

УДК: 616.379-008.64 ГРНТИ: 76.29.37

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВЯЗИ, МИШЕНИ ДЛЯ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

И. Ю. Пчелин¹, В. К. Байрашева^{2,3}, А. Н. Шишкин¹, О. Н. Василькова⁴, Н. В. Худякова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Россия, 194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15

⁴ Гомельский государственный медицинский университет

Республика Беларусь, 24600 г. Гомель, ул. Ланге, 5

✉ Пчелин Иван Юрьевич – cftspb@mail.ru

В статье представлены данные о роли интерлейкина-6 (IL-6) в развитии диабетической нефропатии (ДН) и патогенетически связанных с ней состояний. Рассмотрены эффекты, обусловленные связыванием IL-6 с мембранным рецептором (IL-6R) и растворимым рецептором (sIL-6R). Проанализированы результаты экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение взаимосвязи IL-6 с ожирением, инсулинорезистентностью, нефросклерозом, кардиомиопатией и анемией. Обсуждаются различные стратегии противовоспалительной терапии и нефропротекции.

Ключевые слова: интерлейкин-6, сахарный диабет, инсулин, инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, тоцилизумаб, ADAM-10, ADAM-17.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5632.2015.7 и РФФИ в рамках проекта № 17-54-04080.

INTERLEUKIN-6 AND DIABETIC NEPHROPATHY: PATHOGENIC INTERCONNECTIONS, TARGETS FOR NEPHROPROTECTION

I. Y. Pchelin¹, V. K. Bayrasheva^{2,3}, A. N. Shishkin¹, O. N. Vasilkova⁴, N. V. Hudiakova¹

¹ Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

6/8 Lev Tolstoy St., 197022 Saint Petersburg, Russia

³ National Almazov Medical Research Centre

15 Parkhomenko St., 194156 Saint Petersburg, Russia

⁴ Gomel State Medical University

5 Lange St., Gomel, 24600, Belarus

✉ Pchelin Ivan – cftspb@mail.ru

The article summarizes recent data on the role of interleukin-6 (IL-6) in the development of diabetic nephropathy (DN) and related pathological conditions. The effects determined by the activation of membrane (IL-6R) and soluble (sIL-6R) receptors are described. Clinical and experimental studies of the IL-6 interconnections with obesity, insulin resistance, renal fibrosis, cardiomyopathy and anemia are analyzed. The strategies of anti-inflammatory therapy and nephroprotection are discussed.

Keywords: interleukin-6, diabetes mellitus, insulin, insulin resistance, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, tocilizumab, ADAM-10, ADAM-17.

Funding: The study was supported by the President Grant for Government Support of Young Russian Scientists MK-5632.2015.7 and by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project № 17-54-04080.

Воспалительные механизмы осложнений сахарного диабета и, в частности, диабетической нефропатии (ДН) в последние годы стали предметом многочисленных экспериментальных и клинических исследований [1-5]. Тем не менее, до настоящего времени в реальной клинической практике выраженность и характер воспаления практически не принимаются во внимание при выборе терапевтической тактики и оценке её эффективности [6, 7], что, вероятно, обусловлено сложностью и многофакторностью эффектов провоспалительных цитокинов. В настоящем обзоре проанализированы современные данные о патофизиологической роли интерлейкина-6 (IL-6) при ДН и патогенетически связанных с ней состояниях (ожирение,

инсулинорезистентность, диабетическая кардиомиопатия, анемия).

IL-6 – цитокин с широким спектром иммунорегуляторных свойств. Секреция IL-6 осуществляется преимущественно различными иммунными клетками, эндотелиоцитами и адипоцитами. В физиологических условиях 15-35% IL-6 происходит из жировой ткани, причем висцеральная жировая ткань продуцирует его более активно, чем подкожная. При ожирении доля IL-6, секретируемого адипоцитами, возрастает [8, 9].

Рецепторы IL-6 (IL-6R) обнаруживаются на поверхности лишь некоторых типов клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, ряд субпопуляций лимфоцитов, отдельные

виды эпителиальных клеток и гепатоциты, что не объясняет всего многообразия эффектов данного цитокина [10, 11]. Таким образом, классический рецепторный механизм действия IL-6 не является единственным. Альтернативный сигнальный каскад (trans signaling, транс-сигнализация) запускается при образовании комплекса IL-6 с растворимым рецептором IL-6 (sIL-6R), причем аффинность IL-6 к sIL-6R значительно выше, чем к IL-6R. Комплекс sIL-6R/IL-6 способен вызывать димеризацию субъединиц мембранного гликопротеина gp130 и последующую активацию системы JAK-STAT в клетках, не имеющих IL-6R, тем самым существенно расширяя возможный спектр мишеней цитокина [12]. sIL-6R образуется в результате альтернативного сплайсинга (10%) или отщепления от IL-6R под действием металлопротеиназ, преимущественно, ADAM-10 и ADAM-17 (90%) [13]. Экспериментальные исследования показывают, что в патогенезе хронических воспалительных заболеваний ключевую роль играет именно транс-сигнализация [14]. В частности, было продемонстрировано, что активация данного сигнального пути стимулирует секрецию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) эндотелиальными клетками [11]. Таким образом, клинически значимые эффекты могут быть обусловлены изменением продукции не только IL-6, но и sIL-6R, а ADAM-протеазы можно считать регуляторами баланса между классическим и альтернативным путями передачи сигнала IL-6 (рис. 1).

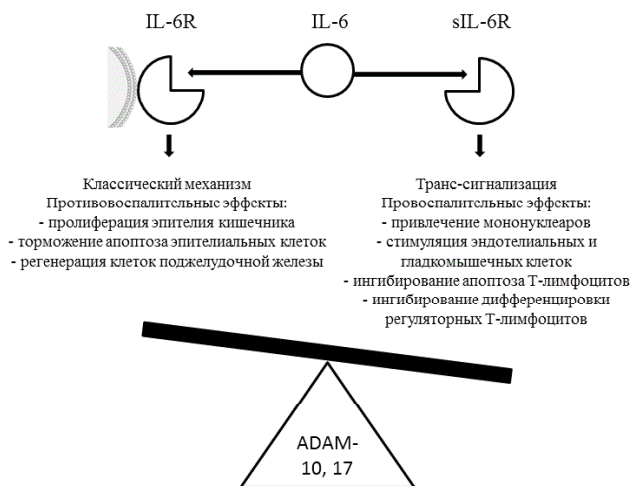


Рисунок 1. Эффекты IL-6 при связывании с IL-6R и sIL-6R (адаптировано из J. Scheller et al., [11])

Экспериментальные исследования. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что существуют множественные взаимосвязи между эффектами инсулина и IL-6. Воздействуя на активность STAT3 и других внутриклеточных сигнальных систем, инсулин уменьшает индуцированную IL-6 экспрессию генов провоспалительных цитокинов адипоцитами [15]. Напротив, IL-6 посредством влияния на уровне фосфатидилинозитол-3-киназы подавляет стимулированную инсулином продукцию оксида азота эндотелиоцитами [16]. При инкубации гепатоцитов с IL-6 наблюдается уменьшение их чувствительности к инсулину, что проявляется снижением синтеза гликогена [17]. IL-6 также способен оказывать стимулирующее влияние на секрецию кортизола [18] и глюкагона [19], обладающих контринсулярными свойствами. Инкубация культуры клеток панкреатических островков человека с антителами к рецепторам IL-6 увеличивает их способность к продукции инсулина в присутствии провоспалительных ци-

токинов и сокращает срок, необходимый для достижения нормогликемии, при проведении их трансплантации иммунодефицитным лабораторным животным со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом [20].

Почечные эффекты IL-6 включают стимуляцию пролиферации клеток мезангия клубочков, увеличение продукции мезангиальными клетками молекул межклеточной адгезии и экстрацеллюлярного матрикса, истончение базальной мембраны клубочков и повышение экскреции альбумина с мочой [21, 22]. Экспериментальные исследования показывают, что через 8 недель после моделирования стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у крыс наблюдается повышение уровня мРНК IL-6 в корковом веществе почек в 3,4 раза по сравнению с интактными животными (содержание мРНК интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альфа увеличивается в меньшей степени – в 1,2 и 2,4 раза, соответственно). Введение экспериментальным животным как эналаприла, так и пентоксифиллина (в отдельности) приводит к уменьшению экспрессии гена IL-6 в почках, снижению экскреции IL-6 и альбумина с мочой [23]. Однако влияние на экспрессию генов провоспалительных цитокинов, вероятно, не является универсальным механизмом нефропротекции. Так, например, при введении крысам со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом альфа-липоевой кислоты наблюдается уменьшение выраженности морфологических проявлений ДН и снижение экскреции белка с мочой без существенных изменений экспрессии гена IL-6 [24]. В последние годы появились экспериментальные данные о том, что инкубация мезангиальных клеток в растворе с повышенной концентрацией глюкозы приводит к up-регуляции экспрессии гена ADAM-17 на уровне транскрипции [25]. На различных моделях было также показано, что экспрессия гена этой металлопротеиназы может увеличиваться под действием ангиотензина II [26] и уменьшаться под действием инсулина [27] и синтетического аналога витамина D парикальцитола [28]. Другая металлопротеиназа, ADAM-10, участвует в образовании (отщеплении от цитоплазматической мембраны) не только sIL-6R, но и растворимого рецептора конечных продуктов гликирования [29].

Опосредованное влияние на почки могут оказывать и другие эффекты IL-6 в рамках кардиоренального анемического синдрома, который является характерным для ДН почечным кругом [30].

Кардиоваскулярными эффектами IL-6, продемонстрированными экспериментально, являются: увеличение синтеза коллагена в миокарде и развитие концентрической гипертрофии левого желудочка [31]. Установлено, что одним из звеньев в патогенезе гипертрофии миокарда, развивающейся под воздействием ангиотензина II, является повышение экспрессии гена металлопротеиназы ADAM-17 [32]. Металлопротеиназа ADAM-10, помимо регуляции баланса между классическим и альтернативным путями передачи сигнала IL-6, участвует в атерогенезе. К субстратам этого фермента относится мембранный белок DRR-1, который обеспечивает взаимодействие лейкоцитов и коллагена в процессах адгезии и миграции. В ряде исследований было показано, что активность ADAM-10 коррелирует с составом атеросклеротических бляшек, их стабильностью, риском рестеноза после стентирования и т. д. [33-35].

Доказанным механизмом влияния IL-6 на эритропоэз является стимуляция синтеза в печени гепсидина – белка, тормозящего абсорбцию железа в желудочно-кишечном

тракте и его высвобождение из клеток ретикулоэндотелиальной системы [36]. Обсуждаются и другие возможные эффекты IL-6, включая down-регуляцию гена рецептора эритропоэтина в гемопоэтических клетках [9]. Примечательно, что существует и обратная взаимосвязь, подтвержденная экспериментальными исследованиями на моделях ишемии-реперфузии сердца и почек. В них было показано, что preconditionирование с использованием эритропоэтина ассоциировано с уменьшением экспрессии генов IL-6 и других провоспалительных цитокинов в соответствующих органах после реперфузии [37, 38]. Однако возможности использования противовоспалительного и нефропротективного потенциала эритропоэтина ограничены наличием у него эффектов, которые являются потенциально неблагоприятными при сахарном диабете. К ним относятся: повышение артериального давления, стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, влияния на тромбоциты и систему свёртывания крови [39].

Клинические исследования. Клинические исследования подтверждают наличие многочисленных связей между IL-6 и патогенетическими факторами развития осложнений сахарного диабета.

По данным S. Papanicolaou et al., при наличии сахарного диабета 2 типа пациенты с полиморфизмом гена IL-6 174G>C имеют повышенный риск развития нефропатии, причем данный фактор остаётся значимым при исключении влияния пола, возраста, продолжительности сахарного диабета, индекса массы тела, курения, артериальной гипертензии, уровней липидов и гликированного гемоглобина [40].

Исследование M. Shikano et al. показало, что сывороточный уровень IL-6 при сахарном диабете 2 типа коррелирует с уровнем фибриногена и скоростью распространения пульсовой волны по аорте, а его повышение выявляется уже на микроальбуминурической стадии ДН [41].

В проведенном нами исследовании, комплексно оценившем взаимосвязи IL-6 с компонентами кардиоренального анемического синдрома, было продемонстрировано, что сывороточный уровень данного цитокина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ранними стадиями хронической болезни почек имеет отрицательную корреляционную связь средней силы с концентрацией гемоглобина в крови и отрицательную связь слабой силы с расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Значимых корреляций между уровнем IL-6 и эхокардиографическими показателями выявлено не было [42].

По данным 5-летнего наблюдения за больными сахарным диабетом 1 типа (M. K. Svensson, J. W. Eriksson, 2011), изменения чувствительности к инсулину в эугликемическом гиперинсулинемическом клэмп-тесте коррелируют с уровнем IL-6 и содержанием жира в организме, оцененным методом биоимпедансометрии. Данная взаимосвязь выявляется как при наличии ДН, так и при её отсутствии [43].

Оценка динамики развития ДН показывает, что концентрация IL-6 в моче пациентов коррелирует с показателем экскреции белка с мочой, измеренным спустя 3 года наблюдения [44].

По данным двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного N. Noori et al., назначение пациентам с ДН липоевой кислоты в суточной дозе 800 мг и пиридоксина в суточной дозе 80 мг в течение 12 недель ассоциировано со снижением уровня альбуминурии, но не приводит к изменению сыво-

роточных концентраций IL-6 и растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 [45].

Моноклональные антитела к провоспалительным цитокинам и их рецепторам, включая IL-6, широко используются в ревматологии. В частности, уже более 10 лет (сначала в Японии, а затем в Европе, США и Российской Федерации) для лечения ревматологических заболеваний применяется тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 [46-48]. Крупномасштабные исследования эффектов тоцилизумаба у пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями только начинаются. В настоящее время проводится клиническое исследование EXTEND, посвященное изучению эффектов тоцилизумаба у пациентов с дебютом сахарного диабета 1 типа (NCT02293837). В конце 2017 г. ожидается начало исследования READ-4, в котором планируется изучить эффективность и безопасность тоцилизумаба в качестве монотерапии и в комбинации ранилизумабом (моноклональным фрагментом антител человека к эндотелиальному фактору роста A, VEGF-A) в лечении макулярно-го отека при сахарном диабете (NCT02511067) [49].

Альтернативной стратегией противовоспалительной терапии и нефропротекции является воздействие на активность металлопротеиназ, которые оказывают большое количество биологических эффектов, в том числе регулируют баланс между двумя вышеописанными путями передачи сигнала IL-6. Несмотря на обнадеживающие экспериментальные данные [50], первое клиническое исследование эффективности ингибитора металлопротеиназ XL784 при ДН (NCT00312780) не продемонстрировало значимого снижения протеинурии на фоне лечения [49].

Таким образом, многочисленными исследованиями убедительно доказано наличие взаимосвязи IL-6 с развитием инсулинорезистентности, нефропатии, гипертрофии миокарда, анемии и других патологических состояний, характерных для сахарного диабета и его осложнений. Клинически значимые эффекты данного цитокина зависят не только от его концентрации в сыворотке крови и тканях, но и от баланса между классическим и альтернативным путями передачи сигнала IL-6. Множественность эффектов цитокинов затрудняет поиск противовоспалительных стратегий нефропротекции. Тем не менее, нам представляется перспективным изучение вопросов индивидуализации сахароснижающей терапии и нефропротекции при сахарном диабете с учётом цитокинового профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ni W.J., Tang L.Q., Wei W. *Research progress in signalling pathway in diabetic nephropathy* // Diabetes Metab. Res. Rev. **2015**. Vol. 31. Pp. 221-233.
2. Zheng Z., Zheng F. *Immune Cells and Inflammation in Diabetic Nephropathy* // J. Diabetes Res. **2016**. ID1841690.
3. Kaul K., Hodgkinson A., Tarr J.M. *Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes?* // Curr. Diab. Rev. **2010**. Vol. 6. Pp. 294-303.
4. Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., De Fuentes M.M. et al. *Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy* // Nat. Rev. Nephrol. **2011**. Vol. 7. Pp. 327-340.
5. Wada J., Makino H. *Inflammation and the pathogenesis of diabetic*

- nephropathy // Clin. Sci. (London). **2013** Vol. 124. Pp. 139-152.
6. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update* // Am. J. Kidney Dis. **2012**. Vol. 60. Pp. 850-886.
 7. *ERBP Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min)* // Nephrol. Dial. Transplant. **2015**. Vol. 30. Suppl. 2. Pp. ii1-ii142.
 8. Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. *The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity* // Inflamm. Res. **2009**. Vol. 58. Pp. 727-736.
 9. Maggio M., Guralnik J.M., Longo D.L., Ferrucci L. *Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway* // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. **2006**. Vol. 61. Pp. 575-584.
 10. Rincon M. *Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases* // Trends Immunol. **2012** Vol. 33. Pp. 571-577.
 11. Scheller J., Garbers C., Rose-John S. *Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities* // Semin. Immunol. **2014**. Vol. 26. Pp. 2-12.
 12. Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.-С.Н. и соавт. *Интерлейкин-6 – от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням* // Молекулярная биология. **2015**. Т. 49. №6. С. 937-943.
 13. Chalaris A., Garbers C., Rabe B. et al. *The soluble interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer* // Eur. J. Cell. Biol. **2011**. Vol. 90. Pp. 484-494.
 14. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. *The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6* // Biochim. Biophys. Acta. **2011**. Vol. 1813. Pp. 878-888.
 15. Andersson C.X., Sopasakis V.R., Wallerstedt E., Smith U. *Insulin antagonizes interleukin-6 signaling and is anti-inflammatory in 3T3-L1 adipocytes* // J. Biol. Chem. **2007**. Vol. 282. Pp. 9430-9435.
 16. Andreozzi F., Laratta E., Procopio C. et al. *Interleukin-6 impairs the insulin signaling pathway, promoting production of nitric oxide in human umbilical vein endothelial cells* // Mol. Cell. Biol. **2007**. Vol. 27. Pp. 2372-2383.
 17. Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Mooney R.A. *Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes* // Diabetes. **2002**. Vol. 51. Pp. 3391-3399.
 18. Weber M.M., Michl P., Auernhammer C.J., Engelhardt D. *Interleukin-3 and interleukin-6 stimulate cortisol secretion from adult human adrenocortical cells* // Endocrinology. **1997**. Vol. 138. Pp. 2207-2210.
 19. Barnes T.M., Otero Y.F., Elliott A.D. et al. *Interleukin-6 amplifies glucagon secretion: Coordinated control via the brain and pancreas* // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. **2014**. Vol. 307. Pp. E896-E905.
 20. Sahraoui A., Kloster-Jensen K., Ueland T. et al. *Anakinra and tocilizumab enhance survival and function of human islets during culture: implications for clinical islet transplantation* // Cell Transplant. **2014**. Vol. 23. Pp. 1199-1211.
 21. Navarro-Gonzalez J. F., Mora-Fernandez C. *The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy* // J. Am. Soc. Nephrol. **2008**. Vol. 19. P. 433-442.
 22. Fornoni A., Ijaz A., Tejada T. et al. *Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy* // Curr. Diab. Rev. **2008**. Vol. 4. Pp. 10-17.
 23. Navarro J.F., Milena F.J., Mora C. et al. *Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration* // Am. J. Nephrol. **2007**. Vol. 26. Pp. 562-570.
 24. Ayhan M., Guney E., Soysaltilie N. et al. *Preventive effects of alpha-lipoic acid on diabetic nephropathy in a rat model* // Acta Med. Mediterr. **2014**. Vol. 30. Pp. 1221-1225.
 25. Li R., Uttarwar L., Gao B. et al. *High Glucose Up-regulates ADAM17 through HIF-1 α in Mesangial Cells* // J. Biol. Chem. **2015**. Vol. 290. Pp. 21603-21614.
 26. Obama T., Takayanagi T., Kobayashi T. et al. *Vascular induction of a disintegrin and metalloprotease 17 by angiotensin II through hypoxia inducible factor 1 α* // Am. J. Hypertens. **2015**. Vol. 28. Pp. 10-14.
 27. Salem E.S., Grobe N., Elased K.M. *Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice* // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. **2014**. Vol. 306. Pp. F629-F639.
 28. Riera M., Anguiano L., Clotet S. et al. *Paricalcitol modulates ACE2 shedding and renal ADAM17 in NOD diabetic mice beyond proteinuria* // Am. J. Physiol. Renal Physiol. **2015**. Vol. 310. Pp. F534-F546.
 29. Raucci A., Cugusi S., Antonelli A. et al. *A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10)* // FASEB J. **2008**. Vol. 22. Pp. 3716-3727.
 30. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. и соавт. *Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете* // Нефрология. **2015**. Т. 19. №6. С. 20-27.
 31. Ray A., Huisman M.V., Tamsma J.T. et al. *The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus* // Eur. J. Int. Med. **2009**. Vol. 20. Pp. 253-260.
 32. Zeng S.Y., Chen X., Chen S.R. et al. *Upregulation of Nox4 promotes angiotensin II-induced epidermal growth factor receptor activation and subsequent cardiac hypertrophy by increasing ADAM17 expression* // Can. J. Cardiol. **2013**. Vol. 29. Pp. 1310-1319.
 33. Van der Vorst E.P., Jeurissen M., Wolfs I.M. et al. *Myeloid A disintegrin and metalloproteinase domain 10 deficiency modulates atherosclerotic plaque composition by shifting the balance from inflammation toward fibrosis* // Am. J. Pathol. **2015**. Vol. 185. Pp. 1145-1155.
 34. Shitomi Y., Thøgersen I.B., Ito N. et al. *ADAM10 controls collagen signaling and cell migration on collagen by shedding the ectodomain of discoidin domain receptor 1 (DDR1)* // Mol. Biol. Cell. **2015**. Vol. 26. Pp. 659-673.
 35. Newby A.C. *Proteinases and plaque rupture: unblocking the road to translation* // Curr Opin Lipidol. **2014**. Vol. 25. Pp. 358-366.
 36. Yang L.N., Zhang P., Tang F. et al. *Correlation between hepcidin level and renal anemia* // Genet. Mol. Res. **2014**. Vol. 13. Pp. 7407-7410.
 37. Quin C., Xiao Y., Zhong Q. et al. *Anti-inflammatory effect of erythropoietin pretreatment on cardiomyocytes with hypoxia/reoxygenation injury and the possible mechanism* // Chin. J. Traumatol. **2008**. Vol. 11. Pp. 352-358.
 38. Zhang J., Zou Y.R., Zhong X. et al. *Erythropoietin pretreatment ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signalling* // Nephrology (Carlton). **2015**. Vol. 20. Pp. 266-272.
 39. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Коробицын Л.П. *Проблема соотношения пользы и риска терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при диабетической нефропатии* // Нефрология. **2010**. Т. 14. № 3. С. 32-36.
 40. Papaikononou S., Tentolouris N., Tousoulis D. et al. *The association of the 174G>C polymorphism of interleukin 6 gene with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus* // J. Diabetes Complications. **2013**. Vol. 27. Pp. 576-579.
 41. Shikano M., Sobajima H., Yoshikawa H. *Usefulness of a highly sensitive urinary and serum IL-6 assay in patients with diabetic nephropathy* // Nephron. **2000**. Vol. 85. Pp. 81-85.
 42. Пчелин И.Ю., Худякова Н.В., Шишкин А.Н. *Взаимосвязь интерлейкина-6 и компонентов кардиоренального анемического синдрома при диабетической нефропатии* // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. **2016**. Вып. 2. С. 4-12.
 43. Svensson M.K., Eriksson J.W. *Change in the amount of body fat and IL-6 levels is related to altered insulin sensitivity in type 1 diabetes patients with or without diabetic nephropathy* // Horm. Metab. Res. **2011**. Vol. 43. Pp. 209-215.
 44. Hruby Z., Sowiński D. *Urinary excretion of growth factors/cytokines*

- and progression of diabetic nephropathy with overt proteinuria // Adv. Clin. Exp. Med.* **2003**. Vol. 12. Pp. 723-729.
45. Noori N., Tabibi H., Hosseinpanah F. et al. *Effects of combined administration of lipoic acid and pyridoxine on serum systemic and vascular inflammatory factors in patients with diabetic nephropathy [abstract] // Iran. J. Endocrinol. Metab.* **2010**. Vol. 12. Pp. 194.
46. Nakahara H., Nishimoto N. *Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy in rheumatic diseases // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* **2006**. Vol. 6. Pp. 373-381.
47. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. *Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody // Int. Immunol.* **2015**. Vol. 27. Pp. 21-29.
48. Насонов Е.Л. *Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // Современная ревматология.* **2013**. №3. С. 5-14.
49. *U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Database.* URL: <https://clinicaltrials.gov>.
50. Williams J.M., Zhang J., North P. et al. *Evaluation of metalloprotease inhibitors on hypertension and diabetic nephropathy // Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2011**. Vol. 300. Pp. F983-F998.

Поступила в редакцию 16.12.2017