Пластическая хирургия и эстетическая медицина
2023, №2, с. 42-46
https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202302142

Plastic Surgery and Aesthetic Medicine
2023, no 2, pp. 42-46
https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202302142

Предикторы замедленного течения раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела

© Е.П. СУХОПАРОВА[1], И.Э. ХРУСТАЛЕВА[1], Е.В. ЗИНОВЬЕВ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра пластической хирургии, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел термических поражений, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить возможные предикторы замедленного течения раневого процесса у лиц с избыточной массой тела, обращающихся за пластическими операциями по эстетическим показаниям.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты женского пола, обратившиеся за контурной пластикой молочных желез и передней брюшной стенки по эстетическим показаниям. В послеоперационном периоде были выделены три группы пациенток в зависимости от характера течения раневого процесса: 1-я группа — осложненный раневой процесс (восстановление целостности кожных покровов более 21 сут, возникновение лигатурных свищей, сером) (*n*=21; 42,86%); 2-я группа — замедленный раневой процесс (восстановление целостности кожных покровов от 14 до 21 сут) (*n*=16; 32,65%); 3-я группа — стандартно протекающий раневой процесс (восстановление целостности кожных покровов до 14 сут) (*n*=12; 24,49%). С целью оценки влияния различных факторов на процесс заживления ран проводили анализ 23 факторов, таких как уровни провоспалительных интерлейкинов (IL): фактора некроза опухоли α (TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-8 (пг/мл); уровни маркеров воспаления: С-реактивного белка (CRP) (мг/л), лейкоцитов (10^9/л); уровни жирорастворимых витаминов E, A, D, K (мкг/мл); показатели углеводного обмена: уровни инсулина (мМЕ/л), глюкозы (ммоль/л), индекс инсулинорезистентности HOMA-IR; показатели клинического анализа крови: абсолютное количество (10^9) палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов.

Результаты. Предикторами осложненного и замедленного течения раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела, оперированных по эстетическим показаниям, являются индекс инсулинорезистентности HOMA-IR ≥3,1, уровень инсулина ≥14,0 мМЕ/л и уровень IL-1β (спонтанная продукция) ≥45,0 пг/мл.

Заключение. Выявление указанных факторов в предоперационном периоде позволит спрогнозировать неблагоприятное течение раневого процесса и определить лечебную тактику.

Ключевые слова: *избыточный вес, раневой процесс, воспаление, прогнозирование, длительно не заживающая рана, контурная пластика молочных желез, контурная пластика передней брюшной стенки.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Сухопарова Е.П. — https://orcid.org/0000-0002-7133-0440; e-mail: suhoparova.e@gmail.com
Хрусталева И.Э. — https://orcid.org/0000-0002-2382-0090; e-mail: Khrustalevai@gmail.com
Зиновьев Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-2493-5498; e-mail: evz@list.ru
Автор, ответственный за переписку: Сухопарова Е.П. — e-mail: suhoparova.e@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Сухопарова Е.П., Хрусталева И.Э., Зиновьев Е.В. Предикторы замедленного течения раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023;2:42–46. https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202302142

Predictors of slowing down the wound healing in overweight patients

© E.P. SUKHOPAROVA[1], I.E. KHRUSTALEVA[1], E.V. ZINOVEV[2]

[1]Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[2]Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute for Emergency Care, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To identify possible predictors of slowing down the wound healing in overweight individuals seeking for aesthetic plastic surgery.

Material and methods. The study included female patients who applied for contour plastic surgery of the mammary glands and anterior abdominal wall for aesthetic indications. We identified 3 groups of patients in postoperative period depending on wound healing process: group 1 — complicated wound process (skin healing for more than 21 days, ligature-related fistula, seroma) (*n*=21; 42.86%); group 2 — delayed wound healing (skin healing for 14-21 days) (*n*=16; 32.65%); group 3 — standard wound healing (skin healing up to 14 days) (*n*=12; 24.49%). We analyzed 23 factors regarding the effect on wound healing: pro-inflammatory interleukins including tumor necrosis factor α (TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-8 (pg/ml); markers of inflammation including C-reactive protein (CRP) (mg/l), leukocytes (109/l); fat-soluble vitamins E, A, D, K (mcg/ml); indicators of carbohydrate metabolism including insulin (mME/l), glucose (mmol/l), HOMA-IR insulin resistance index; absolute number (10^9) of rod-shaped and segmented neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils.

Results. Predictors of complicated wound healing in overweight patients undergoing plastic surgery for aesthetic indications are HOMA-IR insulin resistance index ≥3.1, serum insulin ≥14.0 mMU/l and IL-1ß (spontaneous release) ≥45.0 pg/ml.

Conclusion. Identification of these factors in preoperative period will make it possible to predict unfavorable course of wound process and determine treatment strategy.

Keywords: *overweight, wound process, inflammation, prognosis, long-term non-healing wound, breast contouring, contouring of anterior abdominal wall.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Sukhoparova E.P. — https://orcid.org/0000-0002-7133-0440; e-mail: suhoparova.e@gmail.com
Khrustaleva I.E. — https://orcid.org/0000-0002-2382-0090; e-mail: Khrustalevai@gmail.com
Zinovev E.V. — https://orcid.org/0000-0002-2493-5498; e-mail: evz@list.ru
Corresponding author: Sukhoparova E.P. — e-mail: suhoparova.e@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Sukhoparova EP, Khrustaleva IE, Zinovev EV. Predictors of slowing down the wound healing in overweight patients. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023;2:42–46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202302142

Введение

За последнее время во всем мире количество выполняемых операций по эстетическим показаниям неуклонно возрастает. Большинство таких операций сопровождаются формированием различных по составу лоскутов и перемещением их друг относительно друга. Поэтому понимание патофизиологии раневого процесса и механизмов репарации тканей представляется важной составляющей в практике пластических хирургов.

Заживление раны представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, основой которого являются воспаление, регенерация и фиброз [11]. Последовательность этих процессов обеспечивается взаимодействием различных клеток посредством клеточных медиаторов и прямых межклеточных контактов. В регуляции раневого процесса и эпителизации раневого дефекта принимают участие множество факторов роста и цитокинов, вырабатываемых клетками [9, 12].

В ранней фазе воспаления ключевыми клетками являются полиморфноядерные лейкоциты, которые способствуют элиминации микробных агентов и очищению раны от нежизнеспособных тканей. Гранулы лейкоцитов могут играть роль медиаторов воспаления. Содержание нейтрофильных лейкоцитов достигает максимума в первые 24—48 ч после образования раны, затем начинает уменьшаться. На более поздних стадиях воспаления в ране значимую роль приобретают моноциты/макрофаги, которые активно высвобождают провоспалительные цитокины и фиброгенные факторы роста [10]. Также в очаге воспаления присутствуют лимфоциты, которые появляются в ране вместе с моноцитами, а затем повторно совместно с плазматическими клетками и обеспечивают иммунный контроль процесса регенерации [9]. Важную регуляторную роль играют тучные клетки, которые обладают разнообразными функциями на всем протяжении заживления раны.

В пролиферативную фазу заживления раны происходит заполнение раневого дефекта грануляционной тканью, которая образуется в основном за счет пролиферирующих фибробластов, тканевых макрофагов и процесса неоваскуляризации [4]. Фибробласты секретируют различные субстанции для обеспечения нормального процесса заживления раны, включая гликозаминогликаны и коллаген, способствующие образованию соединительнотканного рубца и уменьшению площади раны [6]. Следует отметить, что для нормального функционирования фибробластам необходимы кислород, аминокислоты, витамины и микроэлементы. В фазу ремоделирования раневая поверхность замещается прочным рубцом, численность фибробластов и макрофагов постепенно уменьшается, снижается рост капилляров.

При длительно не заживающих и осложненных ранах чаще всего отмечаются какие-либо дефекты в фазу воспаления и/или регенерации, при этом нарушаются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [1]. Воспалительный процесс при незаживающих ранах претерпевает значительные изменения, приобретает хронический характер, одновременно присутствуют признаки всех фаз раневого процесса [2].

Факторы, способствующие неблагоприятному течению раневого процесса, многочисленны: накопление нежизнеспособных тканей, инфекционные агенты, нарушение продукции факторов роста, цитокинов, протеаз, клеточных и внеклеточных компонентов, плохая перфузия краев раны, оксидативный стресс, пониженное содержание биоэлементов [7, 12, 13].

Известно, что у лиц с нарушениями углеводного обмена и ожирением замедлено заживление ран, что, в частности, связано с нарушением продукции факторов роста и цитокинов [3, 8].

Цель исследования — выявить предикторы осложненного и замедленного течения раневого процесса у больных с избыточной массой тела.

Материал и методы

В исследование включены 49 женщин в возрасте от 30 до 60 лет (46,98±7,10 года) с индексом массы тела более 25 кг/м^2 (31,64±5,04 кг/м^2) и окружностью талии более 80 см. Всем пациенткам в ожоговом отделении с пластической хирургией ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России в период с 2016 по 2018 г. выполнены плановые хирургические вмешательства по эстетическим показаниям: контурная пластика молочных желез и передней брюшной стенки. В послеоперационном периоде были выделены три группы в зависимости от характера течения раневого процесса: 1-я группа — осложнен-

ный раневой процесс (восстановление целостности покровных тканей более 21 сут, развитие лигатурных свищей, развитие серома) (n=21; 42,86%); 2-я группа — замедленный раневой процесс (восстановление целостности покровных тканей от 14 до 21 сут) (n=16; 32,65%); 3-я группа — стандартно протекающий раневой процесс (восстановление целостности покровных тканей от 7 до 14 сут) (n=12; 24,49%).

С целью оценки влияния различных факторов на процесс заживления ран проводили анализ 23 факторов, таких как:

— уровни провоспалительных интерлейкинов (IL): фактора некроза опухоли α (TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-8 (пг/мл);

— уровни маркеров воспаления: С-реактивного белка (CRP) (мг/л), лейкоцитов (10^9/л);

— уровни жирорастворимых витаминов E, A, D, K (мкг/мл);

— показатели углеводного обмена: уровни инсулина (мМЕ/л), глюкозы (ммоль/л), индекс инсулинорезистентности HOMA-IR;

— показатели клинического анализа крови: абсолютное количество (10^9) палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов.

Для представления полученных результатов использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для сравнительного анализа групп применяли непараметрический критерий Краскела—Уоллиса, для сравнения по бинарным и номинальным показателям — критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия между показателями при p<0,05. Для выявления прогностически значимых факторов относительно риска неблагоприятного течения раневого процесса проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты и обсуждение

По уровням провоспалительных интерлейкинов и маркеров воспаления в группах исследования статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

Обнаружены статистически значимые различия по содержанию витамина А в исследуемых группах. Как известно, витамин А стимулирует рост эпителия, фибробластов, грануляционной ткани, ангиогенез, синтез коллагена, эпителизацию и рубцевание [14]. Содержание витамина А у пациенток 1-й группы (для которых был характерен осложненный раневой процесс) составляло 0,52±0,33 мкг/мл, тогда как у пациенток 2-й группы (с замедленным раневым процессом) — 0,36±0,34 мкг/мл, а в 3-й группе (со стандартно протекающим раневым процессом) — 0,38±0,35 мкг/мл (p=0,0045). По содержанию других жирорастворимых витаминов статистически значимых различий не выявлено.

Показатели клинического анализа крови в исследуемых группах не различались. При этом наиболее однородные распределения наблюдались для содержания лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов (p>0,4592).

Наиболее значимые различия между пациентками с различным характером заживления раны обнаружены для показателей углеводного обмена **(табл. 1)**.

Статистически значимые различия получены по индексу инсулинорезистентности HOMA-IR между 1-й и 3-й группами: у пациенток с осложненным раневым процессом данный показатель составил 4,50±1,84, у пациенток с замедленным раневым процессом — 2,50±1,76, а в группе со стандартно протекающим раневым процессом — 1,30±0,91 (p<0,0001).

Значимые различия выявлены для уровня инсулина между 1-й и 3-й группами: у пациенток с осложненным раневым процессом уровень инсулина составил 18,80±5,52 мМЕ/л, у пациенток с замедленным раневым процессом — 10,60±2,31 мМЕ/л, а в группе со стандартно протекающим раневым процессом — 5,30±0,47 мМЕ/л (p<0,0001).

Согласно данным литературы, развитие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии без предшествующего сахарного диабета 2-го типа на сегодняшний день рассматривается как один из факторов неблагоприятного исхода у пациентов после хирургической операции [5].

В **табл. 2** представлены результаты однофакторного логистического регрессионного анализа влияния различных факторов на риск развития осложненного и замедленного заживления раны.

Под влиянием представленных в **табл. 2** факторов риски развития осложненного и замедленного течения раневого процесса увеличиваются с 48,4% до 100,0%. При этом наиболее информативными предикторами неблагоприятного заживления послеопе-

Таблица 1. **Количественные показатели углеводного обмена в исследуемых группах**

Исследуемый показатель	Группы наблюдения			p
	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=12)	
Уровень инсулина, мМЕ/л	18,80* [16,30; 23,40]	10,60 [8,15; 11,80]	5,30 [4,72; 5,70]	<0,0001*
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,50 [4,90; 5,90]	5,30 [4,88; 5,55]	5,30 [5,05; 5,55]	0,435
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	4,50* [4,10; 5,10]	2,50 [2,25; 2,70]	1,30 [1,12; 1,42]	<0,0001*

Примечание. Данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей (Me [Q25; Q75]); * — статистически значимые различия (p<0,05).

Таблица 2. **Ключевые факторы, влияющие на риск развития осложненного и замедленного течения раневого процесса**

№	Исследуемый показатель (фактор)	Абсолютный риск (%)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	*p*
		фактор: нет	фактор: есть			
1	Индекс инсулинорезистентности ⩾3,1	0* (0,0%)	21 (100,0%)	100,0	—	<0,0001*
2	Уровень инсулина ⩾14,0 мМЕ/л	2* (6,9%)	19 (95,0%)	88,1 (74,8; 101,4)%	13,78 (3,60; 52,66)	<0,0001*
3	Уровень IL-1β (спонтанная продукция) ⩾45,0 пг/мл	14* (34,1%)	7 (87,5%)	53,4 (26,2; 80,5)%	2,56 (1,56; 4,22)	0,005*
4	Уровень глюкозы ⩾5,4 ммоль/л	7 (30,4%)	14 (53,8%)	23,4 (–3,4; 50,3)%	1,77 (0,87; 3,61)	0,098
5	Содержание лейкоцитов ⩾$5{,}2 \cdot 10^9$/л	6 (30,0%)	15 (51,7%)	21,7 (–5,4; 48,8)%	1,72 (0,81; 3,67)	0,131
6	Уровень витамина D ⩾32,4 нг/мл	11 (35,5%)	10 (55,6%)	20,1 (–8,4; 48,5)%	1,57 (0,83; 2,94)	0,171
7	Уровень IL-8 ⩾11,0 пг/мл	12 (37,5%)	9 (52,9%)	15,4 (–13,6; 44,5)%	1,41 (0,75; 2,66)	0,299
8	Уровень TNF-α (индуцированная продукция) <2084,0 пг/мл	6 (33,3%)	15 (48,4%)	15,1 (–12,9; 43,0)%	1,45 (0,69; 3,07)	0,305
9	Уровень витамина K ⩾1,3 нг/мл	14 (38,9%)	7 (53,8%)	15,0 (–16,5; 46,4)%	1,38 (0,72; 2,65)	0,350
10	Уровень TNF-α (в сыворотке) <1,0 пг/мл	16 (40,0%)	5 (55,6%)	15,6 (–20,3; 51,4)%	1,39 (0,69; 2,79)	0,394
11	Уровень IL-1β (в сыворотке) ⩾11,0 пг/мл	17 (40,5%)	4 (57,1%)	16,7 (–22,9; 56,2)%	1,41 (0,67; 2,96)	0,409
12	Уровень TNF-α (спонтанная продукция) ⩾1,0 пг/мл	4 (50,0%)	17 (41,5%)	–8,5 (–46,3; 29,3)%	0,83 (0,38; 1,81)	0,655

Примечание. * — статистически значимые различия ($p<0{,}05$); 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

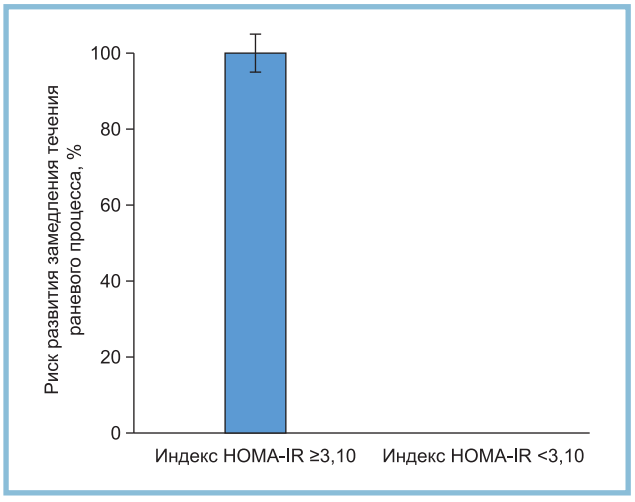


Рис. 1. **Риск развития (%) замедленного течения раневого процесса в послеоперационном периоде в зависимости от индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.**

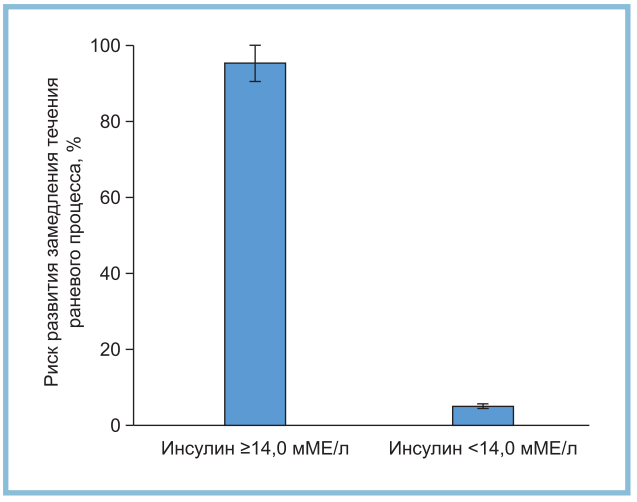


Рис. 2. **Риск развития (%) замедленного течения раневого процесса в послеоперационном периоде в зависимости от уровня инсулина.**

рационной раны — с диапазоном уровней рисков от 87,5% до 100,0% — являются три фактора: индекс инсулинорезистентности ⩾3,1, уровень инсулина ⩾14,0 мМЕ/л и уровень IL-1β (спонтанная продукция) ⩾45,0 пг/мл **(рис. 1—3)**.

Следует отметить, что содержание провоспалительных цитокинов при физиологическом течении раневого процесса уменьшается, однако в случае длительно заживающих ран определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов [12].

Заключение

Предикторами осложненного и замедленного течения раневого процесса с повышением уровней рисков от 87,5% до 100,0% у пациенток с избыточной массой тела, обратившихся за контурной пластикой

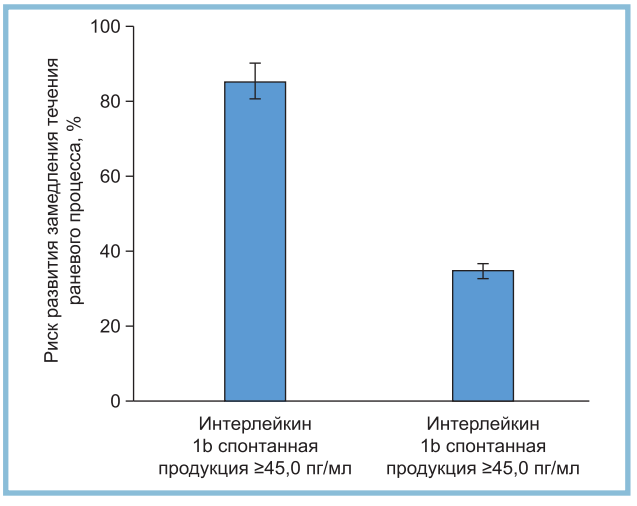


Рис. 3. **Риск развития (%) замедленного течения раневого процесса в послеоперационном периоде в зависимости от уровня IL-1β (спонтанная продукция).**

молочных желез и передней брюшной стенки по эстетическим показаниям, могут рассматриваться: индекс инсулинорезистентности ⩾3,1, уровень инсулина ⩾14,0 мМЕ/л и уровень IL-1β (спонтанная продукция) ⩾45,0 пг/мл. Выявление данных факторов в предоперационном периоде может оказать существенную помощь в планировании объема оперативного вмешательства с целью профилактики замедленного течения раневого процесса и предотвращения развития осложнений в послеоперационном периоде.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Е.П. Сухопарова, И.Э. Хрусталева, Е.В. Зиновьев
Сбор и обработка материала — Е.П. Сухопарова
Статистическая обработка — Е.П. Сухопарова
Написание текста — Е.П. Сухопарова
Редактирование — И.Э. Хрусталева, Е.В. Зиновьев

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., Теплякова О.В., Пожиленкова Е.А., Котиков А.Р. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. *Новости хирургии*. 2011;19(3):101-110.
Vinnik YuS, Salmina AB, Drobushevskaya AI, Teplyakova OV, Pozhilenkova EA, Kotikov AR. Osobennosti patogeneza dlitel'no nezazhivayushchikh ran. *Novosti khirurgii*. 2011;19(3):101-110. (In Russ.).
2. Глухов А.А., Аралова М.В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. *Новости хирургии*. 2015;23(6):673-679.
Glukhov AA, Aralova MV. Patofiziologiya dlitel'no nezazhivayushchikh ran i sovremennye metody stimulyatsii ranevogo protsessa. *Novosti khirurgii*. 2015;23(6):673-679. (In Russ.).
3. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2014;17(1):57-62.
Zaytseva EL, Tokmakova AYu. Effects of growth factors and cytokins on soft tissue regeneration in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):57-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/DM2014157-62
4. Супильников А.А., Девяткин А.А., Павлова О.Н., Гуленко О.Н. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2016;3(23):144-151.
Supil'nikov AA, Devyatkin AA, Pavlova ON, Gulenko ON. Morfologicheskie i fiziologicheskie aspekty techeniya ranevogo protsessa. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»*. 2016;3(23):144-151. (In Russ.).
5. Тарасова И.А., Шестаков А.Л., Никода В.В. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):119-125.
Tarasova IA, Shestakov AL, Nikoda VV. Post-operative insulin resistance. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):119-125. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/7637
6. DesJardins-Park HE, Foster DS, Longaker MT. Fibroblasts and wound healing: An update. *Regen Med*. 2018;13(5):491-495.
https://doi.org/10.2217/rme-2018-0073
7. Dissemond J. Non-healing surgical wound with exposed bone. *J Wound Care*. 2020;29(10a):11-13.
https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.Sup10a.S11
8. Pence BD, Woods JA. Exercise, Obesity, and Cutaneous Wound Healing: Evidence from Rodent and Human Studies. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(1):71-79.
https://doi.org/10.1089/wound.2012.0377
9. Qing C. The molecular biology in wound healing and non-healing wound. *Chin J Traumatol*. 2017;20(4):189-193.
https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2017.06.001
10. Smigiel KS, Parks WC. Macrophages, Wound healing, and fibrosis: recent insights. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(4):17.
https://doi.org/10.1007/s11926-018-0725-5
11. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: An update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res*. 2017;58(1-2):81-94.
https://doi.org/10.1159/000454919
12. Xue X., Falcon DM. The role of immune cells and cytokines in intestinal wound healing. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6097.
https://doi.org/10.3390/ijms20236097
13. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2085.
https://doi.org/10.3390/ijms17122085
14. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(6):839-849.
https://doi.org/10.1002/ncp.10420

Поступила 16.12.2022
Received 16.12.2022
Принята к печати 28.12.2022
Accepted 28.12.2022