

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра акушерства и гинекологии

**ЦЕРВИКАЛЬНАЯ СЛИЗЬ – ДОСТУПНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ СРЕДА  
С ВЫСОКИМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск БелМАПО  
2021

УДК 618.146-003.218-07(075.9)

ББК 57.15я73

Ц 41

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
от 19.03.2021 (протокол № 3)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного  
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»  
от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

**Авторы:**

*Тесакова М.Л.*, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

*Малолеткина О.Л.*, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук;

*Мельник Е.В.*, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук;

*Небышинец Л.М.*, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

*Грудницкая Е.Н.*, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

*Кириленко В.П.*, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент.

**Рецензенты:**

*Бурьяк Д.В.*, заведующий лабораторией акушерской и гинекологической патологии ГУ РНПЦ «Мать и дитя», кандидат медицинских наук, доцент

*Кафедра акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Ц 41

**Цервикальная слизь** – доступная биологическая среда с высоким диагностическим потенциалом : учеб.-метод. пособие / М.Л. Тесакова [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2021. – 54 с.  
ISBN 978-985-584-618-6

Учебно-методическое пособие посвящено вопросам диагностики акушерской и гинекологической патологии на основе оценки физико-химических свойств цервикальной слизи. В нем предоставлены данные литературных источников и результаты собственных исследований. Основное внимание уделено современным направлениям исследования цервикальной слизи в акушерской практике.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Акушерство и гинекология»; повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов.

УДК 618.146-003.218-07(075.9)

ББК 57.15я73

**ISBN 978-985-584-618-6**

© Тесакова М.Л. [и др.], 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЖЕНЩИНЫ</b> .....	5
Физиология женской репродуктивной системы.....	8
<b>СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ШЕЙКИ МАТКИ</b> .....	11
История морфологического исследования шейки матки.....	11
Основные клетки стромы шейки матки.....	13
Основное вещество шейки матки.....	17
Белково-углеводные комплексы шейки матки и их протеолиз.....	20
Цервикальная слизь и менструальный цикл.....	23
<b>ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ СРЕДЫ</b> .....	24
<b>БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ</b> .....	25
<b>ТЕСТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ОСНОВАННЫЕ НА ИССЛЕДОВАНИИ ШЕЕЧНОЙ СЛИЗИ</b> .....	27
<b>СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В ГИНЕКОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ</b> .....	35
<b>РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ, ВЫПОЛНЕННЫЕ НА КАФЕДРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ БЕЛМАПО</b> .....	38
1 Подготовка цервикальной слизи к исследованию.....	38
2 Методы исследования цервикальной слизи.....	40
3 Работы, посвященные диагностическим свойствам цервикальной слизи.....	43
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	49
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	50

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы активизировались и получили новые возможности для реализации исследования цервикальной слизи как нового биологического объекта для лабораторной диагностики. Увеличилось количество публикаций, посвященных выявлению физико-химических показателей в цервикальной слизи, отражающих физиологические и патологические изменения в репродуктивной системе небеременных и беременных женщин. Повышенный интерес к лабораторной диагностике акушерско-гинекологической патологии с использованием разнообразных методов исследования цервикальной слизи подтверждает высокую результативность исследований этого биологического секрета, не меньшую, чем у традиционных лабораторных материалов – крови и мочи.

Несмотря на актуальность проблемы, в настоящий момент она находится в стадии разработки. Так, например, отсутствуют нормы физико-химических показателей цервикальной слизи для женщин репродуктивного возраста, для беременных в соответствии со сроками гестации в норме и при патологии, для пациентов с гинекологическими заболеваниями. Кроме того, не описаны методы подготовки цервикальной слизи к данным исследованиям, не разработаны диагностические алгоритмы. Все вышеизложенное определяет высокую актуальность научно-практических исследований цервикальной слизи как доступной высокоактивной биологической среды в репродуктивной системе женщины.

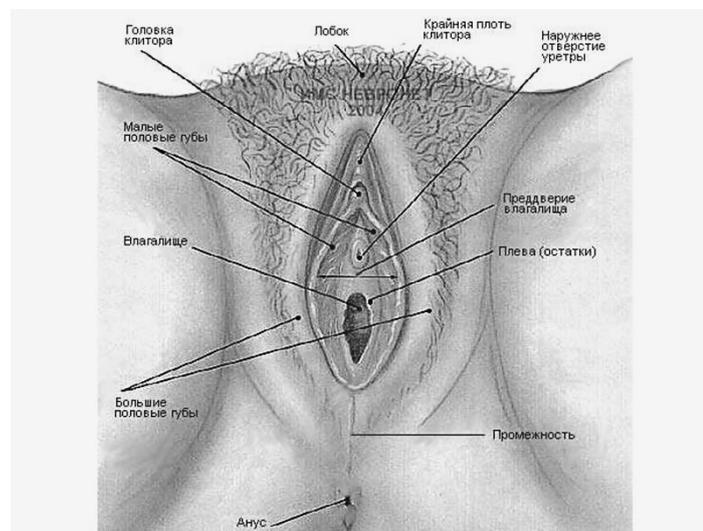
С нашей точки зрения существует необходимость объединения в одном источнике научно-практической информации о диагностических возможностях цервикальной слизи как новой биологической среды в лабораторной диагностике.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Акушерство и гинекология»; повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов.

## РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЖЕНЩИНЫ

Половые органы женщины принято разделять на наружные и внутренние. К наружным половым органам относятся лобок, большие и малые половые губы, клитор, преддверие влагалища (рис. 1). Границей между наружными и внутренними половыми органами является девственная плева. К внутренним половым органам относятся влагалище, матка, маточные трубы и яичники (рис. 2).

### Наружные половые органы



**Рисунок 1 – Наружные половые органы**

**Лобок** представляет собой возвышение, расположенное в нижней части передней брюшной стенки, с выраженным подкожно-жировым слоем.

**Большие половые губы** – две толстые кожные складки, содержащие жировую клетчатку, сальные и потовые железы. Спереди и сзади они соединяются между собой спайками – передней и задней. В толще нижней трети больших половых губ располагаются большие железы преддверия влагалища

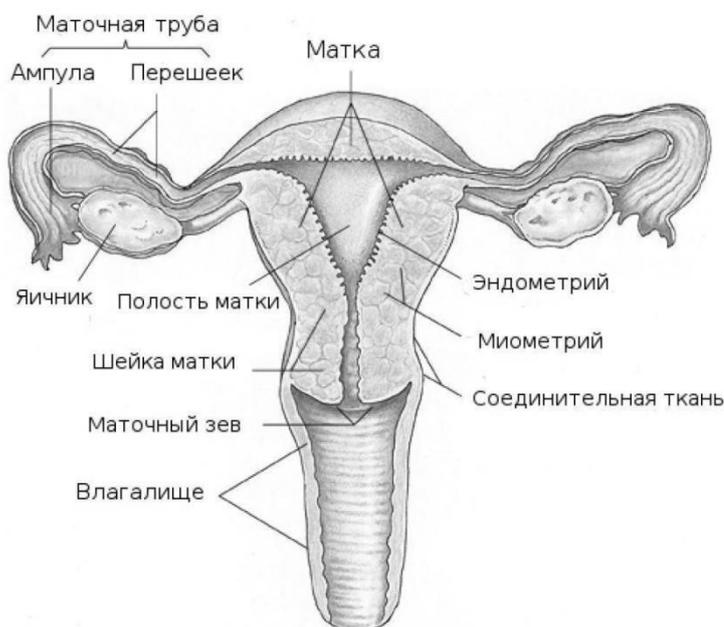
**Малые половые губы** представлены двумя кожными складками, которые расположены внутри от больших половых губ, имеют вид слизистой оболочки.

**Клитор** имеет вид бугорка, расположен в верхнем углу половой щели между разветвлениями малых половых губ, обильно снабжается кровеносными сосудами и нервными окончаниями.

**Преддверие влагалища** – щелевидное пространство, ограниченное с боков малыми половыми губами, спереди – клитором, сзади – задней спайкой половых губ. Сверху преддверие влагалища прикрыто девственной плевой или ее остатками.

**Девственная плева** – складка слизистой оболочки, расположенная у входа во влагалище между внутренними и наружными половыми органами. После родов девственная плева разрушается полностью, остаются лишь отдельные ее лоскуты (миртовидные сосочки).

### Внутренние половые органы



**Рисунок 2 – Внутренние половые органы**

**Влагалище** (представляет собой мышечно-фиброзную трубку длиной у взрослой женщины 10-12 см. Стенки влагалища соприкасаются между собой и в верхнем отделе, вокруг влагалищной части шейки матки, образуют куполообразные углубления – своды. Различают передний, задний, правый и левый боковые своды влагалища. Выделения у здоровых женщин имеют слизистый характер, молочный цвет, характерный запах и кислую реакцию. Такая среда влагалищного содержимого обусловлена молочной кислотой, которая образуется из гликогена под влиянием продуктов жизнедеятельности влагалищных бацилл или палочек Дедерлейна. При недостаточной функции яичников синтез гликогена в слизистой оболочке снижается, молочной кислоты продуцируется мало, в связи с чем кислая реакция содержимого влагалища может перейти в щелочную. В таких условиях во влагалище

начинают размножаться патогенные микробы, а нормальная микрофлора (влагалищные палочки) вытесняется, что может привести к воспалительным заболеваниям. Кислая же реакция влагалищного содержимого создает защитный биологический барьер, препятствующий развитию патогенных организмов, проникающих из внешней среды. Этот процесс называется самоочищением влагалища.

**Матка** – мышечный полый орган женщины, расположена в малом тазу между мочевым пузырем и прямой кишкой. В матке различают тело, перешеек и шейку. Выпуклая верхняя часть тела называется дном матки. Полость матки имеет форму перевернутого треугольника, в верхних углах которого открываются отверстия маточных труб. Внизу полость матки суживается, переходит в перешеек (часть матки между телом и шейкой длиной около 1 см) и заканчивается внутренним зевом. Длина матки у взрослой женщины, считая от наружного зева шейки матки до внутренней поверхности ее дна, составляет в среднем 7-9 см. Ширина матки в области дна 4-6 см, масса – 50-70 г. Две трети общей длины матки приходится на ее тело, а одна треть – на шейку.

**Шейка матки** – узкая нижняя часть матки, в которой различают влагалищную часть, вдающуюся во влагалище ниже сводов, и надвлагалищную (верхнюю) часть, расположенную выше сводов. Шейка матки имеет цилиндрическую форму. В детском возрасте и у небеременных женщин ее форма коническая. Внутри шейки проходит узкий шейный канал, верхний отдел которого заканчивается внутренним, а нижний – наружным зевом. Наружный зев открывается во влагалищной части шейки матки. У нерожавших женщин зев имеет округлую форму, у рожавших – форму поперечной щели. Канал шейки матки содержит слизистую пробку. Прозрачная густая слизь обладает бактерицидными свойствами, что защищает матку и маточные трубы от возбудителей инфекционных заболеваний.

Важнейшей функцией матки является образование условий для имплантации плодного яйца и последующего его развития. Матка служит надежнымместилищем для плода в течение всей беременности.

**Маточные трубы** – парный трубчатый орган, соединяющий полость матки с брюшной полостью. Маточные трубы отходят от углов матки к боковым стенкам таза, их длина 10-12 см. Стенки труб состоят из трех слоев: внутреннего – слизистого, среднего – мышечного и наружного – серозного. В ампулярном отделе маточной трубы происходит оплодотворение яйцеклетки с последующим перемещением ее в сторону матки. Это осуществляется за счет перистальтических сокращений трубы и мерцания ресничек эпителия в

сторону матки. Способствуют передвижению оплодотворенной яйцеклетки увлажненные продольные складки слизистой оболочки, по которым она скользит, как по рельсам.

**Яичники** – женские половые железы, располагаются сбоку и кзади от матки. Яичники имеют миндалевидную форму и белесоватый цвет, длина их в среднем 4 см, ширина 2 см, толщина 1,5 см, масса 6-8 г. Яичники в организме женщины выполняют важнейшие функции. В них образуются и созревают граафовы пузырьки и яйцеклетки, способные к оплодотворению. Кроме того, яичники представляют собой железы внутренней секреции, в которых вырабатываются половые гормоны, обуславливающие развитие половых органов и молочных желез, вторичных половых признаков, влияющие на обменные процессы в организме. С наступлением половой зрелости и до угасания половой функций в яичниках и матке происходят согласованные циклические процессы: рост фолликула, развитие яйцеклетки, овуляция, образование желтого тела и одновременная подготовка слизистой оболочки матки к возможному восприятию оплодотворенной яйцеклетки или же к отторжению, т.е. к менструации.

### **Физиология женской репродуктивной системы**

Традиционно организм человека рассматривается как совокупность органов, объединенных нервной и гуморальной регуляцией, что и принято обозначать термином «система органов». Впервые этот принцип был провозглашен Л. фон Бергаланфи и его последователями.

Исторически структура медицинской науки сложилась по органному принципу: различают заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, половой систем и др.

Дидактически выделяют пять уровней регуляции репродуктивной системы:

- экстрагипоталамические структуры;
- гипоталамус;
- гипофиз;
- яичники;
- органы-мишени (половые органы, молочные железы). Органами-мишенями также могут быть любые органы и ткани, имеющие рецепторы к гуморальным факторам регуляции репродуктивной системы.

Вследствие сложности организации и возложенных на репродуктивную систему задач (в глобальном биологическом понимании она отвечает за

сохранение вида) формирование репродуктивной системы занимает довольно продолжительное время, длящееся от 6-й недели внутриутробного развития до 17 лет жизни.

Как и любая функциональная система, репродуктивная система динамична, т.е. изменяется в процессе жизни человека, проходя определенные периоды развития: внутриутробный, период новорожденности, детства, пубертатный, репродуктивный, менопаузальный, старческий.

В реальной жизни жесткие возрастные границы периодов условны и сами периоды плавно переходят от одного к другому. При этом возраст наступления каждого периода, его продолжительность индивидуальны у каждой отдельно взятой женщины и могут варьировать из-за генетических, конституциональных, социальных и прочих особенностей.

### **Этапы формирования репродуктивной системы**

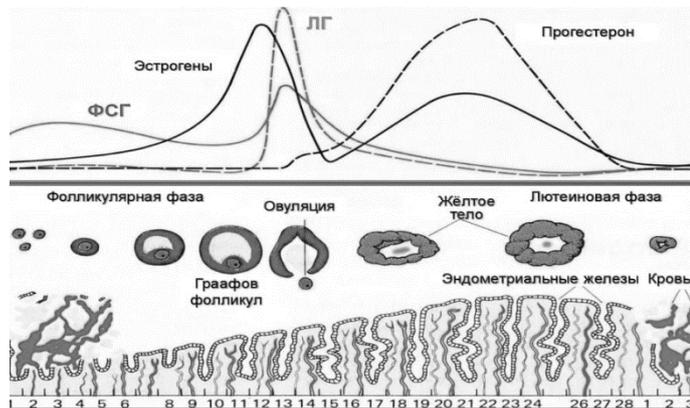
Репродуктивная система формируется поэтапно.

1. Созревает механизм обратной отрицательной связи (**периоды: антенатальный и новорожденности**).
2. Повышается выделение ГнРГ (**период детства**).
3. Ациклические выбросы ГнРГ → повышение чувствительности гипофиза к ГнРГ → повышение выделения гонадотропинов без цикличности → повышение чувствительности яичников к гонадотропинам → повышение синтеза половых стероидов (**препубертатный период**).
4. Становление циркадного выброса ГнРГ → цикличность выделения гонадотропинов → увеличение синтеза эстрогенов → менархе (**первая фаза пубертатного периода**).
5. Формирование цирхорального выброса ГнРГ → созревание механизма обратной положительной связи → формирование овуляторных циклов (**вторая, окончательная, фаза пубертатного периода**).

Репродуктивный период в жизни женщины или период половой зрелости характеризуется определенными физиологическими событиями. Продолжительность *менструального цикла* в детородном возрасте у женщины с регулярными менструациями варьирует в норме от 24 до 38 дней и примерно у 60% женщин она составляет 28 дней (рис. 3).

В течение менструального цикла наиболее выраженные морфологические изменения под воздействием яичниковых половых гормонов происходят в слизистой оболочке матки (**маточный цикл**). Известно, что в эндометрии различают два слоя: базальный и функциональный. Именно функциональный слой эндометрия претерпевает циклические изменения. В функциональном слое различают две части:

верхнюю – компактную, состоящую из многочисленных децидуальноподобных клеток, и нижнюю – губчатую, богатую ветвящимися железами. При нормальном менструальном цикле эндометрий последовательно проходит 4 фазы: десквамации, регенерации, пролиферации и секреции. Последние две фазы являются основными, поэтому **нормальный менструальный цикл принято называть двухфазным.**



**Рисунок 3 – Менструальный цикл**

Репродуктивная функция женщин реализуется прежде всего благодаря деятельности яичников и матки, так как в яичниках созревает яйцеклетка, а в матке под влиянием гормонов, выделяемых яичниками, происходят изменения по подготовке к восприятию оплодотворенного плодного яйца. Репродуктивный период характеризуется способностью организма женщины к воспроизводству потомства; продолжительность данного периода от 17-18 до 45-50 лет. Репродуктивному, или детородному, периоду предшествуют следующие этапы жизни женщины: внутриутробного развития; новорожденности (до 1 года); детства (до 8-10 лет); препубертатного и пубертатного возраста (до 17-18 лет). Репродуктивный период переходит в климактерический, в котором различают пременопаузу, менопаузу и постменопаузу.

С наступлением половой зрелости благодаря взаимосвязанным и взаимообусловленным процессам, происходящим в центральных и периферических звеньях репродуктивной системы, устанавливается определенный ритм ее функционирования, в котором организм женщины живет в течение репродуктивного периода – с 18 до 50 лет.

Для организма женщины в репродуктивном периоде характерен нормально сформированный женский фенотип: правильное развитие половых органов и вторичных половых признаков, регулярность менструаций, способность к зачатию в течение первых 1-2 лет половой жизни без предохранения, нормальное течение беременности, своевременные

роды и нормальное течение послеродового периода. К началу репродуктивного периода жизни завершается также формирование общего облика женщины.

С наступлением половой зрелости половые гормоны продуцируются с определенной закономерностью и обуславливают процессы регенерации и пролиферации эндометрия с последующим его секреторным превращением. В течение всего репродуктивного периода организм женщины предназначен для выполнения своей основной функции – репродукции.

## **СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ШЕЙКИ МАТКИ**

### **История морфологического исследования шейки матки**

Особое значение в репродуктивной медицине приобретает изучение структуры и функциональной активности шейки матки.

В 1887 году Benckiser и Hofmeier после патологоанатомического вскрытия женщины, имевшей на момент смерти беременность в сроке 9 недель, провели морфологическое исследование шейки матки. Их описание и заключение было следующим: «Ее ткань – более компактна, после цервикального канала – с большим количеством соединительной ткани, в то время, как мускулатура, проходящая из тела на шейку, держится на наружной стороне».

В начале тридцатых годов XX века отечественными учеными В.С. Груздевым и Б.С. Тарло после многочисленных макро- и микроскопических исследований было установлено, что небеременная матка состоит из трех отделов – тела, собственно шейки и расположенного между ними истмуса. Нижняя граница шейки определяется наружным маточным зевом. Цервикальный канал выстлан сецернирующим слизь эпителием. У небеременных женщин ткань шейки матки состоит преимущественно из густого сплетения соединительнотканых волокон и тяжей, лежащих пучками между более тонкими мышечными тяжами. Соединительная ткань составляет основу влагалищной части шейки матки. С началом беременности, начиная со 2 месяца, в области шейки отдельные волокна становятся разрыхленными и набухшими, извиваясь, они образуют широкие тканевые щели, а также наблюдается активное размножение клеток. Также было установлено, что в структуру шейки матки входят эластические волокна, количество которых подвержено колебаниям: так, в частности, у пожилых и многорожавших женщин количество эластических волокон было

большим. Гладкомышечные клетки по наблюдениям авторов у небеременных располагались вокруг собственных оболочек желез, во время беременности они увеличивались в размере и исчезали с прогрессированием беременности. Кровеносные сосуды шейки матки с увеличением срока гестации увеличивались не только в объеме, но и в количестве, формируя венозную сеть с особым видом сплетений, образующих структуру, похожую на губку в толще шейки матки. В родах кровеносные сосуды цервикальной ткани наполнялись кровью, пропитывающей соединительнотканые элементы шейки матки, что приводило к разрыхлению волокон, они становились мягкими, растяжимыми и набухшими, из-за чего тянулись, а не рвались.

Таким образом, авторами был сформулирован вывод, что шейка матки во время беременности значительно изменяется, ткани ее «омолаживаются», сама она превращается в пещеристое тело, но до конца беременности сохраняется.

В 1947 году Danforth установил, что шейка матки на 85% состоит из соединительной ткани, в которой различают клеточные и внеклеточные элементы, представленные эластиновыми, коллагеновыми волокнами и межклеточным веществом. Гладкомышечная ткань в шейке матки находится в двух структурных формах: в виде редко разбросанных клеточных элементов и в виде тонкого мышечного слоя, покрывающего только проксимальные отделы ее надвлагалищной части.

После ряда гистологических исследований Wagner H. (1958) описал наличие в шейке матки гладкомышечных клеток, которые во время беременности были гипертрофированы, а Krantz и Phillips (1962) в своих исследованиях доказали, что мышечные волокна в дистальной части шейки матки отсутствуют: переход от фиброзной ткани шейки к мышечной ткани тела матки был почти внезапный, а эластиновые волокна выявлялись только в стенках больших кровеносных сосудов.

Микроскопическое исследование ткани шейки матки Bernstein D и соавторами (1977) показало, что в цервикальной строме преобладает коллаген. Позднее Kleissl H.P. и соавторы (1978) установили, что шейка матки состоит на 62-80 % из коллагена I типа и 20-38 % коллагена III типа.

Было также отмечено, что изменение биофизических параметров шейки матки – это процесс, сопряженный с деструкцией как цервикального матрикса, так и самой ткани шейки матки. В своих исследованиях Liggins G.P. (1978), пришел к выводу, что раскрытие шейки матки, это яркое, зеркальное отображение воспалительной реакции. Интересным в данном контексте представляется тот факт, что беременность сама по себе сопровождается воспалительно-подобными изменениями: умеренный

лейкоцитоз, повышение СОЭ, снижение гемоглобина в общем анализе крови и изменение других показателей, указывающих на наличие воспалительного ответа.

Значительно позже Junqueira и соавторами (1980) было установлено, что накануне родов в образцах цервикальной ткани выявляется массивная инфильтрация лейкоцитов, а именно полиморфноядерных лейкоцитов, несущих в своих гранулах лизосомальные ферменты, т.е. ферменты, разрушающие тканевые структуры. В дальнейшем другими исследователями (Barclay et al., 1993., Bokstrom H. et al., 1997; Sennström et al., 2000) было подтверждено, что начало родов и их завершение напрямую зависит от локальной продукции простагландинов и провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь, активно участвуют в деградациии соединительнотканного остова шейки матки.

В конце 80-х годов XX века зарубежными учеными после многочисленных независимых исследований был определен морфобioхимический алгоритм «созревания» шейки матки. Для реализации данного алгоритма необходимым условием являлось: 1) наличие отека шейки матки; 2) дисперсия коллагенового каркаса, составляющего строуму шейки; 3) увеличение концентрации общих гликозаминогликанов (ГАГ), заполняющих промежутки коллагеновой сети, и повышение концентрации гиалуроновой кислоты в шейке матки, которая играет главную роль в структуре отека (Danforth et al., 1974; L.C. Jungueira et al., 1980; Osmers et al., 1993).

Учитывая то, что строма шейки матки состоит из соединительной ткани (до 85-90% всего объёма), следовательно, в ее состав входят клеточные и внеклеточные элементы.

### **Основные клетки стромы шейки матки**

Основные клетки стромы шейки матки – фибробласты, макрофаги (гистиоциты), тканевые базофилы (тучные клетки, лаброциты, гепариноциты), мезенхимные клетки, перициты. Их еще называют клетками резидентами или постоянными клетками. Другая группа клеток – это клетки иммигранты: лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты), так называемые транзиторные клетки, имеющие гематогенное происхождение и проникающие в соединительную ткань шейки матки из крови в большом количестве при наличии очагов воспаления или специфического стимула. К ним относятся и лимфоциты, осуществляющие иммунологический надзор, постоянно циркулирующие между кровью, соединительной тканью, лимфой.

По своим функциональным возможностям клетки соединительной ткани (в зависимости от выполняемой функции) можно разделить на три основные группы: клетки, ответственные за синтез молекул внеклеточного вещества и поддержание структурной целостности ткани, – фибробласты и фиброциты, хондробласты и хондроциты, остеобласты и остеоциты, одонтобласты, ретикулярные клетки; клетки, ответственные за накопление и метаболизм жира, – адипоциты, образующие жировую ткань; клетки с защитными функциями (в т.ч. иммунологическими) – тучные клетки, макрофаги и все типы лейкоцитов.

Клетки соединительнотканной стромы находятся в тесном контакте с большим количеством внеклеточных макромолекул. Такое соединение или взаимосвязь определяют понятие – внеклеточный матрикс. Значительную часть объема соединительной ткани занимает внеклеточное пространство, заполненное молекулами внеклеточного матрикса.

**Фибробласты** являются основной и наиболее распространённой клеточной формой. В функцию этих клеток входит продукция белково-углеводных комплексов (БУК), основного вещества (протеогликанов и гликопротеидов), образование коллагеновых, ретикулиновых и эластических волокон, регуляция метаболизма и структурной стабильности этих элементов, в том числе их катаболизма.

Фибриллярные белки существуют в виде двух функциональных типов: преимущественно структурные (семейства коллагена и эластина) и преимущественно адгезивные (семейство фибронектина или ламинина). Фибробласты помимо коллагена также синтезируют липиды, ряд ферментов, простагландины, циклические нуклеотиды. Зрелые, активно синтезирующие коллаген фибробласты, дифференцируются из юных клеток, появляются на третьи сутки и к 6-7 дню составляют основную массу клеток растущей ткани. Фибробласты имеют хорошо развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум и множество пузырьков, расположенных близко к клеточной мембране, что говорит о типе активной клетки.

**Миофибробласты** – это клетки, которые являются разновидностью фибробластов. По своей структуре очень похожи и близки к гладкомышечным клеткам. Встречаются в основном в грануляционной ткани.

**Фиброкласты** представляют собой клетки, в которых функция фиброклазии преобладает над функцией продукции коллагена. Эти клетки активно участвуют в резорбции коллагеновых волокон путем фагоцитоза фибрилл при перестройке и инволюции соединительной ткани шейки матки. Особенно эти процессы ярко выражены в раннем послеродовом периоде.

**Фиброциты** представлены неактивными клеточными формами зрелой соединительной ткани. Основная их функция – регуляция метаболизма и механической стабильности. Вне беременности в шейке матки эти клетки являются преобладающими, поскольку являются основным связующим звеном, отвечающим за прочность, ригидность и консолидацию коллагеновой сети и межклеточного вещества.

**Гладкомышечные клетки:** их свойства во многом совпадают с фибробластами. Они имеют одно и то же эмбриональное происхождение. Основная функция – синтез коллагена, гликозаминогликанов и эластина.

**Макрофаги** – это клетки, которые обеспечивают гомеостаз, играют основную роль в обменных процессах, естественном и специфическом иммунитете, воспалении, регенерации и противоопухолевой защите. Макрофаги являются активными секреторными клетками и выполняют ряд функций. Ниже приведены лишь те, которые имеют непосредственное отношение к «созреванию» шейки матки и инициации родов. И так, макрофаги: в том числе, секретируют факторы, индуцирующие рост фибробластов и продукцию ими коллагена; синтезируют и секретируют такие активные соединения, как простагландины и циклические нуклеотиды, которые являются медиаторами воспаления и модуляторами изменения цервикальной стромы накануне и во время родов; секретируют лизосомальные ферменты или кислые гидролазы (катепсины, кислая фосфатаза, ДНК-аза, глюкуронидаза и др.); при выходе из клетки эти ферменты осуществляют гидролиз ряда углеводных и белковых субстанций, иначе говоря, гликозаминогликанов и протеогликанов, основного вещества шейки матки; вырабатывают нелизосомные протеиназы: коллагеназу, эластазу, нейтральную протеиназу, – активно участвующие в разрушении цервикального коллагена, что делает шейку матки мягкой, податливой, растяжимой.

Во время беременности количество коллагена в матке возрастает в 4-5 раз, но в период послеродовой инволюции происходит чрезвычайно интенсивная его резорбция. Электронно-микроскопические исследования показали, что в резорбции коллагена в послеродовой матке участвуют макрофаги, которые фагоцитируют фрагментированные коллагеновые фибриллы, предварительно дезинтегрированные во внеклеточном пространстве коллагеназой.

**Тучные клетки** являются обязательным компонентом соединительной ткани. Они встречаются везде, где есть хотя бы незначительные ее прослойки, в том числе, они встречаются и в шейке матки. В рыхлой соединительной ткани тучные клетки составляют около 10% всех клеток, в

паренхиматозных органах они собраны в капсуле и трабекулах, их много в коже и слизистых оболочках пищеварительного тракта, они рассеяны по всем лимфоретикулярным органам. Гистохимические и биохимические исследования выделяемых из тучных клеток гранул, показали, что они состоят из комплекса гепарина и основного белка, связанные ионными и частично ковалентными связями (30% гепарина и 60% белка). К этому комплексу электростатически присоединен гистамин. Отмечается также включение допамина в тучные клетки. Кроме гепарина, в гранулах содержатся и другие гликозаминогликаны: хондроитинсульфаты и в очень незначительном количестве гиалуроновая кислота. Также в гранулах обнаружены гликопротеины и фосфолипиды. Большинство основных белковых гранул представлено протеолитическими ферментами, близкими к химотрипсину и трипсину, обладающими киназной и фибринолитической активностью.

Функция тучных клеток – это секреция физиологически активных веществ, прежде всего гепарина и гистамина. Морфологическими проявлениями секреции являются дегрануляция и гранулолизис.

**Гепарин** – представитель гликозаминогликанов с противосвёртывающей активностью, находится в межклеточном веществе ткани печени, лёгких, сердца, стенках артерий. Снижает метаболизм клеток в связи с изменением электрического потенциала клеточной поверхности, что ведет к торможению роста клеток и блокаде фагоцитоза. Благодаря полианионной структуре гепарин, подобно другим гликозаминогликанам, способен образовывать комплексы с белками и связывать биогенные амины. На этом основано антиоксическое действие гепарина. Гепарин инактивирует ряд ферментов и наиболее агрессивные из них – лизосомальные, обладает антигиалуронидазным эффектом, то есть снижает проницаемость основного вещества и капилляров, тем самым, освобождает ткани от излишков гистамина. Все это обуславливает противовоспалительное действие гепарина. Совокупность перечисленных свойств данного вещества может быть основой этиопатогенетического лечения невынашивания беременности. В данном направлении есть все предпосылки для научного исследования, а в последующем – широкого использования гепарина в акушерской практике.

**Гистамин** по своему действию является антагонистом гепарина. Обладая сильным вазотропным эффектом, гистамин способствует сокращению гладких мышц, расширению капилляров, артериол и венул, ускоряет кровоток, повышает проницаемость капилляров. Гистамин обладает также деполимеризующим эффектом, стимулирует фагоцитоз и укорачивает время кровотечения, усиливает тканевую проницаемость, тормозит

фибриллогенез. Таким образом, он является провоспалительным тканевым гормоном.

Как уже было сказано выше, «созревание» шейки матки имеет определенное сходство с воспалительной реакцией. Тучная клетка в системе воспалительного ответа является центральной, если не ключевой, поскольку содержит большое количество сильнодействующих медиаторов и, как обнаружено, участвует в регуляции и активации других воспалительных клеток. Однако на сегодняшний день малоизвестно, какую роль и функцию тучная клетка выполняет в инициации родов и родовом акте, а также с помощью каких механизмов она разрушает коллаген и протеогликаны цервикальной стромы. Известно то, что эозинофильные гранулоциты часто обнаруживаются в области с тканевой деструкцией и клеточной гибелью, где они дегранулируют и секретируют, по крайней мере, два очень сильнодействующих токсичных белка, эозинофильный катионный белок и эозинофильную пероксидазу, которые, как оказывается, являются медиаторами воспаления клетки.

Существуют соединения, которые стабилизируют тучные клетки, устраняют дегрануляцию, уменьшают воспалительные реакции. Эти фармакологические препараты широко применяются при астме и экспериментальном раке молочной железы. С целью профилактики преждевременных родов за рубежом широко используют нестероидные противовоспалительные препараты, которые являются стабилизатором выброса простагландинов, инициирующих и запускающих механизм прерывания беременности. Стабилизаторы тучных клеток еще не использовались для этой цели. Однако исследования показывают, что фармакологическая ингибция воспалительных клеток, например, эозинофильных гранулоцитов и тучных клеток, могла бы стать новым терапевтическим подходом в лечении угрожающих преждевременных родов.

### **Основное вещество шейки матки**

В межклеточном матриксе находятся 2 типа волокнистых структур — это коллагеновые и эластиновые волокна. Основным фибриллярным белком межклеточного матрикса является **коллаген** — сложный белок, относящийся к группе гликопротеинов, составляющий 30 % от общего количества белка в организме человека, имеющий четвертичную структуру. Молекулярная масса коллагена составляет 300 kDa. Фибриллярная структура коллагена — это суперспираль, состоящая из 3-х цепей. Коллаген нерастворим в воде, солевых растворах, слабых растворах кислот и щелочей.

В настоящее время известно 19 типов коллагена, которые отличаются друг от друга первичной структурой пептидных цепей, функциями и локализацией в организме. В организме человека 95 % всего коллагена составляют коллагены 1-го, 2-го и 3-го типа, которые образуют очень прочные фибриллы. Они являются основными структурными компонентами органов и тканей, которые испытывают постоянную или периодическую механическую нагрузку (кости, сухожилия, хрящи, межпозвоночные диски, кровеносные сосуды), а также участвуют в образовании стромы паренхиматозных органов и, в частности, стромы матки и ее шейки. Поэтому коллагены 1-го, 2-го и 3-го типа часто называют интерстициальными.

В норме коллаген постоянно синтезируется клетками соединительной ткани – фибробластами, остеобластами, хондробластами и др. Разрушение коллагена происходит с помощью ферментов, но интенсивность его обмена относительно низкая. Период полураспада разных типов коллагена колеблется от нескольких дней до года. Деградация (разрушение) коллагеновых волокон в норме проходит в несколько этапов. Сначала происходит расщепление молекул коллагена под воздействием неспецифических и специфических протеиназ, а также матриксных металлопротеиназ – ММП-1, -8, -13, -14, -18. Затем расщепление коллагена продолжается внутри- и внеклеточными путями. Трехцепочечные фрагменты денатурированного коллагена подвергаются протеолизу лизосомальными протеазами до олигопептидов.

Анализ данных литературы показывает, что коллаген, являясь основным фибриллярным белком межклеточного матрикса, выполняет в организме ряд очень важных функций. Во-первых, это опорная функция – от количества и расположения коллагеновых волокон, а также от их качественного состава зависят механические свойства тканей организма, в том числе матки и ее шейки. Во-вторых, коллаген играет важную информативно-регуляторную роль в морфогенезе тканей, свертывании крови и воспалительных процессах, регуляции обмена коллагена по принципу обратной связи. Причем, одним из главных факторов, влияющих на синтез и распад коллагена, а также на расположение его волокон, является механический. Ауторегуляция обмена коллагена направлена на поддержание соответствия структуры и биомеханической функции тканей. Ярким тому свидетельством является «созревание» шейки матки накануне родов, ее полное раскрытие в период изгнания и восстановление своей тканевой формы в послеродовом периоде. Коллагеновые волокна, пронизывающие шейку матки и образующие ее каркас, выполняют главную ее функцию –

биомеханическую. Прочность и консолидация их напрямую зависит от основного вещества, содержащего различные фракции гликозаминогликанов.

**Гликозаминогликаны (ГАГ)** или кислые мукополисахариды широко распространены в тканях позвоночных и являются основным углеводным компонентом межклеточного матрикса соединительной ткани. ГАГ существуют в виде 2-х форм: сульфатированные (хондроитинсульфаты, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат, кератансульфат) и несulfатированные – гиалуронат (гиалуроновая кислота) и хондроитин. Именно с гликозаминогликанами связаны основные генеративные преобразования в шейке матки накануне родов и в родах. И наиболее значимые из ГАГ: дерматансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфат и его несulfатированные формы – гиалуроновая кислота и хондроитин. Считается, что дерматансульфат определяет ригидность шейки матки и связан с процессами дестабилизации коллагена. Хондроитин-6-сульфат является одним из ключевых элементов ранней, а гиалуроновая кислота – поздней стадии созревания шейки матки. Содержание воды в шейке матки во время беременности и родов увеличивается. Так, у небеременных женщин доля воды в шейке составляет 80,8-81,1 % от массы шейки, у беременных – 84,7-85,9 %, а в родах – 85,5-87,3 %.

Rath W. с соавторами установили самые высокие концентрации гликозаминогликанов в гистологических образцах шеечной ткани, полученных в начале родов. Их уровень коррелировал с биофизическими параметрами «зрелой» шейки матки. Тем не менее, исследователи полагали, что истинный пик ГАГ совпадает с проявлением мягкой «зрелой» шейки непосредственно до начала родов. Их выводы указывали на то, что раскрытие маточного зева, наблюдающееся во время родов, ассоциируется с явным понижением абсолютного и относительного количества дерматансульфата, который присоединен к фибронектину и связан с коллагеном. По данным Rath W. и соавторов к концу беременности наблюдается 30-45% снижение концентрации дерматансульфата, приводящее к повышению эластичности и растяжимости «зрелой» шейки матки, что связано с дестабилизацией коллагеновых волокон.

**Гиалуроновая кислота** является представителем несulfатированных гликозаминогликанов, заполняет «пространство» между волокнами коллагена. При повышении концентрации гиалуроновой кислоты происходит снижение связи фибронектина с коллагеном, способствуя, таким образом, ослаблению коллагеновой структуры в родах. Фибронектин – внеклеточный адгезивный белок, помогающий клеткам соединяться с матриксом. По сравнению с молекулой коллагена сравнимого веса молекула гиалуроновой

кислоты (ГК) имеет намного больший объем за счет повышенного содержания воды, что объясняет мягкую, отечную и податливую консистенцию «зрелой» шейки в родах.

В строме шейки матки гиалуронозная кислота продуцируется фибробластами и стимулируется разнообразными агентами, включая гормоны (Day AJ. и соавт., 1999), простагландины (Rath и соавт., 1993) интерлейкин-1 (Ogawa, M. и соавт., 1998) и липополисахариды (Лаурент и Фразер, 1992). Концентрация гиалуронозной кислоты в тканях зависит от скорости выработки, лимфатического дренирования (McKee, C. и соавт. 1996) и локальной дегградации.

Биологические функции гиалуронозной кислоты включают в себя поддержание гомеостаза, т.е. уравновешенное состояние воды и белка, а также защиту клеток от потенциально опасных воздействий других клеток и микроорганизмов (Day AJ., 1999). Гиалуронозная кислота всегда взаимосвязана с клетками и вовлечена в их активность, включая пролиферацию (Tammi MI, и соавт., 2002), миграцию (Stern, R. 2003), инвазию (Bourguignon LY и соавт., 2007), трансформацию (Rajabi M. и соавт., 1992), митоз (Spicer AP, и соавт., 2003), ангиогенез (Camenisch TD и соавт., 2000) и заживление ран (Almond A., 2007).

Дегградация гиалуронозной кислоты происходит вследствие её включения в клетки через рецепторы, в т.ч. CD44, и прямым воздействием фермента гиалуронидазы, которая гидролизует молекулы в крупные фрагменты (Hiroshi Kobayashi и соавт., 1997). Частично дегградированная или имеющая низкий молекулярный вес ГК обладает хемотаксическим и активирующим воздействием, ведущим к притоку лейкоцитов в цервикальную ткань (Timmons BC и соавт., 2006). Физиологические концентрации ГК ингибируют передвижение нейтрофилов (M. Obara и соавт., 2001), в то время как более высокие концентрации, особенно при наличии фибронектина, стимулируют миграцию нейтрофилов (Kobayashi, H. and Terao, T., 1997); (Kundson, W., и соавт., 1984).

### **Белково-углеводные комплексы шейки матки и их протеолиз**

Протеогликианы или белково-углеводные комплексы (БУК) – высокомолекулярные соединения, состоящие из белка (5-10%) и гликозаминогликанов (90-95%). Протеогликианы образуют основное вещество межклеточного матрикса. Гликозаминогликианы – гетерополисахариды, состоящие из многократно повторяющихся дисахаридов, мономерами которых являются уроновые кислоты и гексозамины. Они связывают

большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер.

Протеогликаны являются структурными компонентами внеклеточного матрикса; обеспечивают тургор различных тканей; как полианионы связывают поликатионы и катионы; действуют как сито во внеклеточном матриксе (фильтрация в почках); влияют на клеточную миграцию; противостоят компрессионным силам в межклеточном матриксе; поддерживают прозрачность роговицы; выполняют структурную роль в склере; антикоагулянты; формируют рецепторы на поверхности клеток; образуют межклеточные контакты; входят в состав синаптических и других везикул клеток.

Полисахаридные цепи синтезируются путем последовательного присоединения моносахаридов. Донорами моносахаридов обычно являются соответствующие нуклеотид-сахара. Реакции синтеза катализируются ферментами семейства трансфераз, обладающими абсолютной субстратной специфичностью. Эти трансферазы локализованы на мембранах аппарата Гольджи. Сюда по каналам эндоплазматической сети поступает коровый белок, к которому присоединяются моносахариды связующей области, и затем наращивается вся полисахаридная цепь. Сульфатирование углеводной части происходит с помощью фосфоаденозинфосфосульфата.

На синтез гликозаминогликанов влияют глюкокортикоиды: они тормозят образование гиалуроновой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов. Показано также тормозящее действие половых гормонов в органах-мишенях.

Разрушение полисахаридных цепей осуществляется экзо- и эндогликозидазами и сульфатазами, к которым относят гиалуронидазу, глюкуро니다зу, галактозидазу, нейраминидазу и другие лизосомальные гидролазы, обеспечивающие постепенное расщепление полисахаридов до мономеров. Генетически детерминированный дефект указанных ферментов приводит к нарушению распада белково-углеводных комплексов и накоплению их в лизосомах. Развиваются мукополисахаридозы, проявляющиеся значительными нарушениями в умственном развитии, поражениями сосудов, помутнением роговицы, деформациями скелета.

В протеолизе белковой части протеогликанов принимают участие такие лизосомальные кислые протеазы, как катепсины В, D, F, а также нейтральная протеиназа. Считается, что ведущая роль в лизисе коллагена принадлежит цистеиновым протеиназам. Наиболее изученная протеиназа – катепсин В – вызывает деградацию нерастворимого коллагена и протеогликанов при рН, близком к нейтральному, а также активирует проколлагеназу. Источниками

коллагенолитических ферментов являются полиморфноядерные лейкоциты, фибробласты, макрофаги, эозинофилы и др.

Комплекс Гольджи – это основное место внутриклеточной локализации лизосомальных гидролаз, основная функция которых связана с расщеплением (перевариванием) различных биологических субстратов, отсюда и их название – лизосомы. Синтез гидролитических ферментов происходит в системе эндоплазматической сети, а упаковка – в ее участках, соприкасающихся с комплексом Гольджи. Если сочетанное действие различных протеолитических ферментов обеспечивает расщепление пептидного компонента, связанного с гликозаминогликанами, то гидролиз их полисахаридной цепи осуществляется гликозидазами.

К основным лизосомальным ферментам, принимающим непосредственное участие в гидролитическом расщеплении гликозаминогликанов, относятся гиалуронидаза и гликозидаза. Вначале происходит гидролиз углеводной части биополимера: гиалуроновой кислоты, хондроитина, а затем гликозидаза расщепляет более прочные фракции ГАГ – хондроитинсульфат-4, -6 и дерматансульфат. Именно эти представители гликозаминогликанов в шейке матки играют основную роль в поддержании ригидности ткани: при их снижении наблюдается укорочение, размягчение и раскрытие шейки матки. Для активации ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны, нужна кислая среда. Было установлено, что сокращения матки вызывают ее гипоксию и, как следствие, происходит увеличение содержания молочной кислоты. Вследствие повышения концентрации молочной кислоты в шейке матки увеличивается активность гиалуронидазы и гликозидазы, которые, в свою очередь, способствуют «созреванию» и раскрытию шейки матки.

В зарубежной литературе удалось найти несколько сообщений об использовании гиалуронидазы для ускорения «созревания» шейки матки у женщин и животных. Одни исследователи вводили в шейку матки лейкоцитарную взвесь, тем самым, инициировали гиалуронидазную активность, другие с помощью инъекций вводили в цервикальную строму непосредственно фермент гиалуронидазу. Авторы полагали, что это может стимулировать и регулировать биохимические изменения, возникающие в цервикальной ткани перед родоразрешением. Определенные изменения, касающиеся созревания шейки матки, в этих исследованиях были получены.

## Цервикальная слизь и менструальный цикл

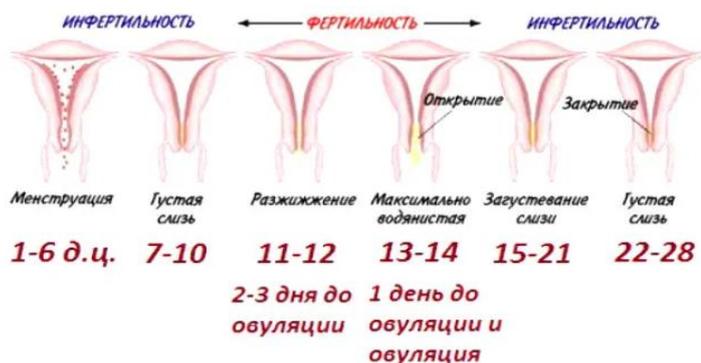
Цервикальный эпителий на протяжении всего менструального цикла вырабатывает слизь, качественный состав и количество которой меняются в зависимости от стадии репродуктивного процесса. То есть физические и химические свойства слизи меняются в течение менструального цикла.

Во время овуляции эстрогены вызывают повышенную гидратацию слизи, которая становится более растяжимой, пластичной и прозрачной. При максимальном эстрогенном воздействии цервикальная слизь представляет собой огромное количество каналов, располагающихся параллельно и обеспечивающих транспорт сперматозоидов. И, напротив, при гестагенном влиянии цервикальная слизь необильная, содержит меньше воды, представляет собой плотную сеть, состоящую из гликопротеиновых молекул муцина, и ограничивает движения сперматозоидов по половому тракту. Во время беременности продукция слизи намного увеличена и, как бы, закупоривает цервикальный канал. Эта слизь по своей вязкости и составу подобна слизи лютеиновой фазы менструального цикла.

Нарушение гормональной регуляции репродуктивных процессов, изменение уровня половых гормонов ведут не только к нарушению фолликулогенеза, но и к изменению биохимических свойств цервикальной слизи, затруднению её проникновения для сперматозоидов даже в середине цикла и делают бессмысленными дальнейшие попытки восстановить фертильность.

Циклические изменения составляющих цервикальной слизи могут влиять на проникающую способность и выживаемость сперматозоидов. Сперматозоиды способны пенетрировать цервикальную слизь примерно с 9 дня нормального 28-дневного менструального цикла и эта способность постепенно возрастает, достигая своего пика перед овуляцией. После этого способность к пенетрации снижается в зависимости от изменений в характере цервикальной слизи (рис. 4).

Цервикальная слизь способствует миграции сперматозоидов в ограниченный период менструального цикла. Насыщенная эстрогенами цервикальная слизь способствует пенетрации сперматозоидов.



**Рисунок 4 – Изменение характера цервикальной слизи до овуляции и после неё**

## **ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ СРЕДЫ**

Интерес к возможности диагностики гинекологической патологии на основе изучения свойств цервикальной слизи возник более 100 лет назад.

В середине XIX века было отмечено, что изменение свойств цервикальной слизи играет важную роль в развитии бесплодия, однако эта тема в дальнейшем не изучалась около одного столетия.

Уже в XX веке, в 1937 году, на диагностический потенциал цервикальной слизи указала в своей научной статье О.А. Голубева, описав симптом «зрачка», позволяющий определить день овуляции. Данный симптом и в настоящее время обладает достаточной информативностью и применяется в клинической практике.

В дальнейшем, в 1945 году Г. Папаниколау описал феномен «папоротника» – характерный древовидный рисунок, который появляется в результате кристаллизации цервикальной слизи и является тестом эстрогенной насыщенности организма женщины.

В 1950-х годах Дж. Биллингс обратил внимание, что цервикальная слизь изменяет свою консистенцию/вязкость накануне овуляции, что легло в основу метода естественного планирования семьи.

Все описанные ранее в литературе методы выявляли качественные характеристики цервикальной слизи. И так получилось, что на протяжении примерно 60 лет в практическую деятельность здравоохранения не было внедрено новых диагностических тестов, использующих цервикальную слизь в качестве биологической среды для исследования в акушерстве и гинекологии.

## БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ

Цервикальная слизь – сложный гидрогель, который представлен двумя фракциями (высокой и низкой вязкости). Фракцию высокой вязкости составляют муцины: кислые (сиаломуцин, сульфомуцин) и нейтральные (фукомуцин). Фракция низкой вязкости представлена водной фазой, содержащей растворимые в ней немуюкоидные белки, липиды, жирные кислоты, простагландины, ферменты, неорганические соли и пр.

Основными компонентами цервикальной слизи, обеспечивающими такие биофизические и биохимические свойства как вязкость, прозрачность, рН, заряд, являются гликопротеины муцинового типа (муцины). Муцины являются гликопротеинами – макромолекулами, в которых к белковому скелету присоединены цепи олигосахаридов. Во время беременности доля белка в муцинах составляет около 23,5%, углеводов – 76,5%. Причиной вариативности свойств слизи является изменение наноструктуры муцинов (их гликозилирования) и колебание концентрации муцинов. На данные процессы оказывают влияние гормоны и другие биологически активные вещества. Было установлено, что цервикальная слизь способна изменять свои химические и физические свойства под действием как инфекционных, так и неинфекционных агентов: гормонов, ферментов, цитокинов и других биологически активных веществ.

Концентрация муцинов в цервикальной слизи, а также гликозилирование их нейтральными или кислыми олигосахаридами регулируется гормонами, что является причиной изменения свойств слизи на протяжении менструального цикла. Так, во время овуляции, когда превалирует действие эстрогенов, увеличивается концентрация муцина 5В, муцина 4, преобладают нейтральные муцины, слизь становится более гидратированной, менее вязкой, повышается ее прозрачность, на микроуровне слизь выглядит как сеть волокон либо в виде клубков и имеет отрицательный заряд. В лютеиновую фазу под действием прогестерона уменьшается концентрация муцина 5В, муцина 4, снижается нейтрально-кислотное соотношение муцинов, увеличивается вязкость, на микроуровне – волокна формируют «канаты», слизь имеет положительный заряд.

Гормональное влияние обуславливает свойства цервикальной слизи не только на протяжении менструального цикла. Содержание гликопротеинов в цервикальной слизи отражает метаболические изменения в соединительной ткани шейки матки при доношенной беременности в процессе ее «созревания» перед родами. Данное явление наблюдается непосредственно перед родами, и одним из его патогенетических звеньев предполагается

ингибирование локального воздействия прогестерона при отсутствии падения его уровня в крови. Следовательно, изменение биофизических и биохимических свойств цервикальной слизи сопровождает сложный процессе дородовой перестройки организма беременной (формирования биологической готовности к предстоящим родам), которая активируется в последние 14 дней беременности.

Таким образом, изучение свойств цервикальной слизи (величина рН, состав муцинов, преобладание кислых либо нейтральных, вязкость, оптическая плотность, концентрация цитокинов и т.д.) поможет выявить изменения этих свойств и разработать конкретные показатели, отражающие процессы дородовой перестройки. Соответственно, используя эти разработанные показатели физико-химических свойств цервикальной слизи, можно будет прогнозировать время начала самопроизвольных родов и вероятность развития в них осложнений, в первую очередь, связанных с недостаточной готовностью организма беременной к родам. Также появится возможность определять эффективность родовозбуждения, планируя для каждой конкретной женщины индукцию родовой деятельности. В настоящее время доказано, что отсутствие осложнений для матери и плода в родах и удачные попытки их индукции напрямую связаны с биологической готовностью организма женщины к родам.

Согласно клиническим наблюдениям, накануне физиологических самопроизвольных родов отмечается увеличение объема цервикальной слизи, что акушерами-гинекологами расценивается как один из благоприятных признаков, характеризующих готовность беременной к предстоящим родам. Отсутствие или скудное количество цервикальной слизи, как правило, сочетается с «незрелыми» родовыми путями и неготовностью женщины к родам.

Результаты научно-практических исследований физико-химических свойств цервикальной слизи, изменений этого биологического секрета, связанных с различными акушерскими проблемами, а также результаты изучения изменений концентрации муцинов и других белковоуглеводных соединений в цервикальной слизи во время беременности и накануне родов начали публиковаться только последние десять лет. Работы в данном направлении впервые начали выполняться и продолжают осуществляться на кафедре акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

## ТЕСТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ОСНОВАННЫЕ НА ИССЛЕДОВАНИИ ШЕЕЧНОЙ СЛИЗИ

Тесты функциональной диагностики – методы оценки физиологических изменений в женской репродуктивной системе, отражающие эстрогенную насыщенность организма.

К тестам функциональной диагностики относят:

1. исследование шеечной слизи (симптом «папоротника», симптом «зрачка», симптом натяжения шеечной слизи, определение количества цервикального секрета);
2. цитологическое исследование клеточного состава влагалищных мазков (реакция влагалищного мазка по Гейст и Сальмону, кариопикнотический индекс, эозинофильный индекс, индекс созревания, индекс загибания, индекс скученности);
3. измерение базальной температуры.

Особого внимания заслуживают тесты функциональной диагностики, основанные на исследовании цервикальной слизи, поскольку именно в них имеется специфическое описание качественных характеристик и определены референтные цифровые значения тех или иных показателей, что делает их чувствительными и специфичными. Далее речь пойдет о тестах функциональной диагностики, основанных на исследовании цервикальной слизи.

Половые гормоны оказывают влияние на эпителий экзо- и эндоцервикса. Вследствие этого изменяются коллоидное и электролитное состояния цервикальной слизи, что отражается в варьировании ее физико-химических свойств.

Объем цервикального секрета зависит в основном от эстрогенной насыщенности организма. Количество слизи изменяется от 60-90 мг/сут в фолликулиновую фазу до 600-700 мг/сут в овуляторный период.

Под действием половых гормонов в цервикальном секрете изменяется также активность ферментов. Активность ферментов увеличивается в период овуляции, что сопровождается снижением вязкости слизи.

Концентрация муцинов в цервикальном секрете увеличивается в середине менструального цикла. Это так же снижает вязкость и увеличивает гидратированность слизи.

Содержание хлоридов в отделяемом влагалища и цервикального канала так же увеличивается с 0,1% в фолликулиновую фазу до 1,5% в период овуляции.

Превалирование прогестерона в лютеиновую фазу вызывает снижение секреции, увеличение вязкости, уменьшение гидратированности цервикальной слизи.

Тесты функциональной диагностики позволяют определить:

- двухфазность менструального цикла
- уровень эстрогенной насыщенности организма
- наличие овуляции
- полноценность лютеиновой фазы цикла

### **1. Симптом кристаллизации шейечной слизи (симптом «папоротника», феномен «арборизации»)**

Симптом связан с кристаллизацией шейечной слизи под влиянием эстрогенов. При высушивании цервикальная слизь подвергается кристаллизации, интенсивность которой напрямую связана с концентрацией муцина и хлорида натрия (рис. 5).

**Техника выполнения теста:** шейка матки обнажается в зеркалах, просушивается ватным тампоном. Забор цервикальной слизи может осуществляться цитологической щеткой, браншами анатомического пинцета, корнцангом. Инструмент вводят в канал шейки матки не менее, чем на 0,5 см. Слизь наносится на предметное стекло тонким слоем и высушивается на воздухе при комнатной температуре 15-30 минут без окрашивания. Исследование проводится под микроскопом при малом увеличении.

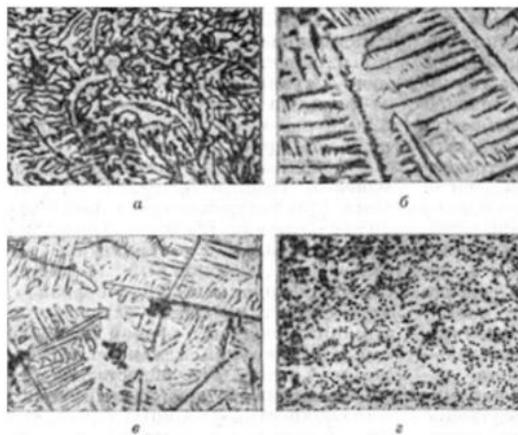


**Рисунок 5 – Симптом «папоротника»**

Ограничивают ценность данного исследования: примесь крови в цервикальной слизи, изменение ее рН из-за воспалительных заболеваний, применения оральных контрацептивов и др., так как в данных случаях картина кристаллизации искажается.

Интересный факт: при отсутствии возможности взятия цервикальной слизи (virgo, воспалительные заболевания, кровотечения) рекомендуется проводить забор биологического материала (слизи) из носа.

Феномен листа папоротника позволяет уточнить эстрогенную насыщенность организма, а также наличие овуляции. После овуляции кристаллы шеечной слизи начинают распадаться (рис. 6).



**Рисунок 6 – Кристаллизация шеечной слизи в течение 28-дневного менструального цикла: а – 10-й день, заметно расположение кристаллов наподобие листа папоротника; б и в – 14-й и 15-й дни (овуляция), кристаллизация слизи максимально выражена (фигуры листа папоротника); г – 22-й день (расцвет желтого тела), мазок приобретает аморфный вид**

Способ оценки теста отражен в таблице 1.

Симтом кристаллизации зависит от уровня эстрогенов в организме. Выраженный феномен «папоротника» (3 балла или +++) связан с максимальной продукцией эстрогенов и соответствует дню овуляции у женщин репродуктивного возраста, а у женщин в менопаузе является маркером возникшего гиперэстрогенного состояния.

Таблица 1 – Показатели симптома кристаллизации шеечной слизи при нормальном 28-дневном двухфазном менструальном цикле

Оценка теста		Микроскопическая картина	День менструального цикла
Балл	(+/-)		
0	-	Кристаллизация отсутствует, слизь аморфная	1-5; 21-28
1	+	Мелкие кристаллы, рисунок нечеткий в виде отдельных стеблей	6-9 16-20

2	++	Рисунок, четко выраженный, в виде листа	10–13
3	+++	Грубые кристаллы, Рисунок в виде листьев папоротника, где ветви отходят под углом 90°	14-15

## 2. Симптом «зрачка»

Симптом "зрачка" – это расширение наружного отверстия цервикального канала слизью (рис. 7). Симптом связан с изменением количества слизи в зависимости от гормональной насыщенности организма.



**Рисунок 7 – Симптом «зрачка»**

Увеличение объема цервикальной слизи и расширение наружного зева начинается с 8 дня 28-дневного менструального цикла, достигая своего максимума ко дню овуляции (13-14 день). Во второй фазе цикла (с 15 по 20 день) объем слизи уменьшается, и диаметр наружного отверстия цервикального канала сужается. К 20-23 дню – феномен «зрачка» исчезает.

### ***Техника выполнения теста:***

Шейка матки осматривается в зеркалах при направлении на неё луча света. Тест проводят несколько раз на протяжении менструального цикла.

Способ оценки теста отражен в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели симптома «зрачка» при нормальном 28-дневном двухфазном менструальном цикле

Оценка теста		Описание симптома	День менструального цикла
балл	(+/-)		
1	+	Наружное отверстие цервикального канала в виде точки или полоски. Слизь мало.	4-9; 16-28
2	++	Наружное отверстие	10-13

		цервикального канала раскрыто до 0,20-0,29 см в диаметре. Слизь умеренное количество.	
3	+++	Наружное отверстие цервикального канала раскрыто от 0,3 см и более в диаметре. Слизь прозрачная, стекловидная, обильное количество.	14-15

Если феномен «зрачка» на протяжении всего менструального цикла:

- 1 балл – предполагают гипоестрогению;
- 2 балла – недостаточность функции желтого тела;
- 3 балла интерпретируют как гиперэстрогению.

Ограничивают ценность данного исследования: травматические повреждения шейки матки, эрозия, цервициты, так как в этих случаях тест может быть нехарактерным.

### 3. Симптом растяжения шеечной слизи

Натяжение шеечной слизи зависит от её вязкости и гидратированности, зависит от фазы менструального цикла (рис. 8) и позволяет судить о продукции эстрогенов яичниками.



**Рисунок 8 – Степень растяжения шеечной слизи в течение менструального цикла**

#### **Техника выполнения теста:**

В канал шейки матки вводят корнцанг или пинцет на глубину не менее 0,5 см. Натяжение цервикальной слизи определяется при разведении браншей после его извлечения инструмента. Длину нити слизи измеряют в сантиметрах. Способ оценки теста отражен в таблице 3.

Ограничивают ценность данного исследования: воспалительные болезни женских тазовых органов.

#### **4. Количество цервикального секрета**

Количество цервикального секрета зависит в основном от эстрогенной насыщенности организма.

Способ оценки теста отражен в таблице 4.

Таблица 3 – Показатели симптома растяжения шеечной слизи при нормальном 28-дневном двухфазном менструальном цикле

Оценка теста		Длина цервикальной «нити» в см	День менструального цикла
балл	(+/-)		
1	+	До 6 см	4-9; 21-28
2	++	8-10 см	10-13; 16-20
3	+++	11 и более	14-15

Таблица 4 – Показатели количества шеечной слизи при нормальном 28-дневном двухфазном менструальном цикле

Оценка теста (балл)	Количество слизи	День менструального цикла
1	Малое	4-9; 21-28
2	Умеренное	10-13; 16-20
3	Большое	14-15

#### **5. Клеточность слизи (количество лейкоцитов)**

Под микроскопом при увеличении 400-х определяется число лейкоцитов и других клеток в пробе цервикальной слизи.

Оценивается клеточный состав слизи в 1 мл. Производится подсчет лейкоцитов (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели количества лейкоцитов в шеечной слизи

Оценка теста (балл)	Количество лейкоцитов
0	Более 11 клеток
1	6-10 клеток
2	1-5 клеток
3	отсутствуют

### **6. Комплексная оценка тестов функциональной диагностики исследований свойств шеечной слизи**

При комплексной оценке исследований свойств шеечной слизи в литературе описаны различные варианты. Одни авторы суммируют баллы следующих пяти тестов: феномен «зрачка», феномен «папоротника», количество шеечной слизи, ее натяжение и клеточность слизи. Другие – оценивают феномена «папоротника», объем слизи, вязкость, натяжение и клеточность слизи. Существует так же вариант суммирования четырех тестов: феномена «зрачка», феномена «папоротника», количества шеечной слизи, ее натяжения.

Максимальная оценка каждого теста – 3 балла, минимальная – 0 баллов. «0» баллов выставляется при отсутствии оцениваемого признака.

Полученная сумма баллов интерпретируется как показатель шеечного индекса (или цервикальное число)

Трактовка показателя цервикального числа:

- 0-8 баллов – низкая эстрогенная насыщенность;
- 9-11 баллов – умеренная эстрогенная насыщенность;
- 12-15 баллов – высокая эстрогенная насыщенность.

### **Исследование взаимодействия цервикальной слизи со сперматозоидами**

#### **1. Тест *in vivo* (посткоитальный тест)**

Посткоитальный тест следует проводить ближе к моменту овуляции. Супружескую пару следует предупредить о необходимости полового воздержания в течение не менее двух дней до проведения теста. Тест следует проводить не позднее чем через 6-10 часа после полового контакта, но промежутки времени в 18-24 часа тоже допускаются.

#### ***Методика посткоитального теста***

Во влагалище вводится чистое зеркало и туберкулиновым шприцом или пипеткой забирают образец слизи из заднего свода. Образцы слизи из разных отделов цервикального канала берут разными шприцами. Каждая

проба наносится на разные предметные стекла, покрывается покровным стеклом и исследуется под микроскопом при увеличении 400-х. После этого способность к пенетрации снижается в зависимости от изменений в характере цервикальной слизи.

**Пробы влагалищного пула:** в течение двух часов сперматозоиды во влагалище погибают. Целью исследования образцов влагалищного пула является установление факта наличия сперматозоидов во влагалище. Количество сперматозоидов в нижней части цервикального канала изменяется в зависимости от времени, прошедшего после полового контакта. Через 2-3 часа после коитуса в нижней части цервикального канала скапливается большое количество сперматозоидов.

**Подвижность** сперматозоидов в цервикальной слизи классифицируется по следующим категориям:

- а) быстрое движение с продвижением вперед
- б) медленное и вялое движение с продвижением вперед
- в) движение без продвижения вперед
- г) неподвижные сперматозоиды

Наличие любого количества сперматозоидов с быстрым движением с продвижением вперед является наиболее важным показателем нормальной функции цервикальной слизи.

**Интерпретация результатов.** Целью посткоитального теста является не только определение количества активных сперматозоидов в цервикальной слизи, но и оценка выживаемости и поведения сперматозоидов через много часов после полового контакта (роль резервуара) Проведение теста через 9-24 часа является оптимальным для оценки жизнеспособности и выживаемости сперматозоидов. Наличие в слизи цервикального канала на этом этапе любого количества сперматозоидов с быстрым движением вперед является аргументом против роли цервикального фактора, как причины бесплодия у данной супружеской пары.

## **2. Тесты in vitro**

Тесты in vitro проводят в течение часа после получения образца эякулята. Использовать следует только цервикальную слизь, которая получена от женщин в середине менструального цикла.

### **Тест на совместимость спермы и цервикальной слизи**

**Целью** этого анализа является выявление в эякуляте и цервикальной слизи антиспермальных антител.

### ***Техника выполнения теста:***

На один конец предметного стекла наносят небольшое количество преовуляторной цервикальной слизи (10-50 мкл) и примерно равное количество спермы. Образцы слизи и спермы тщательно перемешивают. На второй конец предметного стекла наносится образец спермы. Препараты покрывают предметными стеклами и инкубируют во влажной камере при комнатной температуре. Через 30 минут определяют процент сперматозоидов, которые колеблются. Образец спермы используется для контроля активности сперматозоидов. Неподвижные сперматозоиды не подсчитываются.

### **Интерпретация результатов:**

- отрицательный тест: 0-25 % сперматозоидов, которые колеблются;
- слабо отрицательный: 26-50 % сперматозоидов, которые колеблются (тест следует повторить);
- положительный тест: 51-75 % сперматозоидов, которые колеблются;
- высоко положительный: 76-100 % сперматозоидов, которые колеблются.

Если тест на совместимость дает положительный результат, для того чтобы определить, где присутствуют антитела – в сперме или в цервикальной слизи, следует провести тесты с донорской спермой и слизью. Несмотря на высокий процент сперматозоидов, которые колеблются, специфический для антиспермальных антител ответ может быть ложноположительным. Ложноположительные реакции обусловлены факторами цервикальной слизи. Целесообразно вместе с тестами на совместимость исследовать и цервикальную слизь. Действительным является результат теста на совместимость спермы и цервикальной слизи, когда показатель цервикальной слизи находится в пределах 10-15 баллов.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В ГИНЕКОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ**

### **1. Исследования цервикальной слизи для диагностики гинекологической патологии**

Современных исследований, посвященных изучению диагностической ценности показателей цервикальной слизи немного, и чаще они касаются гинекологической практики. Данные работы поднимают вопросы бесплодия, синдрома поликистозных яичников, установления механизма

распространения инфекционных агентов в слизи, воспалительных заболеваний, выявления муцинов как маркеров онкологических заболеваний.

А. Moriуama и соавторы (1999) обратили внимание, что патологические изменения состава цервикальной слизи являются причиной бесплодия у женщин в 5-10% случаев.

Уменьшение вязкости, повышение гидратации, увеличение рН цервикальной слизи, повышение концентрации муцина 5В во время овуляции способствуют транзиту сперматозоидов в цервикальном канале. При отсутствии указанных изменений – наблюдается бесплодие.

В работах, посвященных инфекционно-воспалительным заболеваниям женской половой сферы, было выявлено, что снижение уровня муцинов в цервикальной слизи способствует распространению инфекционных агентов.

Н.Н. Habte и соавторы (2008) предположили, что барьерная функция цервикальной слизи обусловлена не только муцинами, но и взаимодействием последних с липидами, солями, другими макромолекулами и клетками.

К. Lai Samuel и соавторы (2010) пришли к выводу, что распространение вирусов через цервикальную слизь блокируется путем адгезии, а не пространственной обструкции, так как размер пор цервикальной слизи значительно больше, чем размер большинства вирусов.

При развитии хронического цервицита в слизи преобладает по данным одних авторов нейтральный муцин, по данным других – кислый сульфомуцин. При эндоцервикальных полипах в большей степени определяется сиаломуцин и сульфомуцин.

Для диагностики новообразований различной локализации исследователи предложили определять уровень муцинов в цервикальной слизи и крови. Так как чрезмерный синтез и определенные изменения в гликозилировании муцинов могут быть связаны со злокачественной трансформацией эпителиальных клеток.

Было установлено, что в норме в эндоцервиксе преобладает сульфомуцин, тогда как при дисплазии шейки матки наблюдается увеличение уровня сиаломуцинов, на фоне снижения сульфомуцинов.

При аденокарциноме шейки матки так же преобладают сиаломуцины и нейтральные муцины, в то время как сульфомуцины обнаруживаются редко, что может помочь в установлении диагноза при исследовании биоптатов шейки матки. Однако при серозном и эдометриоидном типах аденокарциномы превалирует сульфомуцин.

## **2. Исследования цервикальной слизи для диагностики акушерской патологии**

В акушерстве в настоящее время существует ряд исследований, посвященных прогнозированию риска преждевременных родов и оценки эффективности серкляжа у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) на основе показателей цервикальной слизи.

C.J. Lockwood и соавторы (1991) в качестве предиктора развития преждевременных родов предложили фетальный фибронектин в цервиковагинальных выделениях. В ходе исследований было выявлено, что у женщин с неосложненной беременностью и, в дальнейшем, со срочными родами концентрация данного показателя между 21 и 37 неделями беременности была ниже 0,05 мкг/мл. Выявление более высоких уровней данного маркера во втором и третьем триместрах беременности ассоциировалось с высоким риском преждевременных родов. Авторы предположили, что присутствие компонентов хориона (в том числе и фетального фибронектина) в цервикальном и вагинальном секретах является следствием выделения их в процессе отделения хориона от децидуального слоя матки.

Agatha S. Critchfield и соавторы (2013), исследуя биофизические и биохимические свойства цервикальной слизи у беременных женщин с высоким риском преждевременных родов, обнаружили сходство реологических показателей слизи данных пациенток с аналогичными показателями у женщин во время овуляции. Так, наблюдались более высокие показатели растяжимости, эластичности и проницаемости цервикальной слизи, а также менее прочные связи между гель-образующими молекулами муцина, что снижало барьерную функцию слизи. Кроме того, было отмечено визуальное различие: при высоком риске преждевременных родов цервикальная слизь была полупрозрачной, с текстурой, напоминающей сырой яичный белок, в то время как при отсутствии данного риска – непрозрачной и пастообразной. Авторы сделали выводы, что низкие барьерные свойства цервикальной слизи способствуют проникновению микроорганизмов и развитию внутриматочной инфекции, что приводит к преждевременным родам, а маркером риска развития преждевременных родов может служить высокий показатель растяжимости цервикальной слизи.

Также для выявления маркеров развития преждевременных родов в цервикальной слизи изучались показатели, ассоциированные с воспалением (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей-альфа, ферритин, фетальный фибронектин), проводился анализ набора белков (протеомный

профиль), изучался уровень плацентарных белков и гормонов (хорионический гонадотропин человека, пролактин, фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста-1). Прогностическая ценность указанных показателей была проанализирована в мета-анализе. Был сделан вывод, что высокой прогнозирующей точностью обладают следующие маркеры: увеличение в протеомном профиле уровня изоформы-1 десмоплакина, стратифина и предшественника тромбоспондина-1, а также повышение уровня пролактина в цервико-вагинальном секрете более 50 нг/мл. Умеренная прогнозирующая точность отмечена для высокого уровня хорионического гонадотропина человека (более 14-77 мМЕ/мл), а также для повышенной концентрации фосфорилированного инсулиноподобного фактора роста-1 (10 мкг/л и более) в цервико-вагинальном секрете. У остальных биомаркеров, изученных в мета-анализе, была низкая прогнозирующая точность.

Другие авторы изучали иммунологические показатели (секреторный иммуноглобулин А, интерлейкин-8, лизоцим) в цервикальной слизи для оценки эффективности серкляжа у пациенток с ИЦН. Было установлено, что у беременных с укороченной шейкой матки (25 см и менее) высокий уровень интерлейкина-8 в цервикальной слизи (360 нг/мл и выше) ассоциировался с высоким риском развития преждевременных родов даже на фоне проведенного серкляжа шейки матки. В то время как у аналогичных пациенток с нормальной концентрацией интерлейкина-8 серкляж укороченной шейки матки уменьшал риск развития преждевременных родов.

## **РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ, ВЫПОЛНЕННЫЕ НА КАФЕДРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ БЕЛМАПО**

### **1 Подготовка цервикальной слизи к исследованию**

#### **1.1 Метод забора цервикальной слизи**

Забор цервикальной слизи у женщины осуществляется одноразовой стерильной цитощёткой на первом этапе специального акушерского обследования (осмотре в зеркалах) в пробирку Эппендорфа. Для получения нативного материала обработка влажной части шейки матки антисептиками не проводится. После просушивания шейки матки стерильным ватным тампоном введение цитощетки у беременных осуществляется на глубину 20-25 мм от наружного зева с поворотом

цитощетки на 360<sup>0</sup>. Минимальное количество забранной цервикальной слизи должно составлять 0,15 г.

Последующие исследования можно проводить как со свежезабранной, так и с замороженной цервикальной слизью. Для заморозки цервикальную слизь в пробирке помещают в морозильную камеру при минус 18°C. В дальнейшем биоматериал можно хранить в морозильной камере при данной температуре в течение 3 месяцев.

**1.2 Подготовка цервикальной слизи к дальнейшему исследованию: взвешивание, гомогенизация**

Непосредственно перед проведением исследования пробирка с цервикальной слизью (свежезабранной или размороженной при комнатной температуре) взвешивается на лабораторных электронных весах. Вес слизи в каждой пробе вычисляется как разность веса пробирки со слизью и без неё. Из пробирки производится забор не менее 0,15 г слизи для дальнейшей гомогенизации и исследования.

***Механическая гомогенизация (2 варианта):***

1. К цервикальной слизи добавляют дистиллированную воду в соотношении 1:10, гомогенизируют полученную смесь в механическом гомогенизаторе в течение 10 минут, центрифугируют при 3000 оборотах/мин в течение 10 минут. Полученная надосадочная жидкость является материалом для дальнейшего исследования.

2. К цервикальной слизи добавляют дистиллированную воду до концентрации 0,1 г/мл (для стандартизации полученных проб слизи по концентрации). Далее гомогенизируют в механическом гомогенизаторе в течение 10 минут, центрифугируют при 3000 оборотах/мин в течение 10 минут. Полученная надосадочная жидкость является материалом для дальнейшего исследования.

***Химическая гомогенизация.***

К цервикальной слизи добавляют 10% раствор димексида в соотношении 1:10. Полученную смесь гомогенизируют путем перемешивания в пробирке Эппендорфа в течение 10 минут, центрифугируют при 3000 оборотах/мин в течение 10 минут. Полученная надосадочная жидкость является материалом для исследования.

## **2 Методы исследования цервикальной слизи**

### **2.1 *Определение показателей оптической плотности цервикальной слизи***

Спектрофотометрическое (нефелометрическое) исследование – метод количественного анализа, основанный на измерении интенсивности света, рассеянного дисперсными системами.

Интенсивность светорассеяния (оптическая плотность,  $E$ ) среды зависит от соотношения размеров диспергированных частиц и длины волны падающего света. Определив оптическую плотность дисперсной среды, можно с помощью калибровочного графика узнать концентрацию растворенных в ней веществ.

Прозрачность надсадочной жидкости, полученной в ходе центрифугирования цервикальной слизи, зависит от содержания в ней белково-углеводных соединений.

Исследования выполняют на спектрофотометре при длине волны 405 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см против воды. Для исследования используют кюветы 4,0 мл, весом  $0,23 \pm 0,02$  г.

Необходимым условием является отсутствие примеси крови, так как это искажает полученные данные – увеличивает оптическую плотность образца.

При указании значений оптической плотности единицы измерения не используются.

### **2.2 *Определение гликозаминогликанов в цервикальной слизи***

Для определения ГАГ применяют механическую гомогенизацию цервикальной слизи со стандартизацией полученных проб слизи по концентрации (получением концентрации 0,1 г/мл).

Содержание общих ГАГ в цервикальной слизи определяют биохимическим методом, предложенным Н. Greiling в 1961 г. Метод основан на взаимодействии ГАГ с резохинем (7-хлор-4-(4-диэтиламино-1-метилбутиламино) хинолин дифосфат), при этом образуются преципитаты, приводящие к потере прозрачности раствора, то есть изменению его оптической плотности, определяемой нефелометрическим методом.

Для приготовления 2% раствора резохина используют таблетированную форму фосфата хлорохина. Фосфат хлорохина растворяют в дистиллированной воде, фильтруют через обеззоленный фильтр до прозрачного цвета. Полученный фильтрат хранят в холодильнике при температуре  $4^{\circ}\text{C}$ , не более двух недель.

Подготовленную цервикальную слизь смешивают с дистиллированной водой и 2 % раствором резохина в соотношениях, приведенных в таблице 6.

Таблица 6 – Соотношения реактивов и исследуемой цервикальной слизи в опытных и контрольных пробах

Реактивы	Пробы	
	Опыт	Контроль
Дистиллированная вода (мл)	1,75	2,25
2 % раствор резохина (мл)	0,5	-
Цервикальная слизь (надосадочная жидкость) (мл)	0,25	0,25

Полученные растворы тщательно перемешивают и оставляют на 30 мин.

Далее выполняют нефелометрическое исследование полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 405 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см против воды. Для исследования используют кюветы 4,0 мл, весом  $0,23 \pm 0,02$  г.

Вычисляют разность оптической плотности в опытной и контрольной пробах. Полученную разность оптической плотности умножают на фактор калибровки и получают концентрацию общих ГАГ в цервикальной слизи (формула 1).

$$C_x = F \times E_x \quad (1)$$

где  $C_x$  – концентрация ГАГ в слизи (г/л);

$F$  – фактор калибровки;

$E_x$  – оптическая плотность (разность оптической плотности в опытной и контрольной пробах).

Фактор калибровки ( $F$ ) находят при построении таблицы калибровки (таблица 7). Для этого используют аптечный препарат гепарин 5000 ЕД, в 1мл которого содержится 38,5 мг сухого вещества, так как гепарин является гликозаминогликаном. Готовят растворы, содержащие гепарин в концентрации от 0,6 до 77 г/л, путем разведения дистиллированной водой. Растворы с различной концентрацией гепарина обрабатывают так же, как и опытные пробы: к 0,25 мл раствора гепарина добавляют 0,5 мл 2% раствора резохина и 1,75 мл дистиллированной воды. Определяют оптическую плотность растворов с различной концентрацией гепарина и, используя формулу 2, рассчитывают фактор калибровки ( $F$ ).

$$F = C_i : E_i \quad (2)$$

где F – фактор калибровки;

C<sub>i</sub> – концентрация гепарина известная (г/л);

E<sub>i</sub> – оптическая плотность растворов гепарина известная.

Таблица 7 – Таблица калибровки

Концентрация гепарина (C <sub>i</sub> ) г/л	Оптическая плотность растворов гепарина (E <sub>i</sub> )	Фактор калибровки (F)
77	1,12	68,75
38,5	0,625	61,6
19,25	0,268	71,29
9,625	0,106	90,80
4,81	0,04	120,4
2,406	0,02	120,3
1,2	0,008	150,0
0,6	0,005	120,0

### ***2.3 Определение показателя ультра СРБ в цервикальной слизи***

Для определения белков острой фазы воспаления применяют механическую гомогенизацию цервикальной слизи, со стандартизацией полученных проб слизи по концентрации (получением концентрации 0,1 г/мл).

Количественное определение белков острой фазы в полученной надосадочной жидкости осуществляют иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе. Для исследования показателей СРБ, ультра СРБ используют стандартные реактивы. Пороговые значения области определения для СРБ – от 0,3 до 350 мг/л, для ультра СРБ – от 0,05 до 20 мг/л.

#### 2.4. Определение уровней цитокинов в цервикальной слизи

Для определения цитокинов применяют механическую гомогенизацию цервикальной слизи со стандартизацией полученных проб слизи по концентрации (получением концентрации 0,1 г/мл).

Определение уровней цитокинов проводят в полученной надосадочной жидкости с помощью иммуноферментного анализа на высокоскоростной автоматической системе для подготовки иммуноферментных и аллергологических анализов. Используют иммуноферментные наборы для определения ИЛ4, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ .

### 3 Работы, посвященные диагностическим свойствам цервикальной слизи

На кафедре акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» с 2006 года проводятся работы, посвященные изучению диагностических свойств цервикальной слизи.

В своих научных исследованиях *В.П. Кириленко и С.Л. Воскресенский (2006-2010)* доказали возможность прогнозирования нарушений вынашивания беременности путем определения уровней метаболитов соединительной ткани в цервикальной слизи беременных. Исследовались изменения протеогликановой и гликопротеиновой составляющей аморфного вещества, а также активность лизосомальных ферментов. Было выявлено, что с наступлением беременности в слизи увеличивается содержание ГАГ, падает уровень гексоз белково-углеводных соединений, возрастает активность лизосомальных ферментов. Данные изменения отражают повышение метаболизма соединительной ткани шейки матки. К сроку родов цифровые значения указанных показателей достигают максимума, однако в родах снижаются (таблицы 8, 9, 10). Это свидетельствует о том, что биохимическая трансформация основного вещества соединительной ткани шейки матки происходит во время беременности, а не в процессе родов.

Таблица 8 – Содержание ГАГ в цервикальной слизи, мкг ГАГ/мг слизи, (M $\pm$ m)

Категории обследованных	Общие ГАГ	I фракция (хондроитин-сульфат С)	II фракция (хондроитин-сульфат А+В)	III фракция (керагансульфат, гепарансульфат, гепарин)
Небеременные	1,9 $\pm$ 0,09	1,0 $\pm$ 0,11	0,5 $\pm$ 0,03	0,4 $\pm$ 0,01

Беременные	7-13 нед	6,7±0,21	2,3±0,09	2,5±0,10	1,9±0,11
	38-40 нед	14,8±0,16	4,5±0,14	5,6±0,06	4,7±0,06
Роженицы		3,5±0,12	1,7±0,1	1,0±0,05	0,8±0,03

Таблица 9 – Содержание гексоз в цервикальной слизи, мкг ГАГ/мг слизи, (M±m)

Категории обследованных		Общие гексозы	Гексозы ГАГ	Гексозы гликопротеинов
Небеременные		45,0±2,20	25,2±1,51	19,8±2,07
Беременные	7-13 нед	6,4±0,14	1,8±0,13	4,6±0,15
	38-40 нед	28,0±0,62	2,2±0,09	25,8±0,56
Роженицы		8,5±0,21	0,6±0,07	7,9±0,25

Таблица 10 – Активность ферментов в цервикальной слизи, нмоль/мг, (M±m)

Категории обследованных		Кислые катепсины	β-D-гликозидаза	Гиалуронидаза
Небеременные		0,01±0,001	0,06±0,002	1,1±0,05
Беременные	7-13 нед	0,10±0,003	0,14±0,004	4,1±0,18
	38-40 нед	0,39±0,006	0,53±0,011	6,6±0,21
Роженицы		0,05±0,001	0,14±0,002	3,6±0,06

При угрозе прерывания беременности данные показатели отличались от таковых при неосложненном течении гестации. При отсутствии родовой деятельности после 40 недель беременности уровни ГАГ, гексоз белково-углеводных соединений, активность ферментов были достоверно ниже, чем аналогичные показатели накануне срочных родов.

При изучении проблемы бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), *Е.Н. Грудницкая и С.Л. Воскресенский (2007-2011)* установили, что при бесплодии на фоне СПКЯ уровень ГАГ в перивуляторном периоде выше, а в пролиферативную и секреторную фазы ниже, чем у здоровых женщин (таблица 11)

Если в результате хирургического лечения СПКЯ содержание ГАГ приходит в норму, наступает беременность. Таким образом, был сделан

вывод, что содержание ГАГ в цервикальной слизи может являться показателем успешности лечения бесплодия у пациентов с СПКЯ.

Согласно исследованию *А.Ч. Федоркова и С.Л. Воскресенского (2012-2014)* общее количество лейкоцитов в цервикальной слизи остается постоянным на протяжении всего срока гестации. За 2 суток до родов появляются лейкоцитарные изменения в цервикальной слизи, которые выражаются в абсолютном увеличении числа всех лейкоцитов. За сутки до родов резко возрастает соотношение макрофагов к лимфоцитам с 59% до 90%. Полученные данные подтверждают роль лейкоцитов в процессах преобразования шейки матки и стимуляции сократительной активности миометрия. Федорков А.Ч. и Воскресенский С.Л. предложили способ прогнозирования начала родов на основе биохимических, иммунологических и цитологических показателей готовности беременной к родам при доношенной беременности (таблица 12).

Таблица 11 – Содержание ГАГ в цервикальной слизи у пациенток с синдромом поликистозных яичников, мг/л, Me (QL-QU)

Категории обследованных	Дни взятия слизи	Общие ГАГ	I фракция (хондроитин-сульфат С)	II фракция (хондроитин-сульфат А+В)	III фракция (кератансульфат, гепарансульфат, гепарин)
Пациенты с СПКЯ	7-11	3,9 (1,3-9,7)	1,4 (0,3-3,7)	1,3 (0,7-4,1)	0,9 (0,3-2,2)
	12-20	2,4 (1,3-5,2)	1,0 (0,4-2,3)	0,9 (0,4-1,9)	0,5 (0,3-1,2)
	21-28	2,6 (1,0-4,7)	0,9 (0,4-1,9)	1,0 (0,5-1,8)	0,5 (0,2-1,0)
Фертильные женщины	7-11	7,4 (4,5-14,0)	2,2 (1,2-5,8)	3,1 (1,8-7,5)	1,7 (1,0-3,2)
	12-20	1,4 (0,6-1,8)	0,4 (0,2-0,6)	0,5 (0,3-0,8)	0,3 (0,1-0,4)
	21-28	7,5 (3,7-16,9)	3,0 (1,5-5,0)	2,7 (1,3-6,7)	1,7 (0,8-3,8)

По данным *Е.В. Мельник, О.Л. Малолеткиной, М.Л. Тесаковой, Л.М. Небышинец (2010-2020)* при индукции родовой деятельности динопростон гелем или механическими средствами фактором риска неблагоприятного исхода родов (дистресс плода, асфиксия новорожденного, экстренное кесарево сечение) является низкий уровень общих ГАГ в цервикальной слизи и низкий показатель её оптической плотности до или после индукции (таблицы 13, 14).

Таблица 12 – Критерии готовности организма беременной к родам по результатам биохимического, иммунологического и цитологического исследований цервикальной слизи

Биологическая среда и параметры	Показатели	Значения	Количество дней до родов
Цитокины в слизи	IL-6	> 523 пг/мл	0,5
	TNF $\alpha$	> 787 пг/мл	1
	IL-8 (CXCL8)	> 250 пг/мл	2
	G-CSF	< 52 пг/мл	1-5
Лейкоциты в слизи	Лейкоциты	> 140	2
	Гранулоциты (нейтрофилы)	> 132	2
	Лимфоциты	> 9	2
	Макрофаги	> 7	1
	Макрофаги/Лимфоциты	> 85%	1

Таблица 13 – Содержание общих ГАГ в цервикальной слизи у пациенток с доношенной беременностью и самопроизвольными или индуцированными родами, г/л, Me (QL-QU)

Категории обследованных		Общие ГАГ
Беременные с самопроизвольными родами		2,7 (1,6-8,9)
Беременные с неблагоприятным исходом индуцированных родов	интравагинальным введением динопростон геля	4,6 (0,95-11,5)
		1,4 (0,2-1,4)
	интрацервикальным введением палочек ламинарии	1,5 (0,2-1,5)
		18,4 (3,0-32,8)
	введением катетера Фолея за внутренний зев шейки матки	0,1 (0,1-0,2)
		1,2 (0,7-1,7)

Предложен способ прогнозирования исхода индуцированных родов на основе оптической плотности цервикальной слизи, представленный в таблице 15.

Развитие неблагоприятного исхода (дистресс плода, асфиксия новорожденного, оперативное родоразрешение) индуцированных динопростон гелем родов прогнозируют, если через 6 часов после его применения оптическая плотность цервикальной слизи составляет 0,2 и менее.

Развитие неблагоприятного исхода (дистресс плода, асфиксия новорожденного, оперативное родоразрешение) индуцированных палочками ламинарии или катетером Фолея родов прогнозируют, если до их применения оптическая плотность цервикальной слизи составляет 0,2 и менее.

Таблица 14 – Оптическая плотность цервикальной слизи у пациенток с доношенной беременностью и самопроизвольными или индуцированными родами, Me (QL-QU)

Категории обследованных		Оптическая плотность (E)
Беременные с самопроизвольными родами		0,6 (0,3-2,2)
Беременные с неблагоприятным исходом индуцированных родов	интравагинальным введением динопростон геля	0,7 (0,2-1,3)
		0,09 (0,08-0,2)
	интрацервикальным введением палочек ламинарии	0,2 (0,1-0,2)
		0,9 (0,1-3,0)
	введением катетера Фолея за внутренний зев шейки матки	0,1 (0,03-0,2)
		0,3 (0,2-0,6)

Таблица 15 – Способ прогнозирования исхода индуцированных родов по оптической плотности цервикальной слизи

Метод индукции	Оптическая плотность (E)	
	До индукции	После индукции
Лекарственное средство (динопростон гель)	-	0,2 и менее
Механические средства (палочки ламинарии, катетер Фолея)	0,2 и менее	-

На данный способ прогнозирования исхода индуцированных родов на основе оптической плотности цервикальной слизи был оформлен патент на изобретение (рис. 9).



**Рисунок 9 – Патент на изобретение**

Предложен метод диагностики предполагаемого начала самопроизвольных родов путем спектрофотометрического анализа цервикальной слизи, представленный в таблице 16.

Наступление самопроизвольных родов прогнозируют через 1-4 суток, если величина оптической плотности составляет 0,31 и более; через 5-14 суток, если величина оптической плотности – менее 0,31.

**Таблица 16 – Диагностика начала самопроизвольных родов**

Спектрофотометрический показатель	Сутки до родов	
	1-4 сутки	5-14 суток
Оптическая плотность цервикальной слизи	$\geq 0,31$	$< 0,31$

Таким образом, по результатам перечисленных работ четко прослеживается взаимосвязь между физико-химическими свойствами цервикальной слизи и гинекологической патологией, а также осложнениями беременности и родов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одно из актуальных направлений современного акушерства – это диагностика готовности организма беременной к родам. В настоящий момент для научно-практического акушерства неоспоримым является тот факт, что в основе и физиологических, и патологических родов лежит воспалительная реакция. Между тем, сигнальные механизмы, ответственные за активацию воспалительного процесса, ассоциированного с нормальной родовой деятельностью, в настоящее время изучены крайне мало. Но очевидно, что одни и те же патогенетические механизмы приводят к структурно-функциональной перестройке перед родами и тела матки, и нижнего сегмента матки, и шейки матки. Клиническим показателем субъективной оценки готовности к родам по-прежнему остается пальпаторное состояние шейки матки. Однако, как известно, ни особенности метрической характеристики шейки матки, ни ее балльная оценка по шкале Bishop не являются абсолютно достоверными по информативности признаками, характеризующими степень готовности как шейки матки, так и всего организма беременной к родам. Таким образом, поиск биологических маркеров и диагностических предикторов готовности к родам находится на начальном этапе. И по мнению профессора Г.А. Ушаковой *«должны существовать не найденные к настоящему моменту интегрированные маркеры, по которым можно судить о сформировавшейся родовой доминанте. Сегодня это остается одной из неразгаданных акушерских тайн...»*. Поэтому дальнейшие исследования в рамках проблемы биологической готовности организма беременной к родам и процессов, инициирующих переход вынашивания и доношивания плода в процесс его отторжения и изгнания, должны быть направлены, с одной стороны, на выяснение сложных механизмов физиологии и патологии репродуктивных периодов женского организма, а с другой стороны, на поиск доступной биологической среды, достоверно характеризующей эти механизмы.

***Таким образом, диагностическая ценность цервикальной слизи в качестве доступной биологической среды требует дальнейшего детального изучения. Это позволит открыть новые научные перспективы и практические возможности использования цервикальной слизи для диагностики различной акушерско-гинекологической патологии.***

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров, А.А. Биология человека / А.А. Александров // База знаний по биологии человека [Электронный ресурс], 2016. – Режим доступа : <http://humbio.ru/humbio/02022001/mucin/0000e2bb.htm#00003264.htm>. – Дата доступа : 12.08.2017.
2. Бесплодие // Медицинский справочник [Электронный ресурс], 2019. – Режим доступа : <http://www.medical-enc.ru/2/besplodie/obsledovanie.shtml>. – Дата доступа : 23.07.2019.
3. Биохимические изменения в шейке матки на протяжении беременности и родов / В.П. Кириленко [и др.] // Репродуктив. здоровье в Беларуси, 2010. – № 2. – С. 35–43.
4. Воронцова, А.В. Возможные методы диагностики овуляции / А.В. Воронцова // Уральский медицинский журнал, 2008. – № 2 (42). – С. 75–80.
5. Кириленко, В.П. Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и цервикальной слизи во время беременности / В.П. Кириленко, С.Л. Воскресенский // Настоящее и будущее последипломного образования : м-лы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО, Минск, 19-20 окт. 2006 г. : в 2 т. – Минск, 2006. – Т. 2. – С.169–171.
6. Критерии эффективности хирургического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от количества гликозаминогликанов в цервикальной слизи / С.Л. Воскресенский [и др.] // Репродуктив. здоровье в Беларуси, 2010. – № 4. – С. 64–72.
7. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, Г.И. Иванчик, О.Л. Малолеткина // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа, 2012. – № 1. – С. 17–25.
8. Малолеткина, О.Л. Диагностическая значимость уровней общих гликозаминогликанов и оптической плотности цервикальной слизи как факторов риска осложнений и неблагоприятного исхода родов, индуцированных динопростон гелем / О.Л. Малолеткина // Медицинские новости, 2015. – № 3. – С. 62–65.
9. Малолеткина, О.Л. Факторы риска осложнений и прогноз индукции родов простагландинами при доношенной беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / О.Л. Малолеткина ; Вит. гос. ордена дружбы народов мед. ун-т. – В., 2015. – 22 с.
10. Мельник Е.В. Прогнозирование исхода родов, индуцированных механическими средствами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Е.В. Мельник ; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2014. – 23 с.

11. Метод диагностики осложнений индукции родов, основанный на определении оптической плотности цервикального секрета / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник // Охрана материнства и детства, 2013. – № 2. – С. 32–35.

12. Определение цервикального индекса (числа) [Электронный ресурс] // Здоровая тема. – Режим доступа : [https://ztema.ru/inspect/opredelenie-cervikalnogo-indekса-\(chisla\)](https://ztema.ru/inspect/opredelenie-cervikalnogo-indekса-(chisla)). – Дата доступа : 11.11.2020.

13. Патент на изобретение № 21500 Способ прогнозирования исхода индуцированных родов / Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Шилкина Е.В., Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Шорох И.Г., Сержан Т.А., Кириленко В.П. ; зарегистрировано в Государственном реестре изобретений 30.08.2017. – Дата начала действия 10.12.2014.

14. Применение простагландинов для индукции родов : метод. рекомендации / БГМУ ; авт.-сост. Ю.К. Малевич, В.А. Шостак. – Минск, 2009. – 32 с.

15. Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник, В.П. Кириленко, Т.А. Сержан // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа, 2014. – № 2. – С. 96–102.

16. Симптом кристаллизации выделений из шейки матки – феномен «папоротника» // MedRepublika [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа : <http://gynea.ru/obektivnoe-issledovanie/46-simptom-kristallizacii-vydeleniy-iz-sheyki-matki-fenomen-paporotnika.html>. – Дата доступа : 23.07.2019.

17. Федорков, А.Ч. Прогностические критерии готовности беременной к родам при доношенной беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / А.Ч. Федорков ; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2014. – 23 с.

18. Фильчагин, Н.М. Характеристика преципитата и клиническое значение теста с резохинном / Н.М. Фильчагин // Лаб. Дело, 1982. – № 1. – С. 34–37.

19. Aberrant expression of transmembrane mucins, MUC1 and MUC4, in human prostate carcinomas / A.P. Singh [et al.] // The Prostate – 2006. – Vol. 66, № 4. – P. 421–429.

20. Billings, J. The quest – leading to the discovery of the Billings Ovulation Method / J. Billings // Bulletin of Ovulation Method Research and Reference Centre of Australia, 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 18–28.

21. Cervical mucus properties stratify risk for preterm birth / S. Agatha [et al.] // PLoS One [Electronic resource], 2013. – Mode of access : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069528>. Date of access : 25.07.2019.

22. Daunter, B. Cervical mucus: its structure and possible biological functions / B. Daunter, C. Counsilman // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1980. – Vol. 10. – № 3. – P. 141–161.

23. Diffusion of macromolecules and virus-like particles in human cervical mucus / S.S. Olmsted [et al.] // Biophys. J., 2001. – Vol. 81. – № 4. – P. 1930–1937.

24. Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus / M. Sakai [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol., 2006. – Vol. 194. – № 1. – P. 14–19.

25. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery / C.J. Lockwood CJ [et al.] // The New England journal of medicine, 1991. – Vol. 325 – P. 669–674.

26. Greiling, H. Die turbidimetrische Bestimmung von Sulfomucopolysacchariden mit Resochin / H. Greiling // Rheumaforsch Z., 1961. – Bd. 20. – S. 17.

27. Hayashi, I. Reappraisal of orthodox histochemistry for the diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of the cervix / I. Hayashi, H. Tsuda, T. Shimoda // Am. J. Surg. Pathol., 2000. – Vol. 24. – № 4. – P. 559–562.

28. Histochemical analysis of uterine cervical adenocarcinoma with reference to mucosubstances and distribution of CEA, CA125 and CA19-9 / C. Maruyama [et al.] // Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi, 1988. – Vol. 40. – № 4. – P. 429–436.

29. Histochemical study of endocervical glycoproteins throughout the normal menstrual cycle and adjacent to cervical intraepithelial neoplasia / E.A. Wakefield [et al.] // J Gynecol. Pathol., 1985. – Vol. 4. – № 3. – P. 230–239.

30. Inhibition of MUC4 Expression Suppresses Pancreatic Tumor Cell Growth and Metastasis / A.P. Singh [et al.] // Cancer Research, 2004. – Vol. 64. – № 2. – P. 622–630.

31. Isolation and characterization of human cervical-mucus glycoproteins / I. Carlstedt I [et al.] // Biochem. J., 1983. – Vol. 211. – № 1. – P. 13–22.

32. Large scale identification of proteins, mucins, and their O-glycosylation in the endocervical mucus during the menstrual cycle / Y.I. Andersch-Björkman [et al.] // Mol. Cell. Proteomics., 2007. – Vol. 6. – № 4. – P. 708–716.

33. Nanoparticles reveal that human cervicovaginal mucus is riddled with pores larger than viruses / K. Lai Samuel [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010. – Vol. 107. – № 2. – P. 598–603.

34. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo [et al.] // *BJOG*, 2011. – Vol. 118. – № 9. – P. 1042–1054.
35. Novel Three Dimensional Human Endocervix Cultures Respond to 28-Day Hormone Treatment / S.Y. Arslan [et al.] // *Endocrinology*, 2015. – Vol. 156. – № 4. – P. 1602–1609.
36. Novel three dimensional human endocervix cultures respond to 28-day hormone treatment / S.Y. Arslan [et al.] // *Endocrinology*, 2015. – Vol. 156. – № 4. – P. 1602–1609.
37. Observations of high iron diamine-alcian blue stain in uterine cervical glandular lesions / H. Kase [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1999. – Vol. 48. – № 1. – P. 56–60.
38. Patterns of mucous secretion in normal and pathological conditions of the endocervix / G. Lapertosa [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 1986. – Vol. 7. – № 2. – P. 113–119.
39. Reappraisal of orthodox histochemistry for the diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of the cervix / I. Hayashi [et al.] // *The American journal of surgical pathology*, 2000. – Vol. 24. – № 4. – P. 559–562.
40. Re-classification of carcinoma cervix uteri by mucin histochemistry / V. Misra [et al.] // *Indian. J. Pathol.*, 1997. – Vol. 40. – № 4. – P. 463–468.
41. Schafer, W.R. (Patho-)Physiologische Grundlagen des Geburtsbeginns / W.R. Schafer, H.P. Zahradnik // *Der Gynakologe.*, 2004. – Vol. 37. – № 4. – P. 305–313.
42. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) concentrations in cervical mucus of women with normal menstrual cycle / A. Moriyama [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.*, 1999. – Vol. 5. – № 7. – P. 656–661.
43. Sex hormones selectively impact the endocervical mucosal microenvironment: implications for HIV transmission / D. Goode [et al.] // *PLoS One* [Electronic resource]. – 2014. – Mode of access : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097767>. Date of access : 25.07.2019.
44. The cervical mucus plug: structured review of the literature / N. Becher [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2009. – Vol. 88. – № 5. – P. 502–513.
45. The inhibition of the Human Immunodeficiency Virus type 1 activity by crude and purified human pregnancy plug mucus and mucins in an inhibition assay / H.H. Habte [et al.] // *Virol J.* [Electronic resource], 2008. – Mode of access : <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-59>. Date of access : 23.07.2019.
46. Zaneveld, L.D., Tauber P.F., Port S. // *Obstet. and Gynecol.*, 1995. – Vol. 46. – № 4. – P. 419–428.

Учебное издание

**Тесакова** Марина Леонидовна  
**Малолеткина** Ольга Леонидовна  
**Мельник** Елена Владимировна  
**Небышинец** Лариса Михайловна  
**Грудницкая** Елена Николаевна  
**Кириленко** Виктор Петрович

**ЦЕРВИКАЛЬНАЯ СЛИЗЬ – ДОСТУПНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ СРЕДА  
С ВЫСОКИМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,31. Уч.- изд. л. 2,65. Тираж 120 экз. Заказ 134.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра акушерства и гинекологии

**ЦЕРВИКАЛЬНАЯ СЛИЗЬ – ДОСТУПНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ СРЕДА  
С ВЫСОКИМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ**

Минск БелМАПО  
2021

