

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf397336>

Релаксин как биологический маркёр и терапевтическая мишень при сердечной недостаточности

А.М. Алиева¹, Е.В. Резник¹, И.Е. Байкова¹, Н.В. Теплова¹, К.В. Воронкова¹, И.В. Ковтюх²,
Н.Х. Хаджиева³, Е.В. Сурская², И.А. Котикова¹, И.Г. Никитин¹

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

² Научно-клинический центр № 2 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация;

³ Клиника Генетики и ДНК «МедЭстет», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Важная задача современной кардиологии — поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров для ранней диагностики заболеваний сердца, которые могут служить инструментом оценки эффективности лечения, выступать в роли прогностического маркёра и критерия стратификации риска. Цель представленного литературного обзора — рассмотреть релаксин (RLN) в качестве нового диагностического и прогностического кардиоваскулярного биологического маркёра. RLN — природный пептидный гормон с молекулярной массой около 6000 дальтон. Основной циркулирующей в крови формой RLN является RLN2. Несмотря на то, что человеческий RLN2 был первоначально обнаружен как гормон, главным образом секретируемый жёлтым телом яичника, в настоящее время известно, что он также синтезируется в различных тканях у небеременных женщин и мужчин и считается одним из самых плеiotропных гормонов человеческого организма, способных индуцировать широкий спектр действий, помимо репродуктивных.

Доступность серелаксина (рекомбинантная молекула, идентичная RLN2 человека) позволила изучить эффекты RLN2 в сердечно-сосудистой системе, почках, печени и головном мозге, а также оценить его в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. RLN2 обуславливает множество кардиопротекторных эффектов в сердце и сосудах. Он был предложен в качестве терапевтической мишени при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и артериальная гипертензия. Благодаря активации своего родственного рецептора и последующего потока нескольких молекулярных сигнальных путей в сердечно-сосудистой системе RLN2 способен индуцировать вазодилатацию и ангиогенез, повышать артериальную комплаентность и сердечный выброс, снижать сосудистое сопротивление, оказывать антифиброзное влияние путём регуляции и ремоделирования оборота внеклеточного матрикса, уменьшать воспаление, апоптоз и подавлять окислительный стресс, индуцировать хронотропные и инотропные эффекты, подавлять желудочковую и предсердную эктопическую активность.

Ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможности использования RLN в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме этого, предстоит более детально оценить влияние RLN на снижение заболеваемости и смертность у больных с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; сердечная недостаточность; биологические маркёры; релаксин; серелаксин.

Как цитировать

Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Воронкова К.В., Ковтюх И.В., Хаджиева Н.Х., Сурская Е.В., Котикова И.А., Никитин И.Г. Релаксин как биологический маркёр и терапевтическая мишень при сердечной недостаточности // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 5. С. 419–432.
DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf397336>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf397336>

Relaxin as a biological marker and therapeutic target in heart failure

Amina M. Alieva¹, Elena V. Reznik¹, Irina E. Baykova¹, Natalia V. Teplova¹, Kira V. Voronkova¹, Irina V. Kovtyukh², Nyurzhanna Kh. Khadzhieva³, Elena V. Surskaya², Irina A. Kotikova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Scientific-Clinical Center N 2 of the Russian Research Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation;

³ DNA Genetics Clinic «MedEstet», Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

An important task of modern cardiology is the search and study of new cardiovascular biological markers that can help in the early diagnosis of heart diseases, serve as a tool to assess the effectiveness of treatment, and act as a prognostic marker and risk stratification criterion. This literature review aimed to consider relaxin (RLN) as a new diagnostic and prognostic cardiovascular biological marker. RLN is a natural peptide hormone with a molecular weight of approximately 6000 daltons. RLN2 is the main circulating form of RLN in the blood. Although human RLN2 was originally discovered as a hormone mainly secreted by the corpus luteum of the ovary, it is also synthesized in various tissues in non-pregnant women and men and is considered one of the most pleiotropic hormones of the human body, which perform various activities beyond reproduction. The availability of serelaxin (a recombinant molecule identical to human RLN2) has made it possible to study the effects of RLN2 on the cardiovascular system, kidneys, liver, and brain and to evaluate it in several randomized placebo-controlled clinical trials. RLN2 exerts many cardioprotective effects on the heart and vessels and has been proposed as a therapeutic target for cardiovascular diseases such as heart failure, atrial fibrillation, coronary heart disease, myocardial infarction, and arterial hypertension. Through the activation of its cognate receptor and subsequent flow of several molecular signaling pathways in the cardiovascular system, RLN2 can induce vasodilation and angiogenesis, increase arterial compliance and cardiac output, reduce vascular resistance, exert antifibrotic effects through regulation and remodeling of extracellular matrix turnover, reduce inflammation and apoptosis, inhibit oxidative stress, induce chronotropic and inotropic effects, and inhibit ventricular and atrial ectopic activity.

Further studies are needed to demonstrate the potential use of RLN as an additional laboratory tool for diagnosis, risk stratification, and prediction of cardiovascular events in patients with heart failure. The effects of relaxin on morbidity and mortality in patients with heart failure have yet to be evaluated in more detail.

Keywords: cardiovascular disease; heart failure; biological markers; relaxin; serelaxin.

To cite this article

Alieva AM, Reznik EV, Baykova IE, Teplova NV, Voronkova KV, Kovtyukh IV, Khadzhieva NK, Surskaya EV, Kotikova IA, Nikitin IG. Relaxin as a biological marker and therapeutic target in heart failure. *Russian Medicine*. 2023;29(5):419–432. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf397336>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности во всём мире, унося более 17 млн человеческих жизней ежегодно [1]. В течение 5 лет после выявления сердечной недостаточности погибают 50% больных [2]. Весьма важная медицинская задача — поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров для ранней диагностики заболеваний сердца, которые могут служить инструментом оценки эффективности лечения, выступать в роли прогностического маркёра и критерия стратификации риска [3–6]. Несмотря на идентификацию сердечно-сосудистых биомаркёров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остаётся в значительной степени безуспешным. В то время как кардиоспецифические маркёры, к которым относятся мозговой натрийуретический пептид и его предшественники (brain natriuretic peptide, BNP, proBNP, NT-proBNP), а также высокочувствительные тропонины (highly sensitive troponins, hsTns) широко используются в клинической практике, необходимость применения других маркёров не имеет достаточной доказательной базы [3–6]. Цель представленного обзора литературы — рассмотреть релаксин (relaxin, RLN, RLX) в качестве нового диагностического и прогностического кардиоваскулярного лабораторного биологического маркёра.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Проведён детальный анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 30.04.2023 года, в базах данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркёры», «сердечно-сосудистые заболевания», «релаксин», «серелаксин», “biological markers”, “cardiovascular diseases”, “relaxin”, “serelaxin”.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ РЕЛАКСИНА

Релаксин — природный пептидный гормон с молекулярной массой около 6000 дальтон (Da) [7]. Он впервые обнаружен в 1926 году Фредериком Хисо у морских свинок и сусликов. Установлено, что RLN индуцировал расслабление лобковых связок и размягчение лобкового симфиза во время родов у беременных животных [8]. В 1950-х годах RLN стали изучать в виде экстракта свиных яичников, и его широкая эндокринная роль у женщин репродуктивного возраста была чётко установлена [9]. В последующие десятилетия достигнуты огромные успехи в фундаментальных и клинических исследованиях RLN у самцов и самок млекопитающих, включая возможность синтезировать высокоочищенный рекомбинантный человеческий RLN, называемый серелаксином [10, 11].

На ранних сроках беременности RLN усиливает биохимические изменения в клетках стромы эндометрия, принимая

участие в его децидуализации, а также модулирует активность матриксных металлопротеиназ (metalloproteinases, MMPs), повышает локальную концентрацию иммунокомпетентных клеток, усиливает ангиогенез и тем самым благоприятствует имплантации эмбриона [12, 13]. На поздних сроках беременности RLN принимает участие в созревании шейки матки посредством регуляции последовательных процессов деградации и ремоделирования коллагена, вызывает расслабление связок лонного сочленения тазовых костей, таким образом осуществляя оптимальную подготовку материнского организма к физиологическим родам [12, 13].

Семейство RLN состоит из RLN1, RLN2, RLN3, а также включает инсулиноподобные пептиды (insulin-like peptide, INSL) — INSL-7, INSL-3, INSL-4, INSL-5, INSL-6 [13–15]. RLN представляет собой двуцепочечный пептид со структурой, схожей с инсулином [13–15]. Он продуцируется как прогормон, содержащий сигнальную последовательность и конфигурацию домена В-С-А; после воздействия пропротеин конвертазами домен С удаляется и образуются три дисульфидные связи между шестью высокосохранёнными остатками цистеина в цепях А и В. Таким образом, зрелый RLN состоит из цепей А и В с тремя дисульфидными связями [13–15]. У высших приматов и человека существуют две формы RLN: RLN1 и RLN2 [13–15].

Структура гена *RLN* человека впервые была идентифицирована в 1983 году, показана высококонсервативная последовательность в В-цепи (R-X-X-X-R-X-X-I/V-X), которая позже была признана незаменимой для связывания с релаксиновыми рецепторами [16, 17]. У человека имеются три гена *RLN*: *RLN1*, *RLN2* и *RLN3* [14]. Пептид, кодируемый геном *RLN2*, представляет основную циркулирующую в крови форму RLN–RLN2 [14]. Все члены семейства RLN имеют одинаковую структуру [17].

Хотя пептиды RLN структурно связаны с инсулином, они имеют низкое сходство последовательностей и связываются с другим типом рецепторов. Пептиды RLN активируют группу из четырёх рецепторов, сопряжённых с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), — пептидные рецепторы семейства RLN (relaxin family peptide receptors, RXFP): RXFP1, RXFP2, RXFP3, RXFP4; инсулин активирует рецепторные тирозинкиназы [17, 18]. RLN1/2 и INSL-3 связываются с RXFP1 и RXFP2 соответственно. Активация RXFP1 запускает сигнальные пути, в основном связанные с генерацией «вторичных мессенджеров», таких как оксид азота (nitric oxide, NO) или циклический аденозинмонофосфат (cyclic adenosine monophosphate, cAMP). Кроме того, активация RXFP1 стимулирует фосфорилирование митоген-активированных протеинкиназ (mitogen-activated protein kinases, MAPKs), в то время как активация RXFP2 индуцирует только cAMP [17, 19]. RLN3 и INSL-5 активируют RXFP3 и RXFP4 соответственно, которые в свою очередь ингибируют выработку cAMP и активируют MAPKs [17, 19]. Рецепторы для INSL-4 и INSL-6 в настоящее время остаются неизвестными [14]. Несмотря на то, что все ещё имеется много нерешённых вопросов относительно механизма действия RXFP, ясно, что они играют важную физиологическую роль и их можно использовать в качестве терапевтических мишеней.

РЕЛАКСИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Несмотря на то, что человеческий RLN2 был первоначально обнаружен как гормон, главным образом секретируемый жёлтым телом яичника, в настоящее время известно, что RLN2 также синтезируется в различных тканях у небеременных женщин и мужчин и считается одним из самых плейотропных гормонов, способных индуцировать широкий спектр действий, помимо репродуктивных [7, 13, 14, 20–22]. Доступность серелаксина (рекомбинантная молекула, идентичная RLN2 человека) позволила изучить эффекты RLN2 в сердечно-сосудистой системе (ССС), почках, печени и головном мозге, а также оценить его в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях [7, 21, 23]. На сегодняшний день серелаксин изучен во многих клинических исследованиях (у здоровых добровольцев, при беременности, преэклампсии, острой сердечной недостаточности (ОСН), хронической сердечной недостаточности (ХСН), системном склерозе, почечной и печёночной недостаточности, циррозе печени) [24–32].

В сердце и сосудах RLN2 обуславливает множество кардиопротекторных эффектов. Он был предложен в качестве терапевтической мишени при ССЗ, таких как сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда и артериальная гипертензия [33]. Благодаря активации своего родственного рецептора RXFP1 и последующего потока нескольких молекулярных сигнальных путей в ССС RLN2 способен индуцировать вазодилатацию и ангиогенез, повышать артериальную комплаентность и сердечный выброс, снижать сосудистое сопротивление, оказывать антифиброзные влияния путём регуляции и ремоделирования оборота внеклеточного матрикса, уменьшать воспаление, апоптоз и подавлять окислительный стресс, индуцировать хронотропные и инотропные эффекты, подавлять желудочковую и предсердную эктопическую активность путём противодействия электрическому ремоделированию (рис. 1) [33, 34]. RLN2 способствует росту кардиомиоцитов, уменьшает их апоптоз, повышает чувствительность к кальцию сердечных миофиламентов и фосфорилирование миофиламента протеинкиназой С, а также защищает кардиомиоциты от гипоксии/реоксигенации путём регуляции трансмембранного рецепторного белка Notch-1 [35–38]. Кроме того, RLN2 может также регулировать энергетический метаболизм кардиомиоцитов посредством активации АМПК (аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы; AMP activated protein kinase); ERK1/2 (киназа, регулируемых внеклеточными сигналами; extracellular signal regulated kinase); протеинкиназы В (protein kinase B, Akt) и субстрата Akt 160 кДа (AS160) [34]. Источником энергии также служит стимулированное RLN2 поглощение глюкозы кардиомиоцитами [34]. RLN2 способен модулировать эндогенный синтез длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в сердце (см. рис. 1) [39, 40]. Кроме того, RLN2 регулирует пролиферацию сердечных фибробластов, ингибирует дифференцировку индуцированных TGF- β 1 (трансформирующим фактором роста β 1) сердечных фибробластов в сторону миофибробластов, уменьшает синтез коллагена и стимулирует

деградацию внеклеточного матрикса за счёт усиления активности MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибирования активности TIMP (эндогенного ингибитора металлопротеиназ 1; endogenous inhibitor of metalloproteinases 1) и секреции интерлейкина-10 в сердечных фибробластах [34, 41, 42]. RLN оказывает противовоспалительное действие. Лечение RLN значительно подавляло индуцированную TNF- α (фактором некроза опухоли альфа) повышенную регуляцию уровней VCAM-1 (васкулярной молекулы клеточной адгезии 1; vascular cell adhesion molecule-1) и PECAM (молекулы адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток; platelet/endothelial cell adhesion molecule), рецептора CCR-2 (C-C-хемокинов 2; C-C chemokine receptor type 2), а также прямую адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам [43]. RLN ингибирует маркёры воспаления NO-зависимым способом, ослабляя активацию нейтрофилов, базофилов, а также путём ингибирования высвобождения гистамина из тучных клеток [34]. RLN2 также ингибирует агрегацию изолированных тромбоцитов и уменьшает количество циркулирующих тромбоцитов [34]. В эндотелиальных клетках аорты, подверженных повреждению, RLN2 активирует протеинкиназу Akt, повышает экспрессию генов PDK4 (пируватдегидрогеназы липоамидкиназы изофермента 4; pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 4), подавляет TNF, уменьшает апоптоз и окислительный стресс, модулирует экспрессию eNOS (эндотелиальной синтазы оксида азота; endothelial nitric oxide synthase) и улучшает выработку простаглицина [44–46]. Эти результаты свидетельствуют о том, что RLN2 уменьшает эндотелиальную дисфункцию и функционирует как естественный и мощный терапевтический вазопротектор.

Благодаря данным доклинических исследований о кардиопротекторных эффектах RLN2 учёные и фармацевтические компании заинтересовались потенциалом этого гормона при лечении ССЗ у человека. Фаза II предварительного исследования релаксина при ОСН (Pre-RELAX-AHF) и клинические испытания использования релаксина при ОСН (фаза III — RELAX-AHF) показали, что внутривенное введение серелаксина может улучшить состояние при сердечной недостаточности и снизить смертность у пациентов с данной патологией [47, 48].

В 2019 году впервые были представлены результаты исследования RELAX-AHF-2 (многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание фазы IIIb) [32]. В данном исследовании анализировали эффект добавления серелаксина к стандартному лечению пациентов с ОСН: 6545 пациентам назначали инфузию серелаксина на протяжении 48 ч или плацебо. Конечные точки исследования: смерть от сердечно-сосудистых причин через 180 дней, которая была зафиксирована у 8,7% пациентов в группе серелаксина и у 8,9% — в группе плацебо (отношение рисков (OR, hazard ratio, HR) — 0,98; $p=0,77$); утяжеление течения сердечной недостаточности на 5-й день лечения, зафиксированное у 6,9% пациентов в группе серелаксина и у 7,7% — в группе плацебо (HR — 0,89; $p=0,19$), которое потребовало изменения схемы терапии. В предшествующем исследовании RELAX-AHF 48-часовая инфузия серелаксина у 1161 больного с сердечной недостаточностью

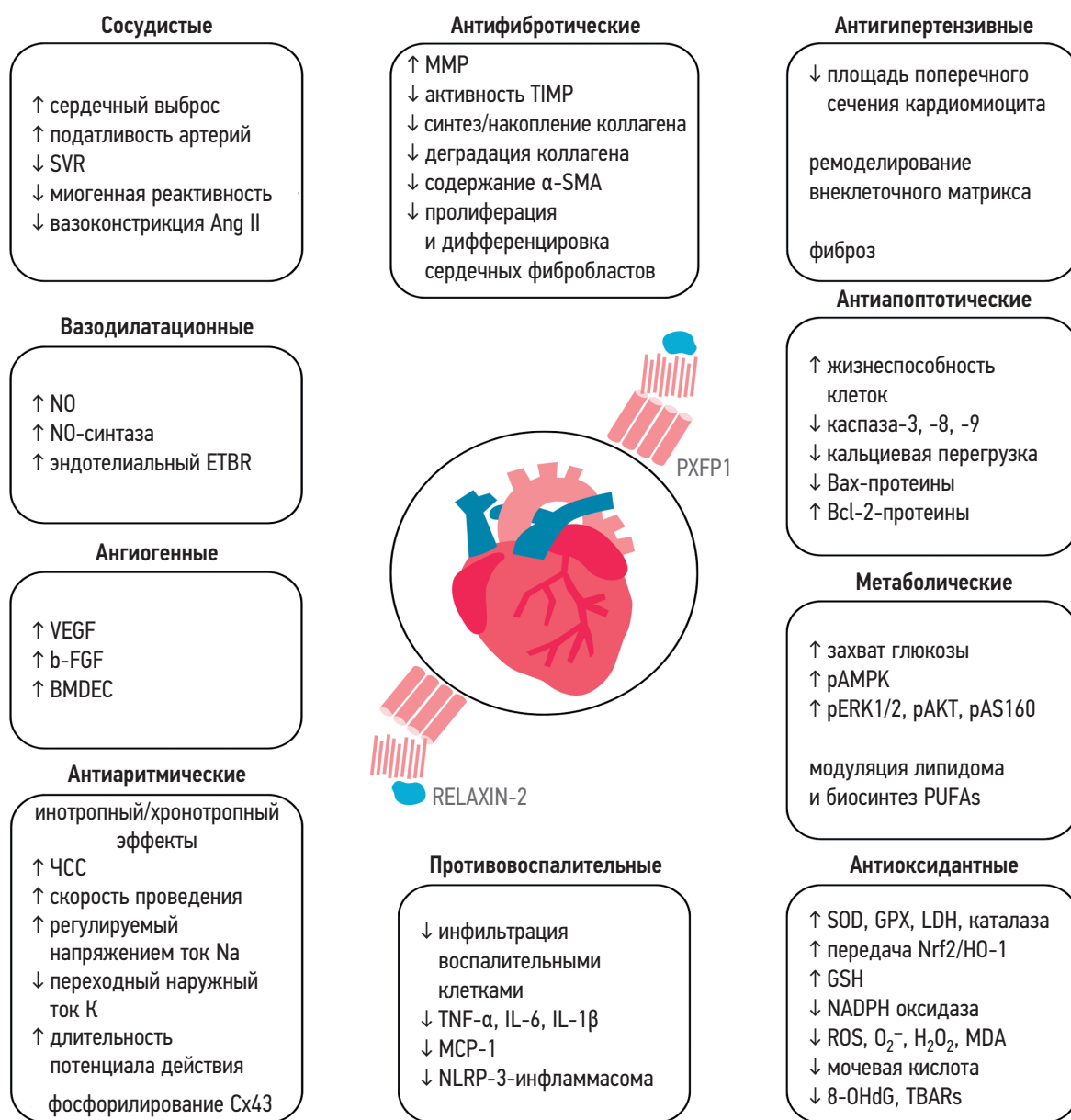


Рис. 1. Влияние релаксина на сердечно-сосудистую систему. Здесь: Ang II — ангиотензин II; ЧСС — частота сердечных сокращений; α-SMA — актин гладкомышечных клеток; 8-OHdG — 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин-8 OH дезоксигуанозин; b-FGF — основной фактор роста фибробластов; BMDEC — эндотелиальные клетки, полученные из костного мозга; Cx43 — коннексин 43; ETBR — рецептор эндотелина типа B; GPX — глутатионпероксидаза; GSH — глутатион; IL-1β — интерлейкин-1β; IL-6 — интерлейкин-6; LDH — лактатдегидрогеназа; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок 1; MDA — малоновый диальдегид; MMP — матричная металлопротеиназа; NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NLRP3 — нуклеотид-связывающий домен олигомеризации и рецепторы, содержащие богатые лейцином повторы; NO — оксид азота; Nrf2/HO-1 — ядерный фактор эритроид-2-связанный фактор транскрипции/гемоксигеназа 1; pAMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; pAS160 — фосфоактивный субстрат 160 кДа; pERK1/2 — сигнально-регулируемые протеинкиназы 1 и 2; PUFAs — полиненасыщенные жирные кислоты; ROS — активные формы кислорода; SOD — супероксиддисмутаза; SVR — системное сосудистое сопротивление; TBAR — тиобарбитуровая кислота; TIMP — тканевые ингибиторы металлопротеиназ; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; K — калий; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение.

Fig. 1. The beneficial effects of relaxin on the cardiovascular system. Here: Ang 2 — angiotensin 2; ЧСС — heart rate; α-CMA, smooth muscle cell actin; 8-OHdG, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine-8-OH-deoxyguanosine; b-FGF, basic fibroblast growth factor; BMDEC, bone marrow-derived endothelial cells; Cx43, connexin43; ETBR, endothelin type B receptor; GPX, glutathione peroxidase; GSH, glutathione; IL-1β, interleukin-1β; IL-6, interleukin-6; LDH, lactate dehydrogenase; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; MDA, malondialdehyde-malonic dialdehyde; MMP, matrix metalloproteinase; NADPH, nicotinamideadenine dinucleotide phosphate; NLRP3, nucleotide-binding oligomerization domain and receptors containing leucine-rich repeats; NO, nitric oxide; NOS, nitric oxide synthase; Nrf2/HO-1, nuclear factor erythroid-2-related transcription factor/hemoxygenase 1; pAMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase; pAS160, phosphoactivated substrate 160 kilodalton; pERK1/2, signal-regulated protein kinases 1 and 2; PUFAs, polyunsaturated fatty acids; ROS, reactive oxygen species SOD, superoxide dismutase; SVR, systemic vascular resistance; TBAR, thiobarbituric acid; TIMP, tissue inhibitors of metalloproteinases; TNF-α, tumor necrosis factor α; VEGF, vascular endothelial growth factor; K, potassium; ↑, increase; ↓, decrease.

значительно уменьшила выраженность одышки, привела к снижению риска смерти в течение 6 мес после декомпенсации на 37% по сравнению с плацебо и снизила концентрацию тропонинов крови. Несоответствия результатов этих исследований могут быть объяснены различиями в тяжести сердечной недостаточности у включённых больных. Так, показатели сердечно-сосудистой смертности в группе плацебо RELAX-AHF-2 были в 2 раза ниже, а смертность от других причин — выше, чем в RELAX-AHF. Кроме того, 48-часовая инфузия препарата, достаточная для уменьшения одышки, могла оказаться недостаточной для влияния на смертность. Несмотря на то, что результаты исследования RELAX-AHF-2 согласуются с предыдущими выводами о безопасности препарата и его эффективности при сердечной недостаточности, компания Novartis официально заявила о приостановке процесса регистрации.

В последнее время интерес исследователей направлен на разработку миметиков серелаксина, таких как низкомолекулярные аналоги олигопептидов (например, B7-33) и не-пептидные агонисты (такие как ML290), а также к созданию систем наночастиц: например, конъюгирование RLN2 с суперпарамагнитными наночастицами оксида железа (superparamagnetic iron oxide — RLX-SPION) или использование наночастиц для генной терапии RLN2 [49–52].

УРОВНИ RLN2 КРОВИ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

В работе [53] показано, что RLN2 высвобождается в периферическое кровообращение во время лютеиновой фазы менструального цикла, в которой его уровни в плазме или сыворотке крови остаются невысокими, но затем увеличиваются на 9–12-й день после овуляции, достигая небольшого пика концентрации (50–100 пг/мл) в поздней лютеиновой фазе цикла. После зачатия уровни RLN2 в плазме крови резко возрастают и могут достигать пиков концентрации 1000–2500 пг/мл в первом триместре, незначительно снижаются в течение второго триместра и остаются стабильными на протяжении всего остального времени беременности с концентрацией приблизительно 500 пг/мл [54, 55]. В конце беременности и в послеродовом периоде концентрация RLN2 быстро снижается, достигая нормального уровня на второй неделе после родов [55]. У здоровых мужчин и у женщин во время менопаузы циркулирующие уровни RLN2 колеблются от 10 до 50 пг/мл и могут даже не определяться [55, 56].

ДАННЫЕ КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ РЕЛАКСИНОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Существует достаточно доказательств, подтверждающих серьёзное влияние гормона RLN2 на ССС (антифиброзные,

антигипертрофические, антиапоптотические, антиоксидантные, противовоспалительные и антиаритмические эффекты, а также модуляция метаболической функции кардиомиоцитов) [33, 34]. Несмотря на противоречивые результаты, полученные в исследовании RELAX-AHF-2 в отношении применения RLN2 в качестве терапевтической стратегии, неразумно отвергать его значимую роль при ССЗ [7, 57].

Предполагается, что эндогенный RLN2 может быть фундаментальным биологически активным веществом, участвующим в защите сердца и сосудов. Как известно, патология ССС у женщин достаточна низка вплоть до периода менопаузы, во время которой частота ССЗ заметно увеличивается [58]. Это предположение может быть объяснено кардиопротекторными эффектами активных веществ, синтезируемых жёлтым телом и секретируемых в кровотоке, в том числе и RLN2 [7].

В своём исследовании Т. Dschietzig и соавт. [56] впервые получили доказательства того, что RLN является потенциальным компенсаторным медиатором сердечной недостаточности у человека. Согласно полученным результатам, концентрация RLN в плазме крови и экспрессия двух генов RLN (H1 и H2) в миокарде коррелировали с тяжестью сердечной недостаточности. Авторы установили, что при данной патологии сердечные миоциты и интерстициальные клетки продуцируют RLN. Выявлено также, что у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) — СНнФВ — плазматические концентрации RLN2 могут быть в 4–6 раз выше при ХСН II функционального класса (согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA) и в 12–16 раз выше при ХСН IV функционального класса по NYHA по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии. Исследователи установили, что повышение давления наполнения желудочков увеличивает экспрессию RLN и этот гормон действует как мощный ингибитор эндотелина-1. Кроме того, RLN модулирует эффекты ангиотензина II.

Ж. Хие и соавт. [59] изучали экспрессию RLN2 у пациентов с ХСН и его прогностическую роль в течение 180 дней после выписки у 146 человек (115 пациентов с ХСН, контрольная группа — 31 больной без ХСН). В первые сутки госпитализации в стационар у пациентов в ранние утренние часы брали кровь. Уровень RLN2 в плазме у пациентов с ХСН был значительно выше, чем в контрольной группе (0,593 (0,542–0,644) пг/мл против 0,390 (0,355–0,425) пг/мл; $p < 0,01$). Отмечена значительная корреляция между уровнями RLN2 и коллагена I ($r=0,890$; $p < 0,001$). Площадь под кривой (area under curve, AUC) для прогноза составила 0,816 ($p < 0,01$). Данный факт свидетельствует о том, что повышенный уровень RLN2 в плазме крови предсказывает неблагоприятные сердечно-сосудистые события (повторная госпитализация и сердечная смерть) в течение 180 дней после выписки.

В своём пилотном исследовании Л. Нан с соавт. [60] стремились определить диагностическую ценность RLN и BNP у пациентов с ХСН и без неё (81 пациент с декомпенсированной ХСН и 36 лиц контрольной группы). Плазменные

уровни RLN и BNP были значимо выше у пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой. Хотя диагностическая ценность RLN была не выше, чем BNP, их комбинированная оценка улучшала чувствительность и специфичность диагностики ХСН по сравнению с оценкой только BNP. Авторы сделали вывод, что комбинированная оценка RLN и BNP может улучшить диагностику ХСН и это может иметь потенциальное применение в реальной клинической практике.

J. Simon и соавт. [61] изучали уровни RLN1 у 47 пациентов с СНФВ ишемического генеза. Уникальной особенностью данной работы является исследование *ex vivo*. Сердечную ткань собирали сразу после эксплантации сердца, периферическую кровь — до индукции анестезии. Средние концентрации RLN1 в популяции с СНФВ были значительно выше, чем у здоровых людей контрольной группы того же возраста и пола (702 ± 283 пг/мл у СНФВ против 44 ± 27 пг/мл в контроле, $n=47$). Выявлена умеренная обратная корреляция между концентрациями RLN1 и степенью фиброза миокарда в обоих желудочках ($r=-0,357$; $p=0,014$ в правом желудочке (ПЖ) против $r=-0,321$; $p=0,028$ в ЛЖ). Выявлена отрицательная корреляция концентраций RLN1 с конечно-систолическим размером ЛЖ ($r=-0,373$; $p=0,023$) и диастолическим давлением в лёгочной артерии ($r=-0,894$; $p < 0,001$). Концентрации RLN1 показали умеренную корреляцию с концентрациями RLN2 ($r=0,453$; $p=0,0003$). Таким образом, повышение содержания RLN1 у данной категории больных сопровождалось более низкой частотой миокардиального фиброза. RLN1 может играть роль биомаркера сердечного фиброза, кроме того, он может влиять на гемодинамические и вазомоторные показатели посредством нейрогормональных механизмов. С учётом этих ценных результатов RLN1 может быть использован в качестве антифиброзной терапии.

M. Pinalhã и соавт. [62] оценивали содержание циркулирующего RLN2 у 85 пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ) и его связь с долгосрочным прогнозом. Первичным исходом была комбинация сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, декомпенсаций сердечной недостаточности, а вторичным исходом — комбинация сердечно-сосудистой смерти и общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Концентрации RLN2 были положительно связаны с объёмом левого предсердия, массой миокарда ЛЖ и выраженностью периферических отёков. Более высокие концентрации RLN2 были связаны с повышенным риском первичного исхода даже после поправки на возраст, BNP и расчётную скорость клубочковой фильтрации (скорректированный показатель $HR=2,80$; 95% доверительный интервал (ДИ, confidence interval, CI): 1,4–7,3; $p=0,034$ для терциля 3). Они также были связаны с появлением вторичного исхода (коэффициент заболеваемости — 5,28; 95% CI: 1,2–23,2; $p=0,027$), но это значение потеряно при одновременной поправке на BNP и расчётную скорость клубочковой фильтрации. Таким образом, у пациентов с СНсФВ более высокие концентрации циркулирующего RLN2 связаны с ремоделированием левых камер сердца, застойными

явлениями и неблагоприятным прогнозом. Эти данные подтверждают потенциальную роль RLN2 в качестве диагностического и прогностического лабораторного маркера.

M. Pinalhã с соавт. [63] оценивали содержание циркулирующего RLN у 117 больных с ОЧН и его связь с клиническими и эхокардиографическими (эхоКГ) параметрами. Медиана сыровоточного RLN составила 31,4 пг/мл (интерквартильный размах (interquartile range, IQR) — 0,6–89,8). У пациентов с концентрацией RLN выше медианы были более выраженные периферические отёки (89,8% против 68,4%; $p=0,004$) и значительно более высокий показатель задержки натрия (в среднем $4,8 \pm 1,5$ против $3,6 \pm 2,0$; $p < 0,001$). У этих пациентов также отмечены значительно более высокое систолическое давление в лёгочной артерии (медиана 47,0 (IQR — 36,0–61,0) мм рт.ст. против 34,5 (IQR — 25,0–51,0) мм рт.ст.; $p=0,002$), более высокая распространённость систолической дисфункции ПЖ (28,1% против 10,3%; $p=0,02$), дилатации ПЖ (31,0% против 5,3%; $p < 0,001$) и дилатации правого предсердия (66,1% против 36,5%; $p=0,002$), а также меньшая вариабельность диаметра нижней полой вены (40% против 60%; $p=0,009$). Не отмечено различий в отношении артериального давления при поступлении, размеров левых камер сердца и показателей сократимости ЛЖ. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов с ОЧН концентрации RLN в сыровотке при поступлении были связаны с клиническими и эхоКГ-маркерами лёгочной гипертензии, дисфункцией ПЖ и его перегрузкой, и это указывает на роль рассматриваемого пептида в качестве биомаркера при данной патологии.

Согласно данным J. Damr с соавт. [64], в группе женщин с сердечной недостаточностью вследствие перинатальной кардиомиопатии повышенные концентрации RLN2 в сыровотке крови при поступлении в родильное отделение были связаны с более высокой фракцией выброса ЛЖ и с меньшим систолическим диаметром ЛЖ через 2 мес после родов. Эти результаты свидетельствуют о кардиопротекторной роли RLN2 при перинатальной кардиомиопатии и демонстрируют возможность использования серелаксина в качестве терапевтической стратегии при данном заболевании [64].

J. Grand и соавт. [65] анализировали, связано ли снижение систолического артериального давления (САД) при ОЧН с неблагоприятными исходами у пациентов, получавших серелаксин. Авторы провели ретроспективный анализ четырёх проспективных исследований. Основными критериями включения служили САД от 125 до 180 мм рт.ст., застойные явления в лёгких и повышенная концентрация NT-proBNP. За падение САД принимали его снижение < 100 мм рт.ст. или, если САД оставалось > 100 мм рт.ст., то его снижение от исходного уровня на 40 мм рт.ст. Снижение САД наблюдалось всего у 2559 из 11 226 пациентов (23%), причём оно ассоциировалось с худшим краткосрочным прогнозом (утяжеление протекания сердечной недостаточности, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смертность от всех причин в течение 14 дней) в группе плацебо (HR — 1,46; 95% CI: 1,19–1,79; $p=0,0003$), но не в группе серелаксина (HR — 1,18; 95% CI: 0,97–1,42; $p=0,10$).

Т. Devarakonda с соавт. [66] на модели ишемической сердечной недостаточности у грызунов изучали влияние RLN на липидный медиатор сфингозин-1-фосфат (sphingosine-1-phosphate, S1P) и потенциальные преимущества лечения RLN. Краткосрочная (30 мин) и длительная (24 ч) обработка первичных кардиомиоцитов серелаксином увеличивала содержание S1P в них. Лечение RLN в течение 28 дней после ишемии миокарда вследствие постоянной окклюзии левой коронарной артерии улучшило выживаемость и сердечную функцию, уменьшило фиброз и апоптоз и ослабило экспрессию нескольких провоспалительных и профибротических маркеров. Экспрессия белка клеточной системы аутофагии беклина-1 также снижалась. Экспрессия S1P на 28-й день была значительно выше в сердечной ткани и образцах плазмы крови, взятых у грызунов, получавших серелаксин. Таким образом, данное исследование показывает значительную роль RLN при сердечной недостаточности ишемического генеза и демонстрирует связь между передачей сигналов RLN и генерацией S1P.

Д.С. McCarthy с соавт. [67] изучали сердечно-сосудистые эффекты краткосрочного введения серелаксина у мышей с сердечной недостаточностью, вызванной Ang II/метиловым эфиром NG-нитро-L-аргинина (L-NG-Nitro arginine methyl ester, L-NAME). Введение серелаксина не влияло на Ang II/L-NAME-индуцированную гипертрофию и дисфункцию сердца. Однако у мышей, получавших серелаксин, наблюдались уменьшение периваскулярного фиброза ЛЖ и сохранение плотности капилляров ЛЖ. Кроме того, резистентные сосуды у мышей, получавших серелаксин, демонстрировали уменьшение сужения, вызванного хлоридом калия, и уменьшение фиброза аорты. Эти данные свидетельствуют о том, что серелаксин обладает защитным влиянием на сердце и сосуды.

Несмотря на положительные эффекты при ОЧН, полному терапевтическому потенциалу рекомбинантного RLN2 препятствует короткий период полувыведения и необходимость внутривенной инфузии, что ограничивает его использование в отделениях интенсивной терапии. Многопараметрическая оптимизация В-цепи RLN привела к идентификации одноцепочечных липидизированных пептидных агонистов RXFP1, таких как SA10SC-RLX, с подкожной биодоступностью и увеличенным периодом полувыведения. SA10SC-RLX обладает активностью в отношении клеток, экспрессирующих человеческий RXFP1. Молекулярное моделирование, связанное с изучением различных мутантов RXFP1, использовалось для расшифровки механизма взаимодействия SA10SC-RLX с RXFP1. Телеметрию проводили на крысах, у которых SA10SC-RLX был способен взаимодействовать с RXFP1 после подкожного введения без тахифилаксии (после повторного введения). Затем почечный кровоток использовали в качестве трансляционной модели для оценки активации RXFP1. SA10SC-RLX увеличивал почечный кровоток и снижал сопротивление почечных сосудов. Он также имитировал активность RLN в моделях острого вовлечения RXFP1 *in vitro* и *in vivo*. SA10SC-RLX представляет собой новый класс агонистов RXFP1 длительного действия, подходящих для подкожного введения

пациентам один раз в день и потенциально прокладывающих путь к новым методам лечения ССЗ [68].

Сложная структура RLN, состоящая из двух цепей и трёх дисульфидных связей, является ограничением для его получения и доступности. Поэтому было разработано одноцепочечное производное RLN — B7-33. Показано, что оно сохраняет антифибротические эффекты RLN *in vitro* и *in vivo*. F. Alam и соавт. [69] определяли, может ли B7-33 сохранять другие кардиопротективные эффекты RLN, а также сравнивали его терапевтическую эффективность с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом. Взрослым самцам мышей 129Sv с кардиомиопатией, индуцированной изопrenalином, подкожно вводили RLN (0,5 мг/кг в день), или B7-33 (0,25 мг/кг в день, эквивалентная доза с поправкой на массу тела), или периндоприл (1 мг/кг в день). Контрольные мыши получали физиологический раствор. Как B7-33, так и RLN в равной степени снижали выраженность фиброза ЛЖ, уменьшали воспаление ЛЖ и гипертрофию кардиомиоцитов, одновременно восстанавливая плотность кровеносных сосудов и сократительную способность аорты. В сравнении с этим периндоприл снижал САД, уменьшал воспаление ЛЖ и разрежение сосудов, но не фиброз или гипертрофию. Таким образом, B7-33 можно рассматривать как перспективный кардиопротективный препарат.

P. Verdino с соавт. [70] представили разработку аналога RLN длительного действия для лечения ХСН — LY3540378. Это белковый терапевтический препарат длительного действия, состоящий из аналога RLN человека и домена VHH, связывающего сывороточный альбумин. LY3540378 является мощным агонистом RXFP1 и сохраняет селективность в отношении RXFP2/3/4, сравнимую с нативным RLN. Период полужизни LY3540378 продлевается за счёт высокого сродства связывания альбумин-связывающего домена VHH с сывороточным альбумином. При тестировании однократного введения дозы LY3540378 вызывал опосредованные RLN фармакодинамические реакции, такие как снижение осмоляльности сыворотки и увеличение почечного кровотока у грызунов. В мышинной модели сердечной гипертрофии, вызванной изопроterenолом, лечение LY3540378 значительно уменьшало гипертрофию и улучшало время изоволюметрической релаксации. LY3540378 относительно безопасен: побочных эффектов от его введения у обезьян не было. Препарат проходит дальнейшие клинические испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день имеются современные технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Конечно же, для этого требуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки релаксина. Инсулиноподобный пептид

релаксин, первоначально идентифицированный как гормон беременности, обладает множеством благоприятных эффектов, включая сосудорасширяющее, антифиброзное, ангиогенное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие. Молекулярные эффекты данного пептида реализуются посредством связей со специфическим рецептором RXFP1 и активацией различных сигнальных путей. Понимание множества кардиопротекторных действий подтолкнуло к изучению серелаксина (рекомбинантного человеческого релаксина 2) для лечения сердечной недостаточности. Данные доклинических исследований показали, что серелаксин оказывает хронотропное, инотропное, антиаритмическое и кардиопротекторное действие, опосредованное вазодилатацией, ангиогенезом и ингибированием воспаления и фиброза. Однако клинические испытания серелаксина у пациентов с острой сердечной недостаточностью дали неубедительные результаты. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования релаксина в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сердечной недостаточностью. Ещё предстоит более детально оценить влияние серелаксина на снижение заболеваемости и смертности пациентов, страдающих данным заболеванием.

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; И.Е. Байкова — кооперация авторского состава, редактирование текста; Н.В. Теплова, К.В. Воронкова, И.В. Ковтюх, Н.Х. Хаджиева, Е.В. Сурская, И.А. Котикова — 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, text writing, and final editing of the manuscript; E.V. Reznik, text editing; I.E. Baykova, collaboration of authors, text editing; N.V. Teplova, K.V. Voronkova, I.V. Kovtyukh, N.Kh. Khadzhieva, E.V. Surskaya, I.A. Kotikova, search for literary sources; I.G. Nikitin, scientific advice, text 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization [интернет]. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. Geneva : World Health Organization, 2020. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
- Roger V.L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective // *Circ Res*. 2021. Vol. 128, N 10. P. 1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
- Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91, № 9. С. 145–149. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
- Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 6. С. 522–526. doi: 10.26442/20751753.2021.6.200606
- Aragón-Herrera A., Feijóo-Bandín S., Anido-Varela L., et al. Relaxin-2 as a potential biomarker in cardiovascular diseases // *J Pers Med*. 2022. Vol. 12, N 7. P. 1021. doi: 10.3390/jpm12071021
- Hisaw F.L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig // *Exp Biol Med*. 1926. Vol. 23, N 8. P. 661–663. doi: 10.3181/00379727-23-3107
- Zarrow M.X., Holmstrom E.G., Salhanick H.A. The concentration of relaxin in the blood serum and other tissues of women during pregnancy // *J Clin Endocrinol Metab*. 1955. Vol. 15, N 1. P. 22–27. doi: 10.1210/jcem-15-1-22
- MacLennan A.H. The role of relaxin in human reproduction // *Clin Reprod Fertil*. 1983. Vol. 2, N 2. P. 77–95.
- Chen S.A., Perlman A.J., Spanski N., et al. The pharmacokinetics of recombinant human relaxin in nonpregnant women after intravenous, intravaginal, and intracervical administration // *Pharm Res*. 1993. Vol. 10, N 6. P. 834–838.
- Косякова О.В., Беспалова О.Н. Прогностические возможности релаксина как маркера преждевременных родов // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. Т. 67, № 2. С. 16–25. doi: 10.17816/JOWD67216-25
- Jelincic M., Marshall S.A., Leo C.H., et al. From pregnancy to cardiovascular disease: lessons from relaxin-deficient animals to understand relaxin actions in the vascular system // *Microcirculation*. 2019. Vol. 26, N 2. P. e12464. doi: 10.1111/micc.12464

14. Feijoo-Bandin S., Aragon-Herrera A., Rodriguez-Penas D., et al. Relaxin-2 in cardiometabolic diseases: mechanisms of action and future perspectives // *Front Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 599. doi: 10.3389/fphys.2017.00599
15. Sassoli C., Nistri S., Chellini F., Bani D. Human recombinant relaxin (serelaxin) as anti-fibrotic agent: pharmacology, limitations and actual perspectives // *Curr Mol Med.* 2022. Vol. 22, N 3. P. 196–208. doi: 10.2174/1566524021666210309113650
16. Hudson P., Haley J., John M., et al. Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin // *Nature.* 1983. Vol. 301, N 5901. P. 628–631. doi: 10.1038/301628a0
17. Bathgate R.A., Halls M.L., van der Westhuizen E.T., et al. Relaxin family peptides and their receptors // *Physiol Rev.* 2013. Vol. 93, N 1. P. 405–480. doi: 10.1152/physrev.00001.2012
18. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players // *J Mol Endocrinol.* 2011. Vol. 47, N 1. P. R1–R10. doi: 10.1530/JME-11-0022
19. Bathgate R.A.D., Kocan M., Scott D.J., et al. The relaxin receptor as a therapeutic target — perspectives from evolution and drug targeting // *Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 187. P. 114–132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.008
20. Kwantwi L.B. The dual and multifaceted role of relaxin-2 in cancer // *Clin Transl Oncol.* 2023. Vol. 25, N 10. P. 2763–2771. doi: 10.1007/s12094-023-03146-0
21. Valkovic A.L., Bathgate R.A., Samuel C.S., Kocan M. Understanding relaxin signalling at the cellular level // *Mol Cell Endocrinol.* 2019. Vol. 487. P. 24–33. doi: 10.1016/j.mce.2018.12.017
22. Chen T.Y., Li X., Hung C.H., et al. The relaxin family peptide receptor 1 (RXFP1): an emerging player in human health and disease // *Mol Genet Genomic Med.* 2020. Vol. 8, N 4. P. e1194. doi: 10.1002/mgg3.1194
23. Unemori E. Serelaxin in clinical development: past, present and future // *Br J Pharmacol.* 2017. Vol. 174, N 10. P. 921–932. doi: 10.1111/bph.13695 Erratum in: *Br J Pharmacol.* 2017. Vol. 174, N 15. P. 2608.
24. Unemori E., Sibai B., Teichman S.L. Scientific rationale and design of a phase I safety study of relaxin in women with severe preeclampsia // *Ann N Y Acad Sci.* 2009. Vol. 1160. P. 381–384. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03838.x
25. Gifford F.J., Dunne P.D.J., Weir G., et al. A phase 2 randomised controlled trial of serelaxin to lower portal pressure in cirrhosis (STOPP) // *Trials.* 2020. Vol. 21, N 1. P. 260. doi: 10.1186/s13063-020-4203-9
26. Weiss G., Teichman S., Stewart D., et al. Recombinant human relaxin versus placebo for cervical ripening: a double-blind randomised trial in pregnant women scheduled for induction of labour // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 260. doi: 10.1186/s12884-016-1046-1
27. Khanna D., Clements P.J., Furst D.E., et al. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60, N 4. P. 1102–1111. doi: 10.1002/art.24380
28. Dahlke M., Halabi A., Canadi J., et al. Pharmacokinetics of serelaxin in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis: a single-dose, open-label, parallel-group study // *J Clin Pharmacol.* 2016. Vol. 56, N 4. P. 474–483. doi: 10.1002/jcph.607
29. Kobalava Z., Villevalde S., Kotovskaya Y., et al. Pharmacokinetics of serelaxin in patients with hepatic impairment: a single-dose, open-label, parallel group study // *Br J Clin Pharmacol.* 2015. Vol. 79, N 6. P. 937–945. doi: 10.1111/bcp.12572
30. Jelinic M., Marshall S.A., Stewart D., et al. Peptide hormone relaxin: from bench to bedside // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018. Vol. 314, N 6. P. R753–R760. doi: 10.1152/ajpregu.00276.2017
31. Cannon J.A., McKean A.R., Jhund P.S., McMurray J.J. What can we learn from RELAX-AHF compared to previous AHF trials and what does the future hold? // *Open Heart.* 2015. Vol. 2, N 1. P. e000283. doi: 10.1136/openhrt-2015-000283
32. Metra M., Teerlink J.R., Cotter G., et al. Effects of serelaxin in patients with acute heart failure // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 381, N 8. P. 716–726. doi: 10.1056/NEJMoa1801291
33. Martin B., Romero G., Salama G. Cardioprotective actions of relaxin // *Mol Cell Endocrinol.* 2019. Vol. 487. P. 45–53. doi: 10.1016/j.mce.2018.12.016
34. Sarwar M., Du X.J., Dschietzig T.B., Summers R.J. The actions of relaxin on the human cardiovascular system // *Br J Pharmacol.* 2017. Vol. 174, N 10. P. 933–949. doi: 10.1111/bph.13523 Erratum in: *Br J Pharmacol.* 2017. Vol. 174, N 24. P. 4836.
35. Nistri S., Pini A., Sassoli C., et al. Relaxin promotes growth and maturation of mouse neonatal cardiomyocytes in vitro: clues for cardiac regeneration // *J Cell Mol Med.* 2012. Vol. 16, N 3. P. 507–519. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01328.x
36. Moore X.L., Tan S.L., Lo C.Y., et al. Relaxin antagonizes hypertrophy and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148, N 4. P. 1582–1589. doi: 10.1210/en.2006-1324
37. Shaw E.E., Wood P., Kulpa J., et al. Relaxin alters cardiac myofilament function through a PKC-dependent pathway // *Am J Physiol Circ Physiol.* 2009. Vol. 297, N 1. P. H29–H36. doi: 10.1152/ajpheart.00482.2008
38. Boccalini G., Sassoli C., Formigli L., et al. Relaxin protects cardiac muscle cells from hypoxia/reoxygenation injury: involvement of the Notch-1 pathway // *FASEB J.* 2015. Vol. 29, N 1. P. 239–249. doi: 10.1096/fj.14-254854
39. Aragón-Herrera A., Feijoo-Bandin S., Rodríguez-Penas D., et al. Relaxin activates AMPK-AKT signaling and increases glucose uptake by cultured cardiomyocytes // *Endocrine.* 2018. Vol. 60, N 1. P. 103–111. doi: 10.1007/s12020-018-1534-3
40. Aragón-Herrera A., Feijoo-Bandin S., Abella V., et al. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) treatment affects the endogenous synthesis of long chain poly-unsaturated fatty acids and induces substantial alterations of lipidome and metabolome profiles in rat cardiac tissue // *Pharmacol Res.* 2019. Vol. 144. P. 51–65. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.009
41. Wang C., Pinar A.A., Widdop R.E., et al. The anti-fibrotic actions of relaxin are mediated through AT 2 R-associated protein phosphatases via RXFP1-AT 2 R functional crosstalk in human cardiac myofibroblasts // *FASEB J.* 2020. Vol. 34, N 6. P. 8217–8233. doi: 10.1096/fj.201902506R
42. Sassoli C., Chellini F., Pini A., et al. Relaxin prevents cardiac fibroblast-myofibroblast transition via Notch-1-mediated inhibition of TGF- β /Smad3 signaling // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 5. P. e63896. doi: 10.1371/journal.pone.0063896
43. Brecht A., Bartsch C., Baumann G., et al. Relaxin inhibits early steps in vascular inflammation // *Regul Pept.* 2011. Vol. 166, N 1-3. P. 76–82. doi: 10.1016/j.regpep.2010.09.001
44. Pini A., Boccalini G., Baccari M.C., et al. Protection from cigarette smoke-induced vascular injury by recombinant human relaxin-2 (serelaxin) // *J Cell Mol Med.* 2016. Vol. 20, N 5. P. 891–902. doi: 10.1111/jcmm.12802

45. Ng H.H., Leo C.H., Parry L.J. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) prevents high glucose-induced endothelial dysfunction by ameliorating prostacyclin production in the mouse aorta // *Pharmacol Res.* 2016. Vol. 107. P. 220–228. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.011

46. Dschietzig T., Brecht A., Bartsch C., et al. Relaxin improves TNF- α -induced endothelial dysfunction: the role of glucocorticoid receptor and phosphatidylinositol 3-kinase signalling // *Cardiovasc Res.* 2012. Vol. 95, N 1. P. 97–107. doi: 10.1093/cvr/cvs149

47. Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M., et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study // *Lancet.* 2009. Vol. 373, N 9673. P. 1429–1439. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60622-X

48. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A., et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381, N 9860. P. 29–39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61855-8

49. Hossain M.A., Kocan M., Yao S.T., et al. A single-chain derivative of the relaxin hormone is a functionally selective agonist of the G protein-coupled receptor, RXFP1 // *Chem Sci.* 2016. Vol. 7, N 6. P. 3805–3819. doi: 10.1039/C5SC04754D

50. Agoulnik A.I., Agoulnik I.U., Hu X., Marugan J. Synthetic non-peptide low molecular weight agonists of the relaxin receptor 1 // *Br J Pharmacol.* 2017. Vol. 174, N 10. P. 977–989. doi: 10.1111/bph.13656

51. Mardhian D.F., Storm G., Bansal R., Prakash J. Nano-targeted relaxin impairs fibrosis and tumor growth in pancreatic cancer and improves the efficacy of gemcitabine in vivo // *J Control Release.* 2018. Vol. 290. P. 1–10. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.09.031

52. Hu M., Wang Y., Xu L., et al. Relaxin gene delivery mitigates liver metastasis and synergizes with check point therapy // *Nat Commun.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 2993. doi: 10.1038/s41467-019-10893-8

53. Pearson S.J., Burgess K.E., Onambélé G.L. Serum relaxin levels affect the in vivo properties of some but not all tendons in normally menstruating young women // *Exp Physiol.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 681–688. doi: 10.1113/expphysiol.2011.057877

54. Johnson M.R., Abbas A.A., Allman A.C., et al. The regulation of plasma relaxin levels during human pregnancy // *J Endocrinol.* 1994. Vol. 142, N 2. P. 261–265. doi: 10.1677/joe.0.1420261

55. Ogueh O., Clough A., Hancock M., Johnson M.R. A longitudinal study of the control of renal and uterine hemodynamic changes of pregnancy // *Hypertens Pregnancy.* 2011. Vol. 30, N 3. P. 243–259. doi: 10.3109/10641955.2010.484079

56. Dschietzig T., Richter C., Bartsch C., et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure // *FASEB J.* 2001. Vol. 15, N 12. P. 2187–2195. doi: 10.1096/fj.01-0070com

57. Bani D. Recombinant human H2 relaxin (serelaxin) as a cardiovascular drug: aiming at the right target // *Drug Discov Today.* 2020. Vol. 25, N 7. P. 1239–1244. doi: 10.1016/j.drudis.2020.04.014

58. El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American heart

association // *Circulation.* 2020. Vol. 142, N 25. P. 506–532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912

59. Xie J., Chen Y., Li L., Zhang S. H2 relaxin expression and its effect on clinical outcomes in patients with chronic heart failure // *Int J Clin Exp Med.* 2015. Vol. 8, N 3. P. 4420–4424.

60. Han L., Luo J., Bai S., et al. Combined assessment of relaxin and B-type natriuretic peptide improves diagnostic value in patients with congestive heart failure // *Am J Med Sci.* 2017. Vol. 354, N 5. P. 480–485. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.002

61. Simon J., Nemeth E., Nemes A., et al. Circulating relaxin-1 level is a surrogate marker of myocardial fibrosis in HFREF // *Front Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 690. doi: 10.3389/fphys.2019.00690

62. Pintalhão M., Vasques-Nóvoa F., Couto-Viana B., et al. Relaxin-2, pathophysiological insights and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the NETDiamond cohort // *Int J Cardiol.* 2022. Vol. 365. P. 87–90. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.037

63. Pintalhão M., Castro-Chaves P., Vasques-Nóvoa F., et al. Relaxin serum levels in acute heart failure are associated with pulmonary hypertension and right heart overload // *Eur J Heart Fail.* 2017. Vol. 19, N 2. P. 218–225. doi: 10.1002/ejhf.611

64. Damp J., Givertz M.M., Semigran M., et al. Relaxin-2 and soluble Flt1 levels in peripartum cardiomyopathy: results of the multicenter IPAC study // *JACC Heart Fail.* 2016. Vol. 4, N 5. P. 380–388. doi: 10.1016/j.jchf.2016.01.004

65. Grand J., Miger K., Sajadieh A., et al. Blood pressure drops during hospitalization for acute heart failure treated with serelaxin: a patient-level analysis of 4 randomized controlled trials // *Circ Heart Fail.* 2022. Vol. 15, N 4. P. e009199. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009199

66. Devarakonda T., Valle Raleigh J., Mauro A.G., et al. Chronic treatment with serelaxin mitigates adverse remodeling in a murine model of ischemic heart failure and modulates bioactive sphingolipid signaling // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 8897. doi: 10.1038/s41598-022-12930-x

67. McCarthy J.C., Aronovitz M., DuPont J.J., et al. Short-term administration of serelaxin produces predominantly vascular benefits in the angiotensin II/L-NAME chronic heart failure model // *JACC Basic Transl Sci.* 2017. Vol. 2, N 3. P. 285–296. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.03.011

68. Illiano S., Poirier B., Minoletti C., et al. Characterization of a new potent and long-lasting single chain peptide agonist of RXFP1 in cells and in vivo translational models // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 20435. doi: 10.1038/s41598-022-24716-2

69. Alam F., Gaspari T.A., Kemp-Harper B.K., et al. The single-chain relaxin mimetic, B7-33, maintains the cardioprotective effects of relaxin and more rapidly reduces left ventricular fibrosis compared to perindopril in an experimental model of cardiomyopathy // *Biomed Pharmacother.* 2023. Vol. 160. P. 114370. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114370

70. Verdino P., Lee S.L., Cooper F.N., et al. Development of a long-acting relaxin analogue, LY3540378, for treatment of chronic heart failure // *Br J Pharmacol.* 2023. Vol. 180, N 15. P. 1965–1980. doi: 10.1111/bph.16055

REFERENCES

1. World Health Organization [Internet]. *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019.* Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>

2. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172

3. Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian*

- Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
4. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is 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
5. Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(9):145–149. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
6. Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522–526. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.6.200606
7. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Anido-Varela L, et al. Relaxin-2 as a potential biomarker in cardiovascular diseases. *J Pers Med*. 2022;12(7):1021. doi: 10.3390/jpm12071021
8. Hisaw FL. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. *Exp Biol Med*. 1926;23(8):661–663. doi: 10.3181/00379727-23-3107
9. Zarrow MX, Holmstrom EG, Salhanick HA. The concentration of relaxin in the blood serum and other tissues of women during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15(1):22–27. doi: 10.1210/jcem-15-1-22
10. MacLennan AH. The role of relaxin in human reproduction. *Clin Reprod Fertil*. 1983;2(2):77–95.
11. Chen SA, Perlman AJ, Spanski N, et al. The pharmacokinetics of recombinant human relaxin in nonpregnant women after intravenous, intravaginal, and intracervical administration. *Pharm Res*. 1993;10(6):834–838.
12. Kosyakova OV, Bepalova ON. Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*. 2018;67(2):16–25. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD67216-25
13. Jelinic M, Marshall SA, Leo CH, et al. From pregnancy to cardiovascular disease: lessons from relaxin-deficient animals to understand relaxin actions in the vascular system. *Microcirculation*. 2019;26(2):e12464. doi: 10.1111/micc.12464
14. Feijoo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Rodriguez-Penas D, et al. Relaxin-2 in cardiometabolic diseases: mechanisms of action and future perspectives. *Front Physiol*. 2017;8:599. doi: 10.3389/fphys.2017.00599
15. Sassoli C, Nistri S, Chellini F, Bani D. Human recombinant relaxin (serelaxin) as anti-fibrotic agent: pharmacology, limitations and actual perspectives. *Curr Mol Med*. 2022;22(3):196–208. doi: 10.2174/1566524021666210309113650
16. Hudson P, Haley J, John M, et al. Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin. *Nature*. 1983;301(5901):628–631. doi: 10.1038/301628a0
17. Bathgate RA, Halls ML, van der Westhuizen ET, et al. Relaxin family peptides and their receptors. *Physiol Rev*. 2013;93(1):405–480. doi: 10.1152/physrev.00001.2012
18. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol*. 2011;47(1):R1–R10. doi: 10.1530/JME-11-0022
19. Bathgate RAD, Kocan M, Scott DJ, et al. The relaxin receptor as a therapeutic target — perspectives from evolution and drug targeting. *Pharmacol Ther*. 2018;187:114–132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.008
20. Kwantwi LB. The dual and multifaceted role of relaxin-2 in cancer. *Clin Transl Oncol*. 2023;25(10):2763–2771. doi: 10.1007/s12094-023-03146-0
21. Valkovic AL, Bathgate RA, Samuel CS, Kocan M. Understanding relaxin signalling at the cellular level. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;487:24–33. doi: 10.1016/j.mce.2018.12.017
22. Chen TY, Li X, Hung CH, et al. The relaxin family peptide receptor 1 (RXFP1): an emerging player in human health and disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(4):e1194. doi: 10.1002/mgg3.1194
23. Unemori E. Serelaxin in clinical development: past, present and future. *Br J Pharmacol*. 2017;174(10):921–932. doi: 10.1111/bph.13695 Erratum in: *Br J Pharmacol*;174(15):2608.
24. Unemori E, Sibai B, Teichman SL. Scientific rationale and design of a phase I safety study of relaxin in women with severe preeclampsia. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1160:381–384. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03838.x
25. Gifford FJ, Dunne PDJ, Weir G, et al. A phase 2 randomised controlled trial of serelaxin to lower portal pressure in cirrhosis (STOPPP). *Trials*. 2020;21(1):260. doi: 10.1186/s13063-020-4203-9
26. Weiss G, Teichman S, Stewart D, et al. Recombinant human relaxin versus placebo for cervical ripening: a double-blind randomised trial in pregnant women scheduled for induction of labour. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):260. doi: 10.1186/s12884-016-1046-1
27. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1102–1111. doi: 10.1002/art.24380
28. Dahlke M, Halabi A, Canadi J, et al. Pharmacokinetics of serelaxin in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis: a single-dose, open-label, parallel-group study. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(4):474–483. doi: 10.1002/jcph.607
29. Kobalava Z, Villevalde S, Kotovskaya Y, et al. Pharmacokinetics of serelaxin in patients with hepatic impairment: a single-dose, open-label, parallel group study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):937–945. doi: 10.1111/bcp.12572
30. Jelinic M, Marshall SA, Stewart D, et al. Peptide hormone relaxin: from bench to bedside. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(6):R753–R760. doi: 10.1152/ajpregu.00276.2017
31. Cannon JA, McKean AR, Jhund PS, McMurray JJ. What can we learn from RELAX-AHF compared to previous AHF trials and what does the future hold? *Open Heart*. 2015;2(1):e000283. doi: 10.1136/openhrt-2015-000283
32. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *N Engl J Med*. 2019;381(8):716–726. doi: 10.1056/NEJMoa1801291
33. Martin B, Romero G, Salama G. Cardioprotective actions of relaxin. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;487:45–53. doi: 10.1016/j.mce.2018.12.016
34. Sarwar M, Du X-J, Dschietzig TB, et al. The actions of relaxin on the human cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2017;174(10):933–949. doi: 10.1111/bph.13523 Erratum in: *Br J Pharmacol*. 2017;174(24):4836.
35. Nistri S, Pini A, Sassoli C, et al. Relaxin promotes growth and maturation of mouse neonatal cardiomyocytes in vitro: clues for cardiac regeneration. *J Cell Mol Med*. 2012;16(3):507–519. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01328.x
36. Moore XL, Tan SL, Lo CY, et al. Relaxin antagonizes hypertrophy and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology*. 2007;148(4):1582–1589. doi: 10.1210/en.2006-1324
37. Shaw EE, Wood P, Kulpa J, et al. Relaxin alters cardiac myofilament function through a pkc-dependent pathway. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2009;297(1):H29–H36. doi: 10.1152/ajpheart.00482.2008

38. Boccalini G, Sassoli C, Formigli L, et al. Relaxin protects cardiac muscle cells from hypoxia/reoxygenation injury: involvement of the Notch-1 pathway. *FASEB J*. 2015;29(1):239–249. doi: 10.1096/fj.14-254854
39. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Rodríguez-Penas D, et al. Relaxin activates AMPK-AKT signaling and increases glucose uptake by cultured cardiomyocytes. *Endocrine*. 2018;60(1):103–111. doi: 10.1007/s12020-018-1534-3
40. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Abella V, et al. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) treatment affects the endogenous synthesis of long chain poly-unsaturated fatty acids and induces substantial alterations of lipidome and metabolome profiles in rat cardiac tissue. *Pharmacol Res*. 2019;144:51–65. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.009
41. Wang C, Pinar AA, Widdop RE, et al. The anti-fibrotic actions of relaxin are mediated through AT₂ R-associated protein phosphatases via RXFP1-AT₂ R functional crosstalk in human cardiac myofibroblasts. *FASEB J*. 2020;34(6):8217–8233. doi: 10.1096/fj.201902506R
42. Sassoli C, Chellini F, Pini A, et al. Relaxin prevents cardiac fibroblast-myofibroblast transition via Notch-1-mediated inhibition of TGF- β /Smad3 signaling. *PLoS One*. 2013;8(5):e63896. doi: 10.1371/journal.pone.0063896
43. Brecht A, Bartsch C, Baumann G, et al. Relaxin inhibits early steps in vascular inflammation. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):76–82. doi: 10.1016/j.regpep.2010.09.001
44. Pini A, Boccalini G, Baccari MC, et al. Protection from cigarette smoke-induced vascular injury by recombinant human relaxin-2 (serelaxin). *J Cell Mol Med*. 2016;20(5):891–902. doi: 10.1111/jcmm.12802
45. Ng HH, Leo CH, Parry LJ. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) prevents high glucose-induced endothelial dysfunction by ameliorating prostacyclin production in the mouse aorta. *Pharmacol Res*. 2016;107:220–228. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.011
46. Dschietzig T, Brecht A, Bartsch C, et al. Relaxin improves TNF- α -induced endothelial dysfunction: the role of glucocorticoid receptor and phosphatidylinositol 3-kinase signalling. *Cardiovasc Res*. 2012;95(1):97–107. doi: 10.1093/cvr/cvs149
47. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet*. 2009;373(9673):1429–1439. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60622-X
48. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9860):29–39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61855-8
49. Hossain MA, Kocan M, Yao ST, et al. A single-chain derivative of the relaxin hormone is a functionally selective agonist of the G protein-coupled receptor, RXFP1. *Chem Sci*. 2016;7(6):3805–3819. doi: 10.1039/C5SC04754D
50. Agoulnik AI, Agoulnik IU, Hu X, Marugan J. Synthetic non-peptide low molecular weight agonists of the relaxin receptor 1. *Br J Pharmacol*. 2017;174(10):977–989. doi: 10.1111/bph.13656
51. Mardhian DF, Storm G, Bansal R, Prakash J. Nano-targeted relaxin impairs fibrosis and tumor growth in pancreatic cancer and improves the efficacy of gemcitabine in vivo. *J Control Release*. 2018;290:1–10. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.09.031
52. Hu M, Wang Y, Xu L, et al. Relaxin gene delivery mitigates liver metastasis and synergizes with check point therapy. *Nat Commun*. 2019;10(1):2993. doi: 10.1038/s41467-019-10893-8
53. Pearson SJ, Burgess KE, Onambélé GL. Serum relaxin levels affect the in vivo properties of some but not all tendons in normally menstruating young women. *Exp Physiol*. 2011;96(7):681–688. doi: 10.1113/expphysiol.2011.057877
54. Johnson MR, Abbas AA, Allman AC, et al. The regulation of plasma relaxin levels during human pregnancy. *J Endocrinol*. 1994;142(2):261–265. doi: 10.1677/joe.0.1420261
55. Ogueh O, Clough A, Hancock M, Johnson MR. A longitudinal study of the control of renal and uterine hemodynamic changes of pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(3):243–259. doi: 10.3109/10641955.2010.484079
56. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J*. 2001;15(12):2187–2195. doi: 10.1096/fj.01-0070com
57. Bani D. Recombinant human H2 relaxin (serelaxin) as a cardiovascular drug: aiming at the right target. *Drug Discov Today*. 2020;25(7):1239–1244. doi: 10.1016/j.drudis.2020.04.014
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):506–532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912
59. Xie J, Chen Y, Li L, Zhang S. H2 relaxin expression and its effect on clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4420–4424.
60. Han L, Luo J, Bai S, et al. Combined assessment of relaxin and B-type natriuretic peptide improves diagnostic value in patients with congestive heart failure. *Am J Med Sci*. 2017;354(5):480–485. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.002
61. Simon J, Nemeth E, Nemes A, et al. Circulating relaxin-1 level is a surrogate marker of myocardial fibrosis in HFrEF. *Front Physiol*. 2019;10:690. doi: 10.3389/fphys.2019.00690
62. Pinalhão M, Vasques-Nóvoa F, Couto-Viana B, et al. Relaxin-2, pathophysiological insights and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the NETDiamond cohort. *Int J Cardiol*. 2022;365:87–90. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.037
63. Pinalhão M, Castro-Chaves P, Vasques-Nóvoa F, et al. Relaxin serum levels in acute heart failure are associated with pulmonary hypertension and right heart overload. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):218–225. doi: 10.1002/ejhf.611
64. Damp J, Givertz MM, Semigran M, et al. Relaxin-2 and soluble Ftl1 levels in peripartum cardiomyopathy: results of the multicenter IPAC study. *JACC Heart Fail*. 2016;4(5):380–388. doi: 10.1016/j.jchf.2016.01.004
65. Grand J, Miger K, Sajadieh A, et al. Blood pressure drops during hospitalization for acute heart failure treated with serelaxin: a patient-level analysis of 4 randomized controlled trials. *Circ Heart Fail*. 2022;15(4):e009199. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009199
66. Devarakonda T, Valle Raleigh J, Mauro AG, et al. Chronic treatment with serelaxin mitigates adverse remodeling in a murine model of ischemic heart failure and modulates bioactive sphingolipid signaling. *Sci Rep*. 2022;12(1):8897. doi: 10.1038/s41598-022-12930-x
67. McCarthy JC, Aronovitz M, DuPont JJ, et al. Short-term administration of serelaxin produces predominantly vascular benefits in the angiotensin II/L-NAME chronic heart failure model. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(3):285–296. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.03.011
68. Illiano S, Poirier B, Minoletti C, et al. Characterization of a new potent and long-lasting single chain peptide agonist of RXFP1 in

cells and in vivo translational models. *Sci Rep.* 2022;12(1):20435. doi: 10.1038/s41598-022-24716-2

69. Alam F, Gaspari TA, Kemp-Harper BK, et al. The single-chain relaxin mimetic, B7-33, maintains the cardioprotective effects of relaxin and more rapidly reduces left ventricular fibrosis compared

to perindopril in an experimental model of cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother.* 2023;160:114370. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114370

70. Verdino P, Lee SL, Cooper FN, et al. Development of a long-acting relaxin analogue, LY3540378, for treatment of chronic heart failure. *Br J Pharmacol.* 2023;180(15):1965–1980. doi: 10.1111/bph.16055

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Воронкова Кира Владимировна, д.м.н., профессор;
eLibrary SPIN: 1636-7627;
e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Ковтюх Ирина Владимировна, ассистент;
ORCID: 0000-0002-9176-1889;
eLibrary SPIN: 4746-3716;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Хаджиева Нюржанна Хусейновна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-5520-281X;
eLibrary SPIN: 2520-8520;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Сурская Елена Валерьевна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-6847-219X;
eLibrary SPIN: 3047-8389;
e-mail: esurskaya@mail.ru

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

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

AUTHORS' INFO

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

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

Irina E. Baykova, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: 0000-0003-0886-6290;
eLibrary SPIN: 3054-8884;
e-mail: 1498553@mail.ru

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

Kira V. Voronkova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
eLibrary SPIN: 1636-7627;
e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Irina V. Kovtyukh, assistant;
ORCID: 0000-0002-9176-1889;
eLibrary SPIN: 4746-3716;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Nyurzhanna Kh. Khadzheeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-5520-281X;
eLibrary SPIN: 2520-8520;
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Elena V. Surskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-6847-219X;
eLibrary SPIN: 3047-8389;
e-mail: esurskaya@mail.ru

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author