

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf255397>

Хемерин в качестве кардиоваскулярного биологического маркёра: настоящее и будущее

А.М. Алиева¹, Е.В. Резник¹, Н.В. Теплова¹, И.Е. Байкова¹, Л.М. Шнахова², И.А. Котикова¹,
А.М. Шехшебекова¹, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кардиоваскулярная патология является основной причиной инвалидизации и смертности населения большинства развитых стран и признаётся мировым сообществом как проблема, достигшая масштабов пандемии. Важная задача современной кардиологии — поиск и изучение новых биологических маркёров.

В обзоре рассмотрен хемерин в качестве нового диагностического и прогностического маркёра при патологиях сердечно-сосудистой системы. Проведённые к настоящему времени исследования хемерина свидетельствуют о возможности применения его в качестве маркёра сердечно-сосудистой патологии. Фактические данные указывают на важную роль хемерина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве адипокина хемерин модулирует уровень глюкозы и липидов, тем самым влияя на отложение липидов в эндотелии и прогрессирование атеросклероза. Как хемоаттрактант он облегчает мобилизацию и взаимодействие макрофагов с дендритными клетками и естественными клетками-киллерами в сосудистой системе и индуцирует эндотелиальный ангиогенез. Установленная роль хемерина в сосудистом воспалении, ангиогенезе и модуляции артериального давления обуславливает разработку терапевтических средств, нацеленных на данный биомаркёр, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько кандидатов, нацеленных на хемерин и сигнальный путь SMRK1, показали многообещающий потенциал в снижении сосудистой дисфункции в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Для оценки возможности их применения необходимы дальнейшие исследования, посвящённые анализу эффективности и безопасности новых хемерин-таргетных препаратов.

Ключевые слова: биологические маркёры; хемерин; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность.

Как цитировать

Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Шнахова Л.М., Котикова И.А., Шехшебекова А.М., Никитин И.Г. Хемерин в качестве кардиоваскулярного биологического маркёра: настоящее и будущее // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 3. С. 199–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf255397>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf255397>

Chemerin as a cardiovascular biological marker: Present and future

Amina M. Alieva¹, Elena V. Reznik¹, Natalia V. Teplova¹, Irina E. Baykova¹, Lidiya M. Shnakhova², Irina A. Kotikova¹, Alpiyat M. Shekshebekova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of invalidity and mortality in the majority of developed countries and are recognized by the international community as a pandemic problem. An important task of modern cardiology is the search and study of new biological markers.

This literature review aimed to consider chemerin as a new diagnostic and prognostic marker for cardiovascular pathologies. Thus far, studies on chemerin indicate the possibility of its use as a marker of cardiovascular pathology. Evidence points to the important role of chemerin in the development and progression of cardiovascular diseases. As an adipokine, chemerin modulates glucose, and lipid levels, thereby influencing lipid deposition in the endothelium and progression of atherosclerosis. As a chemoattractant, it facilitates the mobilization and interaction of macrophages with dendritic cells and natural killer cells in the vascular system and induces endothelial angiogenesis. The established role of chemerin in vascular inflammation, angiogenesis, and blood pressure modulation opens serious prospects for the development of therapeutics targeting this biomarker for the treatment of cardiovascular diseases. Several candidates targeting chemerin and the CMRK1 signaling pathway have shown promising potential in reducing vascular dysfunction in *in vitro* and *in vivo* studies. Further studies analyzing the efficacy and safety of new chemerin-targeting drugs are needed to assess their potential.

Keywords: biological markers; chemerin; arterial hypertension; coronary heart disease; myocardial infarction; heart failure.

To cite this article

Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, Baykova IE, Shnakhova LM, Kotikova IA, Shekshebekova AM, Nikitin IG. Chemerin as a cardiovascular biological marker: Present and future. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2023;29(3):199–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf255397>

Received: 20.02.2023

Accepted: 07.04.2023

Published: 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярная патология является основной причиной инвалидизации и смертности населения большинства развитых стран и признаётся мировым сообществом как проблема, достигая масштабов пандемии [1, 2]. Как отечественные, так и зарубежные эпидемиологические исследования демонстрируют глобальную распространённость среди населения разных возрастных групп основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и острого коронарного синдрома (ОКС) [1, 2].

Важная задача современной кардиологии — поиск и изучение новых биологических маркеров [3]. Биомаркеры прочно вошли в клиническую практику как удобная и простая методика диагностики и мониторинга состояния больного [3]. Ценность биомаркеров — в возможности диагностики заболевания на ранней стадии, до появления тяжёлой клинической симптоматики или клинически значимых структурных изменений внутренних органов [3–5]. Другим важным аспектом использования биомаркеров у пациентов с ССЗ служит «биомониторинг» на фоне проводимого лечения. Волнообразное течение сердечно-сосудистой патологии с периодами ремиссии и прогрессирования обуславливает необходимость постоянного контроля состояния пациента и часто сопряжено с трудностями коррекции терапии [3–5]. Использование биомаркеров для оценки эффективности лечения или для выявления доклинического ухудшения позволяет существенно уменьшить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [3–5]. Кроме того, биомаркеры дают представление о весьма сложных патофизиологических процессах в человеческом организме и позволяют выявить терапевтические мишени для патогенетического варианта лечения [3–5].

Относительно новый биологический маркер хемерин (chemerin) является адипокином, регулирующим энергетический обмен, адипогенез и ангиогенез [6]. Хемерин также участвует в адаптивном и врождённом иммунитете, действуя как хемоаттрактант для иммунных клеток [6–9]. Уровень хемерина положительно коррелирует с показателями, связанными с ожирением, такими как индекс массы тела (ИМТ), инсулинорезистентность и концентрация триглицеридов в крови, что свидетельствует о важной роли данного адипокина при метаболических заболеваниях [6–10]. Выявлена связь хемерина с тяжестью поражений коронарных артерий у пациентов с ИБС [11, 12]. Кроме того, высокая концентрация хемерина служит независимым предиктором ИБС [13]. В плазме крови она увеличена у пациентов с ИБС и связана с повышенным риском больших сердечно-сосудистых нежелательных событий (MACE) [13]. Экспрессия хемерина в периваскулярной ткани положительно коррелирует с аортальным и коронарным атеросклерозом [14]. Концентрация циркулирующего хемерина — независимый фактор риска артериальной жёсткости [15]. Выявлена тесная связь хемерина с маркерами воспаления и компонентами метаболического синдрома (МС) [16].

Хемерин также считается важным биомаркером доброкачественных и злокачественных опухолей. Экспрессия хемерина оценивалась при многих новообразованиях: рак лёгких, колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, меланома и гепатоцеллюлярная карцинома [17, 18].

В представленном обзоре литературы рассматривается хемерин в качестве нового диагностического и прогностического маркера при патологиях сердечно-сосудистой системы.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье анализируются работы, имеющие отношение к роли биологического маркера хемерина при кардиоваскулярной патологии. Мы провели анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 10.02.2023 года, в базах данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, хемерин, biological markers, cardiovascular diseases, chemerin. Списки литературы из определённых статей были также просмотрены для выявления дополнительных релевантных ссылок.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ХЕМЕРИНА

Хемерин представляет собой небольшой (18 кДа) белок, который регулирует многочисленные биологические процессы, такие как адипогенез, гомеостаз глюкозы, опухолегенез, воспаление, ангиогенез, миогенез и миграцию иммунных клеток [6–9]. Физиологическая концентрация хемерина в плазме крови у человека составляет приблизительно 50 нг/мл [6]. Ген, кодирующий хемерин, впервые обнаружен в 1997 году. Он известен как ген рецептора ретиноевой кислоты 2 (*RARRES2*) или ген 2, индуцированный тазаротеном (*TIG2*), и был первоначально обнаружен при псориазических поражениях кожи [19]. Экспрессия этого гена усиливалась у пациентов, получавших антипсориазическую ретиноевую кислоту тазаротен [19]. Позже было установлено, что гепатоциты и адипоциты человека представляют собой основные клетки, синтезирующие хемерин, хотя экспрессия гена *RARRES2* наблюдалась и в других органах, таких как почки, поджелудочная железа, надпочечники, лёгкие и кожа [6–9]. Хемерин также был обнаружен в хрящевой и синовиальной жидкостях, где он интенсифицировал выработку провоспалительных цитокинов и участвовал в дегенерации и окостенении хряща [20]. На животных моделях обнаружена экспрессия хемериновой матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в селезёнке, толстой кишке, яичках и матке [21]. Экспрессия хемерина в различных органах и тканях может быть либо конститутивной, либо регулируемой, и предполагается, что эти два варианта экспрессии контролируются по-разному [22, 23]. Например, адипоциты и гепатоциты имеют высокие конститутивные

уровни мРНК *RARRES2*, в отличие от моноцитов и гранулоцитов, в которых транскрипт хемерина не обнаруживается [6, 7]. Наблюдаемые отличия в экспрессии хемерина могут иметь большое значение для различных патологических состояний, таких как ожирение, рак, воспаление и ССЗ [6, 7]. Высказано предположение, что экспрессия хемерина может регулироваться тканеспецифическим образом метаболическими и воспалительными медиаторами [6, 7, 23]. Тонкости молекулярного механизма, регулирующего экспрессию хемерина, до сих пор полностью не понятны. Метилирование ДНК играет важную роль в клеточной экспрессии *RARRES2* в адипоцитах, гепатоцитах и В-лимфоцитах [6, 23]. Метилирование ДНК *RARRES2* контролирует конститутивную экспрессию хемерина, тогда как цитокины острой фазы, интерлейкин-1 β (IL-1 β) и онкостатин М регулируют экспрессию хемерина в зависимости от типа клеток [6, 23].

Первоначально продуцируемый как препрохемерин, хемерин затем расщепляется на прохемерин, неактивный предшественник циркулирующей в крови изоформы хемерина. Активная изоформа хемерина продуцируется путём посттрансляционной обработки, которая влечёт за собой удаление 20 аминокислот из С-терминала прохемерина различными сериновыми и цистеиновыми протеазами, такими как плазмин, карбоксипептидазы, катепсины, фактор XIIIa и фактор X [6, 24]. Основная изоформа хемерина состоит из 163 аминокислот, в то время как другие изоформы имеют разное число аминокислот относительно длины данной изоформы [6, 24]. Согласно литературным данным, изоформа Chem157 обладает самой максимальной активностью, за ней следуют Chem158, Chem156 и Chem155 в крови, синовии, коже и адипоцитах. Chem125, Chem144, Chem152, Chem154 и Chem162 представляют собой неактивные изоформы хемерина [6, 25]. Наиболее распространённой изолированной формой хемерина в крови является предшественник (Chem163), продуцируемый печенью и секретируемый в кровотоки [6, 8, 26]. Активация Chem163 может проявляться через процессы воспаления, коагуляции или фибринолиза [6, 26]. В отношении кровеносных сосудов хемерин в качестве рекомбинантного пептида вызывает сокращения артерий [27].

Хемерин — естественный лиганд для хемокин-подобного рецептора 1 (CMKLR1), G-белкового рецептора 1

(GPR1, ChemR23) и С-С мотива хемокина-рецептора 2 (CCRL2), которые были идентифицированы в нескольких тканях и органах [6–9]. Эта молекула связывается с CMKLR1 и GPR1 с одинаковым сродством, но с меньшим сродством к CCRL2 [28]. Экспрессия CMKLR1 зарегистрирована в жировой ткани, клетках иммунной системы, лёгких, плаценте, сердце и костях. CMKLR1 сигнализирует через митоген-активированную протеинкиназу (MAPK), внеклеточную сигнально-регулируемую киназу (ERK) и фосфатидилинозитол-3-киназу/протеинкиназу Akt. Связывание Chemerin/CMKLR1 способствует хемотаксису популяций лейкоцитов к тканям, где происходит воспалительный процесс [28]. Через CMKLR1 хемерин может регулировать остеобластогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [20]. Связывание хемерина с CMKLR1 приводило к прогрессированию пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете (СД) [29]. Наибольшая экспрессия CMKLR1 в эндометрии наблюдалась в период плацентации и имплантации [30]. GPR1 экспрессируется в центральной нервной системе, коже и жировой ткани, а также в клетках Лейдига и гранулёзных клетках. Этот рецептор влияет на пути ERK1/2-MAPK и серин/тирозинпротеинкиназ-зависимые (RhoA/ROCK) пути. Роль данного рецептора до сих пор до конца не выяснена [6, 8]. Согласно последним данным, GPR1 играет двойную роль в регуляции активности хемерина: как сигнальный рецептор для передачи сигналов на основе аррестина, с одной стороны, и как рецептор-поглотитель с более широкой лигандной специфичностью — с другой [31]. CCRL2 отличается от двух других рецепторов и наиболее тесно связан с атипичным семейством хемокиновых рецепторов. Основной функцией мембранного белка является закрепление хемерина с целью повышения его местной концентрации. Когда CCRL2 связывается с хемеринем, сигнальные пути, мобилизация кальция или интернализация лигандов не активируются [32]. Следует отметить, что хемериновые рецепторы проявляют селективные сигнальные свойства [28]. CMKLR1 функционально важен для центральных эффектов хемерина на регуляцию массы тела и нейровоспаление [33]. Широкое распространение как хемерина, так и его рецепторов обуславливает комплексное влияние на функционирование человеческого организма (рис. 1).



Рис. 1. Механизм действия хемерина через различные рецепторы.

Fig. 1. Mechanism of action of chemerin through different receptors.

Хемерин может быть как провоспалительной, так и противовоспалительной молекулой, в зависимости от ферментов, участвующих в его расщеплении, типа клеток-мишеней и рецепторов, с которыми он связывается [6–9, 34]. Хемерин способствует адгезии макрофагов к белкам внеклеточного матрикса и молекулам адгезии, что говорит в пользу его участия в усилении воспалительных реакций [35]. С другой стороны, под данным работы [36], в случае острого повреждения лёгких этот адипокин влиял на уменьшение воспалительного процесса за счёт снижения инфильтрации нейтрофилов и высвобождения воспалительных цитокинов. Инфузия хемерина улучшала гистологическую картину острого панкреатита, снижала активность амилазы сыворотки крови и концентрацию фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Вероятно, это связано с уменьшением сигналов ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B) [37]. Однако была выявлена и положительная корреляция между хемеринем и воспалительными маркерами, такими как количество лейкоцитов, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, высокочувствительный С-реактивный белок (CRP), у пациентов с ИБС [38].

РОЛЬ ХЕМЕРИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Доказано, что хемерин играет множество важных ролей в регулировании сердечно-сосудистой системы и патогенезе ССЗ, действуя как адипокин, хемоаттрактант и фактор роста. В качестве адипокина хемерин модулирует уровни глюкозы и липидов, тем самым оказывая влияние на отложение жиров в эндотелии и прогрессирование атеросклероза [39, 40]. Хемотаксис является ещё одной заметной ролью хемерина: он участвует во взаимодействии макрофагов с дендритными клетками и естественными клетками-киллерами, направляя их к местам, где происходит повреждение [6, 41]. Хемерин способствует мобилизации кальция и хемотаксису незрелых дендритных клеток и макрофагов в сосудистой системе, изменяет уровни адгезии эндотелия и индуцирует эндотелиальный ангиогенез [41–43]. Как фактор роста хемерин усиливает разрастание сосудов микроциркуляторного русла для поддержания агрегации адипоцитов и регулирует остеобластогенез клеток-предшественников костного мозга [6, 43]. В работе [44] рецептор CMKLR1 был идентифицирован в эндотелии и гладкомышечном слое кровеносных сосудов, что указывает на значительную роль хемерина в развитии гипертонии. Хемерин уменьшает NO-индуцированную сосудистую релаксацию и циклическое образование гуанозинмонофосфата (сGMP) [45]. В эндотелиальных клетках NO в основном продуцируется эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS) [46]. Обнаружено [45, 47], что хемерин уменьшает

генерацию eNOS и стимулирует распад NO, что приводит к общему снижению концентрации NO в эндотелиальных клетках. Дополнительные механизмы, такие как разделение eNOS и снижение NO-зависимой передачи сигналов, могут способствовать хемерин-опосредованной эндотелиальной дисфункции.

Роль хемерина в пролиферации и миграции эндотелиальных клеток хорошо изучена [6–9, 48, 49]. Этот белок стимулировал дифференцировку эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) в капилляроподобные структуры, способствовал пролиферации HUVEC и функционировал как хемоаттрактант [48]. Кроме того, хемерин способствовал ангиогенезу через Akt и ERK, а также усиливал миграцию и ангиогенную активность HUVEC главным образом через CMKLR1 [48]. В работах [6, 50] показано, что хемерин увеличивал экспрессию различных эндотелиальных воспалительных факторов, таких как IL-6, TNF- α и CRP, что приводило к аномальной секреции эндотелия, воспалению стенки кровеносных сосудов и усиливало прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам. Интересно, что воспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β и IL-6, модулируют эффекты хемерина, увеличивая экспрессию рецептора CMKLR1 в эндотелиальных клетках [46]. В этих же клетках артерий человека повышенная концентрация циркулирующего хемерина связана с повышенной экспрессией молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и E-селектина, которые рассматриваются как типичные маркеры активации эндотелия сосудов [6]. Основываясь на литературных данных, можно предположить, что воспалительные механизмы опосредуют многие эффекты хемерина, которые приводят к эндотелиальной дисфункции.

Хемерин связан с чрезмерным накоплением активных форм кислорода (АФК) в эндотелиальных клетках [50]. Митохондриальная выработка АФК эндотелием стимулировалась хемеринем, тогда как нокдаун рецептора CMKLR1 приводил к ингибированию продукции АФК [6–9]. Эти данные свидетельствуют о том, что хемерин оказывает влияние на митохондрии, которые представляют собой основной источник внутриклеточной продукции АФК [6–9].

Влияние хемерина на гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС) достаточно широко изучено [6–9]. Исследования показывают, что непродолжительное введение хемерина увеличивало пролиферацию и миграционную способность ГМКС через передачу сигналов MAPK, Akt/ERK и усиливало аутофагию [6–9]. Однако длительная инкубация ГМКС с хемеринем приводила к их апоптозу. Это говорит о том, что хемерин может выполнять различные функции на разных стадиях ремоделирования и дисфункции сосудов [47]. Кроме того, повышенное накопление АФК и усиленная экспрессия воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, наблюдались в ГМКС, обработанных хемеринем. Данный факт указывает на то, что хемерин может вызывать дисфункцию ГМКС, усиливая окислительный стресс и способствуя воспалению [6–9].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день исследования указывают на весомое влияние хемерина на сердечно-сосудистые функции. Данные экспериментальных и клинических работ, представленные в обзоре, решительно подтверждают вывод о том, что дисрегуляция хемерина представляет собой фактор риска развития ССЗ и ожирения. Ниже показаны важные результаты исследований на животных и людях, демонстрирующие связь между хемеринем и сердечно-сосудистой патологией.

Данные исследований на животных (экспериментальные исследования)

Согласно данным R. Zhang и соавт. [51], хемерин индуцирует инсулинорезистентность в кардиомиоцитах крыс посредством пути ERK1/2. K.B. Neves и соавт. [52] показали, что ось Chemerin/ChemR23 играет критическую роль в ассоциированном с СД окислительном стрессе и изменённой передаче сигналов инсулина. Y. Xie с соавт. [53] установили, что у крыс ось Chemerin/CMKLR1 способствовала развитию диабетической кардиомиопатии и что инфламасома NLRP3 опосредовала воспаление и пироптоз, индуцированные Chemerin/CMKLR1. Согласно данным X. Lin с соавт. [54], индуцированное физической нагрузкой снижение уровня Chemerin/CMKLR1 у крыс с СД было опосредовано рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (PPAR γ). L. Jun с соавт. [55] показали, что хемерин способствует экспрессии ICAM-1 и секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) посредством активации ChemR23. Хемерин подавляет фосфорилирование Akt и активацию каспазы-9, а также приводит к апоптозу клеток [56]. В сердечных фибробластах хемерин-9, активный фрагмент хемерина, индуцировал миграцию клеток и повышение АФК [57]. E.D. Flood с соавт. [58] показали, что эндогенный хемерин модифицирует опосредованное симпатическими нервами сокращение сосудов. Хемерин-9 стимулирует симпатические нервы через CMKLR1, что приводит к увеличению системного артериального давления [59]. J.X. Wang с соавт. [60] показали, что хемерин-9 в паравентрикулярном ядре гипоталамуса увеличивает симпатическую активность и кровяное давление посредством CMKLR1-зависимого притока кальция и опосредованной рецептором глутамата активации NADPH-оксидазы и последующей продукции супероксида. L. Peng с соавт. [61] обнаружили, что хемерин усугубляет прогрессирование лёгочной гипертензии, способствуя пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры лёгочной артерии через сигнальный путь ERK1/2. Ö. Kutlay с соавт. [62] установили, что хемерин индуцирует отрицательное инотропное действие с участием пути NO, кальциевого канала CaV1.2 и фосфоинозитид-3-киназы в изолированных сердцах крыс.

H. Liu с соавт. [63] у мышей ApoE^{-/-} (аполипопротеин E) индуцировали образование бляшек в аорте посредством диеты с высоким содержанием жиров. У таких мышей обнаружены повышенные концентрации в крови TNF- α

и IL-1 β , мРНК и белков хемерина, NF- κ Bp65, ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), киназ p-p38-MAPK, p-JNK и p-ERK 1/2. После ингибирования аденовирусом гена хемерина выраженность атеросклероза аорты значительно уменьшилась, концентрации TNF- α и IL-1 β в сыворотке крови снизились, содержание мРНК и NF- κ Bp65, PCNA, p-p38-MAPK, p-JNK и p-ERK 1/2 также уменьшилось. Данное исследование показало, что хемерин стимулирует прогрессирование атеросклероза у мышей ApoE^{-/-}.

Нокаут рецепторов CMKLR1 в плазмацитоидных дендритных клетках мышей ApoE^{-/-} ограничивал образование и прогрессирование атеросклеротической бляшки [64].

В работах [40, 65] высказано предположение, что проатеросклеротический эффект хемерина может быть объяснён повышенной адгезией и миграцией эндотелиальных клеток, пролиферацией ГМКС и воспалением. G.K. Dimitriadis с соавт. [50] показали, что хемерин увеличивает экспрессию и секрецию молекул адгезии эндотелиальных клеток, а именно E-селектина, VCAM-1 (молекула адгезии сосудистых клеток-1) и ICAM-1, что приводит к усилению моноцитарно-эндотелиальной адгезии. Кроме того, авторы [50] выявили синергический ответ провоспалительного медиатора IL-1 β с эффектами, индуцированными хемеринем. Таким образом, хемерин играет важную роль в воспалении эндотелия, поскольку он индуцирует моноцитарно-эндотелиальную адгезию, что является критическим этапом в развитии атеросклероза.

Согласно данным L. Tap с соавт. [66], активация синтеза плацентарного хемерина нарушает нормальное развитие плаценты посредством рецептора CMKLR1, тем самым способствуя задержке роста плода и развитию преэклампсии.

Ассоциация хемерина с сердечно-сосудистой патологией у людей (данные клинических исследований)

H.N. Chou и соавт. [67] проанализировали данные из биобанка 4101 человека без анамнеза артериальной гипертензии (АГ), СД, дислипидемии и почечной недостаточности. Концентрации циркулирующего хемерина были положительно связаны с ИМТ, окружностью талии, соотношением окружности талии и бёдер, систолическим (САД) и диастолическим (ДАД) артериальным давлением, гликированным гемоглобином (HbA1C), общим холестерином, триглицеридами, холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), креатинином, мочевой кислотой, аланинаминотрансферазой, гамма-глутамил-трансферазой, количеством лейкоцитов и тромбоцитов как у мужчин, так и у женщин и отрицательно связаны с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), расчётной скоростью клубочковой фильтрации. Таким образом, хемерин связан с многочисленными метаболическими, биохимическими и гематологическими параметрами.

В исследовании Т. Ebert с соавт. [68] изучали ассоциации 12 биологических маркёров с компонентами МС, чтобы идентифицировать наиболее важные цитокины, потенциально связанные с конкретными метаболическими профилями. Двенадцать маркёров (адипонектин; белок, связывающий жирные кислоты адипоцитов (AFABP); фактор роста, связанный с ангиопоэтином; хемерин; фактор роста фибробластов (FGF) 19; FGF21; FGF23; инсулиноподобный фактор роста 1; IL-10; иризин; програнулин; васпин) были количественно определены у 1046 человек. Среди изученных маркёров адипонектин, AFABP, хемерин и FGF21 показали самые сильные ассоциации с МС. Для определённых метаболических компонентов эти биологические маркёры оказались лучшими дискриминаторами, чем обычные метаболические показатели.

Различные исследования подтвердили связь повышенной концентрации хемерина с ожирением и МС [6–9]. Объём эпикардального жира, адипонектин, хемерин и VEGF являются независимыми факторами риска ремоделирования сосудов; экспрессия адипонектина, хемерина и VEGF может отражать объём эпикардального жира [69]. Содержание хемерина у подростков с ожирением и СД положительно коррелирует с различными биохимическими параметрами, связанными с возникновением риска ССЗ [70, 71].

Кросс-секционное исследование Y. Akgul Balaban с соавт. [72] проведено для сравнения значений концентраций хемерина в сыворотке крови у пациентов с впервые диагностированным СД 2-го типа (СД2) и у здоровых лиц. В исследование был включен 41 пациент с впервые выявленным СД2 и 49 здоровых людей (группа контроля). Концентрации хемерина в группе пациентов с впервые выявленным СД2 были выше, чем в контрольной группе.

Систематический обзор и метаанализ, проведённый Z. Zhou с соавт. [73], был посвящён связи хемерина с гестационным СД (11 исследований, включающих 742 пациентки с гестационным СД и 840 здоровых беременных женщин). Концентрация циркулирующего хемерина была повышена у пациенток с гестационным СД по сравнению со здоровыми беременными женщинами (стандартизованная средняя разница (SMD): 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ, CI): 0,29, 2,04; $p=0,009$). Анализ подгрупп показал, что такая разница была особенно заметна у женщин во втором триместре беременности (SMD: 1,47; 95% CI: 0,28, 2,67) и среднего возраста — младше 30 лет (SMD: 2,30; 95% CI: 0,69, 3,91). Таким образом, повышенная концентрация циркулирующего хемерина связана с гестационным СД, что позволяет предположить, что этот биологический маркёр может играть важную роль в патогенетическом механизме данной патологии.

S.F. Demir с соавт. [74] выявили положительную связь между толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и концентрациями хемерина в сыворотке крови [74]. Согласно данным R. Yanofsky с соавт. [75], существует прямая связь между нестабильностью каротидных бляшек и концентрациями резистина, хемерина и ChemR23.

A. Kammerer с соавт. [76] изучали концентрацию хемерина в крови у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий (178 пациентов с планируемой эндартерэктомией, группа контроля — 163 здоровых добровольца). Она была выше у больных по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У больных хемерин коррелировал с CRP ($p < 0,001$), количеством лейкоцитов в крови ($p < 0,001$) и циркулирующим TNF- α ($p=0,004$). Концентрации хемерина не отличались у бессимптомных ($n=93$) и симптомных пациентов, перенёсших ишемический эпизод в течение 6 мес до эндартерэктомии ($n=85$). Однако в случае стеноза сонных артерий высокой степени ($\geq 90\%$) они были выше у симптомных пациентов ($n=44$) по сравнению с бессимптомными ($n=41$), $p=0,014$. Концентрация циркулирующего хемерина также была повышена у пациентов с ИБС ($n=50$) по сравнению с пациентами без этой патологии ($n=128$), $p=0,002$. Таким образом, данный показатель коррелирует с воспалительными параметрами у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий.

Отмечено [77], что взрослые пациенты с первичной АГ имели значительно более высокие сывороточные концентрации хемерина по сравнению со здоровыми людьми. Выявлены высокие концентрации хемерина в крови у детей с ожирением и повышенным САД [78].

В исследование P. Gu и соавт. [79] были включены 237 пациентов с впервые диагностированной эссенциальной АГ и 110 здоровых людей. По сравнению с контрольной группой у пациентов с АГ концентрация хемерина в крови была значительно выше ($p < 0,001$). У пациентов с АГ она была в значительной степени связана с метаболическими характеристиками (ИМТ, САД, концентрация глюкозы и инсулина натощак, концентрация глюкозы через 2 ч после углеводной нагрузки, триглицериды, общий холестерин), индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR) и маркёрами воспаления (высокочувствительный CRP, TNF- α и IL-6) независимо от возраста и пола. Только пол, HOMA-IR, TNF- α и триглицериды были независимыми факторами, связанными с концентрацией хемерина в крови после множественного регрессионного анализа. В логистическом регрессионном анализе высокая концентрация хемерина была независимым предиктором наличия АГ (отношение шансов (OR): 1,045; $p < 0,001$) при корректровке метаболических переменных. Таким образом, хемерин тесно связан с маркёрами воспаления и компонентами МС у пациентов с АГ.

У пациентов с ИБС концентрации хемерина в сыворотке крови коррелируют с маркёрами воспаления, инсулинорезистентностью и неблагоприятным профилем липидов [38]. Согласно данным метаанализа, проведённого A. Ismaiel с соавт. [80], концентрация хемерина была значительно повышена у пациентов с ОКС по сравнению с лицами без ОКС. Хемерин можно считать предиктором ОКС, поскольку концентрация циркулирующего хемерина была значительно выше у пациентов с ОКС по сравнению с больными со стабильной стенокардией и здоровыми

людьми, увеличение её сильно коррелировало с повышением концентрации CRP [81, 82].

Работа В. Wang с соавт. [13] посвящена изучению прогностического значения адипокина хемерина в плазме крови у пациентов с ИБС. Данная работа состояла из двух частей: базового исследования и клинического когортного исследования. Во-первых, авторы изучали дифференциальную экспрессию шести адипокинов на модели мышей с атеросклерозом (группа контроля — мыши с более лёгкой степенью атеросклероза и мыши без атеросклероза). Затем авторы исследовали потенциал хемерина в качестве диагностического и прогностического индикатора в когорте ИБС. Всего в исследование включено 152 пациента, в том числе 77 пациентов с ангиографически подтверждённой ИБС и 75 человек без ССЗ в качестве контрольной группы. У всех пациентов измеряли концентрации хемерина в крови и отслеживали MACE. В аортах мышей с атеросклерозом экспрессия хемерина была повышена по сравнению с контрольными мышами. Концентрации хемерина в крови у пациентов с ИБС были выше, чем у пациентов без ИБС ($128,93 \pm 37,06$ против $109,85 \pm 27,47$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). Высокая концентрация хемерина была независимым предиктором ИБС ($\beta = 2,702$, 95% CI, 1,344–5,431; $p = 0,001$). Авторы наблюдали за пациентами в среднем 5,5 года (3,9–5,6). Кривые Каплана–Майера показали, что пациенты с ИБС в группе с высоким содержанием хемерина имели статистически значимо более высокий риск MACE, чем в группе с низким содержанием хемерина без ИБС. Кроме того, многофакторный анализ Кокса показал, что высокий уровень хемерина был независимым предиктором MACE (отношение рисков (HR) 2,267; 95% CI, 1,139–4,515; $p = 0,020$). Установлено, что хемерин преимущественно экспрессируется в макрофагах, происходящих из мононуклеарных клеток периферической крови. Таким образом, концентрации хемерина в плазме крови были повышены у пациентов с ИБС, и это увеличивало риск MACE у лиц с данной патологией [13].

А. Ateş с соавт. [83] исследовали концентрацию хемерина в крови у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) и анализировали возможную взаимосвязь между содержанием данного маркера в крови и ангиографическими характеристиками. В исследовании участвовали 97 последовательных пациентов с ИМнST, перенёсших первичное чрескожное коронарное вмешательство с установкой коронарных стентов; 30 пациентов того же возраста и пола со стабильной стенокардией, которым была выполнена коронароангиография, составили контрольную группу. Концентрации хемерина и CRP были значительно повышены у пациентов с ИМнST. Кроме того, обнаружено, что концентрации хемерина в крови статистически значимо коррелируют с концентрациями CRP ($r = 0,47$; $p < 0,001$) и пиковыми концентрациями креатинкиназы MB (СК-МВ) ($r = 0,376$; $p < 0,001$).

С.G. Kostopoulos с соавт. [84] исследовали экспрессию белка хемерина и его рецептора CMKLR1 в аорте

человека, коронарных сосудах и периадвентициальной жировой ткани и сопоставили их экспрессию с наличием атеросклероза. При атеросклерозе иммунопозитивность к хемерину была обнаружена как в периадвентициальных жировых отложениях, так и в гладкомышечных и пенистых клетках. Иммунопозитивность периадвентициального жира и хемерина пенистых клеток статистически значимо коррелировала с тяжестью атеросклероза в обеих локализациях. При атеросклеротическом поражении CMKLR1 экспрессировался в гладкомышечных и пенистых клетках аорты и коронарных сосудов. Иммуноокрашивание CMKLR1 в пенистых клетках статистически значимо коррелировало с атеросклерозом аорты. Таким образом, данные результаты подтверждают роль локально продуцируемого хемерина в прогрессировании атеросклеротических поражений.

L.K. Er с соавт. [85] изучали роль полиморфизмов гена *RARRES2* и концентраций циркулирующего хемерина при ИБС (в общей сложности 2197 пациентов). Высокие концентрации хемерина были связаны с ожирением, женским полом, СД, АГ, курением, высоким содержанием тромбоцитов и лейкоцитов, анемией, нарушением функции почек, повышенной концентрацией CRP и наличием многососудистого поражения. Кривые выживаемости Каплана–Майера показали, что пациенты с высокой концентрацией хемерина и CRP, но не пациенты с полиморфизмом гена *RARRES2* имели более низкую выживаемость и более высокую общую частоту церебральных и сердечно-сосудистых событий.

Целью исследования J. Lurins с соавт. [86] было определение концентрации хемерина у пациентов со стенозом аортального клапана различной степени тяжести. Всего в данное исследование включено 18 пациентов с лёгким, 19 — с умеренным и 15 — с тяжёлым стенозом аортального клапана; 50 человек вошли в контрольную группу. Уровни экспрессии хемерина были значительно повышены у пациентов со стенозом аортального клапана по сравнению со здоровыми пациентами. Наиболее высокие уровни экспрессии хемерина определялись у больных с лёгким ($p = 0,0001$) и умеренным ($p = 0,0007$) стенозом.

Исследование X. Zhou с соавт. [87] направлено на оценку прогностического значения сывороточного хемерина у 834 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Пациенты с более высокой концентрацией хемерина, как правило, были пожилыми, женского пола, чаще страдали АГ, СД и гиперлипидемией. Регрессионный анализ Кокса показал, что хемерин был значимым предиктором серьёзных неблагоприятных сердечных событий (HR 1,83; 95% CI, 1,31–2,96) после поправки на обычные факторы риска. Хемерин явился независимым предиктором смертности от всех причин (HR 1,67; 95% CI, 1,22–2,73). Установлено, что хемерин наряду с предшественником натрийуретического пептида (NT-proBNP) служит прогностическим индикатором серьёзных неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ХСН. Таким

образом, данное исследование предполагает, что хемерин можно рассматривать как новый лабораторный маркер для прогнозирования серьезных неблагоприятных событий у пациентов с ХСН.

Исследование D. Chen с соавт. [88] посвящено оценке прогностического значения сывороточного хемерина у 214 пациентов с дилатационной кардиомиопатией, которые были разделены на 4 группы в соответствии с квартилями уровней хемерина. Анализ выживаемости Каплана–Майера показал, что пациенты с более высокой концентрацией хемерина имели худшие показатели бессобытийной выживаемости ($p < 0,01$). Регрессионный анализ Кокса показал, что хемерин был значимым предиктором MACE (квартиль 3 по сравнению с квартилем 1: HR = 1,79; 95% CI: 1,31–2,79; квартиль 4 по сравнению с квартилем 1: HR = 2,87; 95% CI: 1,79–4,25) и смерти от всех причин (квартиль 3 по сравнению с квартилем 1: HR = 1,56; 95% CI: 1,20–2,42; квартиль 4 по сравнению с квартилем 1: HR = 2,28; 95% CI: 1,52–3,96) после поправки на потенциальные факторы риска.

Целью своего исследования G. Zhang и соавт. [89] определили изучение связи концентрации хемерина в сыворотке крови с наличием фибрилляции предсердий (ФП) (256 пациентов с ФП и 146 здоровых добровольцев). Концентрация хемерина была значительно выше у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с постоянной формой ФП концентрация хемерина в крови была выше, чем у пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП. Кроме того, значительно более высокие концентрации данного маркера наблюдались у пациентов с персистирующей ФП по сравнению с лицами с пароксизмальной ФП. Связь концентрации хемерина с ФП сохранялась и в ходе логистического регрессионного анализа. Корреляционный анализ Пирсона выявил положительную связь концентрации хемерина в крови с ИМТ, САД, ДАД, триглицеридами, ХС-ЛПНП, мочевиной, креатинином, CRP крови и диаметром левого предсердия. Таким образом, хемерин связан с наличием ФП и ремоделированием предсердий.

G. Daskalakis с соавт. [90] в систематическом обзоре, посвященном изучению ассоциаций адипокинов с преэклампсией, проанализировали 163 исследования с участием 23 482 женщин. Полученные данные свидетельствовали о том, что преэклампсия связана с повышенной концентрацией лептина и хемерина. Относительно роли других адипокинов получены противоречивые данные. Необходимы дальнейшие крупномасштабные проспективные исследования для оценки концентрации адипокинов в сыворотке крови пациенток с преэклампсией и определения оптимального порога и времени измерения для широкого применения в клинической практике.

Метаанализ, проведенный P. Janmohammadi с соавт. [91], показал статистически значимо более высокую концентрацию хемерина у пациентов с обструктивным апноэ по сравнению со здоровыми людьми.

Достаточно широко изучено влияние диеты, физических нагрузок и бариатрических операций на концентрации хемерина у пациентов с ожирением. В работе D. Ashtary-Larky с соавт. [92] оценивалось влияние физических упражнений на концентрацию хемерина в сыворотке крови у пациентов с метаболическими заболеваниями (13 исследований, включающих 463 участника). Физические упражнения значительно снижали концентрацию хемерина в сыворотке крови у пациентов с метаболическими заболеваниями по сравнению с контрольной группой. Анализ подгрупп показал, что физические упражнения приводили к снижению концентрации хемерина в сыворотке крови у мужчин, однако у женщин значительного снижения данного показателя не наблюдалось. Кроме того, анализ подгрупп, основанный на типе упражнений, не выявил различий во влиянии на концентрацию хемерина в сыворотке крови.

M. Liu с соавт. [93] изучали влияние 4-недельных аэробных упражнений в сочетании с диетой на концентрацию хемерина в сыворотке крови у девочек-подростков с ожирением. Пятьдесят девочек-подростков с ожирением были случайным образом разделены на две группы: 1-я группа — упражнения плюс диета ($n=30$) и 2-я группа — только диета ($n=20$). По сравнению со 2-й группой в 1-й обнаружено снижение концентрации хемерина в сыворотке крови, что сопровождалось значительным улучшением антропометрического индекса, метаболизма глюкозы, снижением концентрации липидов и воспалительных факторов. Кроме того, более высокая концентрация хемерина в сыворотке крови обнаружена у подростков с ожирением и МС, а исчезновение проявлений МС, вызванное физическими упражнениями в сочетании с диетой, может быть связано со снижением этого показателя. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь снижения концентрации хемерина с изменениями жировых отложений, содержанием глюкозы, липидов, лептина и соотношением адипонектин/лептин.

Согласно данным D.I. Kim и соавт. [94], 6 нед комбинированных упражнений с использованием тренажеров на открытом воздухе были эффективны для улучшения физической формы, снижения HOMA-IR, концентрации циркулирующего хемерина и других известных факторов риска хронических заболеваний.

F. Lendeckel с коллегами [95] исследовали ассоциации кардиореспираторной выносливости с лептином, адипонектином, хемерином, резистином и васпином (1479 участников; средний возраст — 49 лет; 51% женщин). Для измерения кардиореспираторной выносливости использовали сердечно-лёгочное нагрузочное тестирование. Более высокое максимальное потребление кислорода было связано с более низким содержанием лептина и хемерина, а также более высокими концентрациями адипонектина.

S. Ministrini с соавт. [96] изучали корреляции между концентрацией циркулирующего хемерина и ранним

повреждением сосудов у 56 человек с тяжёлым ожирением до и после лапароскопической рукавной гастрэктомии. Обнаружена прямая и статистически значимая корреляция между хемерином и окружностью талии, инсулинорезистентностью, HbA1C и ТКИМ сонных артерий. Хемерин был лучшим предиктором увеличения ТКИМ, чем окружность талии и HbA1C, с пороговым значением для хемерина 140 нг/мл. Снижение концентрации хемерина было независимо связано со уменьшением ТКИМ и инсулинорезистентности после лапароскопической рукавной гастрэктомии.

В систематическом обзоре и метаанализе М. Askarpour с соавт. [97] изучено влияние бариатрической хирургии на уровни циркулирующих адипокинов (адипонектина, лептина, висфатина, резистина, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и хемерина). В количественный анализ включили восемьдесят пять исследований. Метаанализ показал, что уровень циркулирующего адипонектина значительно увеличился после бариатрической хирургии (SMD=1,401; 95% CI: 1,101, 1,701; $p < 0,001$); в то время как уровень лептина (SMD=-2,178, 95% CI: -2,433, -1,923; $p < 0,001$), PAI-1 (-14,928 нг/мл, 95% CI: -21,794, -8,063; $p < 0,001$) и хемерина (-50,238 нг/мл, 95% CI: -85,708, -14,768; $p < 0,001$) уменьшился. Концентрации сывороточного висфатина (2,05 нг/мл, 95% CI: -5,07, 9,17; $p=0,573$) и резистина (-2,080 нг/мл, 95% CI: -5,352, 1,192; $p=0,21$) не изменились.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, НАЦЕЛЕННЫХ НА ХЕМЕРИН

Растущее количество данных о роли хемерина в патогенезе кардиоваскулярной патологии обусловило интерес к использованию его и связанных с ним сигнальных белков, таких как рецептор CMKLR1, в качестве мишеней при разработке новых лекарств для лечения ССЗ. Одним из наиболее широко изученных кандидатов является соединение ССХ832 — ингибитор CMKLR1, который, как было показано [6, 47], значительно уменьшает хемерин-индуцированную сосудистую дисфункцию *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что ССХ832 уменьшает хемерин-индуцированное сосудистое воспаление в микрососудистых эндотелиальных клетках человека, смягчает последствия окислительного стресса в гладкомышечных клетках аорты человека и обратный ангиогенез, индуцированный хемерином, путём снижения экспрессии p38 MAPK, ERK1/2 и MMP-2/9 [6, 47, 52]. Кроме того, ССХ832 оказывал ингибирующее действие на аномальное сокращение лёгочных и коронарных артерий человека [27, 98]. Наблюдаемые эффекты ССХ832-опосредованного ингибирования CMKLR1 дополнительно подтверждены в экспериментальных исследованиях с использованием РНК-интерференции для подавления его экспрессии [99]. Установлено, что нокадаун

CMRKL1 был связан с обратным ангиогенезом, снижением окислительного стресса и подавлением экспрессии генов, связанных с аутофагией [6, 48, 100]. Несмотря на многообещающие результаты экспериментальных работ и начало клинических испытаний фазы 1 у пациентов с псориазом, разработка ССХ832 была прекращена в феврале 2012 года по неизвестным причинам. Тем не менее исследование этого соединения проложили путь для выявления и разработки других ингибиторов CMKLR1, которые должны иметь аналогичную эффективность в уменьшении сосудистой дисфункции, вызванной хемерином, и быть безопасными при назначении людям.

Другим лигандом для связывания с CMKLR1 является резольвин E1 (RvE1). Резольвины — небольшие липидные молекулы, синтезирующиеся из полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой). М. Carracedo с соавт. [101], М. Bäck и G.K. Hansson [102] установили, что RvE1 играет решающую роль в снижении хемерин-опосредованной сосудистой дисфункции и связанного с ней риска ССЗ, скорее всего, путём конкуренции с хемерином за сайт связывания CMKLR1. Показано, что RvE1 обладает благотворным влиянием на сердечно-сосудистую систему: регулирует вазоконстрикцию, ингибирует прогрессирование атеросклеротических бляшек и уменьшает кальцификацию сосудов [27, 103, 104].

Согласно данным К. Sato и соавт. [105], хемерин-9 обладает противовоспалительным эффектом, снижая уровень TNF- α и уменьшая площадь атеросклеротических поражений аорты.

Весьма интересны результаты исследования S. Chen с коллегами [106]. Авторы показали, что для аневризмы брюшного отдела аорты (АБА) характерны более высокие уровни экспрессии хемерина и CMKLR1 по сравнению с нормальными тканями аорты. Авторы также обнаружили, что лечение хемерином-9 заметно подавляло воспалительную клеточную инфильтрацию, неоваскуляризацию и экспрессию MMP, одновременно увеличивая количество эластических волокон и гладкомышечных клеток при АБА, индуцированной ангиотензином-II у мышей ApoE^{-/-}. В совокупности данные результаты указывают на потенциальный механизм, лежащий в основе прогрессирования АБА, и авторы предполагают, что хемерин-9 можно использовать в терапевтических целях.

Однако хемерин-9 способен и отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему, вызывая АГ [105]. Необходимы дальнейшие исследования, посвящённые изучению эффективности и безопасности хемерина-9 с целью оценки его терапевтического потенциала.

В работе [107] исследованы на животных антисмысловые олигонуклеотиды (ASO), нацеленные на ген хемерина путём последовательно-специфического связывания. Продемонстрировано, что нокаут хемерина ASO приводит к значительному снижению САД. Эти результаты открывают перспективу возможного использования ASO, нацеленных на хемерин, для лечения АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в области изучения новых биологических маркёров должны помочь в ранней диагностике и подборе более эффективной терапии пациентов кардиологического профиля. В современном мире применение биомаркёров с целью идентификации пациентов широко распространено в онкологии, однако использование их в области сердечно-сосудистых заболеваний только начинает изучаться. Проведённые к настоящему времени исследования, посвящённые хемерину, свидетельствуют о возможности применения его в качестве маркёра сердечно-сосудистой патологии. Фактические данные указывают на важную роль хемерина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве адипокина хемерин модулирует уровень глюкозы и липидов, тем самым влияя на отложение липидов в эндотелии и прогрессирование атеросклероза. Как хемоаттрактант он облегчает мобилизацию и взаимодействие макрофагов с дендритными клетками и естественными клетками-киллерами в сосудистой системе и индуцирует эндотелиальный ангиогенез. Установленная роль хемерина в сосудистом воспалении, ангиогенезе и модуляции артериального давления открывает серьёзные перспективы разработки терапевтических средств, нацеленных на данный биомаркёр, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько кандидатов, нацеленных на хемерин и сигнальный путь *SMRK1*, показали многообещающий потенциал в снижении сосудистой дисфункции в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Для оценки потенциала их применения необходимы дальнейшие работы, посвящённые анализу эффективности и безопасности новых хемерин-таргетных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology // *Cardiovasc Res*. 2023. Vol. 118, N 17. P. 3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
2. Butnariu L.I., Florea L., Badescu M.C., et al. Etiologic puzzle of coronary artery disease: how important is genetic component? // *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12, N 6. P. 865. doi: 10.3390/life12060865
3. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 5. С. 4–16. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
4. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
5. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы) // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
6. Macvanin M.T., Rizzo M., Radovanovic J., et al. Role of chemerin in cardiovascular diseases // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 11. P. 2970. doi: 10.3390/biomedicines10112970

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; Е.В. Резник — редактирование текста; Н.В. Теплова — кооперация авторского состава, редактирование текста; И.Е. Байкова, Л.М. Шнахова, И.А. Котикова, А.М. Шехшебекова — поиск литературных источников; И.Г. Никитин — научное консультирование, редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution: A.M. Alieva, conception, search for literary sources, manuscript writing and final editing; E.V. Reznik, manuscript editing; N.V. Teplova, collaboration of authors, manuscript editing; I.E. Baykova, L.M. Shnakhova, I.A. Kotikova, A.M. Shekhshebekova, search for literary sources; I.G. Nikitin, scientific advice, manuscript editing, approval of the final manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

7. Yu M., Yang Y., Huang C., et al. Chemerin: a functional adipokine in reproductive health and diseases // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 8. P. 1910. doi: 10.3390/biomedicines10081910
8. Zdanowicz K., Bobrus-Chociej A., Lebensztejn D.M. Chemerin as potential biomarker in pediatric diseases: a PRISMA-compliant study // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 3. P. 591. doi: 10.3390/biomedicines10030591
9. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., et al. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 578966. doi: 10.3389/fphys.2020.578966
10. Rourke J.L., Dranse H.J., Sinal C.J. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease // *Obes Rev*. 2013. Vol. 14, N 3. P. 245–262. doi: 10.1111/obr.12009
11. Yan Q., Zhang Y., Hong J., et al. The association of serum chemerin level with risk of coronary artery disease in Chinese adults // *Endocrine*. 2012. Vol. 41, N 2. P. 281–288. doi: 10.1007/s12020-011-9550-6
12. Dong B., Ji W., Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients

- with metabolic syndrome // *Intern Med*. 2011. Vol. 50, N 10. P. 1093–1097. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5025
13. Wang B., Kou W., Ji S., et al. Prognostic value of plasma adipokine chemerin in patients with coronary artery disease // *Front Cardiovasc Med*. 2022. Vol. 9. P. 968349. doi: 10.3389/fcvm.2022.968349
14. Spiroglou S.G., Kostopoulos C.G., Varakis J.N., Papadaki H.H. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis // *J Atheroscler Thromb*. 2010. Vol. 17, N 2. P. 115–130. doi: 10.5551/jat.1735
15. Yoo H.J., Choi H.Y., Yang S.J., et al. Circulating chemerin level is independently correlated with arterial stiffness // *J Atheroscler Thromb*. 2012. Vol. 19, N 1. P. 59–66. doi: 10.5551/jat.9647
16. Lehrke M., Becker A., Greif M., et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis // *Eur J Endocrinol*. 2009. Vol. 161, N 2. P. 339–344. doi: 10.1530/EJE-09-0380
17. Sotiropoulos G.P., Dalamaga M., Antonakos G., et al. Chemerin as a biomarker at the intersection of inflammation, chemotaxis, coagulation, fibrinolysis and metabolism in resectable non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. 2018. Vol. 125. P. 291–299. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.010
18. Treeck O., Buechler C. Chemerin signaling in cancer // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 11. P. 3085. doi: 10.3390/cancers12113085
19. Nagpal S., Patel S., Jacobs H., et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin // *J Invest Dermatol*. 1997. Vol. 109, N 1. P. 91–95. doi: 10.1111/1523-1747.ep12276660
20. Xie C., Chen Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis? // *Curr Rheumatol Rep*. 2019. Vol. 21, N 12. P. 71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z
21. Fischer T.F., Beck-Sickingler A.G. Chemerin — exploring a versatile adipokine // *Biol Chem*. 2022. Vol. 403, N 7. P. 625–642. doi: 10.1515/hsz-2021-0409
22. Zabel B.A., Kwitniewski M., Banas M., et al. Chemerin regulation and role in host defense // *Am J Clin Exp Immunol*. 2014. Vol. 3, N 1. P. 1–19.
23. Kwicien K., Brzoza P., Bak M. The methylation status of the chemerin promoter region located from –252 to +258 bp regulates constitutive but not acute-phase cytokine-inducible chemerin expression levels // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 13702. doi: 10.1038/s41598-020-70625-7
24. Ferland D.J., Mullick A.E., Watts S.W. Chemerin as a driver of hypertension: a consideration // *Am J Hypertens*. 2020. Vol. 33, N 11. P. 975–986. doi: 10.1093/ajh/hpaa084
25. Zhu L., Huang J., Wang Y., et al. Chemerin causes lipid metabolic imbalance and induces passive lipid accumulation in human hepatoma cell line via the receptor GPR1 // *Life Sci*. 2021. Vol. 278. P. 119530. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119530
26. Zhao L., Leung L.L., Morser J. Chemerin forms: their generation and activity // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 8. P. 2018. doi: 10.3390/biomedicines10082018
27. Darios E.S., Winner B.M., Charvat T., et al. The adipokine chemerin amplifies electrical field-stimulated contraction in the isolated rat superior mesenteric artery // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016. Vol. 311, N 2. P. H498–H507. doi: 10.1152/ajpheart.00998.2015
28. De Henau O., Degroot G.N., Imbault V., et al. Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2 // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 10. P. e0164179. doi: 10.1371/journal.pone.0164179
29. Wang L., Zhang Y., Guo Y., et al. Chemerin/CMKLR1 axis promotes the progression of proliferative diabetic retinopathy // *Int J Endocrinol*. 2021. Vol. 2021. P. 4468625. doi: 10.1155/2021/4468625
30. Gudelska M., Dobrzyn K., Kiezun M., et al. The expression of chemerin and its receptors (CMKLR1, GPR1, CCRL2) in the porcine uterus during the oestrous cycle and early pregnancy and in trophoblasts and conceptuses // *Animal*. 2020. Vol. 14, N 10. P. 2116–2128. doi: 10.1017/S175173112000097X
31. Fischer T., Czerniak A., Weib T., et al. Ligand-binding and -scavenging of the chemerin receptor GPR1 // *Cell Mol Life Sci*. 2021. Vol. 78, N 17–18. P. 6265–6281. doi: 10.1007/s00018-021-03894-8
32. Kennedy A.J., Davenport A.P. International Union of basic and clinical pharmacology CIII: chemerin receptors CMKLR1 (Chemerin1) and GPR1 (Chemerin2) nomenclature, pharmacology, and function // *Pharmacol Rev*. 2018. Vol. 70, N 1. P. 174–196. doi: 10.1124/pr.116.013177
33. Yun H., Dumbell R., Hanna K., et al. The chemerin-CMKLR1 axis is functionally important for central regulation of energy homeostasis // *Front Physiol*. 2022. Vol. 13. P. 897105. doi: 10.3389/fphys.2022.897105
34. Kaur J., Mattu H.S., Chatha K., Randeva H.S., et al. Chemerin in human cardiovascular disease // *Vascul Pharmacol*. 2018. Vol. 110. P. 1–6. doi: 10.1016/j.vph.2018.06.018
35. Karampela I., Christodoulatos G.S., Vallianou N., et al. Circulating chemerin and its kinetics may be a useful diagnostic and prognostic biomarker in critically ill patients with sepsis: a prospective study // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, N 2. P. 301. doi: 10.3390/biom12020301
36. Hillenbrand A., Weiss M., Knippschild U., et al. Sepsis-induced adipokine change with regard to insulin resistance // *Int J Inflam*. 2012. Vol. 2012. P. 972368. doi: 10.1155/2012/972368
37. Jaworek J., Szklarczyk J., Kot M., et al. Chemerin alleviates acute pancreatitis in the rat through modulation of NF- κ B signal // *Pancreatol*. 2019. Vol. 19, N 3. P. 401–408. doi: 10.1016/j.pan.2019.02.005
38. Szpakowicz A., Szpakowicz M., Lapinska M., et al. Serum chemerin concentration is associated with proinflammatory status in chronic coronary syndrome // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, N 8. P. 1149. doi: 10.3390/biom11081149
39. Goralski K.B., McCarthy T.C., Hanniman E.A., et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism // *J Biol Chem*. 2007. Vol. 282, N 38. P. 28175–28188. doi: 10.1074/jbc.M700793200
40. Jia J., Yu F., Xiong Y., et al. Chemerin enhances the adhesion and migration of human endothelial progenitor cells and increases lipid accumulation in mice with atherosclerosis // *Lipids Health Dis*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 207. doi: 10.1186/s12944-020-01378-5
41. Wittamer V., Franssen J.D., Vulcano M., et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids // *J Exp Med*. 2003. Vol. 198, N 7. P. 977–985. doi: 10.1084/jem.20030382
42. Yamawaki H., Kameshima S., Usui T., et al. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2012. Vol. 423, N 1. P. 152–157. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.103
43. Bozaoglu K., Curran J.E., Stocker C.J., et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95, N 5. P. 2476–2485. doi: 10.1210/jc.2010-0042
44. Ferland D.E., Watts S.W. Chemerin: a comprehensive review elucidating the need for cardiovascular research // *Pharmacol Res*. 2015. Vol. 99. P. 351–361. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.018

45. Neves K.B., Lobato N.S., Lopes R.A., et al. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cGMP signalling in rat aorta: a link to vascular dysfunction in obesity? // *Clin Sci (Lond)*. 2014. Vol. 127, N 2. P. 111–122. doi: 10.1042/CS20130286
46. Siragusa M., Fleming I. The eNOS signalosome and its link to endothelial dysfunction // *Pflug Arch*. 2016. Vol. 468, N 7. P. 1125–1137. doi: 10.1007/s00424-016-1839-0
47. Xie Y., Liu L. Role of chemerin/ChemR23 axis as an emerging therapeutic perspective on obesity-related vascular dysfunction // *J Transl Med*. 2022. Vol. 20, N 1. P. 141. doi: 10.1186/s12967-021-03220-7
48. Nakamura N., Naruse K., Kobayashi Y., et al. Chemerin promotes angiogenesis in vivo // *Physiol Rep*. 2018. Vol. 6, N 24. P. e13962. doi: 10.14814/phy2.13962
49. Corre I., Paris F., Huot J. The p38 pathway, a major pleiotropic cascade that transduces stress and metastatic signals in endothelial cells // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 33. P. 55684–55714. doi: 10.18632/oncotarget.18264
50. Dimitriadis G.K., Kaur J., Adya R., et al. Chemerin induces endothelial cell inflammation: activation of nuclear factor-kappa beta and monocyte-endothelial adhesion // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, N 24. P. 16678–16690. doi: 10.18632/oncotarget.24659
51. Zhang R., Liu S., Guo B., et al. Chemerin induces insulin resistance in rat cardiomyocytes in part through the ERK1/2 signaling pathway // *Pharmacology*. 2014. Vol. 94, N 5-6. P. 259–264. doi: 10.1159/000369171
52. Neves K.B., Nguyen Dinh Cat A., Alves-Lopes R., et al. Chemerin receptor blockade improves vascular function in diabetic obese mice via redox-sensitive and Akt-dependent pathways // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018. Vol. 315, N 6. P. H1851–H1860. doi: 10.1152/ajpheart.00285.2018
53. Xie Y., Huang Y., Ling X., et al. Chemerin/CMKLR1 axis promotes inflammation and pyroptosis by activating NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy rat // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 381. doi: 10.3389/fphys.2020.00381
54. Lin X., Yang Y., Qu J., et al. Aerobic exercise decreases chemerin/CMKLR1 in the serum and peripheral metabolic organs of obesity and diabetes rats by increasing PPAR γ // *Nutr Metab (Lond)*. 2019. Vol. 16. P. 17. doi: 10.1186/s12986-019-0344-9
55. Jun L., Lin-Lin S., Hui S. Chemerin promotes microangiopathy in diabetic retinopathy via activation of ChemR23 in rat primary microvascular endothelial cells // *Mol Vis*. 2021. Vol. 27. P. 575–587.
56. Rodríguez-Penas D., Feijóo-Bandín S., García-Rúa V., et al. The adipokine chemerin induces apoptosis in cardiomyocytes // *Cell Physiol Biochem*. 2015. Vol. 37, N 1. P. 176–192. doi: 10.1159/000430343
57. Yamamoto A., Sagara A., Otani K., et al. Chemerin-9 stimulates migration in rat cardiac fibroblasts in vitro // *Eur J Pharmacol*. 2021. Vol. 912. P. 174566. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174566
58. Flood E.D., Watts S.W. Endogenous chemerin from PVAT amplifies electrical field-stimulated arterial contraction: use of the chemerin knockout rat // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 17. P. 6392. doi: 10.3390/ijms21176392
59. Yamamoto A., Matsumoto K., Hori K., et al. Acute intracerebroventricular injection of chemerin-9 increases systemic blood pressure through activating sympathetic nerves via CMKLR1 in brain // *Pflugers Arch*. 2020. Vol. 472, N 6. P. 673–681. doi: 10.1007/s00424-020-02391-4
60. Wang J.X., Wang X.L., Xu Z.Q., et al. Chemerin-9 in paraventricular nucleus increases sympathetic outflow and blood pressure via glutamate receptor-mediated ROS generation // *Eur J Pharmacol*. 2022. N 936. P. 175343. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175343
61. Peng L., Chen Y., Li Y., et al. Chemerin regulates the proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells via the ERK1/2 signaling pathway // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13. P. 767705. doi: 10.3389/fphar.2022.767705
62. Kutlay Ö., Kaygısız Z., Kaygısız B. The effect of chemerin on cardiac parameters and gene expressions in isolated perfused rat heart // *Balkan Med J*. 2019. Vol. 36, N 1. P. 43–48. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1787
63. Liu H., Xiong W., Luo Y., et al. Adipokine chemerin stimulates progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice // *Biomed Res Int*. 2019. Vol. 2019. P. 7157865. doi: 10.1155/2019/7157865
64. van der Vorst E.P.C., Mandl M., Müller M., et al. Hematopoietic ChemR23 (chemerin receptor 23) fuels atherosclerosis by sustaining an M1 macrophage-phenotype and guidance of plasmacytoid dendritic cells to murine lesions—brief report // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019. Vol. 39, N 4. P. 685–693. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312386
65. Lachine N.A., Elnekiedy A.A., Megallaa M.H., et al. Serum chemerin and high-sensitivity C reactive protein as markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian patients with type 2 diabetes // *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 7, N 2. P. 47–56. doi: 10.1177/2042018816637312
66. Tan L., Chen Z., Sun F., et al. Placental trophoblast-specific overexpression of chemerin induces preeclampsia-like symptoms // *Clin Sci (Lond)*. 2022. Vol. 136, N 4. P. 257–272. doi: 10.1042/CS20210989
67. Chou H.H., Teng M.S., Hsu L.A., et al. Circulating chemerin level is associated with metabolic, biochemical and haematological parameters—A population-based study // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021. Vol. 94, N 6. P. 927–939. doi: 10.1111/cen.14441
68. Ebert T., Gebhardt C., Scholz M., et al. Relationship between 12 adipocytokines and distinct components of the metabolic syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. Vol. 103, N 3. P. 1015–1023. doi: 10.1210/jc.2017-02085
69. Wu Q., Chen Y., Chen S., et al. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease // *Exp Ther Med*. 2020. Vol. 19, N 2. P. 1095–1102. doi: 10.3892/etm.2019.8299
70. El Dayem S.M., Battah A.A., El Bohy Ael M., et al. Relationship of plasma level of chemerin and vaspin to early atherosclerotic changes and cardiac autonomic neuropathy in adolescent type 1 diabetic patients // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 28, N 3-4. P. 265–273. doi: 10.1515/jpem-2014-0215
71. Maghsoudi Z., Kelishadi R., Hosseinzadeh-Attar M.J. The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents // *Diabetes Metab Syndr*. 2016. Vol. 10, N 2 (suppl. 1). P. S43–S46. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.020
72. Akgul Balaban Y., Yilmaz N., Kalayci M., et al. Irisin and chemerin levels in patients with type 2 diabetes mellitus // *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019. Vol. 15, N 4. P. 442–446. doi: 10.4183/aeb.2019.442
73. Zhou Z., Chen H., Ju H., Sun M. Circulating chemerin levels and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Lipids Health Dis*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 169. doi: 10.1186/s12944-018-0826-1
74. Demir C.F., Ataş İ.N., Balgetir F., et al. Increased serum chemerin levels associated with carotid intima-media thickness // *Arq Neuropsiquiatr*. 2021. Vol. 79, N 3. P. 189–194. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0195

- 75.** Yanofsky R., Sancho C., Gasbarrino K., et al. Expression of resistin, chemerin, and chemerin's receptor in the unstable carotid atherosclerotic plaque // *Stroke*. 2021. Vol. 52, N 8. P. 2537–2546. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030228
- 76.** Kammerer A., Staab H., Herberg M., et al. Increased circulating chemerin in patients with advanced carotid stenosis // *BMC Cardiovasc Disord*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 65. doi: 10.1186/s12872-018-0803-7
- 77.** Ji Q., Lin Y., Liang Z., et al. Chemerin is a novel biomarker of acute coronary syndrome but not of stable angina pectoris // *Cardiovasc Diabetol*. 2014. Vol. 13. P. 145. doi: 10.1186/s12933-014-0145-4
- 78.** Wójcik M., Kozioł-Kozakowska A., Januś D., et al. Circulating chemerin level may be associated with early vascular pathology in obese children without overt arterial hypertension — preliminary results // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020. Vol. 33, N 6. P. 729–734. doi: 10.1515/jpem-2019-0460
- 79.** Gu P., Jiang W., Lu B., Shi Z. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients // *Clin Exp Hypertens*. 2014. Vol. 36, N 5. P. 326–332. doi: 10.3109/10641963.2013.827697
- 80.** Ismaiel A., Ashfaq M.Z., Leucuta D.C., et al. Chemerin levels in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis // *Lab Med*. 2022. Vol. 53, N 6. P. 552–560. doi: 10.1093/labmed/lmac059
- 81.** Liang Z., Yu K., Wu B., et al. The elevated levels of plasma chemerin and C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 31, N 7. P. 953–956.
- 82.** Aronis K.N., Sahin-Efe A., Chamberland J.P., et al. Chemerin levels as predictor of acute coronary events: a case-control study nested within the veteran's affairs normative aging study // *Metabolism*. 2014. Vol. 63, N 6. P. 760–766. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.013
- 83.** Ateş A., Arslan U., Aksakal A., et al. Plasma chemerin levels are increased in ST elevation myocardial infarction patients with high thrombus burden // *Cardiol Res Pract*. 2018. N 2018. P. 5812704. doi: 10.1155/2018/5812704
- 84.** Kostopoulos C.G., Spiroglou S.G., Varakis J.N., et al. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periaortic fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? // *BMC Cardiovasc Disord*. 2014. Vol. 14. P. 56. doi: 10.1186/1471-2261-14-56
- 85.** Er L.K., Hsu L.A., Juang J.J., et al. Circulating chemerin levels, but not the RARRES2 polymorphisms, predict the long-term outcome of angiographically confirmed coronary artery disease // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 1174. doi: 10.3390/ijms20051174
- 86.** Lurins J., Lurina D., Svirskis S., et al. Impact of several proinflammatory and cell degradation factors in patients with aortic valve stenosis // *Exp Ther Med*. 2019. Vol. 17, N 4. P. 2433–2442. doi: 10.3892/etm.2019.7254
- 87.** Zhou X., Tao Y., Chen Y., et al. Serum chemerin as a novel prognostic indicator in chronic heart failure // *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8, N 15. P. e012091. doi: 10.1161/JAHA.119.012091
- 88.** Chen D., Wang J., Fu J. Serum chemerin predicts the prognosis of patients with dilated cardiomyopathy // *Heart Surg Forum*. 2020. Vol. 23, N 3. P. E276–E280. doi: 10.1532/hcf.2885
- 89.** Zhang G., Xiao M., Zhang L., et al. Association of serum chemerin concentrations with the presence of atrial fibrillation // *Ann Clin Biochem*. 2017. Vol. 54, N 3. P. 342–347. doi: 10.1177/0004563216664367
- 90.** Daskalakis G., Bellos I., Nikolakea M., et al. The role of serum adipokine levels in preeclampsia: a systematic review // *Metabolism*. 2020. Vol. 106. P. 154172. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154172
- 91.** Janmohammadi P., Raeisi T., Zarei M., et al. Adipocytokines in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Respir Med*. 2023. Vol. 208. P. 107122. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107122
- 92.** Ashtary-Larky D., Kashkooli S., Bagheri R., et al. The effect of exercise training on serum concentrations of chemerin in patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis // *Arch Physiol Biochem*. 2021. P. 1–10. doi: 10.1080/13813455.2021.1892149
- 93.** Liu M., Lin X., Wang X. Decrease in serum chemerin through aerobic exercise plus dieting and its association with mitigation of cardio-metabolic risk in obese female adolescents // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018. Vol. 31, N 2. P. 127–135. doi: 10.1515/jpem-2017-0431
- 94.** Kim D.I., Lee D.H., Hong S., et al. Six weeks of combined aerobic and resistance exercise using outdoor exercise machines improves fitness, insulin resistance, and chemerin in the Korean elderly: a pilot randomized controlled trial // *Arch Gerontol Geriatr*. 2018. Vol. 75. P. 59–64. doi: 10.1016/j.archger.2017.11.006
- 95.** Lendeckel F., Zylla S., Markus M.R.P., et al. Association of cardiopulmonary exercise capacity and adipokines in the general population // *Int J Sports Med*. 2022. Vol. 43, N 7. P. 616–624. doi: 10.1055/a-1699-2380
- 96.** Ministrini S., Ricci M.A., Nulli Migliola E., et al. Chemerin predicts carotid intima-media thickening in severe obesity // *Eur J Clin Invest*. 2020. P. e13256. doi: 10.1111/eci.13256
- 97.** Askarpour M., Alizadeh S., Hadi A., et al. Effect of bariatric surgery on the circulating level of adiponectin, chemerin, plasminogen activator inhibitor-1, leptin, resistin, and visfatin: a systematic review and meta-analysis // *Horm Metab Res*. 2020. Vol. 52, N 4. P. 207–215. doi: 10.1055/a-1129-6785
- 98.** Jannaway M., Torrens C., Warner J.A., et al. Resolvin E1, resolvin D1 and resolvin D2 inhibit constriction of rat thoracic aorta and human pulmonary artery induced by the thromboxane mimetic U46619 // *Br J Pharmacol*. 2018. Vol. 175, N 7. P. 1100–1108. doi: 10.1111/bph.14151
- 99.** Goralski K.B., Sinal C.J. Elucidation of chemerin and chemokine-like receptor-1 function in adipocytes by adenoviral-mediated shRNA knockdown of gene expression // *Methods Enzymol*. 2009. Vol. 460. P. 289–312. doi: 10.1016/s0076-6879(09)05214-8
- 100.** Shen W., Tian C., Chen H., et al. Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells // *Free Radic Biol Med*. 2013. Vol. 55. P. 73–82. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.011
- 101.** Carracedo M., Artiach G., Arnardottir H., Bäck M. The resolution of inflammation through omega-3 fatty acids in atherosclerosis, intimal hyperplasia, and vascular calcification // *Semin Immunopathol*. 2019. Vol. 41, N 6. P. 757–766. doi: 10.1007/s00281-019-00767-y
- 102.** Bäck M., Hansson G.K. Omega-3 fatty acids, cardiovascular risk, and the resolution of inflammation // *FASEB J*. 2019. Vol. 33, N 2. P. 1536–1539. doi: 10.1096/fj.201802445R
- 103.** Hasturk H., Abdallah R., Kantarci A., et al. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. Vol. 35, N 5. P. 1123–1133. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305324
- 104.** Carracedo M., Artiach G., Witasz A., et al. The G-protein coupled receptor ChemR23 determines smooth muscle cell phenotypic switching to enhance high phosphate-induced vascular calcification // *Cardiovasc Res*. 2019. Vol. 115, N 10. P. 1557–1566. doi: 10.1093/cvr/cvy316
- 105.** Sato K., Yoshizawa H., Seki T., et al. Chemerin-9, a potent agonist of chemerin receptor (ChemR23), prevents atherogenesis // *Clin Sci (Lond)*. 2019. Vol. 133, N 16. P. 1779–1796. doi: 10.1042/CS20190336

106. Chen S., Han C., Bian S. Chemerin-9 attenuates experimental abdominal aortic aneurysm formation in ApoE (-/-) mice // *J Oncol*. 2021. Vol. 2021. P. 6629204. doi: 10.1155/2021/6629204

107. Spirk M., Zimny S., Neumann M., et al. Chemerin-156 is the active isoform in human hepatic stellate cells // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 20. P. 7555. doi: 10.3390/ijms21207555

108. Ferland D., Flood E., Garver H., et al. Different blood pressure responses in hypertensive rats following chemerin mRNA inhibition in dietary high fat compared to dietary high-salt conditions // *Physiol Genom*. 2019. N 51. P. 553–561. doi: 10.1152/physiolgenomics.00050.2019

REFERENCES

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013

2. Butnariu LI, Florea L, Badescu MC, et al. Etiologic puzzle of coronary artery disease: how important is genetic component? *Life (Basel)*. 2022;12(6):865. doi: 10.3390/life12060865

3. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in heart failure: current and future. *Kardiologija*. 2021;61(5):4–16. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530

4. Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of the course of cardiovascular diseases. *Clinical medicine*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209

5. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin as a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113

6. Macvanin MT, Rizzo M, Radovanovic J, et al. Role of chemerin in cardiovascular diseases. *Biomedicines*. 2022;10(11):2970. doi: 10.3390/biomedicines10112970

7. Yu M, Yang Y, Huang C, et al. Chemerin: a functional adipokine in reproductive health and diseases. *Biomedicines*. 2022;10(8):1910. doi: 10.3390/biomedicines10081910

8. Zdanowicz K, Bobrus-Chociej A, Lebszstejn DM. Chemerin as potential biomarker in pediatric diseases: a prisma-compliant study. *Biomedicines*. 2022;10(3):591. doi: 10.3390/biomedicines10030591

9. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, et al. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front Physiol*. 2020;11:578966. doi: 10.3389/fphys.2020.578966

10. Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev*. 2013;14(3):245–262. doi: 10.1111/obr.12009

11. Yan Q, Zhang Y, Hong J, et al. The association of serum chemerin level with risk of coronary artery disease in Chinese adults. *Endocrine*. 2012;41(2):281–288. doi: 10.1007/s12020-011-9550-6

12. Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *InterN Med*. 2011;50(10):1093–1097. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5025

13. Wang B, Kou W, Ji S, et al. Prognostic value of plasma adipokine chemerin in patients with coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:968349. doi: 10.3389/fcvm.2022.968349

14. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(2):115–130. doi: 10.5551/jat.1735

15. Yoo HJ, Choi HY, Yang SJ, et al. Circulating chemerin level is independently correlated with arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(1):59–66. doi: 10.5551/jat.9647

16. Lehrke M, Becker A, Greif M, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):339–344. doi: 10.1530/EJE-09-0380

17. Sotiropoulos GP, Dalamaga M, Antonakos G, et al. Chemerin as a biomarker at the intersection of inflammation, chemotaxis, coagulation, fibrinolysis and metabolism in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;125:291–299. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.010

18. Treeck O, Buechler C. Chemerin signaling in cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3085. doi: 10.3390/cancers12113085

19. Nagpal S, Patel S, Jacobs H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol*. 1997;109(1):91–95. doi: 10.1111/1523-1747.ep12276660

20. Xie C, Chen Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(12):71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z

21. Fischer TF, Beck-Sickingler AG. Chemerin — exploring a versatile adipokine. *Biol Chem*. 2022;403(7):625–642. doi: 10.1515/hsz-2021-0409

22. Zabel BA, Kwitniewski M, Banas M, et al. Chemerin regulation and role in host defense. *Am J Clin Exp Immunol*. 2014;3(1):1–19.

23. Kwiecien K, Brzoza P, Bak M. The methylation status of the chemerin promoter region located from –252 to +258 bp regulates constitutive but not acute-phase cytokine-inducible chemerin expression levels. *Sci Rep*. 2020;10(1):13702. doi: 10.1038/s41598-020-70625-7

24. Ferland DJ, Mullick AE, Watts SW. Chemerin as a driver of hypertension: a consideration. *Am J Hypertens*. 2020;33(11):975–986. doi: 10.1093/ajh/hpaa084

25. Zhu L, Huang J, Wang Y, et al. Chemerin causes lipid metabolic imbalance and induces passive lipid accumulation in human hepatoma cell line via the receptor GPR1. *Life Sci*. 2021;278:119530. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119530

26. Zhao L, Leung LL, Morser J. Chemerin forms: their generation and activity. *Biomedicines*. 2022;10(8):2018. doi: 10.3390/biomedicines10082018

27. Darios ES, Winner BM, Charvat T, et al. The adipokine chemerin amplifies electrical field-stimulated contraction in the isolated rat superior mesenteric artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(2):H498–H507. doi: 10.1152/ajpheart.00998.2015

28. De Henau O, Degroot GN, Imbault V, et al. Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164179. doi: 10.1371/journal.pone.0164179

29. Wang L, Zhang Y, Guo Y, et al. Chemerin/CMKLR1 axis promotes the progression of proliferative diabetic retinopathy. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:4468625. doi: 10.1155/2021/4468625

30. Gudelska M, Dobrzyn K, Kiezun M, et al. The expression of chemerin and its receptors (CMKLR1, GPR1, CCRL2) in the porcine uterus during the oestrous cycle and early pregnancy and in trophoblasts and conceptuses. *Animal*. 2020;14(10):2116–2128. doi: 10.1017/S175173112000097X

31. Fischer TF, Czerniak AS, Weiß T, et al. Ligand-binding and -scavenging of the chemerin receptor GPR1. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(17-18):6265–6281. doi: 10.1007/s00018-021-03894-8
32. Kennedy AJ, Davenport AP. International union of basic and clinical pharmacology CIII: chemerin receptors CMKLR1 (chemerin1) and GPR1 (chemerin2) nomenclature, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev*. 2018;70(1):174–196. doi: 10.1124/pr.116.013177
33. Yun H, Dumbell R, Hanna K, et al. The chemerin-CMKLR1 axis is functionally important for central regulation of energy homeostasis. *Front Physiol*. 2022;13:897105. doi: 10.3389/fphys.2022.897105
34. Kaur J, Mattu HS, Chatha K, Randeve HS. Chemerin in human cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*. 2018;110:1–6. doi: 10.1016/j.vph.2018.06.018
35. Karampela I, Christodoulatos GS, Vallianou N, et al. Circulating chemerin and its kinetics may be a useful diagnostic and prognostic biomarker in critically ill patients with sepsis: a prospective study. *Biomolecules*. 2022;12(2):301. doi: 10.3390/biom12020301
36. Hillenbrand A, Weiss M, Knippschild U, et al. Sepsis-induced adipokine change with regard to insulin resistance. *Int J Inflamm*. 2012;2012:972368. doi: 10.1155/2012/972368
37. Jaworek J, Szklarczyk J, Kot M, et al. Chemerin alleviates acute pancreatitis in the rat thorough modulation of NF- κ B signal. *Pancreatol*. 2019;19(3):401–408. doi: 10.1016/j.pan.2019.02.005
38. Szpakowicz A, Szpakowicz M, Lapinska M, et al. Serum chemerin concentration is associated with proinflammatory status in chronic coronary syndrome. *Biomolecules*. 2021;11(8):1149. doi: 10.3390/biom11081149
39. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*. 2007;282(38):28175–28188. doi: 10.1074/jbc.M700793200
40. Jia J, Yu F, Xiong Y, et al. Chemerin enhances the adhesion and migration of human endothelial progenitor cells and increases lipid accumulation in mice with atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):207. doi: 10.1186/s12944-020-01378-5
41. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*. 2003;198(7):977–985. doi: 10.1084/jem.20030382
42. Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, et al. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;423(1):152–157. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.103
43. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2476–2485. doi: 10.1210/jc.2010-0042
44. Ferland DE, Watts SW. Chemerin: a comprehensive review elucidating the need for cardiovascular research. *Pharmacol Res*. 2015;99:351–361. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.018
45. Neves KB, Lobato NS, Lopes RA, et al. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cGMP signalling in rat aorta: a link to vascular dysfunction in obesity? *Clin Sci (Lond)*. 2014;127(2):111–122. doi: 10.1042/CS20130286
46. Siragusa M, Fleming I. The eNOS signalosome and its link to endothelial dysfunction. *Pflug Arch*. 2016;468(7):1125–1137. doi: 10.1007/s00424-016-1839-0
47. Xie Y, Liu L. Role of chemerin/ChemR23 axis as an emerging therapeutic perspective on obesity-related vascular dysfunction. *J Transl Med*. 2022;20(1):141. doi: 10.1186/s12967-021-03220-7
48. Nakamura N, Naruse K, Kobayashi Y, et al. Chemerin promotes angiogenesis in vivo. *Physiol Rep*. 2018;6(24):e13962. doi: 10.14814/phy2.13962
49. Corre I, Paris F, Huot J. The p38 pathway, a major pleiotropic cascade that transduces stress and metastatic signals in endothelial cells. *Oncotarget*. 2017;8(33):55684–55714. doi: 10.18632/oncotarget.18264
50. Dimitriadis GK, Kaur J, Adya R, et al. Chemerin induces endothelial cell inflammation: activation of nuclear factor- κ B and monocyte-endothelial adhesion. *Oncotarget*. 2018;9(24):16678–16690. doi: 10.18632/oncotarget.24659
51. Zhang R, Liu S, Guo B, et al. Chemerin induces insulin resistance in rat cardiomyocytes in part through the ERK1/2 signaling pathway. *Pharmacology*. 2014;94(5-6):259–264. doi: 10.1159/000369171
52. Neves KB, Nguyen Dinh Cat A, Alves-Lopes R, et al. Chemerin receptor blockade improves vascular function in diabetic obese mice via redox-sensitive and Akt-dependent pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(6):H1851–H1860. doi: 10.1152/ajpheart.00285.2018
53. Xie Y, Huang Y, Ling X, et al. Chemerin/CMKLR1 axis promotes inflammation and pyroptosis by activating NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy rat. *Front Physiol*. 2020;11:381. doi: 10.3389/fphys.2020.00381
54. Lin X, Yang Y, Qu J, et al. Aerobic exercise decreases chemerin/CMKLR1 in the serum and peripheral metabolic organs of obesity and diabetes rats by increasing PPAR γ . *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:17. doi: 10.1186/s12986-019-0344-9
55. Jun L, Lin-Lin S, Hui S. Chemerin promotes microangiopathy in diabetic retinopathy via activation of ChemR23 in rat primary microvascular endothelial cells. *Mol Vis*. 2021;27:575–587.
56. Rodríguez-Penas D, Feijóo-Bandín S, García-Rúa V, et al. The adipokine chemerin induces apoptosis in cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(1):176–192. doi: 10.1159/000430343
57. Yamamoto A, Sagara A, Otani K, et al. Chemerin-9 stimulates migration in rat cardiac fibroblasts in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2021;912:174566. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174566
58. Flood ED, Watts SW. Endogenous chemerin from PVAT amplifies electrical field-stimulated arterial contraction: use of the chemerin knockout rat. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6392. doi: 10.3390/ijms21176392
59. Yamamoto A, Matsumoto K, Hori K, et al. Acute intracerebroventricular injection of chemerin-9 increases systemic blood pressure through activating sympathetic nerves via CMKLR1 in brain. *Pflugers Arch*. 2020;472(6):673–681. doi: 10.1007/s00424-020-02391-4
60. Wang JX, Wang XL, Xu ZQ, et al. Chemerin-9 in paraventricular nucleus increases sympathetic outflow and blood pressure via glutamate receptor-mediated ROS generation. *Eur J Pharmacol*. 2022;936:175343. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175343
61. Peng L, Chen Y, Li Y, et al. Chemerin regulates the proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells via the ERK1/2 signaling pathway. *Front Pharmacol*. 2022;13:767705. doi: 10.3389/fphar.2022.767705
62. Kutlay Ö, Kaygısız Z, Kaygısız B. The effect of chemerin on cardiac parameters and gene expressions in isolated perfused rat heart. *Balkan Med J*. 2019;36(1):43–48. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.1787
63. Liu H, Xiong W, Luo Y, et al. Adipokine chemerin stimulates progression of atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7157865. doi: 10.1155/2019/7157865

64. van der Vorst EPC, Mandl M, Müller M, et al. Hematopoietic ChemR23 (chemerin receptor 23) fuels atherosclerosis by sustaining an M1 macrophage-phenotype and guidance of plasmacytoid dendritic cells to murine lesions—brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):685–693. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312386
65. Lachine NA, Elnekiedy AA, Megallaa MH, et al. Serum chemerin and high-sensitivity C reactive protein as markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):47–56. doi: 10.1177/2042018816637312
66. Tan L, Chen Z, Sun F, et al. Placental trophoblast-specific overexpression of chemerin induces preeclampsia-like symptoms. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(4):257–272. doi: 10.1042/CS20210989
67. Chou HH, Teng MS, Hsu LA, et al. Circulating chemerin level is associated with metabolic, biochemical and haematological parameters—A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(6):927–939. doi: 10.1111/cen.14441
68. Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, et al. Relationship between 12 adipocytokines and distinct components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):1015–1023. doi: 10.1210/je.2017-02085
69. Wu Q, Chen Y, Chen S, et al. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease. *Exp Ther Med.* 2020;19(2):1095–1102. doi: 10.3892/etm.2019.8299
70. El Dayem SM, Battah AA, El Bohy Ael M, et al. Relationship of plasma level of chemerin and vaspin to early atherosclerotic changes and cardiac autonomic neuropathy in adolescent type 1 diabetic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(3-4):265–273. doi: 10.1515/jpem-2014-0215
71. Maghsoudi Z, Kelishadi R, Hosseinzadeh-Attar MJ. The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 suppl. 1):S43–S46. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.020
72. Akgul Balaban Y, Yilmaz N, Kalayci M, et al. Irisin and chemerin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(4):442–446. doi: 10.4183/aeb.2019.442
73. Zhou Z, Chen H, Ju H, Sun M. Circulating chemerin levels and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):169. doi: 10.1186/s12944-018-0826-1
74. Demir CF, Ataş İN, Balgetir F, et al. Increased serum chemerin levels associated with carotid intima-media thickness. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;79(3):189–194. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0195
75. Yanofsky R, Sancho C, Gasbarrino K, et al. Expression of resistin, chemerin, and chemerin's receptor in the unstable carotid atherosclerotic plaque. *Stroke.* 2021;52(8):2537–2546. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030228
76. Kammerer A, Staab H, Herberg M, et al. Increased circulating chemerin in patients with advanced carotid stenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):65. doi: 10.1186/s12872-018-0803-7
77. Ji Q, Lin Y, Liang Z, et al. Chemerin is a novel biomarker of acute coronary syndrome but not of stable angina pectoris. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:145. doi: 10.1186/s12933-014-0145-4
78. Wójcik M, Kozioł-Kozakowska A, Januś D, et al. Circulating chemerin level may be associated with early vascular pathology in obese children without overt arterial hypertension — preliminary results. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(6):729–734. doi: 10.1515/jpem-2019-0460
79. Gu P, Jiang W., Lu B, Shi Z. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(5):326–332. doi: 10.3109/10641963.2013.827697
80. Ismaiel A, Ashfaq MZ, Leucuta DC, et al. Chemerin levels in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Lab Med.* 2022;53(6):552–560. doi: 10.1093/labmed/lmac059
81. Liang Z, Yu K, Wu B, et al. The elevated levels of plasma chemerin and C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2015;31(7):953–956.
82. Aronis KN, Sahin-Efe A, Chamberland JP, et al. Chemerin levels as predictor of acute coronary events: a case-control study nested within the veteran's affairs normative aging study. *Metabolism.* 2014;63(6):760–766. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.013
83. Ateş A, Arslan U, Aksakal A, et al. Plasma chemerin levels are increased in ST elevation myocardial infarction patients with high thrombus burden. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:5812704. doi: 10.1155/2018/5812704
84. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, et al. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periaortic fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:56. doi: 10.1186/1471-2261-14-56
85. Er LK, Hsu LA, Juang JJ, et al. Circulating chemerin levels, but not the RARRES2 polymorphisms, predict the long-term outcome of angiographically confirmed coronary artery disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1174. doi: 10.3390/ijms20051174
86. Lurins J, Lurina D, Svirskis S, et al. Impact of several proinflammatory and cell degradation factors in patients with aortic valve stenosis. *Exp Ther Med.* 2019;17(4):2433–2442. doi: 10.3892/etm.2019.7254
87. Zhou X, Tao Y, Chen Y, et al. Serum chemerin as a novel prognostic indicator in chronic heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15):e012091. doi: 10.1161/JAHA.119.012091
88. Chen D, Wang J, Fu J. Serum chemerin predicts the prognosis of patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Surg Forum.* 2020;23(3):E276–E280. doi: 10.1532/hsf.2885
89. Zhang G, Xiao M, Zhang L, et al. Association of serum chemerin concentrations with the presence of atrial fibrillation. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(3):342–347. doi: 10.1177/0004563216664367
90. Daskalakis G, Bellos I, Nikolakea M, et al. The role of serum adipokine levels in preeclampsia: a systematic review. *Metabolism.* 2020;106:154172. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154172
91. Janmohammadi P, Raeisi T, Zarei M, et al. Adipocytokines in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2023;208:107122. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107122
92. Ashtary-Larky D, Kashkooli S, Bagheri R, et al. The effect of exercise training on serum concentrations of chemerin in patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem.* 2021:1–10. doi: 10.1080/13813455.2021.1892149
93. Liu M, Lin X, Wang X. Decrease in serum chemerin through aerobic exercise plus dieting and its association with mitigation of cardio-metabolic risk in obese female adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(2):127–135. doi: 10.1515/jpem-2017-0431
94. Kim DI, Lee DH, Hong S, et al. Six weeks of combined aerobic and resistance exercise using outdoor exercise machines improves fitness, insulin resistance, and chemerin in the Korean elderly: a pilot randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;75:59–64. doi: 10.1016/j.archger.2017.11.006
95. Lendeckel F, Zylla S, Markus MRP, et al. Association of cardiopulmonary exercise capacity and adipokines in the general population. *Int J Sports Med.* 2022;43(7):616–624. doi: 10.1055/a-1699-2380

- 96.** Ministrini S, Ricci MA, Nulli Migliola E, et al. Chemerin predicts carotid intima-media thickening in severe obesity. *Eur J Clin Invest.* 2020:e13256. doi: 10.1111/eci.13256
- 97.** Askarpour M, Alizadeh S, Hadi A, et al. Effect of bariatric surgery on the circulating level of adiponectin, chemerin, plasminogen activator inhibitor-1, leptin, resistin, and visfatin: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2020;52(4):207–215. doi: 10.1055/a-1129-6785
- 98.** Jannaway M, Torrens C, Warner JA, et al. Resolvin E1, resolvin D1 and resolvin D2 inhibit constriction of rat thoracic aorta and human pulmonary artery induced by the thromboxane mimetic U46619. *Br J Pharmacol.* 2018;175(7):1100–1108. doi: 10.1111/bph.14151
- 99.** Goralski KB, Sinal CJ. Elucidation of chemerin and chemokine-like receptor-1 function in adipocytes by adenoviral-mediated shRNA knockdown of gene expression. *Methods Enzymol.* 2009;460:289–312. doi: 10.1016/s0076-6879(09)05214-8
- 100.** Shen W, Tian C, Chen H, et al. Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2013;55:73–82. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.011
- 101.** Carracedo M, Artiach G, Arnardottir H, et al. The resolution of inflammation through omega-3 fatty acids in atherosclerosis, intimal hyperplasia, and vascular calcification. *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):757–766. doi: 10.1007/s00281-019-00767-y
- 102.** Bäck M, Hansson GK. Omega-3 fatty acids, cardiovascular risk, and the resolution of inflammation. *FASEB J.* 2019;33(2):1536–1539. doi: 10.1096/fj.201802445R
- 103.** Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, et al. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(5):1123–1133. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305324
- 104.** Carracedo M, Artiach G, Witasp A, et al. The G-protein coupled receptor ChemR23 determines smooth muscle cell phenotypic switching to enhance high phosphate-induced vascular calcification. *Cardiovasc Res.* 2019;115(10):1557–1566. doi: 10.1093/cvr/cvy316
- 105.** Sato K, Yoshizawa H, Seki T, et al. Chemerin-9, a potent agonist of chemerin receptor (ChemR23), prevents atherogenesis. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(16):1779–1796. doi: 10.1042/CS20190336
- 106.** Chen S, Han C, Bian S. Chemerin-9 attenuates experimental abdominal aortic aneurysm formation in ApoE (–/–) mice. *J Oncol.* 2021;2021:6629204. doi: 10.1155/2021/6629204
- 107.** Spirk M, Zimny S, Neumann M, et al. Chemerin-156 is the active isoform in human hepatic stellate cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7555. doi: 10.3390/ijms21207555
- 108.** Ferland D, Flood E, Garver H, et al. Different blood pressure responses in hypertensive rats following chemerin mRNA inhibition in dietary high fat compared to dietary high-salt conditions. *Physiol Genom.* 2019;51:553–561. doi: 10.1152/physiolgenomics.00050.2019

ОБ АВТОРАХ

* **Алиева Амина Магомедовна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
eLibrary SPIN: 2749-6427; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Резник Елена Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>;
eLibrary SPIN: 3494-9080; e-mail: elenaresnik@gmail.com

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;
eLibrary SPIN: 9056-1948; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Байкова Ирина Евгеньевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;
eLibrary SPIN: 3054-8884; e-mail: 1498553@mail.ru

Шнахова Лидия Мухамедовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
eLibrary SPIN: 5549-5823;
e-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

Котикова Ирина Александровна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;
eLibrary SPIN: 1423-7300; e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Шехшебекова Алпийат Муртазалиевна, ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8600-9115>;
e-mail: shekhshebekovaa@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
eLibrary SPIN: 2749-6427; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Elena V. Reznik, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>;
eLibrary SPIN: 3494-9080; e-mail: elenaresnik@gmail.com

Natalia V. Teplova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;
eLibrary SPIN: 9056-1948; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Irina E. Baykova, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;
eLibrary SPIN: 3054-8884; e-mail: 1498553@mail.ru

Lidiya M. Shnakhova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
eLibrary SPIN: 5549-5823;
e-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

Irina A. Kotikova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;
eLibrary SPIN: 1423-7300; e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Alpiyat M. Shekhshebekova, resident;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8600-9115>;
e-mail: shekhshebekovaa@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author