

# Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок зі зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів



Л. М. Семенюк<sup>1</sup>, Л. В. Дем'яненко<sup>1</sup>,  
Л. С. Чернуха<sup>1</sup>, О. І. Крижанівська<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, відділ репродуктивної медицини і хірургії, Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Цервікальний слиз — це складний в біохімічному і фізико-хімічному відношенні гідрогель, основні властивості якого визначаються сполуками глікозаміногліканів з протеїнами. При цьому якісний і кількісний склад глікопротеїнів залежить від гормонального фону жінки і його циклічних змін протягом менструального циклу. Тому глікозаміноглікановий склад слизу вважають похідним гормонального фону [1, 2]. Від складу і кількості цервікального слизу залежить проникнення сперматозоїда у верхні відділи статевих шляхів жінки і надалі — до злиття з яйцеклітиною. Тому фізичні і хімічні властивості слизу відіграють важливу роль у настанні вагітності.

Патогенез яєчникової дисфункції зі зниженою лубрикацією на сьогодні вважають ознакою зниження андрогенової складової гормонального забезпечення жіночого організму [3]. Овуляція супроводжується викидом фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізуювального (ЛГ) гормонів, супроводжується активацією естрогеново-прогестеронової складових стероїдогенезу у жінок, що ймовірно є регулятором складу та кількості цервікального слизу в періовуляторний період [4, 5] і служить індикатором прогнозу настання вагітності. Андрогенову недостатність у жінок репродуктивного віку відносять до мультифакторних захворювань і пов'язують з порушенням вироблення гормонів яєчниками, наднир-

ковими та щитоподібною залозами, жировою тканиною, гіпофізом, а також з порушенням регуляторної функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи в цілому і наявністю аутоімунних процесів в організмі [4, 6, 7].

**Мета роботи** — визначити склад цервікального слизу як показника фертильності у жінок із яєчниковою дисфункцією та зниженою лубрикацією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в рамках науково-дослідної роботи відділу репродуктивної медицини та хірургії «Стан репродуктивного здоров'я та сексуальна дисфункція у жінок різного віку із дефіцитом андрогенів. Розробка критеріїв діагностики» 2019—2021 рр., номер державної реєстрації 0119U001422.

У дослідження включено 38 пацієнток репродуктивного віку, які звернулися до відділу репродуктивної медицини та хірургії УНПЦЕХ, ТЕО і Т МОЗ України зі скаргами на сексуальну дисфункцію зі зниженою лубрикацією (основна група дослідження), а також 17 здорових фертильних жінок (контрольна група) на прегравідарному етапі. Взяття цервікального слизу здійснювали на 7—11-й день (I фаза менструального циклу) і з 21-го по 28-й день

(II фаза менструального циклу). У жінок контрольної групи цервікальний слиз брали і в періовуляторний період (13—17-й день менструального циклу).

Вміст глікозаміногліканів у цервікальному слизу визначали за допомогою біохімічного методу Н. Greiling. Оптичну щільність вимірювали з використанням спектрофотометра PV-2151 С «Солар» (клас точності  $\pm 2$  нм; похибка  $\pm (0,01 \div 0,06)$  Б) за довжини хвилі 400 нм (синій світлофільтр) у кюветі з товщиною оптичного шару 1 см. Загальні глікозаміноглікани поділяли на 3 фракції з використанням 1 моль/л розчину натрію хлориду. Перша фракція була представлена хондроїтинсульфатом С (Хс С), друга — хондроїтинсульфатом А + В (Хс А + В), третя — кератансульфатами, гепаринсульфатом, гепарином (Кс, Гс, Г) [6].

Проби крові для дослідження забирали в ранковій годині (8—11 год) натще під час венепункції ліктьової вени. Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили на апараті Aloka Hitachi (Японія) з частотою датчика 7 МГц.

Статистичне забезпечення роботи виконано з використанням U-критерію Манна—Уїтні (Mann—Whitney) для незалежних груп і критерію Уїлкоксона (Wilcoxon) для залежних (ненормальний розподіл даних і нечисленність груп). Для порівняння результатів якісної оцінки застосовували двосторонній критерій Фішера (Fisher, two-tailed). Статистично значущими відмінності вважали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок основної групи становив 29 (24—32) років, контрольної — 30 (25—33) років ( $p = 0,038$ ). У шлюбі перебували 37 (97,3 %) жінок основної групи і 17 (100 %) — контрольної ( $p = 0,876$ ). Менархе настало у віці 13 (13—14) років в основній і в 12 (12—14) років — в контрольній ( $p = 0,547$ ) групах. У пацієток основної групи вагітностей не було, жінки контрольної групи мали одні фізіологічні пологи в анамнезі та планували повторну вагітність. Усі пацієнтки основної групи скаржилися на знижену лубрикацію, яку вважали причиною сексуальної дисфункції. У жінок контрольної групи такі скарги були відсутні.

За даними УЗД менструальний цикл у пацієток основної групи був ановуляторним, про що свідчили відсутність періовуляторної трансформації ендометрію та кістозна дегенерація яєчників. У всіх (100 %)

жінок контрольної групи цикл був овуляторний, 3-фазний.

Дослідження гормонального фону продемонструвало виражене, статистично значуще порівняно з показником у здорових жінок зниження концентрації не тільки естрадіолу (39 [30; 55] і 150 [116; 218] пмоль/л відповідно;  $p < 0,001$ ), а й андрогенів: загального тестостерону (0,1 [0,1; 0,2] і 1,05 [0,8; 1,4] нмоль/л;  $p < 0,001$ ), вільного тестостерону (1,4 [0,6; 2,0] і 10 [7,0; 16,0] пмоль/л;  $p < 0,001$ ), а також дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) — 128,3 [73,3; 850] і 5590 [4030; 6630] нмоль/л;  $p < 0,001$ . Показники ФСГ в основній групі становили ( $5,3 \pm 1,12$ ) Од/л, ЛГ —  $3,2 \pm 0,98$  Од/л, в контрольній — ( $8,3 \pm 1,4$ ) і ( $7,2 \pm 1,2$ ) Од/л відповідно. Концентрації статевих стероїдів прямо і статистично значуще корелювали в основній групі з концентрацією гонадотропінів (ЛГ) і естрадіолу ( $r = 0,67$ ); ФСГ і естрадіолу ( $r = 0,64$ ); ЛГ і загального тестостерону ( $r = 0,47$ ); ФСГ і загального тестостерону ( $r = 0,42$ ) (для всіх  $p < 0,001$ ); ЛГ і ДГЕА-С ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,02$ ), ФСГ і ДГЕА-С ( $r = 0,274$ ;  $p = 0,03$ ).

Рівень глікозаміногліканів у жінок контрольної і основної груп в I (Me = 7,4 (4,5—14,0) мг/л) і II (Me = 7,5 (3,7—16,9) мг/л) фазах менструального циклу статистично не розрізнявся. У періовуляторний період відзначалося більш ніж 5-кратне зниження їхньої концентрації — до 1,4 (0,6—1,8) ( $p < 0,05$ ).

Вміст глікозаміногліканів у цервікальному слизу у пацієток основної групи продемонстрував достовірне зниження у I фазі Me — 3,3 (0,8—5,8) проти показника в контрольній групі — 7,4 (4,5—14,0); у II фазі — 2,6 (1,2—4,6) проти 7,5 (3,7—16,9) відповідно, тобто в 1,5—3 рази нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у фертильних жінок.

Особливістю глікозамінового профілю пацієток основної групи у II фазу менструального циклу було підвищення в 1,5 разу концентрації загальних глікозаміногліканів у цервікальному слизу в I фазу циклу по відношенню до II: 3,9 (1,3—9,7) проти 2,6 (1,0—4,7). Отримані дані свідчать про те, що у пацієток зі зниженою лубрикацією порівняно зі здоровими жінками у цервікальному слизу відзначаються дисбаланс глікозаміногліканів і суттєва зміна їхньої загальної концентрації протягом менструального циклу, що є ще одним підтвердженням ановуляції.

Аналізуючи отримані дані, ми відзначили, що у фертильних жінок з нормальною лубрикацією овуляція супроводжується викидом ФСГ і ЛГ. Це прояв-

ляється різким зниженням рівня загальних глікозаміногліканів та їхніх фракцій у цервікальному слизу. Ми відзначили підвищення коефіцієнта ФСГ/ЛГ до 1,6 у I фазу менструального циклу у пацієнток основної групи порівняно з 1,1 у жінок контрольної групи.

Ця різниця зумовлена відносним зниженням рівня ЛГ у жінок основної групи, яке в подальшому призвело до порушення стероїдпродукуючої функції theca interna їхніх яєчників, що, можливо, зумовило недостатню лубрикацію у пацієнток основної групи.

### ВИСНОВКИ

1. Порушення глікозаміногліканового складу цервікального слизу може бути ознакою ановуляторності менструального циклу у жінок зі зниженою лубрикацією.

2. Підвищення коефіцієнта ФСГ/ЛГ у I фазу менструального циклу у жінок із порушеною лубрикацією можна використовувати як маркер недостатності андрогенової складової їхнього гормонального забезпечення.

**Етичні аспекти.** Всі процедури, які виконувались у дослідженнях із залученням пацієнток, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 р. з поправками.

**Участь авторів:** аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті — Л. М. Семенюк; пошук літератури, дизайн дослідження — Л. В. Дем'яненко; збір даних — Л. С. Чернуха; статистичне опрацювання — О. І. Крижанівська.

Дослідження пройшло розгляд Комітету з етики.

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Robinson JE, Ellis JE. Mistiming of intercourse as a primary cause of failure to conceive: results of a survey on use of a home-use fertility monitor. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23:P. 301–6.
- Fehring RJ, Raviele K, Schneider M. A comparison of the fertile phase as determined by the Clearplan Easy Fertility Monitor and self-assessment of cervical mucus. *Contraception*. 2004;69:9–14.
- Murcia-Lora JM. The Fertile Window and Biomarkers: A Review and Analysis of Normal Ovulation Cycles. *Pers Bioeti*. 2011;15(2):133–148.
- Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the «fertile window» in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ*. 2000;321:1259–62.
- Yding AC. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(1):P. 16–24. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw070>
- Russova TV et al. Determination of sulfated glycosaminoglycans in tissue extracts. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2000;7:17–18. (in Russian)
- Shifren JL, Monz BU, Russo PA et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet. Gynecol*. 2008;112(5):970–978.

### РЕЗЮМЕ

#### Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок зі зниженою лубрикацією та недостатністю андрогенів

Л. М. Семенюк<sup>1</sup>, Л. В. Дем'яненко<sup>1</sup>, Л. С. Чернуха<sup>1</sup>, О. І. Крижанівська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, відділ репродуктивної медицини і хірургії, Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Цервікальний слиз — це складний в біохімічному і фізико-хімічному аспекті гідрогель, основні властивості якого визначаються сполуками глікозаміногліканів з білками. Від складу і кількості цервікального слизу залежать проникнення сперматозоїда в статеві шляхи жінки і подальше злиття з яйцеклітиною. Тому фізичні і хімічні властивості слизу відіграють важливу роль у настанні вагітності. Стаття присвячена оцінці вмісту глікозаміногліканів цервікального слизу у пацієнток репродуктивного віку з яєчником дисфункцією та скаргами на знижену лубрикацію і дискомфорт під час статевого акту.

**Мета роботи** — визначити склад цервікального слизу як показника фертильності у жінок із яєчником дисфункцією та зниженою лубрикацією.

**Матеріали та методи.** Досліджено вміст глікозаміногліканів цервікального слизу у 38 пацієнток репродуктивного віку з яєчником дисфункцією на тлі зниженої лубрикації та у 17 фертильних жінок. Вміст глікозаміногліканів цервікального слизу визначали біохімічним методом Н. Greiling. Оптичну щільність вимірювали за допомогою спектрофотометра PV-2151 С «Солар» (клас точності  $\pm 2$  нм; похибка  $\pm (0,01 \div 0,06)$  Б) за довжини хвилі 400 нм (синій світлофільтр) у кюветі з товщиною оптичного

шару 1 см. Статистичне забезпечення роботи виконано з використанням U-критерію Манна—Уїтні для незалежних груп і критерію Уїлкоксона для залежних (ненормальний розподіл даних і нечисленність груп). Для порівняння результатів якісної оцінки застосовували двосторонній критерій Фішера (Fisher, two-tailed). Статистично значущими відмінностями вважали при  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** Встановлено, що в I і II фазах менструального циклу у здорових жінок концентрація досліджених полісахаридів у цервікальному слизу перевищувала таку в періовуляторний період у 5 разів. У пацієнток зі зниженою лубрикацією рівень глікозаміногліканів у I і II фазах менструального циклу був нижче, ніж у здорових жінок, а відповідне співвідношення за фазами циклу не перевищувало 2.

**Висновки.** Порушення глікозаміногліканового складу цервікального слизу може бути ознакою ановуляторності менструального циклу у жінок зі зниженою лубрикацією. Підвищення коефіцієнта ФСГ/ЛГ в I фазу менструального циклу у жінок із порушеною лубрикацією можна використовувати як маркер недостатності андрогенової складової їхнього гормонального забезпечення.

**Ключові слова:** недостатність андрогенів, глікозаміноглікани, фертильність.

## РЕЗЮМЕ

**Состав цервикальной слизи как показатель фертильности женщин со сниженной лубрикацией и недостаточностью андрогенов**

**Л. Н. Семенюк<sup>1</sup>, Л. В. Демьяненко<sup>1</sup>, Л. С. Чернуха<sup>1</sup>, О. И. Крыжановская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, отдел репродуктивной медицины и хирургии, Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Цервикальная слизь — это сложный в биохимическом и физико-химическом отношении гидрогель, основные свойства которого определяются соединениями гликосаминогликанов с белками. От состава и количества цервикальной слизи зависят проникновение сперматозоида в вышележащие половые пути женщины и в дальнейшем — слияние с яйцеклеткой. Поэтому физические и химические свойства слизи играют важную роль в наступлении беременности.

Статья посвящена оценке содержания гликосаминогликанов цервикальной слизи у пациенток репродуктивного возраста с яичниковой дисфункцией и жалобами на недостаточную лубрикацию и дискомфорт во время полового акта.

**Цель работы** — определить состав цервикальной слизи как показателя фертильности менструального цикла у женщин с яичниковой дисфункцией и сниженной лубрикацией.

**Материалы и методы.** Исследовано содержание гликосаминогликанов цервикальной слизи у 38 пациенток репродуктивного возраста с яичниковой дисфункцией на фоне сниженной лубрикации и у 17 фертильных женщин. Содержание гликосаминогликанов цервикальной слизи определяли с помощью биохимического метода Н. Greiling. Оптическую плотность измеряли с использованием спектрофотометра PV-2151 С «Солар» (класс точности  $\pm 2$  нм, погрешность  $\pm (0,01 \div 0,06)$  Б) при длине волны 400 нм (синий светофильтр) в кювете с толщиной оптического слоя 1 см. Статистическое обеспечение работы выполнено с использованием U-критерия Манна—Уитни для независимых групп и критерия Уилкоксона для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп). Для сравнения результатов качественной оценки применяли двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что в I и II фазах менструального цикла у здоровых женщин концентрация исследованных полисахаридов в цервикальной слизи превышала таковую в періовуляторный период в 5 раз. У пациенток со сниженной лубрикацией уровень гликосаминогликанов в I и II фазах менструального цикла был ниже, чем у здоровых женщин, а соответствующее соотношение по фазам цикла не превышало 2.

**Выводы.** Нарушение гликосаминогликанового состава цервикальной слизи может быть признаком ановуляторности менструального цикла у женщин со сниженной лубрикацией. Повышение коэффициента ФСГ/ЛГ в I фазу менструального цикла у пациенток с нарушенной лубрикацией можно использовать как маркер недостаточности андрогеновой составляющей их гормонального обеспечения.

**Ключевые слова:** недостаточность андрогенов, гликосаминогликаны, фертильность.



## SUMMARY

**Composition of cervical mucus as an indicator of fertility in women with reduced lubrication and androgen deficiency****L. N. Semeniuk<sup>1</sup>, L. V. Demyanenko<sup>1</sup>,  
L. S. Chernukha<sup>1</sup>, O. I. Kryzhanovskaya<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Reproductive medicine and Surgery, Kyiv<sup>2</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Cervical mucus is a hydrogel complex in biochemical and physical parameters, the main properties of which are determined by compounds of glycosaminoglycans with proteins. The penetration of the sperm into the proximal genital tract of a woman and subsequently fusion with the egg cell depends on the composition and amount of cervical mucus. Therefore, the physical and chemical properties of mucus play an important role in the onset of pregnancy.

**Objective** — to assess the content of cervical mucus glycosaminoglycans in women of reproductive age with ovarian dysfunction and complaints about lack of lubrication and discomfort during intercourse.

**Materials and methods.** The glycosaminoglycans content of cervical mucus in 38 women of reproductive age with ovarian dysfunction and reduced lubrication, and in 17 fertile women was analyzed. The glycosaminoglycans content of cervical mucus was determined biochemically by the H. Greiling method. The optical density was measured using a PV-2151 C

Solar spectrophotometer (accuracy class  $\pm 2$  nm, error  $\pm (0,01 \div 0,06)$  B) at a wavelength of 400 nm (blue light filter) in a cuvette with an optical layer thickness of 1 cm. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U-test for independent groups and the Wilcoxon criterion for dependent groups (abnormal data distribution and small groups). To compare the results of the qualitative assessment, the Fisher two-tailed test was used. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** It was found that in the I and II phases of the menstrual cycle in healthy women, the concentration of the studied polysaccharides in cervical mucus exceeded that in the periovulatory period by 5 times. In women with reduced lubrication, the level of glycosaminoglycans in the I and II phase of the cycle is lower than in healthy women, and the corresponding ratio in the phases of the cycle did not exceed 2.

**Conclusions.** In women with decreased lubrication, impaired glycosaminoglycan composition of cervical mucus may be a sign of anovulatory menstrual cycle. The level of glycosaminoglycans in cervical mucus can be an indicator of the ovulatory menstrual cycle and the prognosis of pregnancy in women with impaired lubrication. Increase in FSH/LH ratio the first phase of menstrual cycle in women with impaired lubrication can be used as a marker of insufficiency of the androgen component of their hormonal supply.

**Key words:** androgen deficiency, glycosaminoglycans, fertility.

Дата надходження до редакції 6.10.2019 р.