

РЕЛАКСИН-2 – ПЕРСПЕКТИВНИЙ БІОМАРКЕР КАРДИОМЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

О. А. ПАНКОВА

Харківська медична академія післядипломної освіти

Досліджено роль релаксину-2 у регуляції метаболізму, зокрема вуглеводного та жирового обмінів. Визначено механізми його антиоксидантної дії та діагностичний потенціал у визначенні кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова: *серцево-судинні захворювання, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, релаксин-2, інсулінорезистентність, метаболізм, антиоксидантна дія.*

RELAXIN-2 AS A PROMISING BIOMARKER OF CARDIOMETABOLIC DISEASES

O. A. PANKOVA

The role of relaxin-2 in the metabolism regulation, in particular in carbohydrate and fat metabolism, has been studied. The mechanisms of its antioxidant action and diagnostic potential in determining the cardiometabolic diseases have been determined.

Key words: *cardiovascular diseases, hypertension, type 2 Diabetes mellitus, relaxin-2, insulin resistance, metabolism, antioxidant action.*

Серцево-судинні захворювання є найбільш розповсюдженими неінфекційними хворобами, подальше прогресування яких призводить до погіршення якості життя та можливої інвалідизації пацієнтів. У структурі загальної смертності як світової популяції в цілому, так і в Україні серцево-судинна патологія посідає провідні позиції. Її найпоширенішими причинами в нашій країні у 2019 р. визначено ішемічну хворобу серця (633,5 випадків на 100 000 населення) та гостре порушення мозкового кровообігу (181,6 випадків на 100 000 населення) [1].

Провідними факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань є наявність у пацієнта гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2т) з огляду на такі їх патогенетичні механізми, як гіперактивація симпатичної нервової системи, ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення, які у поєднанні з атеросклеротичним ураженням судин, порушеннями ліпідного обміну чи згортання крові можуть зумовити розвиток зазначених ускладнень. Багатофакторність етіопатогенезу цих захворювань значно ускладнює процес ранньої діагностики ГХ та ЦД2т, у зв'язку з чим пошук нових діагностичних можливостей має пріоритетне значення. Зважаючи на це, науковий інтерес становить релаксин-2 (РЛН-2) – репродуктивний гормон, який з огляду на результати сучасних досліджень завдяки своїм плейотропним ефектам може виступати як біомаркер кардіометаболічних захворювань.

Загальні відомості про релаксин-2

РЛН тривалий час був відомий як репродуктивний гормон жовтого тіла яєчника [2], який

має вазоактивну дію під час вагітності, адаптуючи серцево-судинну систему до гемодинамічних змін, та викликає розм'якшення тканин родових шляхів під час пологів [3]. Однак сучасні дані дають змогу розглядати його як потенційно кардіометаболічний гормон з огляду на його роль у патофізіології серцево-судинних захворювань та регуляції метаболізму [4]. РЛН було відкрито у 1926 р. Фредеріком Хісоу (Frederick Hisaw) завдяки його здатності викликати розслаблення лобкових та тазових зв'язок і пом'якшення лобкового симфізу безпосередньо перед пологами, що виявлялося у вагітних ховрахів та морських свинок [2, 5].

РЛН-2 є представником сімейства релаксинів, до якого також входять РЛН-1, РЛН-3, інсуліноподібні пептиди 3–6 [3]. Пептиди сімейства релаксинів активують групу рецепторів, спряжених з G-білками (GPCRs): рецептори білків сімейства релаксинів RXFP 1–4. РЛН-2 зв'язується з RXFP-1, він має спорідненість до RXFP-2 [2], причому саме активація RXFP-1 дає змогу РЛН-2 реалізовувати його біологічні ефекти [6]. РЛН-2 є інсуліноподібним пептидом, який складається з двох ланцюгів А (з 24 амінокислотами) і В (з 29 амінокислотами) з трьома дисульфідними зв'язками. Він виробляється у вигляді препрогормону, який має у своїй структурі ланцюги В, С, А, проте в подальшому під впливом прогормон конвертаз домен С видаляється та формуються зазначені три дисульфідні зв'язки між шістьма висококонсервативними залишками цистеїну в ланцюгах А і В [3].

РЛН-2 – плейотропний гормон із вазодилатуючою, антифібротичною, антигіпертрофічною,

антиоксидантною, антиапоптичною, ангіогенною, метаболічною та протизапальною дією, що обумовлено широкою експресією як його самого, так і його рецепторів RXFP-1 у різних тканинах та органах організму, зокрема в яєчниках, простаті, мозку, нирках, печінці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, зв'язках, сухожиллях, суглобових тканинах, тимусі, щитоподібній залозі, надниркових залозах, серці, артеріях та венах [3, 4]. Указані ефекти є підґрунтям не лише діагностичного, але й терапевтичного потенціалу РЛН-2 при менеджменті багатьох захворювань, у тому числі й серцево-судинної патології. Так, потужна судиннорозширювальна дія гормону без вираженого гіпотензивного ефекту дає змогу розглядати РЛН-2 як потенційну фармакологічну молекулу при лікуванні гострої серцевої недостатності (ГСН). Безпека, гарна переносимість та клінічні ефекти людського рекомбінантного РЛН-2 (сирелаксину/RLX030) (СРЛН) підтверджені в I та II фазах клінічних досліджень [7–9]. Результати багатопроцентного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази (RELAX-AHF), проведеного серед пацієнтів із ГСН, які отримували СРЛН протягом 48 год у дозуванні 30 мкг/кг/добу, виявилися доволі обнадійливими [10]. Вони продемонстрували, що терапія СРЛН покращує ознаки СН, зменшує задишку та застійні явища, тривалість госпіталізації пацієнта та його перебування у відділенні інтенсивної терапії, зменшує серцево-судинну смертність та смертність від будь-яких причин до 180-го дня після введення препарату, рівень артеріального тиску (впродовж інфузії та 24 год після неї) і порушення ниркової функції порівняно з плацебо. Проте не відзначалося клінічно значущого зниження загальної смертності чи смертності в результаті кардіоваскулярних подій або повторної госпіталізації з приводу серцевої чи ниркової недостатності до 60 дн. після госпіталізації, що визначено вторинними кінцевими точками цього дослідження. У подальшому проведено багатопроцентне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази RELAX-AHF-2 серед пацієнтів із ГСН зі стійкою задишкою та набряком легень, результати якого не підтвердили ефективності СРЛН при ГСН, оскільки воно не досягло своїх первинних кінцевих точок: рівень серцево-судинної смертності через 180 дн. та погіршення СН через 5 дн. [11]. Крім того, потужна антифібротична, антигіпертрофічна та протизапальна дія дають змогу розглядати терапевтичні можливості СРЛН при лікуванні СН зі збереженою фракцією викиду [12].

Роль РЛН-2 у регуляції метаболізму

Значної уваги заслуговує роль РЛН-2 у регуляції метаболізму. Оскільки певні метаболічні порушення є значущою ланкою патогенезу багатьох патологічних станів та розвиваються раніше за клінічні прояви, активуючи патологічні сигнальні

шляхи та сприяючи прогресуванню захворювання, залучення РЛН-2 у патогенез багатьох хвороб свідчить про потенціал використання цього гормону для їх своєчасної діагностики, попередження розвитку та прогресування.

Роль РЛН-2 у вуглеводному обміні полягає у регуляції метаболізму глюкози, основою чого є подібність структури РЛН-2 до інсуліну та залучення рецепторів інсуліну та RXFP-1 до сигнального шляху активації протеїнкінази В (ПКВ) [13], яка бере участь у мобілізації транспортеру глюкози типу 4 (ГЛЮТ-4) до клітинної мембрани, що забезпечує утилізацію циркулюючої у крові глюкози клітинами [14]. РЛН-2 покращує перфузію м'язів та підвищує споживання глюкози м'язами, що стимулюється інсуліном, за умови збалансованого раціону, та сприяє зменшенню інсулінорезистентності м'язів, яка спостерігається при дієті з підвищеним вмістом жиру, що було продемонстровано внаслідок впливу СРЛН упродовж 3 тиж. в експерименті на мишах C57BL/6J [15]. Посилення метаболізму глюкози у м'язах супроводжується підсиленням м'язовим кровотоком та відповідає збільшенню відношення фосфорильованого ПКВ до загального ПКВ у шлунково-кишковому тракті [15]. Це підтверджує здатність РЛН-2 активувати сигнальний шлях аденозинмонофосфат-регульованої протеїнкінази (АМФП) – ПКВ, регулюючи таким чином клітинний метаболізм, у тому числі й в кардіоміоцитах [16]. Крім того, ймовірно, РЛН-2 зменшує резистентність до інсуліну завдяки регуляції запального процесу та змінення його до протизапального профілю [4].

Метаболічний ефект РЛН-2 підтверджений і результатами клінічних досліджень. Рівні РЛН-2 у периферичній крові підвищені у популяції вагітних із ЦД 1-го типу (ЦД1т) [17], гестаційним цукровим діабетом (ГЦД) у першому триместрі вагітності [18], невагітних жінок із ЦД2т [19]. Крім того, є дані про підвищення рівнів РЛН-2 у вагітних із ГЦД у третьому триместрі, проте вони виявилися статистично незначущими [20]. Водночас у пацієнтів обох статей із вперше діагностованим ЦД2т відзначалися нижчі рівні РЛН-2 порівняно з контрольною групою [21].

Роль РЛН-2 у патогенезі ЦД зумовлена його впливом на активність β -клітин підшлункової залози. Так, у дослідженні [22], проведеному серед жінок із ЦД2т, встановлено позитивну кореляцію РЛН-2 з чутливістю до інсуліну та негативну – з концентрацією інсуліну в периферичній крові натщесерце і С-пептидом, що свідчить про захисний потенціал РЛН-2 щодо розвитку інсулінорезистентності у таких пацієнток за рахунок модуляції функціонування β -клітин підшлункової залози та чутливості до інсуліну. Результати інших досліджень, навпаки, показали позитивні кореляції рівнів РЛН-2 та С-пептиду, що спостерігалось як у вагітних жінок із раннім ГЦД [18], так і в популяції чоловіків і жінок із нестабільною стенокардією, причому у них встановлено пози-

тивні кореляції РЛН-2 з рівнем інсуліну натщесерце [23]. Слід відзначити, що у хворих із предіабетом та вперше діагностованим ЦД отримано вищі показники РЛН-2 порівняно з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, а також з раніше встановленим ЦД2т [23]. Зазначене свідчить про позитивний зв'язок підвищеного рівня РЛН-2 зі стимуляцією функції β -клітин при порушенні вуглеводного обміну, а його зниження – із погіршенням функції β -клітин підшлункової залози [23], що дає змогу розглядати РЛН-2 як маркер функціональної активності β -клітин. Розбіжності результатів, ймовірно, можна пояснити потенційним впливом статевої належності пацієнтів, що зумовлюється різними дизайнами досліджень, а отже, це питання потребує подальшого уточнення.

Розглядаючи роль РЛН-2 у метаболізмі глюкози, слушно звернути увагу на зниження рівнів глюкози крові натщесерце внаслідок впливу гормону, що було продемонстровано в експерименті на мишах з ожирінням, спричиненим дієтою з високим вмістом жиру [15], та на мишах із генетично змодельованим ЦД db⁺/db⁺ [24]. Водночас підвищені рівні глюкози стимулюють експресію ендогенного РЛН-2 [25]. Крім того, виявлено негативну кореляцію між рівнями РЛН-2 та глюкози і глікованого гемоглобіну (HbA1c) у популяції пацієнтів обох статей із порушенням вуглеводного обміну й нестабільною стенокардією [23]. Проте результати інших досліджень [26, 27] демонструють, що РЛН-2 не нормалізує рівень глюкози, як у тварин зі змодельованим ЦД, так і у пацієнтів із ЦД [21], а також рівень HbA1c, що спостерігалось в експериментальних тварин [26, 28].

Роль РЛН-2 у модуляції метаболізму. Результати останніх досліджень підтверджують вплив РЛН-2 на модуляцію метаболізму, у тому числі й ліпідому. Так, із 362 метаболітів, виявлених у тканинах передсердь, РЛН-2 діє на 30 метаболітів, з яких 15 є гліцерофосфоліпідами: три фосфатидилетаноламінів, 12 фосфатидилхолінів; 9 сфінголіпідів: три цераміди, шість сфінгом'єлінів; п'ять амінокислот (аспарагінова кислота, D(-)-2-аміномасляна кислота, таурин, аспарагін, глутамін) та одна карбонова кислота (малат) [29]. РЛН-2 зумовлює підвищення рівнів поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), оскільки внаслідок його дії відбувається підвищення щонайменше 12 поліненасичених діацилгліцерофосфатидилхолінів із довгими ацильними ланцюгами, які містять переважно докозагексаєнову кислоту (22:6) (ДНА), омега-3 ПНЖК, арахідонову кислоту (20:4) та омега-6 ПНЖК [29]. Крім того, РЛН-2 здатен підвищувати в передсердях рівні експресії мРНК білка 5, подовження дуже довгих ланцюгів жирних кислот (Elovl5), Fads1 (десатурази $\Delta 5$ -жирних кислот), десатурази $\Delta 6$ -жирних кислот (Fads2), які забезпечують десатурацію та пролонгацію ПНЖК, а також Srebf1, який є транскрипційним фактором, що активує експресію Elovl5, Fads1 та Fads2 [29]. Ці кореляції свідчать про потужний протекторний

потенціал РЛН-2 з огляду на здатність омега-3 ПНЖК сприяти зменшенню рівнів серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів як загальної, так і ними обумовленої [30, 31]. Крім того, розглядаючи питання модуляції метаболізму РЛН-2, слід відзначити його вплив на метаболізм печінки, зокрема ліпідом. РЛН-2 змінює у печінці рівні 19 гліцерофосфоліпідів, двох насичених та однієї мононенасиченої жирних кислот, трьох дигліцеридів, одного сфінгом'єліну, двох амінокислот, п'яти нуклеозидів, двох нуклеотидів, однієї карбонової кислоти, одного окисно-відновного носія електронів та одного вітаміну [32]. РЛН-2 може підвищувати експресію мРНК Fads1, Fads2 та Pemt, які регулюють ліпідний обмін у печінці, й знижує експресію мРНК транспортеру печінкових жирних кислот (Cd36) та глікозилфосфатидилінозиту (Gpi). РЛН-2 посилює активацію в печінці АМФП, який виявляє гепатопротекторні властивості та регулює енергетичний гомеостаз, що дає змогу розглядати цей гормон як потенційний гепатопротектор [32].

Роль РЛН-2 у регуляції жирового обміну. Хоча роль РЛН-2 у регуляції ліпідому є доведеною, проте дані щодо його взаємозв'язку з показниками ліпідного обміну є неоднозначними. У дослідженні, проведеному серед жінок з ЦД2т, виявлено негативну кореляцію між рівнями РЛН-2 та загального холестерину (ХС) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [22]. Водночас у популяції пацієнтів обох статей із нестабільною стенокардією не виявлено зв'язку між рівнем РЛН-2 та показниками ліпідного обміну [21], так само як в експериментах у щурів [29] та мишей з дефіцитом аполіпопротеїну Е [33].

РЛН ідентифіковано як секреторний фактор жирової тканини [34]. РЛН-2 може знижувати експресію мРНК адипокінів адипонектину (Adipoq), лептину (Lep) та несфатину-1 (Nucb2) у вісцеральній жировій тканині [29]. Він впливає на харчову поведінку, зменшуючи апетит, і таким чином сприяє зниженню маси тіла, що продемонстровано в експерименті зі щурами, які споживали жирну їжу [35]. Однак інший представник сімейства релаксинів РЛН-3, навпаки, стимулює апетит, призводить до збільшення ваги [36, 37] та регулює накопичення ліпідів в адипоцитах [37]. Проте впливу РЛН-2 на жирову тканину та масу тіла як у пацієнтів, зокрема у вагітних жінок із ГЦД [18], так і в експерименті у щурів не виявлено [29].

Антиоксидантний ефект релаксину-2

Здатність РЛН-2 брати участь у регуляції обміну речовин є підґрунтям його антиоксидантної дії. Так, РЛН-2 може викликати підвищення карбонової кислоти малату та амінокислот аспарагінової кислоти, D(-)-2-аміномасляної кислоти, аспарагіну, глутаміну, проте сприяє зниженню таурину [29]. Значення РЛН-2 зумовлено роллю цих речовин у метаболізмі. Глутамін має фундаментальне

значення для обміну речовин, оскільки має широкий спектр властивостей, зокрема бере участь в обміні азоту, впливає на сигнальні шляхи, які забезпечують енергетичний метаболізм клітин та виконують протекторну функцію, він є прекурсором антиоксиданту глутатіону, який протидіє розвитку окислювального пошкодження, захищаючи дихальний ланцюг мітохондрій, та допомагає синтезу нуклеотидів, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ) тощо [38]. Аспарат та малат є компонентами малат-аспартатної цитозольної системи, яка забезпечує окислення цитозольного нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДН), таким чином забезпечуючи взаємодію цитозольної та мітохондріальної складових енергетичного обміну клітини та функціонування дихального ланцюга мітохондрій [39]. Аспарагін адаптує реакції клітинного гомеостазу до зберігання та доступності енергетичних метаболітів і бере участь у синтезі аміаку. В умовах дефіциту глутаміну аспарагін здатен підвищувати виживання і ріст клітин, запобігає розвитку апоптозу, зумовленого дефіцитом глутаміну [40, 41].

РЛН-2 зменшує окислювальний стрес за рахунок зменшення секреції активних форм кисню, мітохондріального супероксиду і, як наслідок, зменшення перекисного окислення ліпідів клітинної мембрани, що продемонстровано *in vitro* на лінії клітин кардіоміобластів H9c2 [42]. РЛН-2 бере участь у регуляції енергетичного обміну клітин в умовах гіпоксії, підвищуючи активність мітохондрій, зокрема захищаючи мітохондріальний дихальний ланцюг та підвищуючи мембранний потенціал мітохондрій, а також відкриття перехідних мітохондріальних мембранних пор [42]. РЛН-2 здатний попереджувати окислювальну дисфункцію мітохондрій за рахунок зменшення активності каспази 3 та каспази 9, таким чином порушуючи активацію внутрішнього апоптичного шляху, який регулюється каскадом каспази 9/3, що свідчить про його антиапоптичний ефект [42]. Водночас РЛН-2 не впливає на активність каспази 8, яка залучена до зовнішнього апоптичного шляху [42].

РЛН-2 реалізує ці ефекти за рахунок підвищення активності таких антиоксидантних ферментів, як супероксиддисмутаза (СОД) [43–45], каталаза та глутатіонпероксидаза [43]. РЛН-2

впливає на регуляцію глутатіону, що виявляється підвищенням його внутрішньоклітинного рівня як за нормальних умов, так і при окислювальному стресі [42, 43].

Результати більшості досліджень свідчать про здатність РЛН-2 підвищувати активність СОД, що спостерігається при застосуванні його навіть у невисокій концентрації: 1–10 нмоль/л [44] та 15 нмоль/л [43]. РЛН-2 може також підвищувати рівні СОД марганцю в умовах окислювального стресу, спричиненого гіперглікемією [45].

Проте при застосуванні РЛН-2 у вкрай низькій концентрації (17 нмоль/л–1) не виявлено впливу на активність СОД [42], що дає змогу зробити припущення про існування певної порогової концентрації, нижче за яку РЛН-2 не може регулювати антиоксидантний сигнальний шлях СОД.

Крім того, РЛН-2 зумовлює підвищення рівня ядерного фактора 2, пов'язаного з еритроїдом 2 (Nrf2), індукуючи його переміщення з цитозолу до ядра клітини, що, у свою чергу, призводить до підвищення рівня гемооксигенази-1 (НО-1). Таким чином, активується сигнальний шлях Nrf2/НО-1, який відіграє ключову роль у протидії гіпоксії, яка виникла через обумовлене окисленням пошкодження та апоптоз [43]. Ще одним механізмом цитопротекторного ефекту РЛН-2 є його залучення у протиапоптичний сигнальний шлях фосфатидилінозитол-3-кінази – ПКВ [13].

Отже, в основі антиоксидантної активності РЛН-2 лежать не прямі механізми, а неспецифічна хімічна активність, на користь цього свідчить його надзвичайно низька здатність поглинати радикали кисню [42].

Широка розповсюдженість серцево-судинних захворювань свідчить про необхідність пошуку нових діагностичних можливостей в менеджменті ГХ та ЦД2т, що спрямовано на досягнення компенсованого перебігу цих захворювань і попередження розвитку ускладнень, які значно погіршують якість життя пацієнтів та можуть призводити до їх інвалідизації. У ранній діагностиці цих захворювань особливу роль може відігравати РЛН-2, який має вазоактивні та кардіопротекторні ефекти, впливає на регуляцію метаболізму, що дає змогу розглядати його як потенційний біомаркер кардіометаболічних захворювань.

Список літератури

1. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2020. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
2. Hisaw F. L. The Corpus Luteum Hormone. I. Experimental relaxation of the pelvic ligament of the guinea pig. *Physiological Zoology*. 1929. Vol. 2, № 1. P. 59–79. doi: <https://doi.org/10.1086/physzool.2.1.30151063>
3. Relaxin family peptides and their receptors /
4. R. A. D. Bathgate et al. *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93, № 1. P. 405–480. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2012>
4. Relaxin-2 in Cardiometabolic Diseases: Mechanisms of Action and Future Perspectives / S. Feijóo-Bandin et al. *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8, № 599. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00599>
5. Hisaw F. L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1926. Vol. 23. P. 661–663. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-23-3107>

6. Relaxin and Extracellular Matrix Remodeling: Mechanisms and Signaling Pathways / Ng H. H. et al. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019. Vol. 487. P. 59–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.015>
7. Intravenous Recombinant Human Relaxin in Compensated Heart Failure: A Safety, Tolerability, and Pharmacodynamic Trial / T. Dschietzig et al. *J. of Cardiac Failure.* 2009. Vol. 15, Iss. 3. P. 182–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.01.008>
8. 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 / J. R. Teerlink et al. *Lancet.* 2009. Vol. 373, Iss. 9673. P. 1429–1439. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60622-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60622-X)
9. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II Study of Serelaxin in Japanese Patients with Acute Heart Failure / N. Sato et al. *Circ. J.* 2015. Vol. 79, Iss. 6. P. 1237–1247. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0227>
10. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial / J. R. Teerlink et al. *Lancet.* 2013. Vol. 381, Iss. 9860. P. 29–39. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61855-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61855-8)
11. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure / M. Metra et al. *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 716–726. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801291>
12. Dschietzig T. B. Relaxin-2 for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Rationale for future clinical trials. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019. Vol. 487. P. 54–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.013>
13. Relaxin confers cytotrophoblast protection from hypoxia-reoxygenation injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B cell survival pathway / O. Ogunleye et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017. Vol. 312, № 4. P. R559–R568. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00306.2016>
14. GLUT4 Storage Vesicles: Specialized Organelles for Regulated Trafficking / D. T. Li et al. *Yale J. Biol. Med.* 2019. Vol. 92, Iss. 3. P. 453–470.
15. Relaxin Treatment Reverses Insulin Resistance in Mice Fed a High-Fat Diet / J. S. Bonner et al. *Diabetes.* 2013. Vol. 62, Iss. 9. P. 3251–3260. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0033>
16. Relaxin activates AMPK-AKT signaling and increases glucose uptake by cultured cardiomyocytes / A. Aragon-Herrera et al. *Endocrine.* 2018. Vol. 60, Iss. 1. P. 103–111. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1534-3>
17. Abnormal relaxin secretion during pregnancy in women with type 1 diabetes / P. G. Whittaker et al. *Exp. Biol. and Med.* 2003. Vol. 228, Iss. 1. P. 33–40. doi: <https://doi.org/10.1177/153537020322800104>
18. Plasma levels of relaxin-2 are higher and correlated to C-peptide levels in early gestational diabetes mellitus / Y. A. Lopez et al. *Endocrine.* 2017. Vol. 57. P. 545–547. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1354-x>
19. Relaxin expression correlates significantly with serum fibrinogen variation in response to antidiabetic treatment in women with type 2 diabetes mellitus / T. Schondorf et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23, Iss. 6. P. 356–360. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590701447998>
20. Assessment of relaxin levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus / I. Zaman et al. *Endocrine Abstracts.* 16th European Congress of Endocrinology; (Poland, Wroclaw 2014). Wroclaw 2014. Vol. 35. P. 377. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.35.P377>
21. The plasma levels of relaxin-2 and relaxin-3 in patients with diabetes / X. Zhang et al. *Clin. Biochem.* 2013. Vol. 46, Iss. 16–17. P. 1713–1716. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.08.007>
22. Szepietowska B., Gorska M., Szlachowska M. Plasma relaxin concentration is related to beta-cell function and insulin sensitivity in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice.* 2008. Vol. 79, Iss. 3. P. e1–e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.10.017>
23. Decreased Serum Relaxin-2 Is Correlated with Impaired Islet β -Cell Function in Patients with Unstable Angina and Abnormal Glucose Metabolism / X. Gao, H. Li, P. Wang, H. Chen. *Int. Heart J.* 2018. Vol. 59, Iss. 2. P. 272–278. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.17-082>
24. Relaxin improves multiple markers of wound healing and ameliorates the disturbed healing pattern of genetically diabetic mice / A. Bitto et al. *Clin. Sci. (Lond.).* 2013. Vol. 125, Iss. 12. P. 575–585. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20130105>
25. Effects of recombinant human relaxin upon proliferation of cardiac fibroblast and synthesis of collagen under high glucose condition / P. Wang et al. *J. Endocrinol. Invest.* 2009. Vol. 32. P. 242–247. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346460>
26. Serelaxin treatment reverses vascular dysfunction and left ventricular hypertrophy in a mouse model of Type 1 diabetes / H. H. Ng et al. *Scientific Reports.* 2017. Vol. 7, № 39604. doi: <https://doi.org/10.1038/srep39604>
27. Relaxin-2 does not ameliorate nephropathy in an experimental model of Type-1 diabetes / T. B. Dschietzig et al. *Kidney Blood Press Res.* 2015. Vol. 40, № 1. P. 77–88. doi: <https://doi.org/10.1159/000368484>
28. The Anti-fibrotic Hormone Relaxin is not Renoprotective, Despite Being Active, in an Experimental Model of Type 1 Diabetes / S. E. Wong et al. *Protein & Peptide Letters.* 2013. Vol. 20, Iss. 9. P. 1029–1038. doi: <https://doi.org/10.2174/0929866511320090009>
29. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) treatment affects the endogenous synthesis of long chain polyunsaturated fatty acids and induces substantial alterations of lipidome and metabolome profiles in rat cardiac tissue / A. Aragón-Herrera et al. *Pharmacol. Research.* 2019. Vol. 144. P. 51–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.009>
30. Hu Y., Hu F. B., Manson J. E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8, № 19. Art. e013543. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013543>
31. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies / W. S. Harris

- et al. *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. Art. 2329. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22370-2>
32. Relaxin has beneficial effects on liver lipidome and metabolic enzymes / A. Aragón-Herrera et al. *FASEB J.* 2021. Vol. 35, Iss. 7. Art. e21737. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202002620RR>
33. Antiatherosclerotic effects of serelaxin in apolipoprotein E-deficient mice / V. Tiyerili et al. *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 251. P. 430–437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.008>
34. Secreted proteins and genes in fetal and neonatal pig adipose tissue and stromal-vascular cells / G. J. Hausman et al. *J. Anim. Sci.* 2006. Vol. 84, Iss. 7. P. 1666–1681. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2005-539>
35. Central and peripheral administration of human relaxin-2 to adult male rats inhibits food intake / B. M. C. McGowan et al. *Diabetes. Obes. Metab.* 2010. Vol. 12, Iss. 12. P. 1090–1096. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01302.x>
36. Sex-Specific Effects of Chronic Administration of Relaxin-3 on Food Intake, Body Weight and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Rats / J. Calvez, C. Ávila, G. Guèvremont, E. Timofeeva. *J. Neuroendocrinol.* 2016. Vol. 28, Iss. 12. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.12439>
37. The expression of relaxin-3 in adipose tissue and its effects on adipogenesis / H. Yamamoto et al. *Protein Pept. Lett.* 2014. Vol. 21, Iss. 6. P. 517–522. doi: <https://doi.org/10.2174/0929866520666131217101424>
38. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation / V. Cruzat et al. *Nutrients.* 2018. Vol. 10, Iss. 11. Art. 1564. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
39. Borst P. The malate-aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. *IUBMB Life.* 2020. Vol. 72, Iss. 11. P. 2241–2259. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.2367>
40. Pavlova N. N., Hui Sh., Ghergurovich J. M. As Extracellular Glutamine Levels Decline, Asparagine Becomes an Essential Amino Acid. *Cell. Metab.* 2018. Vol. 27, Iss. 2. P. 428–438.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.006>
41. Asparagine plays a critical role in regulating cellular adaptation to glutamine depletion / J. Zhang et al. *Mol. Cell.* 2014. Vol. 56, Iss. 2. P. 205–218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.018>
42. Human Relaxin-2 (Serelaxin) Attenuates Oxidative Stress in Cardiac Muscle Cells Exposed In Vitro to Hypoxia-Reoxygenation. Evidence for the Involvement of Reduced Glutathione Up-Regulation / S. Nistri, C. Fiorillo, M. Becatti, D. Bani. *Antioxidants.* 2020. Vol. 9, Iss. 9. P. 774. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9090774>
43. Relaxin protects cardiomyocytes against hypoxia-induced damage in in-vitro conditions: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling pathway / A. A. Waza et al. *Life Sci.* 2018. Vol. 213. P. 25–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.059>
44. Relaxin improves TNF-alpha-induced endothelial dysfunction: role of glucocorticoid receptor and phosphatidylinositol 3-kinase signalling / T. Dschietzig et al. *Cardiovasc. Res.* 2012. Vol. 95, Iss. 1. P. 97–107. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs149>
45. Relaxin ameliorates high glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via the Notch1 pathway / X. Wei et al. *Exp. Med.* 2018. Vol. 15, Iss. 1. P. 691–698. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5448>

Надійшла 15.10.2021