. A murine model of a burn wound reconstructed with an allogeneic skin graft. *J Vis Exp*. 2020;(162):10.3791/61339. doi: 10.3791/61339 EDN: CXPOMY
- Ülkür E, Öncül O, Karagöz H, et al. Comparison of silver-coated dressing (Acticoat), chlorhexidine acetate 0.5% (Bactigrass), and silver sulfadiazine 1% (Silverdin) for topical antibacterial effect in *Pseudomonas aeruginosa*-contaminated, full-skin thickness burn wounds in rats. *J Burn Care Rehabil*. 2005;26(5):430–433. doi: 10.1097/01.bcr.0000176879.27535.09
- Anichkov NN, Volkova KG, Garshin VG. *Morphology of wound healing*. Moscow: Medgiz; 1951. (In Russ.)
- Wang X, Ge J, Tredget EE, Wu Y. The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation. *Nat Protoc*. 2013;8(2):302–309. doi: 10.1038/nprot.2013.002
- Arhipova AY, Kulikov DA, Moisenovich AM, et al. Fibroin-Gelatin composite stimulates the regeneration of a splinted Full-Thickness skin wound in mice. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(1):95–98. doi: 10.1007/s10517-019-04656-0 EDN: TVCUJV

23. Park SA, Teixeira LB, Raghunathan VK, et al. Full-thickness splinted skin wound healing models in db/db and heterozygous mice: implications for wound healing impairment. *Wound Repair Regen.* 2014;22(3):368–380. doi: 10.1111/wrr.12172
24. Laschke MW, Menger MD. The dorsal skinfold chamber: A versatile tool for preclinical research in tissue engineering and regenerative medicine. *Eur Cell Mater.* 2016;32:202–215. doi: 10.22203/eCM.v032a13
25. Grambow E, Sorg H, Sorg CGG, Strüder D. Experimental models to study skin wound healing with a focus on angiogenesis. *Med Sci (Basel).* 2021;9(3):55. doi: 10.3390/medsci9030055 EDN: ESFBYU
26. Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc.* 2021;1(4):e78. doi: 10.1002/cpz1.78 EDN: ZEUGEE
27. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Lab Anim Res.* 2021;37(1):23. doi: 10.1186/s42826-021-00101-4 EDN: KUPVAF
28. Campos LF, Tagliari E, Casagrande TAC, et al. Effects of probiotics supplementation on skin wound healing in diabetic rats. *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(1):e1498. doi: 10.1590/0102-672020190001e1498 EDN: BXFJVX
29. Nayaka SS, Krishna V, Narayana J, et al. Diabetic wound healing activity of *Elaeagnus conferta* Roxb. leaf ethanol extract. *Res J Biotech.* 2023;18(11):154–164. doi: 10.25303/1811rjbt01540164 EDN: QCFQGA
30. Michaels J 5th, Churgin SS, Blechman KM, et al. db/db mice exhibit severe wound-healing impairments compared with other murine diabetic strains in a silicone-splinted excisional wound model. *Wound Repair Regen.* 2007;15(5):665–670. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00273.x
31. Falanga V, Schraye D, Cha J, et al. Full-thickness wounding of the mouse tail as a model for delayed wound healing: accelerated wound closure in Smad3 knock-out mice. *Wound Repair Regen.* 2004;12(3):320–326. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.012316.x EDN: FPBHQF
32. Du Y, Wang J, Fan W, et al. Preclinical study of diabetic foot ulcers: From pathogenesis to vivo/vitro models and clinical therapeutic transformation. *Int Wound J.* 2023;20(10):4394–4409. doi: 10.1111/iwj.14311
33. Yu CO, Leung KS, Fung KP, et al. The characterization of a full-thickness excision open foot wound model in n5-streptozotocin (STZ)-induced type 2 diabetic rats that mimics diabetic foot ulcer in terms of reduced blood circulation, higher C-reactive protein, elevated inflammation, and reduced cell proliferation. *Exp Anim.* 2017;66(3):259–269. doi: 10.1538/expanim.17-0016
34. Chang L, Xu Y, Wu Z, et al. Hyaluronic acid methacrylate/laponite hydrogel loaded with BMP4 and maintaining its bioactivity for scar-free wound healing. *Regen Biomater.* 2023;10:rbad023. doi: 10.1093/rb/rbad023 EDN: HPJDHP
35. Hu CH, Tseng YW, Chiou CY, et al. Bone marrow concentrate-induced mesenchymal stem cell conditioned medium facilitates wound healing and prevents hypertrophic scar formation in a rabbit ear model. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):275. doi: 10.1186/s13287-019-1383-x EDN: CXWTQV
36. Alapure BV, Lu Y, Peng H, Hong S. Surgical denervation of specific cutaneous nerves impedes excisional wound healing of small animal ear pinnae. *Mol Neurobiol.* 2018;55(2):1236–1243. doi: 10.1007/s12035-017-0390-0 EDN: LPHUCL
37. Trujillo AN, Kesi SL, Sherwood J, et al. Demonstration of the rat ischemic skin wound model. *J Vis Exp.* 2015;(98):e52637. doi: 10.3791/52637
38. Lovasova V, Bem R, Chlupac J, et al. Animal experimental models of ischemic wounds – A review of literature. *Wound Repair Regen.* 2022;30(2):268–281. doi: 10.1111/wrr.12996 EDN: CNRNVQ
39. Souza BR, Cardoso JF, Amadeu TP, et al. Sympathetic denervation accelerates wound contraction but delays reepithelialization in rats. *Wound Repair Regen.* 2005;13(5):498–505. doi: 10.1111/j.1067-1927.2005.00070.x
40. Shu B, Xie JL, Xu YB, et al. Effects of skin-derived precursors on wound healing of denervated skin in a nude mouse model. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):2660–2669.
41. Yarburo SR, Baum EJ, Dahners LE. Locally administered antibiotics for prophylaxis against surgical wound infection. An in vivo study. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(5):929–933. doi: 10.2106/JBJS.F.00919
42. Kugelberg E, Norström T, Petersen TK, et al. Establishment of a superficial skin infection model in mice by using *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3435–3441. doi: 10.1128/AAC.49.8.3435-3441.2005
43. Dai T, Kharkwal GB, Tanaka M, et al. Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence.* 2011;2(4):296–315. doi: 10.4161/viru.2.4.16840 EDN: PHRCXZ
44. Fujita K, Nishimoto S, Fujiwara T, et al. A new rabbit model of impaired wound healing in an X-ray-irradiated field. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184534. doi: 10.1371/journal.pone.0184534
45. Lee J, Jang H, Park S, et al. Platelet-rich plasma activates AKT signaling to promote wound healing in a mouse model of radiation-induced skin injury. *J Transl Med.* 2019;17(1):295. doi: 10.1186/s12967-019-2044-7
46. Huang SP, Huang CH, Shyu JF, et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model. *J Biomed Sci.* 2013;20(1):51. doi: 10.1186/1423-0127-20-51 EDN: GKYZIM
47. Deshevoy YuB, Nasonova TA, Dobrynina OA, et al. Experimental conditions for the use of syngeneic multipotent mesenchymal stem cells (MMSCs) from adipose tissue for the treatment of severe radiation-induced skin lesions. *Genes & Cells.* 2019;14(3):77. (In Russ.) doi: 10.23868/gc122470 EDN: OTWUTF
48. Oliver RA, Lovric V, Yu Y, et al. Development of a novel model for the assessment of Dead-Space management in soft tissue. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136514. doi: 10.1371/journal.pone.0136514
49. Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT. Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: a skin model in the rat. *Wound Repair Regen.* 2000;8(1):68–76. doi: 10.1046/j.1524-475x.2000.00068.x
50. Takeuchi Y, Ueno K, Mizoguchi T, et al. Development of novel mouse model of ulcers induced by implantation of magnets. *Sci Rep.* 2017;7(1):4843. doi: 10.1038/s41598-017-05250-y EDN: ZWSLMN
51. Stekelenburg A, Oomens C, Bader D. Compression-induced tissue damage: animal models. In: Bader DL, Bouten CV, Colin D, Oomens CW, editors. *Pressure ulcer research.* Berlin: Springer; 2005. P:187–204. doi: 10.1007/3-540-28804-x_12
52. Stadler I, Zhang RY, Oskoui P, et al. Development of a simple, noninvasive, clinically relevant model of pressure ulcers in the mouse. *J Invest Surg.* 2004;17(4):221–227. doi: 10.1080/08941930490472046
53. Wassermann E, van Griensven M, Gestaltner K, et al. A chronic pressure ulcer model in the nude mouse. *Wound Repair Regen.* 2009;17(4):480–484. doi: 10.1111/j.1524-475x.2009.00502.x
54. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol.* 2020;101(1-2):21–37. doi: 10.1111/iep.12346 EDN: XASXEL
55. Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech.* 2014;7(11):1205–1213. doi: 10.1242/dmm.016782

ОБ АВТОРАХ

***Копылов Евгений Дмитриевич;**

адрес: Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3;

ORCID: 0009-0008-9927-5608;

eLibrary SPIN: 1118-4358;

e-mail: zhenya.lopilov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Evgeniy D. Kopylov;**

address: 3 Tsyurupy st, 117418, Moscow, Russia;

ORCID: 0009-0008-9927-5608;

eLibrary SPIN: 1118-4358;

e-mail: zhenya.lopilov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пресняков Евгений Валерьевич;

ORCID: 0000-0003-1546-5129;

eLibrary SPIN: 4001-4715;

e-mail: uvpres@gmail.com

Толгский Михаил Васильевич;

ORCID: 0000-0003-2884-0565;

eLibrary SPIN: 2066-9164;

e-mail: MVTolgskiy@yandex.ru

Андреева Анастасия Николаевна;

ORCID: 0000-0002-8871-3317;

eLibrary SPIN: 5603-0036;

e-mail: Mmm.andreeva7728@gmail.com

Сомов Никита Андреевич;

ORCID: 0000-0002-1514-589X;

eLibrary SPIN: 2582-1365;

e-mail: Workszgmu@mail.ru

Ревкова Мария Васильевна;

ORCID: 0009-0002-9012-2492;

eLibrary SPIN: 2335-6969;

e-mail: lame_horse15@mail.ru

Бозо Илья Ядигерович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-0138-5614;

eLibrary SPIN: 9083-5715;

e-mail: ilya-bozo-1989@yandex.ru

Evgeniy V. Presnyakov;

ORCID: 0000-0003-1546-5129;

eLibrary SPIN: 4001-4715;

e-mail: uvpres@gmail.com

Mikhail V. Tolgsky;

ORCID: 0000-0003-2884-0565;

eLibrary SPIN: 2066-9164;

e-mail: MVTolgskiy@yandex.ru

Anastasia N. Andreeva;

ORCID: 0000-0002-8871-3317;

eLibrary SPIN: 5603-0036;

e-mail: Mmm.andreeva7728@gmail.com

Nikita A. Somov;

ORCID: 0000-0002-1514-589X;

eLibrary SPIN: 2582-1365;

e-mail: Workszgmu@mail.ru

Maria V. Revkova;

ORCID: 0009-0002-9012-2492;

eLibrary SPIN: 2335-6969;

e-mail: lame_horse15@mail.ru

Ilya Ya. Bozo, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-0138-5614;

eLibrary SPIN: 9083-5715;

e-mail: ilya-bozo-1989@yandex.ru