

## ГЕМАТО-ЭПИДИДИМАЛЬНЫЙ БАРЬЕР И ЕГО ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ВОСПАЛЕНИИ В ПРИДАТКЕ ЯИЧКА

Белый Л.Е.<sup>1</sup>, Коньшин И.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: lbely@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть», Ульяновск, e-mail:ilya\_k66@mail.ru

---

Известно, что в различных органах человеческого организма организованы так называемые селективные эпителиальные барьеры. Настоящий обзор посвящен принципам организации и функционирования гемато-эпидидимального барьера, существование которого необходимо для обеспечения мужской фертильности. Сперматозоиды, покидающие яичко, еще являются нефункциональными гаметами. Только во время транзита через придаток яичка сперматозоиды окончательно созревают, приобретают прогрессивную подвижность и способность оплодотворить яйцеклетку. В обзоре описаны принципы морфологического строения эпидидимального протока, позволяющего поддерживать постоянство среды в его просвете, устройство плотных замыкательных контактов. Освещены вопросы иммунофизиологии придатка яичка и роли иммуноцитов в поддержании гемато-эпидидимального барьера. Представлены результаты экспериментальных исследований, моделирующих развитие инфекционного эпидидимита, описан спектр патоморфологических изменений при инфекционном воспалении придатка, показана роль лейкоцитоспермии в развитии мужской инфертильности.

---

Ключевые слова: придаток яичка, эпидидимит, гемато-эпидидимальный барьер, плотный замыкающий контакт, спермальная гранулема.

## THE BLOOD-EPIDIDYMIS BARRIER AND ITS DAMAGE AT THE INFECTIOUS INFLAMMATION TO THE EPIDIDYMIS

Belyi L.E.<sup>1</sup>, Konshin I.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: lbely@yandex.ru;

<sup>2</sup>Ulyanovsk Central Clinical Hospital, Ulyanovsk, e-mail:ilya\_k66@mail.ru

---

It is known that in various organs of a human body selective epithelial barriers are organized. The present review is devoted to the principles of the organization and functioning of a blood-epididymis barrier which existence is necessary for ensuring male fertility. The spermatozoa leaving the testis are nonfunctional gametes. Only during transit through an epididymis spermatozoa finally ripen, gain progressive mobility and ability to fertilize ova. In the review the principles of a morphological structure of the epididymidal duct allowing to maintain constancy of medium in its lumen, the device of tight junctions are described. Questions of immunophysiology of an epididymis and a role of immunocytes in maintenance of a blood-epididymis barrier are taken up. Results of the experimental studies modeling development of an infectious epididymitis are presented, the range of pathomorphologic changes at an infectious inflammation of epididymis is described, the leukocytospermiya role in development of a male infertility is shown.

---

Keywords: epididymis, epididymitis, blood-epididymis barrier, tight junction, sperm granulomas.

Известно, что сперматозоиды, покидающие яичко и направляющиеся в его придаток, фактически еще являются нефункциональными гаметами. Только во время транзита через придаток яичка сперматозоиды окончательно созревают, приобретают прогрессивную подвижность и способность оплодотворить яйцеклетку [6]. Поскольку сперматозоиды, по большей части, искусственно неактивны, созревание включает взаимодействие сперматозоидов с белками, синтезированными и секретированными эпидидимальным эпителием. Нужно признать, что, несмотря на серьезные научные попытки, весь спектр молекулярных и биохимических процессов, являющихся неотъемлемой частью созревания

спермы в придатке, до сих пор остается неизученным. По мнению Cornwall G.A. [6], важность понимания роли придатка в созревании сперматозоидов определяется тем, что у 40 % бесплодных мужчин с идиопатическим бесплодием имеют место именно такого рода нарушения. К сожалению, вследствие отсутствия альтернативных методов лечения, эти пациенты требуют применения вспомогательных репродуктивных технологий, не учитывающих степень зрелости мужских гамет.

Эпидидимальный проток выстлан псевдоисчерченным эпителием, окруженным перитубулярным слоем гладкомышечных клеток и интерстицием, в состав которого входят сосудистая сеть и лимфатические сосуды. Основные клетки фактически являются главным типом эпителиальных клеток протока придатка и участвуют в поддержании гемато-эпидидимального барьера, образуя апикальные межклеточные плотные замыкающие контакты [32]. Последние состоят из трансмембранных белков, которые позволяют клеткам придерживаться друг друга, и внутриклеточных белков, которые связывают трансмембранные белки с цитоскелетом. Именно наличие межклеточных плотных замыкающих контактов и селективный транспорт молекул основными клетками обеспечивают способность концентрировать органические молекулы, такие как карнитин и инозитол, к уровням, концентрации которых в десятки – сотни раз превышают таковую в крови [20]. Три семейства трансмембранных белков выступают в качестве компонентов плотных замыкающих контактов: клаудины (Cldns), MARVEL-протеины (окклюдин, трицеллюлин и marvelD3) и JAM (junctional adhesion molecules)-белки [15].

Исследования плотных замыкающих контактов многими авторами показали, что их ультраструктура в эпидидимальном протоке является самой совершенной по сравнению с аналогичной в изученных на тот момент тканях [14]. Последующие исследования продемонстрировали различия в ультраструктуре плотных замыкающих контактов на протяжении эпидидимиса [7,8]. В настоящее время установлено, что гемато-эпидидимальный барьер начинает формироваться во время внутриутробного развития, особенности проницаемости и ультраструктуры приобретаются им в течение постнатального развития [15].

У многих видов животных эпидидимис разделен соединительнотканью перегородками на морфологически и функционально отличающиеся сегменты [34]. Функциональная сегментация имеет место и в эпидидимисе человека, хотя анатомо-морфологическая сегментация менее очевидна [31]. Иммуноциты обнаружены во всех областях эпидидимиса, и их распределение высоко организовано. Макрофаги и лимфоциты часто наблюдаются в эпителии протока придатка, где последних обычно называют «halo»-клетками [12]. Перитубулярное пространство и эпителий головки придатка содержат самое

большое количество всех типов иммуноцитов, число которых прогрессивно уменьшается по мере продвижения в сторону семявыносящего протока [9].

Макрофаги в строме придатка экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС класса II, необходимого для презентации антигена Т-лимфоцитам, причем превалирует активация CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, а не CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов. В эпителии эпидидимиса, наоборот, большинство макрофагов синтезирует молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса, что предопределяет активацию CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов [36].

Кроме того, антиген-представляющие дендритные клетки формируют плотную сеть в базальной части эпителия, а их отростки простираются между эпителиальными клетками к апикальным соединениям. Эти дендритные клетки, по всей видимости, особенно активны в области головки придатка, поскольку их отростки достигают просвета эпидидимального протока, где они экспонируют антигены и представляют их CD4<sup>+</sup> Т лимфоцитам. Внутриэпителиальные дендритные клетки и макрофаги, очевидно, играют сложную двойную роль в эпидидимисе, подавляя реакции на антигены спермы в нормальных условиях, но активируя реакции на патогены при инфекционном процессе [27].

Хотя базальные клетки, расположенные на прилегающей одноименной мембране эпидидимального протока, демонстрируют свойства типичные для макрофагов и могут простирать свои цитоплазматические отростки вплоть до просвета протока, Michel.V. и соавт. [27] считают, что роль этих клеток в эпидидимисе остается неясной. Не исключается, что на них возложена регуляторная функция активности других эпителиальных.

По сравнению с другими органами, сообщающимися с внешней средой, такими как кишечник или дыхательные пути, эпидидимис обладает способностью поддерживать устойчивое равновесие в просвете эпидидимального протока, отличающееся относительным постоянством в течение всего репродуктивного периода жизни. Однако эпидидимис постоянно подвергается атакам различных инфекционных агентов, особенно передающихся половым путем бактерий и вирусов. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Escherichia coli* ретроканаликулярным путем могут проникнуть в придаток яичка и стать причиной эпидидимита, вызывающего временную или перманентную инфертильность [1,2,17,30].

Поэтому мужская репродуктивная система должна обладать надежными механизмами врожденного и приобретенного иммунитета. Несмотря на непосредственную близость яичка и эпидидимиса, орхит (воспаление яичка) крайне редко сопровождается эпидидимитом, что указывает на участие эпидидимиса в антимикробной защите яичка. В настоящее время в формировании врожденного иммунитета в придатке яичка большое внимание уделяется

антимикробным белкам (особенно бета-дефензинам), которые в избытке секретируются в просвет эпидидимального протока [11,16].

Кроме восходящего пути инфицирования, существует возможность и гематогенного заноса микроорганизмов в придаток яичка. Поврежденный придаток яичка относительно плохо васкуляризован, за исключением своего начального сегмента. Эпидидимальный проток окружен плотной сетью фенестрированных капилляров [21,32], которые в начальном сегменте придатка обладают высокой абсорбционной способностью: 90 % тестикулярной жидкости подвергается резорбции во время ее движения по протоку придатка. Движение различного рода веществ и клеток по капиллярной сети эпидидимального протока может носить двусторонний характер. Интересно, что именно начальный сегмент придатка избилуется макрофагами и дендритными клетками. Именно поэтому DaSilvaN. [10] выдвинута гипотеза, что функцией мононуклеарных фагоцитов является не только контроль над состоянием просвета эпидидимального протока, но и контроль над циркулирующими в придатке антигенами. В этом контексте иммунологический компонент гемато-эпидидимального барьера необходимо рассматривать как ворота между кровью и придатком яичка, нежели как некий барьер. Иными словами, иммунологически активный начальный сегмент придатка оберегает “иммунологически привилегированное” [13] яичко от инвазии восходящей инфекции. Инъекция *E. coli* в хвост придатка крыс вызывает локальный воспалительный процесс, ретроградно распространяющийся по придатку в сторону яичка [25]. При этом не наблюдается признаков лейкоцитарной инфильтрации, а в просвете протока обнаруживаются гранулоциты и десквамированные герминативные клетки. Описанные изменения носят обратимый характер. При инъекции *E. coli* непосредственно в просвет семявыносящего протока крыс наблюдаются значимые морфологические изменения в эпидидимисе [29]. Признаки гнойного эпидидимита появляются спустя 24 часа с момента инфицирования и становятся выраженными по истечении трех суток [33]. Как правило, наблюдается лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, однако в некоторых случаях обнаруживается внутривнутрипротоковое скопление лейкоцитов. Инфильтраты, главным образом, состоят из лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. Возможно формирование абсцесса [35]. Лейкоцитарная инфильтрация придатка ведет к повышенной продукции активных форм кислорода. Существует предположение, что накопление свободных радикалов может разрушить гемато-эпидидимальный барьер, активировав матричные металлопротеиназы, тем самым разрушая плотные замыкающие контакты и увеличивая проницаемость барьера [15]. Повышенная продукция активных форм кислорода при воспалении может быть обусловлена бактериальными штаммами, колонизирующими мужские половые пути [22]. Исследование [3] показало накопление значительного

количества супероксидных и гидроксильных радикалов в семенной плазме. Оксидативный стресс возникает тогда, когда избыточная продукция свободных радикалов разрушает антиоксидантную защиту мужских половых путей. Установлено, что тяжесть оксидативного стресса в семенной плазме отрицательно коррелирует с концентрацией сперматозоидов и их подвижностью [23]. Результаты исследования демонстрируют, что цитокины и медиаторы окислительного повреждения также могут оказать влияние на качество спермы и мужскую фертильность. В работе [5] установлено, что уровни TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  коррелировали с количеством лейкоцитов.

Несмотря на рациональную антибиотикотерапию и эрадикацию возбудителя, не исключено замещение нормальной ткани придатка фиброзной и развитие необратимой обструкции эпидидимального протока. Исследование морфологии придатка после экспериментальной инокуляции *E. coli* и *Chlamydia trachomatis* в придаток яичка животных демонстрирует преимущественное развитие фиброза в хвосте органа. Это характеризуется накоплением фибробластов и фиброцитов в интерстиции, синтезом коллагеновых волокон, сглаживанием и деструкцией внутрипротокового эпителия [24,26]. Одним из возможных путей развития воспалительного процесса в придатке является образование спермальной гранулемы, фактически являющейся продуктивным воспалительным процессом, обусловленным экстравазацией сперматозоидов из просвета эпидидимального протока. В состав спермальной гранулемы входят дезинтегрированные сперматозоиды, макрофаги, нейтрофилы и вакуолизированные эпителиальные клетки, содержащие продукты распада клеток [18,19]. Несмотря на широкое обсуждение иммунологических аспектов образования спермальной гранулемы, до сих пор существуют принципиальные противоречия, касающиеся положительной роли гранулем. Некоторые авторы сообщают, что семенные гранулемы участвуют в поддержании гидростатического давления в просвете мужского репродуктивного мужского тракта [4]. Другие исследователи рассматривают гранулемы, как образования, предшествующие опухолевому процессу [28].

Таким образом, инфекционное повреждение гемато-эпидидимального барьера запускает целый каскад иммунологических, воспалительных реакций и метаболических расстройств, что может стать причиной развития патоспермии и мужской инфертильности.

### Список литературы

1. Белый Л.Е. Особенности нарушений сперматогенеза после перенесенного острого эпидидимоорхита / Л.Е. Белый, И.И. Коньшин // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – № 3. – С.172-174.

2. Белый Л.Е. Острый эпидидимит: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Л.Е. Белый // Проблемы репродукции. – 2010.– № 4.– С.66-71.
3. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction // Fertil. Steril. 2003. Vol. 79(4).P.829-483.
4. Bedford J.M. Adaptations of the male reproductive tract and the fate of spermatozoa following vasectomy in the rabbit, rhesus monkey, hamster and rat // Biol. Reprod. 1976. Vol.14. P.118-142.
5. Blackwell J.M., Zaneveld L.J. Effect of abstinence on sperm acrosin, hypoosmotic swelling, and other semen variables // Fertil. Steril. 1992. Vol. 58(4). P.798-802.
6. Cornwall G.A. New insights into epididymal biology and function // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol. 15(2). P.213-227.
7. Cyr D.G., Robaire B., Hermo L. Structure and turnover of junctional complexes between principal cells of the rat epididymis // Microsc. Res. Tech. 1995. Vol. 30(1). P. 54-66.
8. Cyr D.G., Dubé E., Dufresne J., Gregory M. Development of biological tools to study claudins in the male reproductive tract // Methods Mol. Biol. 2011. Vol.762. P.259-273.
9. Da Silva N., Cortez-Retamozo V., Reinecker H.C. A dense network of dendritic cells populates the murine epididymis // Reproduction. 2011. Vol. 141(5). P.653-663.
10. Da Silva N., Claire R., Barton B.A. Macrophages and dendritic cells in the post-testicular environment // Cell Tissue Res. 2016. Vol. 363(1). P.97-104.
11. Dorin J.R., Barratt C.L. Importance of  $\beta$ -defensins in sperm function // Mol. Hum. Reprod. 2014. Vol.20 (9). P. 821-826.
12. Flickinger C.J., Bush L.A., Howards S.S., Herr J.C. Distribution of leukocytes in the epithelium and interstitium of four regions of the Lewis rat epididymis // Anat Rec. 1997. Vol. 248(3). P.380-390.
13. Forrester J.V., Xu H., Lambe T., Cornall R. Immune privilege or privileged immunity? // Mucosal Immunol. 2008. Vol. 1. P.372–381.
14. Friend D.S., Gilula N.B. Variations in tight and gap junctions in mammalian tissues // J Cell Biol. 1972. Vol. 53. P.758-776.
15. Gregory M., Cyr D.G. The blood-epididymis barrier and inflammation // Spermatogenesis. 2014. Vol. 4(2). e979619.
16. Hall S.H., Yenugu S., Radhakrishnan Y., Avellar M.C. Characterization and functions of beta defensins in the epididymis // Asian J. Androl. 2007. Vol. 9(4). P.453-462.
17. Hedger M.P. Immunophysiology and pathology of inflammation in the testis and epididymis // J. Androl. 2011. Vol.32. P. 625–640.

18. Heuser A., Mecklenburg L., Ockert D., Kohler M. 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. Vol.41. P.615-627.
19. Heuser A., Mecklenburg L., Ockert D., Kohler M., Kemkowski J. 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. Vol. 41. P.615-627.
20. Hinton B.T., Howards S.S. Permeability characteristics of the epithelium in the rat caput epididymidis // *J. ReprodFertil.* 1981; Vol.63. P.95-99.
21. Hirai S., Naito M., Terayama H. Difference in abundance of blood and lymphatic capillaries in the murine epididymis // *Med. Mol. Morphol.* 2010. Vol.43. P.37–42.  
in the rat and its consequences on spermatogenesis // *Urol. Res.* 1983. Vol.11. P. 117–120.
22. Keck C., Gerber-Schafer C., Clad A., Wilhelm C. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options // *Hum. Reprod. Update.* 1998. Vol. 4 (6). P891-903.
23. Kemal Duru N., Morshedi M., Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma.
24. Kuzan F.B., Patton D.L., Allen S.M. A proposed mouse model for acute epididymitis provoked by genital serovar E, *Chlamydia trachomatis* // *Biol. Reprod.* 1989. Vol. 40. P. 165–172.
25. Lucchetta R., Clavert A., Meyer J.M., Bollack C. Acute experimental *E. coli* epididymitis.
26. Ludwig M., Johannes S., Bergmann M. Experimental *Escherichia coli* epididymitis in rats: a model to assess the outcome of antibiotic treatment // *BJU Int.* 2002. Vol. 90. P. 933–938.
27. Michel V., Pilatz A., Hedger M.P. Epididymitis: revelations at the convergence of clinical and basic sciences // *Asian J. Androl.* 2015. Vol.17 (5). P.756-763.
28. Miller R.J., Killian G.J., Vasilenko P. Effects of longand short-term vasectomy on structural and functional parameters of the rat // *J. Androl.* 1984. Vol. 5. P.381-388.
29. Pilatz A., Ceylan I., Schuppe H.C. Experimental *Escherichia coli* epididymitis in rats: assessment of testicular involvement in a long-term follow-up // *Andrologia.* 2015. Vol. 47. P.160–167.
30. Redgrove K.A., McLaughlin E.A. The Role of the Immune Response in *Chlamydia trachomatis* Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword // *Front Immunol.* 2014. Vol.5. P.534.
31. Sullivan R., Legare C., Thabet M., Thimon V. Gene expression in the epididymis of normal and vasectomized men: what can we learn about human sperm maturation? // *J. Androl.* 2011. Vol. 32(6). P. 686-697.
32. Suzuki F., Nagano T. Regional differentiation of cell junctions in the excurrent duct epithelium of the rat testis as revealed by freeze-fracture // *Anat. Rec.* 1978. Vol. 191. P. 503–19.

33. Tanaka K., Fujisawa M., Arakawa S. Local expression of cytokine messenger RNA in rat model of Escherichia coli epididymitis // J. Urol. 1995. Vol.154. P.2179–2184.
34. Turner T.T., Bomgardner D., Jacobs J.P. Association of segmentation of the epididymalinterstitium with segmented tubule function in rats and mice // Reproduction. 2003. Vol.125. P.871–878.
35. Turner T.T., Mammen T., Kavoussi P., Lysiak J.J., Costabile R.A. Cytokine responses to E.coli-induced epididymitis in the rat: blockade by vasectomy // Urology. 2011. Vol.77:1507. e9-14.
36. Yakirevich E., Yanai O., Sova Y. Cytotoxic phenotype of intra-epithelial lymphocytes in normal and cryptorchid human testicular excurrent ducts // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17(2). P.275-283.