

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • ТОМ 17 • № 1

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 1

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Электронная версия статьи бесплатна с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-niig.ru](mailto:info@irbis-niig.ru).





# Репродуктивный потенциал семенной жидкости

А.А. Тагирова<sup>1,2</sup>, А.Ф. Субханкулова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Maya Clinic»; Россия, 420111 Казань, ул. Островского, д. 21;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

**Для контактов:** Альфия Абдулловна Тагирова, e-mail: [Tagirova.A2019@gmail.com](mailto:Tagirova.A2019@gmail.com)

## Резюме

Репродуктивное поведение является комплексной категорией и связано с системой действий и коммуникаций, предпринимаемых мужчиной и женщиной в отношении процесса зачатия, вынашивания и рождения детей, включая практики планирования, а также способы контроля. В настоящее время наблюдается тенденция снижения рождаемости, увеличивается процент бесплодных семейных пар, несмотря на развитие репродуктивной медицины и демографической политики. Государственные программы направлены на повышение распространения методик планирования семьи и сокращение количества детских браков. Кроме того, в основе изменений рождаемости, помимо глубинных поведенческих, предопределяемых историческим, социальным, экономическим и культурно-нравственным положением отдельного индивида и общества в целом, лежат адаптивные механизмы во время полового отбора. В частности, значительное количество исследований было сосредоточено на выявлении дополнительных биомаркеров мужской фертильности в семенной плазме. Доказано существование различий в их абсолютных и относительных уровнях между фертильными мужчинами и мужчинами, классифицированными как бесплодные, на основе спермопараметров Всемирной организации здравоохранения. Исследования, проведенные еще в 1920-х годах, предположили многоплановую роль семенной жидкости в репродуктивном процессе. Установлено, что биологический вклад отца в беременность и его возможность влиять на репродуктивный результат выходит за рамки простого обеспечения мужскими гаметам при зачатии. Становится очевидной новая парадигма, детализирующая важность общения между отцом и матерью во время вынашивания, поскольку она связана с материнской толерантностью к антигенам плода и, в конечном итоге, с успехом беременности.

**Ключевые слова:** беременность, семенная жидкость, репродуктивный потенциал

**Для цитирования:** Тагирова А.А., Субханкулова А.Ф. Репродуктивный потенциал семенной жидкости. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):138–147. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.267>.

## Semen reproductive potential

Alfia A. Tagirova<sup>1,2</sup>, Asiya F. Subkhankulova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Maya Clinic Medical Center; 21 Ostrovskogo Str., Kazan 420111 Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia

**Corresponding author:** Alfia A. Tagirova, e-mail: [Tagirova.A2019@gmail.com](mailto:Tagirova.A2019@gmail.com)

## Abstract

Reproductive behavior is a complex related to a system of actions and attitudes taken by a man and a woman regarding the process of conception, bearing and giving birth to children, including planning practices, as well as methods of control. Currently, there is a downward trend in the birth rate, with the percentage of infertile couples being increased, despite the development of reproductive medicine and demographic policy. National programs are aimed at increasing the spread of family planning methods and reducing the number of child marriages. In addition to deep behavioral changes predetermined by the historical, social, economic, cultural and moral situation of an individual and society as a whole, the changes in the birth rate are based on adaptive mechanisms during sexual selection. In particular, a substantial research has focused on identifying additional biomarkers of male fertility in seminal plasma. There have been proven to exist differences in their absolute and relative levels between fertile men and men classified as infertile, based on sperm parameters of the World Health Organization. Studies dating back to the 1920s suggested a multifaceted role for seminal fluid in the reproductive process. It has been established that the paternal biological contribution to pregnancy and related ability to influence the reproductive outcome goes beyond simple provision of male gametes at conception. A new paradigm

is emerging detailing an importance of communication between father and mother during gestation as it is associated with maternal tolerance to fetal antigens and, ultimately, pregnancy success.

**Keywords:** pregnancy, semen fluid, reproductive potential

**For citation:** Tagirova A.A., Subkhankulova A.F. Semen reproductive potential. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):138–147. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.267>.

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Известны случаи гистонесовместимости партнеров.
- ▶ Изменения состава и дозирования спермы при вспомогательных репродуктивных технологиях определяют успех беременности.

##### Что нового дает статья?

- ▶ Представлены данные о составе, дозировании, влиянии семенной жидкости на репродуктивную функцию партнеров.

##### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Адекватная оценка представленных данных будет способствовать улучшению прогноза развития беременности на этапе планирования беременности.

#### Highlights

##### What is already known about this subject?

- ▶ Cases of partner-related histoincompatibility have been identified.
- ▶ Changes in the sperm composition and dosage during in vitro fertilization and embryo transfer determine pregnancy success.

##### What are the new findings?

- ▶ Data on the composition, dosage, effect of seminal fluid acting on partners reproductive function are presented.

##### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ An adequate assessment of the data presented will help to improve a prognosis of developing pregnancy at the stage of pregnancy planning.

## Введение / Introduction

Семенная жидкость рассматривается как средство переноса сперматозоидов для оплодотворения ооцита, но известна другая функция, влияющая на женскую репродуктивную физиологию. Установлено, что семенная жидкость содержит растворимые сигнальные агенты, происходящие из экзосом, которые взаимодействуют с женскими репродуктивными путями, вызывая иммунный ответ, что имеет последствия для фертильности и исхода беременности [1–3].

Эксперименты на моделях грызунов демонстрируют ключевую роль семенной жидкости в обеспечении надежной имплантации эмбриона и оптимальном развитии плаценты. В частности, семенная жидкость способствует привлечению лейкоцитов и образованию регуляторных Т-клеток, которые облегчают имплантацию эмбриона, подавляя воспаление, способствуя адаптации сосудов матки и поддерживая толерантность к антигенам плода. Появляются доказательства сопоставимых эффектов у женщин, когда семенная жидкость вызывает адаптивный иммунный ответ в тканях шейки матки после контакта во время полового акта, а сперматозоиды, попадающие в верхние отделы тракта, могут непосредственно влиять на эндометрий [4–6].

Перечисленные биологические реакции могут объяснять повышение вероятности беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в зависимости от наличия и количества половых актов у партнеров, а также частоту расстройств беременности воспалительной природы у женщин, которые зачали после ограниченного воздействия се-

менной жидкости отца ребенка, и увеличение заболеваемости преэклампсией после использования донорских ооцитов или донорской спермы, когда не имелось предыдущего контакта с аллоантигенами концептуальных клеток. Механизмы, посредством которых семенная жидкость взаимодействует с женскими репродуктивными тканями, могут быть применимы в планировании беременности и лечении бесплодия [7–10].

## Влияние семенной жидкости на шейку матки / An effect of seminal fluid on the cervix

Эктоцервикс является первой тканью, реагирующей на семенную жидкость. Здесь семенная жидкость задерживается при коитусе, велико значение шейки матки для иммунных ответов в женских половых путях как основного индуктивного и эффекторного сайта. Шейка матки играет ключевую роль в защите от инфекции и может иметь решающее значение для инициации и поддержания иммунной толерантности к сперматозоидам и другим антигенным материалам в эякуляте. Доказательства, демонстрирующие реакцию на семенную жидкость у перивуляторных женщин, были получены при донорском осеменении с последующим взятием мазка из шейки матки: рекрутирование лейкоцитов в цервикальную слизь при введении цельной спермы, а не семенной плазмы без спермы [11, 12]. Иммуногистохимическими исследованиями доказан лейкоцитарный отток нейтрофилов с меньшим количеством макрофагов и лимфоцитов. Нейтрофилы накапливаются в цервикальной слизи

уже через 4 ч после санации, при этом максимальный лейкоцитоз наблюдался через 12 ч до почти полного исчезновения через 24 ч. Получение результатов первых исследований было ограничено искусственным введением семенной жидкости и поверхностным отбором проб [2, 13, 14].

Первые доказательства того, что оплодотворение при вагинальном половом акте вызывает воспалительную реакцию эктоцервикса, были опубликованы в 2012 г. Были продемонстрированы изменения экспрессии лейкоцитов и генов в многослойном эпителии и более глубоких тканях стромы. Отбор первой пары биоптатов с помощью тонкой иглы был произведен с одной стороны эктоцервикса в периовуляторный период, второй пары – с контралатеральной стороны через 48 ч. Вторая биопсия была проведена за 12 ч у женщин с незащищенным вагинальным коитусом, вагинальным коитусом с использованием презерватива или без коитуса. Наблюдалось проникновение макрофагов и дендритных клеток в оба отдела ткани вместе с обилием Т-клеток памяти при контакте с семенной жидкостью. Рекрутирования лейкоцитов не происходило без полового акта или при использовании презерватива [5, 10].

Микроматричный анализ глобальной экспрессии генов показал индукцию семенной жидкостью путей генов, связанных с передачей сигналов цитокинов, воспалением, представлением антигена, миграцией лейкоцитов и клеточным иммунным ответом. Так, при количественной полимеразной цепной реакции было выявлено повышение колониестимулирующего фактора 2 (англ. colony stimulating factor 2, CSF2), экспрессия мРНК интерлейкинами (англ. interleukin, IL) – IL-6, IL-8 и IL-1A [15, 16].

Исследование образцов цервикального лаважа, собранных у женщин, недавно имевших сексуальную активность с воздействием спермы, показало повышенный уровень IL-6 по сравнению с таковым у воздерживающихся женщин. Результаты биопсии подтвердили иммунорегулирующий эффект и потенциальное влияние семенной жидкости на репродуктивную функцию при воздействии не только на эктоцервикс, но и на более глубокие стромальные ткани шейки матки у женщин (эффект сравним с реакцией у мышей и других животных). Реакция семенной жидкости *in vivo* согласуется с предыдущими исследованиями, показавшими, что семенная жидкость индуцирует гены цитокинов в эпителиальных клетках шейки матки *in vitro*. Эпителиальные клетки шейки матки (Ect1) ответили более высокими уровнями экспрессии цитокинов, чем эндоцервикальные клетки (End1) или вагинальные эпителиальные клетки (Vk2), и являются достаточно достоверными моделями, которые воспроизводят цервикальный ответ, поскольку наблюдаются аналогичные паттерны цитокинового ответа по сравнению с первичными эпителиальными клетками

шейки матки и сходны с геном изменения экспрессии, происходящие *in vivo*. Клетки Ect1 реагируют на цельную семенную жидкость, промытые сперматозоиды и семенную плазму с различными паттернами высвобождения цитокинов, предполагая, что и фракция плазмы и сперматозоиды вносят вклад в реакцию *in vivo* у женщин [15–18].

### **Влияние семенной жидкости на эндометрий женщин / An effect of seminal fluid on female endometrium**

Степень влияния семенной жидкости (введенной искусственно или во время полового акта) на эндометрий неизвестна. В отличие от мышей, у которых семенная жидкость легко достигает верхних отделов, у женщин семенная жидкость преимущественно остается в шейке матки после полового акта. Однако цервикальная слизь выборочно высвобождает популяции сперматозоидов, которые поднимаются в матку и маточную трубу для оплодотворения ооцита. Исследования микрогранул, покрытых альбумином, демонстрируют, что значительная перистальтическая сократительная активность в матке способствует продвижению сперматозоидов и твердых частиц в верхний тракт, при этом микрогранулы достигают фаллопиевых труб в течение 1 мин после их осаждения в шейке матки. Кроме того, трансформирующий фактор роста бета (англ. transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) семенной плазмы абсорбируется на поверхности сперматозоидов, показывая, что перенос сперматозоидами является дополнительным механизмом, с помощью которого факторы семенной плазмы могут пересекать шейку матки для доступа к эндометрию. Неизвестно, могут ли другие факторы, кроме TGF- $\beta$ , переноситься аналогичным образом, как и то, может ли регуляция плотных контактов в эпителиальных клетках эндометрия обеспечивать доступ компонентов семенной жидкости [19–22].

Другой возможный путь заключается в том, что компоненты семенной жидкости, депонированные во влагалище, попадают в матку посредством местного противоточного переноса из вагинальной венозной крови и, возможно, афферентных лимфатических сосудов в маточную артериальную кровь. «Эффект первого прохождения», при котором эякулят, вводимый во влагалище, преимущественно поглощается тканями матки, включает прямой транспорт из влагалищных вен в маточную артерию. Помимо стероидных гормонов, простагландины и пептидные гормоны – ключевые медиаторы эффектов семенной жидкости – легко транспортируются с помощью противоточных механизмов в репродуктивных тканях. Эпителиальные клетки эндометрия и стромальные фибробласты обладают способностью реагировать на семенную

плазму при достаточном количестве материала на поверхности эндометрия [23, 24].

Эксперименты *in vitro* демонстрируют, что семенная плазма вызывает дозозависимые изменения в экспрессии генов, кодирующих IL-1 $\beta$ , IL-6, лейкемия-ингибирующий фактор (англ. leukemia inhibitory factor, LIF) и TGF- $\beta$  в первичных эпителиальных клетках эндометрия, причем клетки, восстановленные во время среднесекреторной фазы, являются наиболее чувствительными. Фрагменты ткани эндометрия реагируют аналогично эпителиальным клеткам, при этом семенная плазма индуцирует синтез макрофагального белка воспаления 1 $\beta$  (англ. macrophage inflammatory protein 1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (англ. granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), IL-1 $\beta$ , хемокина, выделяемого макрофагами (англ. macrophage-derived chemokine, MDC), IL-10 и онкогена с регулируемым ростом, который связан с повышенной выживаемостью стромальных клеток и пролиферацией ткани эндометрия после передачи семенной жидкости иммунодефицитным мышам [25–27].

Доказано, что семенная плазма усиливает и ускоряет реакцию децидуализации в стромальных клетках эндометрия человека *in vitro*. Контакт с семенной плазмой вызывает пути экспрессии генов, связанные с привлечением лейкоцитов и миграцией эндотелиальных клеток, а также с пролиферацией и жизнеспособностью как эпителиальных клеток эндометрия, так и стромальных фибробластов. Это сопровождается значительным повышением концентраций провоспалительных цитокинов и хемокиновых белков – CCL2 (англ. C-C motif ligand 2), CSF2, CSF3, IL-6, CXCL8 (англ. IL-8 or C-X-C motif ligand 8), VEGF-A (англ. vascular endothelial growth factor; фактор роста эндотелия сосудов) и хемотаксической активностью Т-клеток и макрофагов, что дополнительно подтверждает воздействие семенной жидкости на эндометрий. Эякулят может вызывать рекрутирование лейкоцитов, подобное наблюдаемому в шейке матки после полового акта [28–30].

Несмотря на то что исследования *in vivo* реакции цитокинов эндометрия при контакте с семенной жидкостью еще не опубликованы, было исследовано влияние контакта с семенной жидкостью на количество естественных клеток-киллеров матки (англ. uterus natural killer cells, uNK). При исследовании биоптата эндометрия обнаружено заметное увеличение экспрессии маркеров CD16-/CD56 bright (цитокин-продуцирующих) uNK-клеток у женщин, подвергшихся воздействию семенной жидкости перед овуляцией, по сравнению с женщинами, которые имели половой акт после овуляции или полностью воздерживались [31]. Этот результат предполагает влияние контакта семенной жидкости на иммунные клетки эндометрия, однако не исследовано прямое

действие семенной жидкости на поверхность эндометрия в отличие от косвенного воздействия на шейку матки [32, 33].

### Влияние семенной жидкости на иммунный ответ у женщин / An effect of seminal fluid on female immune response

На сегодняшний день представлены убедительные доказательства влияния семенной жидкости на иммунный ответ шейки матки, в то время как таковое на эндометриальный ответ остается менее изученным. Экспериментами на животных показано влияние семенной жидкости на фертильность, восприимчивость к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), и предполагается, на другие гинекологические состояния. Однако точную роль и значение реакции на семенную жидкость у женщин лишь предстоит тщательно изучить [8, 32–34].

Отток нейтрофилов в цервикальный канал после контакта с семенной жидкостью имеет важное значение для удаления поврежденных и лишних сперматозоидов и, возможно, также для отбора сперматозоидов на основе дифференциально выраженных характеристик поверхности. Иммунные клетки также фагоцитируют микробы и клеточный дебрис, попадающий во время полового акта, и поэтому играют важную роль в защите от ИППП. Т-клетки с фенотипом памяти входят в число тех, которые повторно попадают в шейку матки через 12 ч после полового акта, но неизвестно, приводит ли этот ответ к увеличению количества Т-reg-клеток (регуляторные Т-клетки; англ. regulatory T-cells), доступных для рекрутирования эндометрия [35, 36].

Цервикальный ответ с его высоким содержанием дендритных клеток, по-видимому, идеально подходит для управления ответом Т-reg-клеток против антигенов семенной жидкости, потенциально включая трансплантационные антигены лейкоцитов человека (англ. human leukocyte antigens, HLA), которые присутствуют в растворимой форме в семенной плазме. Это будет способствовать толерантности к антигенам сперматозоидов и таким образом подавлять антиспермальный иммунитет, что в противном случае могло бы привести к иммуноопосредованному бесплодию. Если также индуцируются Т-reg-клетки, реагирующие с отцовскими антигенами HLA, это может облегчить имплантацию и развитие эмбрионов, зачатых тем же партнером, повышая шансы на репродуктивный успех. Низкая частота рекомбинации в локусе МНС (англ. major histocompatibility complex; главный комплекс гистосовместимости) и экспрессия МНС в определенных клетках плаценты повышают гомологию между отцовскими антигенами МНС в семенной жидкости и ткани концептуса. Поскольку шейка матки и эндометрий имеют общие дренирующие

лимфатические узлы, Т-рег-клетки, активированные в шейке матки, будут доступны для рекрутирования на слизистую оболочку эндометрия и расположены для поддержания толерантности в тканях гестации [16–18, 20, 32, 35].

Действительно ли семенная жидкость вызывает индуцируемые Т-рег-клетки с реактивностью в отношении мужских антигенов HLA, неизвестно. Существуют эксперименты *in vitro*, которые подтверждают влияние семенной плазмы на ответ Т-клеток: в недавнем исследовании было показано, что семенная плазма индуцирует экспрессию маркера активации CD25 в Т-клетках, при этом антигенпрезентирующие клетки необходимы для передачи эффекта. Семенная плазма способствует росту эндометриальных желез и стромальных клеток, полученных от женщин с эндометриозом *in vitro*, а фрагменты эндометрия от бесплодных женщин аналогичным образом реагируют более агрессивным развитием поражения в модели эндометриоза у мышей, что допускает влияние компонентов спермы на стойкость aberrантных тканей при эндометриозе [12].

В настоящее время проводятся исследования на предмет иммунорегуляторных эффектов семенной плазмы у ВИЧ-инфицированных, доказано высокое содержание TGF- $\beta$  и простагландинов, что способствует передаче и подавлению иммунной защиты против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и других ИППП, которые потенциально эволюционировали благодаря функциям семенной плазмы, вызывающим толерантность [3].

Другие данные свидетельствуют о том, что онкогенные процессы, посредством которых опухолевые клетки прогрессируют до рака шейки матки, усугубляются под воздействием семенной жидкости, включая ангиогенез, клеточную пролиферацию и регуляцию иммунных клеток [11].

Семенная жидкость (сперма и семенная плазма), контактирующая с экзоцервиксом, вызывает отток нейтрофилов; изменения экспрессии матричной РНК (мРНК) широкого спектра цитокинов, хемокинов и других иммунных регуляторов; отток нейтрофилов в просвет просвета; привлечение и активацию иммунных клеток (макрофагов, дендритных и Т-клеток) в эпителиальном и стромальном компартментах. Сопровождается ли это измененной экспрессией микроРНК и увеличением генерации Т-рег-клеток (как предсказано моделями грызунов), пока неизвестно. Фрагменты сперматозоидов и семенной плазмы, переносимые спермой, получают доступ к эндометрию, изменяют экспрессию мРНК и микроРНК, повышают синтез эмбриотрофных цитокинов и влияют на популяции иммунных клеток, включая Т-рег-клетки (как предсказано моделями грызунов и экспериментами *in vitro*). Происходит ли это *in vivo*, пока неизвестно. Последствия контакта с семенной жидкостью у жен-

щин включают повышенную частоту имплантации после ЭКО и снижение частоты преэклампсии и ограничения внутриматочного роста. Основываясь на данных модели на животных, кажется вероятным, что это результат активации иммунного ответа на адаптацию к беременности, способствующего устойчивому развитию плаценты [22].

### **Экспериментальные и клинические результаты вспомогательных репродуктивных технологий / Experimental and clinical data of Assisted Reproductive Technologies/In Vitro Fertilization**

Несмотря на то что половой акт в цикле зачатия не является обязательным для беременности после ЭКО, отсутствие стимуляции иммунного ответа семенной жидкостью может быть одним из факторов, ограничивающих восприимчивость эндометрия и показатель успешной имплантации.

Первое наблюдение, связывающее контакт семенной жидкости и исход родов, было демонстрацией того, что частота живорождений после ЭКО или лечения внутрифаллопиевым переносом гамет увеличивается после интравагинального введения семенной плазмы во время переноса эмбриона или гамет. Сообщалось, что лечение женщин, перенесших повторный выкидыш, пессариями из объединенной донорской семенной плазмы улучшило успешность беременности [1, 2, 18].

Впоследствии было показано, что уровень живорождений после применения ЭКО улучшается, когда пары вступают в половую связь либо непосредственно перед, либо сразу после переноса эмбриона. В настоящее время известно преимущество воздействия семенной жидкости, подтвержденное метаанализом 2204 пациентов в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в которых оценивались эффекты воздействия семенной жидкости либо при вагинальном половом акте, либо при ее интравагинальном, внутрицервикальном или внутриматочном введении. Метаанализ показал улучшение частоты клинической беременности на 23 %. Данные о коэффициенте живорождения были доступны только в 2 из 7 РКИ (менее четверти пациентов).

### **Идентификация ключевых сигнальных агентов в семенной жидкости / Identification of key signaling agents in seminal fluid**

Семенная жидкость человека содержит богатый набор цитокинов, хемокинов и других клеточно-клеточных сигнальных факторов, которые могут дей-

ствовать как сигнальные агенты в тканях женского репродуктивного тракта. Среди них изоформы млекопитающих: TGF- $\beta$ , IL-1A, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7, IL-10, IL-17, CXCL8, GM-CSF (или CSF2), фактор некроза опухоли и VEGF-A, а также простагландины и стероидные гормоны. Разнообразный спектр цитокинов в семенной жидкости возникает из ряда участков и типов клеток в мужском тракте, включая клетки Сертоли и Лейдига и лейкоциты. Вторичные мужские дополнительные половые железы, включая придаток яичка, предстательную железу и семенной пузырь, являются основным источником нескольких цитокинов. Используя модели *in vitro* с первичными эктоцервикальными эпителиальными клетками или иммортализованной эктоцервикальной клеточной линией Ect1, были исследованы молекулярные основы передачи сигналов семенной жидкости. Были идентифицированы ключевые факторы семенной плазмы, которые регулируют гены иммунного ответа в клетках шейки матки, включая TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3, простагландины серии E (англ. prostaglandins series E, PGE); лиганды толл-подобных рецепторов (англ. toll-like receptors, TLR) TLR4, такие как бактериальный липополисахарид. Все 3 изоформы TGF- $\beta$  присутствуют в семенной жидкости в очень высоких концентрациях и, вероятно, являются ключевыми медиаторами посткоитального воспалительного ответа у женщин. Используя культивированные первичные эпителиальные клетки шейки матки и иммортализованные клетки Ect1, обнаружено, что TGF- $\beta$  в семенной жидкости необходим для индукции CSF2 и IL-6 – двух цитокинов, играющих ключевую роль в иммунной адаптации во время беременности. TGF- $\beta$  также участвует в возникновении аналогичных изменений в экспрессии генов в эпителиальных клетках эндометрия *in vitro*. Дополнительные члены суперсемейства TGF- $\beta$ , включая активин А и фоллистатин, также присутствуют в семенной жидкости человека и могут играть роль в разрешении посткоитального воспалительного ответа шейки матки. Фактор дифференцировки роста-15 (англ. growth differentiation factor 15, GDF-15) представляет собой дивергентный белок TGF- $\beta$ , присутствующий в семенной жидкости в микрограммовых концентрациях. Его избыток не связано с качеством спермы или статусом мужской фертильности, и предполагается его роль регулятора иммунитета. Исследованиями микрочипов данных биопсии шейки матки *in vivo* и экспериментами *in vitro* предсказано, что, как и у мышей, пути передачи сигналов TGF- $\beta$  и TLR4 контролируют большинство дифференциально регулируемых генов самок. Из многих других цитокинов в семенной плазме некоторые, такие как CXCL8, присутствуют в количествах, достаточных для прямого воздействия на женские лейкоциты после полового акта, в то время как другие не оказывают заметного воздействия на женские клетки. Семенная жидкость

также богата PGE в концентрациях, которые в 10 тыс. раз превышают наблюдаемые в очагах хронического воспаления, причем наиболее распространенными являются гидроксиглицированные формы (19-OH PGE1 и 19-OH PGE2). PGE является ключевым агентом, вызывающим толерантность в женском тракте, и считается важным для защиты мужских гамет от окислительного и воспалительного повреждения [1].

В эксплантатах ткани шейки матки простагландины стимулируют продукцию CXCL8, причем гидроксиглицированные формы PGE проявляют наибольший стимулирующий потенциал. Показано, что PGE в семенной жидкости индуцирует регуляторный фенотип в CD4+CD25 T-клетках, увеличивая супрессивную активность T-reg-клеток за счет повышения экспрессии CD25 и транскрипционного фактора FOXP3 (англ. forkhead box P3). PGE2 также, вероятно, участвует в этом ответе, и доказана роль PGE2 в семенной жидкости ключевого индуктора экспрессии простагландин-эндопероксид-синтазы 2 (англ. prostaglandin-endoperoxid synthase 2, PTGS2) в эпителиальных клетках влагалища и цервикальных эксплантатах *in vitro* посредством активации транскрипционного ядерного фактора каппа В (англ. nuclear transcription factor каппа В, NF-kB) [2].

Повышенная экспрессия PTGS2 происходит в шейке матки у женщин после контакта с семенной жидкостью во время полового акта, где, как ожидается, он регулирует толерогенные фенотипы макрофагов в посткоитальном воспалительном ответе. Известно, что индукция PTGS2 увеличивает восприимчивость нижних отделов женского тракта к ВИЧ и другим ИППП. Это подтверждается исследованиями *in vitro*, показывающими, что контакт эпителиальных клеток шейки матки с семенной жидкостью приводит к повышенной экспрессии CD4 и CCR5 – ключевых рецепторов ВИЧ-инфекции шейки матки [30].

С использованием модели клеток Ect1 продемонстрированы различия в стимулирующей способности семенной жидкости между фертильными мужчинами по способности каждого из отдельных образцов стимулировать выработку и секрецию цитокинов, таких как CSF2, IL-1A, IL-6, CXCL8, CCL2 и CCL20 в иммортализованных эпителиальных клетках шейки матки. Это, вероятно, объясняется относительным балансом сигнальных агентов в семенной плазме, учитывая, что разные женские цитокины по-разному регулируются с помощью TGF- $\beta$ , PGE и TLR4-лигандов. Однако сами по себе эти агенты не учитывают все продуцируемые цитокины или различия в реактивности женских клеток, что позволяет предположить существование дополнительных сигнальных факторов. Семенная плазма также содержит растворимую форму CD38 (sCD38), которая продуцируется в семенных пузырьках. CD38 увеличивает емкость сперматозоидов за счет специфического взаимодействия с CD31 и явля-

ется мощным индуктором толерогенных CD4+FOXP3+ T-reg-клеток. Дополнительным растворимым фактором в семенной плазме является HLA-G, который продуцируется яичками и придатком яичка и участвует в развитии толерантности в женских тканях. Некоторые агенты в семенной плазме могут подавлять реакцию женского тракта, например, интерферон гамма (англ. interferon gamma, IFN- $\gamma$ ) является мощным ингибитором передачи сигналов TGF- $\beta$  в клетках шейки матки [33].

Первоначальные исследования предполагают, что помимо семенной плазмы, сперма несет в себе сигнальные агенты, влияющие на репродуктивные ткани женщин. В частности, сперма, по-видимому, важна для выявления острого экзоцитоза нейтрофилов, наблюдаемого в шейке матки после контакта с семенной жидкостью. Идентичность факторов, связанных со спермой, которые взаимодействуют с клетками женского тракта, собираются ли они во время спермиогенеза, во время созревания в придатке яичка или после эякуляции и смешивания с жидкостями дополнительных желез, неизвестна. Интересным кандидатом на сигнальную активность семенной жидкости является большой набор небольших некодирующих РНК, присутствующих в семенной жидкости. Их много в сперматозоидах, а также потенциально они доставляются через экзосомы, чтобы оказывать влияние на иммунную регуляцию в женском тракте. Эти очень многочисленные субклеточные микровезикулы продуцируются простатой, а также придатками яичек и семенными пузырьками и обогащены биологически активными компонентами, включая цитокины и мРНК.

### Потенциал семенной жидкости / Semen potential

Нормальные сперматозоиды не являются гарантией фертильности, и сигнальные агенты цитокинов могут, по крайней мере, частично составлять необходимую компетентность для семенной жидкости. Некоторые цитокины семенной жидкости могут снижать качество и функцию сперматозоидов, например, CXCL8 обычно повышается в случае бактериальной или вирусной инфекции, присутствует в высоких концентрациях в семенной жидкости мужчин с лейкоцитоспермией и отрицательно влияет на подвижность сперматозоидов. У мужчин с лейкоцитоспермией также возможно снижение TGF- $\beta$  в семенной жидкости, хотя связь с недостаточной фертильностью остается неясной. В нескольких исследованиях не удалось выявить значимых взаимосвязей между цитокинами и параметрами сперматозоидов, что позволяет предположить, что в основе их синтеза лежат разные регуляторные пути [31, 32].

Недавнее исследование, сравнивающее содержание цитокинов в семенной плазме здоровых мужчин

из контрольной группы и мужчин из субфертильных пар, несмотря на нормальные параметры сперматозоидов, включая партнеров женщин с повторным невынашиванием беременности, выявило снижение уровня IL-1 $\beta$  и повышение ингибирующего IFN- $\gamma$  в семенной плазме [33]. Учитывая отсутствие связи с параметрами сперматозоидов, аналогичные исследования по изучению связи между составом семенной жидкости и преэклампсией или другими гестационными расстройствами кажутся оправданными. Подобные исследования потребуют установления адекватных нормальных диапазонов для мужчин с нормальной фертильностью, а также потребуют более одного образца семенной жидкости. Относительное содержание TGF- $\beta$  и других цитокинов в семенной плазме значительно варьирует от человека к человеку, а также колеблется в зависимости от индивидуума с течением времени, хотя о биологических факторах и факторах окружающей среды, контролирующих это, известно мало. Являются ли эти различия в стимулирующей способности физиологически значимыми или имеют важные последствия для контекста передачи сигналов семенной жидкостью между мужчинами и женщинами, в настоящее время неизвестно [34–41].

### Заключение / Conclusion

В технологиях искусственного оплодотворения, ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов сперматозоиды являются единственным материалом эякулята, необходимым для достижения жизнеспособной беременности. Однако выяснилось, что семенная жидкость может играть определенную роль в улучшении исходов беременности и потенциально предотвращать некоторые патологии беременности.

Эксперименты на мышах продемонстрировали, что отсутствие воздействия семенной жидкости во время спаривания приводит к замедленному развитию эмбриона, худшей плацентации и метаболическим нарушениям у потомства. Отсутствие семенной жидкости приводит к снижению секреции индуцированных ей эмбриокинов в яйцевом, ремоделированию тканей, приводящих к худшей плацентации, и нарушению материнской толерантности к аллогенному концептусу, что ведет к изменению фенотипа потомства. Данные показывают, что воздействие спермы на конкретного партнера может быть полезным для снижения риска развития преэклампсии, патологии с подозрением на иммунную этиологию. Уменьшение воздействия спермы с помощью барьерных контрацептивов или краткосрочного совместного проживания увеличивало риск развития преэклампсии у женщин. Еще более убедительным было то, что РКИ с участием 87 женщин с привычным самопроизвольным выкидышем показало, что частота наступления беременности мо-

жет быть значительно увеличена путем приема вагинальных капсул, содержащих семенную жидкость.

Свидетельств для любого из этих сценариев в настоящее время недостаточно. Дальнейшие исследования потребуют установления адекватных нормальных диапазонов для фертильных мужчин, а также отбора более одного образца семенной жидкости. Так, относительное содержание TGF- $\beta$  и других цитокинов в семенной плазме значительно варьирует от человека к человеку, а также колеблется с течением времени вне контроля биологических факторов и факторов окружающей среды. В конечном итоге, лучшее понимание роли семенной жидкости в формировании репродуктивного успеха может предоставить новые возможности для диагностики и лечения бесплодия в парах, улучшить рекомендации парам, планирующим беременность, и в условиях вспомогательной репродукции. В частности, парам рекомендуется избегать барьерных методов контрацепции и увеличивать вагинальные половые контакты в месяцы, предшествующие запланированной зачатию, чтобы в полной мере использовать эффекты прайминга семенной жидкости.

Вопросы, касающиеся изучения репродуктивного поведения, затрагивают предметные области мно-

гих научных дисциплин: демографии, социологии, экономики, географии, психологии и др. Исследование фертильности (взаимодействия между мужской семенной жидкостью и женскими тканями во время полового акта и влияния на фертильность, беременность и здоровье ребенка) выходит за рамки простого обеспечения мужскими гаметатами при зачатии. У позвоночных механизм передачи сексуальных сигналов может быть опосредован тестостероном, который одновременно подавляет часть иммунной системы. Таким образом, половой орнамент может отражать микробные инфекции в репродуктивном тракте или способность мужчины бороться с патогенными репродуктивными микробами.

Отсутствие единой методологии анализа репродуктивных потерь также является причиной недооценки роли невынашивания беременности как важнейшего фактора потери репродуктивного потенциала. В недостаточной мере рассмотрена роль семенной жидкости в развитии нормальной беременности. В то же время снижение риска невынашивания беременности представляет собой сегодня главный резерв повышения рождаемости, составляя альтернативу применению вспомогательных репродуктивных технологий и запрещению искусственного аборта.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<b>Поступила:</b> 30.08.2021. <b>В доработанном виде:</b> 13.10.2022.	<b>Received:</b> 30.08.2021. <b>Revision received:</b> 13.10.2022.
<b>Принята к печати:</b> 24.11.2022. <b>Опубликована:</b> 28.02.2023.	<b>Accepted:</b> 24.11.2022. <b>Published:</b> 28.02.2023.
<b>Вклад авторов</b>	<b>Author's contribution</b>
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
<b>Конфликт интересов</b>	<b>Conflict of interests</b>
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
<b>Финансирование</b>	<b>Funding</b>
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
<b>Благодарности</b>	<b>Acknowledgements</b>
Главному редактору журнала «Акушерство, Гинекология и Репродукция», профессору, академику РАН А.Д. Макацария за возможность публикации статьи.	To the Editor-in-Chief of «Obstetrics, Gynecology and Reproduction» Journal, Professor, Academician of RAS A.D. Makatsariya for an opportunity to publish the article.
<b>Происхождение статьи и рецензирование</b>	<b>Provenance and peer review</b>
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Aldunate M., Sribnovski D., Hearn A.C. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol.* 2015;6:164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>.
- Bromfield J.J. A role for seminal plasma in modulating pregnancy outcomes in domestic species. *Reproduction.* 2016;152(6):R223–R232. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0313>.
- Nakano F.Y., de Barros L.F.R., Esteves S.C. Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. *Medical Express.* 2015;2(2):1–8. <https://doi.org/10.5935/MedicalExpress.2015.02.07>.
- Barros C., Vigil P., Herrera E. et al. Selection of morphologically abnormal sperm by human cervical mucus. *Arch Androl.* 1984;12 Suppl:95–107.
- Bromfield J.J. Review: the potential of seminal fluid mediated paternal-maternal communication to optimise pregnancy success. *Animal.* 2018;12(s1):1–6. <https://doi.org/10.1017/S1751731118000083>.
- Chen C., Song X., Wei W. et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>.
- Распространение мер по охране материнства на всех: возможности и препятствия. В: Доклад о социальной защите в мире в 2017–2019 годах. М.: MOT, 2018. 40–2.
- Decker C.F. Sexually transmitted diseases: An overview. *Dis Mon.* 2016;62(8):258–9. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.03.008>.
- Lewis F.M.T., Bernstein K.T., Aral S.O. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):643–54. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001932>.
- Robertson S.A., Sharkey D.J. Seminal fluid and fertility in women. *Fertil Steril.* 2016;106(3):511–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1101>.
- Adefuye A., Katz A.A., Sales K.J. The regulation of inflammatory pathways

- and infectious disease of the cervix by seminal fluid. *Patholog Res Int*. 2014;2014:748740. <https://doi.org/10.1155/2014/748740>.
12. Thompson L.A., Barratt C.L., Bolton A.E., Cooke I.D. The leukocytic reaction of the human uterine cervix. *Am J Reprod Immunol*. 1992;28(2):85–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00765.x>.
  13. Thompson L.A., Tomlinson M.J., Barratt C.L. et al. Positive immunoselection – a method of isolating leukocytes from leukocytic reacted human cervical mucus samples. *Am J Reprod Immunol*. 1991;26(2):58–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1991.tb00971.x>.
  14. Jespers V., Hardy L., Buyze J. et al. Association of sexual debut in adolescents with microbiota and inflammatory markers. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):22–31. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001468>.
  15. Cummins J.E., Doncel G.F. Biomarkers of cervicovaginal inflammation for the assessment of microbicide safety. *Sex Transm Dis*. 2009;36(3 Suppl):S84–91. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181994191>.
  16. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull*. 2011;58(4):B4187.
  17. Kim D.H., Subhadra B., Kang H.Y. et al. Virulence properties of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from children with urinary tract infection in Korea. *Genes Genomics*. 2018;40(6):625–34. <https://doi.org/10.1007/s13258-018-0664-6>.
  18. Kulczycki A., Brill I., Snead M.C., Macaluso M. Prostate-specific antigen concentration in vaginal fluid after exposure to semen. *Contraception*. 2017;96(5):336–43. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.07.004>.
  19. Altmäe S., Fransiaki J.M., Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol*. 2019;16(12):703–21. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0250-y>.
  20. De Tomasi J.B., Opata M.M., Mowa C.N. Immunity in the cervix: interphase between immune and cervical epithelial cells. *J Immunol Res*. 2019;2019:7693183. <https://doi.org/10.1155/2019/7693183>.
  21. Greene L.K., Bornbusch S.L., McKenney E.A. et al. The importance of scale in comparative microbiome research: New insights from the gut and glands of captive and wild lemurs. *Am J Primatol*. 2019;81(10–11):e22974. <https://doi.org/10.1002/ajp.22974>.
  22. Katz D.F., Morales P., Samuels S.J., Overstreet J.W. Mechanisms of filtration of morphologically abnormal human sperm by cervical mucus. *Fertil Steril*. 1990;54(3):513–6.
  23. Ling Z., Liu X., Chen X. et al. Diversity of cervicovaginal microbiota associated with female lower genital tract infections. *Microb Ecol*. 2011;61(3):704–14. <https://doi.org/10.1007/s00248-011-9813-z>.
  24. Mändar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):32–41. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.019>.
  25. Mngomezulu K. The impact of semen exposure on cytokine response and bacterial vaginosis in the female genital tract. University of Kwa-Zulu Natal. Durban, 2018. 60 p. Режим доступа: [https://researchspace.ukzn.ac.za/bitstream/handle/10413/16412/Mngomezulu\\_Khanyisile\\_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://researchspace.ukzn.ac.za/bitstream/handle/10413/16412/Mngomezulu_Khanyisile_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y). [Дата обращения: 25.08.2021].
  26. Schjenken J.E., Robertson S.A. Seminal fluid and immune adaptation for pregnancy – comparative biology in mammalian species. *Reprod Domest Anim*. 2014;49(Suppl 3):27–36. <https://doi.org/10.1111/rda.12383>.
  27. Rowe M., Veerus L., Trosvik P. et al. The reproductive microbiome: an emerging driver of sexual selection, sexual conflict, mating systems, and reproductive isolation. *Trends Ecol Evol*. 2020;35(3):220–34. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.11.004>.
  28. Dezzutti C.S., Hendrix C.W., Marrazzo J.M. et al. Performance of swabs, lavage, and diluents to quantify biomarkers of female genital tract soluble mucosal mediators. *PLoS One*. 2011;6(8):e23136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023136>.
  29. Delgado-Díaz D.J., Tyssen D., Hayward J.A. et al. Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:446. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00446>.
  30. Sigman M., Baazeem A., Zini A. Semen analysis and sperm function assays: what do they mean? *Semin Reprod Med*. 2009;27(2):115–23. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202300>.
  31. Carda-Diéguez M., Cárdenas N., Aparicio M. et al. Corrigendum: variations in vaginal, penile, and oral microbiota after sexual intercourse: a case report. *Front Med (Lausanne)*. 2020;6:294. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00294>.
  32. Li H., Zang Y., Wang C. et al. The interaction between microorganisms, metabolites, and immune system in the female genital tract microenvironment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:609488. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.609488>.
  33. Masson L., Barnabas S., Deese J. et al. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study. *Sex Transm Infect*. 2019;95(1):5–12. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053506>.
  34. Архангельский В.Н. Репродуктивное и брачное поведение. *Социологические исследования*. 2013;(2):129–36.
  35. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>. [Дата обращения: 25.08.2021].
  36. Борисов В.А. Перспективы рождаемости. М.: Статистика, 1976. 248 с. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/knigi/borisov/borisov.pdf>. [Дата обращения: 25.08.2021].
  37. Козлова О.А., Секички-Павленко О.О. Модели рождаемости и репродуктивного поведения женского населения России: современные тенденции. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2020;13(5):218–31. <https://doi.org/10.15838/esc.2020.5.71.13>.
  38. Литовка В.А. Традиционные и инновационные стратегии репродуктивного поведения: региональный аспект: Автореф. дис... канд. социол. наук. Краснодар, 2015. 30 с.
  39. Петербургский международный экономический форум. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2019;5(2):4–9.
  40. Flandroy L., Pouthahidis T., Berg G. et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Sci Total Environ*. 2018;627:1018–38. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.288>.
  41. Gray P.B., Straftis A.A., Bird B.M. et al. Human reproductive behavior, life history, and the Challenge Hypothesis: a 30-year review, retrospective and future directions. *Horm Behav*. 2020;123:104530. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.04.017>.

## References:

1. Aldunate M., Srbinovski D., Hearn A.C. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol*. 2015;6:164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164>.
2. Bromfield J.J. A role for seminal plasma in modulating pregnancy outcomes in domestic species. *Reproduction*. 2016;152(6):R223–R232. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0313>.
3. Nakano F.Y., de Barros L.F.R., Esteves S.C. Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. *Medical Express*. 2015;2(2):1–8. <https://doi.org/10.5935/MedicalExpress.2015.02.07>.
4. Barros C., Vigil P., Herrera E. et al. Selection of morphologically abnormal sperm by human cervical mucus. *Arch Androl*. 1984;12 Suppl:95–107.
5. Bromfield J.J. Review: the potential of seminal fluid mediated paternal-maternal communication to optimise pregnancy success. *Animal*. 2018;12(s1):1–6. <https://doi.org/10.1017/S1751731118000083>.
6. Chen C., Song X., Wei W. et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>.
7. Extending maternity protection measures to all: opportunities and barriers. In: Global social protection report. [Распространение мер по охране материнства на всех: возможности и препятствия. V: Доклад о social'noj zashchite v mire v 2017–2019 godah]. Moscow: MOT, 2018. 40–2. (In Russ.).
8. Decker C.F. Sexually transmitted diseases: An overview. *Dis Mon*. 2016;62(8):258–9. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.03.008>.
9. Lewis F.M.T., Bernstein K.T., Aral S.O. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):643–54. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001932>.
10. Robertson S.A., Sharkey D.J. Seminal fluid and fertility in women. *Fertil*

- Steril.* 2016;106(3):511–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1101>.
11. Adefuye A., Katz A.A., Sales K.J. The regulation of inflammatory pathways and infectious disease of the cervix by seminal fluid. *Patholog Res Int.* 2014;2014:748740. <https://doi.org/10.1155/2014/748740>.
  12. Thompson L.A., Barratt C.L., Bolton A.E., Cooke I.D. The leukocytic reaction of the human uterine cervix. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(2):85–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00765.x>.
  13. Thompson L.A., Tomlinson M.J., Barratt C.L. et al. Positive immunoselection – a method of isolating leukocytes from leukocytic reacted human cervical mucus samples. *Am J Reprod Immunol.* 1991;26(2):58–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1991.tb00971.x>.
  14. Jaspers V., Hardy L., Buyze J. et al. Association of sexual debut in adolescents with microbiota and inflammatory markers. *Obstet Gynecol.* 2016;128(1):22–31. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001468>.
  15. Cummins J.E., Doncel G.F. Biomarkers of cervicovaginal inflammation for the assessment of microbicide safety. *Sex Transm Dis.* 2009;36(3 Suppl):S84–91. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181994191>.
  16. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull.* 2011;58(4):B4187.
  17. Kim D.H., Subhadra B., Kang H.Y. et al. Virulence properties of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from children with urinary tract infection in Korea. *Genes Genomics.* 2018;40(6):625–34. <https://doi.org/10.1007/s13258-018-0664-6>.
  18. Kulczycki A., Brill I., Snead M.C., Macaluso M. Prostate-specific antigen concentration in vaginal fluid after exposure to semen. *Contraception.* 2017;96(5):336–43. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.07.004>.
  19. Altmäe S., Franasiak J.M., Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol.* 2019;16(12):703–21. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0250-y>.
  20. De Tomasi J.B., Opata M.M., Mowa C.N. Immunity in the cervix: interphase between immune and cervical epithelial cells. *J Immunol Res.* 2019;2019:7693183. <https://doi.org/10.1155/2019/7693183>.
  21. Greene L.K., Bornbusch S.L., McKenney E.A. et al. The importance of scale in comparative microbiome research: New insights from the gut and glands of captive and wild lemurs. *Am J Primatol.* 2019;81(10–11):e22974. <https://doi.org/10.1002/ajp.22974>.
  22. Katz D.F., Morales P., Samuels S.J., Overstreet J.W. Mechanisms of filtration of morphologically abnormal human sperm by cervical mucus. *Fertil Steril.* 1990;54(3):513–6.
  23. Ling Z., Liu X., Chen X. et al. Diversity of cervicovaginal microbiota associated with female lower genital tract infections. *Microb Ecol.* 2011;61(3):704–14. <https://doi.org/10.1007/s00248-011-9813-z>.
  24. Mändar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):32–41. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.019>.
  25. Mngomezulu K. The impact of semen exposure on cytokine response and bacterial vaginosis in the female genital tract. University of Kwa-Zulu Natal. *Durban*, 2018. 60 p. Available at: [https://researchspace.ukzn.ac.za/bitstream/handle/10413/16412/Mngomezulu\\_Khanyisile\\_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://researchspace.ukzn.ac.za/bitstream/handle/10413/16412/Mngomezulu_Khanyisile_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y). [Accessed: 25.08.2021].
  26. Schjenken J.E., Robertson S.A. Seminal fluid and immune adaptation for pregnancy – comparative biology in mammalian species. *Reprod Domest Anim.* 2014;49(Suppl 3):27–36. <https://doi.org/10.1111/rda.12383>.
  27. Rowe M., Veerus L., Trosvik P. et al. The reproductive microbiome: an emerging driver of sexual selection, sexual conflict, mating systems, and reproductive isolation. *Trends Ecol Evol.* 2020;35(3):220–34. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.11.004>.
  28. Dezzutti C.S., Hendrix C.W., Marrazzo J.M. et al. Performance of swabs, lavage, and diluents to quantify biomarkers of female genital tract soluble mucosal mediators. *PLoS One.* 2011;6(8):e23136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023136>.
  29. Delgado-Diaz D.J., Tyssen D., Hayward J.A. et al. Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:446. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00446>.
  30. Sigman M., Baazeem A., Zini A. Semen analysis and sperm function assays: what do they mean? *Semin Reprod Med.* 2009;27(2):115–23. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202300>.
  31. Carda-Diéguez M., Cárdenas N., Aparicio M. et al. Corrigendum: variations in vaginal, penile, and oral microbiota after sexual intercourse: a case report. *Front Med (Lausanne).* 2020;6:294. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00294>.
  32. Li H., Zang Y., Wang C. et al. The interaction between microorganisms, metabolites, and immune system in the female genital tract microenvironment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:609488. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.609488>.
  33. Masson L., Barnabas S., Deese J. et al. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):5–12. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053506>.
  34. Arkhangelsky V.N. Reproductive and mating behavior. [Reproduktivnoe i brachnoe povedenie]. *Sociologicheskie issledovaniya.* 2013;(2):129–36. (In Russ.).
  35. Public health in Russia. 2019. Statistical digest. [Zdravooohranenie v Rossii. 2019. Statisticheskij sbornik]. *Moscow: Rosstat*, 2019. 170 p. (In Russ.). Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>. [Accessed: 25.08.2021].
  36. Borisov V.A. Fertility perspectives. [Perspektivy rozhdamosti]. *Moscow: Statistika*, 1976. 248 p. (In Russ.). Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/knigi/borisov/borisov.pdf>. [Accessed: 25.08.2021].
  37. Kozlova O.A., Sekitski-Pavlenko O.O. Patterns of birth rate and reproductive behavior of Russian female population: current trends. [Modeli rozhdamosti i reproduktivnogo povedeniya zhenskogo naseleniya Rossii: sovremennye tendencii]. *Ekonomicheskie i social'nye peremeny: fakty, tendencii, prognoz.* 2020;13(5):218–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15838/esc.2020.5.71.13>.
  38. Litovka V.A. Traditional and innovative strategies of reproductive behavior: regional aspect. [Tradicionnye i innovacionnye strategii reproduktivnogo povedeniya: regional'nyj aspekt: Avtoref. dis... kand. sociol. nauk]. *Krasnodar*, 2015. 30 p. (In Russ.).
  39. Petersburg International Economic Forum. [Peterburgskij mezhdunarodnyj ekonomicheskij forum]. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ.* 2019;5(2):4–9. (In Russ.).
  40. Flandroy L., Poutahidis T., Berg G. et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Sci Total Environ.* 2018;627:1018–38. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.288>.
  41. Gray P.B., Straffits A.A., Bird B.M. et al. Human reproductive behavior, life history, and the Challenge Hypothesis: a 30-year review, retrospective and future directions. *Horm Behav.* 2020;123:104530. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.04.017>.

**Сведения об авторах:**

**Тагирова Альфия Абдулловна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Медицинский центр «Maya Clinic», Казань, Россия; студент кафедры иностранных языков ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. E-mail: Tagirova.A2019@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-484X>.

**Субханкулова Асия Фаридовна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>.

**About the authors:**

**Alfia A. Tagirova** – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Maya Clinic Medical Center, Kazan, Russia; Student, Department of Foreign Languages, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. E-mail: Tagirova.A2019@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-484X>.

**Asiya F. Subkhankulova** – MD, PhD, Associate Professor, Gruzdev Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>.