DOI: https://doi.org/10.17816/morph.637310 EDN: PGQPHM

Гематоэпидидимальный барьер: морфологические, физиологические, иммунологические и сезонные аспекты, воздействие дестабилизирующих факторов

М.Ф. Рыскулов, Н.Н. Шевлюк

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Попадающие из семенника (яичка) в его придаток (эпидидимис) сперматозоиды не могут активно перемещаться и не обладают способностью к оплодотворению. Эти функции сперматозоиды приобретают в просвете канальцев придатка, где компоненты гематоэпидидимального барьера формируют особую среду. Гематоэпидидимальный барьер ограничивает парацеллюлярный транспорт и стимулирует рецептор-опосредованный транспорт макромолекул через эпителий придатка. Гематоэпидидимальный барьер включает псевдомногослойный столбчатый эпителий, лежащий на базальной мембране, рыхлую соединительную ткань собственной пластинки слизистой и эндотелий капилляров, расположенный на базальной мембране. Ведущую роль в функционировании гематоэпидидимального барьера играют апикальные плотные контакты и адгезивные контакты между соседними главными клетками псевдомногослойного эпителия. Составными компонентами плотных контактов являются трансмембранные белки, включающие несколько семейств. Сосудистая часть гематоэпидидимального барьера представлена непрерывным эндотелием, лежащим на непрерывной базальной мембране. Важную роль в регуляции проницаемости гематоэпидидимального барьера наряду с эпителиальным и сосудистым компонентами играют взаимодействия дендритных клеток, макрофагов и лимфоцитов. У особей разных видов в придатке семенника можно выделить от 5 до 9 отделов, различающихся по морфофункциональным и биохимическим характеристикам. Установлено, что выраженность барьерной функции в придатке возрастает от головки к хвосту. Нарушение функций клеточных контактов в гематоэпидидимальном барьере является одним из факторов мужского бесплодия.

Цель настоящего обзора — проанализировать данные литературы о морфофункциональной организации гематоэпидидимального барьера.

Ключевые слова: репродуктивная система; придаток семенника (яичка); эпителий; гематоэпидидимальный барьер.

Как цитировать:
Рыскулов М.Ф., Шевлюк Н.Н. Гематоэпидидимальный барьер: морфологические, физиологические, иммунологические и сезонные аспекты, воздействие дестабилизирующих факторов // Морфология. 2025. Т. 163, № 2. С. 106–114. DOI: 10.17816/morph.637310 EDN: PGQPHM

Рукопись получена: 21.10.2024 **Рукопись одобрена:** 20.02.2025 **Опубликована online:** 21.04.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/morph.637310 EDN: PGQPHM

The Blood–Epididymis Barrier: Morphological, Physiological, Immunological, and Seasonal Aspects, and the Impact of Destabilizing Factors

Marat F. Ryskulov, Nicolai N. Shevlyuk

Orenburg state medical university, Orenburg, Russia

ABSTRACT

Spermatozoa entering the epididymis from the testis are unable to actively move and do not possess fertilizing ability. These functions are acquired within the lumen of the epididymal ducts, where the components of the blood–epididymis barrier create a specialized environment. The blood–epididymis barrier restricts paracellular transport and stimulates receptor-mediated transport of macromolecules across the epididymal epithelium. The blood–epididymis barrier consists of a pseudostratified columnar epithelium resting on a basement membrane, loose connective tissue of the lamina propria, and capillary endothelium located on its own basement membrane. Apical tight junctions and adherens junctions between adjacent principal cells of the pseudostratified epithelium play a key role in the blood–epididymis barrier's function. Tight junctions are composed of various families of transmembrane proteins. The vascular component of the blood–epididymis barrier features continuous endothelium on an uninterrupted basement membrane. Alongside the epithelial and vascular components, interactions among dendritic cells, macrophages, and lymphocytes are critical in regulating blood–epididymis barrier permeability. In many species, the epididymis consists of 5 to 9 segments, each with distinct morphofunctional and biochemical characteristics. It has been shown that the barrier function becomes progressively more pronounced from the caput toward the cauda of the epididymis. Impaired function of intercellular junctions in the blood–epididymis barrier is considered a factor contributing to male infertility.

This review aimed to analyze the data on the morphofunctional organization of the blood–epididymis barrier.

Keywords: reproductive system; epididymis; epithelium; blood–epididymis barrier.

To cite this article:
Ryskulov MF, Shevlyuk NN. The Blood–Epididymis Barrier: Morphological, Physiological, Immunological, and Seasonal Aspects, and the Impact of Destabilizing Factors. *Morphology.* 2025;163(2):106–114. DOI: 10.17816/morph.637310 EDN: PGQPHM

Submitted: 21.10.2024 **Accepted:** 20.02.2025 **Published online:** 21.04.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/morph.637310 EDN: PGQPHM

血附睾屏障：形态学、生理学、免疫学和季节性特征及其不稳定因素的影响

Marat F. Ryskulov, Nicolai N. Shevlyuk

Orenburg state medical university, Orenburg, Russia

摘要

来自睾丸的精子在进入附睾时尚不具备主动运动能力及受精能力。这些功能是在附睾小管腔内逐步获得的，在该部位，血附睾屏障的各组成成分共同形成了特有的微环境。血附睾屏障限制旁细胞运输，并促进大分子通过附睾上皮的受体介导运输。血附睾屏障包括：位于基底膜上的假复层柱状上皮、固有层内的疏松结缔组织，以及位于自身基底膜上的毛细血管内皮。假复层上皮相邻主细胞之间的顶端紧密连接和黏附连接在血附睾屏障功能中发挥主导作用。紧密连接由多个跨膜蛋白家族构成。血附睾屏障的血管部分由连续性内皮细胞构成，其位于连续的基底膜之上。除上皮与血管结构外，树突状细胞、巨噬细胞和淋巴细胞之间的相互作用在调控血附睾屏障通透性方面也具有重要作用。在不同物种中，附睾可划分为5至9个结构区段，其在形态和生化特性上存在差异。研究显示，附睾的屏障功能从头部至尾部逐渐增强。血附睾屏障中细胞连接功能的破坏是导致男性不育的因素之一。

本综述旨在分析文献中关于血附睾屏障形态与功能组织的研究资料。

关键词：生殖系统；附睾；上皮；血附睾屏障。

To cite this article:
Ryskulov MF, Shevlyuk NN. 血附睾屏障：形态学、生理学、免疫学和季节性特征及其不稳定因素的影响. *Morphology.* 2025;163(2):106–114. DOI: 10.17816/morph.637310 EDN: PGQPHM

收到：21.10.2024 **接受：**20.02.2025 **发布日期：**21.04.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Гистогематические барьеры — гематоэнцефалический, гематоренальный, аэрогематический, гематотестикулярный и другие — регулируют обменные процессы между кровью и тканями, обеспечивая избирательное прохождение веществ из кровеносного русла в определённые замкнутые пространства органов [1–4]. В мужской репродуктивной системе большое значение для обеспечения полноценного сперматогенеза имеют гематотестикулярный и гематоэпидидимальный барьеры.

Попадающие из семенника (яичка) в придаток (эпидидимис) сперматозоиды не могут активно перемещаться и не способны к оплодотворению. Эти функции сперматозоиды приобретают в просвете придатка, где компоненты гематоэпидидимального барьера (ГЭпБ) формируют особую среду. ГЭпБ ограничивает парацеллюлярный транспорт и стимулирует рецептор-опосредованный транспорт макромолекул через эпителий придатка. Барьерные взаимодействия в придатке обеспечивают изоляцию дозревающих половых клеток от циркулирующих в кровеносной системе иммунокомпетентных клеток и антител [5–8]. Нарушения функций межклеточных контактов в ГЭпБ являются одним из факторов мужского бесплодия.

Использование придатков семенников крыс и других животных в качестве экспериментальной модели компенсирует невозможность всестороннего изучения данного вопроса в условиях *in vivo* у половозрелых мужчин, страдающих бесплодием. Исследования различных аспектов морфофункциональной организации ГЭпБ у животных (как лабораторных, так и обитающих в естественных биоценозах) имеют важное значение для лучшего понимания его особенностей у человека, что, в свою очередь, может способствовать разработке способов коррекции бесплодия.

Следует отметить, что, несмотря на многочисленность работ, посвящённых изучению различных аспектов ГЭпБ у животных и человека, многие вопросы о его морфофункциональных особенностях остаются дискуссионными. Особенно это касается механизмов регуляции функций ГЭпБ, а также закономерностей его организации у млекопитающих в естественных и антропогенно изменённых экосистемах [9–11].

Целью данного обзора является анализ данных литературы о морфофункциональной организации гематоэпидидимального барьера.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕМАТОЭПIDIДИМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Придаток семенника — это один из отделов семявыносящих путей, образованный системой канальцев, среди которых выделяют выносящие канальцы и проток придатка. Придаток состоит из головки, тела и хвоста. Головку формируют выносящие канальцы, тело и хвост — проток придатка.

Компонентами любого гистогематического барьера являются: клетки эндотелия кровеносных капилляров, базальная мембрана эндотелия, интерстициальный матрикс, базальная мембрана и лежащий на ней эпителий органа. ГЭпБ образуют: псевдомногослойный столбчатый эпителий, лежащий на базальной мембране; рыхлая соединительная ткань собственной пластинки слизистой; эндотелий гемокапилляров, расположенный на базальной мембране. Морфологическую основу ГЭпБ составляют апикальные межклеточные контакты и адгезивные контакты между соседними главными клетками псевдомногослойного столбчатого эпителия [1, 5, 8, 12–17].

Выявлены различия в характеристиках плотных замыкающих контактов в разных участках эпителия придатка. В головке придатка плотные контакты охватывают значительную часть апикальной поверхности главных клеток, при этом десмосомы присутствуют в малом количестве. В других отделах придатка семенника, напротив, площадь плотных контактов ниже, а в апикальной области главных клеток присутствуют многочисленные десмосомы и инвагинации части латеральной плазматической мембраны одной главной клетки в другую [17].

Функциональная активность ГЭпБ находится в прямой зависимости от активности сперматогенеза. У большинства животных, обитающих в естественных экосистемах, активный сперматогенез происходит только в сезон репродуктивной активности. А у млекопитающих без выраженной сезонности размножения (многие приматы, включая человека, и лабораторные животные) активность сперматогенеза и функциональное состояние барьера в течение года практически не изменяются. В случае сезонного характера репродукции выраженность барьерной функции резко снижается в период репродуктивного покоя. Это, например, показано у норки [13], крота [14], хомячка Винкельмана [15] и индийского ежа [16]. В период активного сперматогенеза в придатке семенника возрастает высота эпителиальных клеток, длина стереоцилий, площадь просвета и диаметр канальцев [15].

Сравнительный анализ придатка семенника различных млекопитающих свидетельствует о проявлении принципа параллелизма в морфофункциональной организации гематоэпидидимального барьера.

Надо отметить, что регрессивные процессы в системе ГЭпБ при сезонном угнетении репродуктивной активности являются обратимыми и не сопровождаются воспалительными реакциями. Активизация сперматогенеза и восстановление целостности гематотестикулярного и гематоэпидидимального барьеров предшествуют началу сезона размножения.

Применение маркеров для проверки проницаемости барьера показало, что у представителей различных видов в физиологических условиях ГЭпБ проявляет выраженные барьерные свойства. Так, при использовании пероксидазы

хрена в качестве маркера проницаемости ГЭпБ в период репродукции [13] фермент не выявлялся на люминальной поверхности эпителия. Аналогично при использовании инулина, меченого по тритию [18], показана выраженность барьерных свойств ГЭпБ в сезон размножения.

Обращает на себя внимание компартментализация придатка семенника. По мнению ряда авторов, в придатке особей разных видов можно выделить от 5 до 9 отделов, отличающихся по морфофункциональным и биохимическим характеристикам. Установлено также, что выраженность барьерной функции возрастает от головки к хвосту придатка [15, 19].

Главные клетки канальцев придатка у различных млекопитающих — хомячка Винкельмана *(Peromyscus winkelmanni (Carleton))* [15], ежа *(Paraechinus micropus)* [16], крота *(Talpa europaea)* [14], норки *(Mustela vison)* [13], верблюда *(Camelus dromedarius)* [20], осла *(Equus asinus)* [21] и жеребца *(Equus caballus)* [19] — в сезон размножения, на фоне укрепления межклеточных контактов, содержат развитый аппарат Гольджи, гладкий и шероховатый эндоплазматический ретикулум, секреторные пузырьки и липидные гранулы. При этом все эти органеллы практически исчезают в период регрессии, за исключением слабо развитого аппарата Гольджи и умеренно выраженного шероховатого эндоплазматического ретикулума. Было показано, что у ежей в период репродуктивного покоя базальные клетки содержат большое количество липидов и хорошо развитые органеллы, тогда как у репродуктивно активных особей органеллы выражены слабо [16].

В период репродуктивного покоя в главных клетках обнаруживается множество аутофагических вакуолей, которые трансформируются в гранулы пигмента липофусцина [14].

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТОЭПИДИДИМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Большое значение в поддержании морфологической целостности ГЭпБ имеют белки, входящие в состав адгезионных и плотных контактов между эпителиоцитами [8, 22–25].

Составными компонентами плотных контактов являются трансмембранные белки, объединённые в три семейства: клаудины (Cldns), MARVEL-белки (окклюдин, трицеллюлин, marvelD3) и JAM-белки (junctional adhesion molecules) [24].

Анализ экспрессии клаудинов 1, 3, 4, 8 и 10 показал, что во всех трёх отделах придатка яичка человека эти белки локализованы в местах плотных соединений — вдоль боковых границ соседних главных клеток и в областях контактов базальных и главных клеток [26]. При этом наиболее выраженной была экспрессия клаудинов 1, 3 и 4. Экспрессия окклюдина выявлялась исключительно в местах плотных соединений между главными клетками во всех трёх отделах придатка яичка [26, 27]. Приведённые данные указывают на то, что придаток яичка обладает сложным паттерном экспрессии генов, включая гены, участвующие в формировании ГЭпБ, что предполагает комплексную регуляцию проницаемости этого барьера.

В выносящих канальцах головки придатка диких кроликов (*Lepussinensis coreanus)* иммунореактивность окклюдина обнаружена как в латеральных, так и в апикальных контактах главных клеток. В теле придатка показана сходная локализация окклюдина в базолатеральных и апикальных контактах главных клеток. В хвосте придатка иммунореактивность окклюдина определяется в цитоплазме главных клеток [28].

Эпителиальный кадгерин (белок кальций-зависимой клеточной адгезии) локализуется в главных клетках различных участков канальцев придатка. Показано, что он присутствует между латеральными плазматическими мембранами соседних главных клеток в области плотных контактов [29].

Установлена значимость ряда веществ в регуляции проницаемости ГЭпБ. Например, изоформы трансформирующего фактора роста TGF-β (Transforming Growth Factor Beta) влияют на проницаемость гематоэпидидимального барьера и контролируют рост эпителиальных клеток канальцев. Кроме того, предполагается, что TGF-β ингибирует дифференцировку сперматозоидов и активирует Т-клетки [30]. TGF-β обнаружен в придатке семенника у различных видов. Так, TGF-β1 в латентной форме присутствуют в придатке семенника у крыс, а активный белок TGF-β3 — в теле органа. При этом активная форма TGF-β2 не обнаружена ни в одной из областей придатка семенника. У мышей также отмечается высокий уровень мРНК TGF-β1 в области головки и тела придатка. Кроме того, TGF-β1 и его рецепторы обнаружены в апикальных зонах главных клеток головки и тела придатка яичка, что предполагает паракринный процесс [30].

Исследование сезонных колебаний уровня окситоцина и окситоциновых рецепторов в компонентах ГЭпБ ондатры *(Ondatra zibethicus)* показало, что в сезон размножения их концентрация значительно повышается в цитоплазме эпителиальных и гладкомышечных клеток придатка. Авторы полагают, что придаток является прямым органом-мишенью окситоцина, который может регулировать функции ГЭпБ через эндокринные, аутокринные и паракринные механизмы [31].

Аналогичные данные были получены при изучении сезонной активности окситоцина и его рецепторов в придатке у сусликов *(Citellus dauricus Brandt)* [32]. Уровни экспрессии окситоцина и окситоциновых рецепторов в эпителиальных и мышечных клетках повышаются в сезон размножения на фоне низкой концентрации окситоцина в сыворотке. Авторы предполагают, что придаток может быть источником окситоцина, который регулирует проницаемость ГЭпБ через окситоциновые рецепторы.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТОЭПИДИДИМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

В придатке семенника (яичка) одновременно реализуются противоположные иммунологические задачи — поддержание толерантности иммунных клеток к сперматозоидам и реактивность против патогенов [33].

Установлено, что около 1000 генов в геноме мыши активны, главным образом, в развивающихся половых клетках в семеннике. При этом многие белки, кодируемые этими генами, являются потенциальными антигенами. Активность иммунных клеток против антигенов, локализованных на мембране сперматозоидов, может приводить к иммунологическому бесплодию. Однако гематотестикулярный и гематоэпидидимальный барьеры препятствуют такому повреждающему воздействию со стороны иммунной системы [34].

Перитубулярное пространство и эпителий головки придатка содержат большое количество всех типов иммуноцитов, число которых прогрессивно уменьшается по мере продвижения в сторону семявыносящего протока [35]. В головке придатка выявляется значительная активность генов, кодирующих иммуномодулирующие факторы, такие как β-дефензины, бактерицидный белок, повышающий проницаемость, и индоламин 2,3-диоксигеназу 1. В отличие от этого, в хвосте придатка наблюдается высокая экспрессия генов, кодирующих провоспалительные медиаторы, включая провоспалительные цитокины (например, IL-1α, IL-6, IL-17) и хемоаттрактанты (например, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL2, CXCL5), а также транскрипты, ассоциированные с инфламмасомами (например, Nlrp3, Il1b). Кроме того, в этом отделе придатка повышена экспрессия генов, связанных с ремоделированием фиброзной ткани и провоспалительными иммунными реакциями, включая положительную регуляцию активности фактора транскрипции NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), организацию коллагеновых фибрилл и положительную регуляцию ERK1 и ERK2 каскада (Extracellular signal-Regulated Kinase 1 и 2). Также установлено, что наиболее тесные взаимодействия между эпителиоцитами ГЭпБ и макрофагами характерны для головки придатка [36–42].

В литературе отсутствует удовлетворительное объяснение характера распределения иммунных клеток в разных отделах придатка. Нуждается в дополнительном исследовании феномен прогрессивного уменьшения числа иммуноцитов по мере продвижения от головки придатка к семявыносящему протоку. Выраженная экспрессия генов, кодирующих провоспалительные белки, и повышенное содержание иммуноцитов в каудальной части придатка, по всей вероятности, служат защитой от восходящей инфекции.

На экспрессию TGF-β в дендритных клетках, как важнейший механизм толерантности придатка семенника к сперматозоидам, обратили внимание A. Voisin и соавт. [43]. Они показали, что как лиганды, так и рецепторы TGF-β продуцируются иммунными и неиммунными клетками придатка, независимо от возраста мышей.

Макрофагам принадлежит ведущая роль в обеспечении контроля над циркулирующими в придатке антигенами [42, 44–45]. Показана реакция эпидидимальных макрофагов на апоптоз эпителиоцитов, индуцированный односторонней перевязкой семявыносящего протока [42]. В течение 48 часов после перевязки большая часть эпителиальных клеток вступает в апоптоз. При этом, быстрое удаление апоптотических клеток макрофагами способствует поддержанию баланса между пролиферативной активностью и апоптозом в эпителии и сохраняет структуру и целостность ГЭпБ.

V. Michel и соавт. [33] обнаружили, что антиген-презентирующие дендритные клетки канальцев придатка семенника формируют плотную сеть в базальной зоне эпителия, а их отростки простираются между эпителиальными клетками к апикальным контактам. Дендритные клетки особенно активны в области головки придатка, где их отростки достигают просвета канальцев, экспонируют антигены и представляют их CD4+ Т-лимфоцитам. Авторы полагают, что дендритные клетки и макрофаги играют сложную, двоякую роль в эпителии придатка — подавляют реакции на антигены в нормальных условиях и активируют их в ответ на патогены при инфекционном процессе.

Дендритные клетки и макрофаги интернализуют и обрабатывают алло- и аутоантигены, полученные пептиды экспонируются на их поверхности вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — MHC). Комплексы MHC–антиген представляются «наивным» Т-клеткам, тем самым стимулируя пролиферацию и дифференцировку эффекторных и регуляторных Т-клеток [46]. Следует отметить, что несмотря на обилие информации в научной литературе, механизмы таких взаимодействий остаются до конца не выясненными.

РЕАКТИВНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ СТРУКТУР ГЕМАТОЭПИДИДИМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Несмотря на наличие морфологических, физиологических и иммунных структур и механизмов поддержания целостности ГЭпБ, он может подвергаться негативному влиянию со стороны многих факторов.

При воспалительном процессе в придатке (эпидидимите) на ГЭпБ воздействуют выделяющиеся цитокины, что может привести к утрате его барьерной функции [47]. Одним из возможных путей развития воспалительного процесса в придатке является формирование спермальной гранулёмы [48].

При изучении влияния вируса Зика на ГЭпБ у мышей была показана эффективная репликация вируса в главных клетках канальцев придатка. В придатке наблюдали

значительную инфильтрацию иммунокомпетентными клетками, сопровождавшуюся повышением уровней интерлейкина IL-6 и IL-28 и нарушением плотных контактов. В результате ухудшалась микросреда, необходимая для созревания сперматозоидов [49].

Одной из причин бесплодия у пациентов с обструктивной азооспермией по мнению E. Dube и соавт. [50] является неспособность главных клеток канальцев придатка образовывать плотные контакты, составляющие основу гематоэпидидимального барьера. Это связанно с нарушением экспрессии генов, регулирующих синтез белков, входящих в структуру плотных контактов (*CRISP1, SPINLW1, NPC2CD52, DCXR, CDH1, CDH2, CLDN1, CLDN4, CLDN7, CLDN8*).

При дефиците катепсина А у мышей нарушаются контакты между главными клетками канальцев придатка, клетки становятся вакуолизированными, в них увеличивается количество лизосом, некоторые из которых достигают очень крупных размеров, в эпителии и интерстиции обнаруживается большое количество макрофагов [51].

При воздействии бисфенола (органическое синтетическое соединение, используемое при производстве некоторых пластиковых изделий) в канальцах придатка у мышей снижается количество макрофагов, а также уровень противовоспалительных и провоспалительных цитокинов (IL-10, IL-6, IL-7, интерферона гамма). Одновременно повышается содержание цитокинов CCL12, CCL17, CXCL16 и MCP-1, связанных с хемотаксисом. Этот факт указывает на то, что бисфенол может вызывать дисбаланс иммунного гомеостаза, а также приводить к коллапсу фагоцитарной активности макрофагов за счёт угнетения синтеза цитокинов, связанных с воспалением. Всё это способствует нарушению барьерных свойств ГЭпБ и развитию аутоиммунных расстройств, таких как эпидидимит и орхит [52].

Сходные изменения зафиксированы при экспериментальном инфицировании мышей паразитом *Trypanosoma equiperdum*, который нарушает синтез белков, входящих в состав плотных контактов в главных клетках эпителия канальцев придатка, и вызывает деструкцию базальной мембраны. Присутствие трипаносом в интерстиции придатка активирует макрофаги, секретирующие фактор некроза опухолей (Tumor Necrosis Factor — TNF), который способен нарушать плотные контакты между эпителиоцитами и инициировать апоптоз [53].

Кроме того, у мышей с экспериментальным диабетом показаны нарушения структуры ГЭпБ, одной из причин которых является дисбаланс цинка в придатке. При диабете отмечено также снижение экспрессии белков, связанных с обеспечением морфофункциональной организации гематоэпидидимального барьера, включая β-катенин, N-кадгерин и аквапорины (AQP3, AQP9 и AQP11) [54].

Исследуются также возможности коррекции повреждений ГЭпБ при экспериментальном диабете [55]. Показано, что комбинированное воздействие цинка и селена в течение 8 недель способствует снижению вызванных диабетом нарушений структур ГЭпБ и повреждений сперматозоидов в просвете канальцев придатка у крыс.

Весь комплекс фактов свидетельствует о том, что гематоэпидидимальный барьер представляет собой систему, весьма чувствительную к действию различных дестабилизирующих факторов. При этом, если процессы регрессии ГЭпБ в условиях сезонного угнетения являются обратимыми и с наступлением нового сезона репродукции барьер полностью восстанавливает свою морфофункциональную организацию, то при интенсивном воздействии негативных факторов деструктивные изменения могут стать необратимыми и способствовать развитию бесплодия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущую роль в функционировании эпителиальной части ГЭпБ играют апикальные плотные контакты и адгезивные контакты между соседними главными клетками псевдомногослойного эпителия, а также сосудистая часть барьера — непрерывный эндотелий, лежащий на непрерывной базальной мембране. Функциональная активность ГЭпБ находится в прямой зависимости от активности сперматогенеза.

Ключевое значение в обеспечении морфофункциональной организации ГЭпБ принадлежит белкам, входящим в состав адгезионных и плотных контактов между эпителиоцитами.

Кроме того, важную роль в регуляции проницаемости ГЭпБ, наряду с эпителиальным и сосудистым компонентами, играют взаимодействия дендритных клеток, макрофагов и лимфоцитов. Сложные механизмы взаимодействий компонентов ГЭпБ с иммунными клетками остаются не до конца изученными.

В условиях сезонной динамики репродукции система ГЭпБ демонстрирует высокую пластичность. Сравнительный анализ придатка семенника различных млекопитающих свидетельствует о проявлении принципа параллелизма в морфофункциональной организации гематоэпидидимального барьера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Наибольший вклад распределён следующим образом: М.Ф. Рыскулов, Н.Н. Шевлюк — концепция работы, анализ литературных данных, интерпретация результатов, написание и редактирование текста статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных

с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: The primary contributions are as follows: M.F. Ryskulov, N.N. Shevlyuk: conceptualization, sources analysis, interpretation of results, writing — original draft, writing — review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: The authors declare no external funding was received for this study.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dubé E, Cyr DG. The blood-epididymis barrier and human male fertility. *Adv Exp Med Biol*. 2012;763:218–236. doi: 10.1007/978-1-4614-4711-5_11

2. Arrotéia KF, Garcia PV, Barbieri MF, et al. The epididymis: Embryology, structure, function and its role in fertilization and infertility. In: Pereira LV, editor. *Embryology – Updates and Highlights on Classic Topics*. InTech; 2012. doi: 10.5772/35847

3. Shevlyuk NN, Blinova EV, Egemberdieva RE, et al. The relationship of gametes and somatic cells of male gonads of vertebrates: evolutionary, age and seasonal aspects, adaptive and reactive transformations under the action of destabilizing factors. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;12(4):76–88. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-76-88 EDN: IOYGCV

4. Shevlyuk NN, Ryskulov MF. The appendage of the testis: morphogenesis, structural and functional characteristics in physiological and pathological conditions. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022;11(2):87–98. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-87-98 EDN: MQMQUZ

5. Mital P, Hinton BT, Dufour JM. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod*. 2011;84(5):851–858. doi: 10.1095/biolreprod.110.087452

6. Cornwall GA. New insights into epididymal biology and function. *Hum Reprod Update*. 2009;15(2):213–227. doi: 10.1093/humupd/dmn055

7. Björkgren I, Sipilä P. The impact of epididymal proteins on sperm function. *Reproduction*. 2019;158(5):R155–R167. doi: 10.1530/REP-18-0589

8. Cyr DG, Dufresne J, Gregory M. Cellular junctions in the epididymis, a critical parameter for understanding male reproductive toxicology. *Reprod Toxicol*. 2018;81:207–219. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.08.013

9. Han SY, Lee KH. The expression patterns of Connexin isoforms in the rat caput epididymis during postnatal development. *Journal of Animal Science and Technology*. 2013;55(4):249–255. doi: 10.5187/jast.2013.55.4.249

10. Ivanova VV, Mil'to IV, Sukhodolo IV. Contemporary view of the molecular and structural interaction of cells during spermatogenesis in rat. *Morphology*. 2019;155(3):73–81. (In Russ.) EDN: ZZNEMH

11. Cyr DG, Dubé E, Dufresne J, Gregory M. Development of biological tools to study claudins in the male reproductive tract. *Methods Mol Biol*. 2011;762:259–273. doi: 10.1007/978-1-61779-185-7_18

12. Awobajo FO, Raji Y, Akinloye AK. Histomorphometric changes in the testes and epididymis of Wistar strain albino rats following fourteen days oral administration of therapeutic doses of some antibiotics. *International Journal of Morphology*. 2010;28(3):1281–1287. doi: 10.4067/s0717-95022010000400047

13. Pelletier RM. Blood barriers of the epididymis and vas deferens act asynchronously with the blood barrier of the testis in the mink (Mustela vison). *Microsc Res Tech*. 1994;27(4):333–349. doi: 10.1002/jemt.1070270408

14. Suzuki F, Racey PA. Fine structural changes in the epididymal epithelium of moles (Talpa europaea) throughout the year. *J Reprod Fertil*. 1976;47(1):47–54. doi: 10.1530/jrf.0.0470047

15. Lorenzana MG, López-Wilchis R, Gómez CS, Aranzabal MC. A light and scanning electron microscopic study of the epididymis active state of the endemic Mexican rodent Peromyscus winkelmanni (Carleton) (Rodentia: Muridae). *Anat Histol Embryol*. 2007;36(3):230–240. doi: 10.1111/j.1439-0264.2006.00752.x

16. Bidway PP, Bawa SR. Correlative study of the ultrastructure and the physiology of the seasonal regression of the epididymal epithelium in the hedgehog Paraechinus micropus. *Andrologia*. 1981;13(1):20–32. doi: 10.1111/j.1439-0272.1981.tb00003.x

17. Cyr DG, Robaire B, Hermo L. Structure and turnover of junctional complexes between principal cells of the rat epididymis. *Microsc Res Tech*. 1995;30(1):54–66. doi: 10.1002/jemt.1070300105

18. Turner TT, D`Addario DA, Howards SS. The blood epididymal barrier to [3H]-inulin in intact and vasectomized hamsters. *Invest Urol*. 1981;19(2):89–91.

19. López ML, Fuentes P, Retamal C, De Souza W. Regional differentiation of the blood-epididymis barrier in stallion (Equus caballus). *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1997;29(3):353–63.

20. Abdel-Maksoud FM, Hussein MT, Attaai A. Seasonal variation of the intraepithelial gland in camel epididymis with special reference to autophagosome. *Microsc Microanal*. 2019;25(4):1052–1060. doi: 10.1017/S1431927619014557

21. Abdel-Maksoud FM, Zayed AE, Abdelhafez EA, Hussein T. Seasonal variations of the epididymis in donkeys (Equus asinus) with special reference to blood epididymal barrier. *Microsc Res Tech*. 2024;87(2):326–338. doi: 10.1002/jemt.24436 EDN: QOONSQ

22. Castro MM, Kim B, Games PD, et al. Distribution pattern of ZO-1 and claudins in the epididymis of vampire bats. *Tissue Barriers*. 2020;8(3):1779526. doi: 10.1080/21688370.2020.1779526 EDN: HGJWJG

23. Bai GW, Han DY, Yang QY, et al. Oxidative stress induces damage to epididymal epithelial tight junction protein ZO-1 and impairs epididymal function in varicocele rats. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2019;25(5):302–308. (In Chinese)

24. Gregory M, Cyr DG. Effects of prostaglandin E2 on gap junction protein alpha 1 in the rat epididymis. *Biol Reprod*. 2019;100(1):123–132. doi: 10.1093/biolre/ioy171

25. Liman N. The abundance and localization of claudin-1 and -5 in the adult tomcats (Felis catus) testis, tubules rectus, rete testis, efferent ductules, and epididymis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2023;306(8):2153–2169. doi: 10.1002/ar.25165 EDN: XSCHTU

26. Dubé E, Chan PTK, Hermo L, Cyr DG. Gene expression profiling and its relevance to the blood-epididymal barrier in the human epididymis. *Biol Reprod*. 2007;76:1034–1044. doi: 10.1095/biolreprod.106.059246 EDN: MGHCWZ

27. Cyr DG, Gregory M, Dubé E, et al. Orchestration of occludins, claudins, catenins and cadherins as players involved in maintenance of the blood-epididymal barrier in animals and humans. *Asian J Androl*. 2007;9(4):463–375. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00308x

28. Yoon SI, Park CJ, Nah WH, Gye MC. Expression of occludin in testis and epididymis of wild rabbits, Lepus sinensis coreanus. *Reprod Domest Anim*. 2009;44(5):745–750. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01064.x

29. Cyr DG, Robaire B, Hermo L. Structure and turnover of junctional complexes between principal cells of the rat epididymis. *Microsc Res Tech*. 1995;30(1):54–66. doi: 10.1002/jemt.1070300105

30. Voisin A, Saez F, Drevet JR, Guiton R. The epididymal immune balance: a key to preserving male fertility. *Asian J Androl*. 2019;21(6):531–539. doi: 10.4103/aja.aja_11_19

31. Liu Q, Xie W, Xiao Y, et al. Seasonal expressions of oxytocin and oxytocin receptor in epididymis of the male muskrat (Ondatra zibethicus). *Theriogenology*. 2019;124:24–31. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.10.009
32. Yuan Z, Wang Y, Yu W, et al. Seasonal expressions of oxytocin and oxytocin receptor in the epididymides in the wild ground squirrels (Citellus Dauricus Brandt). *Gen Comp Endocrinol*. 2020;289:113391. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113391 EDN: QTXQUU
33. Michel V, Pilatz A, Hedger MP, Meinhardt A. Epididymitis: revelations at the convergence of clinical and basic sciences. *Asian J Androl*. 2015;17(5):756–763. doi: 10.4103/1008-682X.155770 EDN: XZRFNL
34. Wigby S, Suarez SS, Lazzaro BP, et al. Sperm success and immunity. *Curr Top Dev Biol*. 2019;135:287–313. doi: 10.1016/bs.ctdb.2019.04.002
35. Da Silva N, Cortez-Retamozo V, Reinecker HC, et al. A dense network of dendritic cells populates the murine epididymis. *Reproduction*. 2011;141(5):653–663. doi: 10.1530/REP-10-0493
36. Mendelsohn AC, Sanmarco LM, Spallanzani RG, et al. From initial segment to cauda: a regional characterization of mouse epididymal CD11c$^+$ mononuclear phagocytes based on immune phenotype and function. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(6):C997–C1010. doi: 10.1152/ajpcell.00392.2020 EDN: DZIXNB
37. Shi X, Zhao H, Kang Y, et al. The role of mononuclear phagocytes in the testes and epididymis. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):53. doi: 10.3390/ijms24010053 EDN: EZIENE
38. Pleuger C, Ai D, Hoppe ML, et al. The regional distribution of resident immune cells shapes distinct immunological environments along the murine epididymis. *Elife*. 2022;11:e82193. doi: 10.7554/eLife.82193 EDN: YIPKII
39. Barrachina F, Ottino K, Tu LJ, et al. CX3CR1 deficiency leads to impairment of immune surveillance in the epididymis. *Cell Mol Life Sci*. 2022;80(1):15. doi: 10.1007/s00018-022-04664-w EDN: RJTXES
40. Da Silva N, Barton CR. Macrophages and dendritic cells in the post-testicular environment. *Cell Tissue Res*. 2016;363(1):97–104. doi: 10.1007/s00441-015-2270-0 EDN: TMSSWJ
41. Da Silva N, Smith TB. Exploring the role of mononuclear phagocytes in the epididymis. *Asian J Androl*. 2015;17(4):591–596. doi: 10.4103/1008-682X.153540
42. Smith TB, Cortez-Retamozo V, Grigoryeva LS, et al. Mononuclear phagocytes rapidly clear apoptotic epithelial cells in the proximal epididymis. *Andrology*. 2014;2(5):755–762. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00251.x
43. Voisin A, Damon-Soubeyrand C, Bravard S, et al. Differential expression and localisation of TGF-β isoforms and receptors in the murine epididymis. *Sci Rep*. 2020;10(1):995. doi: 10.1038/s41598-020-57839-5 EDN: ZCXPZU
44. Battistone MA, Mendelsohn AC, Spallanzani RG, et al. Region-specific transcriptomic and functional signatures of mononuclear phagocytes in the epididymis. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(1):14–29. doi: 10.1093/molehr/gaz059
45. Voisin A, Whitfield M, Damon-Soubeyrand C, et al. Comprehensive overview of murine epididymal mononuclear phagocytes and lymphocytes: Unexpected populations arise. *J Reprod Immunol*. 2018;126:11–17. doi: 10.1016/j.jri.2018.01.003
46. Guazzone VA. Exploring the role of antigen presenting cells in male genital tract. *Andrologia*. 2018;50(11):e13120. doi: 10.1111/and.13120
47. Gregory M, Cyr DG. The blood-epididymis barrier and inflammation. *Spermatogenesis*. 2014;4(2):e979619. doi: 10.4161/21565562.2014.979619
48. Heuser A, Mecklenburg L, Ockert D, et al. Selective inhibition of PDE4 in Wistar rats can lead to dilatation in testis, efferent ducts, and epididymis and subsequent formation of sperm granulomas. *Toxicol Pathol*. 2013;41(4):615–627. doi: 10.1177/0192623312463783
49. Sheng Z, Gao N, Fan D, et al. Zika virus disrupts the barrier structure and Absorption/Secretion functions of the epididymis in mice. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009211. doi: 10.1371/journal.pntd.0009211 EDN: OUIAZJ
50. Dube E, Hermo L, Chan PT, Cyr DG. Alterations in the human blood-epididymis barrier in obstructive azoospermia and the development of novel epididymal cell lines from infertile men. *Biol Reprod*. 2010;83(4):584–596. doi: 10.1095/biolreprod.110.084459 EDN: NYZHUZ
51. Hermo L, Korah N, Gregory M, et al. Structural alterations of epididymal epithelial cells in cathepsin A-deficient mice affect the blood-epididymal barrier and lead to altered sperm motility. *J Androl*. 2007;28(5):784–797. doi: 10.2164/jandrol.107.002980
52. Park YJ, Pang WK, Ryu DY, et al. Bisphenol A exposure increases epididymal susceptibility to infection in mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;208:111476. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111476 EDN: YSHKOP
53. Tanaka Y, Suganuma K, Watanabe K, Kobayashi Y. Epididymitis in mice experimentally infected with Trypanosoma equiperdum: a histopathological and immunohistochemical study. *J Comp Pathol*. 2023;201:1–9. doi: 10.1016/j.jcpa.2022.12.005 EDN: YNJMVW
54. Zhang M, Li H, Ma J, et al. Effects of zinc combined with metformin on zinc homeostasis, blood-epididymal barrier, and epididymal absorption in male diabetic mice. *Biol Trace Elem Res*. 2024;203(1):291–304. doi: 10.1007/s12011-024-04171-y EDN: XPHHYH
55. Sahu C, Dwivedi DK, Jena GB. Zinc and selenium combination treatment protected diabetes-induced testicular and epididymal damage in rat. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(9):1235–1256. doi: 10.1177/0960327120914963 EDN: GMKBNV

ОБ АВТОРАХ

***Рыскулов Марат Фирдатович,** канд. биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, д. 6;
ORCID: 0009-0002-9569-3585;
eLibrary SPIN: 4813-0330;
e-mail: mar-star89@yandex.ru

Шевлюк Николай Николаевич, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9299-0571;
eLibrary SPIN: 6952-0466;
e-mail: k_histology@orgma.ru

AUTHORS' INFO

***Marat F. Ryskulov,** Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
address: 6 Sovetskaya st, Orenburg, Russia, 460000;
ORCID: 0009-0002-9569-3585;
eLibrary SPIN: 4813-0330;
e-mail: mar-star89@yandex.ru

Nicolai N. Shevlyuk, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0001-9299-0571;
eLibrary SPIN: 6952-0466;
e-mail: k_histology@orgma.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author