

© М.М.Батюшин, 2014  
УДК 616-002:616.61

*М.М. Батюшин<sup>1</sup>*

## ХЕМЕРИН. РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ В НЕФРОЛОГИИ

*M.M. Batyushin*

## CHEMERIN. ROLE IN THE REGULATION OF INFLAMMATION AND THE POSSIBILITY OF STUDYING IN NEPHROLOGY

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕФЕРАТ

Хемерин, который представляет собой белок, состоящий из 131–137 аминокислот и экспрессирующийся преимущественно в жировой ткани. Эффекты хемерина реализуются путем воздействия на хемокиноподобный рецептор (chemokine-like receptor 1 – CMKLR1). CMKLR1 экспрессируются на дендритных клетках как миелоидного, так и плазмодного ряда, тем самым участвуя в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Помимо метаболических эффектов хемерина, описаны ряд реакций, имеющих прямое или косвенное отношение к воспалительному ответу, в которых хемерин и его рецепторы продемонстрировали свое участие. Хемерин стимулирует адгезию макрофагов к фибронектину, молекулам адгезии – ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) [29]. Адгезивные эффекты хемерина реализуются через воздействие на CMKLR1, расположенные на мембране макрофагов. Анализ роли хемерина в воспалительном процессе позволяет предполагать его значение в развивающемся воспалении в почечной ткани при гломерулонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите. Исследований по данной проблеме в настоящее время недостаточно. Поскольку протеазы непосредственно участвуют в активации прохемерина, связь их высоких концентраций с почечным повреждением, в том числе макрофагальной инфильтрацией и увеличением объема межклеточного пространства почечной ткани, может опосредоваться повышенным уровнем активированного хемерина.

**Ключевые слова:** хемерин, макрофаги, гломерулонефрит, хемоаттрактант.

### ABSTRACT

Chemerin is a protein consisting of 131-137 amino acids and is expressed predominantly in adipose tissue. Effects of chemerin implemented through action on chemokine-like receptor 1 –CMKLR1. CMKLR1 expressed on myeloid dendritic cells as well as a number of plasmoid, thereby participating in the reactions, both innate and acquired immunity. In addition to the metabolic effects, it was described a series of reactions that are directly or indirectly related to the inflammatory response in which chemerin and its receptors demonstrated their participation. Chemerin stimulates the adhesion of macrophages to fibronectin, adhesion molecules ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) and VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Adhesive effects of chemerin realized through its impact on CMKLR1, located on the membrane of macrophages. Analysis of the role of chemerin in the inflammatory process, suggesting its importance in developing inflammation in renal tissue in glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis. Research on this issue is currently not enough. Since proteases are directly involved in the activation of prochemerin, association their high concentrations with kidney damage, including macrophage infiltration and an increase in interstitial space of the kidney. Since protease directly involved in the activation of prochemerin, a link their high concentrations with renal damage, including macrophage infiltration and increased interstitial space renal tissue may be mediated by elevated levels of activated chemerin.

**Key words:** chemerin, macrophages, glomerulonephritis, chemoattractant.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия существенно преобразилось представление о роли жировой ткани, пройдя путь от концепции энергетического депо организма до эндокринного органа, оказывающего влияние на углеводный обмен, процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, эндотелиальную функцию и систему гемостаза

[1]. В настоящее время выделено более сорока регуляторных биологически активных веществ, называемых адипокинами. К числу описанных в последнее десятилетие веществ относятся хемерин, оментин, висфатин, несфатин, васпин и др.

Еще в 1997 году был идентифицирован тазаротен-индуцированный ген 2 (tazarotene-induced gene 2 – TIG2) в качестве ретиноидного гена-ответчика в коже человека [2]. Как известно, ретиноиды оказывают свое биологическое дей-

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.  
Тел.: 8-918-501-88-01, 8(863)201-44-23, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

ствие посредством двух семейств ядерных рецепторов: рецепторов ретиноевой кислоты (RARs) и ретиноидов X (RXR), которые принадлежат к суперсемейству стероидных ядерных рецепторов. S. Nagral и соавт. [2] идентифицировали TIG2, экспрессия которого регулировалась воздействием тазаротена (антипсориазного лекарственного препарата). Авторами было также показано, что RAR-специфичные ретиноиды способны повышать уровень TIG2-мРНК. Предполагалось, что выявленный регулятор участвует в процессах межклеточного и клеточно-межклеточного взаимодействия и играет роль в развитии псориаза. Позже было идентифицировано семейство генов TIG, в частности, TIG-1, активность которого ассоциируется с развитием опухолевой болезни [3] и TIG-3, являющийся регулятором пролиферации кератиноцитов [4]. И только в 2007 году был описан продукт этого гена – хемерин, который представляет собой белок, состоящий из 131–137 аминокислот и экспрессирующийся преимущественно в жировой ткани [5–7]. Высокая экспрессия хемерина в адипоцитах была продемонстрирована у мышей на высокожировой диете [5]. Активность хемерина регистрируется на стадии дифференцировки адипоцитов и повышается в ответ на стимулированное инсулином поглощение глюкозы адипоцитами [8]. В исследованиях на человеке было показано, что уровень хемерина плазмы крови возрастает при повышении индекса массы тела (ИМТ), уровня артериального давления и концентрации триглицеридов крови [9]. Аналогичная зависимость была также продемонстрирована в исследованиях на детской когорте [10]. Также высокий уровень хемерина в крови ассоциируется с нарушением толерантности к глюкозе, повышением уровня тощакового и пикового инсулина крови, ростом НОМА-индекса [10]. Таким образом проявления метаболического синдрома ассоциируются с ростом плазменных концентраций хемерина. Считается также, что хемерин играет роль в дифференцировке адипоцитов, взаимодействует с рецепторами активатора пролифератора пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  – PPAR- $\gamma$ ) [7,11]. Однако физиологическая роль этого взаимодействия пока неясна.

### **Метаболизм хемерина**

Хемерин предположительно принадлежит к семейству белков кателицидин/цистатин, состоящих из антибактериальных белков кателицидинов и ингибиторов цистеиновых протеаз [12]. В норме хемерин продуцируется в виде неактивной формы – прохемерина, состоящего из 163 аминокислот, затем

под воздействием неизвестной протеазы происходит преобразование его в слабо активную форму прохемерина из 144 аминокислот, циркулирующую в крови. Дальнейшая активация прохемерина в хемерин происходит путем удаления фрагмента с С-концевого участка с помощью протеаз, участвующих в реакциях коагуляции, фибринолиза или воспаления [13, 14]. Факторы свертывания VIIa и XIIa способны активно конвертировать прохемерин в активный хемерин. Из фибринолитических протеаз такой способностью обладают непосредственно плазмин и опосредованно урокиназный и тканевой активатор плазминогена [13]. Карбоксипептидазы N и B (ингибиторы активации фибринолиза) способны повышать активность хемерина за счет отщепления лизина от плазмин-преобразованного хемерина, повышая его хемотаксические свойства [14, 15].

С-концевые участки хемерина практически не имеют межвидового разнообразия и очень похожи у человека и животных. Было также установлено, что в случае участия цистеиновых протеаз в формировании хемерина образуется изоформа, связывающаяся с ChemR23 и реализующая хемотаксические эффекты, в случае участия сериновых протеаз – изоформа, участвующая в воспалительном ответе [14, 16, 17]. Схема активации хемерина представлена на рис. 1.

Т.е. активный хемерин представлен несколькими изоформами, имеющими различное функциональное предназначение. На процесс конвертации прохемерина в хемерин способны оказывать влияние нейтрофилы в период острой воспалительной реакции. Богатым источником хемерина, помимо адипоцитов, являются также тромбоциты, при активации которых происходит его высвобождение [14, 15]. Недавно хемерин был обнаружен и в фибробластах, способных его продуцировать [18].

Эффекты хемерина реализуются путем воздействия на хемокиноподобный рецептор (chemokine-like receptor 1 – CMKLR1 или другое название – ChemR23). В целом, CMKLR1 и CCRL2 (chemokine C-C motif receptor-like 2) являются трансмембранными рецепторами, открытыми в конце 90-х годов. Ген, кодирующий CMKLR1, был открыт в 1996 году. Он локализуется в хромосоме 12q.24.1.

Как известно, CMKLR1 экспрессируются на дендритных клетках как миелоидного, так и плазмодного ряда, тем самым участвуя в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета [19]. CMKLR1 экспрессируются на поверхности макрофагов, дендритных клеток, моноцитов и адипоцитов [14, 20, 21]. Помимо этого, CMKLR1 обнаружены на поверхности эндотелиальных

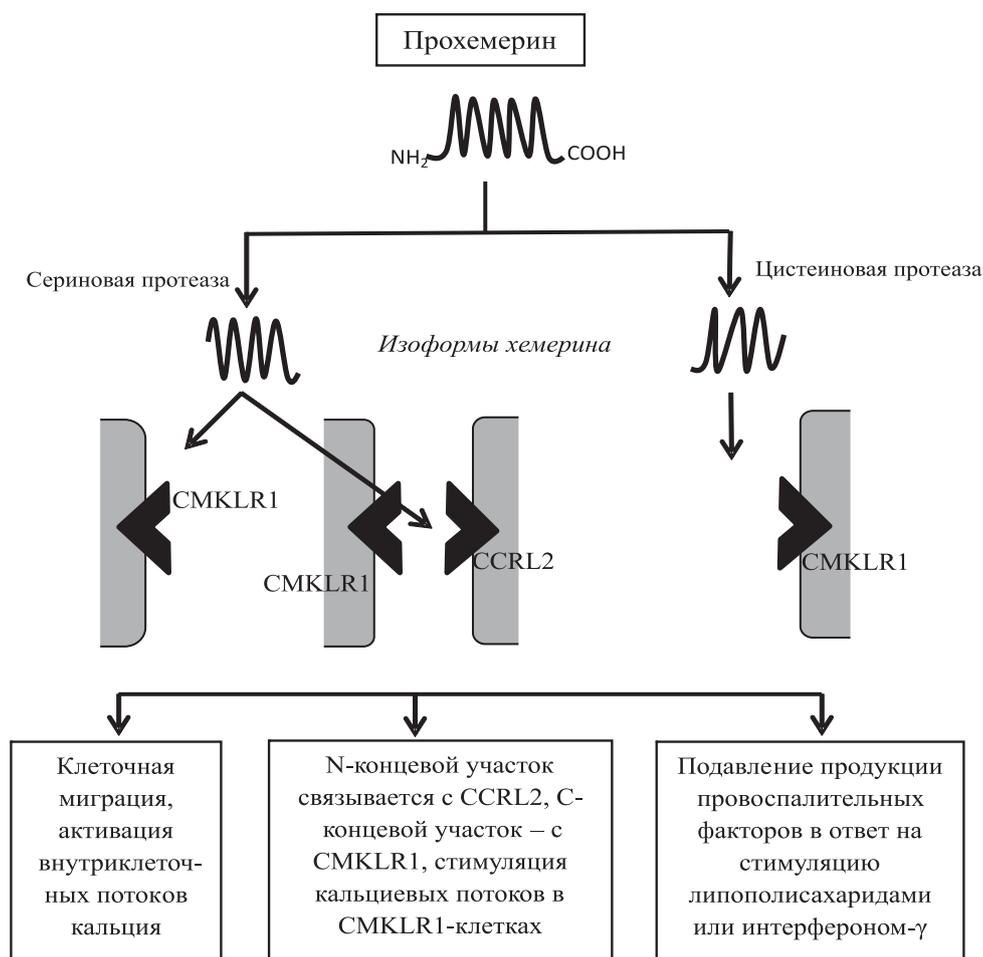


Рис. 1. Схема активации и рецепторного взаимодействия хемерина.

клеток, в тимусе, костном мозге, селезёнке, лимфоидной ткани, печени плода и их экспрессия регулируется провоспалительными цитокинами, такими как ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 (см. рис. 2) [22, 23]. Следует отметить, что CMKLR1 конформационно схожи с хемоаттрактантными рецепторами. CMKLR1 также используется в качестве корецептора для ряда вирусов иммунодефицита и, в частности, для ВИЧ-1 [24, 25].

В регуляции экспрессии хемерина принимают участие различные цитокины. В целом, существуют целый ряд субстанций, оказывающих ингибирующее или активирующее воздействие на экспрессию хемерина (рис. 2).

Специфика клеточных реакций, итогом которых становится изменение синтеза хемерина, определяется принадлежностью клетки к той или иной линии, а также наличием определенного метаболического и воспалительного окружения.

#### Хемерин и CMKLR1 как провоспалительные агенты

Необходимо отметить, что, помимо метаболических эффектов хемерина, описаны целый ряд

реакций, имеющих прямое или косвенное отношение к воспалительному ответу, в которых хемерин и его рецепторы продемонстрировали свое участие. Установлено, что CMKLR1 способен связывать эндогенный медиатор липидов, полученный из эйкозопентаеновой кислоты – резолвин E1 (resolvinE1 – RvE1), воздействующий на лейкоциты и способный активировать противовоспалительные сигналы [26, 27]. Таким образом хемериновые рецепторы выполняют роль «ловушек» для резолвина E1, повышая активность воспалительной лейкоцитарной реакции. Данный лиганд обладает противовоспалительной активностью, подавляя лейкоцитарную инфильтрацию в эксперименте, а также ингибируя TNF-индуцированную активацию NFκB в иммунокомпетентных клетках [27]. Резолвин E1 также подавляет выработку ИЛ-12p40 дендритными клетками селезёнки, активируемыми растворимым тахизоитным антигеном *Toxoplasma gondii* и их миграцию в зоны лиенальной инфильтрации Т-лимфоцитов. Кроме того, он способствует очищению слизистых оболочек от полиморфно-ядерных лейкоцитов за



цессы активации киллерной активности эффекторных клеток.

Интересно, что, наряду с провоспалительными свойствами CMKLR1, описаны и его потенциальные противовоспалительные эффекты. В исследовании J.L. Cash и соавт. [17] было показано, что обработка мышинных макрофагов, взятых из брюшины, хемерин, приводила к подавлению выработки ими медиаторов воспаления в ответ на стимуляцию липополисахаридами и интерфероном- $\gamma$ . Этот эффект реализуется с помощью изоформы хемерина, полученной в результате обработки сериновыми протеазами, в отличие от изоформы хемерина, обработанной цистеиновой протеазой и обладающей провоспалительной активностью. Противовоспалительный потенциал хемерина также был продемонстрирован в экспериментах Н. Yamawaki на эндотелиальных клетках из пуповинной крови, в которых было показано, что хемерин не оказывал эффекта на базальный воспалительный статус и способствовал продукции оксида азота (NO) и активации PI3K/Akt/eNOS-пути [1]. Полученный NO обладал противовоспалительным потенциалом за счет подавления TNF- $\alpha$ -опосредованной индукции молекулы адгезии клеток сосудов-1 (VCAM-1), способной активировать лимфоциты, и супрессии активации p38 и NF- $\kappa$ B.

В основном же исследования хемерина демонстрируют его провоспалительные свойства. В частности, было показано, что известный провоспалительный и профибротический трансмиттер TNF- $\alpha$  способен повышать уровень активного хемерина в проксимальных почечных канальцах, стимулируя хемерин-зависимый хемотаксис плазмодных дендритных клеток [33]. В основном повышение активного хемерина происходит за счет влияния TNF- $\alpha$  на протеолитическую активность.

Дендритные клетки, так же как и макрофаги, располагаются в почечной ткани преимущественно в интерстициальном пространстве и представляют собой систему быстрого реагирования не только на антигенное присутствие, но и на такие эндогенные факторы, как высокая протеинурия, иммунное воспаление [34].

Дендритные клетки интерстиция маркируются CD209/DC-SIGN. Как известно, при гломерулонефрите плотность дендритных клеток и макрофагов в интерстиции возрастает, в особенности – перигломерулярно [35, 36]. Данный процесс протекает в условиях повышенной экспрессии CMKLR1 на поверхности этих клеток.

Провоспалительные эффекты хемерина также реализуются в активации полимеризации актина

и его перемещении в фагоцитарную вакуоль, что является индикатором фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток [37]. При этом обработка материала лейпептином, ингибирующим цистеиновые и сериновые пептидазы, приводила к снижению хемерин-обусловленной фагоцитарной активности.

Провоспалительные свойства хемерина осуществляются также за счет его эндотелиотропных свойств. В частности, хемерин способен индуцировать желатинолитическую активность эндотелиальных клеток (металлопротеиназы 2 и 9) и активировать Akt- и MAPK-пути ангиогенеза [23]. Хемерин является лигандом для CMKLR1, однако он также связывает и CCRL2, активация которых напрямую связана с активацией воспалительных реакций [38, 39]. В исследованиях В.А. Zabel и соавт. [38] было показано, что у CCRL2-дефицитных мышей развивается слабая реакция тучных клеток при атопии. CCRL2 активируют моноцитарный хемотаксический протеин (MXP-1, 2, 3), способствуют миграции дендритных клеток в зоны воспаления [40]. Хемерин также связывает антитела к CCRL2 на тучных клетках брюшины мышей. Несмотря на связывание CCRL2, хемерин не вызывал какого-либо ответа со стороны клеток, экспрессирующих CCRL2, включая внутриклеточную мобилизацию кальция, хемотаксис или интернализацию CCRL2. Вместо этого инкубирование CCRL2-содержащих клеток вместе с хемерином приводило к связыванию хемерина на поверхности клеток. Эти нагруженные хемеринем клетки далее стимулировали кальциевый поток в клетках, экспрессирующих CMKLR1. Таким образом хемерин является одним из наиболее эффективных стимуляторов активности CMKLR1-иммунокомпетентных клеток в части опосредованного воздействия через CCRL2-клетки.

Рекомбинантный хемерин способен стимулировать продукцию TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, а также металлопротеиназу (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8 и MMP-13) хондроцитами суставов человека [41]. Этот фактор играет большую роль в деградации экстрацеллюлярного матрикса при остеоартрозе и ревматоидном артрите. Повышенная экспрессия хемерина выявлена также в дерме больных с системной красной волчанкой [42]. Локализуясь на люминальной части клеточной выстилки сосудов, хемерин стимулирует миграцию плазмодных дендритных клеток, усиливая воспалительную инфильтрацию.

#### **Исследования хемерина при заболеваниях почек**

Анализ роли хемерина в воспалительном процессе позволяет предполагать его значение в раз-

вивающемся воспалении в почечной ткани при гломерулонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите. Исследований по данной проблеме в настоящее время недостаточно.

Исследование экспрессии хемерина в клетках канальцевого эпителия почек при системной красной волчанке позволило выявить трансэпителиальный хемотаксис, опосредованный хемерином при активном содействии проксимального канальцевого эпителия, продуцирующего сериновые протеазы [13, 33].

Экспрессия хемерина ассоциируется с повышением уровня TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  в почечной ткани при диабетической нефропатии. Розиглитазон, в частности, способен подавлять экспрессию хемерина, снижая активность и других провоспалительных и профибротических факторов в интерстиции [43].

Существуют несколько работ, в которых анализируется уровень хемерина у больных с дисфункцией почек. В частности, по данным D. Pfau и соавт. [44] в крови больных, получающих лечение гемодиализом, концентрация хемерина была существенно выше, чем у пациентов с хронической болезнью почек при скорости клубочковой фильтрации более 50 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (542,2 $\pm$ 98,1 против 254,3 $\pm$ 88,7 мкг/л,  $p < 0,05$ ). При этом ИМТ в обеих группах не различался (27,0 $\pm$ 7,5 против 28,7 $\pm$ 5,2 кг/м<sup>2</sup>), т.е. по мере снижения функции почек уровень хемерина в крови нарастает. W. Hu и P. Feng [45] также показали, что уровень хемерина крови возрастает по мере повышения уровня креатинина, мочевины, альбуминурии у больных с сахарным диабетом 2-го типа и достигает максимума на диализе, снижаясь после успешной трансплантации почки [46].

T. Yamamoto и соавт. [47] обнаружили, что высокий уровень хемерина ассоциируется с лучшей выживаемостью больных на гемодиализе (log-rank  $\chi^2=3,85$ ;  $p < 0,05$ ), при этом корреляционные связи хемерина с параметрами липидного и углеводного обмена в условиях выраженной дисфункции почек сохраняются. Авторами было выявлено наличие отрицательной обратной связи между уровнем хемерина крови и скоростью клубочковой фильтрации ( $r=-0,28$ ,  $p=0,007$ ). Имеются данные о том, что у диализных больных повышенная концентрация хемерина ассоциируется с риском развития стеатогепатоза, а также ожирения [48].

Возвращаясь к вопросу об изучении плазменных концентраций хемерина при нефритах, следует отметить, что, несмотря на немногочисленность результатов таких исследований, в настоя-

щее время существуют основания для анализа влияния хемерина на почечный процесс. В частности, имеются данные о роли металлопротеиназ в прогрессировании нефритов [49–53]. Поскольку протеазы непосредственно участвуют в активации прохемерина, связь их высоких концентраций с повреждением почек, в том числе макрофагальной инфильтрацией и увеличением объема межклеточного пространства почечной ткани может опосредоваться повышенным уровнем активированного хемерина.

Целесообразной является оценка влияния хемерина на характер и выраженность повреждения почек с оценкой состояния клеточных инфильтратов и выраженности некротических и фибротических изменений почечной паренхимы при нефритах.

Таким образом, хемерин является субстанцией с разнообразными вариантами влияния на процессы углеводного обмена и воспаления. Обладая провоспалительными свойствами, хемерин способен стимулировать миграцию иммунокомпетентных клеток в зону повреждения и активировать фагоцитарную готовность макрофагов и нейтрофилов. Показано участие хемерина в реакциях гиперчувствительности. Хемерин является потенциальным маркером выраженности воспаления почечной паренхимы и ассоциативно связан с уровнем скорости клубочковой фильтрации. Активация хемерина системой карбоксипептидаз, играющих важную роль в процессах почечного воспалительного ремоделирования, свидетельствует в пользу его потенциальной активности в очагах повреждения при хронической болезни почек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, роль хемерина в процессах воспаления в основном определяется реализацией его хемоаттрактантных свойств, а также способностью влиять на эффекторные иммунные клетки. Учитывая экспрессию хемерина и CMKLR1 на макрофагах и дендритных клетках тубулоинтерстициальной ткани, а также ряд доказательств их участия в процессах как при первичном, так и при вторичном поражении почек (при сахарном диабете, системной красной волчанке), изучение этих сигнальных молекул в нефрологии представляется перспективным.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Yamawaki H. Vascular Effects of Novel Adipocytokines: Focus on Vascular Contractility and Inflammatory Responses. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(3): 307-310

2. Nagpal S, Patel S, Jacobe H et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1997; (109):91–95
3. Scharadin TM, Eckert RL. TIG3: An Important Regulator of Keratinocyte Proliferation and Survival. *J Invest Dermatol* 2014; doi: 10.1038/jid.2014.79.
4. Wu CC, Tsai FM, Shyu RY et al. G protein-coupled receptor kinase 5 mediates Tazarotene-induced gene 1-induced growth suppression of human colon cancer cells. *BMC Cancer* 2011; 17(11): 175
5. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007; (148):4687–4694
6. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; (282): 28175–28188
7. Roh SG, Song SH, Choi KC et al. Chemerin – A new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; (362):1013–1018
8. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008; (582): 573–578
9. Sell H, Divoux A, Poitou C et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; (95): 2892–2896
10. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T et al. Chemerin as a Mediator between Obesity and Vascular Inflammation in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 556–564
11. Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL et al. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem* 2011; (286): 23982–23995
12. 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
13. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005; (280): 34661–34666
14. Du X-Y, Leung LLK. Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity. *Acta Biochim Biophys Sin* 2009; (4): 973–979
15. Du XY, Zabel BA, Myles T et al. Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets. *J Biol Chem* 2009; 284: 751–758
16. Wittamer V, Bondue B, Guillabert A et al. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005; 175: 487–493
17. Cash JL, Hart R, Russ A et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J Exp Med* 2008; (205): 767–775
18. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009; (206): 249–258
19. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J Exp Med* 2005; (201): 509–515
20. 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): 977–985
21. Davenport AP, Alexander S/PH, Sharman JL et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G Protein-Coupled Receptor List: Recommendations for New Pairings with Cognate Ligands. *Pharmacol Rev* 2013; (65): 967–986
22. Gantz I, Konda Y, Yang YK et al. Molecular cloning of a novel receptor (CMKLR1) with homology to the chemotactic factor receptors. *Cytogenet. Cell Genet* 1996; (74): 286–290
23. Kaur J, Adya R, Tan BK et al. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; (391): 1762–1768
24. Samson M, Edinger AL, Stordeur P et al. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. *Eur J Immunol* 1998; (28): 1689–1700
25. Martensson UE, Fenyó EM, Olde B and Owman C. Characterization of the human chemerin receptor-ChemR23/CMKLR1-as co-receptor for human and simian immunodeficiency virus infection, and identification of virus-binding receptor domains. *Virology* 2006; (355): 6–17
26. Arita M, Bianchini F, Aliberti J et al. Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005; (201): 713–722
27. Arita M, Yoshida M, Hong S et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; (102):7671–7676
28. Campbell EL, Louis NA, Tomassetti SE et al. Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB J* 2007; (21): 3162–3170
29. Hart R, Greaves DR. Chemerin Contributes to Inflammation by Promoting Macrophage Adhesion to VCAM-1 and Fibronectin through Clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol* 2010; (185):3727–3739
30. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; (48): 549–554
31. Smith C W. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 3(2): 375–379
32. Parolini S, Santoro A, Marcenaro E et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood* 2007; 109(9): 3625–3632
33. De Palma G, Castellano G, Del Prete A et al. The possible role of ChemR23/Chemerin axis in the recruitment of dendritic cells in lupus nephritis. *Kidney Int* 2011; 79(11): 1228–1235
34. Noessner E, Lindenmeyer M, Nelson PJ, Segerer S. Dendritic Cells in Human Renal Inflammation – Part II. *Nephron Exp Nephrol* 2011; (119):91–98
35. Markovic-Lipkovich J, Muller CA, Rislis T et al. Association of glomerular and interstitial mononuclear leukocytes with different forms of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; (5): 10–17
36. Heymann F, Meyer-Schwesinger C, Hamilton-Williams EE et al. Kidney dendritic cell activation is required for progression of renal disease in a mouse model of glomerular injury. *J Clin Invest* 2009; (119): 1286–1297
37. Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemokine-like Receptor 1 (CMKLR1) and Chemokine (C-C motif) Receptor-like 2 (CCRL2); Two Multifunctional Receptors with Unusual Properties. *Exp Cell Res* 2011; (5): 674–684
38. Zabel BA, Nakae S, Zuniga L et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med* 2008; (205): 2207–2220
39. Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemerin reveals its chimeric nature. *J Exp Med* 2008; (205): 2187–2190
40. Leick M, Catusse J, Follo M et al. CCL19 is a specific ligand of the constitutively recycling atypical human chemokine receptor CRAM-B. *Immunology* 2009; (129): 536–546
41. Berg V, Sveinbjornsson B, Bendiksen S et al. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin(21–157). *Arthritis Research & Therapy* 2010; (12): 228
42. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J of Experim Med* 2005; 201(4): 509–515
43. Hu W, Yu Q, Zhang J, Liu D. Rosiglitazone Ameliorates Diabetic Nephropathy by Reducing the Expression of Chemerin and ChemR23 in the Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Inflammation* 2012; 35(4): 1287–1293
44. Pfau D, Bachmann A, L'Ossner U et al. Serum Levels of the Adipokine Chemerin in Relation to Renal Function. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 171–173

45. Hu W, Feng P. Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; (91): 159–163
46. Rutkowski P, Sledzinski T, Zielinska H et al. Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. *Regul Pept* 2012; 173(1-3): 55-59
47. Yamamoto T, Qureshi AR, Anderstam B et al. Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; (25): 4017–4023
48. Chen HY, Lin CC, Chiu YL et al. Serum Fetuin A and Chemerin Levels Correlate with Hepatic Steatosis and Regional Adiposity in Maintenance Hemodialysis Patients. *PLoS ONE* 2012; 7(7): 38415
49. Carmago S, Shah SV, Walker PD. Meprin, a brush-border enzyme, plays an important role in hypoxic/ischemic acute renal tubular injury in rats. *Kidney Int* 2002; (61): 959–966
50. Zeisberg M, Khurana M, Rao VH et al. Stage-specific activation of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease. *PLoS Med* 2006; (3): 100
51. Chromek M, Tullus K, Hertting O et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute pyelonephritis and renal scarring. *Pediatr Res* 2003; 53(4): 698-705
52. Norman LP, Jiang W, Han X et al. Targeted disruption of the meprin beta gene in mice leads to underrepresentation of knockout mice and changes in renal gene expression profiles. *Mol Cell Biol* 2003; (23):1221–1230
53. Rao VH, Meehan DT, Delimont D et al. Role for macrophage metalloelastase in glomerular basement membrane damage associated with alport syndrome. *Am J Pathol* 2006; (169):32–46

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 17.04.2014 г.  
Принята в печать: 26.06.2014 г.