



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

11 (49) 2022

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

*Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

11 (49)

2022

ноябрь



Received: 20.10.2022
Accepted: 29.10.2022
Published: 20.11.2022
УДК 616.14-007.64

МЕСТО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ MMP И VEGFA В ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Василевский Э.А., Алейник В.А., Мусашиайхов Х.Т., Дадабаев О.Т.

Андижанский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является важной медицинской проблемой в развитых странах. Важное значение имело определение одной из ведущих ролей в патогенезе ХВН взаимодействия матриксных металлопротеиназ (ММР) как важных медиаторов дегенеративного процесса и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA). Обследованы 98 больных в возрасте от 20 до 78 лет с хронической венозной недостаточностью, в том числе, в соответствии с классификацией CEAP, 45 больных были со средней тяжестью течения ХВН (класс C3-C4) и 53 больных – с тяжелой степенью течения ХВН (класс C5-C6). Полученные в ходе проведенного исследования результаты достоверно свидетельствуют о наличии ассоциации носительства аллеля Arg и генотипов Gln/ Arg и Arg/ Arg полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9, а так же носительства аллеля T и генотипов C/T и T/T полиморфизма C936T в гене VEGFA с риском развития осложненных форм ХВН.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, матриксные металлопротеиназы, сосудистый эндотелиальный фактор роста, полиморфизм, MMP – 9, VEGFA

PLACE OF POLYMORPHISM OF MMP AND VEGFA GENES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF THE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES

Vasilevsky E.A., Aleinik V.A., Musashaikhov Kh.T., Dadabaev O.T.

Andijan State Medical Institute

✓ Resume

Chronic venous insufficiency (CVI) is an important medical problem in developed countries. It was important to determine one of the leading roles in the pathogenesis of CVI, the interaction of matrix metalloproteinases (MMPs) as important mediators of the degenerative process and vascular endothelial growth factor (VEGFA). The study included 98 patients aged 20 to 78 years with chronic venous insufficiency, including, in accordance with the CEAP classification, 45 patients with moderate CVI (class C3-C4) and 53 patients with severe CVI (class C5-C6). The results obtained in the course of the study reliably indicate the presence of an association between the carriage of the Arg allele and the Gln/Arg and Arg/Arg genotypes of the Gln279Arg polymorphism in the MMP9 gene, as well as the carriage of the T allele and the C/T and T/T genotypes of the C936T polymorphism in the VEGFA gene with the risk of developing complicated forms of CVI.

Keywords: chronic venous insufficiency, matrix metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, polymorphism, MMP-9, VEGFA



ОЙОҚЛАР ВЕНАЛАРИНИНГ СУРУНКАЛИ ВЕНОЗ YETISHMOVCHILIGI RIVOJLANISHIDA MMP VA VEGFA GENLARI POLIMORFIZMINING O'RNI

Vasilevskiy E.A., Aleynik V.A., Musashayxov X.T., Dadabaev O.T.

Andijon davlat tibbiyot institute

✓ Resume

Surunkali venoz etishmovchilik (SVI) rivojlangan mamlakatlarda muhim tibbiy muammo hisoblanadi. SVI patogenezida etakchi rollardan birini, degenerativ jarayonning muhim vositachilari va qon tomir endotelial o'sish omili (VEGFA) sifatida matritsali metalloproteinazalarning (MMPs) o'zaro ta'sirini aniqlash muhim edi. Tadqiqotga 20 yoshdan 78 yoshgacha bo'lgan surunkali venoz etishmovchilik bilan og'rigan 98 bemor, shu jumladan CEAP tasnifiga muvofiq, o'rtacha SVI (C3-C4 klassi) bo'lgan 45 bemor va og'ir SVI (C5-C6 klassi) bo'lgan 53 bemor ishtirok etdi. Tadqiqot davomida olingan natijalar Arg allelini tashish bilan MMP9 genidagi Gln/Arg va Arg/Arg polimorfizmining Gln/Arg va Arg/Arg genotiplari, shuningdek, T. allel va VEGFA genidagi C936T polimorfizmining C/T va T/T genotiplari, CVI ning murakkab shakllarini rivojlanish xavfi bilan.

Kalit so'zlar: surunkali venoz etishmovchilik, matritsali metalloproteinazalar, qon tomir endotelial o'sish omili, polimorfizm, MMP-9, VEGFA

Актуальность

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является важной медицинской проблемой в развитых странах. Повышенное венозное давление при варикозном расширении вен (ВВ) может способствовать гиперэкспрессии отдельных матриксных металлопротеиназ (ММР), влияющих на эндотелий, гладкомышечные и внеклеточные матриксные белки стенки вены [1,2]. Желатиназы, которые включают ММР-2 (желатиназу А) и ММР-9 (желатиназу В), ответственны за деградацию внеклеточного матрикса (ВКМ) в стенке вены как при физиологических, так и при патологических состояниях [3]. Основная функция желатиназ заключается в деградации волокон денатурированного коллагена, а также базальной мембраны и других структурных компонентов ВКМ [3,4]. ММР-9 присутствует в больших количествах в гранулах нейтрофилов. Он играет основную роль в притоке лейкоцитов к очагу инфекции или поврежденной ткани при воспалительных процессах [2].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) стимулирует синтез ММР, особенно ММР-9 [5,6]. Гипоксия и воспаление, происходящие в стенке ВВ, способствуют повышению экспрессии VEGF в соединительных тканях [7]. VEGF играет важную роль в поддержании целостности стенок кровеносных сосудов и в процессе ангиогенеза [7]. Он нарушает целостность сосудистой стенки и клеточный гомеостаз, увеличивая проницаемость эндотелия [7]. Это приводит к отеку и образованию характерных для ХВН «фибриновых манжеток». Кроме того, VEGF активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), которая расширяет венозные сосуды [7, 8]. Нарушение синтеза VEGF может быть предиктором сосудистых заболеваний.

Цель исследования. Поскольку механизмы, приводящие к формированию ХВН, до сих пор до конца не изучены, целью нашего исследования была оценка роли полиморфизмов генов ММР – 9 (Gln279Arg) и VEGF (C936T) в формирование хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей.

Материал и методы

Нами были обследованы 98 больных в возрасте от 20 до 78 лет с хронической венозной недостаточностью, в том числе, в соответствии с классификацией CEAP, 45 больных были со средней тяжестью течения ХВН (класс C3-C4) и 53 больных – с тяжелой степенью течения ХВН (класс C5-C6), которые находились на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии клиник Андижанского государственного медицинского института. Диагноз ХВН верифицировали на основании результатов лабораторно-инструментальных

(УЗДГ) и молекулярно-генетических исследований. Контрольную группу составили 87 здоровых лиц.

Определение полиморфных генетических маркеров генов проводили в отделе молекулярной медицины и клеточных технологии на базе Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз. Для молекулярно-генетического анализа брали венозную кровь в количестве 3 мл в вакутайнер 5мл (ЭДТА). Изоляцию ДНК производили стандартным методом с использованием набора реагентов «Рибо-преп». Детекции молекулярных маркеров для гена MMP - 9 и гена VEGFA осуществляли путем стандартной полимеразной цепной реакции на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США) с использованием тест-системы компании «Синтол» (Россия) согласно инструкции производителя. Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди – Вайнберга (РХВ) проводилась с помощью компьютерной программы анализа генетических данных «GenePop» (Genetics of Population).

Для анализа дисперсии выбранных факторов риска между группой больных и контрольной группой использовался точный критерий Фишера. Критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность Йейтса использовали для оценки различий от равновесия Харди-Вайнберга и независимости частот генотипа и аллеля. Были рассчитаны отношения шансов (OR) и 95% доверительные интервалы (CI) для определения силы связи между выбранными SNP и развитием осложненных форм хронической венозной недостаточности. Значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результат и обсуждение

Половых различий в контрольной и основной групп исследуемых выявлено не было выявлено. УЗДГ показало преобладание гемодинамические нарушений в системе глубоких вен нижних конечностей с их расширением и дилатацией стенок, а также несостоятельность остиального клапана, клапанов перфорантных вен. У 74% исследуемых больных наблюдались трофические поражения кожи нижних конечностей.

Таблица №1 . Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по РХВ (полиморфизм Gln279Arg в гене MMP9)

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Gln	0,64				
Arg	0,36				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Gln/ Gln	0,44	0,41	0,25		
Gln/ Arg	0,4	0,46	0,87		
Arg/ Arg	0,16	0,13	0,77		
Всего	1	1	1,89	0,168	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Gln	0,69				
Arg	0,31				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Gln/ Gln	0,51	0,48	0,17		
Gln/ Arg	0,37	0,43	0,74		
Arg/ Arg	0,13	0,1	0,82		
Всего	1	1	1,72	0,183	1

Анализ полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 не выявил отклонения распределений генотипов от ожидаемых при равновесии Харди-Вайнберга (PXB) ($\chi^2=1,89$, $p=0,168$ в основной группе; $\chi^2=1,72$, $p=0,183$ в контрольной группе).

Таблица №2 . Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 в группах пациентов с тяжелой формой ХВН (C5-C6) и контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	ХВН (C5-C6)		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Gln	66	62,3	120	69,0	1,3	p = 0,3	0,9	0,5 - 1,64	0,7	0,45 - 1,23
Arg	40	37,7	54	31,0	1,3	p = 0,3	1,1	0,74 - 1,65	1,3	0,81 - 2,24
Gln/ Gln	22	41,5	44	50,6	1,1	p = 0,3	0,8	0,35 - 1,92	0,7	0,35 - 1,38
Gln/ Arg	22	41,5	32	36,8	0,3	p = 0,6	1,1	0,49 - 2,61	1,2	0,61 - 2,45
Arg/ Arg	9	17,0	11	12,6	0,5	p = 0,5	1,3	0,47 - 3,86	1,4	0,54 - 3,67

Частота распределения генотипов Gln/ Gln, Gln/ Arg и Arg/ Arg составила: 41,5%, 41,5% и 17,0% соответственно – в основной группе и 50,6%, 36,% и 12,6% – в контрольной группе. Как видно из полученных нами данных комбинация генотипов Gln/ Arg и Arg/ Arg полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 указывает на более высокий риск развития тяжелых форм хронической венозной недостаточности (CEAP C5-C6) (OR =1,2 и 1,4; 95 % CI=0,49 – 2,61 и 0,47 – 3,86; $p=0,5$).

Таблица №3. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PXB (полиморфизм C936T в гене VEGFA)

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
C	0,78				
T	0,22				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
C/ C	0,62	0,6	0,07		
C/ T	0,31	0,35	0,5		
T/ T	0,07	0,05	0,86		
Всего	1	1	1,43	0,225	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
C	0,87				
T	0,13				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
C/ C	0,77	0,75	0,03		
C/ T	0,2	0,23	0,44		
T/ T	0,03	0,02	1,44		
Всего	1	1	1,91	0,166	1

Группы	Ho	He	D*
Основная группа	0,31	0,35	-0,12
Контрольная группа	0,2	0,23	-0,15

Примечание: $D = (Ho - He)/He$

Наличие генотипа Gln/ Gln полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9, наоборот имеет защитную функцию в предупреждение развития тяжелых форм ХВН (OR =0,7; 95 % CI=0,35 – 1,38; p=0,3).

При анализе полиморфизма C936T в гене VEGFA не выявлено отклонения распределений генотипов от ожидаемых при равновесии Харди-Вайнберга (PXB) ($\chi^2=1,43$, p=0,225 в основной группе; $\chi^2=1,91$, p=0,166 в контрольной группе).

Таблица №4. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма C936T в гене VEGFA в группах пациентов с тяжелой формой ХВН (C5-C6) и контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	ХВН (C5-C6)		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
C	85	80,2	151	86,8	2,2	p = 0,2	0,9	0,46 - 1,85	0,6	0,32 - 1,17
T	21	19,8	23	13,2	2,2	p = 0,2	1,1	0,6 - 1,94	1,6	0,85 - 3,09
C/ C	35	66,0	67	77,0	2,0	p = 0,2	0,9	0,37 - 1,99	0,6	0,27 - 1,23
C/ T	15	28,3	17	19,5	1,4	p = 0,3	1,4	0,6 - 3,49	1,6	0,73 - 3,6
T/ T	3	5,7	3	3,4	0,4	p = 0,6	1,6	0,32 - 8,34	1,7	0,33 - 8,51

Частота распределения генотипов C/C, C/T и T/T составила: 66%, 28,3 % и 5,7 % соответственно – в основной группе и 77%, 19,5% и 3,4% – в контрольной группе. Как видно из полученных нами данных комбинация генотипов C/T и T/T полиморфизма C936T в гене VEGFA указывает на более высокий риск развития тяжелых форм хронической венозной недостаточности (CEAP C5-C6) (OR =1,6 и 1,7; 95 % CI=0,73 – 3,6 и 0,33 – 8,51).

Наличие генотипа C/C полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9, наоборот имеет защитную функцию в предупреждение развития тяжелых форм ХВН (OR =0,6; 95 % CI=0,27 – 1,23).

Изменения активности MMP и VEGF наблюдались при многих заболеваниях системы кровообращения [10,11,12,13]. Развитие ХВН связано с уменьшением толщины стенок, изменениями гемодинамики, потока воспалительных цитокинов, изменениями ВКМ и повышенной выработкой активных форм кислорода (АФК), влияющих на активность MMP [14,15,16,17]. VEGFA увеличивает проницаемость существующих кровеносных сосудов, помогая поддерживать воспаление, обеспечивая миграцию лейкоцитов к месту назначения.

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования результаты достоверно свидетельствуют о наличии ассоциации носительства аллеля Arg и генотипов Gln/ Arg и Arg/ Arg полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9, а так же носительства аллеля T и генотипов C/T и T/T полиморфизма C936T в гене VEGFA с риском развития осложненных форм ХВН.

Выводы

В ходе проведенного нами исследования выявлена значимая роль полиморфизма генов MMP 9 (Gln279Arg) и VEGFA (C936T) в формировании ХВН. Результаты настоящего исследования подтверждают, что у пациентов с ХВН изменена экспрессия генов MMP-9 и VEGF. Сверхэкспрессия этих генов может способствовать распространению воспалительного процесса и свидетельствует об интенсивном ремоделировании внеклеточной ткани в стенке варикозно измененной вены. Проведенное исследование показывает взаимосвязь ХВН с полиморфизмами генов VEGF и MMP-9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Barallobre-Barreiro J., Oklu R., Lynch M. et al (2016) Extracellular matrix remodelling in response to venous hypertension: proteomics of human varicose veins. //Cardiovasc Res 110:419–430.
2. Benjamin M.M., Khalil R.A. (2012) Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease. //EXS 103:209–279
3. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. (2018) The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. //Ann Vasc Surg 46:380–393
4. Eelen G., de Zeeuw P., Simons M., Carmeliet P. (2015) Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. //Circ Res 116: 1231–1244
5. Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al (2004) American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. //J Vasc Surg 40:1248–1252
6. Flórez A., De Haro J., Bleda S. et al (2013) Analysis of vascular endothelial growth factor gene expression in the tissues of patients with chronic venous insufficiency. //Phlebology 28:32–37
7. Humphrey J.D., Milewicz D.M. (2017) Aging, smooth muscle vitality, and aortic integrity. //Circ Res 120:1849–1851
8. Koczy-Baron E., Kasperska-Zajac A. (2014) The role of vascular endothelial growth factor in inflammatory processes. //Postepy Hig Med Dosw 68:57–65
9. Kowalewski R., Małkowski A., Sobolewski K. et al (2011) Vascular endothelial growth factor and its receptor in the varicose vein wall. //Act Angiol 17:141–149
10. Lim C.S., Qiao X., Reslan O. et al (2011) Prolonged mechanical stretch is associated with upregulation of hypoxia-inducible factors and reduced contraction in rat inferior vena cava. //J Vasc Surg 53:764–773
11. Lo Presti R., Hopps E., Caimi G. (2017) Gelatinases and physical exercise: a systematic review of evidence from human studies. //Medicine (Baltimore) 96:e8072
12. MacColl E., Khalil R.A. (2015) Matrix Metalloproteinases as regulators of vein structure and function: implications in chronic venous disease. //J Pharmacol Exp Ther 355:410–428
13. Park H.J., Kim M.K., Kim Y. et al (2017) Gastrin-releasing peptide promotes the migration of vascular smooth muscle cells through upregulation of matrix metalloproteinase-2 and -9. //BMB Rep 50: 628–633
14. Raffetto J.D., Khalil R.A. (2008) Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. //Biochem Pharmacol 75:346–359
15. Raffetto J.D., Qiao X., Koledova V.V. et al (2008) Prolonged increases in vein wall tension increase matrix metalloproteinases and decrease constriction in rat vena cava: potential implications in varicose veins. //J Vasc Surg 48:447–456
16. Raffetto J.D., Khalil R.A. (2008) Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. //Phlebology 23:85–98
17. Xu J., Shi G.P. (2014) Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. //Biochim Biophys Acta 1842:2106–2119

Поступила 20.10.2022