

© И.Ю.Пчелин, А.Н.Шишкин, О.А.Лаптева, 2011
УДК 616.379-008.64:616.61]-002

И.Ю. Пчелин¹, А.Н. Шишкин¹, О.А. Лаптева¹

РОЛЬ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

I.Yu. Pchelin, A.N. Shishkin, O.A. Lapteva

THE ROLE OF SYSTEMIC AND LOCAL INFLAMMATION IN DIABETIC NEPHROPATHY

¹Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлен анализ современных данных о роли системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии. Описаны различные аспекты влияния на почки провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-18. Рассмотрены основные направления патогенетической терапии. Сделаны выводы о необходимости дальнейшего изучения воспалительных механизмов поражения почек при сахарном диабете, а также клинического и прогностического значения маркеров воспаления при диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, воспаление, провоспалительные цитокины.

ABSTRACT

The article contains analysis of contemporary data on the role of systemic and local inflammation in diabetic nephropathy. Renal effects of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-1, interleukin-6, interleukin-18) are described. The main directions of pathogenetic therapy are discussed. Further investigations are needed to elucidate inflammatory mechanisms of renal irritation at diabetes mellitus and prognostic relevance of inflammatory markers in patients with diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, inflammation, proinflammatory cytokines.

Диабетическая нефропатия является одним из хронических осложнений сахарного диабета 1 и 2 типа и в значительной степени определяет прогноз заболевания. По данным масштабного скринингового исследования, проведенного М.В. Шестаковой и соавт., распространённость поражения почек у больных с сахарным диабетом в России в среднем составляет 43% [1]. Диабетическая нефропатия является одной из основных причин развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), которая требует заместительной почечной терапии или трансплантации почек. Для своевременного выявления пациентов, имеющих высокий риск возникновения и прогрессирования диабетического поражения почек, необходимо знать механизмы развития этого процесса и соответствующие им лабораторные маркеры [2].

Согласно классическим представлениям, в патогенезе диабетической нефропатии первостепенное значение имеют гемодинамические факторы, обусловленные избыточной активацией ренин-ангиотензиновой системы, и метаболические нарушения (гипергликемия, дислипидемия) [3, 4]. Со-

ответствующая этим воззрениям терапевтическая тактика предусматривает адекватную коррекцию обменных нарушений и жёсткий контроль уровня артериального давления, достигаемый применением, в первую очередь, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Использование этих мероприятий позволяет в большинстве случаев существенно замедлить темпы развития диабетической нефропатии, что было убедительно продемонстрировано в ряде клинических исследований (ADVANCE, EUCLID, MARVAL и др.) [5–7]. Тем не менее, у значительной части пациентов на фоне проводимой терапии наблюдается неуклонное прогрессирование ХБП, что свидетельствует о наличии и других важных патогенетических факторов. По мнению многих исследователей, самостоятельное значение в развитии диабетической нефропатии имеет системное и локальное воспаление [8–10].

В настоящее время активно изучаются различные аспекты повреждающего действия на почки провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-18 (ИЛ-18). Источниками этих веществ, по современным пред-

Пчелин И. Ю. Кафедра факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ. Тел.: +79213614700, E-mail: ewan2008@bk.ru

Влияние провоспалительных цитокинов на почки

Цитокин	Механизмы влияния
ФНО- α	Индукция апоптоза и некроза почечных клеток различных типов. Нарушение кровотока в сосудах клубочков, связанное с дисбалансом медиаторов с вазоконстрикторными и вазодилатирующими свойствами. Увеличение продукции клетками мезангия хемоаттрактантов для нейтрофилов и макрофагов, способствующее воспалительной инфильтрации клубочков. Индукция образования реактивных форм кислорода в мезангиальных клетках. Увеличение секреции веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами, мезангиальными и эндотелиальными клетками. Увеличение реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных канальцах.
ИЛ-1	Увеличение экспрессии молекул межклеточной адгезии эндотелием сосудов клубочков, канальцевым эпителием и мезангиальными клетками. Нарушение внутриклубочковой гемодинамики за счёт увеличения активности фосфолипазы A2 и синтеза простагландина E2. Повышение чувствительности клеток клубочков к ангиотензину II. Рост продукции гиалуроната клетками проксимальных канальцев.
ИЛ-6	Стимуляция пролиферации клеток мезангия клубочков. Увеличение продукции клетками мезангия молекул межклеточной адгезии и экстрацеллюлярного матрикса. Истончение базальной мембраны клубочков и увеличение экскреции альбумина с мочой.
ИЛ-18	Увеличение экспрессии молекул межклеточной адгезии эндотелием сосудов клубочков. Рост продукции ФНО- α , ИЛ-1 и интерферона- γ различными типами клеток. Увеличение экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов эндотелиальными и мезангиальными клетками. Стимуляция апоптоза эндотелиальных клеток.

ставлениям, могут быть не только различные виды лейкоцитов, но так же и клетки других типов (ади-поциты, подоциты, эндотелиальные, канальцевые эпителиальные, мезангиальные клетки и т. д.) [11]. В таблице суммированы полученные разными авторами данные о механизмах неблагоприятного влияния провоспалительных цитокинов на почки [12–15].

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов при сахарном диабете обусловлена широким кругом взаимосвязанных причин, в том числе накоплением в организме конечных продуктов гликозилирования, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией, оксидативным стрессом и ожирением [16].

Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что инсулин подавляет выработку реактивных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ лейкоцитами, что позволяет предположить наличие прямой связи между инсулинорезистентностью и воспалением [17]. По мнению G. I. Welsh и соавт., ключевым моментом в развитии диабетической нефропатии является возникновение инсулинорезистентности подоцитов. Изучив морфологические изменения в почках животных с генетическим дефектом рецепторов инсулина в подоцитах, данная группа исследователей обнаружила, что нарушение чувствительности этих клеток к инсулину приводит к изменению работы их цитоскелета, появлению протеинурии и характерных для диабетичес-

кой нефропатии структурных перестроек в условиях нормогликемии [18]. Механизмы развития инсулинорезистентности подоцитов при сахарном диабете в настоящее время остаются не до конца понятными, однако одним из возможных объяснений является связь с воспалением [19].

Помимо системного воспаления, существенную роль играет локальное образование провоспалительных цитокинов в ткани почек, которое стимулируется ангиотензином II и альдостероном через систему белка NF- κ B [20, 21]. За счёт возникновения стойких нарушений гемодинамики в клубочках, морфологических изменений интерстиция и белковой нагрузки на клетки проксимальных канальцев при диабетической нефропатии может происходить самоподдержание воспалительного процесса в почках [22].

Тесную связь с воспалением имеют пролиферативные и фибротические процессы в почках. Центральную роль в их регуляции играет трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) [23]. Под действием ТФР- β и других факторов роста происходит перестройка матрикса клубочков: индуцируется синтез коллагенов I, III, IV и VI типов, фибронектина, остеопонтина, тенасцина, ламинина, подавляется образование гепарансульфат-содержащих протеогликанов, уменьшается активность металлопротеиназ, которые обеспечивают деградацию белков внеклеточного матрикса [24, 25]. Увеличение содержания в ткани почек ТФР- β при диабе-

тической нефропатии обусловлено влиянием повышенной концентрации глюкозы на экспрессию мезангиальными клетками тромбоспондина-1, активатора ТФР- β [26].

В патогенезе диабетической нефропатии существенную роль также играет увеличение экспрессии различными типами клеток молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, ESAM и E-селектин) и хемоаттрактантов (моноцитарный хемоаттрактант, или MCP-1, фракталкин и др.). Избыточное образование этих веществ является результатом воздействия провоспалительных цитокинов (в особенности ФНО- α) и приводит, в свою очередь, к развитию воспалительной инфильтрации клубочков [27].

В ряде исследований изучалось содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, моче и ткани почек при сахарном диабете и диабетической нефропатии на различных стадиях.

Уровень ФНО- α в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом в среднем в 3–4 раза выше, чем у здоровых лиц [28]. По данным некоторых авторов, увеличение концентрации этого цитокина наблюдается задолго до появления явных нарушений углеводного обмена, коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности и может, таким образом, рассматриваться как маркер повышенного риска возникновения сахарного диабета типа 2 [29, 30]. При развитии микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии отмечается дальнейший рост сывороточного уровня ФНО- α . Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что величина суточной экскреции белка с мочой положительно коррелирует с концентрацией матричной РНК ФНО- α в корковом веществе почек и концентрацией самого цитокина в моче [31, 32].

Сывороточный уровень ИЛ-6, в отличие от ФНО- α , значительно возрастает лишь при развитии протеинурической стадии диабетической нефропатии. По данным морфологических исследований, повышение концентрации матричной РНК ИЛ-6 в корковом веществе почек коррелирует с пролиферацией мезангиальных клеток клубочков и истончением базальной мембраны [33].

Концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови и моче у пациентов с диабетической нефропатией коррелирует с величиной суточной экскреции белка с мочой и её приростом при наблюдении в динамике. Кроме того, повышение сывороточной концентрации этого цитокина ассоциировано с увеличением экскреции β 2-микроглобулина, который является маркером тубулоинтерстициального повреждения [34].

Следует отметить, что сывороточный уровень

С-реактивного белка, часто используемый в клинической практике для оценки активности воспалительных процессов в организме, крайне неспецифичен и имеет слабые корреляции с основными признаками поражения почек при сахарном диабете, хотя в общепопуляционных исследованиях было показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциировано с увеличением концентрации С-реактивного белка [35].

Определение концентраций ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-18 в крови и моче у пациентов с диабетической нефропатией представляется перспективным диагностическим подходом, однако, к настоящему моменту не получено доказательств, что какой-либо из провоспалительных цитокинов является более ранним, чувствительным и специфичным маркером диабетического поражения почек по сравнению с микроальбуминурией [12].

Роль воспалительных процессов в возникновении и прогрессировании диабетической нефропатии подтверждается и недавно полученными сведениями о значении полиморфизма генов провоспалительных цитокинов. Различными группами авторов были идентифицированы однонуклеотидные замены в генах ИЛ-1 (-511 С/Т) и ИЛ-6 (-634 С/Г), а также динуклеотидные повторы в гене ФНО- α , наличие которых ассоциировано с повышенным риском поражения почек у пациентов с сахарным диабетом [13]. Аналогичные данные получены и в отношении полиморфизма генов ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента и рецептора ангиотензина II типа 1 [36].

Существуют ряд механизмов опосредованного влияния системного воспаления на почки. Так, под действием провоспалительных цитокинов происходит апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также дестабилизация атеросклеротических бляшек, вследствие чего ускоряется прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений [37]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-6 способствуют развитию анемии, поскольку тормозят пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ряда в костном мозге и вызывают секвестрацию железа в ретикулоэндотелиальной системе [38–40]. Гипоксия, обусловленная анемией и сердечной недостаточностью, приводит к стимуляции активности симпатической нервной системы, почечной вазоконстрикции, активации ренин-ангиотензиновой системы, задержке натрия и жидкости в организме, что в итоге ускоряет прогрессирование диабетической нефропатии [41, 42]. Клиническим подтверждением этих фактов являются результаты проспективного исследования RENAAL, которые свидетельствуют о том, что анемия ассоциирована с

повышенным риском развития терминальной стадии ХБП у пациентов с диабетическим поражением почек [43].

В настоящее время интенсивно изучаются возможности лекарственных воздействий на активность системного и локального воспаления при диабетической нефропатии [44].

Применение растворимых рецепторов ФНО- α , по данным экспериментальных исследований, предотвращает развитие гипертрофии почек и гиперfiltrации, которые наблюдаются на начальной стадии диабетической нефропатии [45]. Клиническая эффективность соответствующих лекарственных препаратов (инфликсимаба и этанерцепта) при диабетическом поражении почек ещё не изучена. С учётом наличия у этих ингибиторов ФНО- α серьёзных побочных эффектов (повышения риска развития инфекционных процессов и онкологических заболеваний) перспективы их применения остаются неясными [46].

Способностью уменьшать негативное влияние ФНО- α при диабетической нефропатии обладает пентоксифиллин. Помимо положительного воздействия на реологические свойства крови, пентоксифиллин оказывает ингибирующее влияние на транскрипцию гена ФНО- α , что приводит к снижению концентрации ФНО- α в сыворотке крови и моче. Применение пентоксифиллина тормозит развитие гипертрофии почек и уменьшает экскрецию белка с мочой [47, 48].

Опосредованное противовоспалительное действие при диабетической нефропатии оказывают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты альдостерона. За счёт устранения неблагоприятного влияния ангиотензина II и альдостерона эти препараты способствуют снижению локальной продукции и экскреции с мочой ФНО- α и уменьшению потери белка с мочой [49]. При совместном применении этих лекарственных средств с пентоксифиллином вышеописанные эффекты усиливаются [50].

Из пероральных сахароснижающих препаратов наиболее выраженными противовоспалительными свойствами обладают тиазолидиндионы. Применение росиглитазона при диабетической нефропатии приводит к уменьшению выработки в почках МСР-1, остеопонтина, фибронектина и ТФР- β , снижению концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, уменьшению экскреции белка с мочой [51–53].

Широкий спектр ренопротективных свойств проявляют статины (аторвастатин, симвастатин, розувастатин). Противовоспалительные эффекты этой группы препаратов обусловлены их воздей-

ствием на систему белка NF- κ B и протеинкиназы и характеризуются снижением почечной экспрессии ФНО- α , ИЛ-6, МСР-1 и молекул межклеточной адгезии. Кроме того, статины обладают антиоксидантным действием (уменьшают образование реактивных форм кислорода), положительно влияют на эндотелий-зависимую вазодилатацию почечных сосудов, препятствуют пролиферации клеток мезангия и тормозят процессы фиброобразования в почках за счёт снижения экспрессии ТФР- β [54, 55].

Обсуждаются возможности воздействия на активность системного и локального воспаления при диабетической нефропатии и других лекарственных средств: фибратов (метформин), ингибиторов циклооксигеназы-2 (целекоксиб), антикоагулянтов (сулодексид), агонистов рецепторов аденозина A2A, ингибиторов протеинкиназы C (рубуксизтаурин), иммуносупрессантов (микофенолата мофетил), а также препаратов, оказывающих влияние на конечные продукты гликозилирования (алагембриум) [12, 56, 57].

Таким образом, системное и локальное воспаление играет существенную роль в развитии диабетической нефропатии. С учётом вышеизложенных данных о многочисленных источниках цитокинов и их биологических эффектах нельзя исключить возможность автономного течения воспалительного процесса при диабетическом поражении почек даже в условиях адекватной коррекции артериальной гипертензии и нарушений углеводного и липидного обмена. Клиническое и прогностическое значение определения концентраций различных цитокинов в крови и моче у пациентов с диабетической нефропатией требует дальнейшего изучения. Направленное воздействие на воспалительные механизмы прогрессирования диабетической нефропатии в ближайшее время может стать одним из обязательных элементов терапевтической тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; (1): 81–88
2. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Pract* 2008; 82: 30–37
3. Nosadini R, Tonolo G. Relationship between Blood Glucose Control, Pathogenesis and Progression of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 [Suppl 1]: S1–S5
4. Alaveras AEG, Thomas SM, Sagriotis A et al. Promoters of progression of diabetic nephropathy: The relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 [Suppl 2]: 71–74
5. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678

6. 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; 23: 1796-1798
7. Chaturvedi N. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792
8. Kelly KJ, Domingues JH. Rapid progression of diabetic nephropathy is linked to inflammation and episodes of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2010; 32: 469-475
9. Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Curr Diab Rev* 2010; 6: 294-303
10. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3171-3182
11. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease: From Basic Science to Pathophysiological and Therapeutic Studies. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 152-176
12. Fornoni A, Ijaz A, Tejada T et al. Role of Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rev* 2008; 4: 10-17
13. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 433-442
14. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of TNF- α in diabetic nephropathy: Pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 441-450
15. Ray A, Huisman MV, Tamsma JT et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Int Med* 2009; 20: 253-260
16. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7
17. Dandona P, Chaudhuri A. Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of insulin. *Insulin* 2006; 1 [Suppl 1]: S11-S17
18. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V et al. Insulin Signaling to the Glomerular Podocyte Is Critical for Normal Kidney Function. *Cell Metab* 2010; 12: 329-340
19. Hyvonen ME, Saurus P, Wasik A et al. Lipid phosphatase SHIP2 downregulates insulin signaling in podocytes. *Moll Cell Endocrinol* 2010; 328: 70-79
20. Siragy HM, Awad A, Abadir P et al. The angiotensin II type 1 receptor mediates renal interstitial content of tumor necrosis factor- α in diabetic rats. *Endocrinology* 2003; 144: 2229-2233
21. Siragy HM, Xue C. Local renal aldosterone production induces inflammation and matrix formation in kidneys of diabetic rats. *Exp Physiol* 2008; 93: 817-824
22. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria. *Ann Anat* 2010; 192: 125-132
23. Шишкин АН. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии. *Нефрология* 2005; 9(4): 104-107
24. Li JH, Huang XR, Zhu H-J et al. Role of TGF- β signaling in extracellular matrix production under high glucose conditions. *Kidney Int* 2003; 63: 2010-2019
25. Nicholas SB, Liu J, Kim J et al. Critical role for osteopontin in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2010; 77: 588-600
26. Yevdokimova N, Wahab NA, Mason RM. Thrombospondin-1 Is the Key Activator of TGF- β 1 in Human Mesangial Cells Exposed to High Glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 703-712
27. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, De Fuentes MM et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 327-340
28. Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 2003; 52: 605-608
29. Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74 [Suppl 1]: S12-S16
30. Wisse BE. The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800
31. Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Muros M et al. Urinary tumor necrosis factor- α excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3428-3434
32. Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Macia M et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 2]: 53-61
33. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 [Suppl 1]: S78-S82
34. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M et al. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2890-2895
35. Aso Y, Yosida N, Okumura K et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia. *Clin Chim Acta* 2004; 348: 139-145
36. Jacobsen P, Tarnow L, Carstensen B et al. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2843-2850
37. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 203-214
38. Raj DSC. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 382-388
39. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24: 39-47
40. Buck I, Morceau F, Grigorakaki C et al. Linking anemia to inflammation and cancer: The crucial role of TNF- α . *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 1572-1579
41. Пчелин ИЮ, Шишкин АН. Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11* 2010; (2): 73-80
42. Silverberg D, Wexler D. Anemia, the fifth major cardiovascular risk factor. *Transfus Med Hemotherapy* 2004; 31: 175-179
43. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63: 1499-1507
44. Garcia C, Fève B, Ferre P et al. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab* 2010; 36: 327-338
45. Navarro-Gonzalez JF, Jarque A, Muros M et al. Tumor necrosis factor- α as a target for diabetic nephropathy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 165-173
46. Raval G, Mehta P. TNF- α inhibitors: Are they carcinogenic? *Drug Health Patient Saf* 2010; 2: 241-247
47. Leyva-Jimenez R, Rodriguez-Orozco AR, Ortega-Pierres LE et al. Effect of pentoxifylline on the evolution of diabetic nephropathy. *Med Clin* 2009; 132: 772-778
48. McCormick BB, Sydor A, Akbari A et al. The Effect of Pentoxifylline on Proteinuria in Diabetic Kidney Disease: A Meta-analysis. *α* 2008; 52: 454-463
49. Navarro-Gonzalez JF, Milena FG, Mora C et al. Tumor necrosis factor- α gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2005; 68 [Suppl 99]: S98-S102
50. Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Muros M et al. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2119-2126
51. Manning PG, Sutherland WHF, Walker RJ et al. The effect

of rosiglitazone on oxidative stress and insulin resistance in overweight individuals. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 209-215

52. Zheng M, Ye S, Zhai Z. Rosiglitazone protects diabetic rats against kidney disease through the suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 expression. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 124-129

53. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI. Effect of Thiazolidinediones on Albuminuria and Proteinuria in Diabetes: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 835-847

54. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometaab Syndr* 2009; 4: 4-9

55. Campese VM, Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney Int* 2007; 71: 1215-1222

56. Balakumar P, Arora MK, Ganti SS et al. Recent advances in pharmacotherapy for diabetic nephropathy: Current perspectives and future directions. *Pharmacol Res* 2009; 60: 24-32

57. Danis RP, Sheetz MJ. Ruboxistaurin: PKC- β inhibition for complications of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2913-2925

Поступила в редакцию 24.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.