

MEDICINE

Фурман О.В.¹

Цервикальная слизь как биомаркер фертильности

¹ Фурман Оксана Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Аннотация: Слизь, вырабатываемая цервикальным каналом это уникальная биологическая субстанция, которая играет одну из ключевых ролей в репродуктивной функции. От качества слизи и возможности ответа на гормональную стимуляцию желез крипт шейки матки зависит количество проникающих сперматозоидов в цервикальный канал, селекция сперматозоидов и продолжительность жизни сперматозоидов. Все эти элементы играют витальную роль в возможности оплодотворения яйцеклетки. Морфологическое строение шеечной слизи имеет гетерогенную структуру. Состоит из разлитых морфотипов и подтипов. Пропорциональное соотношение этих типов и подтипов четко регламентировано фазами менструального цикла. В цервикальном канале выделяют зоны, которые содержат железы тропные к разным гормонам (эстроген, прогестерон, норадриналин а также простогландам и релаксину). Эстрогензависимые железы продуцируют слизь типа L, S, P. Тип P продуцируется в околоовуляторный период и имеет несколько подтипов, структура зависит от момента приближения овуляции. В эстрогензависимых морфо типах отмечается большое количество канальцев (“дорожки для плавания” (Е. Одеблад)). Они, в свою очередь, обуславливают количество сперматозоидов проникших в шейку матки. Эти же канальцы выполняют функцию селекции (не допускают сперматозоиды с патологическими формами головки к пенетрации и в дальнейшем они не участвуют в оплодотворении). Прогестерон зависима слизь G, не имеет в своей структуре канальцев. Именно эти уникальные особенности шеечной слизи легли в основу определения шеечной слизи, как биомаркера репродуктивного здоровья женщины. Была разработана стандартизированная система определения качественных и количественных характеристик вагинальных выделений (Creighton Model FertilityCare™ System, TW Hylges). Что, в свою очередь, дало возможность выделить слизистый цикл в менструальном цикле женщины и рассчитать Индекс Слизистого Цикла (ИСЦ). В норме он составляет 9,1–16. Мы в своем исследовании проанализировали значение Индекса Слизистого Цикла при состояниях снижающих репродуктивное здоровье (эндометриоз, спаечная болезнь, недостаточность лютеиновой фазы, бесплодие) и сравнили со значением ИСЦ у женщин без патологических изменений. Отмечено выраженное снижение значения ИСЦ у женщин со спаечным процессом (ИСЦ = 8,4), недостаточностью лютеиновой фазы (ИСЦ = 7,5), бесплодием (ИСЦ = 6,6) и эндометриозом (ИСЦ = 6,4), по сравнению с группой сравнения (ИСЦ = 9,4). Что дает возможность расценивать этот показатель как маркер состояния репродуктивной функции женщины.

Ключевые слова: цервикальная слизь, слизистый цикл, индекс слизистого цикла, бесплодие, эндометриоз, спаечная болезнь, недостаточность лютеиновой фазы.

Секреторные клетки слизистой оболочки канала шейки матки постоянно секретуют клейкую, прозрачную, вязкую жидкость – цервикальную слизь. Количество и состав слизи регулируется секрецией гормонов в течение менструального цикла женщины. Около перiovуляторного периода количество слизи увеличивается до 700 мг в сутки, тогда как в лютеиновой фазе лишь 50 мг. Цервикальная слизь - уникальная в биологическом отношении жидкость организма женщины, больше нигде не встречающаяся. Основной компонент - гидрогель, который содержит большое количество углеводов и гликопротеинов муцинозного типа (аналогичный гидрогеля содержится в пуповине). При динамическом контроле, кривые увеличения содержания воды, количества слизи, тягучести, петрабильности сперматозоидов нарастают по мере увеличения содержания эстрогенов, тогда как клеточный состав и вязкость наоборот, уменьшаются ближе к моменту овуляции [1, 4].

Цервикальная слизь движется от внутреннего зева в направлении внешнего. Большой поток по

периферии, а не по центру канала шейки матки. Такой тип движения слизи обеспечивает ритмичное колебание микроворсины эпителиальных клеток. Данным колебаниям приписывают удаления из канала сперматозоидов, которые не способны к оплодотворению яйцеклетки. Нельзя исключить роль и мукоцилиарных молекул, продуцируемых секреторными клетками.

Изменения состава цервикальной слизи в лютеиновую фазу менструального цикла обусловлено преобладанием прогестерона. Кроме эстрогена и прогестерона на состав слизи влияют такие модуляторы, как простогландины и релаксин. Наиболее полно изучено влияние этих веществ на строение и мышечный слой шейки матки.

Самое полное описание структуры разных типов цервикальной слизи и ее тропность, принадлежит шведскому ученому Эрику Одебладу, который за свои открытия в 2012 году был отмечен премией в области фундаментальных и медицинских наук. Он известен как один из ученых, изучавших влияние ядерного магнитного

резонанса в различных областях науки и техники. В 1955 г. Эрик Одеблад и Гуннар Линдстром впервые зарегистрировали ядерный магнитный резонанс (ЯМР) *in vivo* в тканях животных. Сразу в практике начали использовать ЯМР для изучения движения и структур молекул. В клинической практике это стало возможным после того как Э. Одеблад сконструировал аппарат и разработал метод для изучения секреции жидкостей очень небольшого количества.

Эрику Одебладу принадлежит высказывание: «шейка матки высокоточный орган, столь же сложный, как и глаз». Его работа над изучением анатомии и физиологии эндоцервикса длилась с 1959 года (впервые опубликована информация о различных типах шейечной слизи, продуцируемой криптами ШМ) по 1993 год (когда был открыт F-тип слизи). [3, 4].

Сначала (в 1968) было открыта слизь типа G (гестагенозависимая) и E (эстрагенозависимая). Которая секретируется соответственно различными типами крипт. Исследования 1970-1970 гг. открыли, что E тип состоит из двух составляющих – тип S (пропускает сперматозоиды, Es). Эта слизь начинает продуцироваться за 2-3 дня перед овуляцией. Морфологически состоит из нитевидных каналов («дорожки для плавания»), которые располагаются параллельно. По этим каналам сперматозоиды достигают S крипт за 3-10 минут. S слизь секретируется не только под воздействием высокой концентрации эстрогенов, продукцию также стимулирует - норадреналин. Следующий подтип L (EL) - секреция начинается за 6-7 дней до овуляции. Собственно этот подтип характеризуется «феноменом папоротника». Еще один подтип, открытый в 1990 году - слизь P (Ep). Он секретируется около дня Пик (Peak), то есть около дня овуляции. Известно существование нескольких вариантов этого подтипа слизи. С влиянием на фертильность больше всего связывают P2 и P6 подтип. Известно, что P2 начинает производиться за 6-8 дней до овуляции, с прогрессирующим увеличением концентрации. P6 преимущественно секретируется железами крипт, расположенных в верхней части шейки матки и влияет на вязкость слизи. Еще известно существование гранул Z, которые при соединении со слизью P, создают эффект разрежения. Последний подтип слизи типа E, который открыт последним в 1997 году - это слизь F (EF). Эта слизь вырабатывается клетками, расположенными по всей длине канала шейки матки. Однако до сих пор не определена функция, которую выполняет F подтип. (Рис. 1) [2, 3, 4]

Прогестеронозависимый тип слизи – G, секретируется в лютеиновой фазе менструального цикла. Он образуется в нижних криптах шейки

матки. Имеет плотную консистенцию (вид «бульжной мостовой»), препятствует попаданию сперматозоидов в ШМ и является составной иммунной системы, которая защищает репродуктивную систему от инфекции. Открыто около 100 цервикальных крипт, продуцирующих слизь. Эрик Одеблад также определил 3 основные группы клеток слизистой оболочки цервикального канала ШМ. Это цилиндрические секреторные клетки (большинство), цилиндрические (столбчатый) ресничных клеток, а также «резервные» клетки. Биологические характеристики шейечной слизи и изменения в зависимости от фаз менструального цикла, последние годы были в центре внимания ученых. [1, 5].

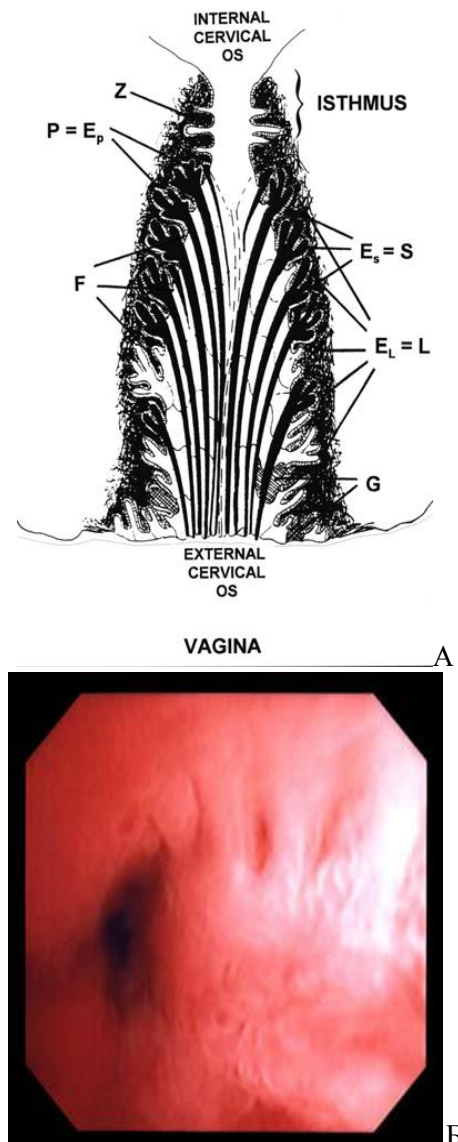


Рис.1 А.: Схематическое изображение эндоцервикального канала с распределением различных типов слизи (Es, EL, Ep и G). Локализация продукции слизи типа F и расположения желез Z (Схема Е.Одеблад, 1977 - 1994). Б. Фотография эндоцервикального канала и 4 отдельные открытые крипты (Исследование Института Папы Павла IV, 2004).

Всемирная организация здравоохранения на семинаре по теме "цервикальная слизь и репродукция человека", сравнила шейку матки к «биологическим клапаном», который, в «определенный период в течение репродуктивного цикла позволяет сперматозоидам проникать в матку, в другое время – блокирует прохождение». Ос-

новным фактором проникновения сперматозоидов – это каналы составляющие структуру каналов слизи S. Количество этих каналов зависит от фазы цикла, а именно от перiovуляторный периода. С увеличением уровня эстрогенов, то есть ростом доминантного фолликула – стремительно увеличивается количество каналов в слизи.[4]

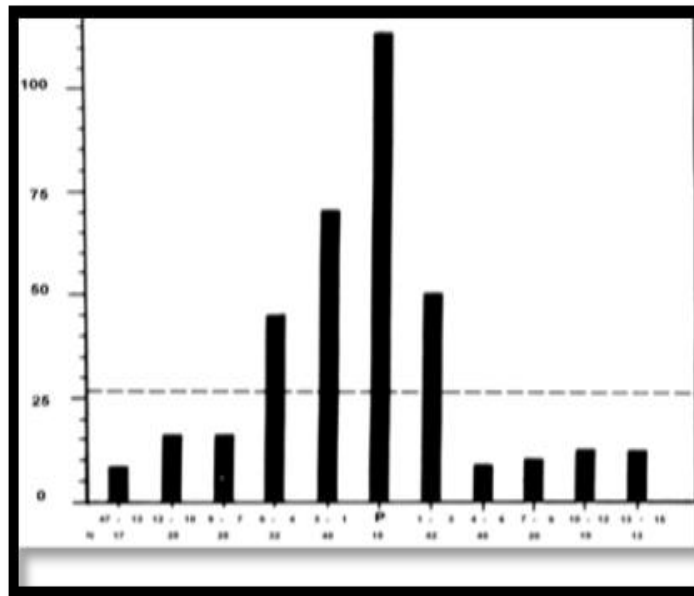


Рис. 2 Количество канальцев в секретиромый слизи (P - Пиковый день секреции слизи) с интервалом в 3 дня. Пунктирная линия отражает возможность пенетрации сперматозоидов (HilgersTW, Prebil AM: Овуляторный метод – наблюдении за вагинальными выделениями как маркер плодovitости / бесплодия. Obste Gynec53; 12-22, 1979).

Из схемы видно, что возможность проникновения сперматозоидов существует только в определенном промежутке времени. Присутствие слизи не гарантирует проникновение сперматозоидов, важно количество канальцев. Следует отметить, что от свойств и количества цервикальной слизи зависит поддержание способности сперматозоидов проникать в крипты и оплодотворить яйцеклетку. Многие ученые пытались выработать критерии объективной оценки показателей цервикального слизи. Наибольшего внимания заслуживает определение Индекса Слизевого Цикла (Mucus Cycle Score – MCS) по стандартизированной системе вагинальных выделений – крейгтонский метод (Creighton Model FertilityCare System - CrMS). Этот метод был разработан коллективом Института Исследования человеческой плодности им. Павла VI в Омаха (США) под руководством профессора Томаса Хилджерса. Крейтонский метод (CrMS) развился из метода наблюдения слизи, который разработал профессор Биллингс в 1972 г. [3, 4, 5]

CrMS предусматривает использование стандартизированной системы описание качественных и количественных характеристик церви-

кальной слизи, которая предусматривает отображение в цифровом и буквенном эквиваленте. Учитывается тягучесть слизи, цвет и ощущения, что трансформируются в оценку ежедневных баллов от 0 до 16. Начиная с определенного дня Пик и добавляя результат пяти предыдущих дней, сумма делится на 6 и мы имеем значение индекса слизи. Различают следующую классификацию значения Индекса Слизевого Цикла :

- А. Регулярный: Регулярный 9,1–16,0
Промежуточно регулярный 7,6–9,0
- Б. Ограниченный:
Промежуточно ограничен 5,7–7,5
Ограниченный 0,1–5,6
- В. Сухой: Сухой 0,0

Целью исследования было проанализировать значение Индекса слизистой Цикла (ИПЦ) у женщин с патологией репродуктивной системы.

Материалы и методы: Исследования были проведены на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 ВНМУ им. М.И. Пирогова и специализированной клиники «Материнство и жизнь» г. Люблин (Польша).

Было проанализировано значение индекса слизи 3-х циклов 75 женщин (225 циклов) репродуктивного возраста (16 – 45 лет, средний

возраст составил 34,5). Мониторинг менструального цикла проводился по крейгтонскому методу. В исследование вошло 13 пациенток с эндометриозом. Диагноз был поставлен после хирургического вмешательства методом лапароскопии. Следующая группа – 15 пациенток с диагностированным спаечным процессом в ходе лапароскопического вмешательства. Различные формы бесплодия составили следующую группу (14 пациентка). Отдельную группу составили женщины с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) – 12 женщин. Группа контроля женщины без нарушения репродуктивной функции (21 женщин).

Результаты исследования и их обсуждение:
Проанализировав значение индекса слизистого цикла в менструальных циклах женщин с репродуктивными проблемами и сравнив со значением у женщин без патологических нарушений – мы пришли к выводу, что индекс слизистого цикла достоверно снижен в циклах у женщин с патологическими изменениями.

Проанализировав 39 циклов женщин с диагнозом эндометриоз – среднее значение индекса слизи составило 6,4 (ограниченный индекс). Анализируя 42 цикла женщин с бесплодием (как первичным так и вторичным) - индекс слизи составил в среднем 6,6 (ограниченный)

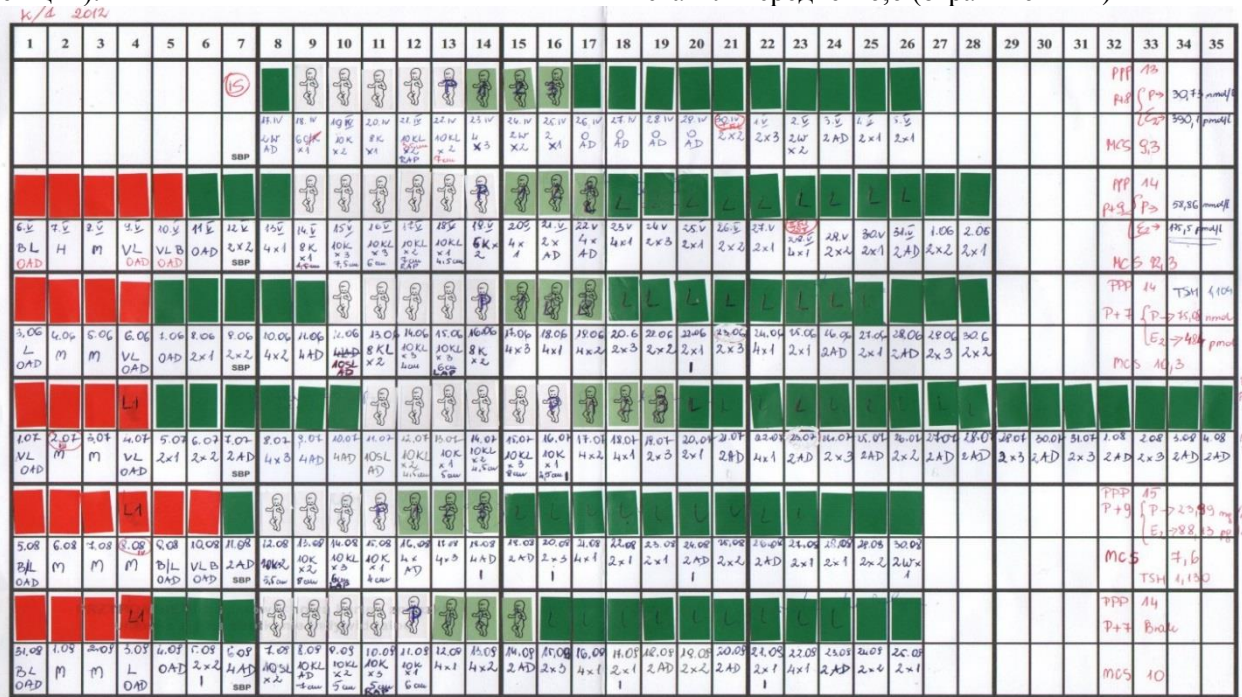


Рис. 3. Карта наблюдения менструального цикла по крейтонскому методу. Пациентка 33 года с диагнозом Первичное бесплодие. Каждый ОМЦ определенный индекс слизистого цикла.

В 36 циклах женщин с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) – среднее значение индекса слизи составило 7,5 (ограниченный индекс). При анализе индекса слизи у женщин с спаечным процессом (проанализированы 45 цикла) установлено, что среднее значение индекса слизи составило 8,4 (промежуточный регулярный). Низкий ИСЦ наблюдался у женщин с верифицированным диагнозом – эндометриоз, практически такое же значение индекса слизи имели пациентки с бесплодием (как первичным, так и вторичным). Анализируя цикл слизи одной женщины, можно видеть вариабельность слизистых выделений в разные менструальные циклы. Но пользуясь стандартизированным методом фиксации слизистых выделений можно получить четкое представление об изменениях, маркером чего является секреция слизи железами шейки матки.

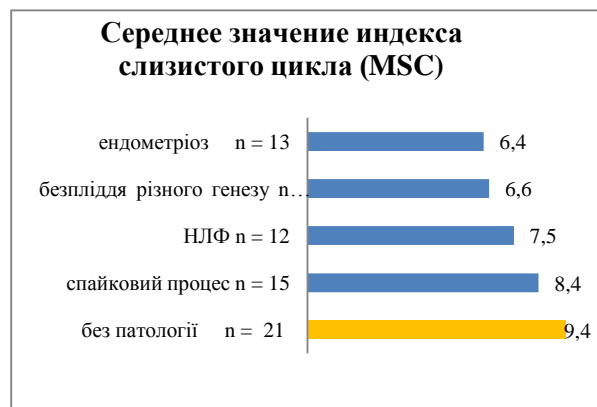


Рис. 4. Значение Индекса слизистого цикла исследуемых групп.

Наблюдая за изменением индекса слизи в разные менструальные циклы - отмечается закономерность в классификационной характеристике Индекса шейной слизи.

Выводы: Индекс слизистого цикла (ИСЦ) отражает состояние одного из важных элементов репродуктивной функции женщины. Его можно легко подсчитать, без специализированного

осмотра гинеколога – что является преимуществом для практической деятельности. ИСЦ – может быть одним из объективных маркеров фертильности женского организма.

Литература

1. Bigelow J. Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse \ J. Bigelow, D. Dunson, J.B. Stanford \ Hum Reprod. – 2004. – N.2. – P.1-4.
2. Billings EL Atlas of the ovulation Method. Ovulation Method Research and Reference Centre of Australia, 1989, Melbourne, Australia.
3. Hilgers TW Creighton-Model NaProEducation Technology for avoiding pregnancy\TW Hilgers, JB Stanford \ J Reprod Med. – 2004. – Vol.43. – P.223-228.
4. Odeblad E. Cervical mucus and their functions\E. Odeblad \ J Ir Coll Physicians Surg – 1997. – Vol.26. – P.27-32.
5. Jose Maria Murcia-Lora The Fertile Window and Biomarkers: A Review and Analysis of Normal Ovulation Cycles \ Pers Bioeti. – 2011. – Vol.15 N2. – P.133-148

Furman O. Cervical mucus as a biological marker of fertility

Abstract: The cervical mucus produced by cervical canal is a unique biological substance that plays a key role in reproductive function. From the quality of the mucus and the possibility of response to hormonal stimulation cervical crypts may affect the number of sperm penetrating into the cervical canal, the selection of sperm and sperm longevity. All of these elements play a vital role in the possibility of fertilization. Mucus from lumen of the cervix appears to be a morphologically heterogeneous entity. The proportion of these types and subtype depends on the phases of the menstrual cycle. In cervical canal are areas with glands. Cells of this glands produced a mucus by hormones stimulations (estrogen, progesterone and prostaglandin, noradrenalin and relaxin). The hormone estrogen stimulates the cervical crypts to produce mucus L, S, P types. Type P appear in near ovulatory period. This type has several subtypes, the structure of the approximation depends on the moment of ovulation. In the estrogen-dependent morphological types have large numbers of tubules ("swimming channels" (E.Odeblad)). Sperm penetrated into the cervix depends on these channels (prevent sperm with abnormal head shape to penetration and further do not participate in the fertilization). Progesterone stimulates the G type of the mucus is thick and dense. Unique characteristics of the cervical mucus formed the basis for determining the cervical mucus as a biomarker of women's reproductive health. The system for determining the qualitative and quantitative characteristics of the vaginal discharge has been standardized (Creighton Model FertilityCare™ System, TW Hylges). This techniques is the ability to assess the mucus cycle in the woman's menstrual cycle and calculate the Mucus Cycle Score (MCS). Normally it is 9.1 - 16. We have analyzed in their study of the Mucus Cycle Score in conditions which reduce reproductive health (endometriosis, adhesive disease, luteal phase deficiency, infertility) and compared with the value of MCS in women without pathological changes. Noted decrease in the value MCS in women with adhesive process (MCS = 8.4), luteal phase deficiency (MCS = 7.5), infertility (MCS = 6.6), and endometriosis (MCS = 6.4), compared with comparison group (MCS = 9.4). What makes it possible to regard this as a marker of the women fertility.

Keywords: cervical mucus, mucus cycle, mucus cycle score, infertility, endometriosis, adhesive disease, luteal phase deficiency.