

А.Т. ЩАСТНЫЙ, А.С. ОСОЧУК, А.Ф. МАРЦИНКЕВИЧ,
С.С. ОСОЧУК, О.А. ГРОМОВА, А.М. МУКАДЕСОВА,
А.Ч. ВЕРШИНИНА



ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ, УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ И С-ПЕПТИДА ЧЕРЕЗ 1, 3 И 5 ЛЕТ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ У ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАКРОЛИМУС

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Цель. Исследовать динамику изменений уровня глюкозы, С-пептида и состава нативных липопротеиновых комплексов крови пациентов через 1, 3 и 5 лет после операции пересадки почки.

Материал и методы. В группу обследуемых пациентов вошли 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет) через 1, 3 и 5 лет после операции трансплантации почки. В группу сравнения включены по 15 здоровых мужчин и женщин того же возраста. Венозная кровь забиралась натощак в вакуутайнеры с 3,8% цитратом натрия. Нативные липопротеиновые комплексы крови выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования. Количество белка в нативных липопротеиновых комплексах крови определяли по методу Лоури; количество холестерина, апопротеинов А/В, эфиров холестерина и триацилглицеридов, глюкозы, креатинина и мочевины определяли с использованием биохимических наборов. Количество пропротеинконвертазы субтилизин кексин 9 и С-пептида определяли с использованием иммуноферментных наборов. Статистический анализ выполнен в пакете прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Результаты. Во все сроки после операции пересадки почки отмечается рост концентрации С-пептида и глюкозы. Нивелируются характерные для здоровых людей гендерные отличия в содержании ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, общего белка и апопротеина-В100, уравниваясь со значениями, характерными для здоровых мужчин; значимого влияния на состав ЛПВП не обнаружено, однако увеличивается количество их главного белка – апопротеина А1 и эфиров холестерина в плазме крови.

Заключение. Полученные результаты, касающиеся изменения уровней С-пептида и глюкозы могут свидетельствовать о том, что у реципиентов почечного аллотрансплантата с применением в качестве терапии такролимуса существует компенсированная толерантность к инсулину, которая в конечном итоге может привести к посттрансплантационному сахарному диабету. Изменения в липидтранспортной системе говорят о проатерогенном действии иммуносупрессивной терапии применительно к женщинам.

Ключевые слова: посттрансплантационный сахарный диабет, С-пептид, липопротеины, такролимус, пересадка почки

Objective. To study the dynamics of changes in the level of glucose, C-peptide and the composition of native lipoprotein complexes in the blood of patients 1, 3 and 5 years after kidney transplantation.

Material and methods. The study group included 15 men (36-60 years old) and 15 women (36-55 years old) 1, 3 and 5 years after kidney transplantation. The control group included 15 healthy men and women of the same age. Fasting venous blood was collected in vacutainers with 3.8% sodium citrate. Native blood lipoprotein complexes were isolated by preparative ultracentrifugation. The amount of protein in native blood lipoprotein complexes was determined using the Lowry method, the amount of cholesterol, apoproteins A/B, cholesterol esters and triacylglycerides, glucose, creatinine and urea were determined using biochemical kits. The amounts of proprotein convertase subtilisin kexin 9 and C-peptide were determined using enzyme immunoassay kits. Statistical analysis was performed in the application package R version 4.0.5 (2021-03-31).

Results. At all times after kidney transplantation, an increase in the concentration of C-peptide and glucose was observed. Gender differences characteristic of healthy people in the content of VLDL cholesterol, LDL cholesterol, total protein and apoprotein-B100 are leveled out, equalizing them with the values characteristic of healthy men; no significant effect on the composition of HDL was found, however, the amount of their main protein – apoprotein A1 and cholesterol esters – increases in blood plasma.

Conclusion. The findings regarding changes in C-peptide and glucose levels may indicate that renal allograft recipients treated with tacrolimus may have compensated insulin tolerance, which may ultimately lead to post-transplant diabetes mellitus. Changes in lipid transport system indicate the proatherogenic effect of immunosuppressive therapy in women.

Keywords: Post-transplant diabetes mellitus, C-peptide, lipoproteins, tacrolimus, kidney transplantation



Научная новизна статьи

Было выявлено: повышенная концентрация глюкозы и С-пептида в послеоперационном периоде; нивелирование гендерных отличий холестерина и общего белка ЛПОНП и ЛПНП; повышение уровня общих фосфолипидов ЛПОНП через 5 лет после пересадки почки; повышение уровня апо-В100 у женщин обследуемой группы в сравнении со здоровыми женщинами; увеличение уровней холестерина и общего белка ЛПНП у женщин обследуемой группы в сроки 1 и 5 лет после операции в сравнении с женщинами контрольной группы; повышение апо-А1 в сроки 1 и 5 лет после операции; повышение уровня эфиров холестерина.

What this paper adds

It was revealed: increased concentrations of glucose and C-peptide in the postoperative period; leveling gender differences in cholesterol and total protein VLDL and LDL; increased levels of total VLDL phospholipids 5 years after kidney transplantation; increase in the level of apo-B100 in women of the experimental group in comparison with healthy women; an increase in the levels of cholesterol and total LDL protein in women in the experimental group at 1 and 5 years after surgery in comparison with women in the control group; increase in apo-A1 at 1 and 5 years after surgery; increased levels of cholesterol esters.

Введение

Применение такролимуса в качестве иммуносупрессанта является фактором риска развития посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) [1], который, по мнению многих исследователей [2, 3, 4], является не просто еще одним типом диабета второго типа, а самостоятельной патофизиологической единицей [1]. В связи с этим в 2013 году в Вене экспертное сообщество специалистов Американской диабетической ассоциации выработало рекомендации по борьбе с посттрансплантационным сахарным диабетом одной из которых было расширение фундаментальных, трансляционных и клинических исследований в области ПТСД [5]. Описанный в литературе ПТСД сопровождается изменениями липидтранспортной системы крови (ЛТС), ассоциированными с атерогенезом [6], который является наиболее значимым осложнением ПТСД по сравнению с иными его осложнениями [7]. Ранее нами были опубликованы данные об изменениях спектра жирных кислот липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки, способных участвовать в развитии инсулинорезистентности и свидетельствующих о возможном вовлечении в этот процесс микробиома кишечника [8]. В связи с вышеизложенным, **целью** настоящей работы было исследование динамики изменений уровня глюкозы, С-пептида и состава нативных липопротеиновых комплексов крови пациентов через 1, 3 и 5 лет после операции пересадки почки.

Материал и методы

Работа проведена в рамках ГПНИ «Транс-

ляционная медицина» № государственной регистрации 20220305 от 16.03.2022. Пациенты для обследования представлены Минским НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии в рамках договора о сотрудничестве с учреждением образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». В группу обследуемых пациентов вошли 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет) второго периода зрелого возраста [9] через 1, 3 и 5 лет после операции трансплантации почки. В группу сравнения включены по 15 здоровых мужчин и женщин того же возраста. Кровь пациентов забирали из локтевой вены вакуумными пробирками с 3,8% цитратом натрия в утренние часы натощак, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Плазму крови до обработки хранили в морозильной камере при температуре -20°C. Нативные липопротеиновые комплексы крови (ЛПОНП, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге Beckman Optima LE80K (США) с использованием ротора 50.4Ti [10].

Количество белка в нативных липопротеиновых комплексах крови (ЛПК) определяли по методу Лоури [11]; количество холестерина (ХС) и триацилглицеридов (ТГ), глюкозы, креатинина и мочевины определяли с использованием биохимических наборов ООО «Арвитмедикл» (Республика Беларусь). Количество пропротеинконвертазы субтилизин кексин 9 (PCSK9) определяли с использованием иммуноферментного набора фирмы Elabscience (КНР). Количество С-пептида определяли иммуноферментными наборами DiaMetra (Италия). Количество эфиров холестерина (ЭХС) определяли с

использованием биохимических наборов Sigma Aldrich (США). Количество апопротеинов А/В определяли наборами фирмы Spinreact (Испания).

Статистический анализ выполнен в пакете прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31). Распределение изучаемых показателей оценивали по критерию Шапиро – Уилка. При соответствии распределению Гаусса использовали методы параметрической статистики, при несоответствии – непараметрические методы. Парное сравнение проводили с использованием критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Множественные сравнения проводили при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела – Уоллиса. При проведении post hoc анализа использовали критерий Тьюки или Н-критерий Краскела – Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения Бенджамини – Йекутиели. Анализ повторных измерений проводили с использованием линейных моделей со смешанными эффектами [12]. Оценка значимости отличий по полу проводилась построением контрастов линейной модели [13].

Результаты и обсуждение

Исследование уровня глюкозы показало, что его значения в течение всего периода наблюдения не выходили за рамки нормальных клинико-лабораторных значений (таблица 2) (4,67-6,0 мм/л), однако сравнение данного показателя с таковым у здоровых людей обнаружило, что во все сроки наблюдения концентрация глюкозы у пациентов после пересадки почки была выше, чем в группе здоровых людей ($p = 0,0295$, $<0,001$ и $<0,001$ для 1 года, 3 и 5 лет соответственно). При этом содержание С-пептида было повышено во все послеоперационные сроки наблюдения ($p < 0,001$ для всех сроков наблюдения). Hecking M и соавторы указывают на то, что иммуносупрессивная терапия с использованием такролимуса увеличивает синтез инсулина. Статистически значимое увеличение содержания глюкозы может быть обусловлено либо нарушением секреции инсулина как указывают Hecking M. и соавторы, либо снижением чувствительности его рецепторного аппарата, либо увеличением скорости его деградации. Для ответа на данный

вопрос необходимо проведение дополнительных исследований.

Исследование состава ЛПК крови показало, что в нативных ЛПОНП здоровых людей содержание ХС и общего белка у женщин было ниже, чем у мужчин ($p=0,013$, $0,049$ соответственно). При этом содержание апо-В100 в плазме крови у женщин также было ниже, чем у мужчин ($p=0,023$). Вероятно, данные отличия обусловлены описанной в литературе более высокой активностью клиренса ЛПОНП, связанной с особенностью действия эстрогенов и прогестинов [14]. Отсутствие описанных различий в содержании триацилглицеридов (ТГ) может обуславливаться возрастными аспектами обследованных женщин, часть из которых может быть отнесена к пременопаузальному возрасту.

В послеоперационном периоде нивелировались гендерные отличия в содержании ХС ЛПОНП, содержании общего белка и содержании белка апо-В100 в плазме крови, при этом содержание общего белка статистически значимо увеличивалось по сравнению со здоровыми женщинами во все сроки наблюдений ($p=0,015$, $0,002$, $0,001$ соответственно). Помимо указанного, отмечалось статистически значимое увеличение содержания общих фосфолипидов (ОФЛ) через и 5 лет после операции ($p=0,01$ и $<0,001$ соответственно). Учитывая способность такролимуса активировать гены, отвечающие за продукцию рецепторов к эстрогенам [15], возможно предположить, что выявленные эффекты обусловлены взаимодействием такролимуса с эстрогенными рецепторами либо системой продукции самих эстрогенов. Однако для подтверждения данного предположения необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о выраженном влиянии операции пересадки почки и иммуносупрессивной терапии с использованием такролимуса на состав ЛПОНП, что способно изменить время их циркуляции в крови, а с учетом нивелирование гендерных различий они, вероятно, могут быть расценены как проатерогенные для женщин.

Исследование состава ЛПНП показало, что у здоровых женщин содержание ХС было статистически значимо ниже, чем у мужчин ($p=0,048$), что согласуется с результатами исследований липопротеиновых комплексов крови здоровых японцев [16]. При этом содержание общего белка у женщин было также меньше, чем у мужчин ($p=0,0076$).

У пациентов, перенесших операцию трансплантации почки нивелировались гендерные различия содержания ХС ЛПНП, а в первый

Таблица 1

Динамика изменений биохимических показателей крови

	Здоровые		3 года		5 лет	
	1 год	М	Ж*	М	Ж*	Ж*
Аро А ₁ , мг/дл <0,001	117,32±18,16	М	Ж*	128,12±47,15 (1)	163,61±47,24*	152,69±41,00 *
Аро В ₁₀₀ , мг/дл 0,015	65,48±14,01	М	Ж*	61,54±15,92	61,42±15,58	61,37±17,88
ЭХС мг/мл <0,001	0,05±0,01			0,06±0,01*	0,06±0,01*	0,06±0,02*
PCSK9 нг/мл <0,001	29,23±6,49			17,73±2,14	18,54±3,19	18,46±3,10
Глюкоза мм/л <0,001	4,02±0,59			4,67±0,89*	6,00±2,79*(1)	5,75±3,25*
C-пептид нг/мл <0,001	0,02±0,04			0,95±0,58*	1,21±0,77*	0,90±0,62*
Креатинин мкМ/л <0,001	82,09±40,30	М	Ж*	114,80±28,68*	121,46±47,38*	132,64±45,86*
Мочевина мм/л	9,06±3,60	М	Ж*	8,68±3,31(ж)	9,27±3,93(ж)	11,22±5,85(ж)

Примечание: * – статистически значимо по сравнению со здоровыми людьми, Ж* – с мужчинами, ж – с женщинами, (1) – с 1 голом, (ж) – с женщинами.

Таблица 2

Состав ЛПНК крови

	ХС, мм/л		ТГ, мм/л		Общий белок, г/л		ОФЛ, г/л		ОФЛ, г/мг белка	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Здоровые	0,24±0,16	0,12±0,08*	0,25±0,18	0,11±0,06	137,57±86,30	84,87±46,18	107,58±84,12	2,54±4,17		
1 год	0,20±0,14		0,33±0,21		173,07±91,84ж		196,52±130,14*	1,52±1,36		
3 года	0,26±0,26		0,46±0,47		217,23±149,54ж		154,32±106,90	0,94±1,18		
5 лет	0,28±0,23		0,41±0,30		200,36±108,31ж		227,26±132,84*	1,34±1,05		
Здоровые	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
1 год	1,44±0,48	1,10±0,43*	493,95±159,29	356,92±83,53*	420,57±231,62	1,27±0,98				
3 года	1,59±0,45ж		0,12±0,05		495,07±124,04ж	436,22±190,59	0,96±0,63			
5 лет	1,37±0,54		0,12±0,05		463,56±145,80	437,76±159,10	0,97±0,46			
5 лет	1,52±0,61		0,12±0,04		490,63±153,65ж	438,96±195,80	0,90±0,46			
Здоровые	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
1 год	0,51±0,14	0,04±0,04	663,76±200,80	716,02±245,61	1,27±0,49					
3 года	0,62±0,17	0,05±0,02	695,85±94,61	634,34±188,70	0,93±0,31					
5 лет	0,61±0,20	0,06±0,03	721,73±183,93	715,37±237,15	0,76±0,32					
5 лет	0,62±0,21	0,05±0,02	714,07±133,86	652,53±219,38	0,92±0,33					

Примечание: * – статистически значимо по сравнению со здоровыми людьми, Ж* – с мужчинами, ж – с женщинами, (1) – с 1 голом, (ж) – с женщинами.

год после операции его содержание было даже статистически значимо выше, чем у здоровых женщин ($p=0,035$). Содержание общего белка ЛПНП также утрачивало гендерные отличия, характерные для здоровых людей, при этом его количество через 1 год и 5 лет после пересадки почки было выше, чем у здоровых женщин ($p=0,022$, $0,023$ соответственно). Содержание основного белка ЛПНП – апо-B100 во все сроки исследований утрачивало гендерные отличия, характерные для здоровых людей. Возможно, как и в случае с ЛПОНП, выявленные изменения связаны со способностью такролимуса взаимодействовать с аппаратом синтеза и рецепции эстрогенов.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об изменении состава ЛПНП в негативном для женщин направлении.

Исследование состава ЛПВП не выявило значительных отклонений от контрольных значений. Вместе с тем через 3 года после пересадки почки отмечено более высокое содержание нормализованного по белку ОФЛ у женщин ($p=0,019$), не выявленное через 5 лет после операции. Следует отметить наличие статистически значимых отличий в содержании основного белка ЛПВП – апо-A1, содержание которого увеличивалось по сравнению с контрольными значениями через 1 и 5 лет после операции ($<0,001$, $0,021$), при этом через 3 года после операции содержание апо-A1 у женщин было выше, чем у мужчин и чем в контроле ($p=0,009$, $0,0014$, таблица 2), а у мужчин ниже, чем в группе здоровых людей ($p=0,0099$).

Оценка содержания эфиров холестерина (ЭХС) в плазме крови выявила его статистически значимое увеличение во все послеоперационные сроки ($p=0,001$, $<0,001$ и $0,0062$ соответственно), что согласуется с ростом содержания апо-A1, являющегося активатором лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ КФ 2.3.1.43) [17]. Таким образом, имеющиеся изменения свидетельствуют об увеличении активности этерификации холестерина, однако для окончательного вывода о его функциональности необходимо исследование системы захвата ЛПВП печенью и активности белка, переносящего эфиры холестерина.

Выявленные изменения ЛТС крови могут быть результатом латентной инсулинорезистентности, действия послеоперационной комплексной терапии, включающей такролимус, а также, поскольку повышенный уровень мочевины способен оказывать негативное действие на эндотелиальные клетки [18], и функционирования почечного трансплантата.

Исследование содержания мочевины у

здоровых людей показало более высокое количество у мужчин ($p<0,001$), что совпадает с результатами, полученными в работе Lü [18]. Во все послеоперационные сроки наблюдения содержание мочевины не имело гендерных различий и было повышено по сравнению со здоровыми женщинами ($p=0,0019$, $<0,001$, $<0,001$ соответственно). Учитывая способность мочевины негативно влиять на ЛТС и эндотелий, можно заключить, что негативные изменения более выражены у женщин по сравнению с мужчинами.

Исследование уровня креатинина также демонстрирует снижение функциональной активности почек. Во все сроки исследований уровень креатинина был повышен ($p=0,026$, $0,021$ и $<0,001$ соответственно). Возможно, выявленные изменения могут быть обусловлены в том числе и повреждением трансплантата латентной инсулинорезистентностью, запускающей порочный круг воспроизведения нарушений ЛТС крови еще и за счет накопления мочевины и креатинина. Для разрыва этого порочного круга наибольшие усилия должны быть направлены на предотвращение развития латентной инсулинорезистентности.

Таким образом, исходя из представленного материала, можно сделать следующие выводы.

1. Во все сроки после операции пересадки почки отмечается рост концентрации С-пептида и глюкозы, что говорит о наличии компенсированной толерантности к инсулину и необходимости дополнительных исследований синтеза, секреции, деградации и рецепции инсулина у лиц применяющих такролимус после пересадки почки.

2. Послеоперационная иммуносупрессивная терапия с применением такролимуса нивелирует характерные для здоровых людей гендерные отличия в содержании ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, общего белка и апопротеина-B100, уравнивая со значениями, характерными для здоровых мужчин, что говорит о проатерогенном действии иммуносупрессивной терапии применительно к женщинам.

3. Иммуносупрессивная терапия с применением такролимуса оказывает незначительное влияние на состав ЛПВП, однако увеличивает количество их главного белка – апопротеина A1 и ЭХС в плазме крови.

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 липид-транспортной и иммунной систем пациентов с пересадкой почки и обосновать подходы к их коррекции» № госрегистрации 20220305 от 16.03.2022. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Витебского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int*. 2021 Jan;34(1):27-48. doi: 10.1111/tri.13783
2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10 Suppl):SS3-24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
3. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2012 Jun 27;93(12):1189-95. doi: 10.1097/TP.0b013e31824db97d
4. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, Karaboyas A, Hörl WH, Wolzt M, Sharif A, Roden M, Moro E, Pacini G, Port FK, Sdemann MD. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2763-71. doi: 10.2337/dc12-2441
5. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschau S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohnen S, Sdemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014 Sep;14(9):1992-2000. doi: 10.1111/ajt.12850
6. Edgar L, Akbar N, Braithwaite AT, Krausgruber T, Gallart-Ayala H, Bailey J, Corbin AL, Khoiratty TE, Chai JT, Alkhalil M, Rendeiro AF, Ziberna K, Arya R, Cahill TJ, Bock C, Laurencikiene J, Crabtree MJ, Lemieux ME, Riksen NP, Netea MG, Wheelock CE, Channon KM, Rydén M, Udalova IA, Carnicer R, Choudhury RP. Hyperglycemia Induces Trained Immunity in Macrophages and

Their Precursors and Promotes Atherosclerosis. *Circulation*. 2021 Sep 21;144(12):961-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046464

7. Valderhaug TG, Hjelmesth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, Line PD, Jenssen T. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1341-49. doi: 10.1007/s00125-011-2105-9

8. Шастный АТ, Осочук АС, Осочук СС, Марцинкевич АФ. Изменения спектра жирных кислот липопротеинов очень низкой плотности пациентов с хронической почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки *Вестн ВГМУ*. 2023;22(3):86-96. doi:10.22263/2312-4156.2023.3.86

9. Бунак ВВ. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов. В кн: Бунак ВВ. Советская педагогика. 1965;11. p. 105-19.

10. Perkins EG. Analysis of lipids and lipoproteins. In: Lindgren FT, Perkins EG, editors. *American Oil Chemists' Society*. 3rd ed. Champaign; 1975. p. 204-24.

11. Bates D, Machler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw*. 2015;67(1):1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01

12. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population marginal means in the linear model: an alternative to least squares means. *Am. Stat*. 1980 Nov;34(4):216-21. doi: 10.1080/00031305.1980.10483031

13. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:227-56. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_12

14. Oh-i K, Keino H, Goto H, Yamakawa N, Takeuchi M, Usui M, Iwasaki T. Upregulation of neurotrophic factor-related gene expression in retina with experimental autoimmune uveoretinitis by intravitreal injection of tacrolimus (FK506). *Br J Ophthalmol*. 2007 Nov;91(11):1537-40. doi: 10.1136/bjo.2007.116525

15. Furusyo N, Ai M, Okazaki M, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, Hiramane S, Ura K, Kohzuma T, Schaefer EJ, Hayashi J. Serum cholesterol and triglyceride reference ranges of twenty lipoprotein subclasses for healthy Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):238-45. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.008

16. Cooke AL, Morris J, Melchior JT, Street SE, Jerome WG, Huang R, Herr AB, Smith LE, Segrest JP, Remaley AT, Shah AS, Thompson TB, Davidson WS. A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL. *J Lipid Res*. 2018 Jul;59(7):1244-55. doi: 10.1194/jlr.M085332

17. Tripolino C, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Della Valle E, Gnasso A. Blood urea impairs brachial artery flow mediated dilation. *Int Angiol*. 2015;34(4):392-97.

18. Lü RX, Li YS, Huang ZG, Wang YJ, Peng ZY. Source of variations of serum urea levels and consideration of reference interval in urban Chengdu. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Jul;41(4):684-87.

REFERENCES

1. Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int*. 2021

Jan;34(1):27-48. doi: 10.1111/tri.13783

2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10 Suppl):SS3-24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
3. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2012 Jun 27;93(12):1189-95. doi: 10.1097/TP.0b013e31824db97d
4. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, Karaboyas A, Hörl WH, Wolzt M, Sharif A, Roden M, Moro E, Pacini G, Port FK, Sdemann MD. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2763-71. doi: 10.2337/dc12-2441
5. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Scherthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohny S, Sdemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014 Sep;14(9):1992-2000. doi: 10.1111/ajt.12850
6. Edgar L, Akbar N, Braithwaite AT, Krausgruber T, Gallart-Ayala H, Bailey J, Corbin AL, Khojraty TE, Chai JT, Alkhalil M, Rendeiro AF, Ziberna K, Arya R, Cahill TJ, Bock C, Laurencikiene J, Crabtree MJ, Lemieux ME, Rixsen NP, Netea MG, Wheelock CE, Channon KM, Rydén M, Udalova IA, Carnicer R, Choudhury RP. Hyperglycemia Induces Trained Immunity in Macrophages and Their Precursors and Promotes Atherosclerosis. *Circulation*. 2021 Sep 21;144(12):961-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046464
7. Valderhaug TG, Hjelmeshjth J, Hartmann A, Reislén J, Bergrem HA, Leivestad T, Line PD, Jenssen T. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1341-49. doi: 10.1007/s00125-011-2105-9
8. Shchastniy AT, Osochuk AS, Osochuk SS, Martsinkevich AF. Izmeneniya spektra zhirnykh kislot lipoproteinov ochen' nizkoj plotnosti pacientov

Адрес для корреспонденции

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра госпитальной хирургии
с курсом ФПК и ПК,
тел.: +375-29-595-04-03,
e-mail: aos19950207@gmail.com,
Осочук Александр Сергеевич

Сведения об авторах

Щастный Анатолий Тадеушевич, д.м.н., профессор,

- s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'ju i v rannye sroki posle peresadki pochki *Vestn VGMU*. 2023;22(3):86-96. doi:10.22263/2312-4156.2023.3.86. (In Russ.)
9. Bunak VV. Vydelenie jetapov ontogeneza i hronologicheskie granicy vozrastnyh periodov. V kn: Bunak VV. *Sovetskaja pedagogika*. 1965;11. r. 105-19. (In Russ.)
10. Perkins EG. Analysis of lipids and lipoproteins. In: Lindgren FT, Perkins EG, editors. *American Oil Chemists' Society*. 3rd ed. Champaign; 1975. p. 204-24.
11. Bates D, Machler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw*. 2015;67(1):1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01
12. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population marginal means in the linear model: an alternative to least squares means. *Am. Stat*. 1980 Nov;34(4):216-21. doi: 10.1080/00031305.1980.10483031
13. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:227-56. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_12
14. Oh-i K, Keino H, Goto H, Yamakawa N, Takeuchi M, Usui M, Iwasaki T. Upregulation of neurotrophic factor-related gene expression in retina with experimental autoimmune uveoretinitis by intravitreal injection of tacrolimus (FK506). *Br J Ophthalmol*. 2007 Nov;91(11):1537-40. doi: 10.1136/bjo.2007.116525
15. Furusyo N, Ai M, Okazaki M, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, Hiramane S, Ura K, Kohzuma T, Schaefer EJ, Hayashi J. Serum cholesterol and triglyceride reference ranges of twenty lipoprotein subclasses for healthy Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):238-45. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.008
16. Cooke AL, Morris J, Melchior JT, Street SE, Jerome WG, Huang R, Herr AB, Smith LE, Segrest JP, Remaley AT, Shah AS, Thompson TB, Davidson WS. A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL. *J Lipid Res*. 2018 Jul;59(7):1244-55. doi: 10.1194/jlr.M085332
17. Tripolino C, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Della Valle E, Gnasso A. Blood urea impairs brachial artery flow mediated dilation. *Int Angiol*. 2015;34(4):392-97.
18. Lü RX, Li YS, Huang ZG, Wang YJ, Peng ZY. Source of variations of serum urea levels and consideration of reference interval in urban Chengdu. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Jul;41(4):684-87.

Address for correspondence

210009, Republic of Belarus,
Vitebsk, Frunze ave., 27,
Vitebsk State Medical University,
Department of Hospital Surgery with
a Course of FAT and PT.
tel.: +375-29-595-04-03,
e-mail: aos19950207@gmail.com,
Osochuk Alexander Sergeevich

Information about the authors

Shchastniy Anatoly T., MD, Professor, Head of the

заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

Осочук Александр Сергеевич, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>

Марцинкевич Александр Францевич, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>

Осочук Сергей Стефанович, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ ВГМУ, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>

Громова Ольга Александровна, врач-нефролог отделения хирургической гепатологии и трансплантации УЗ «ВОКБ», г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0009-0007-8192-1950>

Мукадесова Анастасия Маратовна, научный сотрудник научного отдела ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0009-0007-1631-2681>

Вершинина Анна Чеславовна, врач-нефролог ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0009-0006-1945-9286>

Department of Hospital Surgery with a Course of FAT and PT. Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

Osochuk Alexander S., Assistant of the Department of Hospital Surgery with a Course of FAT and PT. Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>

Martsinkevich Alexander F., PhD., Associate Professor of the Department of General and Clinical Biochemistry with the Course of FAT and PT, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>

Osochuk Sergey S., MD, Professor, Head of the Research Laboratory of VSMU, Vitebsk State Medical University. Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>

Gromova Olga A., Nephrologist at the Department of Surgical Hepatology and Transplantation of the Healthcare Institution "VOKB", Vitebsk, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0009-0007-8192-1950>

Mukadesova Anastasia Maratovna, Researcher at the Scientific Department of the State Institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology». Minsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0009-0007-1631-2681>

Vershinina Anna Ch., Nephrologist, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0009-0006-1945-9286>

Информация о статье

Поступила 15 мая 2024 г.

Принята в печать 24 мая 2024 г.

Доступна на сайте 25 августа 2024 г.

Article history

Arrived: 15 May 2024

Accepted for publication: 24 May 2024

Available online: 25 August 2024