



Щастный А.Т., Осочук А.С.✉, Марцинкевич А.Ф., Осочук С.С.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Изменение состава нативных липопротеинов очень низкой плотности, содержания С-пептида и глюкозы крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки с использованием такролимуса в качестве иммунодепрессанта

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Щастный А.Т., Осочук С.С.; сбор и обработка материала, написание текста – Осочук А.С.; статистическая обработка данных – Марцинкевич А.Ф.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Работа выполнялась в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.37 «Изучить состояние липидтранспортной и иммунной систем пациентов с пересадкой почки и обосновать подходы к их коррекции», № госрегистрации 20220305 от 16.03.2022.

Финансирование. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Подана: 29.03.2023

Принята: 12.09.2023

Контакты: aos19950207@gmail.com

Резюме

Цель. Определить динамику изменений состава нативных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), содержания С-пептида и глюкозы крови в периоды перед операцией пересадки почки и в ранние послеоперационные сроки как у мужчин, так и у женщин второго периода зрелого возраста, получавших комплексную терапию с применением такролимуса.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 14 мужчин (36–60 лет) и 14 женщин (36–55 лет) с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), прибывших в больницу для пересадки почки. Контрольная группа сформирована из 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Выделение ЛПОНП проводилось методом препаративного ультрацентрифугирования. Содержание белка, холестерина (ХС), триацилглицеринов (ТГ), общих фосфолипидов (ОФЛ) в ЛПОНП и глюкозы, апопротеина В (апоВ) в плазме крови определяли биохимическими методами. Концентрацию С-пептида определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов с терминальной ХБП установлено повышение содержания ХС и ТГ ЛПОНП, уровня С-пептида крови, а также нивелирование характерных для здоровых людей гендерных отличий по содержанию апоВ в плазме крови. После операции до приема такролимуса остается повышенным содержание С-пептида, повышается уровень глюкозы, в то время как значения ХС и ТГ ЛПОНП снижаются практически до уровня контрольной группы. Через 24 часа и на 7-е сутки после операции



содержание С-пептида остается повышенным, появляются гендерные отличия в содержании ТГ и общего белка ЛПОНП, а также апоВ плазмы крови.

Выводы. У пациентов с терминальной ХБП имеются проатерогенные изменения ЛПОНП, «сглаживающиеся» непосредственно после операции и вновь возникающие через 24 часа после операции и приема такролимуса. При этом на всех этапах исследования у пациентов сохраняется повышенный уровень С-пептида плазмы крови на фоне неизменной концентрации глюкозы, что может служить маркером инсулинорезистентности.

Ключевые слова: дислиппротеинемия, ЛПОНП, такролимус, инсулинорезистентность, трансплантация почки

Anatoly T. Shchastniy, Alexander S. Osochuk✉, Alixander F. Martsinkevich,
Sergey S. Osochuk
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Changes in the Composition of Very Low Density Native Lipoproteins, C-Peptide and Blood Glucose Contents in Patients with Terminal Kidney Failure and Early After Kidney Transplant with the Use of Takrolimus as Immunosuppressant

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – Anatoly T. Shchastniy, Sergey S. Osochuk; data collection and processing, text writing – Alexander S. Osochuk; statistical data analysis – Alixander F. Martsinkevich.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, drugs. The work was carried out within the framework of the state research program "Translational Medicine", subprogram 4.2 "Fundamental Aspects of Medical Science", assignment 3.37 "To study the state of the lipid transport and immune systems of patients with kidney transplantation and substantiate approaches to their correction" state registration No. 20220305 dated 16.03.2022.

Funding. The authors did not receive financial support from drug manufacturing companies.

Submitted: 29.03.2023

Accepted: 12.09.2023

Contacts: aos19950207@gmail.com

Abstract

Purpose. To determine the dynamics of changes in the composition of native VLDL, the content of C-peptide and blood glucose in the periods before kidney transplantation and in the early postoperative periods in both men and women of the second period of mature age who received complex therapy with tacrolimus.

Materials and methods. The study group included 14 men (36–60 years old) and 14 women (36–55 years old) with end-stage chronic kidney disease (CKD) who arrived at the hospital for a kidney transplant. The control group consisted of 15 healthy men and 15 healthy women of the same age. Isolation of very low density lipoproteins (VLDL) was carried out by preparative ultracentrifugation. The content of protein, cholesterol, triacylglycerols (TAG), total phospholipids in VLDL and glucose, apoprotein B in blood plasma, was determined by biochemical methods. The concentration of the C-peptide was determined by ELISA.

Results. In patients with terminal CKD, an increase in the content of VLDL cholesterol and TAG, the level of C-peptide in blood plasma and the leveling of gender differences in the content of apoB in blood plasma, which are characteristic of healthy people, were found. After the operation, before taking tacrolimus, the content of C-peptide remains elevated and the level of glucose rises, while the values of VLDL cholesterol and TAG decrease almost to the level of the control group. After 24 hours and on the 7th day after the operation, the content of C-peptide remains elevated, gender differences appear in the content of TAG, total protein of VLDL and blood plasma apoB.

Conclusions. Patients with end-stage CKD have proatherogenic changes in VLDL, "smoothing" out immediately after surgery and reappearing 24 hours after surgery and tacrolimus. At the same time, at all stages of the study, patients maintain an elevated level of blood plasma C-peptide against the background of a constant glucose concentration, which can serve as a marker of insulin resistance.

Keywords: dyslipoproteinemia, LDL, tacrolimus, insulin resistance, kidney transplantation

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным иммунодепрессантом, применяемым после операции пересадки почки, является такролимус, обладающий менее выраженными побочными эффектами по сравнению с циклоспорином А. Вместе с тем вызываемые им проатерогенные изменения липидтранспортной системы крови стали одним из наиболее значимых факторов выживаемости таких пациентов [1]. Известно, что на сердечно-сосудистые заболевания приходится от 35% до 50% смертей среди реципиентов почечного трансплантата [2]. В связи с проатерогенными изменениями, вызываемыми такролимусом, исследование молекулярных механизмов их реализации является высокоактуальным. Вместе с тем до настоящего времени механизмы, лежащие в основе проатерогенного действия такролимуса, не определены в полной мере. Более того, в публикациях по данному вопросу зачастую не учитываются гендерные и возрастные особенности регуляции состояния липидного обмена обследуемых пациентов, что не позволяет считать полученные результаты в полной мере отражающими состояние проблемы. Так, на кафедре урологии медицинского университета Осаки были обследованы 12 мужчин и 5 женщин в возрасте $35,2 \pm 10,9$ года после пересадки почки с использованием такролимуса в качестве иммунодепрессанта. Через месяц после пересадки почки был выявлен рост содержания ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП2 [3]. К сожалению, в статье не нашло отражения сравнение обследованных по полу и возрасту. Gerold Thölking и соавторы [4] обследовали 96 пациентов обоего пола в возрасте от 39 до 65 лет после пересадки почки, разделив их на быстрых и медленных метаболизаторов такролимуса. Авторы сделали вывод о том, что развитие проатерогенной дислипидотеинемии не зависит от скорости метаболизма такролимуса. Вместе с тем, как и в предыдущей работе, авторы объединили обследуемых пациентов в группы вне зависимости от их пола и возраста, что могло послужить причиной ошибочной оценки полученных результатов. В работе [5] показано, что первичные гиперхолестеролемии, связанные с приемом такролимуса,



встречаются в 3 раза реже, чем у лиц, получавших циклоспорин А, при этом распространенность гипертриглицеридемий не имеет отличий.

Ранее нами была описана [6] дислипотеинемия IV типа по Фредриксону (увеличение содержания ХС и ТГ ЛПОНП) [7] у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Известно, что резистентность к инсулину стимулирует выработку ЛПОНП в печени [8]. В то же время в литературе описано увеличение содержания инсулина и С-пептида в крови пациентов, получавших такролимус [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить динамику изменений состава нативных ЛПОНП, содержания С-пептида, апопротеина В и глюкозы крови в периоды перед операцией пересадки почки и в ранние послеоперационные сроки как у мужчин, так и у женщин второго периода зрелого возраста [10], получавших комплексную терапию с применением такролимуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», № государственной регистрации 20220305 от 16.03.2022 г.

Для проведения исследования были сформированы группы пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находившихся на заместительной почечной терапии (26 – гемодиализ и 2 – перитонеальный диализ). В группу обследуемых пациентов включены 14 мужчин (36–60 лет) и 14 женщин (36–55 лет) второго периода зрелого возраста [10]. Причиной хронической почечной недостаточности в 3/4 случаев был хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз, в 1/4 – сахарный диабет I типа с исходом в нефропатию, поликистоз и гипертоническая болезнь с поражением почек. Анализ распределения полученных данных показал, что все исследуемые показатели находились внутри диапазонов распределения значений, характерных для пациентов с хроническим гломерулонефритом, что свидетельствует об однородности групп обследованных пациентов. В контрольную группу включены по 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин той же возрастной группы. В рамках договора о сотрудничестве между Витебским государственным медицинским университетом (ВГМУ) и Минским научно-практическим центром хирургии, трансплантологии и гематологии (МНПЦХТиГ) кровь для исследований пациентов с пересадкой почки и здоровых лиц контрольной группы забирали в МНПЦХТиГ натощак в вакутайнеры с ЭДТА перед операцией пересадки почки, перед первым приемом такролимуса, через 24 часа и на 7-е сутки после операции пересадки почки. Кровь здоровых лиц группы сравнения отбирали аналогично обследуемой группе пациентов в утренние часы натощак в вакутайнеры с ЭДТА. Плазму крови замораживали при температуре жидкого азота и хранили в морозильной камере при температуре –20 °С. Замороженная плазма (без разморозки) транспортировалась во льду в ВГМУ и хранилась до обработки в морозильной камере при –20 °С. Нативные ЛПОНП выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге Beckman Optima LE80K (США) с использованием ротора 50.4Ti [11]. Содержание белка в нативных ЛПОНП определяли по методу Лоури [12]. Полученные результаты сопоставимы

с опубликованными ранее при исследовании нативных ЛПОНП [13]. Содержание ХС и ТГ нативных ЛПОНП и глюкозы плазмы крови определяли на спектрофлуориметре SOLAR CM 2203 (Республика Беларусь) с использованием биохимических наборов ООО «Арвитмедикл» (Республика Беларусь). В основе метода определения ХС лежит его окисление холестеролоксидазой с последующим окрашиванием в присутствии хинонимина. Определение ТГ основано на их гидролизе липазой с последующим окислением глицерофосфатоксидазой и окрашиванием в присутствии хинонимина. В основе определения содержания глюкозы лежит глюкозооксидазный метод. Содержание апопротеина В (апоВ) определяли турбидиметрическими наборами SPINREACT АРО-В (Испания) в плазме крови обследуемых. Концентрацию С-пептида определяли в плазме крови иммуноферментными наборами DiaMetra (Италия) на иммуноферментном анализаторе «Витязь Ф300ТП». Содержание общих фосфолипидов нативных ЛПОНП (ОФЛ ЛПОНП) определяли на спектрофотометре СФ46 по неорганическому фосфату [14] после минерализации в песчаной бане при температуре 180 °С.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31). Распределение исследуемых признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка, и при его соответствии Гауссовскому использовались методы параметрической статистики, при несоответствии – непараметрические методы. Парное сравнение выполняли с использованием критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Множественные сравнения выполняли при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела – Уоллиса. При post hoc-анализе применяли критерий Тьюки или Н-критерий Краскела – Уоллиса в модификации Дана с поправкой на множественные сравнения Бенджамини – Йекутиели. Анализ повторных измерений проводился при помощи линейных моделей со смешанными эффектами [15]. Оценка значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) проводилась построением контрастов линейной модели [16].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состава нативных ЛПОНП здоровых людей показала (см. таблицу), что содержание ХС ЛПОНП у женщин было на 72,7%, а апоВ плазмы крови на 38,2% ниже, чем у мужчин ($p=0,0023$, $0,0017$ соответственно). Интересно отметить, что данные по содержанию апоВ в плазме крови у мужчин и женщин аналогичны ранее опубликованной информации [17]. Возможно, выявленные отличия являются компенсаторным механизмом снижения уровня холестерина у мужчин.

Терминальная почечная недостаточность вызывала проатерогенные изменения, характерные для IV класса дислипотеинемии (ДЛП) по Фредриксону [7]. Отмечен рост содержания ТГ нативных ЛПОНП по сравнению с группой здоровых людей ($p=0,0016$), а также увеличение содержания ХС нативных ЛПОНП по сравнению со здоровыми женщинами ($p=0,0023$). Содержание белка в ЛПОНП статистически значимо увеличилось ($p<0,001$), что свидетельствует об изменении структуры ЛПОНП. Гендерные различия по содержанию апоВ в плазме крови были нивелированы. Содержание С-пептида в плазме крови увеличивалось по сравнению со здоровыми людьми ($p<0,001$), при этом концентрация глюкозы не имела отличий. Учитывая, что концентрация глюкозы была неизменной, а содержание С-пептида



выросло, можно предположить, что проатерогенные сдвиги обусловлены ростом инсулинорезистентности, способной стимулировать продукцию ЛПОНП в печени [8]. Такая точка зрения также подтверждается способностью инсулина снижать секрецию апоВ [18], что могло стать причиной отсутствия гендерных отличий, характерных для здоровых людей.

Оценка полученных результатов показала, что после пересадки почки до назначения такролимуса количество ХС, ТГ нативных ЛПОНП статистически значимо снижалось ($p=0,009$ и $0,003$ соответственно). Количество апоВ плазмы крови было снижено по сравнению со здоровыми мужчинами ($p=0,018$) и не имело гендерных отличий. Содержание глюкозы увеличивалось как по сравнению со здоровыми людьми, так и по сравнению с предоперационным исследованием ($p=0,006$ и $0,028$ соответственно). Содержание С-пептида, как и ранее, было выше, чем у здоровых людей ($p<0,001$). Интересно отметить, что соотношение ТГ/ОФЛ ЛПОНП снижалось ($p=0,017$), что говорит об изменении физико-химических свойств ЛПОНП и возможном изменении их доступности липолитическим ферментам крови.

Таким образом, картина, характерная для IV класса ДЛП, не выявляется после операционного вмешательства, однако сохранение повышенной концентрации С-пептида и снижение содержания апоВ в плазме крови говорит о сохранении инсулинорезистентности. Возможно, выявленные позитивные изменения в липидном профиле ЛПОНП обусловлены операционным стрессом.

Через 24 часа после операции гендерные отличия в содержании ХС ЛПОНП, характерные для здоровых людей, не восстанавливаются, отмечается рост ХС ЛПОНП по сравнению со здоровыми женщинами и предыдущим сроком исследований ($p=0,006$ и $0,049$ соответственно), также увеличивается содержание ТГ и общего белка ЛПОНП как по сравнению со здоровыми людьми, так и по сравнению с предыдущим сроком исследований ($p=0,004$, $0,007$, $<0,001$, $<0,001$ соответственно). В содержании апоВ плазмы крови вновь появляются гендерные отличия, однако по сравнению со здоровыми людьми эти отличия инвертированы – содержание апоВ у мужчин становится меньше, чем у женщин ($p=0,002$), и меньше, чем у здоровых мужчин ($p=0,012$). Содержание апоВ у женщин не отличалось от такового у здоровых женщин. Сохранялось повышенное содержание С-пептида, что, как и прежде, в сочетании с неизменной концентрацией глюкозы говорит о возможном сохранении инсулинорезистентности.

Таким образом, через 24 часа после операции вновь отмечаются изменения, характерные для ДЛП IV типа по Фредриксону, обладающие менее выраженной атерогенностью, чем ДЛП II_a, для которого характерно увеличение ХС ЛПНП. Вероятнее всего, выявленные изменения обусловлены инсулинорезистентностью. Однако в отличие от терминальной почечной недостаточности содержание апоВ у мужчин и женщин реагирует по-разному. У мужчин остается сниженным, а у женщин возвращается к нормальным значениям.

На 7-е сутки после операции пересадки почки, как и в предыдущий срок исследований, отсутствуют гендерные отличия в содержании ХС нативных ЛПОНП, однако появляются отличия между мужчинами и женщинами в содержании ТГ нативных ЛПОНП. Отмечено, что у мужчин содержание ТГ ЛПОНП было статистически значимо ниже ($p=0,004$), чем у женщин. При этом и у мужчин, и у женщин содержание ТГ ЛПОНП было выше, чем у здоровых людей ($p=0,0059$ и $<0,001$ соответственно).

Изменение состава нативных липопротеинов очень низкой плотности, содержания С-пептида и глюкозы крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки с использованием такролимуса в качестве иммунодепрессанта

Состав ЛПОНП и некоторые показатели плазмы крови
VLDL composition and some blood plasma parameters

Исследуемый показатель	Контроль		ХПН	Перед приемом такролимуса	24 часа после операции	7-е сутки после операции	
	Ж	М				Ж	М
ХС, ммоль/л	0,11±0,08	0,19±0,12 0,039 (ж)	0,38±0,30 0,0023 (ж)	0,19±0,16 0,009 (1)	0,85±2,86 0,006 (жж) 0,049 (2)	0,40±0,28 0,0011 (жж) 0,003 (2)	
ТГ, ммоль/л	0,22±0,14		0,55±0,40 0,0016 (к)	0,25±0,22 0,003(1)	0,50±0,34 0,004 (к) 0,007 (2)	0,84±0,34 <0,001 (к) <0,001 (2)	0,59±0,44 0,04 (ж) 0,0059 (к) 0,01 (2)
Белок общий, мг/л	97,91±58,84		258,75±194,19 <0,001 (к)	157,37±135,16	254,41±176,79 <0,001 (к) <0,001 (2)	317,14±117,15 <0,001 (к) 0,044 (2)	276,20±267,57 0,045 (ж) 0,008 (к)
АпоВ, мг/дл	47,37±14,55	65,48±14,01 0,0017 (ж)	49,27±27,56	39,80±28,00 0,018 (мк)	Ж	Ж	М
ОФЛ, ммоль/мг белка	2,54±4,17		0,88±1,33	1,57±1,85	32,76±20,32 0,002 (ж) 0,012 (мк)	62,34±32,68	32,29±20,91 0,01 (ж) 0,02 (мк)
ТГ/ОФЛ	3,07±2,51		4,05±2,94	1,95±1,62 0,017 (1)	0,65±0,52	13,16±61,37	
Глюкоза, ммоль/л	4,02±0,59		4,64±2,22	6,02±2,72 0,006 (к) 0,028 (1)	4,09±3,43 0,026 (2)	5,23±2,94 0,032 (к) <0,001 (2)	
С-пептид, мкг/л	0,02±0,04		1,57±1,47 <0,001 (к)	0,72±0,68 <0,001 (к)	4,85±1,22	4,68±1,31	
					0,71±0,69 <0,001 (к)	0,87±0,74 <0,001 (к)	

Примечания: статистически значимые отличия по сравнению: к – с контролем, мк – с контролем мужчин, ж – с женщинами той же группы, жж – с женщинами контроля, 1 – с группой до пересадки почки, 2 – с группой после пересадки почки перед назначением такролимуса.



В содержании апоВ сохраняются появившиеся через 24 часа инвертированные по отношению к здоровым людям гендерные отличия. Количество апоВ плазмы крови у мужчин было ниже, чем у женщин ($p=0,01$), и меньше, чем у здоровых мужчин ($p=0,02$). При этом соотношение ТГ/ОФЛ ЛПОНП было выше, чем у здоровых людей ($p<0,001$). Учитывая, что п-концевая часть апоВ₁₀₀ участвует в процессе специфического взаимодействия липопротеинлипазы (ЛПЛ) с ЛПОНП [19], выявленное увеличение содержания ТГ и ХС в ЛПОНП может быть связано с изменением соотношения основных липидов ЛПОНП и конформационными изменениями апоВ, препятствующими специфическому связыванию ЛПЛ с ЛПОНП, а также снижением содержания апоВ в ЛПОНП. Кроме того, известно, что ассоциированный с ЛПВП апоСII может диффундировать к ЛПОНП и активировать ЛПЛ [20], а изменение липидного состава ЛПОНП, вероятно, также может способствовать нарушению взаимодействия апоСII и ЛПОНП и, таким образом, снижать активность ЛПЛ.

Поскольку количество С-пептида на данном сроке исследований остается повышенным по сравнению со здоровыми людьми ($p<0,001$), а концентрация глюкозы остается неизменной, можно предположить, что в основе выявленных проатерогенных сдвигов лежит развивающаяся резистентность к инсулину [8]. Учитывая выявленные изменения апоВ плазмы крови и состава ЛПОНП, возможно, на ранних сроках после пересадки почки целесообразно использование производных фиброевой кислоты у женщин как активаторов липопротеинлипазы. Однако подтверждение целесообразности данного воздействия требует дополнительных исследований.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью наблюдаются проатерогенные изменения ЛПОНП, характерные для ДЛП IV по Фредрикссону, выражающиеся в росте содержания ХС, ТГ ЛПОНП и нивелировании гендерных отличий по содержанию апоВ, сочетающихся с увеличением количества С-пептида как маркера возможной инсулинорезистентности.
2. Непосредственно после пересадки почки до назначения такролимуса проатерогенные сдвиги не определяются, однако содержание С-пептида остается повышенным, что может быть расценено как сохранение резистентности к инсулину.
3. После начала приема такролимуса через 24 часа и на 7-е сутки после операции вновь развиваются проатерогенные изменения, сопровождающиеся повышенным содержанием С-пептида и появлением гендерных отличий в содержании ТГ ЛПОНП, общего белка и апоВ плазмы крови, вероятно, связанных с повышенной продукцией инсулина.
4. Появление гендерных отличий в составе ЛПОНП требует более пристального внимания к механизмам развития проатерогенных изменений у мужчин и женщин.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Katsakiori P.F., Papapetrou E.P., Goumenos D.S., et al. Tacrolimus and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors: An interaction study in CYP3A5 non-expressors, renal transplant recipients. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(4):385–388. DOI: 10.4103/0253-7613.83106.
2. Sessa A., Esposito A., Giliberti A., et al. Immunosuppressive agents and metabolic factors of cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1178–1182. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.02.045.
3. Ichimaru N., Takahara S., Kokado Y., et al. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis.* 2001;158(2):417–423. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00438-5.

4. Thölking G., Schulte C., Jehn U., et al. The Tacrolimus Metabolism Rate and Dyslipidemia after Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2021;10(14):3066. DOI: 10.3390/jcm10143066.
5. Deleuze S., Garrigue V., Delmas S., et al. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc*. 2006;38(7):2311–2313. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.06.125.
6. Shchastniy A.T., Osochuk A.S., Osochuk S.S., et al. Influence of kidney failure on the composition of native blood lipoprotein complexes in men and women. *Bulletin of VSMU*. 2022;21(6):71–77. DOI: 10.22263/2312-4156.2022.6.71. (In Russian)
7. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321–327. DOI: 10.1161/01.cir.31.3.321.
8. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 1;25(9):771–782. DOI: 10.5551/jat.RV17023
9. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):771–782. DOI: 10.5551/jat.RV17023.
10. Bunak V. Allocation of stages of ontogenesis and chronological boundaries of age periods. *Sovetskaja pedagogika*. 1965;11:105–119. (In Russian)
11. Perkins E.G., Lindgren F.T. *Analysis of lipids and lipoproteins*. Champaign IL: American Oil Chemists' Society; 1975.
12. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265–275.
13. Kashyap M.L., Hynd B.A., Robinson A. A rapid and simple method for measurement of total protein in very low density lipoproteins by the Lowry assay. *J Lipid Res*. 1980;21(4):491–495.
14. Svanborg A., Svennerholm L., Myrén I., et al. Plasma total lipid, cholesterol, triglycerides, phospholipids and free fatty acids in a healthy Scandinavian population. *Acta Med. Scand*. 1961;169(1):43–49. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1961.tb17091.x.
15. Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., et al. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 2015;67(1):1–48. DOI: 10.18637/jss.v067.i01.
16. Searle S.R., Speed F.M., Milliken G.A. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *The American Statistician*, 1980;34(4):216–221. DOI: 10.2307/2684063.
17. Gardner C.D., Tribble D.L., Young D.R., et al. Population frequency distributions of HDL, HDL(2), and HDL(3) cholesterol and apolipoproteins A-I and B in healthy men and women and associations with age, gender, hormonal status, and sex hormone use: the Stanford Five City Project. *Prev Med*. 2000;31(4):335–345. DOI: 10.1006/pmed.2000.0715.
18. Sparks J.D., Chamberlain J.M., O'Dell C., et al. Acute suppression of apo B secretion by insulin occurs independently of MTP. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;406(2):252–256. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.02.028.
19. Choi S.Y., Sivaram P., Walker D.E., et al. Lipoprotein lipase association with lipoproteins involves protein-protein interaction with apolipoprotein B. *J Biol Chem*. 1995;270(14):8081–8086. DOI: 10.1074/jbc.270.14.8081.
20. Wolska A., Dunbar R.L., Freeman L.A., et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*. 2017;267:49–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025