

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.78>

Влияние терминальной почечной недостаточности на состав нативных липопротеиновых комплексов крови мужчин и женщин

А.Т. Щастный, А.С. Осочук, С.С. Осочук, А.Ф. Марцинкевич

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 78-84.

The influence of end-stage kidney failure on the composition of native blood lipoprotein complexes in men and women

A.T. Shchastniy, A.S. Osochuk, S.S. Osochuk, A.F. Martsinkevich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):78-84.

Резюме.

Цель – определить влияние терминальной почечной недостаточности на биохимический состав липопротеиновых комплексов крови.

Материал и методы. Работа выполняется в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина, 2020 – 2025 годы», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по заданию 3.37 № госрегистрации 20220305. Исследуемую группу пациентов сформировали 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет) с терминальной стадией хронической болезни почек, контрольную – 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Проводилось выделение липопротеиновых комплексов (ЛПК) методом последовательного ультрацентрифугирования на препаративной ультрацентрифуге, определение количества белка в нативных ЛПК по методу Лоури, холестерина и триацилглицеридов биохимическим методом, пропротеинконвертазы субтилизин кексин 9 (PCSK9) методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Результаты. У лиц с терминальной почечной недостаточностью отсутствуют характерные для здоровых людей гендерные отличия, заключающиеся в более низком содержании ХС и белка ЛПОНП и ЛПНП у женщин по сравнению с мужчинами. В крови пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) уровень ТГ ЛПОНП выше, чем у контрольной группы, а количество ХС и белка ЛПОНП увеличено по сравнению со здоровыми женщинами. Количество ТГ ЛПНП в крови у исследуемой группы выше в сравнении с контролем, а белка ЛПНП увеличено, в сравнении с женщинами контрольной группы.

Заключение. У пациентов с ХПН развиваются проатерогенные изменения ЛТС крови и нивелируются характерные для здоровых лиц гендерные отличия как результат роста содержания ХС ЛПОНП, белка ЛПОНП и ЛПНП у женщин. При ХПН не изменяется количество PCSK9.

Ключевые слова: ХПН, липопротеиновые комплексы, холестерин, белок, PCSK9.

Abstract.

Objectives. To determine the effect of end-stage renal failure on the biochemical composition of blood lipoprotein complexes.

Material and methods. The work is carried out within the frames of the State Research Program «Translational Medicine, 2020 - 2025», subprogram 4.2 «Fundamental Aspects of Medical Science» on task 3.37, State Registration Number 20220305. The study group of patients was composed of 15 men (36-60 years old) and 16 women (36-55 years old) with the end-stage chronic kidney disease, the control group consisted of 15 healthy men and women of the same age. Lipoprotein complexes (LPC) were isolated by sequential ultracentrifugation on the preparative ultracentrifuge, the amount of protein in native LPC was determined by the Lowry method, cholesterol and triacylglycerides – by a biochemical method, proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) – by enzyme immunoassay in blood serum.

Results. There are no gender differences characteristic of healthy subjects in the individuals of the study group. In patients with chronic renal failure (CRF), the level of VLDL TG is higher than that in the control group, and cholesterol and VLDL protein are increased compared to healthy women. The amount of LDL TG in the study group is higher compared to the control group, and the amount of LDL protein is increased in comparison with women in the control group.

Conclusion. CRF possesses a proatherogenic effect and eliminates gender differences characteristic of healthy individuals, and it also has a stronger effect on women, increasing the content of total VLDL cholesterol and VLDL and LDL protein. CRF does not affect the amount of PCSK9.

Keywords: CRF, lipoprotein complexes, cholesterol, protein, PCSK9.

Введение

Многочисленные исследования состава и функциональной активности липидтранспортной системы (ЛТС) крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью указывают на проатерогенные изменения и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) пациентов с терминальной почечной недостаточностью значительно изменяется белковый состав, и снижается активность элиминации холестерина (ХС) из них. Однако в настоящее время отсутствует единая точка зрения на описываемые в научной литературе противоречивые сведения об изменениях состава ЛПВП и их роли в прогрессировании почечной недостаточности и состоянии после пересадки почки [1]. В работе Helena Kastarinen и соавторов указывается на связь тяжести почечной недостаточности с элиминацией из кровотока липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), при этом авторы указывают на то, что продукция апо-В не связана с тяжестью повреждения почек [2], что противоречит известным механизмам рецепторно-опосредованного захвата ЛПНП посредством апо-В100/Е рецепторов и свидетельствует о наличии иных механизмов не свойственных нормальному состоянию. Baohai Shao и соавторы считают, что уровень ХС ЛПВП не отражает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при терминальной почечной недостаточности и который определяется, с их точки зрения, в первую очередь 4 белками параоксоназами 1 и 3 (PON1, PON3), апо-А1 и лецитин-холестерол-ацилтрансферазой (ЛХАТ) [3]. Вместе с тем существует и противоположная точка зрения, указывающая на то, что дислиппротеинемии (ДЛП) и поражение почек не связано с активностью PON [4]. Имеются указания на то, что мутации в апо-А-I, апо-Е и ЛХАТ связаны с развитием почечного повреждения [5]. Shoji T и

соавторы указывают на снижение активности печеночной триглицеридлипазы (ПТГЛ) и ЛХАТ у пациентов с уремией [6]. Hideki Kimura и соавторы пишут о связанной с мужским полом мутации гена D442G кодирующей структуру белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХС) приводящую к снижению его содержания у пациентов, находящихся на гемодиализе [7]. Кроме того, в популяционном исследовании показано, что эта мутация является предиктором высокого риска атеросклероза у мужчин [8]. Reade V и соавторами опубликованы данные о том, что у пациентов с уремией содержание БПЭХС снижено по сравнению со здоровыми людьми [9], однако это может быть обусловлено возрастными отличиями [7]. Отмечено, что женские половые гормоны могут влиять на различия в содержании БПЭХС у мужчин и женщин [10]. Так же описаны и иные мутации данного белка. В частности, в 2000 году Agerholm-Larsen B и соавторами описана, мутация гена I405V являющаяся фактором риска ишемической болезни сердца у белых женщин [11].

С нашей точки зрения может быть несколько причин получения противоречивых данных. Так, ряд исследователей изучают состояние ЛТС крови с использованием клинических методов диагностики ДЛП включающие в себя осаждение апо-В-содержащих ЛПК солями магния и последующего математического расчёта содержания ТГ и ХС ЛПК [12, 13]. Данный метод не позволяет судить в полной мере о нативной структуре ЛПК крови. Ряд исследователей не учитывают возрастные и гендерные особенности обследуемых пациентов или пользуются клиническими классификаторами без учета возрастных физиологических классификаций [14, 15].

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы было исследование состава нативных ЛПК крови, выделенных с использованием препаративного ультрацентрифугирования у мужчин и женщин второго периода зрелого возраста, на-

ходившихся на гемодиализе в связи терминальной почечной недостаточностью.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели формировались группы пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находившихся на заместительной почечной терапии (2 – перитонеальный диализ, 26 – гемодиализ). Среди причин хронической почечной недостаточности 3/4 составлял хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз, 1/4 – сахарный диабет с исходом в нефропатию, поликистоз, гипертоническая болезнь с поражением почек. Анализ полученных результатов не выявил статистически значимого влияния этиологии заболевания на исследуемые показатели. В группу обследуемых пациентов включены 15 женщин второго периода зрелого возраста [16] (36-55 лет) и 15 мужчин второго периода зрелого возраста (36-60 лет). В контрольную группу включены по 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Материал для исследований забирали в «Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии». Кровь лиц группы сравнения отбирали в утренние часы натощак в вакутайнеры с ЭДТА. Кровь пациентов отбирали перед операционным вмешательством по поводу трансплантации почки. Плазму крови замораживали в жидком азоте и хранили до обработки в морозильной камере при температуре -200С. Липопротеиновые комплексы выделяли методом последовательного ультрацентрифугирования на препаративной ультрацентрифуге Beckman Optima LE80K (США) с использованием ротора 50.4Ti [17]. Количество белка в нативных ЛПК определяли по Лоури [18], количество холестерина и триацилглицеридов определяли с использованием биохимических наборов ООО «Арвитмедикл» (Республика Беларусь). Количество пропротеинконвертазы субтилизин кексин 9 (PCSK9) определяли с использованием иммуноферментного набора фирмы Elabscience (КНР).

Обработка и статистический анализ данных выполнен при помощи пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Распределение исследуемых признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка, и при условии соответствия гауссовскому распределению для сравнения использовались методы параметрической статистики, при несо-

ответствии – непараметрические методы. Парное сравнение осуществляли на основании критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Множественное сравнение выполняли при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела-Уоллиса. Анализ post hoc выполняли согласно критерию Тьюки или Н-критерию Краскела-Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения по методу Бенджамини-Йекутиели.

Анализ повторных измерений проводился при помощи линейных моделей со смешанными эффектами [19]. Оценка значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) проводилась путем построения контрастов линейной модели [20].

Результаты и обсуждение

Оценка исследуемых показателей у здоровых мужчин и женщин выявила, что содержание ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП в крови у женщин были статистически значимо ниже, чем у мужчин (табл., $p=0,013$, $p=0,048$ соответственно), а содержание ХС ЛПВП было выше, чем у мужчин с ошибкой 7,2% ($p=0,072$). Полученные данные в основном согласуются с опубликованными в научных работах сведениях о гендерных различиях ЛТС здоровых людей [21, 22]. Отсутствие выраженных отличий по ХС ЛПВП может быть обусловлено описанным в литературе [26] снижением уровня тестостерона у мужчин данной возрастной группы, содержание которого имеет значительную обратную корреляционную связь с ХС ЛПВП [23]. Помимо указанного, выявлено что у здоровых мужчин по сравнению со здоровыми женщинами, содержание белка ЛПОНП и белка ЛПНП было статистически значимо выше ($p<0,001$ и $p=0,0076$ соответственно). Известно, что разница белкового состава ЛПК может оказывать существенное влияние на их внутрисосудистую трансформацию и элиминацию из кровотока [24]. Выявленные отличия свидетельствуют о разнице в функционировании ЛПК крови у здоровых мужчин и женщин, однако для понимания в чем состоит эта разница, необходимы дополнительные исследования основных апопротеинов.

Оценка ЛТС пациентов с хронической почечной недостаточностью не выявила гендерных отличий. В связи с выявленными особенностями строения ЛПК крови здоровых людей, дальней-

Таблица – Основные показатели липидтранспортной системы крови

	Здоровые		Пациенты
	мужчины	женщины	
ХС ЛПОНП мМ/л	0,24±0,16	0,12±0,08*	0.37±0.28**
ТГ ЛПОНП, мМ/л	0,25±0,18		0.53±0.38***
Белок ЛПОНП, мкг/мл	мужчины	женщины	250.48±182.11**
	137,57±86,30	84,87±46,18*	
ХС ЛПНП, мМ/л	мужчины	женщины	1,37±0,60
	1,44±0,48	1,10±0,43*	
ТГ ЛПНП, мМ/л	0.11±0.06		0,18±0,08***
Белок ЛПНП, Мкг/мл	мужчины	женщины	531,20±202,00**
	493.95±159.29	356.92±83.53*	
ХС ЛПВП, мМ/л	мужчины	женщины	0,55±0,24
	0,47±0,12	0,56±0,14 ^Δ	
	0,51±0,14		
ТГ ЛПВП, мМ/л	0,04±0,04		0,06±0,04
Белок ВП, Мкг/мл	663,76±200,80		662,74±181,13
PCSK9 нг/мл	29,23±6,49		29,81±5,66

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с мужчинами, ** – статистически значимо по сравнению с женщинами; *** – статистически значимо по сравнению с контролем, Δ – p>0,05, но <0,1 по сравнению с мужчинами.

шие сравнения проводили с учетом гендерных отличий. Сравнение содержания ХС, ТГ и белка ЛПОНП показал, что у пациентов с терминальной стадией ХПН их содержание было статистически значимо выше, чем у здоровых людей (ТГ и белок - p<0,001). Количество ХС и белка ЛПОНП было увеличено лишь по сравнению со здоровыми женщинами (p<0,001). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном влиянии ХПН на ЛТС женщин по показателю холестерина и белка ЛПОНП. Выявленные изменения могут обуславливаться описанными в литературных источниках изменениями гормонального фона пациентов с уремией [25]. Рост содержания ТГ вероятнее всего обусловлен описанным в литературе снижением активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы [6] обусловленный изменением белкового состава ЛПК крови.

Оценка изменений в составе ЛПНП показала, что количество ХС не имело статистически значимых отличий, в то время как количество ТГ ЛПНП статистически значимо увеличивалось у пациентов с ХПН (p<0,001), при этом, количество белка было статистически значимо выше у пациентов с ХПН (p=0,0052) по сравнению со здоровыми женщинами. Выявленные изменения также свидетельствуют о снижении активности печеночной триглицеридлипазы и модификации белковой компоненты ЛПК, способной оказать

существенное влияние на активность липолитических ферментов крови и, таким образом обусловить рост содержания ТГ в составе ЛПНП и ЛПОНП.

Исследование количества PCSK9 не выявило статистически значимых отличий, что косвенно свидетельствует о сохранности рецепторно-опосредованного захвата ЛПНП.

Заключение

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

1. У пациентов с ХПН наблюдаются проатерогенные сдвиги заключающиеся в увеличении содержания ТГ ЛПОНП и ЛПНП.

2. У женщин с ХПН увеличивается содержание ХС и белка ЛПОНП, а также белка ЛПНП, что нивелирует гендерные отличия в содержании ХС ЛПНП, поднимая его до уровня, не отличающегося от такового у мужчин.

3. У пациентов с ХПН не изменяется количество PCSK9 в крови.

Работа выполняется в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина, 2020 – 2025 годы», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки») по заданию 3.37 № госрегистрации 20220305.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents. The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPNI) "Translational medicine", subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science", task 3.37 "To study the condition of lipid transport and immune systems of patients with kidney transplantation and to substantiate the approaches to their correction", State Registration No. 20220305 dated 16.03.2022. The authors didn't get any financial support on the part of medicines producing companies.

Литература

1. Current Understanding of the Relationship of HDL Composition, Structure and Function to Their Cardioprotective Properties in Chronic Kidney Disease / G Marsche [et al.] // *Biomolecules*. 2020 Sep. Vol. 10, N 9. P. 1348.
2. Low-density lipoprotein clearance in patients with chronic renal failure / H. Kastarinen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009 Jul. Vol. 24, N 7. P. 2131–2135.
3. Altered HDL proteome predicts incident CVD in chronic kidney disease patients / B. Shao [et al.] // *J. Lipid Res*. 2021. Vol. 62. 100135.
4. Low high-density lipoprotein cholesterol is not responsible for decreased paraoxonase activity in chronic renal failure / É. Varga [et al.] // *Kidney Blood Press. Res*. 2012. Vol. 35, N 4. P. 265–272.
5. Strazzella, A. High-Density Lipoproteins and the Kidney / A. Strazzella, A. Ossoli, L. Calabresi // *Cells*. 2021 Mar. Vol. 10, N 4. P. 764.
6. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients / T. Shoji [et al.] // *Kidney Int*. 1992 Jun. Vol. 41, N 6. P. 1653–1661.
7. Cholesteryl ester transfer protein as a protective factor against vascular disease in hemodialysis patients / H. Kimura [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. 2001 Jul. Vol. 38, N 1. P. 70–76.
8. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels / S. Zhong [et al.] // *J. Clin. Invest*. 1996 Jun. Vol. 97, N 12. P. 2917–2923.
9. Neutral-lipid transfers and cholesteryl ester transfer protein in hemodialyzed patients / V. Reade [et al.] // *Am. J. Nephrol*. 1996. Vol. 16, N 5. P. 394–401.
10. Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum / A. Iglesias [et al.] // *Clin. Biochem*. 1994 Feb. Vol. 27, N 1. P. 63–68.
11. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene / B. Agerholm-Larsen [et al.] // *Circulation*. 2000 Apr. Vol. 101, N 16. P. 1907–1912.
12. Is there a relationship between small, dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in dialysis patients? / D. Sönmez [et al.] // *Clin. Lab*. 2014. Vol. 60, N 9. P. 1431–1437.
13. Evaluation of five methods for determining low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients(1) / E. Bairaktari [et al.] // *Clin. Biochem*. 2001 Nov. Vol. 34, N 8. P. 593–602.
14. Association between PCSK9 Levels and Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in a Population of Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients / E. Dounousi [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021 Jul. 677012.
15. Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Persons With CKD / A. Bajaj [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. 2019 Jun. Vol. 73, N 6. P. 827–836.
16. Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // *Совет. педагогика*. 1965. № 11. С. 105–119.
17. Perkins, E. G. Analysis of lipids and lipoproteins / E. G. Perkins, F. T. Lindgren. American Oil Chemists' Society, Champaign III, 1975.
18. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem*. 1951 Nov. Vol. 193, N 1. P. 265–275.
19. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 / D. Bates [et al.] // *J. Stat. Software*. 2015. Vol. 67, N 1. P. 1–48.
20. Searle, S. R. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means / S. R. Searle, F. M. Speed, G. A. Milliken // *Am. Stat*. 1980 Nov. Vol. 34, N 4. P. 216–221.
21. Serum cholesterol and triglyceride reference ranges of twenty lipoprotein subclasses for healthy Japanese men and women / N. Furusyo [et al.] // *Atherosclerosis*. 2013 Dec. Vol. 231, N 2. P. 238–245.
22. Carlson, L. A. Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 1. Studies in healthy men and women / L. A. Carlson, M. Ericsson // *Atherosclerosis*. 1975 May-Jun. Vol. 21, N 3. P. 417–433.
23. Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women / J. Semmens [et al.] // *Metabolism*. 1983 May. Vol. 32, N 5. P. 428–432.
24. Metabolism of apolipoprotein A-II containing triglyceride rich ApoB lipoproteins in humans / N. K. Desai [et al.] // *Atherosclerosis*. 2015 Aug. Vol. 241, N 2. P. 326–333.
25. Palmer, B. F. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease / B. F. Palmer, D. J. Clegg // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017 Mar. Vol. 18, N 1. P. 117–130.
26. Handelsman, D. J. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan / D. J. Handelsman, K. Sikaris, L. P. Ly // *Ann. Clin. Biochem*. 2016 May. Vol. 53, pt. 3. P. 377–384.

Поступила 18.10.2022 г.
Принята в печать 07.12.2022 г.

References

- Marsche G, Heine GH, Stadler JT, Holzer M. Current Understanding of the Relationship of HDL Composition, Structure and Function to Their Cardioprotective Properties in Chronic Kidney Disease. *Biomolecules*. 2020 Sep;10(9):1348. doi: 10.3390/biom10091348
- Kastarinen H, Hörkkö S, Kauma H, Karjalainen A, Savolainen MJ, Kesäniemi YA. Low-density lipoprotein clearance in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2131-5. doi: 10.1093/ndt/gfp026
- Shao B, Mathew AV, Thornock C, Pennathur S. Altered HDL proteome predicts incident CVD in chronic kidney disease patients. *J Lipid Res*. 2021;62:100135. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100135
- Varga É, Seres I, Harangi M, Kárpáti I, Koncsos P, Sztanek F, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is not responsible for decreased paraoxonase activity in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(4):265-72. doi: 10.1159/000334650
- Strazzella A, Ossoli A, Calabresi L. High-Density Lipoproteins and the Kidney. *Cells*. 2021 Mar;10(4):764. doi: 10.3390/cells10040764
- Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int*. 1992 Jun;41(6):1653-61. doi: 10.1038/ki.1992.238
- Kimura H, Miyazaki R, Suzuki S, Gejyo F, Yoshida H. Cholesteryl ester transfer protein as a protective factor against vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jul;38(1):70-6. doi: 10.1053/ajkd.2001.25196
- Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, Tall AR. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest*. 1996 Jun;97(12):2917-23. doi: 10.1172/JCI118751
- Reade V, Mezdoor H, Reade R, Kandoussi M, Dracon M, Fruchart JC, et al. Neutral-lipid transfers and cholesteryl ester transfer protein in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol*. 1996;16(5):394-401. doi: 10.1159/000169031
- A Iglesias, Montelongo A, Herrera E, Lasunción MA. Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum. *Clin Biochem*. 1994 Feb;27(1):63-8. doi: 10.1016/0009-9120(94)90013-2
- Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation*. 2000 Apr;101(16):1907-12. doi: 10.1161/01.cir.101.16.1907
- Sönmez D, Fidan Y, Ozcan O, Azak A, Seneş M, Duranay M, et al. Is there a relationship between small, dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in dialysis patients? *Clin Lab*. 2014;60(9):1431-7.
- Bairaktari E, Elisaf M, Tzallas C, Karabina SA, Tselepis AD, Siamopoulos KC, et al. Evaluation of five methods for determining low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients(1). *Clin Biochem*. 2001 Nov;34(8):593-602. doi: 10.1016/s0009-9120(01)00274-0
- Dounousi E, Tellis C, Pavlaku P, Duni A, Liakopoulos V, Mark PB, et al. Association between PCSK9 Levels and Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in a Population of Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul;2021:6677012. doi: 10.1155/2021/6677012
- Bajaj A, Xie D, Cedillo-Couvert E, Charleston J, Chen J, Deo R, et al. Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Persons With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jun;73(6):827-836. doi: 10.1053/ajkd.2018.11.010
- Bunak VV. Allocation of stages of ontogenesis and chronological boundaries of age periods. *Sovet Pedagogika*. 1965;(11):105-19. (In Russ.)
- Perkins EG, Lindgren FT. Analysis of lipids and lipoproteins. American Oil Chemists' Society, Champaign III; 1975.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov;193(1):265-75.
- Bates D, Machler M, Bolker B, Walker SJ. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Software*. 2015;67(1):1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01
- 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: 10.2307/2684063
- Furusyo N, Ai M, Okazaki M, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, et al. 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
- Carlson LA, Ericsson M. Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 1. Studies in healthy men and women. *Atherosclerosis*. 1975 May-Jun;21(3):417-433.
- Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JR. Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. *Metabolism*. 1983 May;32(5):428-32. doi: 10.1016/0026-0495(83)90002-1
- Desai NK, Ooi EM, Mitchell PD, Furtado J, Sacks FM. Metabolism of apolipoprotein A-II containing triglyceride rich ApoB lipoproteins in humans. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):326-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.013
- Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):117-130. doi: 10.1007/s11154-016-9385-9
- Handelman DJ, Sikaris K, Ly LP. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan. *Ann Clin Biochem*. 2016 May;53(Pt 3):377-84. doi: 10.1177/0004563215610589

Submitted 18.10.2022

Accepted 07.12.2022

Сведения об авторах:

А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

А.С. Осочук – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,

E-mail: aos19950207@gmail.com – Осочук Александр Сергеевич;

С.С. Осочук – д.м.н., профессор, заведующий НИЛ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>;

А.Ф. Марцинкевич – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.

Information about authors:

A.T. Shchastnyy – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>.

A.S. Osochuk – postgraduate of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,

E-mail: aos19950207@gmail.com – Alexander S. Osochuk.

S.S. Osochuk – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the research laboratory, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>.

A.F. Martsinkevich – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.