

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕЛАКСИНА КАК МАРКЕРА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

© О.В. Косякова, О.Н. Беспалова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: 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

Поступила в редакцию: 05.02.2018

Принята к печати: 22.03.2018

■ Преждевременные роды — одна из наиболее важных проблем современного акушерства, поскольку они являются ведущей причиной детской заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире более миллиона недоношенных детей погибает от различного рода осложнений. При этом согласно анализу ВОЗ три четверти таких детей возможно спасти при помощи разработки комплексных мероприятий, направленных на своевременную диагностику угрожающих преждевременных родов. Имеющиеся на сегодня методы диагностики не позволяют в полной мере оценить риски наступления преждевременных родов ввиду низкой прогностической ценности. Это обуславливает необходимость поиска предикторов преждевременных родов, способных повысить точность диагностики. Искомые маркеры должны иметь патогенетическую основу и, что наиболее важно, способствовать ранней идентификации угрожающих преждевременных родов. Таким предиктором может стать гормон релаксин, так как его роль в патогенезе преждевременных родов доказана, определение содержания в крови не представляет сложностей и возможно уже на ранних сроках гестации.

■ **Ключевые слова:** преждевременные роды; прогнозирование; биомаркеры; релаксин.

## PROGNOSTIC POSSIBILITIES OF RELAXIN AS A MARKER OF PRETERM BIRTH

© O.V. Kosyakova, O.N. Beshpalova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia

For citation: Kosyakova OV, Beshpalova ON. Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):16-25. doi: 10.17816/JOWD67216-25

Received: 05.02.2018

Accepted: 22.03.2018

■ Premature birth is one of the most important problems of modern obstetrics because it is a leading cause of childhood morbidity and mortality in all countries. Annually, > 1 million premature newborns worldwide die from various types of complications, and most of the survivors become disabled. Moreover, according to WHO analysis, most of these children can be saved by developing measures for the early identification of preterm births, which will provide additional time for effective intervention. Currently, available diagnostic methods do not adequately assess the risks of premature delivery owing to the low predictive value of the methods. This makes it necessary to search for predictors of preterm labor that can improve the accuracy of diagnostic techniques. The desired predictors should have a pathogenetic basis, and most importantly, they must contribute to the early detection of life-threatening premature births. The hormone relaxin could be considered to be a promising marker of premature birth because its role in the pathogenesis of premature birth is unquestionable, and the evaluation of its levels is possible during the early stages of pregnancy.

■ **Keywords:** preterm birth; prediction; biomarkers; relaxin.

### Введение

Преждевременные роды — одна из наиболее актуальных проблем современного акушерства, поскольку они являются ведущей причи-

ной перинатальных потерь [1–3]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно более 15 млн детей рождаются преждевременно. Смертность недоно-

шенных новорожденных составляет 40 % всей детской смертности в возрасте до пяти лет. При этом, несмотря на высокий уровень оказания неонатальной помощи, не отмечается значимого снижения показателей заболеваемости и смертности среди детей, родившихся раньше срока. Поэтому очевидно, что только разработка новых эффективных методов профилактики преждевременных родов может изменить сложившуюся ситуацию [1, 4].

В 2003 г. международным медицинским сообществом организована рабочая группа по изучению этиологии и патогенеза досрочного прерывания беременности PREBIC ([www.prebicglobal.org](http://www.prebicglobal.org)). Результаты исследований последних лет серьезно изменили представления о механизмах развития преждевременных родов, что определило необходимость поиска новых диагностических стратегий для их своевременной идентификации. С этой целью разработан проект, основная задача которого заключалась в выявлении возможных предикторов преждевременных родов (проект «Биомаркеры преждевременных родов» (PBP)) [3, 5].

Изучение в рамках данного проекта более 115 маркеров позволило выделить ряд предикторов с высоким прогностическим потенциалом, среди которых особый интерес представляет гормон релаксин. Внимание к релаксину в качестве предиктора преждевременных родов обусловлено наличием доказательств о его причастности к патогенезу прерывания беременности и возможностью его определения в крови беременных уже с ранних сроков гестации. Это позволяет рассматривать релаксин в качестве перспективного маркера угрожающих преждевременных родов и служит основанием для его изучения [6].

### Открытие релаксина

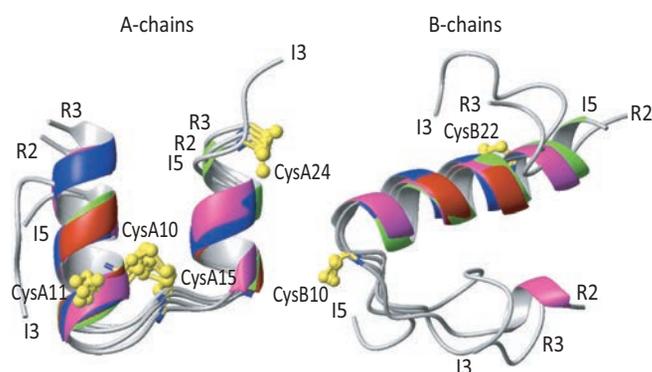
В 20-е гг. прошлого века американского ученого F. Haisaw заинтересовали изменения структуры женского таза во время беременности, особенно прогрессивная релаксация лобковых связок. Он попытался объяснить эти изменения влиянием неизвестного вещества. Не имея точных представлений о механизме действия и, более того, не будучи уверенным в его существовании, ученый назвал это вещество релаксином [7]. В 1926 г. F. Haisaw показал, что инъекции сыворотки крови беременных морских свинок вызывают расслабление лобковых связок у девственных половозрелых

самок, тем самым подтвердив свои предположения. После успешного выделения вещества из желтого тела морской свинки и определения химической структуры в 1930 г. этому веществу было дано официальное название — релаксин [7–9].

### Структура и синтез

Релаксин один из гормонов надсемейства инсулина, в которое включены семейства инсулина, инсулиноподобного фактора роста и релаксина. Само семейство релаксина состоит из семи гормонов: релаксина-1, -2, -3 и инсулиноподобного пептида-3, -4, -5, -6. За кодирование белков релаксинового семейства в геноме человека отвечают три гена — *RLN1*, *RLN2* и *RLN3*. Пептид, кодируемый геном *RLN2*, представляет основную циркулирующую в крови форму релаксина — релаксин-2 (R2).

По структуре релаксин — полипептидный гормон с молекулярной массой около 5–6 кДа. Состоит из двух пептидных цепей А и В, связанных дисульфидными мостиками (рис. 1). Цепь релаксина имеет 22 аминокислотных остатка (у инсулина 21), а цепь В — так же, как у инсулина, 30 аминокислотных остатков. Несмотря на общий план строения, первичная структура цепей релаксина и инсулина существенно отличается, что и обуславливает различную направленность их биологических эффектов. При этом синтез релаксина, так же как и инсулина, осуществляется в форме предшественника — препро-релаксина (*ppRLX*), который превращается в зрелый гормон в результате отщепления конвертазами сигнального пептида и соединения двух цепей [8–10].



**Рис. 1.** Структура белков семейства релаксина человека (А- и В-цепи) (Bathgate R.A.D. et al., 2013)

**Fig. 1.** The structure of human relaxin family proteins (A and B chain)

## Секреция релаксина

Форма релаксина, циркулирующая в крови, синтезируется желтыми телами яичников как у беременных, так и у небеременных женщин. Наибольшая концентрация релаксина в крови отмечается во время беременности. Самый высокий уровень релаксина определяется в первом триместре, который достигает пика к 8–12-й неделе. Далее концентрация снижается примерно на 20 % к концу первого триместра (к 13–14-й неделе), а затем поддерживается на постоянном уровне [11]. Ранее предполагалось, что высокое содержание релаксина в крови беременных обусловлено его секретацией как желтыми телами яичников, так и плацентой. Однако G.D. Bryant-Greenwood, S.Y. Yamamoto, K.M. Lowndes et al. выяснили, что плацентарный релаксин — это исключительно его тканевая форма, которая обладает только локальными (аутокринными и паракринными) регуляторными механизмами. Оценка содержа-

ния релаксина в крови женщин с двусторонней овариотомией в анамнезе и беременностью, наступившей при помощи вспомогательных технологий с использованием донорской яйцеклетки, показала отсутствие релаксина в крови этих беременных, что подтвердило исключительное яичниковое происхождение циркулирующей формы релаксина [12].

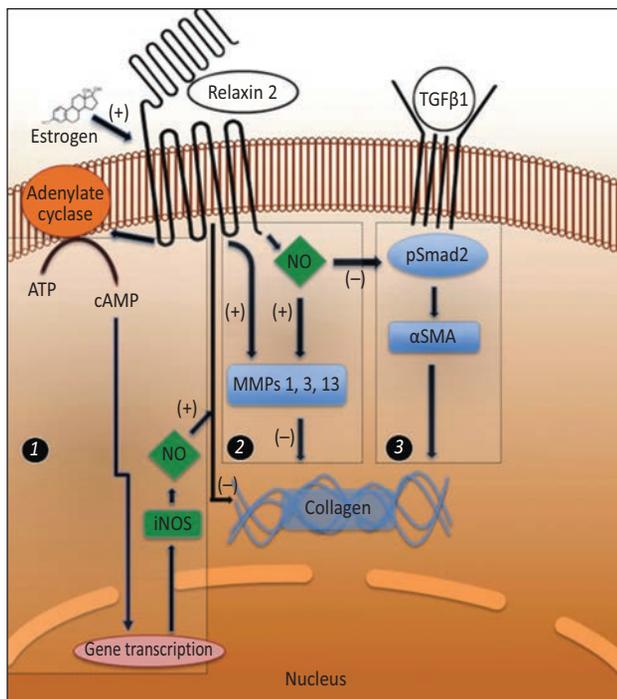
## Роль релаксина в репродуктивной системе

Известно, что релаксин является плеiotропным гормоном и оказывает влияние на функции многих органов и систем, но основной его биологический эффект направлен на преобразование органов-мишеней (тела и шейки матки, молочных желез), играющих наиболее важную роль при беременности, родах и лактации [9, 10, 13, 14].

Как было показано в экспериментальных исследованиях, на ранних сроках беременности релаксин стимулирует биохимические изменения в клетках стромы эндометрия, принимая участие в его децидуализации, а также модулирует активность матричных металлопротеиназ, повышает локальную концентрацию иммунокомпетентных клеток, усиливает ангиогенез и тем самым благоприятствует имплантации эмбриона [15]. На поздних этапах гестации релаксин способствует созреванию шейки матки путем регуляции последовательных процессов деградации и ремоделирования коллагена, вызывает расслабление связок лонного сочленения тазовых костей, таким образом осуществляя оптимальную подготовку материнского организма к физиологическим родам [16, 17].

## Механизм действия релаксина

Согласно данным ряда исследований реализация эффектов релаксина осуществляется при помощи различных биологических механизмов (рис. 2). Основной из них заключается в связывании релаксина с собственными рецепторами. Известны четыре группы релаксиновых рецепторов, сопряженных с белком G (GPCR — G-protein-coupled receptors): RXFP1 (LGR7), RXFP2 (LGR8), RXFP3 (GPCR135), RXFP4 (GPCR142). Активация рецептора вызывает его конформационные изменения и активирует G-белок, что приводит к запуску аденилатциклазной сигнальной системы и клеточному ответу [18–20]. Другой механизм реализуется путем прямой стимуляции матричных металлопротеиназ (MMP), которые участвуют в деградации коллагена I, II и III типов (Collagen I,



**Рис. 2.** Схема влияния релаксина на внутриклеточные процессы: 1 — запуск аденилатциклазной сигнальной системы (сАМР); 2 — активация матричных металлопротеиназ (MMPs); 3 — регуляция сигнального пути активации апоптоза (TGFβ – αSMA) (Конопка J.A. et al., 2016)

**Fig. 2.** Impact of relaxin on intracellular processes: 1 — starting cyclase signaling system (сАМР); 2 — activation of matrix metalloproteinases (MMPs); 3 — regulation of apoptosis signaling pathway activation (TGFβ – αSMA) (Konopka J.A. et al., 2016)

II, III). Также известно, что релаксин может повышать активность трансформирующего фактора роста (TGF $\beta$ ) (полипептид, участвующий в инициации апоптоза клеток) в результате уменьшения ингибирования пути SMAD (сигнальный путь активации апоптоза). Более того, показано, что релаксин при определенных условиях может специфически ингибировать экспрессию генов коллагена I и III типов [18, 21].

### Содержание релаксина при беременности

Первые данные об обнаружении в крови беременных женщин гормона релаксина были опубликованы W. Pommerenke, D. Abramson в 1934–1937 гг. (в предыдущих исследованиях уровни релаксина оценивались только у животных) [22, 23]. Одной из первых определила уровни релаксина на различных сроках беременности группа ученых медицинского университета Южной Каролины (Е.М. О'Бурне, В.Т. Carriere, L. Sorensen et al.) в середине 80-х гг. Оценка концентраций релаксина методом радиоиммунного анализа (RIA) в крови 493 беременных показала, что самый высокий уровень релаксина был отмечен в первом триместре беременности (0,55 нг/мл) в сравнении со вторым (0,44 нг/мл) или третьим (0,39 нг/мл) (табл. 1). Полученные данные были для авторов неожиданными, поскольку при исследовании содержания релаксина при беременности у различных видов животных (крыс, мышей, морских свинок и хомяков) такой закономерности выявлено не было [22].

В 1986 г. австралийские ученые А.Н. MacLennan, R. Nicolson, R.C. Green также определяли концентрацию релаксина в сыворотке крови у 379 женщин: 340 беременных в различные сроки гестации, 17 рожениц, 11 родильниц, 11 небеременных. При анализе полученных данных и переводе единиц измерения в нг/мл уровни релаксина при беременности составили 0,61–1,58 нг/мл [24]. Авторы данного исследо-

вания впервые высказали предположение об отрицательном влиянии на течение беременности отклонений концентрации релаксина от средних значений. Они отметили увеличение частоты преждевременных родов у беременных с более высоким уровнем релаксина [24].

### Последствия гипо- и гиперсекреции релаксина при беременности

Релаксин является важным участником многих биологических процессов на всех этапах беременности. При этом как его недостаток, так и его избыток может иметь негативные последствия для беременности [13].

В 2009 г. американские исследователи L. Goldsmith и G. Weiss продемонстрировали отрицательное влияние гипорелаксинемии на метаболизм углеводов. Оценка толерантности к глюкозе у 151 женщины с одноплодной беременностью и нормальным уровнем релаксина ( $0,92 \pm 0,08$  нг/мл), его недостатком (менее 0,35 нг/мл), а также избытком (более 1,79 нг/мл) показала, что уровни релаксина отрицательно коррелируют с уровнями инсулина натощак. Низкая концентрация релаксина в крови ассоциируется с повышенной резистентностью к инсулину. В группе же с гиперрелаксинемией чувствительность к инсулину оказалась значимо выше [25].

В ходе этого исследования авторы установили и негативную роль повышенного уровня релаксина в отношении развития преждевременных родов. Для изучения влияния гиперрелаксинемии как фактора преждевременных родов были выбраны женщины с одноплодной беременностью при сроке гестации 6–12 недель, которые были разделены на две группы по уровню релаксина: с повышенным уровнем ( $n = 114$ ) и норморелаксинемией ( $n = 37$ ). Гиперрелаксинемия определялась как уровень, превышающий три стандартных отклонения от нормального значения при 6–12 неделях беременности (1,18 нг/мл и более). Анализ данных по-

Таблица 1 / Table 1

Уровни релаксина в крови у женщины при беременности  
Levels of relaxin in the blood in women during pregnancy

Триместр беременности	Количество пациентов	Релаксин, нг/мл Mean $\pm$ SE
I	165	0,5511 $\pm$ 0,01
II	55	0,4438 $\pm$ 0,02
III	493	0,3893 $\pm$ 0,007

казал выраженную положительную связь между повышенным уровнем материнского релаксина и частотой преждевременных родов [25].

Наличие связи между гиперрелаксинемией во время беременности и риском преждевременных родов в дальнейшем было подтверждено и другими исследователями [11, 13, 29–31]. Широкий спектр биологических действий релаксина позволяет небезосновательно полагать существование патофизиологической основы для реализации релаксин-индуцированного пути развития преждевременных родов [26].

### Релаксин и преждевременные роды

В 1988 г. австралийские ученые R.J. Bell, L.W. Eddie, A.R. Lester et al. совместно с американскими коллегами одними из первых показали, что беременные, у которых в дальнейшем происходили преждевременные роды, в течение беременности имели более высокие уровни релаксина с сравнении с теми, которые родили своевременно [27].

Далее в 1992 г. датские ученые L.K. Petersen, K. Skajaa, N. Ulbjerg опубликовали результаты когортного исследования, в которое были включены 64 женщины с одноплодной беременностью при сроке гестации 30 недель. В группе пациенток с преждевременными родами средний уровень релаксина был значительно выше — 455 пг/мл против 327 пг/мл в группе срочных родов [28].

В 2001 г. I. Vogel, J. Salvig, N. Secher, N. Ulbjerg при оценке уровней релаксина у 165 беременных в 18 недель гестации получили сходные с предыдущими исследователями результаты. Они установили, что высокие концентрации сывороточного релаксина ассоциируются с 11-кратным увеличением частоты очень ранних преждевременных (22–26 недель) и 6-кратным увеличением ранних преждевременных родов (27–32 недели) [29].

В 2006 г. эта же группа авторов опубликовала результаты исследования, где уровни релаксина определялись еженедельно у 257 пациенток с одноплодной беременностью. В группе с преждевременными родами среднее содержание релаксина в сыворотке крови у женщин составило 1214 пг/мл, что статистически не отличалось от группы срочных родов (1100 пг/мл). При этом динамическая оценка содержания релаксина в крови показала, что при увеличении срока гестации у женщин, у которых в дальнейшем произошли преждевременные роды, были более низкие показатели релаксина на ранних

сроках беременности, чем у женщин, родивших в срок. Но поскольку в группе преждевременных родов снижение релаксина было более медленным, в итоге на поздних сроках у них были определены более высокие концентрации релаксина в сравнении с группой срочных родов. У родивших досрочно женщин уровень релаксина снижался на 0,9 % в неделю, в то время как в контрольной группе — на 1,9 % в неделю, и эта разница была статистически значимой. На основании полученных данных авторами были сделаны выводы, что только динамическое, а не однократное определение уровня релаксина в течение беременности может быть эффективным для идентификации женщин групп высокого риска по преждевременным родам [30].

В 2017 г. российские ученые Н.Ю. Каткова, О.И. Бодрикова провели исследования по определению уровня релаксина у женщин с различными вариантами развития спонтанных преждевременных родов (начавшихся с регулярной родовой деятельности или преждевременного излития околоплодных вод). Было установлено, что более высокие значения сывороточного релаксина характерны для пациенток со спонтанными преждевременными родами по сравнению с женщинами, родившими в срок. Та же закономерность прослеживалась и при сравнении данного показателя в каждом из вариантов преждевременных родов с группой срочных родов. При этом существенной разницы в содержании сывороточного релаксина при сравнении групп с различными вариантами преждевременных родов зафиксировано не было, что, по мнению исследователей, подтверждает роль релаксина в патогенезе каждого из вариантов преждевременных родов [31].

### Уровень релаксина и преждевременные роды при многоплодии

Многоплодие является важным фактором риска развития преждевременных родов. Примерно 50 % беременностей двойней и 80 % тройней рождаются до 37 недель. Частота ранних преждевременных родов (до 32 недель) при одноплодной беременности составляет около 1 %, при дихориальной двойне — 5 %, а при монохориальной — 10 %. При этом процент преждевременных родов в разы выше при беременности, наступившей в результате ЭКО, по сравнению с таковой при спонтанной двойне [32]. Согласно данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) при индуцированной многоплодной

беременности частота ранних преждевременных родов (28–32 недели) составляет 9,2 % при беременности двойней, 31,2 % тройней и за последние годы не имеет тенденции к уменьшению [33]. Поэтому в настоящее время важной задачей является разработка эффективных стратегий снижения частоты преждевременных родов при многоплодной беременности, в решение которой может внести существенный вклад выявление новых предикторов преждевременных родов, характерных для многоплодия.

История изучения релаксина в качестве предиктора преждевременных родов насчитывает более 30 лет. Ряд работ показал, что при одноплодной беременности высокий уровень релаксина значимо ассоциирован с преждевременными родами [34, 35], но имеется ограниченное число исследований по определению связи релаксина с преждевременными родами при многоплодии. При этом клинико-экспериментальные исследования R.J. Bell, B. Sutton, L.W. Eddie et al. в 1989 г. продемонстрировали, что уровни циркулирующего релаксина у беременных женщин определяются количеством плодов и суммарной массой желтых тел в яичниках, хотя согласно полученным данным не число плодов, а количество желтых тел в яичниках выступает фактором, детерминирующим концентрации релаксина в крови. В исследовании по оценке содержания релаксина в крови беременных со спонтанными многоплодными и одноплодными беременностями и беременностями, наступившими после ЭКО, авторы показали, что в группе с индуцированной беременностью тройней уровень релаксина был значимо выше, чем в группе с самостоятельной тройней. Также уровень релаксина у пациенток со спонтанной тройней был увеличен в сравнении с группой с самостоятельной одноплодной беременностью. При этом содержание релаксина у женщин со спонтанной одноплодной беременностью было значимо ниже, чем у одноплодных беременных после индукции овуляции. Так, были выделены два важных условия, при которых значительно повышаются уровни релаксина у беременных женщин: контролируемая гиперстимуляция яичников и многоплодная беременность, что в обоих случаях, вероятно, связано с увеличением числа желтых тел в яичниках беременных [15].

Опубликовано всего два клинических исследования по оценке содержания релаксина в сыворотке крови при преждевременных родах

у пациенток с многоплодием. В 1997 г. D. Platek, C. Chazotte, B. Girz et al. провели работу по определению содержания релаксина у 28 беременных двойней и пришли к выводу, что увеличение уровня сывороточного релаксина больше двух стандартных отклонений выше среднего ( $\geq 1,4$  нг/мл) в  $\leq 32$  недели гестации является высокочувствительным и специфичным прогностическим критерием преждевременных родов при сроках более 35 недель [34, 36]. В другой работе (2001) авторы также продемонстрировали ( $n = 188$ ), что в 24 недели гестации уровень релаксина  $> 90$ -го перцентиля достоверно ассоциирован с преждевременными родами. Было также показано, что определение гиперрелаксинемии при многоплодной беременности имеет высокую чувствительность и специфичность в качестве предиктора спонтанных преждевременных родов [16].

#### **Гиперрелаксинемия и «короткая» шейка матки. Есть ли связь предикторов?**

Известно, что «короткая» шейка матки, определенная при помощи трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, служит хорошим маркером угрожающих преждевременных родов [3, 37–39]. В 2009 г. P. Sandager, N. Ulbjerg, T.B. Henriksen et al. одними из первых предположили возможность ассоциации гиперрелаксинемии с «короткой» шейкой матки при беременности. В ходе исследования у 1080 женщин с одноплодной беременностью (из которых 38 беременных (3,5 %) родили преждевременно, до 37 недель) двукратно определяли сывороточный релаксин при сроках гестации 12 и 19 недель. Цервикометрию проводили только в 19 недель.

В результате однофакторного анализа было выявлено две сильные корреляции: как между высоким уровнем релаксина и преждевременными родами, так и «короткой» шейкой матки (менее 25 мм) и преждевременными родами. При этом ассоциации между концентрацией релаксина и длиной шейки матки обнаружено не было, что, по мнению авторов, указывает на то, что релаксин, вероятно, не является причиной досрочного укорочения длины шейки матки при беременности [39].

На сегодняшний день нельзя однозначно заключить, что релаксин не участвует в укорочении шейки матки при преждевременных родах. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований для определения связи между этими факторами.

## Полиморфизм в генах релаксина и преждевременные роды

Спонтанные преждевременные роды, как известно, представляют собой результат мультифакторного влияния эндокринных, иммунологических, а также генетических факторов. Последним из них уделяется особое внимание. Генетическая предрасположенность к спонтанным преждевременным родам вызывает интерес, особенно в семьях с повторяющимися из поколения в поколение преждевременными родами. За последние годы выявлены более 80 потенциальных генов-кандидатов преждевременных родов. В том числе были установлены ассоциации полиморфизмов генов релаксина с высоким риском досрочных родов (табл. 2) [40].

Исследователи Гавайского университета F.G. Rocha, T.P. Slavin, D. Li et al. отметили, что филиппинские женщины, проживающие в США, получая аналогичную местному населению медицинскую помощь, имели значительно более высокий уровень преждевременных родов (11,7 %) в сравнении с американцами европейского происхождения (7,2 %) и другим азиатским населением (9,0 %) этих островов. По мнению ученых, это связано с тем, что филиппинские женщины генетически отличаются от других восточноазиатских американцев. Для подтверждения данной гипотезы было проведено клинично-генетическое исследование, целью которого был поиск генетических отличий, которые обуславливают высокую частоту спонтанного досрочного родоразрешения.

Было обследовано 94 пациентки с филиппинской родословной и одноплодной беременностью с преждевременным излитием около-

плодных вод ( $n = 20$ ) и со спонтанной родовой деятельностью ( $n = 23$ ) между 34 неделями 0 дней и 36 неделями 6 дней беременности, у которых отсутствовали другие осложнения гестации и экстрагенитальные заболевания. Женщины, родившие в срок, составили группу контроля. У всех пациенток было проведено генотипирование 12 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP — Single nucleotide polymorphism), которые расположены в промоторной области гена *RLN2*. Частоты аллелей и генотипов рассчитывали для каждого SNP и все «нормальные» аллели исключали из дальнейшего анализа. Для изучения выбрали только три полиморфизма (rs3758239, rs4742076 и rs10116567). Оценка полученных результатов показала, что у пациенток с наличием генотипа AA SNP rs3758239 был высокий риск преждевременных родов, начавшихся с излития околоплодных вод. А наличие генотипа TT генотипа SNP rs4742076 ассоциировано с преждевременными родами, которые начались как со спонтанной родовой деятельности, так и с преждевременного излития околоплодных вод [26].

В 2009 г. похожее по дизайну исследование было проведено датскими учеными I. Vogel, M.V. Hollegaard, D.M. Hougaard et al. Они также изучали аллели, генотипы и гаплотипы девяти однонуклеотидных полиморфизмов в трех генах релаксина (*RLN2*, *RLN1* и *RLN3*) у женщин с преждевременными и своевременными родами. Выборка состояла из пациенток с 27 ранними преждевременными родами ( $\leq 34$  недель), 30 преждевременными (34–36 недель) и 40 срочными ( $\geq 37$  недель) родами. Проведено генотипирование девяти SNP в генах *RLN*

Таблица 2 / Table 2

Анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов со спонтанными преждевременными родами  
Analysis of single nucleotide polymorphisms association with spontaneous preterm birth

Ген Gene	SNP ID	Moderate Preterm Birth ( $n = 80$ )			<i>p</i> -value
		Model	OR	95 % CI	
<i>RLN2</i>	rs3758239	rec	2,11	0,18–24,24	0,74
<i>RLN2</i>	rs4742076	rec	<b>8,81</b>	<b>1,03–75,43</b>	0,10
<i>RLN2</i>	rs10115467	rec	<b>4,07</b>	<b>1,39–11,88</b>	<b>0,03</b>
<i>RLN1</i>	rs3758240	add	1,44	0,69–3,00	0,56
<i>RLN1</i>	rs1322220	add	1,62	0,81–3,23	0,33
<i>RLN1</i>	rs1575279	rec	1,00	0,06–16,56	1,00
<i>RLN3</i>	rs7248735	dom	0,63	0,16–2,43	0,74

(*RLN1* — rs3758240, rs1322220, rs10481591, rs7048887, rs1575279; *RLN2* — rs3758239, rs4742076, rs10115467; *RLN3* — rs7248735). Было установлено, что беременные с гомозиготными генотипами rs10115467 и rs4742076 имели высокий риск развития ранних преждевременных родов [40].

Обнаружение генетической предрасположенности к преждевременным родам у женщин с определенными полиморфизмами в генах релаксина является важным с точки зрения возможности оценки риска досрочного прерывания беременности еще на этапе ее планирования. Генетическое тестирование пациенток на наличие полиморфизмов в гене релаксина может помочь расширить меры профилактики преждевременных родов и снизить частоту их наступления [26, 40].

### Заключение

В последнее время большое внимание уделяется поиску и изучению различных биомаркеров с целью улучшения эффективности методов прогнозирования преждевременных родов. Определение маркеров досрочного прерывания беременности (фетального фибронектина, фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, плацентарного альфа-1-микроглобулина) в комплексе с ультразвуковой оценкой длины шейки матки позволяет повысить точность диагностики угрожающих преждевременных родов. При этом применение данных биохимических маркеров в качестве предикторов ограничено сроком беременности (должен превышать 24 недели), прогностической значимостью (ложноположительные и ложноотрицательные результаты тестирования), доступностью (тест-системы для определения плацентарного альфа-1-микроглобулина не зарегистрированы в РФ). Это обуславливает необходимость поиска новых биомаркеров, которые лишены подобных недостатков, патогенетически обоснованы и способствуют более ранней идентификации угрожающих преждевременных родов. Гормон релаксин отвечает данным условиям, так как его роль в патогенезе преждевременных родов доказана, определение содержания в крови не представляет технических сложностей и не ограничено сроком гестации. Это позволяет рассматривать релаксин в качестве нового перспективного предиктора угрожающих преждевременных родов.

### Литература

1. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, et al. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S1. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1.
2. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics TACoO, Gynecologists. Practice bulletin No 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):964-973. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182723b1b.
3. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Эффективность применения акушерского пессария при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки // Медицинский совет. — 2017. — № 13. — С. 118–126. [Bespalova ON, Sargsyan GS. The effectiveness of the obstetric pessary for threatening preterm birth and short cervix. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(3):118-126. (In Russ.)]
4. World Health Organization. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva: WHO; 2015.
5. Gyamfi-Bannerman C, Menon R, Bonney EA, et al. Novel thoughts on preterm birth research proceedings of the 13<sup>th</sup> annual preterm birth international collaborative (PREBIC) meeting. *Semin Perinatol*. 2017;41(7):438-441. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.015.
6. Menon R, Torloni MR, Voltolini C, et al. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the literature in the last four decades. *Reprod Sci*. 2011;18(11):1046-1070. doi: 10.1177/1933719111415548.
7. Stone ML, Sedlis A, Zuckerman M. Relaxin — a critical evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 1958;76(3):544-552. doi: 10.1016/0002-9378(58)90069-3.
8. 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.
9. Hayes ES. Biology of primate relaxin: a paracrine signal in early pregnancy? *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2:36. doi: 10.1186/1477-7827-2-36.
10. Halls ML, Bathgate RA, Sutton SW, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCV. Recent advances in the understanding of the pharmacology and biological roles of relaxin family peptide receptors 1-4, the receptors for relaxin family peptides. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):389-440. doi: 10.1124/pr.114.009472.
11. Weiss G, Goldsmith LT. Mechanisms of relaxin-mediated premature birth. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1041:345-350. doi: 10.1196/annals.1282.055.
12. Bryant-Greenwood GD, Yamamoto SY, Lowndes KM, et al. Human decidual relaxin and preterm birth. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1041:338-344. doi: 10.1196/annals.1282.054.
13. Vrachnis N, Grigoriadis C, Siristatidis C, et al. The Janus face of maternal serum relaxin: a facilitator of birth, might it also induce preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(18):2187-2191. doi:10.3109/14767058.2014.981804.
14. Мозговая Е.В., Дедуль А.Г., Опарина Т.И., Ткаченко Н.Н. Новый взгляд на причины развития симфизиопатии у бе-

- ременных и поиск эффективных методов лечения // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. 59. — № 1. — С. 71–83. [Mozgovaya EV, Dedul' AG, Oparina TI, Tkachenko NN. New look at the causes of the development of symphysiopathy in pregnant women and searching for effective methods of treatment. *Zhurnal akusherstva i zhen-skikh boleznei*. 2010;59(1):71-83. (In Russ.)]
15. Bell RJ, Sutton B, Eddie LW, et al. Relaxin levels in antenatal patients following *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 1989;52(1):85-87. doi: 10.1016/S0015-0282(16)60794-X.
  16. Iams JD, Goldsmith LT, Weiss G. The preterm prediction study: maternal serum relaxin, sonographic cervical length, and spontaneous preterm birth in twins. *J Soc Gynecol Investig*. 2001;8(1):39-42. doi: 10.1177/107155760100800107.
  17. Bain E, Heatley E, Hsu K, Crowther CA. Relaxin for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD010073. doi: 10.1002/14651858.CD010073.pub2.
  18. Kuznetsova L, Plesneva S, Derjabina N, et al. On the mechanism of relaxin action: the involvement of adenylyl cyclase signalling system. *Regul Pept*. 1999;80(1-2):33-39. doi: 10.1016/S0167-0115(99)00007-5.
  19. Шпаков А.О. Структурно-функциональная организация рецепторов полипептидных гормонов, содержащих LRR повторы, и их взаимодействие с гетеротримерными G-белками // Цитология. — 2009. — Т. 51. — № 8. — С. 637–649. [Shpakov AO. Structural-functional organization of polypeptide hormones receptors containing LRR-repeats and their interaction with heterotrimeric G proteins. *Cell tissue biol*. 2009;51(8):637-649. (In Russ.)]
  20. Щербakov В.И., Еремеева Л.И. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — Т. 28. — № 3. — С. 38–44. [Shcherbakov VI, Eremeeva LI. Preterm delivery and new strategies of their correction. *Siberian scientific medical journal*. 2008;28(3):38-44. (In Russ.)]
  21. Konopka JA, DeBaun MR, Chang W, Dragoo JL. The Intracellular Effect of Relaxin on Female Anterior Cruciate Ligament Cells. *Am J Sports Med*. 2016;44(9):2384-2392. doi: 10.1177/0363546516646374.
  22. O'Byrne EM, Carriere BT, Sorensen L, et al. Plasma immunoreactive relaxin levels in pregnant and nonpregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;47(5):1106-1110. doi: 10.1210/jcem-47-5-1106.
  23. Hisaw FL, Zarrow MX. The physiology of relaxin. *Vitam Horm*. 1950;8:151-178. doi: 10.1016/S0083-6729(08)60670-6.
  24. MacLennan AH, Nicolson R, Green RC. Serum relaxin in pregnancy. *Lancet*. 1986;2(8501):241-243. doi: 10.1016/S0140-6736(86)92068-4.
  25. Goldsmith LT, Weiss G. Relaxin in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1160:130-135. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03800.x.
  26. Rocha FG, Slavin TP, Li D, et al. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):258.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.020.
  27. Bell RJ, Eddie LW, Lester AR, et al. Antenatal serum levels of relaxin in patients having preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(12):1264-1267. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06816.x.
  28. Petersen LK, Skajaa K, Ulbjerg N. Serum relaxin as a potential marker for preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(4):292-295. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13725.x.
  29. Vogel I, Salvig JD, Secher NJ, Ulbjerg N. Association between raised serum relaxin levels during the eighteenth gestational week and very preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(3):390-393. doi: 10.1067/mob.2001.109395.
  30. Vogel I, Goepfert AR, Moller HJ, et al. Early mid-trimester serum relaxin, soluble CD163, and cervical length in women at high risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):208-214. doi: 10.1016/j.ajog.2005.12.009.
  31. Бодрикова О.И. Прогнозирование и профилактика различных вариантов преждевременных родов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2017. [Bodrikova OI. Prognosis and prevention of various variants of preterm labor. [dissertation] Moscow; 2017. (In Russ.)]
  32. Сичинава Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — Т. 8. — № 2. — С. 131–138. [Sichinava LG. Current approaches to management of multiple pregnancies. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014;8(2):131-138. (In Russ.)]
  33. European IVFmC, European Society of Human R, Embryology, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017;32(10):1957-1973. doi: 10.1093/humrep/dex264.
  34. Vogel I, Glavind-Kristensen M, Thorsen P, et al. S-relaxin as a predictor of preterm delivery in women with symptoms of preterm labour. *BJOG*. 2002;109(9):977-982. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01187.x.
  35. Vogel I, Thorsen P, Hundborg HH, Ulbjerg N. Prediction of preterm delivery using changes in serum relaxin in low risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):113-118. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.11.002.
  36. Platek D, Chazotte C, Girz B, et al. Elevated relaxin levels may predict preterm delivery in spontaneous twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(suppl.):S54. doi: 10.1016/S0002-9378(97)80227-X.
  37. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):583-595. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.047.
  38. Granese R, Mantegna S, Mondello S, et al. Preterm birth: incidence, risk factors and second trimester cervical length in a single center population. A two-year retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(19):4270-4277.

39. Sandager P, Ulbjerg N, Henriksen TB, et al. Circulating relaxin and cervical length in midpregnancy are independently associated with spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):169.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.03.030.
40. Vogel I, Hollegaard MV, Hougaard DM, et al. Polymorphisms in the promoter region of relaxin-2 and preterm birth: involvement of relaxin in the etiology of preterm birth. *In Vivo.* 2009;23(6):1005-1009.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Ольга Владимировна Косякова — аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** for.olga.kosyakova@gmail.com.

Олеся Николаевна Беспалова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.

Olga V. Kosyakova — postgraduate student of The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** for.olga.kosyakova@gmail.com.

Olesya N. Bepalova — MD, PhD, DMSc, Leading researcher of The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.