

Обзор литературы

@ Прохорова О.В., Олина А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., 2021

УДК 618.2:615.03

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-89-96

ПЕПТИДНЫЙ ГОРМОН РЕЛАКСИН: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЭФФЕКТОВ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕЗУЛЬТАТАМ

О.В. Прохорова¹, А.А. Олина^{2, 3, 4}, Г.Х. Толибова², Т.Г. Траль²¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация

Введение. Пептидный гормон релаксин, вырабатывающийся клетками желтого тела при беременности и вне ее, обладает огромным количеством клинически значимых эффектов, опосредуя многие биологические механизмы, включая антифиброзное, вазодилатирующее, ангиогенное, противовоспалительное и антиапоптотическое действие. **Цель исследования:** на основе изучения современных литературных данных провести анализ результатов научных исследований, представляющих актуальную систему взглядов на физиологические и патофизиологические эффекты релаксина. **Материалы и методы.** Проведено изучение научных публикаций за период с 2005 по 2020 годы в базах данных PubMed, Elibrary по ключевым словам relaxin, pregnancy, relaxin signaling pathway, reproductive system, extracellular matrix. **Результаты и их обсуждение.** Изучение современных взглядов на физиологию релаксина показало, что этот гормон опосредует свои эффекты путем связывания со специфическим рецептором RXFP1, локализованным в большом количестве репродуктивных и непродуктивных тканей. Показано, что релаксин выполняет множество функций, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса и сосудистой сети. Основные утеротропные эффекты данного пептида включают стимуляцию роста и васкуляризацию матки, ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса и регулирование фактора роста эндотелия сосудов при подготовке к имплантации. **Заключение.** Произошедший в течение последнего десятилетия прогресс в понимании биохимии гормона релаксина лег в основу более глубокого проникновения во все многообразие его физиологических ролей. Участие релаксина в механизмах расслабления миометрия при беременности, ремоделировании соединительной ткани органов-мишеней в антенатальном периоде повышает его потенциальную клиническую значимость. Перспектива возможного терапевтического применения препаратов релаксина при стимулировании антенатальной трансформации шейки матки, экстракорпоральном оплодотворении, терапии презкламписии, острой сердечной недостаточности и ишемии миокарда превращает его в потенциальное терапевтическое средство при указанных патологических состояниях.

Ключевые слова: релаксин, беременность, репродуктивная система, внеклеточный матрикс.

Цитирование: Пептидный гормон релаксин: от молекулярных эффектов к клиническим результатам / О. В. Прохорова, А. А. Олина, Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 89-96. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-89-96.

Cite as: Peptide hormone relaxin: from molecular effects to clinical results / O. V. Prokhorova, A. A. Olina, G. Kh. Tolibova, T. G. Tral // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 89-96. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-89-96.

Рукопись поступила: 25.02.2021. Принята в печать: 29.03.2021

PEPTIDE HORMONE RELAXIN: FROM MOLECULAR EFFECTS TO CLINICAL RESULTS

O.V. Prokhorova¹, A.A. Olina^{2, 3, 4}, G.Kh. Tolibova², T.G. Tral²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Introduction. The peptide hormone relaxin, which is produced by cells of the corpus luteum during and outside pregnancy, has a huge number of clinically significant effects, mediating many biological mechanisms, including antifibrotic, vasodilatory, angiogenic, anti-inflammatory and antiapoptotic effects. **Purpose of the study:** based on the study of modern literature data, to analyze the results of scientific research, representing the current system of views on the physiological and pathophysiological effects of relaxin. **Materials and methods.** A study of scientific publications for the period from 2005 to 2020 in the PubMed and Elibrary databases was carried out using the keywords: relaxin, pregnancy, relaxin signaling pathway, reproductive system, extracellular matrix. **Results and Discussion.** The study of modern views on the physiology of relaxin has shown that this hormone mediates its effects by binding to the specific receptor RXFP1, which is localized in a large number of reproductive and nonproductive tissues. Relaxin performs many functions related to the remodeling of the extracellular matrix and vasculature. The main uterotrophic effects of this peptide include stimulation of growth and vascularization of the uterus, remodeling of extracellular matrix components, and regulation of vascular endothelial growth factor in preparation for implantation. **Conclusion.** The progress of the last decade in understanding the biochemistry of the hormone relaxin has formed the basis for a deeper penetration into all the variety of its physiological roles. The participation of relaxin in the mechanisms of relaxation of the myometrium during pregnancy, remodeling of the connective tissue of target organs in the antenatal period increases its potential clinical significance. The prospect of a possible therapeutic use of relaxin preparations in stimulating antenatal transformation of the cervix, in vitro fertilization, therapy of preeclampsia, acute heart failure and myocardial ischemia turns it into a potential therapeutic agent for these pathological conditions.

Keywords: relaxin, pregnancy, reproductive system, extracellular matrix.

ВВЕДЕНИЕ

Пептидный гормон релаксин был открыт в 1926 году Фредериком Хисо, который заметил, что инъекция сыворотки крови от беременных морских свинок приводила к «расслаблению» тканей лобкового симфиза у небеременных морских свинок [1]. Из-за препятствий, связанных с методами выделения этого белка, и сложностью приготовления чистого релаксина исследование его физиологии и химии оказалось непростой задачей [2]. Лишь в середине 70-х годов прошлого века усовершенствованные методы синтеза и производства достаточных количеств очищенного релаксина позволили ученым впервые определить его первичную структуру. Дальнейшие исследования показали, что релаксин представляет собой 6-кДа пептидный гормон с высокой структурной сходностью с инсулином, который вырабатывается желтым телом и циркулирует в крови во время беременности у людей, приматов, крыс и мышей [3].

Цель исследования: на основе изучения современных литературных данных провести анализ результатов отечественных и зарубежных научных исследований, представляющих актуальную систему взглядов на физиологические и патофизиологические эффекты пептидного гормона релаксина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено изучение научных публикаций по ключевым словам: relaxin, pregnancy, relaxin signaling pathway, reproductive system, extracellular matrix за период с 2005 по 2020 годы в базах дан-

ных PubMed, Elibrary. Оценку публикаций проводили в соответствии с тремя базисными принципами доказательной медицины: рандомизация, наличие контроля и достаточная по величине выборка участников или образцов исследования. Всего изучению были подвергнуты 126 публикаций, из которых 52 вошли в настоящее исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Научные изыскания на протяжении последующих лет определили многочисленные биологические роли, которые релаксин играет на протяжении всей беременности у многих видов млекопитающих. Эти важные биологические действия привели к тестированию релаксина в качестве терапевтического средства по ряду показаний. Открытие рецептора релаксина, RXFP1, в 2002 году способствовало лучшему пониманию клеточных мишеней релаксина, его механизма действия и позволило разработать его миметики, а также провести скрининг низкомолекулярных агонистов. Кроме того, быстрое расширение баз данных генома и инструментов биоинформатики значительно расширило наше понимание эволюции сигнальной системы релаксин / RXFP1. В настоящее время ясно, что сигнальная ось релаксин-RXFP1 гораздо более древняя, чем считалось ранее, и играет важную роль в реализации эффектов релаксиноподобных пептидов в репродуктивных и непродуктивных системах организма человека [4-6].

В ходе дальнейших исследований было выяснено, что существует семейство человеческих релаксиновых пептидов, которое состоит из семи

богатых цистинном пептидов: человеческий релаксин 1 (релаксин H1), человеческий релаксин 2 (релаксин H2), релаксин человека 3 (релаксин H3), инсулиноподобный пептид 3 (INSL3, также известный как фактор, подобный релаксину или инсулиноподобный пептид Лейдига), инсулиноподобный пептид 4 (INSL4 или плацентин), инсулиноподобный пептид 5 (INSL5) и инсулиноподобный пептид 6 (INSL6). При этом известно, что у высших приматов и человека существуют две формы релаксина: релаксин 1 и релаксин 2 [7, 8]. Все члены семейства релаксиновых пептидов задействованы в широчайшем спектре физиологических функций и играют важную клиническую роль в целом ряде патологических состояний. Группа ученых Мельбурнского Университета (Австралия) в 2017 году суммировала современные знания и результаты собственных исследований относительно физиологической роли пептидов семейства релаксинов (табл.) [9].

Физиологическая роль пептидов семейства релаксинов и их потенциальное клиническое значение

Пептид-рецепторная пара	Физиологическая роль	Клиническое значение
релаксин 1	неизвестна	неизвестно
человеческий релаксин 2-RXFP1	ремоделирование матки на протяжении всей беременности развитие соска молочной железы сердечнососудистые адаптации	развитие фиброза
инсулиноподобный пептид 3-RXFP2	рост и развитие направляющей связи яичника и яичка выживаемость мужских и женских гамет функциональная активность фолликулов в яичниках	проблемы бесплодия
человеческий релаксин 3-RXFP3	модулирующая роль в процессах возбуждения, кормления грудью формирование стрессовых реакций, познавательная деятельность участие в формировании приверженности к приему наркотических препаратов	наркотическая зависимость
инсулиноподобный пептид 4	возможная роль в остеогенезе	неизвестно
инсулиноподобный пептид 5-RXFP4	регулирование аппетита метаболизм глюкозы	анорексия ожирение, сахарный диабет
инсулиноподобный пептид 6	возможная роль в механизмах мужской фертильности	неизвестно

Физиологические и патофизиологические эффекты релаксина

Инсулиноподобный пептид релаксин, первоначально идентифицированный как гормон беременности, оказывает ряд плейотропных (то есть множественных) эффектов, включая сосудорасширяющее, антифиброзное, ангиогенное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие как у мужчин, так и у женщин. Релаксин реализует данные влияния, связываясь с родственным рецептором RXFP1 и активируя множество сигнальных путей, включая цАМФ, цГМФ, а также изменяя экспрессию генов фактора роста опухоли-β, матриксных металлопротеиназ (ММП), ангиогенных факторов роста и рецепторов эндотелина [10, 11]. Релаксинзависимая стимуляция образования оксида азота посредством различных молекулярных

сигнальных событий дала основание для рассмотрения данного вещества в качестве плейотропного и кардиопротективного гормона при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. На животных моделях сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что пептид эффективен в предотвращении или устранении таких состояний, как ишемия и реперфузионное повреждение тканей миокарда, например, при ишемической болезни сердца или гипертонической болезни, а также при кардиомиопатии [12-14].

Многочисленные исследования, которые продемонстрировали кардиопротекторное действие релаксина, предоставили возможность рассматривать данный пептид как потенциальное терапевтическое средство при сердечно-сосудистых заболеваниях и привели к крупномасштабным клиническим испытаниям его применения при острой сердечной недостаточности [15-17]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование, проведенное в 2016 году в Медицинском Университете Польши, для оценки гемодинамических эффектов серелаксина у пациентов с острой сердечной недостаточностью показало быстрое (в течение 2 часов) индуцированное релаксином снижение системного сосудистого сопротивления и артериального давления, тенденцию к увеличению сердечного индекса и отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений [18].

Хотя исследования гемодинамики, проведенные как на моделях грызунов, так и на выборках пациентов, подтверждают вывод о том, что релаксин может вызывать быструю вазодилатацию, определенные различия в результатах работ отражают некие ограничения использования модели животных для понимания и анализа человеческой фармакологии релаксина [19]. Дальнейшее тщательное изучение сосудистых эффектов релаксина показало, что данный пептид действует только на определенные сосудистые русла (почечные, брыжеечные, аортальные), а не на другие (бедренная, средняя мозговая артерия) [20].

В 2013 году в журнале Lancet были опубликованы многообещающие результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования RELAX-AHF-1. Было показано, что непрерывное внутривенное введение рекомбинантного человеческого релаксина (30 мкг/кг в день) в течение 48 часов значимо уменьшало одышку в покое или при минимальных усилиях и приводило к снижению смертности от всех причин через 180 дней у пациентов с острой сердечной недостаточностью с нормальным или повышенным артериальным давлением [21]. Более поздние исследования этой группы авторов не описывали превосходство препарата релаксина по сравнению с плацебо относительно улучшения отдаленных клинических результатов терапии острой сердечной недостаточности [22]. Возможно, это связано с тем, что релаксин представляет собой молекулу с коротким периодом полувыведения и связанными с ней

ограничениями по продолжительности клинически возможного эффекта. Данная особенность, вероятно, позволит рассматривать его применение в случаях необходимости быстрого получения значимого клинического эффекта. Отдельно следует учитывать невозможность в настоящее время использовать данный пептид энтерально, поскольку он расщепляется в процессе пищеварения и не способен в нужных концентрациях всасываться в системное кровообращение. Этот факт также может быть ключевым ограничением в терапевтическом развитии релаксина.

Антифиброзные свойства релаксина были продемонстрированы на различных доклинических моделях заболеваний дыхательной и мочевыделительной систем, а также печени, кожи и сухожилий [23, 24]. По своим молекулярным эффектам релаксин соответствует нескольким критериям эффективного антифиброзного средства, основанного на его специфической способности ингибировать про-фиброзные цитокины и/или опосредованный фактором роста, пролиферацию, дифференцировку и продуцирование фибробластов. Более того, релаксин усиливает деградацию матрикса благодаря своей способности активировать высвобождение и активацию различных матриксных металлопротеиназ, разрушающих матрикс, и/или способности подавлять тканевый ингибитор активности металлопротеиназ [25]. Релаксин также способен косвенно ингибировать процессы фиброобразования тканей через другие хорошо изученные эффекты — противовоспалительные, антиоксидантные, антигипертензивные, антиапоптотические, ангиогенные, ранозаживляющие и сосудорасширяющие.

Во время физиологически протекающей беременности происходят значительные изменения в сердечно-сосудистой системе матери, в том числе увеличение ударного объема, сердечного выброса и скорости клубочковой фильтрации с сопутствующим снижением системного сосудистого сопротивления и среднего артериального давления. Обширные исследования на грызунах показывают, что релаксин играет существенную роль в модулировании этих глубоких изменений [26, 27]. Пептидный гормон релаксин традиционно связан с материнской адаптацией сердечно-сосудистой системы в течение первого триместра беременности. Внутривенное применение рекомбинантного человеческого релаксина у небеременных животных имитировало многие сердечно-сосудистые изменения, возникающие во время беременности [28].

Релаксин также недавно рассматривался в качестве потенциального терапевтического средства при гипертензии, связанной с беременностью, что связано с его вазопротективными функциями. Была высказана гипотеза о том, что лечение релаксином может обеспечивать системную и почечную вазодилатацию, воздействуя на механизмы формирования эндотелиальной дисфункции [29]. Молекулярные механизмы действия релаксина варьируются в зависимости от продолжительности его воздействия — так называемых «быстрых» (в течение нескольких минут) или «длительных» (от часов до дней) вазодилататорных реакций и зависят от исходного состояния эндотелия сосудов. Быстрые ответы опосредуются связыванием G-белка с фосфоинозитол-3 киназой и активацией синтазы оксида азота. Устойчивые ответы опосредуются эндотелиальными и плацентарными факторами роста сосудов, а также повышением активности желатиназы в артериальной крови беременных.

Исследование эффектов релаксина в данном контексте было изучено в исследовании группы ученых под руководством Santiago-Font JA (2016). Цель работы состояла в проверке гипотезы о том, что рекомбинантный человеческий релаксин-2 может снижать среднее артериальное давление и улучшать индекс резистентности маточной артерии в модели преэклампсии с пониженным давлением перфузии матки у лабораторных животных (крыс) [30]. Также проводилась оценка лабораторных маркеров, ассоциированных с преэклампсией, таких как препроэндотелин-1, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1). Было обнаружено, что применение релаксина приводило к снижению среднего артериального давления и циркулирующих TNF- α , sFlt-1 и препроэндотелина, нормализации показателей кровотока в маточной артерии. Одновременно с этим у лабораторных животных происходило повышение биодоступности оксида азота (измеряемого концентрациями NO-метаболитов в плазме). Таким образом, были получены доказательства значимой роли релаксина в различных механизмах нормализации повышенного тонуса сосудов в модели преэклампсии.

Релаксин и репродуктивная система

Релаксин обнаруживается в крови у женщин во время лютеиновой фазы, и, если происходит зачатие, его сывороточные концентрации быстро растут, достигая пика в 1 нг/мл в конце первого триместра беременности. После этого уровни релаксина падают до промежуточного значения 0,5 нг/мл, оставаясь таковыми на протяжении всего срока беременности [31].

Децидуализация эндометрия, которая включает морфологическую и функциональную дифференцировку удлинённых фибробластоподобных мезенхимальных клеток стромы матки в округлые эпителиоподобные клетки, имеет важное значение для возникновения и успешного протекания беременности. Это морфологическое изменение происходит в середине секреторной фазы менструального цикла в результате повышения уровня прогестерона и эстрадиола и начинается со стромальных клеток, окружающих спиральные артерии в верхних двух третях эндометрия [32]. Децидуализация является результатом сложного взаимодействия цитокинов, регуляторов клеточного цикла и сигнальных путей.

Современное понимание физиологической роли релаксина показало, что он является критически значимым эндометриальным фактором у женщин на прегравидадном этапе [33]. Связано это с тем, что релаксин является чрезвычайно мощным стимулятором секреции различных гормонов и факторов роста, включая белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и пролактин [34]. Известно, что релаксин-специфическая мРНК экспрессируется в эндометрии человека *in situ* в стадию пролиферации и секреции. Группа ученых Отделения Акушерства, Гинекологии и Женского Здоровья Нью-Джерси (США) обнаружили, что релаксин избирательно увеличивает количество нейтрофилов, CD56-позитивных (маточных NK) клеток и CD68-позитивных клеток (макрофагов) в эндометрии и не оказывает влияния на CD3-позитивные клетки (Т-лимфоциты) [35]. Стимулирующее действие релаксина на определенные типы клеток лимфоцитов является принципиально важным, поскольку NK-клетки матки имеют решающее значение для ремоделирования спиральных

артерий и вырабатывают различные цитокины, ангиогенные факторы и синтазу оксида азота, необходимые для имплантации и поддержания беременности [36].

Эстроген и прогестерон являются важными регуляторами развития эндометрия и необходимы для успешного поддержания беременности. В нашей модели макаки-резуса релаксин значительно ингибирует уровни белка альфа-рецептора эстрогена эндометрия (ER) и не влияет на уровни бета-рецептора эстрогена [35]. Релаксин значительно ингибирует уровни белка рецепторов прогестерона эндометрия — PR B и PR A. Способность релаксина ингибировать уровни зрелого ER альфа в эндометрии, а также белков PRB и A может объяснить снижение уровней ER и PR в слизистой оболочке матки в секреторной фазе цикла, в то время, когда циркулирующие уровни релаксина повышаются.

Целостность соединительной ткани эндометрия, необходимая для децидуализации и поддержания беременности на ранних сроках, регулируется балансом между поддержанием коллагена I типа и его деградацией. Релаксин значительно ингибирует уровни эндометриальных предшественников ММП-1 и ММП-3, одновременно с этим увеличивая уровни эндогенного тканевого ингибитора ММП-1. Следовательно, релаксин является негативным регулятором экспрессии ММП в эндометрии. Значительная стимуляция эндометриального тканевого ингибитора ММП-1 релаксином особенно важна, поскольку ни эстроген, ни прогестерон не обладают способностью регулировать этот показатель в организме человека [37]. Следует отметить, что, хотя роли ММП и их тканевых ингибиторов на ранних сроках беременности изучены недостаточно, они, по-видимому, играют важную роль в поддержании целостности тканей эндометрия и кровеносных сосудов как на прегравидарном этапе, так и при беременности.

Несмотря на значительный прогресс в фундаментальных знаниях репродуктологии и физиологии ранней беременности, применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) далеко не всегда завершается успешно. Улучшение акушерских и перинатальных результатов беременности при ВРТ продолжает оставаться основным направлением в современных биомедицинских исследованиях. Одна из ведущих стратегий в данном случае заключается в воздействии на эндометриальный фактор для повышения частоты имплантации [38]. Считается, что дефицит ангиогенеза, вызванного эндотелиальным фактором роста сосудов, способствует нарушению восприимчивости эндометрия у женщин с рецидивирующей имплантационной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [39]. Ученые Университета Шеффилда (Великобритания) выяснили, что у пациенток с повторным выкидышем в анамнезе наблюдается низкий уровень циркулирующего релаксина в течение всех триместров беременности по сравнению с женщинами без выкидышей [40].

В ранних доклинических исследованиях на приматах был сделан вывод о том, что лечение релаксином может играть важную роль в ЭКО для стимуляции эндометриального ангиогенеза на ранних сроках беременности и повышения вероятности имплантации [34, 41]. Дополнительное лечение релаксином макак-резус, получавших после овариэктомии терапию эстрогенами и проге-

стероном, приводило к гипертрофии миометрия и увеличению количества эндометриальных лимфоцитов. Примечательно, что релаксин увеличивал пролиферацию эндотелиальных клеток в кровеносных сосудах эндометрия и количество артериол в эндометрии. Выявленная в данном исследовании столь возросшая васкуляризация эндометрия в сочетании с резким угнетением экспрессии матриксных металлопротеиназ свидетельствует о важной роли релаксина в механизмах эндометриальной поддержки. Утеротропность данного пептида проявлялась также в ингибировании экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона у приматов. Исследования на клетках человека показывают, что лечение релаксином модулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и множество других генов, связанных с ангиогенезом, в стромальных клетках эндометрия [42-44]. Кроме того, повышенная секреция релаксина *in vitro* культурой гранулезных клеток человека при ЭКО также является предиктором успеха имплантации [45].

Таким образом, релаксин оказывает выраженное влияние на функцию эндометрия и может быть одним из ключевых факторов поддержания ранних сроков беременности. Становится очевидной необходимость дальнейших научных изысканий, направленных на более полное раскрытие потенциала релаксина как потенциального терапевтического средства не только при самопроизвольно возникающей беременности, но и в контексте программ ЭКО.

Аntenатальная трансформация шейки матки, имеющая в своей основе обширное ремоделирование внеклеточного матрикса ткани, является ключевым процессом для успешного протекания родов. Основываясь на результатах исследований с использованием свиней, коров и грызунов, ученые в конце прошлого столетия рассматривали возможность препарата свиного релаксина как средства для ускорения «созревания» шейки матки [2, 46]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании свиной релаксин (2 мг в вязком геле), введенный в цервикальный канал вечером перед индукцией родов, продемонстрировал улучшение среднего балла шейки матки по шкале Бишопа по сравнению с плацебо [47]. При этом авторы отметили, что клинический эффект был наибольшим у первородящих пациенток с незрелыми родовыми путями. Системная абсорбция свиного релаксина после его интрацервикального применения была подтверждена измерением иммунореактивного релаксина. Таким образом, было показано, что эффект «созревания» шейки матки экзогенным релаксином может быть опосредован либо системно, либо путем непосредственного воздействия в месте применения.

Рекомбинантный человеческий релаксин был создан в 90-х годах 20 века, что стало важным достижением в развитии клинического потенциала этого гормона. Была вновь рассмотрена мысль о том, что релаксин может дополнять или заменять существующие схемы подготовки шейки матки к родам, например, применение простагландина Е₂. В 1990-х годах были опубликованы результаты 2 клинических исследований, в которых использовался рекомбинантный человеческий релаксин в дозе 1-4 мг в метилцеллюлозном геле, вводимом на задний свод влагалища накануне индукции родов. Ключевым ограничением в этих клинических испытаниях было предположение о том, что релаксин, примененный в виде вагинального геля

из метилцеллюлозы, сможет попасть в системный кровоток и в дальнейшем связаться с рецепторами шейки матки. Поскольку уровни релаксина в сыворотке (0,4-0,5 нг / мл) не увеличивались после местного применения релаксина, данное предположение подтверждено не было. В обоих исследованиях сообщалось, что лечение релаксином не оказывало эффекта в качестве средства для улучшения состояния «незрелых» родовых путей [48, 49]. Указанное ограничение было учтено в последнем клиническом исследовании 2016 года, в котором исследовали релаксин как препарат для созревания шейки матки. Беременным женщинам в сроке более 40 недель при наличии показаний для индукции родов вводили ректомбинантный человеческий релаксин внутривенно в течение 24 часов. Хотя исследование показало, что релаксин хорошо переносится женщинами на поздних сроках беременности, в нем сообщается, что супрафизиологические уровни релаксина в сыворотке (8-13 нг/мл) не способствовали активации процессов цервикальной трансформации у данных пациенток [50].

Возникает совершенно закономерный вопрос: почему цервикальные эффекты применения релаксина у животных не были воспроизведены в клинических исследованиях на людях? Данное явление может быть объяснено заметными различиями в физиологии беременности у животных по сравнению с людьми. Во-первых, существуют значительные различия в месте производства стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона). Например, у грызунов синтез прогестерона желтым телом важен до срока родов, тогда как у человека синтез прогестерона в значительной степени определяется лютеоплацентарным переходом и дальнейшим функционированием плаценты [51]. Концентрации релаксина в сыворотке также варьируют между различными видами живых организмов. У людей уровни релаксина в сыворотке крови повышаются до периода имплантации и достигают пика в первом триместре беременности [52]. У большинства исследованных видов лабораторных животных, напротив, циркулирующий релаксин впервые обнаруживается в середине беременности с подъемом его уровней перед родами [2].

Вновь появляющиеся результаты исследований свидетельствуют о потенциальной роли се-

мейства релаксиновых пептидных гормонов и их родственного GPCR в мужской репродукции. H2-релаксин участвует в функции и росте простаты, в то время как инсулиноподобный пептид 3 (INSL3) является основным продуктом клеток Лейдига яичка и, по-видимому, у взрослых модулирует стероидогенез и выживаемость половых клеток. У плода INSL3 является ключевым гормоном, экспрессирующимся вскоре после определения пола, и отвечает за первую трансабдоминальную фазу миграции яичка [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Релаксин воздействует на большинство тканей и систем организма и выполняет множество функций, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса и сосудистой системы, а также обладает антифибротическим эффектом. Молекулярные эффекты данного пептида реализуются посредством связей со специфическим рецептором RXFP1, который локализован в широком спектре репродуктивных и нерепродуктивных тканей. Получены многочисленные данные о том, что релаксин оказывает значительное благоприятное воздействие на сосудистую систему благодаря его последовательным и воспроизводимым вазопротекторным действиям у животных и людей. Многие утеротропные эффекты релаксина включают стимуляцию роста и васкуляризации матки, ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса и регуляцию фактора роста эндотелия сосудов при подготовке к имплантации. Результаты имеющихся исследований также подтверждают роль релаксина в системной адаптации материнских сосудов, необходимых для физиологического протекания беременности, тогда как снижение уровня релаксина на ранних сроках беременности связано с повышенным риском выкидыша и развитием преэклампсии. Несмотря на более чем 75 лет научных исследований, современная медицинская наука до сих пор располагает весьма ограниченным пониманием роли релаксина в реализации антенатальных изменений в тканях матки, что, вероятно, диктует необходимость дальнейшего научного поиска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hisaw, F. L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1926. – Vol. 23. – P. 661-663.
2. Friedman, A. Remembrance: the contributions of Frederick Hisaw // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 524-527.
3. Sherwood, O. D. Relaxin's physiological roles and other diverse actions // *Endocr Rev.* – 2004. – № 25. – P. 205-234.
4. International Union of Pharmacology LVII: recommendations for the nomenclature of receptors for relaxin family peptides / Bathgate R. A., Ivell R., Sanborn B. M. [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – № 58. – P. 7-31.
5. The relaxin receptor as a therapeutic target - perspectives from evolution and drug targeting / Bathgate R.A.D., Kocan M., Scott D.J. [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – № 187. – P. 114-132.
6. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein-coupled receptors / Alexander S. P. H., Davenport A. P., Kelly E. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – № 172. – P. 5744-5861.
7. Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin / Hudson P., Haley J., John M. [et al.] // *Nature.* – 1983. – № 301. – P. 628-631.
8. Cloning of a cDNA for a novel insulin-like peptide of the testicular Leydig cells / Adham I. M., Burkhardt E., Benahmed M. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – № 268. – P. 26668-26672.
9. Relaxin family peptides: structure-activity relationship studies / Patil N. A., Rosengren K. J., Separovic F. [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 950-961.
10. Understanding Relaxin Signalling at the Cellular Level / Valkovic A. L., Bathgate R. A., Samuel C. S. [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2019. – № 487. – P. 24-33.
11. Peptide Hormone Relaxin: From Bench to Bedside / Jelincic M., Marshall S. A., Stewart D. [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 314 (6). – P. R753-R760.
12. The Actions of Relaxin on the Human Cardiovascular System / Sarwar M., Du X. J., Dschietzig T. B. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 933-949.
13. Relaxin' the Heart: A Novel Therapeutic Modality / Raleigh J. M., Toldo S., Das A. [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 21 (4). P. 353-62.

14. Martin, B. Cardioprotective Actions of Relaxin / B. Martin, G. Romero, G. Salama // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2019. – № 487. – P. 45-53.
15. Therapeutic effects of serelaxin in acute heart failure / Du X. J., Hewitson T. D., Nguyen M. N. [et al.] // *Circ. J.* – 2014. – № 78. – P. 542-552.
16. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies / Rojko J. L., Evans M. G., Price S. A. [et al.] // *Toxicol. Pathol.* – 2014. – № 42. – P. 725-764.
17. Serelaxin: a novel therapeutic for vascular diseases / Leo C. H., Jelincic M., Ng H. H. [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2016. – № 37. – P. 498-507.
18. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure / Ponikowski P., Mitrovic V., Ruda M. [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2014. – № 35. – P. 431-441.
19. Unemori, E. Serelaxin in clinical development: past, present and future // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – № 174. – P. 921-932.
20. Does serelaxin treatment alter passive mechanical wall properties in small resistance arteries? / Jelincic M., Kahlberg N., Parry L. J. [et al.] // *Microcirculation.* – 2016. – № 23. – P. 631-636.
21. RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial / Teerlink J. R., Cotter G., Davison B. A. [et al.] // *Lancet.* – 2013. – № 381. – P. 29-39.
22. Teerlink, J. R. RELAXin in Acute Heart Failure-2 -RELAX-AHF-2. – Url: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/05/07/16/09/relax-ahf-2>.
23. Relaxin protects against renal ischemia-reperfusion injury / Yoshida T., Kumagai H., Kohsaka T. [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2013. – № 305. – P. 1169-1176.
24. Hepatic fibrosis: Concept to treatment / Trautwein C., Friedman S. L., Schuppan D. [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – № 62. – P. 15-24.
25. Anti-fibrotic Actions of Relaxin / Samuel C. S., Royce S. G., Hewitson T. D. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 962-976.
26. Conrad, K. P. Effects of relaxin on arterial dilation, remodeling, and mechanical properties / Conrad K. P., Shroff S. G. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – № 13. – P. 409-420.
27. Relaxin protects rat lungs from ischemia-reperfusion injury via inducible NO synthase: role of ERK-1/2, PI3K, and forkhead transcription factor FKHRL1 / Alexiou K., Wilbring M., Matschke K. [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8. – P. e75592-e75592.
28. Conrad, K. P. Maternal Vasodilation in Pregnancy: The Emerging Role of Relaxin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol. 301 (2). – P. R267-75.
29. Conrad, K. P. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia // *Semin. Nephrol.* – 2011. – № 31 (1). – P. 15-32.
30. Serelaxin improves the pathophysiology of placental ischemia in the reduced uterine perfusion pressure rat model of preeclampsia / Santiago-Font J. A., Amaral L. M., Faulkner J. [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2016. – № 311. – P. 1158-1163.
31. Sherwood, O. D. Relaxin. The Physiology of Reproduction, edited by Knobil E, Neill JD. – New York : Raven, 1994. – P. 861-1009.
32. Okada, H. Decidualization of the human endometrium / Okada H., Tsuzuki T., Murata H. // *Reprod. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 220-227.
33. A Possible Ambivalent Role for Relaxin in Human Myometrial and Decidual Cells in Vitro / Baston-Büst D. M., Hess A. P., Hirchenhain J. [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 280 (6). – P. 961-9.
34. Goldsmith, L. T. Relaxin in human pregnancy / L. T. Goldsmith, G. Weiss // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – № 1160. – P. 130-5.
35. Relaxin regulation of endometrial structure and function in the rhesus monkey / Goldsmith L. T., Weiss G., Palejwala S. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – № 101. – P. 4685-4689.
36. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development / Croy B. A., Chantakru S., Esadeg S. [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2002. – № 57. – P. 151-168.
37. Production of endometrial matrix metalloproteinases, but not their tissue inhibitors, is modulated by progesterone withdrawal in an in vitro model for menstruation / Salamonsen L. A., Butt A. R., Hammond F. R. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 1409-1415.
38. The microenvironment of human implantation: determinant of reproductive success / Salamonsen L.A., Evans J., Nguyen H.P. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – № 75. – P. 218-225.
39. Associations between individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs / Boudjenah R., Molina-Gomes D., Torre A. [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9. – P. e108287.
40. Serum relaxin levels are reduced in pregnant women with a history of recurrent miscarriage, and correlate with maternal uterine artery Doppler indices in first trimester / Anumba D. O., Gelany S., Elliott S. L. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – № 147. – P. 41-45.
41. Implantation and pregnancy following in vitro fertilization and the effect of recombinant human relaxin administration in Macaca fascicularis / Hayes E. S., Curnow E. C., Trounson A. O. [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2004. – № 71. – P. 1591-1597.
42. Relaxin gene and protein expression and its regulation of procollagenase and vascular endothelial growth factor in human endometrial cells / Palejwala S., Tseng L., Wojtczak A [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2002. – № 66. – P. 1743-1748.
43. Relaxin stimulates expression of vascular endothelial growth factor in normal human endometrial cells in vitro and is associated with menometrorrhagia in women / Unemori E. N., Erikson M. E., Rocco S. E. [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1999. – № 14. – P. 800-806.
44. Relaxin deficiency results in increased expression of angiogenesis- and remodelling-related genes in the uterus of early pregnant mice but does not affect endometrial angiogenesis prior to implantation / Marshall S. A., Ng L., Unemori E. N. [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – № 14. – P. 11-11.
45. Stewart, D. R. Relaxin secretion by human granulosa cell culture is predictive of in-vitro fertilization-embryo transfer success / D. R. Stewart, C. A. VandeVoort // *Hum. Reprod.* – 1999. – № 14. – P. 338-344.
46. Steinetz, B. G. Progress in relaxin research. Relaxin '94; 2nd International Congress on the Hormone Relaxin / B. G. Steinetz, R. L. Kroc, R. O. Greep. – Singapore : World Scientific, 1995. – 3 p.
47. Ripening of the human cervix and induction of labor with intracervical purified porcine relaxin / MacLennan A. H., Green R. C., Grant P. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 68 (5). – P. 598-601.
48. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety of vaginal recombinant human relaxin for cervical ripening / Bell R. J., Permezel M., MacLennan A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – № 82. – P. 328-333.
49. Recombinant human relaxin as a cervical ripening agent / Brennand J. E., Calder A. A., Leitch C. R. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – № 104. – P. 775-780.
50. Recombinant human relaxin versus placebo for cervical ripening: a double-blind randomised trial in pregnant women scheduled for induction of labour / Weiss G., Teichman S., Stewart D. R. [et al.] // *BMC Preg. Childbirth.* – 2016. – № 16. – P. 260.

51. Malassiné, A. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model / A. Malassiné, J. L. Frendo, D. Evain-Brion // Hum. Reprod. Update. – 2003. – № 9. – P. 531-539.
52. Plasma immunoreactive relaxin levels in pregnant and nonpregnant women / E. M. O'Byrne, B. T. Carriere, L. Sorensen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1978. – № 47. – P. 1106-1110.
53. Ivell, R. Relaxin-like Peptides in Male Reproduction - A Human Perspective / R. Ivell, A. I. AgoulNIK, R. Anand-Ivell // Br. J. Pharmacol. – 2017. – Vol. 174 (10). – P. 990-1001.

Сведения об авторах

Прохорова Ольга Валентиновна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: Prokhorova-ov@yandex.ru

Олина Анна Александровна, д.м.н., профессор
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
ФГБОУ ВО «ПМУ имени академика Е.А. Вагнера»,
г. Пермь, Россия.
Email: olina29@mail.ru

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна, д.м.н.
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
Email: gulyatolibova@yandex.ru

Траль Татьяна Георгиевна, к.м.н.
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
г. Санкт-Петербург, Россия.
Email: ttg.tral@yandex.ru

Information about the authors

Olga V. Prokhorova, PhD, associate professor
Ural Medical State University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: Prokhorova-ov@yandex.ru

Anna A. Olina, PhD, professor
The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russia.
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia.
Email: olina29@mail.ru

Gulrukhsor Kh. Tolibova, PhD
The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russia.
Email: gulyatolibova@yandex.ru

Tatyana G. Tral, PhD
The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russia.
Email: ttg.tral@yandex.ru