

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 611.018;591.8+596

doi:10.18499/2225-7357-2022-11-2-87-98

1.5.22 – клеточная биология



Придаток семенника (яичка): морфогенез, структурно-функциональная характеристика в физиологических и патологических условиях

Н. Н. Шевлюк[✉], М. Ф. Рыскулов

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Аннотация. Представлен обзор сведений из отечественной и иностранной литературы по вопросам морфофункциональной организации придатка семенника (яичка) человека и млекопитающих животных. В придатке семенника выделяют головку, тело и хвост. Головку формируют выносящие каналы яичка, далее они переходят в проток придатка, формирующий тело и хвост придатка. Дискуссионными являются вопросы классификации эпителиоцитов в эпителии придатка, что обусловлено как различными методическими подходами, так и видовыми различиями эпителиальной выстилки придатка семенника у разных видов. Видовые различия в морфофункциональной организации эпителия придатка семенника незначительны, это свидетельствует о проявлении принципа параллелизма в эволюционной динамике эпителия придатка. Придаток семенника является гормонально зависимым органом. Ведущую роль в регуляции развития и функционирования придатка играют андрогены, кроме того, в регуляции деятельности придатка значительное участие принимают эстрогены и пролактин. Морфологические эквиваленты негативного влияния различных повреждающих факторов в основном сходны, что указывает на наличие сформированного в ходе эволюции неспецифического механизма реагирования на действие неблагоприятных факторов. Несмотря на значительное число работ, посвященных морфологии придатка семенника (яичка), многие аспекты морфофункциональных, молекулярных и биохимических преобразований, происходящих в придатке, до сих пор остаются мало изученными и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении. Недостаточно также исследований сравнительного характера, как и работ, посвященных изучению придатка семенника животных естественных биоценозов.

Ключевые слова: придаток семенника (яичка); выносящие каналы яичка; проток придатка яичка; реснитчатые клетки; безреснитчатые клетки; главные клетки; базальные клетки; сперматозоиды; гормональная регуляция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шевлюк Н.Н., Рыскулов М.Ф. Придаток семенника (яичка): морфогенез, структурно-функциональная характеристика в физиологических и патологических условиях // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №2. С. 87–98. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-2-87-98>

REVIEW ARTICLES

Review article

The appendage of the testis: morphogenesis, structural and functional characteristics in physiological and pathological conditions

N. N. Shevlyuk[✉], M. F. Ryskulov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract. The article focuses on the data from Russian and foreign literature on the morphofunctional characteristics of the appendage of the testis in humans and mammalian animals. In the appendage of the testis, the head, body and tail are isolated. The head is formed by the efferent ductules, then they pass into the duct of the appendage forming the body and tail of the appendage. The epithelial cell classification in the appendage is debatable, which is due to both different methodological approaches and species differences in the epithelial lining of the testis appendage in different species. Species differences in the morphofunctional organization of the epithelium of the appendage of the testis are insignificant, this manifests the principle of parallelism in the evolutionary dynamics of the appendage epithelium. The appendage of the testis is a hormone-dependent organ, androgens play a leading role in regulating the development and functioning of the appendage; in addition, estrogens and prolactin take a significant part in regulating the appendage activity. Morphological equivalents of the negative influence of various damaging factors are basically similar, which evidences the presence of a non-specific mechanism of reaction to the action of adverse factors formed during evolution. Despite a significant number of studies related to the morphology of the testis appendage, many aspects of morphofunctional, molecular and biochemical transformations occurring in the testis appendage still remain poorly understood and require further in-depth study. There are also insufficient number of comparative studies, and studies investigating the appendage of the testis of animals of natural biocenosis.

Key words: appendage of the testis, excretory tubules, duct of the appendage, ciliated, ciliated, main cells, basal cells, spermatozoa, hormonal regulation

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Shevlyuk N.N., Ryskulov M.F. The appendage of the testis: morphogenesis, structural and functional characteristics in physiological and pathological conditions. Journal of Anatomy and Histopathology. 2022. V. 11, №2. P. 87–98. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-2-87-98>

Введение

Семявыносящие пути представляют собой систему канальцев, по которым сперматозоиды транспортируются из извитых семенных канальцев в уретру. Часть этих канальцев находится внутри семенника, другая – расположена за его пределами. В придатке семенника (яичка) выделяют головку (ее формируют выносящие канальцы), проток придатка образует тело и хвост придатка. Проток придатка впадает в семявыносящий проток, а он в свою очередь впадает в эякуляторный (семявыбрасывающий) проток [1, 12, 17, 21, 28, 56, 65, 71].

Публикации, посвященные придатку семенника (яичка), преимущественно раскрывают вопросы морфофункциональной характеристики придатка семенника (яичка) человека, лабораторных и домашних животных [12, 17, 20, 21, 71-73 и др.]. Работы, посвященные исследованию придатка семенника животных естественных биоценозов в литературе единичны [55, 59]. В литературе нет единства взглядов в отношении систематизации клеточных типов в эпителии придатка, что обусловлено как различными методическими подходами, так и видовыми различиями эпителиальной выстилки придатка семенника у разных видов.

Придаток семенника (яичка) является гормонально зависимым органом, ведущую роль в регуляции развития и функционирования придатка играют андрогены, кроме того, в регуляции деятельности придатка значительное участие принимают эстрогены и пролактин [24, 28, 29, 31 и др.].

Много работ посвящено вопросам морфофункциональных преобразований структур придатка семенника (яичка) в условиях воздействия различных химических, физических и биологических повреждающих факторов [5, 7, 25, 41, 52, 54, 60, 63, 71, 72 и др.]. Появились отдельные работы по изучению роли и значимости конкретных генов в регуляции функций эпителиоцитов придатка семенника, а также работы по редактированию генома в эпителиальных клетках придатка [43].

Следует отметить дефицит работ сравнительного характера. Нуждается в дополнительной разработке классификация эпителиоцитов придатка семенника (яичка). Являются дискуссионными многие аспекты реак-

тивных и адаптивных преобразований структур придатка семенника (яичка) в условиях различных патологий организма, а также при воздействии повреждающих факторов.

Целью данной работы явился анализ сведений современной литературы по вопросам морфофункциональной характеристики придатка семенника (яичка) человека и млекопитающих животных.

Морфогенез придатка семенника (яичка)

Источником развития придатка семенника в эмбриогенезе являются канальцы первичной почки и краниальная часть мезонефрального протока. Из канальцев первичной почки формируются выносящие канальцы придатка семенника (яичка), а из краниального участка мезонефрального протока образуется проток придатка. У человека (*Homo sapiens* L.) выносящие канальцы выявляются начиная с 12-й недели эмбриогенеза. Для их дифференцировки необходимо влияние андрогенов. Рецепторы андрогенов появляются в эпителии придатка в эмбриогенезе и сохраняются в постнатальном онтогенезе в течение всего репродуктивного возраста. Проток придатка начинает дифференцироваться одновременно с выносящими канальцами, для его развития также необходимо влияние андрогенов. Выраженные морфологические различия между выносящими канальцами и протоком придатка проявляются к середине эмбриогенеза [13, 28]. К этому же периоду эмбриогенеза относится и формирование хорошо различимой мышечной и наружной соединительнотканной оболочек с развитой сетью кровеносных сосудов [28]. Рецепторы андрогенов начинают экспрессироваться в эмбриогенезе, их высокая концентрация определяется в клетках эпителия протока придатка в течение всего репродуктивного возраста. В постнатальном онтогенезе человека и млекопитающих животных по завершению пубертатного периода структуры придатка семенника (яичка) в основном завершают свое формирование. Одними из факторов, активизирующих развитие придатка, являются андрогены, а также появившиеся в просвете канальцев придатка сперматозоиды [13, 16, 28].

Исследования морфогенеза и морфологии придатка семенника животных естественных экосистем единичны [33, 55, 59].

Морфофункциональная характеристика придатка семенника (яичка)

Придаток семенника (яичка) – парный орган мужской половой системы, служащий для созревания, накопления и продвижения сперматозоидов. В придатке семенника (яичка) выделяют головку, тело и хвост. Придаток семенника (яичка) состоит из выносящих канальцев, которые исходят из сети яичка, и протока придатка. При попадании в придаток выносящие канальцы сильно скручиваются, образуя от 6 до 10 конических долек, заостренные вершины которых отходят от средостения яичка. Расширяющиеся основания формируют головку придатка. Каждая долька конической формы образована скрученным выносящим канальцем, имеющим длину 15–20 см. У основания конуса придатка выносящие канальцы открываются в проток придатка, который формирует тело и хвост придатка. Конусы отделены друг от друга тонкими соединительнотканными перегородками с большим количеством кровеносных сосудов [1, 2, 4, 6, 16].

Следует отметить, что структура отделов придатка семенника и их топография имеют видовые различия [17, 69]. Так, например, в придатке семенника кошки (*Felis catus* L.) на основании анализа микроскопического строения различных участков придатка выделяют 8 зон. I и II зоны соответствуют головке придатка, III–VII – телу и VIII – хвосту [65]. Имеются и еще более детальные разделения на отделы, например, только в проксимальной части придатка семенника мыши (*Mus*) выделяют 5 сегментов (отделов) [22, 69]. B. Stadler et al. [69] выделяют в придатке семенника грызунов 19 отделов (сегментов), а в придатке яичка человека – 9.

Стенка выносящих канальцев и протока придатка образована тремя оболочками – слизистой, мышечной и адвентициальной. Слизистая оболочка придатка семенника представлена эпителием и собственной пластинкой слизистой оболочки. Выносящие канальцы придатка у большинства млекопитающих выстланы многорядным эпителием. Однако, у человека многорядность наблюдается только в отдельных участках эпителия выносящих канальцев, а большинство участков эпителиального пласта выстланы однослойным столбчатым эпителием. Проток придатка выстлан многорядным столбчатым эпителием [2, 6, 16].

Изучение клеток эпителия придатка проводилось многими авторами, однако, до сих пор отсутствует всеми признаваемая классификация этих клеток. Нет единства взглядов как в учебной, так и в научной литературе. Число выделяемых разными авторами клеточных типов в эпителии придатка варьировало от 2 до нескольких. Это связано как с разными методическими подходами, так и с

видовыми различиями эпителиальной выстилки придатка семенника (яичка) изучаемых объектов.

Так, в учебнике «Гистология, эмбриология, цитология» под редакцией Э.Г. Улумбекова и Ю.А. Чельшева [10] в эпителии выносящих канальцев придатка яичка выделяют высокие цилиндрические клетки, снабженные ресничками и низкие кубические клетки, имеющие складчатую поверхность с микроворсинками. В протоке придатка выделяют высокие цилиндрические и базальные (вставочные) клетки.

В учебнике «Гистология, эмбриология, цитология» под редакцией Ю.И. Афанасьева и Н.А. Юриной [1] в эпителии придатка яичка выделяют столбчатые эпителиоциты, содержащие стереоцилии и вставочные клетки (при этом не описаны различия в структуре эпителия между выносящими канальцами и протоком придатка).

В «Руководстве по гистологии» под ред. Р.К. Данилова [16] в эпителии выносящих канальцев выделяют 3 вида клеток – реснитчатые, базальные (вставочные) и безреснитчатые клетки. В эпителии протока придатка выделяется 2 вида клеток – главные и базальные.

В учебнике Р.К. Данилова и Т.Г. Боровой «Гистология, эмбриология, цитология» [11] в выносящих канальцах придатка различают 2 вида клеток – высокие реснитчатые эпителиоциты и низкие клетки, имеющие микроворсинки. В протоке придатка эти авторы выделяют столбчатые (содержащие стереоцилии) и вставочные эпителиоциты.

Согласно Terminologia Histologica (2009) и Terminologia Embryologica (2014) [2, 6], в однослойном столбчатом эпителии выносящих канальцев придатка выделяют 2 вида клеток – кубический микроворсинчатый эпителиоцит и столбчатый реснитчатый эпителиоцит. В многорядном эпителии протока придатка яичка у человека (*Homo sapiens* L.) выделяют следующие виды клеток: главные клетки (эпителиоциты со стереоцилиями) и базальные клетки (базальные эпителиоциты) [2, 6].

Salete V.M.J. et al. [66] в эпителиальной выстилке протока придатка семенника кошки (*Felis domestica* L.) выделили 3 вида эпителиоцитов: 1) главные (имеющие цилиндрическую форму), преобладают в эпителиальном пласте и встречаются на всем протяжении эпителия придатка; 2) базальные (являющиеся малодифференцированными, незрелыми); 3) апикальные (промежуточные между двумя первыми типами клеток).

G. Aurelli et al. [29] в выносящих канальцах придатка семенника осла (*Equus asinus* L.) описывают 3 вида эпителиоцитов – реснитчатые клетки, клетки без ресничек и базально расположенные дегенеративно

измененные клетки.

На основе ультрамикроскопических исследований, среди клеток эпителия выносящих канальцев придатка семенника (яичка) крысы и человека различают следующие: 1) главные клетки; 2) базальные клетки; 3) секреторные клетки; 4) апикальные и 5) узкие клетки [17, 23, 50].

По данным W.G. Breed [33], в эпителии протока придатка семенника тушканчиковой мыши (*Notomys alexis* L.) выявляются 3 вида клеток – главные, светлые и базальные.

Основные клетки эпителия придатка семенника (яичка)

Реснитчатые клетки эпителия выносящих канальцев на своей апикальной поверхности содержат реснички, а между основаниями ресничек многочисленные микроворсинки. Мерцание ресничек способствует продвижению сперматозоидов из выносящих канальцев к протоку придатка. В ядрах реснитчатых клеток выявлены рецепторы к андрогенам, эстрогенам, пролактину, ангиотензину II [12, 28, 29, 55]. В реснитчатых клетках выявлена экспрессия протеина β -HSD [59].

Хотя общий план организации реснитчатых клеток сходен у всех видов, однако выделяется и ряд особенностей. Например, реснитчатые клетки придатка семенника осла (*Equus asinus* L.) содержат в цитоплазме апикально расположенные пигментные включения [29].

Безреснитчатые клетки выносящих канальцев принимают участие в процессах реабсорбции веществ из просвета канальца. На это указывают многочисленные микроворсинки на апикальной поверхности клеток, большое количество лизосом, осмиофильных гранул и везикул в апикальной части цитоплазмы [4, 16, 29].

Главные клетки в эпителии протока придатка – высокопризматические клетки. Высота их в начальном отделе протока придатка у человека (*Homo sapiens* L.) колеблется в пределах 60–80 мкм, по направлению от тела к хвосту придатка их высота снижается. Ядро главной клетки овальной или удлинённой формы, имеющее неровные контуры, расположено в базальной части клетки. В ядре выявляется одно или несколько ядрышек. В цитоплазме клеток хорошо развиты гранулярная и агранулярная эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи. В апикальной части цитоплазмы выявляются ШИК-позитивные гранулы [59], многочисленные везикулы и лизосомы. На апикальной поверхности главных клеток расположены стереоцилии (неподвижные микроворсинки) [35], имеющие высоту в начальном отделе протока придатка до 25 мкм, в области хвоста придатка их высота колеблется в пределах 5–10 мкм. От типичных микровосинок стереоцилии отличаются

большими размерами, а также отсутствием белка виллина и экспрессией альфа-актинина. В главных клетках выявлены рецепторы андрогенов и эстрогенов, причем концентрация этих рецепторов возрастает в период сезона репродуктивной активности. Это, например, было установлено при исследовании сезонной динамики морфофункциональной характеристики придатка семенника песчаной крысы (*Psammomys obesus*) [55]. При этом, маркеры андрогенов выявлялись в апикальной части цитоплазмы главных клеток, а маркеры эстрогенов – в апикальной части цитоплазмы главных клеток и в их ядрах. У кастрированных животных маркеры рецепторов андрогенов и эстрогенов практически не выявлялись.

Среди главных клеток выделяют две разновидности (типичные главные клетки и главные клетки, содержащие большое число митохондрий). Отличительными особенностями второй разновидности главных клеток кроме большого числа митохондрий является более высокая активность гидролитических и окислительно-восстановительных ферментов, а также более высокое содержание рецепторов к эстрогенам [4, 16, 29].

Главные клетки являются основным типом клеток в канальцах придатка, составляющие до 80% эпителиального пласта, именно эти клетки секретируют специфические андрогензависимые белки секрета канальцев эпидидимиса и осуществляют реабсорбцию веществ из просвета канальцев. В регуляции реабсорбции принимают участие альдостерон, биогенные амины, компоненты ренин-ангиотензиновой системы [4, 16, 17].

Базальные (вставочные) клетки эпителия протока придатка – низкие клетки, имеющие пирамидальную или округлую клетку, располагаются между базальными участками главных клеток. Они имеют светлую цитоплазму, бедны органеллами, являются малодифференцированными клетками, обеспечивают процесс физиологической и репаративной регенерации эпителиального пласта [4, 16, 17].

Использование маркера цитокератина-5 показало, что базальные клетки в придатке семенника крысы (*R. norvegicus* B.) отсутствуют при рождении. Они постепенно ретроградно появляются от семявыносящего протока и хвоста придатка к начальным сегментам придатка. В начале дифференцировки базальные клетки контактируют с просветом, а их ядро располагается на том же уровне, что и у соседних эпителиальных клеток, затем ядро базальной клетки перемещается в базальную часть [67].

Базальные клетки эпителия придатка семенника крысы (*R. norvegicus* B.) проявляют свойства стволовых клеток [53]. Для выделения высокоочищенной популяции базальных

клеток авторами был использован интегрин-альфа-В. Анализ микроматрицы показал, что уровни экспрессии 552 генов были выше в базальных клетках по сравнению с другими типами клеток. Среди этих генов 45 экспрессировались на высоком уровне (эти высокоэкспрессируемые гены кодируют белки, участвующие в клеточной адгезии, функции цитоскелета, переносе ионов, передаче сигналов в клетках и т.д.). Таким образом, базальные клетки могут представлять популяцию эпидидимальных стволовых клеток.

Кроме вышеперечисленных клеток в эпителии придатка семенника всегда присутствуют макрофаги и различные виды лимфоцитов. Особое значение имеют иммунокомпетентные клетки. Иммуногистохимические исследования доказали, что эти клетки являются лимфоцитами-хэлперами (CD4+), или цитотоксическими киллерами (CD8+) [17, 34].

У каждого из отделов придатка семенника (яичка) есть своя уникальная функция: головка и тело принимают и проводят незрелые и созревающие формы сперматозоидов, у которых жгутик остается спирально закрученным, в то время как в хвостовом отделе накапливаются зрелые, фертильные сперматозоиды с активными подвижными и прямыми жгутиками [4, 16, 17, 28, 34]. Длина протока придатка семенника варьирует у разных млекопитающих. Так, его длина у самцов сельскохозяйственных животных колеблется от 50 мм у баранов (*Ovis*) до 85 мм у жеребцов (*Equus*) [19].

Мышечная оболочка протока придатка семенника (яичка) утолщается в дистальном направлении. Вблизи семявыносящего протока в мышечной оболочке имеется 2 слоя гладких миоцитов – внутренний циркулярный и наружный продольный. Сократительная активность гладких миоцитов выше в проксимальном отделе по сравнению с дистальным [4]. Регуляция сокращений гладких миоцитов осуществляется медиаторами симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также окситоцином [69]. Наиболее активно реагируют на действие окситоцина гладкие миоциты хвоста придатка. Исходя из экспериментальных данных о роли и значимости окситоцина в регуляции сократительной деятельности миоцитов мышечной оболочки придатка, препараты на основе окситоцина могут быть многообещающим вариантом лечения нарушений эякуляции [69].

Адвентициальная оболочка протока придатка сходна с таковой выносящих протоков, в ней содержатся многочисленные сосуды и нервные окончания.

Развивающиеся в просвете канальцев придатка сперматозоиды и иммунocyты, циркулирующие в сосудах, разделяют гемато-придатковый барьер. Этот барьер включает эндотелий гемокапилляров, мышечные (миоидные) клетки в составе стенки канальцев

придатка, базальную мембрану эпителия и межклеточные контакты между эпителиоцитами [3, 17, 35, 36, 39, 40, 44]. Повреждение структурных компонентов гемато-эпидидимального барьера приводит к развитию инфертильных состояний и формированию спермальных гранул [3, 18].

Повреждения эпителия эпидидимиса могут быть вызваны повышением давления семенной жидкости (обтурационные повреждения), а также воздействием внешних факторов, таких, как бактериальная инфекция, химические агенты и лекарственные препараты [18, 38, 51, 58].

Только во время транзита через придаток яичка сперматозоиды окончательно созревают, приобретают подвижность и способность оплодотворить яйцеклетку [3, 34]. По мнению G.A. Cornwall [34], важность понимания роли придатка в созревании сперматозоидов определяется тем, что у 40% бесплодных мужчин с идиопатическим бесплодием имеют место именно такого рода нарушения [3].

Факторы и механизмы регуляции функций придатка семенника (яичка)

Созревание сперматозоидов включает их взаимодействие с белками, синтезированными и секретированными эпителиоцитами придатка. Ведущими факторами регуляции гистофизиологии эпителия придатка семенника (яичка) являются андрогены. Под их влиянием осуществляется синтез и выделение в просвет протока белков, участвующих в создании среды, в которой находятся сперматозоиды.

Важная роль андрогенов в регуляции придатка рельефно представляется при воздействии химических веществ, которые действуют в качестве антагонистов рецепторов андрогенов, таких как ацетат ципротерона или гидроксифлутамид [31]. Эти соединения успешно блокируют функции придатка семенника и вызывают снижение веса его структур. При этом в отличие от случая с другими андроген-зависимыми структурами, такими как простата или семенные пузырьки, воздействие антагонистов андрогена на рецепторы не приводит к изменениям во внутриклеточной локализации рецепторов [28].

Роль и значимость андрогенов в обеспечении регуляции гистофизиологии придатка семенника (яичка) иллюстрируют работы, показывающие структурно-функциональные преобразования в придатке в условиях влияния веществ, обладающих антиандрогенным эффектом.

Так, показано негативное влияние на придаток семенника крыс (*Rattus*) бензольного экстракта листьев *Ocimum sanctum* L. (Базилика священного) [24] и *Azadirachta indica* A.Juss. (Азадирахты индийской) [42],

обладающих антиандрогенным действием. У экспериментальных животных выявлен комплекс деструктивных ультраструктурных изменений, являющихся результатом снижения уровня андрогенов. В эпителии придатка обнаружено значительное уменьшение высоты эпителия и диаметра ядер эпителиальных клеток в хвосте придатка семенника, клетки демонстрировали вакуолизацию с признаками дегенерации, в них наблюдалось уменьшение размеров липидных капель, митохондрий, комплекса Гольджи, эндоплазматического ретикулума. В цитоплазме клеток увеличено число лизосом, а также доля деструктивно измененных органелл, прежде всего, митохондрий. В просвете канальцев отмечено снижение числа сперматозоидов и увеличение доли аномальных форм. Тест на фертильность показал отсутствие имплантации у самок крыс, спариваемых с экспериментальными крысами-самцами.

Блокирование действия эстрогена в придатке яичка приводит к резкому снижению поглощения жидкости структурами придатка и, как следствие, к развитию бесплодия [28].

Выявлено, что при возрастании концентрации пролактина у крыс (*Rattus*) концентрация тестостерона снижается. Гиперпролактинемия вызывает структурные изменения в клетках, экспрессирующих рецептор андрогенов, в семенниках, придатке семенника, а также в предстательной железе [19].

Возрастные преобразования придатка семенника

Активизация морфогенетических преобразований в придатке начинается незадолго до начала пубертатного периода, а окончательная структурно-функциональная дифференцировка придатка семенника завершается по окончании пубертатного периода [12, 20, 45, 49].

Отмечены выраженные различия экспрессии разных изоформ коннексина (трансмембранного белка, который образует каналы для транспорта ионов или небольших молекул между соседними клетками) в придатке семенника крыс (*Rattus*) во время постнатального развития [49]. Авторы подчеркнули важное значение межклеточных взаимодействий для морфогенеза придатка семенника и показали высокую значимость последовательной экспрессии различных изоформ коннексина в регуляции морфогенеза придатка семенника крыс. В структурах придатка семенника крыс ими были обнаружены 9 из 13 изоформ коннексина. Уровни транскриптов коннексинов 30.3, 31, 31.1, 32 и 40 были самыми высокими в возрасте 45 дней, в то время как экспрессия коннексинов 43 и 45 постепенно снижалась с возрастом. Было обнаружено существенное колебание экспрессии коннексина 26 со зна-

чительным снижением до и во время полового созревания, за которым последовало увеличение во взрослом возрасте и быстрое снижение в пожилом возрасте. Значительное увеличение транскрипта коннексина 37 наблюдалось в возрасте 25 дней, с последующим постепенным снижением во взрослом и пожилом возрасте. Авторы отметили важное значение межклеточных взаимодействий для морфогенеза придатка семенника и показали высокую значимость последовательной экспрессии различных изоформ коннексина в регуляции морфогенеза придатка семенника крыс.

Гистологическое строение придатка семенника хряков (*Suidae*) в возрастном аспекте (1-, 3-, 5-, 7-, 9- и 12-месячных особей) изучалось Р.Ц. Цыдыповым [20]. Результаты исследований показали, что к 5-месячному возрасту придаток семенника хряков приобретает признаки дефинитивности. В протоке придатка во всех областях органа содержатся спермии, проток придатка в области хвоста имеет сильно развитую мышечную оболочку.

И.Д. Замьянов и Л.В. Хибхенов [13] показали, что в ходе морфогенеза придатка семенника яка возрастание диаметра канальцев придатка и высоты эпителия в постнатальном периоде онтогенеза яка (*Bos mutus* P.) отмечается до 3 лет, а половозрелость отмечается в возрасте около 2 лет.

При старении увеличивается число деструктивно измененных клеток в эпителии придатка, а также увеличивается число клеток, вступающих в апоптоз [63].

Динамика сезонных преобразований придатка семенника

У видов с сезонным характером репродуктивной активности гистофизиология придатка демонстрирует комплекс сезонных преобразований. В качестве примера таких преобразований можно рассмотреть особенности сезонной динамики структур придатка семенника одногорбого верблюда (*Camelus dromedarius* L.). Морфологические признаки высокой секреторной активности эпителиоцитов отмечались весной. Это проявлялось в повышенном содержании PAS-положительных гранул в эпителиоцитах разных отделов придатка. В составе стенки канальцев придатка весной отмечено высокое содержание эластических волокон, наибольшее развитие мышечной оболочки, особенно в среднем и конечном сегментах придатка, что способствовало обеспечению эякуляции [72]. В период репродуктивной активности гладкие миоциты мышечной оболочки канальцев придатка, а также гладкие миоциты стенки сосудов демонстрировали повышение экспрессии белка α -SMA (альфа-актина гладких мышц). В период репродуктивной активности повышенная экспрессия белка S-100 была отмечена

как в эпителии канальцев придатка, так и в межканальцевой соединительной ткани [72]. Авторы полагают, что S-100 и α -SMA участвуют в регуляции сезонных структурно-функциональных преобразований придатка семенника.

Морфофункциональная характеристика придатка семенника (яичка) в условиях воздействия на организм различных повреждающих факторов

Нарушение фертильности связано с воздействием многих факторов, при этом значительную роль в нарушении фертильности играют различные нарушения гистофизиологии придатка семенника (яичка). Имеется значительное число работ, показывающее негативное влияние различных химических веществ на гистофизиологию придатка семенника (яичка). Так, например, показано деструктивное влияние диоксина [41], бисфенола [54, 69], толуола [9, 62], эпихлоргидрина (сырьевого продукта эпоксидных смол) [8], фурана [47] на гистофизиологию придатка семенника (яичка). Имеются данные о неблагоприятном воздействии электромагнитного излучения сотовых телефонов [5]. Выявлено негативное влияние на придаток семенника гербицидов [48] и инсектицидов [26].

Токсическое действие гербицидов и инсектицидов приводило к отеку и вакуолизации клеток эпителия придатка. Эпителиоциты проявляли признаки апокриновой секреции, в клетках возрастало количество и размеры лизосом. Одновременно с этим ухудшалась сократительная способность миоцитов мышечной оболочки. В просвете придатка возрастало число аномальных и неподвижных сперматозоидов. Авторы полагают, что эти токсиканты косвенно влияют на структуры придатка через свое токсическое действие на клетки Лейдига [26, 48].

M. Ahmed et al. [24] на основе анализа ультраструктурных изменений эпителиальных клеток придатка семенника крыс (*Rattus*) показали негативное влияние экстракта растения *Boswellia papyrifera* F. (ладанного дерева), используемого в качестве благовония. Выявлено, что деструктивные изменения затрагивают все виды клеток эпителия придатка семенника. В эпителиоцитах наблюдалось уменьшение размеров и деструктивные изменения в митохондриях, комплексе Гольджи и обеих видах ЭПС.

Сравнительный анализ воздействия сахарозаменителя (патоки, получаемой из сахарного тростника) и рафинированного сахара на репродуктивный потенциал самцов крыс (*Rattus*) показал деструктивные изменения в придатке семенника у крыс, получавших оба продукта в дозе 7,9 г/кг в сутки. На фоне снижения уровня андрогенов у крыс в

придатке возрастала доля аномальных сперматозоидов [61].

При воздействии цитостатического препарата винкристина на крыс (*Rattus*) возникает ряд дозозависимых изменений в эпителии придатка. Эти изменения включали увеличение числа клеток с аномальным расположением ядер клеток в апикальных зонах, многочисленные выпячивания апикальной поверхности клеток в просвет, возрастание лизосом и мультивезикулярных телец в цитоплазме [27, 30].

Применение ингибитора ароматазы летрозол увеличивают число клеток, вступающих в апоптоз в эпителии придатка [63].

Действие вальпроевой кислоты, входящей в состав препаратов, используемых для лечения неврологических расстройств, приводит на фоне снижения содержания андрогенов к значительному снижению массы придатка семенника, содержания сперматозоидов в нем [17, 46].

При введении половозрелым самцам крыс (*Rattus*) подофиллотоксина (более известного в фармакологии как кондилилин), наблюдаются изменения в структурной организации придатка семенника. На фоне увеличения выработки клетками фактора некроза опухолей α (TNF- α) и ряда проапоптотических белков: каспазы-3, каспазы-8, каспазы-9 и цитохрома C отмечено возрастание явлений апоптоза в эпителии придатка [17, 74].

При воздействии госсипола (глюкозидоподобного соединения, содержащегося в семенах хлопчатника) происходила гипертрофия эпителиоцитов, особенно в протоке придатка. Главные клетки теряли микроворсинки, в них возрастало число везикул в апикальной зоне клеток. При этом в протоке придатка отмечалось возрастание неподвижных и аномальных сперматозоидов, многие были лишены головок. Было показано, что в пубертатном периоде придаток семенника крыс (*Rattus*) был особенно чувствителен к воздействию госсипола [32, 37, 64, 70].

При экспериментальной гипергомоцистеинемии в эпителиоцитах придатка развивалась дисфункция митохондрий, что отражалось в виде резкого снижения активности сукцинатдегидрогеназы, снижения карнитина, накопления лактата [14, 15].

Выявлено негативное влияние сигаретного дыма на добавочные половые железы и придаток семенника самцов у крыс (*Rattus*), длительно подвергавшихся воздействию сигаретного дыма [52]. Авторы выяснили, что воздействие сигаретного дыма вызывало отек тканей придатка, возрастание деструктивных изменений в эпителии придатка.

Введение этанола крысам (*Rattus*) значительно снизило содержание карнитина в тканях придатка семенника, ацетилкарнитина, глицерилфосфорилхолина и сиаловой

кислоты, что свидетельствует о его неблагоприятном влиянии на синтез этих секреторных продуктов. Одновременно отмечалось снижение подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов, что свидетельствовало о нарушении созревания сперматозоидов в придатке. Все эти изменения возвращались к норме после отмены введения этанола, что указывает на временные эффекты этанола [68].

Введение флутамида (противоопухолевого средства, антиандрогена) значительно уменьшало количество базальных клеток в эпителии придатка [67].

В условиях экспериментального диабета (вызванного с помощью однократной внутрибрюшинной инъекции стрептозотоцина препубертатным и половозрелым крысам) значительно снижается концентрация тестостерона, андрогенсвязывающего белка, сиаловой кислоты, глицерилфосфорилхолина и карнитина в тканях придатка семенника, что свидетельствует о его неблагоприятном влиянии на секреторную активность эпителия придатка. Диабет негативно влияет на созревание сперматозоидов, что может быть связано со снижением биодоступности тестостерона и секреторных продуктов придатка семенника [21].

Воздействие мышьяка, кадмия, свинца и ртути влияет на морфологию и функции придатка семенника мышей (*Mus*) [52]. Воздействие этих химических элементов снижает вес придатка семенника, подвижность и численность сперматозоидов, повреждает структуры сперматозоидов внутри протока придатка. Эти изменения усугубляются при увеличении времени воздействия и при воздействии более высоких доз.

Заключение

Представленные данные показывают, что видовые различия в морфофункциональной организации эпителия придатка семенника (яичка) незначительны. Это свидетельствует о проявлении принципа параллелизма в эволюционной динамике эпителия придатка.

Использование в исследованиях большинства ученых в качестве объекта для экспериментальных моделей придатка семенника крыс компенсирует невозможность всестороннего изучения данного вопроса в условиях *in vivo* у половозрелых мужчин, страдающих бесплодием.

Морфологические эквиваленты негативного влияния различных повреждающих факторов в основном сходны, что указывает на наличие сформированного в ходе эволюции неспецифического механизма реагирования на действие негативных факторов.

Необходимо признать, что, несмотря на проводимые исследования, многие аспекты морфофункциональных, молекулярных и

биохимических преобразований, происходящих в придатке семенника (яичка), до сих пор остаются мало изученными и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении.

Список источников / References

1. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Алешин Б.В., и др. Гистология, эмбриология, цитология. Под ред. Ю.И.Афанасьева и Н.А.Юриной. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014 [Afanas'ev YuI, Yurina NA, Aleshin BV, i dr. Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. Pod red. Yu.I.Afanas'eva i N.A.Yurinoi. 6-e izd., pererab. i dop. i dr. Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. Pod red. Yu.I.Afanas'eva i N.A.Yurinoi. 6-e izd., pererab. i dop: GEOTAR-Media; 2014] (in Russian).
2. Банин В.В., Белоусова Т.А., Быков В. Л., и др. Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / Под ред. чл.-корр. РАМН В.В. Банина и проф. В.Л. Быкова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Banin VV, Belousova TA, Bykov VL, et al. Terminologia Histologica. International terms on human cytology and histology with an official list of Russian equivalents / Edited by Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences VV Banin and prof. VL Bykov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009] (in Russian).
3. Белый Л.Е., Коншин И.И. Гемато-эпидидимальный барьер и его повреждение при инфекционном воспалении в придатке яичка. Современные проблемы науки и образования. 2017;2:23 [Belyu LE, Konshin II. The Blood-Epididymis Barrier and Its Damage at the Infectious Inflammation to the Epididymis. Modern problems of science and education. 2017;2:23] (in Russian). EDN: YLKHVZ
4. Быков В.Л. Частная гистология человека (краткий обзорный курс). СПб.: СОТИС; 1997 [Bykov VL. Chastnaya gistologiya cheloveka (kratkii obzornyi kurs). Saint-Petersburg: SOTIS; 1997] (in Russian).
5. Верещако Г.Г., Чуешова Н.В., Гунькова Н.В. Состояние репродуктивной системы крыс-самцов после длительного электромагнитного облучения мобильным телефоном в период ее формирования. Весті Національної Академії Наук України. Серія біологічних наук. 2012;4:52–6 [Vereshchako GG, Tshueshova NV, Gunkova NV. State Of Reproductive System Rats-Males After Long-Term Electromagnetic Radiation From Mobile Phone On Period Its Formation. Vesci Nacyanal'naj Akademii Navuk Belarusi. Seryya biyalagichnyh nauk. 2012;4:52–6] (in Russian). EDN: XICTQL
6. Волкова О.В., Балашов В.П., Боголепова И.Н., и др. Terminologia Embryologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под ред. акад. РАН Л.Л.Колесникова, проф. Н.Н.Шевлюка, проф. Л.М.Ерофеевой. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2014 [Volkova OV, Balashov VP, Bogolepova IN, et al. Terminologia Embryologica. International terms on human embryology with an official list of Russian equivalents. Ed. acad. RAS LL Kolesnikova, prof.

- NN Shevlyuka, prof. LM Erofeeva. Moscow: GEOTAR-Media; 2014] (in Russian).
7. Волошина И.С. Изменения в придатках яичка половозрелых крыс после ингаляционного воздействия на организм эпихлоргидрина. Дальневосточный медицинский журнал. 2018;4:38–41 [Voloshina IS. Changes in the Epididymis of Mature Rats after Inhalation Exposure with Epichlorohydrin. Far Eastern Medical Journal. 2018;4:38–41] (in Russian). EDN: VRHTWD
8. Волошина И.С. Последствия влияния эпихлоргидрина на внутренние органы репродуктивной системы крыс-самцов. Вятский медицинский вестник. 2018;1(57):16–22 [Voloshina IS. Effects of Epichlorohydrin Exposure on Reproductive Internal Organs of Male Rats. Medical Newsletter of Vyatka. 2018;1(57):16–22] (in Russian). EDN: XQDPTF
9. Волошина И.С. Эффекты ингаляционного влияния толуола на органомерические показатели семенников и придатков семенников неполовозрелых крыс. Вестник проблем биологии и медицины. 2012;2(92):136–9 [Voloshina IS Effekty ingalyatsionnogo vliyaniya toluola na organometricheskie pokazateli semennikov i pridakov semennikov nepolovozrelykh kryss. Bulletin of Problems of Biology and Medicine. 2012;2(92):136–9] (in Russian). EDN: RCHBZH
10. Гистология, эмбриология, цитология. Под редакцией Э.Г.Улумбекова и Ю.А.Челышева. Издание третье, перераб. и дополн. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009 [Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. Pod redaktsiei EG Ulumbekova i YuA Chelysheva. Izdanie tret'e, pererab. i dopoln. Moscow: GEOTAR-Media; 2009] (in Russian).
11. Данилов Р.К., Боровая Т.Г. Гистология, эмбриология, цитология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018 [Danilov RK, Borovaya TG. Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2018] (in Russian).
12. Замьянов И.Д. Особенности строения придатка семенника яка. Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2012;3(23):28–30 [Zam'yanov ID. Particularities of Structure of Additional Seminal Glands of Yak. Bulletin of the Bashkir State Agrarian University. 2012;3(23):28–30] (in Russian). EDN: PFPZQN
13. Замьянов И.Д., Хибкхенов Л.В. Гистогенез придатка семенника домашнего яка в пренатальный период развития. Вестник ИРГСАХ. 2012;50:102–9 [Zam'yanov ID, Khibkhenov LV. Histogenesis in the Epididymis of Domestic Yak in Prenatal Period of Development. Vestnik IRGSHA. 2012;50:102–9] (in Russian). EDN: OYYICR
14. Звягина В.И., Бельских Э.С., Медведев Д.В. Биохимические изменения, возникающие в митохондриях придатка семенника крыс на фоне назначения карнитина хлорида, при экспериментальной гипергомоцистеинемии. Вестник Удмуртского университета. Серия биология. Науки о земле. 2017;27(3):344–9 [Zvyagina VI, Bel'skikh ES, Medvedev DV. Biochemical Changes in the Mitochondria of the Epididymis of Rats after Assigning a Carnitine Chloride, in the Experimental Hyperhomocysteinaemia. Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences. 2017;27(3):344–9] (in Russian). EDN: ZISZEJ
15. Звягина В.И., Бельских Э.С., Медведев Д.Э. Изучение функционального состояния митохондрий придатка яичка крыс в условиях изменения синтеза оксида азота (II). Казанский медицинский журнал. 2015;96(5):814–8 [Zvyagina VI, Bel'skikh ES, Medvedev DV, Golovach NA. Studying the functional condition of rat epididymis mitochondria at nitric oxide (II) synthesis change. Kazan medical journal. 2015 Oct 15;96(5):814–8] (in Russian). doi: 10.17750/KMJ2015-814
16. Кожухарь В.Г. Семьяносящие пути. В кн.: Руководство по гистологии в двух томах. Под ред. Р.К.Данилова. Т. 2. СПб.: СпецЛит; 2011:378–95 [Kozhukhar' V.G. Semyavynosyashchie puti. V kn.: Rukovodstvo po gistologii v dvukh tomakh. Pod red. R.K.Danilova. T. 2. Saint-Petersburg: SpecLit; 2011: 378–95] (in Russian).
17. Лугин И.А., Исадуллаев Ю.Г., Митронина А.Е. Сравнительный анализ морфофункциональных изменений в придатке яичка у крыс и человека в онтогенезе и под влиянием экзогенных факторов. Синергия наук. 2018;19:822–34 [Lugin IA, Isadullaev YuG, Mitronina AE. The Comparative Analysis of Morphological and Functional Changes in Epididymis of Rats and Human in Ontogenesis and under the Influence of Exogenous Factors. Synergy of Sciences. 2018;19:822–34] (in Russian). EDN: YMTEDL
18. Саяпина И.Ю., Грищенко С.А., Зубов А.А. К вопросу пластичности базальных клеток эпителия эпидидимиса. Амурский медицинский журнал. 2019;3(27):56–64 [Sayapina IYu, Grishchenko SA, Zubov AA. To the Issue of Plasticity of Basal Cells of the Epididymal Epithelium. Amur Medical Journal. 2019;3(27):56–64] (in Russian). EDN: NDHXDB.
19. Скопичев В.Г., Боголюбова И.О. Физиология репродуктивной системы млекопитающих. СПб.: Изд-во "Лань"; 2007 [Skopichev V.G., Bogolyubova I.O. Fiziologiya reproduktivnoi sistemy mlekopitayushchikh. Saint-Petersburg: Izd-vo "Lan"; 2007] (in Russian).
20. Цыдыпов Р.Ц. Изменение структуры и содержание биологически активных веществ в придатке семенника хряков в возрастном аспекте. Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2015;1(123):113–7 [Tsydyptov RT. Age Related Changes in the Structure and Content of Biologically Active Substances in the Epididymis Testis in Boars. Bulletin of the Altai State Agrarian University. 2015;1(123):113–7] (in Russian). EDN: TBDCTZ
21. Шакирова С.М., Шакирова Г.Р., Гильдилов Д.И. Морфофункциональная характеристика семенников и придатка семенника самцов крыс при эндокринной патологии. Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2021;1:87–92 [Shakirova S, Shakirova G, Gildikov D. Morphofunctional characteristics of the testes and epididymis of male rats in endocrine pathology. Vestnik Bashkir State Agrarian University. 2021;1:87–92] (in Russian). doi: 10.31563/1684-7628-2021-57-1-87-92
22. Abou-Haila A, Fain-Maurel M-A. Regional differences of the proximal part of mouse epididymis: Morphological and histochemical characterization. The Anatomical Record. 1984 Jun;209(2):197–208. doi: 10.1002/ar.1092090207
23. Adamali HI, Hermo L. Apical and narrow cells are distinct cell types differing in their structure,

- distribution, and functions in the adult rat epididymis. *J Androl*. 1996 May-Jun;17(3):208–22.
24. Ahmed M, Ahamed RN, H Aladakatti R, G Ghodesawar MA. Effect of benzene extract of *Ocimum sanctum* leaves on cauda epididymal spermatozoa of rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2011 Summer;9(3):177–86.
25. Ahmed M, Al-Daghri N, Harrath AH, Alokail MS, Aladakatti RH, Ghodesawar MAG, et al. Potential ultrastructural changes in rat epididymal cell types induced by *Boswellia papyrifera* and *Boswellia carterii* incense. *Comptes Rendus Biologies*. 2013 Aug;336(8):392–9. doi: 10.1016/j.crv.2013.04.004
26. Akbarsha MA, Averal HI, Girija R, Anandhi S, Faridha Banu A. Male reproductive toxicity of vincristine: ultrastructural changes in the epididymal epithelial apical cell. *Cytobios*. 2000;102(400):85–93.
27. Akbarsha MA, Sivasamy P. Male reproductive toxicity of phosphamidone: histopathological changes in epididymis. *Indian Journal of Experimental Biolog*. 1998 Jan;36(1):34–8.
28. Arrotia K, Garcia P, Barbieri M, Justino M, Violin L. The Epididymis: Embryology, Structure, Function And Its Role In Fertilization And Infertility. *Embryology - Updates and Highlights on Classic Topics*. 2012 Mar 30;61–8. doi: 10.5772/35847
29. Aureli G, Arrighi S, Romanello MG. Ultrastructural and cytochemical study on the epithelium lining ductuli efferentes in *Equus asinus*. *Basic Appl Histochem*. 1984;28(2):101–15.
30. Averal HI, Stanley A, Murugaian P, Palanisamy M, Akbarsha MA. Specific effect of vincristine on epididymis. *Indian Journal of Experimental Biolog*. 1996 Jan;34(1):53–6.
31. 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 Dec;28(4):1281–7. doi: 10.4067/s0717-95022010000400047
32. Bhiwgade DA, Nair IN. Ultrastructural and biochemical changes in epididymis and vas deferens of gossypol treated rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 1989 Jun;27(6):510–8.
33. Breed WG. Histology of Accessory Sex Organs and Extragonadal Sperm Reserves in the Male Hopping Mouse *Notomys alexis*. *Archives of Andrology*. 1981 Jan;7(4):357–60. doi: 10.3109/01485018108999331
34. Cornwall GA. New insights into epididymal biology and function. *Human Reproduction Update*. 2008 Nov 5;15(2):213–27. doi: 10.1093/humupd/dmn055
35. Cyr DG, Dufresne J, Gregory M. Cellular junctions in the epididymis, a critical parameter for understanding male reproductive toxicology. *Reproductive Toxicology*. 2018 Oct;81:207–19. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.08.013
36. Cyr DG, Gregory M, Dubé É, Dufresne J, Chan PTK, Hermo L. Orchestration of occludins, claudins, catenins and cadherins as players involved in maintenance of the blood-epididymal barrier in animals and humans. *Asian Journal of Andrology*. 2007 Jul;9(4):463–75. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00308.x
37. de Andrade SF, Oliva SU, Klinefelter GR, De Grava Kempinas W. Epididymis-Specific Pathologic Disorders in Rats Exposed to Gossypol from Weaning Through Puberty. *Toxicologic Pathology*. 2006 Oct;34(6):730–7. doi: 10.1080/01926230600932455
38. de Santi F, Beltrame FL, Hinton BT, Cerri PS, Sasso-Cerri E. Reduced levels of stromal sex hormone-binding globulin and androgen receptor dysfunction in the sperm storage region of the rat epididymis. *Reproduction*. 2018 Jun;155(6):467–79. doi: 10.1530/rep-18-0014
39. Dube E, Hermo L, Chan PTK, Cyr DG. Alterations in the Human Blood-Epididymis Barrier in Obstructive Azoospermia and the Development of Novel Epididymal Cell Lines from Infertile Men1. *Biology of Reproduction*. 2010 Oct 1;83(4):584–96. doi: 10.1095/biolreprod.110.084459
40. Dufresne J, Finnson KW, Gregory M, Cyr DG. Expression of multiple connexins in the rat epididymis indicates a complex regulation of gap junctional communication. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003 Jan 1;284(1):C33–43. doi: 10.1152/ajpcell.00111.2002
41. Foster WG, Maharaj-Briceño S, Cyr DG. Dioxin-Induced Changes in Epididymal Sperm Count and Spermatogenesis. *Environmental Health Perspectives*. 2010 Apr;118(4):458–64. doi: 10.1289/ehp.0901084
42. Ghodesawar MG, Ahamed RN, Ahmed AW, Aladakatti RH. Ultrastructural changes in cauda epididymal epithelial cell types of *Azadirachta indica* leaf treated rats. *Indian J Exp Biol*. 2004 Nov;42(11):1091–5.
43. Gong Q, Wang X, Dou Z, Zhang K, Liu X, Gao J, et al. A novel mouse line with epididymal initial segment-specific expression of Cre recombinase driven by the endogenous *Lcn9* promoter. *Yenugu S, editor. PLOS ONE*. 2021 Jul 26;16(7):e0254802. doi: 10.1371/journal.pone.0254802
44. Gregory M, Cyr DG. The blood-epididymis barrier and inflammation. *Spermatogenesis*. 2014 Mar 4;4(2):e979619. doi: 10.4161/21565562.2014.979619
45. Han S-Y, Lee K-H. The Expression Patterns of Connexin Isoforms in the Rat Caput Epididymis During Postnatal Development. *Journal of Animal Science and Technology*. 2013 Aug 31;55(4):249–55. doi: 10.5187/jast.2013.55.4.249
46. Iamsaard S, Sukhorum W, Arun S, Phunchago N, Uabundit N, Boonruangsri P, et al. Valproic acid induces histologic changes and decreases androgen receptor levels of testis and epididymis in rats. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2017 Jun 1;15(4):217–24. doi: 10.29252/ijrm.15.4.217
47. Karacaoğlu E, Selmanoğlu G. Effects of heat-induced food contaminant furan on reproductive system of male rats from weaning through postpuberty. *Food and Chemical Toxicology*. 2010 May;48(5):1293–301. doi: 10.1016/j.fct.2010.02.026
48. Kniewald J, Jakominić M, Tomljenović A, Simić B, Romać P, Vranesić D, Kniewald Z. Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. *Journal of Applied Toxicology*. 2000 Jan-Feb;20(1):61–8.
49. Lee K-H, Kim NH. Expressional Patterns of Connexin Isoforms in the Rat Epididymal Fat during Postnatal Development. *Development &*

- Reproduction. 2018 Mar;22(1):29–38. doi: 10.12717/dr.2018.22.1.029
50. Leir S-H, Browne JA, Eggner SE, Harris A. Characterization of primary cultures of adult human epididymis epithelial cells. Fertility and Sterility. 2015 Mar;103(3):647–54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.022
51. Leite GAA, Sanabria M, Cavariani MM, Anselmo-Franci JA, Pinheiro PFF, Domeniconi RF, et al. Lower sperm quality and testicular and epididymal structural impairment in adult rats exposed to rosuvastatin during prepuberty. Journal of Applied Toxicology. 2018 Feb 19;38(6):914–29. doi: 10.1002/jat.3599
52. Machado-Neves M. Effect of heavy metals on epididymal morphology and function: An integrative review. Chemosphere. 2022 Mar;291:133020. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.133020
53. Mandon M, Hermo L, Cyr DG. Isolated Rat Epididymal Basal Cells Share Common Properties with Adult Stem Cells. Biology of Reproduction. 2015 Nov 1;93(5):115. doi: 10.1095/biolreprod.115.133967
54. Manfo FPT, Jubendradass R, Nantia EA, Moundipa PF, Mathur PP. Adverse Effects of Bisphenol A on Male Reproductive Function. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. 2013 Sep 7;228:57–82. doi: 10.1007/978-3-319-01619-1_3
55. Menad R, Fernini M, Lakabi L, Smaï S, Gernigon-Spychalowicz T, Farida K, et al. Androgen and estrogen receptors immunolocalization in the sand rat (*Psammomys Obesus*) cauda epididymis. Acta Histochemica. 2021 Feb;123(2):151683. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151683
56. Mills SE. Histology for pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
57. Mohamed M, Sulaiman S, Jaafar H. Histological changes in male accessory reproductive organs in rats exposed to cigarette smoke and the protective effect of honey supplementation. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. 2012 Sep 20;9(3):329–35. doi: 10.4314/ajtcam.v9i3.5
58. Nirmal NK, Awasthi KK, John PJ. Effects of Nano-Graphene Oxide on Testis, Epididymis and Fertility of Wistar Rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2017 May 25;121(3):202–10. doi: 10.1111/bcpt.12782
59. Nurliani A, Sasaki M, Budipitojo T, Tsubota T, Kitamura N. Morphological and Histological Studies on the Epididymis and Deferent Duct of the Sunda Porcupine (*Hystrix javanica*). Mammal Study. 2020 Jun 17;45(3):201–11. Ogunwole E, Kunle-Alabi OT, Akindele OO, Raji Y. Saccharum officinarum molasses adversely alters reproductive functions in male wistar rats. Toxicology Reports. 2020;7:345–52. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.02.005
60. Ogunwole E, Kunle-Alabi OT, Akindele OO, Raji Y. Saccharum officinarum juice alters reproductive functions in male Wistar rats. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2020 Apr 28;31(4). doi: 10.1515/jbcpp-2019-0235
61. Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Kawashima K, Yasuhara K, Matsumoto K, Tanaka S, Inoue T, Kurokawa Y. Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1996;15(1):9–20.
62. Pilutin A, Misiakiewicz-Has K, Rzeszutek S, Wiszniewska B. Morphological and morphometric changes and epithelial apoptosis are induced in the rat epididymis by long-term letrozole treatment. European Journal of Histochemistry. 2021 Sep 3;65(3):3259. doi: 10.4081/ejh.2021.3259
63. Romualdo GS, Klinefelter GR, de K. Postweaning exposure to gossypol results in epididymis-specific effects throughout puberty and adulthood in rats. J Androl. 2002 Mar-Apr;23(2):220–8.
64. Ross MH, Pawlina W. Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
65. Salete VMJ, Marcos OA, Mello DS, Fernandes WA, Camilli JA. Histologia regional do epididimo do gato (*Felis domestica* L.). Ciens e cult. 1988;48(12):1195–9.
66. Shum WWC, Hill E, Brown D, Breton S. Plasticity of basal cells during postnatal development in the rat epididymis. REPRODUCTION. 2013 Nov;146(5):455–69. doi: 10.1530/rep-12-0510
67. Srikanth V, Malini T, Arunakaran J, Govindarajulu P, Balasubramanian K. Effects of ethanol treatment on epididymal secretory products and sperm maturation in albino rats. J Pharmacol Exp Ther. 1999 Feb;288(2):509–15.
68. Stadler B, Nowell CJ, Whittaker MR, Arnhold S, Pilatz A, Wagenlehner FM, et al. Physiological and pharmacological impact of oxytocin on epididymal propulsion during the ejaculatory process in rodents and men. The FASEB Journal. 2021 May 27;35(6). doi: 10.1096/fj.202100435r
69. Swan MA, Vishwanath R, White IG, Brown-Woodman PD. Electron microscopic observations on the effect of gossypol on rat cauda epididymis. Z Mikrosk Anat Forsch. 1990;104(2):273–86.
70. Treuting PM, Dintzis SM, Eds. Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas. London: Academic Press; 2011.
71. Ullah A, Pirzada M, Jahan S, Ullah H, Turi N, Ullah W, et al. Impact of low-dose chronic exposure to bisphenol A and its analogue bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: A focus on the possible hormonal mode of action. Food and Chemical Toxicology. 2018 Nov;121:24–36. doi: 10.1016/j.fct.2018.08.024
72. Weigel Muñoz M, Carvajal G, Curci L, Gonzalez SN, Cuasnicu PS. Relevance of CRISP proteins

for epididymal physiology, fertilization, and fertility. *Andrology*. 2019 Jun 19;7(5):610–7. doi: 10.1111/andr.12638

73. Xie S, Li G, Qu L, Zhong R, Chen P, Lu Z, et al. Podophyllotoxin Extracted from *Juniperus sabina* Fruit Inhibits Rat Sperm Maturation and Fertility by Promoting Epididymal Epithelial Cell Apoptosis. *Evidence-Based*

Complementary and Alternative Medicine. 2017;2017:1–14. doi: 10.1155/2017/6958982

74. Zayed AE-Z, Aly KH, Ibrahim IA-A, Abd El-maksoud FM. Morphological studies on the seasonal changes in the epididymal duct of the one-humped camel (*camelus dromedarius*). *Veterinary Science Development*. 2012 Feb 13;2(1):245–50. doi: 10.4081/vsd.2012.3997

Информация об авторах

✉ Шевлюк Николай Николаевич – д-р. биол. наук, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета. Ул. Советская, 6, Оренбург, 460000; k_histology@orgma.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>
Рыскулов Марат Фирдатович – канд. биол. наук; k_histology@orgma.ru

Information about the authors

✉ Nikolai N. Shevlyuk – Doct. Biol. Sci., Prof, professor of histology, cytology and embryology department of the Orenburg State Medical University. Ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000;
k_histology@orgma.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>
Marat F. Ryskulov – Cand. Biol. Sci.; k_histology@orgma.ru

Статья поступила в редакцию 18.01.2022; одобрена после рецензирования 28.03.2022; принята к публикации 4.04.2022.
The article was submitted 18.01.2022; approved after reviewing 28.03.2022; accepted for publication 4.04.2022.
