

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.379-008.64:616-002.2

И. Ю. Пчелин, Н. В. Худякова, А. Н. Шишкин

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И КОМПОНЕНТОВ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ*

Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Диабетическая нефропатия (ДН) является частым и прогностически неблагоприятным осложнением сахарного диабета (СД). Не вызывает сомнения патогенетическая роль воспаления в формировании не только ДН, но и всех компонентов кардиоренального анемического синдрома при СД. В проведенном исследовании оценивалось клиническое значение интерлейкина (ИЛ-6) у пациентов с ДН. Авторами были обследованы 127 пациентов с СД 2-го типа, осложненным хронической болезнью почек 1–3-й стадий. Было показано, что сывороточная концентрация ИЛ-6 имеет отрицательные корреляционные связи с уровнем гемоглобина крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации, но не имеет явной взаимосвязи с возрастом, полом, характером терапии, индексом массы тела, величиной экскреции белка с мочой и эхокардиографическими показателями. В работе обсуждаются возможные причины и следствия повышения продукции ИЛ-6 при ДН, сформулированы направления дальнейших исследований. Библиогр. 25 назв. Ил. 1. Табл. 2.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, интерлейкин-6, воспаление, анемия.

THE INTERRELATION OF INTERLEUKIN-6 AND CHARACTERISTICS OF CARDIORENAL ANEMIA SYNDROME IN DIABETIC NEPHROPATHY

I. Yu. Pchelin, N. V. Hudiakova, A. N. Shishkin

St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

Diabetic nephropathy is a common complication of diabetes mellitus with a negative prognostic value. Currently, there are no doubts that inflammation has a pathogenic role not only in the development of diabetic kidney disease but in the formation of all of the characteristics of cardiorenal anemia syndrome. The aim of the study was to assess the clinical significance of interleukin-6 evaluation in patients with diabetic nephropathy. We investigated 127 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with chronic kidney disease stages 1–3. The results of the study indicate that serum concentration

* Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ МК-5632.2015.7.

The study was supported by the President Grant for Government Support of Young Russian Scientists МК-5632.2015.7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2016

of interleukin-6 correlates negatively with hemoglobin level and estimated glomerular filtration rate. Meanwhile, it has no clear relationship with age, sex, treatment modality, body mass index, urinary albumin excretion and echocardiography data. In this paper we discuss the causes and the effects of elevated interleukin-6 production in patients with diabetic nephropathy. Further avenues of research are proposed. Refs 25. Figs 1. Table 2.

Keywords: diabetic nephropathy, interleukin-6, inflammation, anemia.

Введение

В настоящее время численность больных сахарным диабетом (СД) в мире оценивается в 387 млн человек [1]. Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из наиболее грозных хронических осложнений сахарного диабета 1-го и 2-го типа и, таким образом, в значительной степени определяет прогноз заболевания. По данным масштабного скринингового исследования, проведенного М. В. Шестаковой и соавт., распространенность поражения почек у больных с сахарным диабетом в России в среднем составляет 43 % [2].

За последние десятилетия в лечении диабетической нефропатии были достигнуты значительные успехи. В ряде клинических исследований (ADVANCE, EUCLID, MARVAL и др.) было убедительно продемонстрировано, что коррекция гипергликемии и дислипидемии, контроль над уровнем артериального давления и подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к замедлению развития хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете [3–5]. Тем не менее у значительной части пациентов на фоне адекватной терапии наблюдается неуклонное прогрессирование ХБП, что свидетельствует о наличии и других важных патогенетических факторов. К числу таких факторов, которые трудно поддаются коррекции и непосредственно не отслеживаются при использовании современных стратегий ведения больных, относится системное действие медиаторов воспаления [6, 7].

К настоящему моменту в научной литературе накоплено много сведений о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе хронических осложнений сахарного диабета [8–10]. При этом многоаспектность биологического действия цитокинов является одним из факторов, способствующих формированию известных порочных кругов [11, 12].

Так, в частности интерлейкин-6 (ИЛ-6) имеет патогенетические связи со всеми составляющими кардиоренального анемического синдрома. Влияние ИЛ-6 на почки включает 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 [13, 14]. Кардиоваскулярными эффектами ИЛ-6, продемонстрированными экспериментально, являются увеличение синтеза коллагена в миокарде и развитие концентрической гипертрофии левого желудочка [15]. Влияние ИЛ-6 на развитие анемии опосредуется повышением экспрессии в печени гепсидина — белка, тормозящего абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте и его высвобождение из клеток ретикулоэндотелиальной системы [16].

Целью настоящего исследования являлась оценка клинического значения сыровороточного уровня ИЛ-6 у пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии в контексте кардиоренального анемического синдрома.

Пациенты и методы

Нами было обследовано 127 больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией (ХБП 1–3 стадий).

Критериями исключения являлись: первичные острые и хронические заболевания почек, онкологические и гематологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, острые гнойно-воспалительные и инфекционные заболевания, острый период инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

Пациентам выполнялись клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, количественная оценка экскреции белка с мочой, эхокардиография, проводились дополнительные инструментальные исследования и консультации специалистов (по показаниям, для выявления критериев исключения). При выполнении биохимического анализа крови определялись сывороточные уровни глюкозы, HbA1C, креатинина, калия, общего холестерина, эритропоэтина (ЭПО) и ИЛ-6. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Кокрофта—Голта.

Анемия, в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2008 г.), определялась как уровень гемоглобина менее 120 г/л у взрослых женщин, не находящихся в состоянии беременности, и менее 130 г/л у взрослых мужчин (вне зависимости от возраста).

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS Statistics 19.0. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Основные характеристики пациентов, находившихся под наблюдением, представлены в табл. 1. Возраст больных варьировал от 48 до 85 лет, длительность сахарного диабета (анамнестически) — от 1 года до 32 лет.

Таблица 1. Основные клинические характеристики обследованных больных

Параметр	Среднее значение
Возраст, лет	69,4±2,1
Доля женщин/мужчин, %	75,6 / 24,4
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±0,6
Длительность сахарного диабета, лет	9,4±1,5
Доля больных, получающих инсулинотерапию, %	46,5
Гемоглобин, г/л	115,4±1,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71,1±3,3
Экскреция белка с мочой, г/л	0,31±0,06

Из 127 обследованных пациентов анемию имели 95 человек (85 — легкой степени, 10 — средней степени тяжести), нормальный уровень гемоглобина — 32 человека.

ХБП 1-й стадии была диагностирована у 40 пациентов, ХБП 2-й стадии — у 41 пациента, ХБП 3-й стадии — у 46 пациентов.

У больных с анемией чаще, чем у лиц с нормальным уровнем гемоглобина, выявлялась протеинурия (40 % и 16 % соответственно). Частота обнаружения микроальбуминурии была сопоставимой (52 % и 53 % соответственно).

По данным эхокардиографии, большинство пациентов (92 %) имели сохраненную систолическую функцию левого желудочка. Гипертрофия левого желудочка у больных с анемией выявлялась чаще, чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина (80 % и 53 % соответственно).

Сывороточная концентрация ИЛ-6 у обследованных больных варьировала в пределах от 0,98 до 217 пг/мл (референсные значения < 5 пг/мл). Повышение уровня ИЛ-6 было выявлено у 61 % пациентов. Значимых половых различий по данному показателю обнаружено не было. Нами также не были выявлены какие-либо влияния характера медикаментозной терапии на уровень ИЛ-6 (сравнению были подвергнуты группы пациентов, получавшие и не получавшие инсулин, бигуаниды, производные сульфонилмочевины и ингибиторы АПФ).

Результаты корреляционного анализа, отражающие взаимосвязь сывороточной концентрации ИЛ-6 с клиническими и лабораторными параметрами, представлены в табл. 2 (показатели перечислены в порядке убывания силы корреляционной связи).

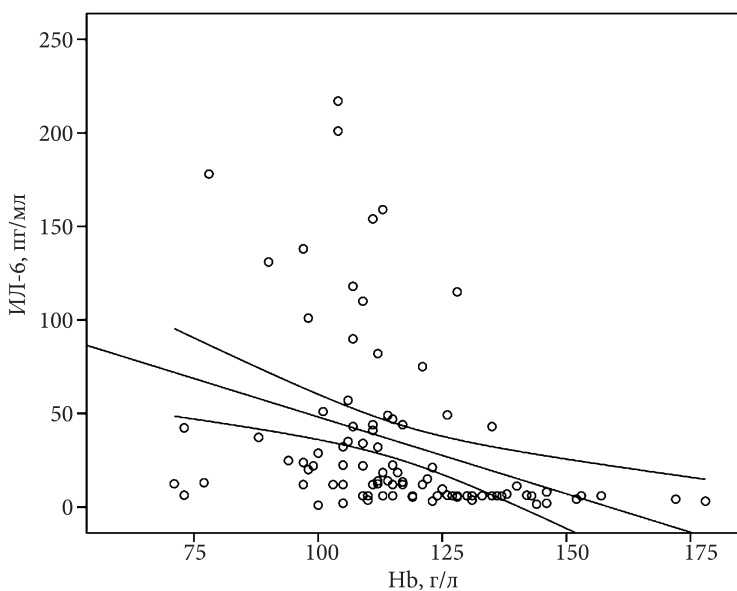
Таблица 2. Корреляционные связи сывороточного уровня ИЛ-6 с клиническими и лабораторными показателями

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (r_s)	p
Гемоглобин	-0,500	< 0,001
СКФ	-0,238	0,013
ЭПО	0,188	> 0,05
Индекс массы тела	-0,188	> 0,05
НЬА1С	-0,187	> 0,05
Фракция выброса	0,180	> 0,05
Конечный диастолический размер левого желудочка	0,164	> 0,05
Длительность сахарного диабета	0,160	> 0,05
Индекс массы миокарда левого желудочка	-0,157	> 0,05
Калий сыворотки крови	0,154	> 0,05
Креатинин сыворотки крови	0,134	> 0,05
Количество тромбоцитов	-0,106	> 0,05
Конечный систолический размер левого желудочка	0,089	> 0,05
Возраст	0,057	> 0,05
Экскреция белка с мочой	0,049	> 0,05
Общий холестерин	0,041	> 0,05

В соответствии с представленными данными сывороточная концентрация ИЛ-6 в обследованной группе больных имела статистически значимые корреляционные связи с уровнем гемоглобина ($r_s = -0,500$; $p < 0,001$) и СКФ ($r_s = -0,238$; $p = 0,013$), причем обе они носили отрицательную направленность. Статистическая

значимость корреляционной связи с гемоглобином сохранялась при анализе внутри подгрупп, выделенных по половому признаку. С другими клиническими и лабораторными показателями взаимосвязи выявлено не было.

Проанализировав подгруппы пациентов с различным уровнем гемоглобина, мы установили, что частота выявления повышенного уровня ИЛ-6 у пациентов с анемией выше, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина: 71 % и 34 %, соответственно ($\chi^2 = 9,82$; $p = 0,002$). Соотношение данных показателей графически представлено на рисунке.



Взаимосвязь между уровнем гемоглобина и сывороточной концентрацией ИЛ-6

Выявленная корреляция между сывороточной концентрацией ИЛ-6 и СКФ имела слабую силу. Кроме того, при оценке частной корреляционной связи, исключая влияние уровня гемоглобина, взаимосвязь данных показателей теряла статистическую значимость ($r_s = -0,144$; $p = 0,142$).

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что повышение сывороточного уровня ИЛ-6 является распространенным явлением среди пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии, что согласуется с данными научной литературы [17]. Концентрация этого цитокина в сыворотке крови обследованных больных варьировала в широких пределах. У отдельных пациентов наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 в десятки раз по сравнению с референсными значениями, причем эти изменения в большинстве случаев не могли получить удовлетворительного объяснения с клинической точки зрения (в исследование не включались больные, имеющие активные очаги инфекции и воспалительные за-

болевания в фазе обострения). Вполне вероятно, что существенное влияние на вариабельность сывороточной концентрации ИЛ-6 мог оказывать полиморфизм гена данного цитокина, поскольку в литературе описаны варианты этого гена, ассоциированные с повышением экспрессии ИЛ-6 [18, 19].

В исследовании было показано, что возраст, пол, индекс массы тела и продолжительность сахарного диабета (анамнестически) не оказывают существенного влияния на сывороточную концентрацию ИЛ-6. Нами также не было выявлено взаимосвязи данного показателя со степенью компенсации сахарного диабета, оценивавшейся по уровню HbA1C, хотя экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в условиях гипергликемии продукция ИЛ-6 моноцитами увеличивается [20]. Терапия инсулином, бигуанидами, производными сульфаниламидов и ингибиторами АПФ не была ассоциирована со снижением уровня ИЛ-6, однако для объективной оценки соответствующих влияний необходимо проведение целенаправленных проспективных исследований. При этом следует подчеркнуть, что эффекты лекарственных препаратов могут касаться регуляции не только системной и локальной продукции ИЛ-6, но и внутриклеточных каскадов, активируемых данным цитокином. Так, в частности, было показано, что инсулин, воздействуя на STAT3 и другие сигнальные системы, уменьшает индуцированную ИЛ-6 экспрессию провоспалительных молекул адипоцитами [21]. Напротив, ИЛ-6 посредством влияния на уровне фосфатидилинозитол-3-киназы способен подавлять стимулированную инсулином продукцию оксида азота эндотелиоцитами [22]. Клиническое значение этих и многих других взаимодействий остается недостаточно изученным.

Результаты корреляционного анализа позволили обнаружить наличие отрицательной корреляционной связи средней силы между сывороточной концентрацией ИЛ-6 и уровнем гемоглобина, что согласуется с данными научной литературы о влиянии провоспалительных цитокинов на гемопоэз [23]. При этом статистически значимой взаимосвязи с количеством тромбоцитов в периферической крови и уровнем ЭПО выявлено не было. Таким образом, можно предполагать, что влияние ИЛ-6 на гемопоэз не связано с нарушением секреции ЭПО.

В исследовании было также показано, что сывороточная концентрация ИЛ-6 имеет слабую отрицательную корреляционную связь с расчетной СКФ. Поскольку уровень гемоглобина имеет более сильные корреляции как с концентрацией ИЛ-6, так и с расчетной СКФ, выявленная взаимосвязь, вероятно, носит вторичный характер. Статистически значимой взаимосвязи уровня ИЛ-6 с сывороточными концентрациями креатинина и калия выявлено не было. У обследованных больных не наблюдалось также какой-либо зависимости между уровнем ИЛ-6 и экскрецией белка с мочой. Несмотря на наличие экспериментальных данных о том, что повышенная продукция ИЛ-6 при диабетической нефропатии ассоциирована с истончением базальной мембраны и развитием протеинурии [13], соответствующая взаимосвязь не всегда подтверждалась в клинических исследованиях [17, 24, 25]. Не исключено, что противоречивость результатов, полученных разными авторами, связана с полиморбидностью, характерной для пациентов с диабетической нефропатией.

Нами не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи между сывороточной концентрацией ИЛ-6 и эхокардиографическими показателями (конечным систолическим размером левого желудочка, конечным диастолическим

размером левого желудочка, фракцией выброса, индексом массы миокарда левого желудочка), а также уровнем общего холестерина. Учитывая наличие экспериментальных данных о влиянии ИЛ-6 на сердечно-сосудистую систему [15], целесообразно проведение дальнейших исследований, которые позволят дифференцировать вклад диабетической микро- и макроангиопатии, нарушений функций почек, анемии и системного воспаления в развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетической нефропатией.

Заключение

Таким образом, у значительной части больных с диабетической нефропатией наблюдается повышение продукции ИЛ-6, который способен оказывать влияние на все компоненты кардиоренального анемического синдрома. До настоящего времени не определены показания к проведению исследования сыворотки крови на содержание ИЛ-6 и не вполне ясны клинико-лабораторные особенности заболевания, ассоциированные с выраженным системным воспалением. По нашим данным, сывороточная концентрация ИЛ-6 имеет отрицательную корреляционную связь средней силы с уровнем гемоглобина и слабую отрицательную корреляционную связь с расчетной СКФ. Дальнейшие исследования, направленные на разработку диагностических и терапевтических стратегий, учитывающих выраженность системного воспаления, должны привести к улучшению результатов лечения пациентов с диабетической нефропатией.

Литература

1. *International Diabetes Federation*. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
2. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартинова И. Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 81–88.
3. Viberti G., Wheeler N. M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 672–678.
4. Karalliedde J., Gnuoli L. ACCORD and ADVANCE: A tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008. Vol. 23. P. 1796–1798.
5. Chaturvedi N. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1787–1792.
6. Rivero A., Mora C., Muros M. et al. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy // *Clin. Sci*. 2009. Vol. 116, N 6. P. 479–492.
7. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Clin. Sci*. 2013. Vol. 124, N 3. P. 139–152.
8. Fornoni A., Ijaz A., Tejada T. et al. Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy // *Curr. Diab. Rev*. 2008. Vol. 4. P. 10–17.
9. 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.
10. 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. P. 253–260.
11. Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н. Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11*. 2010. № 2. С. 73–80.
12. Kaul K., Hodgkinson A., Tarr J. M. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? // *Curr. Diab. Rev*. 2010. Vol. 6. P. 294–303.
13. 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, N 6. P. 562–570.

14. Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Лантева О. А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии // *Нефрология*. 2011. Т. 15, № 4. С. 21–26.
15. Meléndez G. C., McLarty J. L., Levick S. P. et al. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats // *Hypertension*. 2010. Vol. 56, N 2. P. 225–231.
16. Jiang F., Sun Z.-Z., Tang Y.-T. et al. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 93. P. 43–48.
17. Choudhary N., Ahlawat R. S. Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy: new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria // *Iran. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 2, N 2. P. 72–79.
18. Papaioannidou 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, N 6. P. 576–579.
19. Kitamura A., Hasegawa G., Obayashi H. et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19, N 12. P. 1000–1005.
20. Devaraj S., Venugopal S. K., Singh U., Jialal I. Hyperglycemia induces monocytic release of interleukin-6 via induction of protein kinase C- α and $-\beta$ // *Diabetes*. 2004. Vol. 54, N 1. P. 85–91.
21. 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, N 13. P. 9430–9435.
22. 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, N 6. P. 2372–2383.
23. Lankhorst C. E., Wish J. B. Anemia in renal disease: Diagnosis and management // *Blood Rev.* 2010. Vol. 24. P. 39–47.
24. Otto C., Engelschalk C., Fraunberger P. et al. Lack of an association of urinary albumin excretion with interleukin-6 or C-reactive protein in patients with type 2 diabetes // *Acta Diabetol.* 2001. Vol. 38, N 4. P. 153–155.
25. Sahakyan K., Klein B. E. K., Lee K. E. et al. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 162, N 6. P. 1101–1105.

Для цитирования: 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. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.201

References

1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster*, 6th edn. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2014.
2. Shestakova M. V., Shamkhalova M. Sh., Iarek-Martynova I. Ia. i dr. Sakharnyi diabet i khronicheskaiia bolezni' pochek: dostizheniia, nereshennye problemy i perspektivy lecheniia [Diabetes mellitus and chronic kidney disease: advances, unsolved problems and perspectives of treatment]. *Sakharnyi diabet [Diabetes mellitus]*, 2011, no. 1, pp. 81–88. (In Russian)
3. Viberti G., Wheeldon N. M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation*, 2002, vol. 106, pp. 672–678.
4. Karalliedde J., Gnudi L. ACCORD and ADVANCE: A tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, vol. 23, pp. 1796–1798.
5. Chaturvedi N. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 1997, vol. 349, pp. 1787–1792.
6. Rivero A., Mora C., Muros M. et al. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy. *Clin. Sci.*, 2009, vol. 116, no. 6, pp. 479–492.
7. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin. Sci.*, 2013, vol. 124, no. 3, pp. 139–152.
8. Fornoni A., Ijaz A., Tejada T. et al. Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Curr. Diab. Rev.*, 2008, vol. 4, pp. 10–17.
9. Navarro-Gonzalez J. F., Mora-Fernandez C. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 19, pp. 433–442.
10. 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.

11. Pchelin I. Yu., Shishkin A. N. Mekhanizmy razvitiia i klinicheskoe znachenie anemii u patsientov s sakharnym diabetom 1 i 2 tipa [Mechanisms of development and clinical significance of anemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus]. *Vestnik of St. Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2010, no. 2, pp. 73–80. (In Russian)
12. 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.
13. 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, no. 6, pp. 562–570.
14. Pchelin I. Yu., Shishkin A. N., Lapteva O. A. Rol' sistemnogo i lokal'nogo vospaleniia v razvitiu diabeticheskoi nefropatii [The role of systemic and local inflammation in development of diabetic nephropathy]. *Nefrologiia [Nephrology]*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 21–26. (In Russian)
15. Meléndez G. C., McLarty J. L., Levick S. P. et al. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension*, 2010, vol. 56, no. 2, pp. 225–231.
16. Jiang F., Sun Z.-Z., Tang Y.-T. et al. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011, vol. 93, pp. 43–48.
17. Choudhary N., Ahlawat R. S. Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy: new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria. *Iran. J. Kidney Dis.*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 72–79.
18. 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, no. 6, pp. 576–579.
19. Kitamura A., Hasegawa G., Obayashi H. et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 2002, vol. 19, no. 12, pp. 1000–1005.
20. Devaraj S., Venugopal S. K., Singh U., Jialal I. Hyperglycemia induces monocytic release of interleukin-6 via induction of protein kinase C- α and $-\beta$. *Diabetes*, 2004, vol. 54, no. 1, pp. 85–91.
21. 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, no. 13, pp. 9430–9435.
22. 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, no. 6, pp. 2372–2383.
23. Lankhorst C. E., Wish J. B. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev.*, 2010, vol. 24, pp. 39–47.
24. Otto C., Engelschalk C., Fraunberger P. et al. Lack of an association of urinary albumin excretion with interleukin-6 or C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.*, 2001, vol. 38, no. 4, pp. 153–155.
25. Sahakyan K., Klein B. E. K., Lee K. E. et al. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, vol. 162, no. 6, pp. 1101–1105.

For citation: Pchelin I. Yu., Hudiakova N. V., Shishkin A. N. The Interrelation of Interleukin-6 and Characteristics of Cardiorenal Anemia Syndrome in Diabetic Nephropathy. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2016, issue 2, pp. 4–12. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.201

Статья поступила в редакцию 5 мая 2016 г.

Контактная информация:

Пчелин Иван Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент; i.pchelin@mail.ru
 Худякова Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент; natalia_temnaja@mail.ru
 Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; alexshishkin@bk.ru
 Pchelin Ivan Yu. — PhD, Assistant Professor; i.pchelin@mail.ru
 Khudyakova Natalia V. — PhD, Assistant Professor; natalia_temnaja@mail.ru
 Shishkin Alexandr N. — PhD, Professor; alexshishkin@bk.ru