

УДК 616-092

Антимикробные пептиды придатков яичек: роль в обеспечении функциональной активности сперматозоидов (обзор)

Шабанов П.А.^{1,2}, Шамова О.В.¹, Орлов Д.С.¹, Грязнов А.Ю.², Янчук Н.О.²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Женская консультация №44» Пушкинского района. Центр планирования семьи и репродукции. 196608, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Жуковско-Волынская, 4 литера Б

Значительное снижение показателей мужской фертильности, наблюдаемое в последнее время во всем мире, ведёт к необходимости более глубокого изучения механизмов молекулярной регуляции гаметогенеза и посттестискулярной трансформации сперматозоидов. Совершенствование способов влияния на эти процессы, а также поиск веществ, повышающих устойчивость гамет к действию различных повреждающих факторов, открывают перспективы разработки новых подходов в лечении мужского бесплодия. В связи с этим актуальным направлением является исследование роли эндогенных антимикробных пептидов и их физиологической активности при созревании и функционировании мужских половых клеток. Антимикробные пептиды – это уникальные компоненты системы врожденного иммунитета. Они не только обеспечивают противомикробную защиту организма от бактерий, вирусов и грибов, но и проявляют достаточно разнообразные биологические эффекты, которые связаны, в том числе и со способностью этих молекул принимать непосредственное участие в физиологических процессах посттестискулярного созревания половых клеток, модификации цитоплазматических мембран сперматозоидов в эпидидимисе, а также капацитации в женском репродуктивном тракте. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о роли антимикробных пептидов придатков яичек с позиций их участия в функционировании сперматозоидов в норме и при патологии.

Ключевые слова: антимикробные пептиды; эпидидимис; сперматогенез; капацитация; акросомная реакция; липополисахарид; гликокаликс.

Для цитирования: Шабанов П.А., Шамова О.В., Орлов Д.С., Грязнов А.Ю., Янчук Н.О. Антимикробные пептиды придатков яичек: роль в обеспечении функциональной активности сперматозоидов (обзор). *Патогенез*. 2021; 19(1): 4-12

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.4-12

Для корреспонденции: Шабанов Павел Александрович, e-mail: shabanov-pavel@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.11.2020

Epididymal antimicrobial peptides: the role in sperm function (review)

Shabanov P.A.^{1,2}, Shamova O.V.¹, Orlov D.S.¹, Gryaznov A.Yu.², Yanchuk N.O.²

¹ Institute of Experimental Medicine, Akademika Pavlova St. 12, St. Petersburg 197376, Russian Federation

² Women's Clinic #44. Zhukovsko-Volynskaya St. 4, Bldg. B, Pushkin, St. Petersburg 196608, Russian Federation

The significant worldwide decline in male fertility requires a comprehensive study of molecular regulatory mechanisms of gametogenesis and post-testicular sperm maturation. Improving ways to influence these processes as well as searching for substances that increase the resistance of gametes to the action of various damaging factors open up prospects for development of new approaches to treat male infertility. In this regard, current emphasis is on the study of a role of endogenous antimicrobial peptides (AMPs) and their physiological activity during the maturation and functioning of male germ cells. AMPs are unique components of the innate immune system. They not only provide protection against bacteria, viruses, and fungi, but also have relatively diverse biological effects. These effects are closely related to the ability of AMPs to be directly involved in the physiological processes of post-testicular maturation of germ cells, in modification of the plasma membranes of sperms in the epididymis, and their capacitation in the female reproductive tract. This review focuses on the current understanding of the role of epididymal AMPs with regard to the functioning of sperm in normal and pathological conditions.

Key words: antimicrobial peptides; epididymis; spermatogenesis; capacitation; acrosome reaction; lipopolysaccharide; glycocalyx.

For citation: Shabanov P.A., Shamova O.V., Orlov D.S., Gryaznov A.Yu., Yanchuk N.O. [Epididymal antimicrobial peptides: the role in sperm function (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(1): 4-12 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.4-12

For correspondence: Shabanov Pavel Aleksandrovich, e-mail: shabanov-pavel@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 11.11.2020

Введение

В настоящее время лечение бесплодия занимает одно из ведущих мест в структуре медико-социальной помощи, оказываемой гражданам в Российской Федерации. Бесплодный брак – это не только серьёзная медицинская, но и в значительной степени социально-экономическая проблема государства. По данным зарубежных авторов более 15% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире сталкиваются с проблемой бесплодия. При этом на долю мужского фактора приходится около половины всех случаев заболевания [1].

Причины, приводящие к снижению репродуктивной функции у мужчин, достаточно разнообразны. Это и неблагоприятные экологические условия проживания, нездоровый образ жизни, тяжелые и вредные условия труда, генетические, эндокринные и иммунологические заболевания. Все эти факторы так или иначе лежат в основе нарушений нормальных процессов гаметогенеза и посттестикулярной трансформации сперматозоидов.

В связи с этим одной из актуальных задач современной репродуктивной физиологии и андрологии является исследование механизмов молекулярной регуляции этих процессов, а также поиск веществ, способствующих повышению устойчивости половых клеток к действию повреждающих факторов различной природы [2, 3].

Антимикробные пептиды (АМП), являясь компонентами системы врожденного иммунитета, обеспечивают противомикробную защиту урогенитального тракта, а также принимают непосредственное участие в физиологических процессах созревания половых клеток, модификации цитоплазматических мембран сперматозоидов в эпидидимисе, а также капацитации в женском репродуктивном тракте.

Целью данного обзора литературы является обобщение имеющейся информации о роли антимикробных пептидов придатков яичек в обеспечении посттестикулярной трансформации и функционировании сперматозоидов в норме и при патологии.

Придатки яичек и антимикробные пептиды. Общая характеристика

Сперматогенез – это сложный динамический процесс, обеспечивающий непрерывное формирование сперматозоидов из первичных половых клеток. Его основные фазы (размножение, рост, созревание и формирование гамет) проходят непосредственно в яичках и заканчиваются потерей связи сперматозоидов с поддерживающими клетками (клетками Сертоли), переходом гамет в просвет канальцев и пассивным транспортом по протокам придатков [4].

Совместно с окружающей соединительной тканью и кровеносными сосудами проток придатка образует эпидидимис (придаток яичка), в котором различают начальный сегмент, головку, тело и хвост [5]. Каж-

дый отдел придатка характеризуется особым паттерном экспрессии генов белков, участвующих в реализации его функций, а также имеет свои особенности липидного профиля и ионного баланса, определяющих состав люминальной жидкости [6, 7]. Паракринные и аутокринные факторы, андрогены и другие стероидные гормоны относятся к числу наиболее важных регуляторов экспрессии генов в эпидидимисе, обеспечивающих поддержание особого микроокружения половых клеток, защиту от инфекционных агентов и их продуктов [6, 8].

Придатки яичек играют существенную роль в посттестикулярном созревании сперматозоидов, создавая необходимые условия для приобретения гаметами способности к прогрессивному движению и взаимодействию с яйцеклеткой [6, 7]. Белки, секретируемые эпителием эпидидимиса и внеклеточными микровезикулами (эпидидимосомами), в значительной степени модифицируют мембраны сперматозоидов, обеспечивая в дальнейшем полноценность процессов капацитации, акросомной реакции, связывания с блестящей оболочкой [7]. Более шестнадцати различных белковых семейств участвуют в этом сложном процессе, в том числе и представители семейства антимикробных пептидов (рис. 1) [6].

Антимикробные пептиды представляют собой распространённую и многочисленную группу молекул врожденного иммунитета, обладающих широким спектром различных физиологических эффектов [9]. Среди АМП высших позвоночных выделяют два наиболее крупных семейства: дефенсины и кателицидины [10].

Дефенсины – это амфифильные, катионные, богатые цистеином пептиды, состоящие в среднем из 30 аминокислотных остатков и имеющие молекулярную массу около 3,5–4,5 кДа. У человека представлены два основных подсемейства, выделенные по характеру расположения дисульфидных связей: α - и β -дефенсины [10].

В своем составе α -дефенсины имеют 29–35 аминокислотных остатков. Шесть остатков цистеина в молекуле пептидов образуют три дисульфидные связи. Высокие концентрации α -дефенсинов обнаруживаются в азурофильных гранулах нейтрофилов, а также в клетках Панета в криптах тонкого кишечника [10, 11].

β -дефенсины состоят из 34–47 аминокислотных остатков, синтезируются эпителиальными клетками в ответ на провоспалительные стимулы и инфекции. В структуре β -дефенсинов также содержится 3 дисульфидных мостика, однако их положение отличается от такового в α -дефенсидах [10]. В репродуктивном тракте женщин экспрессия генов β -дефенсинов выявлена в слизистой влагалища, шейке матки, эндометрии, маточных трубах [12, 13]. У мужчин – в яичках, эпидидимисе, простате и семенной плазме [11, 14].

В настоящее время у человека обнаружен только один пептид семейства кателицидинов: LL-37, содержащий 37 аминокислотных остатков и синтезирующийся нейтрофилами и эпителиальными клетками в виде не-

активного предшественника hCAP-18. Помимо микро-боицидной, LL-37 обладает широким спектром других биологических функций: иммуномодулирующей, хеоматтрактантной, ранозаживляющей активностью [10].

Индукция подвижности, гиперактивации и акросомной реакции сперматозоидов

Одними из первых широко изученных антимикробных пептидов, синтезирующихся исключительно в придатках яичек, были пептид Bin1b/SPAG11e (Sperm-Associated Antigen 11e) и β -дефенсин 15 (Def β 15) (ортолог человеческого эпидидимального β -дефенсина 6 (HBD6)).

Оба пептида характеризовались высокой степенью экспрессии их генов в эпителиальных клетках головки эпидидимиса и обнаруживались на поверхности мембран сперматозоидов грызунов в области акросомы [15, 16]. Было показано, что экспрессия генов SPAG11e и Def β 15 у самцов крыс начиналась на 30-е и 15-е сутки после рождения соответственно, являлась андрогензависимой, и была максимальна в период половой зрелости. При этом продукция пептидов увеличивалась при перевязке семявыносящих протоков и инициации воспаления [16-18]. По данным исследований, оба пептида проявляли антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов. Однако, помимо этого, была показана их способность увеличивать прогрессивную подвижность сперматозоидов *in vitro*, без существенного влияния на гиперактивацию половых клеток и акросомную реакцию [16, 19, 20]. Важно отметить, что отсутствие экспрессии гена Def β 15 снижало фертильность самцов, но не приводило к полному бесплодию, что, по мнению авторов, могло объ-

ясняться возможным компенсаторным эффектом других эпидидимальных пептидов [16]. Подтверждением этому также может служить работа, проведенная с применением методики редактирования генома CRISPR-Cas9, целью которой было изучение одиночных и сочетанных нокаутов генов β -дефенсинов самцов крыс: Def β 23, Def β 26 и Def β 42 [21]. Интересно, что одиночные нокауты не вызывали никаких изменений в основных показателях функционирования половых клеток. В то время как двойной Def β 23 / Def β 26 и тройной нокауты генов Def β 23 / Def β 26 / Def β 42 приводили к значительному снижению подвижности сперматозоидов, спонтанной гиперактивации, преждевременной акросомной реакции и, как следствие, инфертильности самцов [21].

Аналогичные результаты были получены при исследовании показателей сперматогенеза у мышей, имевших делеции 9 генов, ответственных за синтез бета-дефенсинов: Def β 1, Def β 2, Def β 9, Def β 10, Def β 11, Def β 13, Def β 15, Def β 35, Def β 50 [22]. Сперматозоиды, полученные из хвоста эпидидимиса таких животных, были менее подвижны и неспособны связываться с блестящей оболочкой яйцеклеток, а количество гамет со спонтанной акросомной реакцией было в три раза больше, чем в контрольной группе. При исследовании микроструктурных особенностей в половых клетках самцов было выявлено значительное увеличение количества сперматозоидов с грубыми нарушениями микротрубочек, обусловленными чрезмерным повышением содержания ионов кальция внутри клеток [22]. Роль β -дефенсинов в этом процессе остается малоизученной. Однако авторами было выдвинуто предположение о том, что отсутствие продукции пептидов могло приводить к изменению структуры и проницаемости мембран сперма-

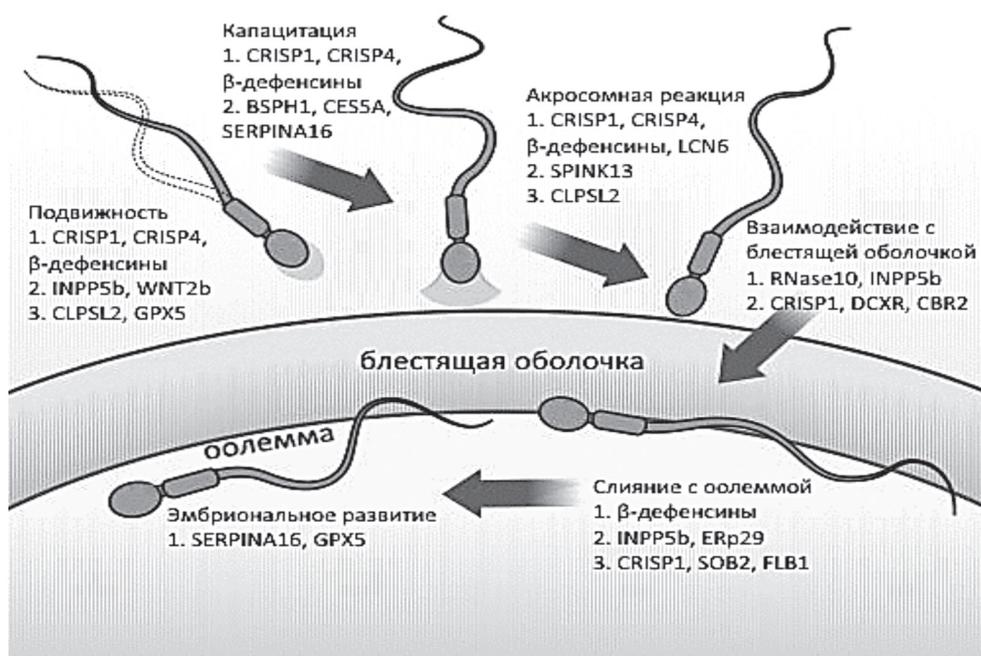


Рис. 1. Белки придатков яичек, оказывающие влияние на функции сперматозоидов при оплодотворении (из [6] с изменениями).

тозоидов, в частности к преждевременной активации нескольких ионных каналов, в том числе и кальциевого канала CatSper [22].

CatSper – это один из основных ионных каналов мембраны сперматозоидов, который представляет собой сложный комплекс, состоящий из 9 субъединиц: четырех основных порообразующих альфа-субъединиц (CatSper 1-4), и пяти вспомогательных [23, 24]. Канал обеспечивает поступление ионов кальция внутрь половых клеток, запуская процесс гиперактивации и инициацию акросомной реакции [23]. CatSper чувствителен к повышению рН как у человека, так и у грызунов, однако отличительной особенностью сперматозоидов человека является активация канала прогестероном, вырабатываемым клетками кумулюса, окружающими яйцеклетку [25-27]. Недавние исследования показали наличие особого рецептора прогестерона ABHD-2 (Abhydrolase Domain-Containing Protein 2), расположенного на мембране хвоста сперматозоидов человека и в области акросомы у грызунов [27]. Взаимодействие молекул прогестерона с ABHD-2 приводило к усилению ферментативной активности и отщеплению 2-арахидоноил-глицерола (2-AG) – соединения, которое являлось эндогенным ингибитором канала CatSper [28].

В ряде работ, посвященных исследованию активаторов различных ионных каналов в сперматозоидах человека, была показана способность β -дефенсина-1 (hBD-1)

и макрофагального воспалительного белка-3 α (CCL20/MIP-3 α) оказывать положительное влияние на подвижность сперматозоидов за счет увеличения внутриклеточной концентрации ионов кальция в половых клетках человека при взаимодействии с С-С-рецептором хемокина 6 (CCR6) [29-31]. В исследованиях была выявлена экспрессия CCR6 на поверхности мембран сперматозоидов человека, а также доказана колокализация CCR6 с каналом CatSper [29, 30]. Антитела к CCR6 блокировали поступления ионов кальция внутрь сперматозоидов даже после активации прогестероном [30]. Таким образом, авторы предположили, что рецептор является важным компонентом белкового комплекса CCR6/CatSper и может определять дополнительный независимый от прогестерона путь активации кальциевого канала, необходимый половым клеткам при хемотаксисе до момента контакта с молекулами гормона (рис. 2) [29, 30].

В исследовании Zupin и коллег было установлено, что инкубация сперматозоидов с 800 нг/мл рекомбинантного hBD-1 способствовала увеличению прогрессивной подвижности гамет как у пациентов с олигоастенозооспермией, так и у мужчин с нормальной концентрацией и подвижностью сперматозоидов, в том числе и при длительной инкубации (более 24 часов) [13].

Khayamabed и соавторы показали положительное влияние hBD-1 на жизнеспособность сперматозоидов после обработки в градиенте плотности и совместной

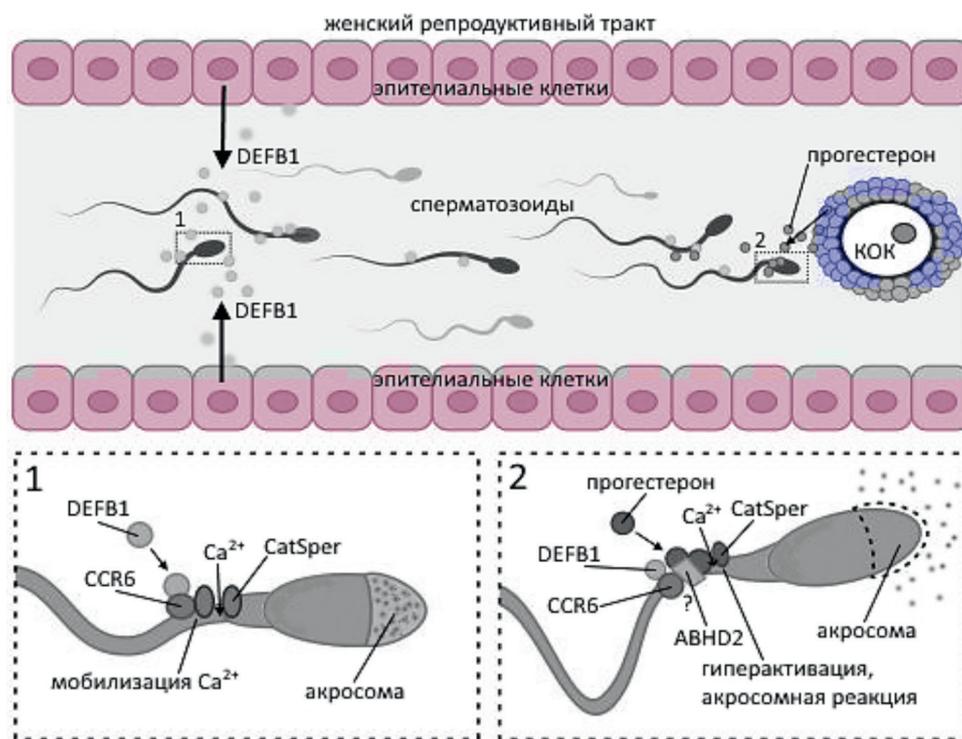


Рис. 2. Физиологическая роль рецептора CCR6 и канала CatSper при капацитации сперматозоидов (из [30] с изменениями). β -дефенсин-1, секретируемый эпителиальными клетками в женском репродуктивном тракте, взаимодействует с рецептором CCR6 на мембране сперматозоидов, обеспечивая тем самым приток ионов кальция через CatSper, необходимый для поддержания подвижности гамет (1). После контакта с молекулами прогестерона, выделяемого клетками кумулюса, происходит активация комплекса CCR6/CatSper и, как следствие, значительный приток ионов кальция внутрь сперматозоидов, их гиперактивация и акросомная реакция (2).

с пептидом инкубации в течение 3 часов при 37°C: факторах, способствующих избыточной продукции реактивных форм кислорода и повреждению клеток [32]. Схожий эффект действия hBD-1 наблюдался и в опытах Diao и коллег, которые продемонстрировали увеличение общей подвижности сперматозоидов у пациентов с патоспермией, в том числе с лейкоспермией, а также повышение доли половых клеток, не подвергшихся дегенеративным изменениям и способных связываться с гиалуроновой кислотой после инкубации с пептидом [29].

Связывание эндотоксинов в репродуктивном тракте

Окислительный стресс, вызванный инфекцией урогенитального тракта и развитием воспаления, может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию у мужчин [33]. Это в первую очередь обусловлено перекисным окислением липидов мембран сперматозоидов, прямым повреждением молекул ДНК в половых клетках, изменением активности поверхностных белков, транскрипционных факторов клеток иммунной защиты и чрезмерной продукцией цитокинов, среди которых одна из ведущих ролей в запуске процесса апоптоза сперматозоидов принадлежит фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α) [34–36].

Распознавание компонентов клеточных стенок микроорганизмов происходит за счет взаимодействия с Toll-подобными рецепторами (TLR's) на поверхности мембран иммунокомпетентных клеток. Результатом такого взаимодействия является активация внутриклеточных сигнальных путей и изменение экспрессии генов [37]. Представители Toll-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 были идентифицированы, в том числе и на поверхности мембран сперматозоидов человека и мышей [38]. Основными лигандами рецепторов TLR2 и TLR4 являются компоненты клеточных стенок микроорганизмов: липополисахарид (ЛПС) и липотейхоевая кислота, соответственно [37]. Таким образом, в условиях патологии бактериальные эндотоксины могут оказывать как прямое негативное влияние на подвижность сперматозоидов, так и опосредованное, через усиление процессов апоптоза [38].

Изучение влияния ЛПС на экспрессию АМП у лабораторных животных показало, что введение эндотоксина вызывало повышение уровня экспрессии мРНК SPAG11 в эпителии придатков яичек с последующим снижением в течение 12–24 часов в зависимости от изоформы пептида [39]. Аналогичный эффект также наблюдался и для других эпидидимальных β -дефензинов крыс: Def β 12, Def β 21, Def β 39, Def β 44, Def β 51, Def β 17, Def β 25, Def β 27, Def β 52. Однако профиль экспрессии мРНК между пептидами существенно отличался, а концентрация некоторых дефензинов (Def β 29, Def β 41, Def β 42) вовсе не зависела от введения ЛПС [19]. Добавление рекомбинантного пептида SPAG11e к сперматозоидам крыс *in vitro* после индукции воспалитель-

ной реакции увеличивало общую подвижность сперматозоидов [20]. Действительно, некоторые АМП способны нейтрализовать действие ЛПС бактериальных клеточных стенок. Физико-химические свойства, а прежде всего катионный заряд, позволяют им в растворе связываться с бактериальным ЛПС, обладающим токсичностью для животных клеток [40, 41]. Так бета-дефенсин человека 114 (hBD114) и 123 (hBD123), синтезирующиеся в придатках яичек, продемонстрировали способность связывать ЛПС, а также ингибировать избыточную продукцию ФНО- α лейкоцитами в ответ на введение эндотоксина [42, 43]. Аналогичный эффект описан и у кателицидина LL37 [44].

Стоит отметить, что в эпидидимисе человека экспрессируется исключительно hCAP18 – пептид, являющийся предшественником особой формы кателицидина семенной плазмы ALL38, который имеет дополнительный остаток аланина. hCAP18 выявлен на поверхности мембран сперматозоидов и в эякуляте, однако уровень расщепления hCAP18 и образования ALL38 в семенной плазме незначителен [45]. Протеолиз hCAP18 в эякуляте происходит только при снижении pH менее 4. Такой уровень кислотности характерен для влагалищной среды, где расщепление hCAP18 продолжается от 2 до 6 часов, приводя к постепенному увеличению концентрации пептида, что, по всей видимости, необходимо для обеспечения дополнительного антимикробного и противовоспалительного эффекта ALL38 в отсутствие фертильных сперматозоидов, которые к этому моменту в норме должны находиться в пределах матки и маточных труб [46]. Кроме того в ряде работ выявлена способность LL37 оказывать мембранолитическое действие как на патогенные микроорганизмы, так и на мужские гаметы, что дает предпосылки для рассмотрения кателицидина, а также его укороченных форм (GI-20, GF-17) как контрацептивных средств, обладающих выраженной противомикробной активностью [47, 48].

Формирование внешнего слоя мембраны сперматозоидов

Двигаясь по протокам придатков яичек, сперматозоиды подвергаются ряду физиологических изменений, которые направлены на стабилизацию их плазматических мембран, осуществляющуюся в основном за счет белковых модификаций и адсорбции различных молекул. Благодаря синтезу гликоконъюгатов при созревании гамет, а также секреторной деятельности эпителия эпидидимиса на всей поверхности сперматозоидов формируется особый многокомпонентный слой – гликокаликс [49]. Основные функции гликокаликса это обеспечение способности мужских половых клеток беспрепятственно преодолевать естественные барьеры в женском репродуктивном тракте, формирование иммунологической толерантности сперматозоидов, а также предотвращение преждевременной капацитации [50–52].

Список литературы

Одними из ключевых гликопротеинов внешнего слоя мембраны сперматозоидов, вырабатываемыми эпителиальными клетками придатков яичек, являются гликоделин S, CD52 и β -дефенсин 126 (DEF β 126) [49, 53]. DEF β 126 имеет отличительную от других β -дефенсинов особенность: наличие сильно гликозилированного C-концевого участка, который и обуславливает отрицательный заряд поверхности мембран половых клеток [54, 55]. Tollner и коллеги опубликовали несколько работ, посвященных изучению функций этого пептида при оплодотворении. Авторами было установлено, что DEF β 126, являясь основным компонентом гликокаликса мембран некапацитированных сперматозоидов у самцов макак, обеспечивает свободное прохождение гамет через цервикальную слизь, «маскировку» сперматозоидов от иммунной системы, а также особый резерв сперматозоидов до момента овуляции за счет связывания с эпителием маточных труб [51, 52, 56].

Исследование полиморфизма гена Def β 126 у мужчин, среди которых были выявлены носители гомо- и гетерозиготных делеций, показало, что носители гомозиготной делеции имели нормальные показатели концентрации и подвижности сперматозоидов. Однако естественная фертильность у таких мужчин была снижена, что, по-видимому, обусловлено функциональной неполноценностью гамет и неспособностью половых клеток преодолевать естественные барьеры в женском репродуктивном тракте [57, 58]. В работе Ворожені и коллег установлено существенное снижение результативности искусственных инсеминаций при лечении бесплодия в группе мужчин с гомозиготной делецией гена DEF β 126. В тоже время частота наступления беременности при использовании экстракорпорального оплодотворения не отличалась между различными генотипами у пациентов [59].

Заключение

Современные научные данные показывают, что АМП придатков яичек оказывают существенное влияние на процессы посттестикулярного созревания сперматозоидов, предотвращают преждевременную гиперактивацию и спонтанную акросомную реакцию половых клеток. Пептиды, помимо антимикробной и фунгицидной активности, стимулируют подвижность и жизнеспособность мужских гамет, опосредуют деятельность механизмов иммунологической защиты, а также иммунотолерантность сперматозоидов в женском репродуктивном тракте.

Дальнейшее изучение роли отдельных пептидов и их физиологической активности в репродуктивной системе имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку с одной стороны позволяет выявить новые механизмы регуляции этапов созревания и функционирования сперматозоидов в норме и при патологии, а с другой — разработать эффективные способы диагностики и лечения мужского бесплодия.

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015; 13: 37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
2. Евдокимов В.В., Захариков С.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Туровецкий В.Б. Влияние регуляторных пептидов на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016; 2: 67-69.
3. Евдокимов В.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б. Воздействие пирувата на сперматозоиды человека *in vitro*. *Андрология и генитальная хирургия.* 2020; 21(3): 56-60. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-56-60
4. Студеникина Т.М., Слукa Б.А. *Эмбриология.* Минск: Харвест, 2009. 302 с.
5. De Grava Kempinas W., Klinefelter G.R. Interpreting histopathology in the epididymis. *Spermatogenesis.* 2015; 4(2): e979114. DOI: 10.4161/21565562.2014.979114
6. Björkgren I., Sipilä P. The impact of epididymal proteins on sperm function. *Reproduction.* 2019; 158(5): 155-167. DOI: 10.1530/REP-18-0589
7. Cooper T.G. Interactions between epididymal secretions and spermatozoa. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1998; 53: 119-136.
8. Martins A.D., Panner Selvam M.K., Agarwal A., Alves M.G., Bakaran S. Alterations in seminal plasma proteomic profile in men with primary and secondary infertility. *Sci. Reports.* 2020; 10(7539). DOI: 10.1038/s41598-020-64434-15a
9. Кокряков В.Н. *Очерки о врожденном иммунитете.* СПб.: Наука, 2006. 261 с.
10. Жаркова М.С., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения (обзорная статья). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология.* 2014; 1: 98-114.
11. Com E., Bourgeon F., Evraud B., Ganz T., Collet D., Jegou B., Pineau C. Expression of antimicrobial defensins in the male reproductive tract of rats, mice, and humans. *Biol. Reprod.* 2003; 68(1): 95-104. DOI: 10.1095/biolreprod.102.005389
12. Yarbrough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21(3): 353-377. DOI: 10.1093/humupd/dmu065
13. Zupin L., Polesello V., Martinelli M., Luppi S., Giolo E., Zito G., Romano F., Segat L., Crovella S., Ricci G. Human β -defensin 1 in follicular fluid and semen: impact on fertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(4): 787-797. DOI: 10.1007/s10815-019-01409-w
14. Zhao C., Wang L., Lehrer R.I. Widespread expression of beta-defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells. *FEBS Press* 1996; 396(2-3): 319-322. DOI: 10.1016/0014-5793(96)01123-4
15. Zhou C.X., Zhang Y-L., Xiao L., Zheng M., Leung K.M., Chan M.Y., Lo P.S., Tsang L.L., Wong H.Y., Ho L.S., Chung Y.W., Chan H.C. An epididymis-specific β -defensin is important for the initiation of sperm maturation. *Nat. Cell Biol.* 2004; 6(5): 458-464. DOI: 10.1038/ncb1127
16. Zhao Y., Diao H., Ni Z., Hu S., Yu H., Zhang Y. The epididymis-specific antimicrobial peptide β -defensin 15 is required for sperm motility and male fertility in the rat (*Rattus norvegicus*). *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68(4): 697-708. DOI: 10.1007/s00018-010-0478-4
17. Li P., Chan H.C., He B., So S.C., Chung Y.W., Shang Q., Zhang Y-D., Zhang Y-L. An antimicrobial peptide gene found in the male reproductive system of rats. *Science.* 2001; 291(5509): 1783-1785. DOI: 10.1126/science.1056545
18. Pujianto D.A., Loanda E., Sari P., Midoen Y.H., Soeharso P. Sperm-associated antigen 11A is expressed exclusively in the principal cells of the mouse caput epididymis in an androgen-dependent manner. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11(59). DOI: 10.1186/1477-7827-11-59
19. Cao D., Li Y., Yang R., Wang Y., Zhou Y., Diao H., Zhao Y., Zhang Y., Lu J. Lipopolysaccharide-induced epididymitis disrupts epididymal β -defensin expression and inhibits sperm motility in rats. *Biol. Reprod.* 2010; 83(6): 1064-1070. DOI: 10.1095/biolreprod.109.082180
20. Xu W., Zhang X., Chen W., Fok K.L., Rowlands D.K., Chui Y-L., Chan H.C. Immunization with Bin1b decreases sperm motility with compromised fertility in rats. *Fertil. Steril.* 2010; 93(3): 952-958. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.066
21. Zhang C., Zhou Y., Xie S., Yin Q., Tang C., Ni Z., Fei J., Zhang Y. CRISPR/Cas9-mediated genome editing reveals the synergistic effects of β -defensin family members on sperm maturation in rat epididymis. *FASEB J.* 2018; 32(3): 1354-1363. DOI: 10.1096/fj.201700936R

22. Zhou Y.S., Webb S., Lettice L., Tardif S., Kilanowski F., Tyrrell C., MacPherson H., Semple F., Tennant P., Baker T., Hart A., Devenney P., Perry P., Davey T., Barran P., Barratt C.L., Dorin J.R. Partial deletion of chromosome 8 b-defensin cluster confers sperm dysfunction and infertility in male mice. *PLoS Genet.* 2013; 9(10). DOI: 10.1371/journal.pgen.1003826
23. Kirichok Y., Navarro B., Clapham D.E. Whole-cell patch-clamp measurements of spermatozoa reveal an alkaline-activated Ca²⁺ channel. *Nature.* 2006; 439(7077): 737-740. DOI: 10.1038/nature04417
24. Lishko P.V., Mannowetz N. CatSper: A Unique Calcium Channel of the Sperm Flagellum. *Curr. Opin. Physiol.* 2018; 2: 109-113. DOI: 10.1016/j.cophys.2018.02.004
25. Strünker T., Goodwin N., Brenker C., Kashikar N.D., Weyand I., Seifert R., Kaupp U.B. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm. *Nature* 2011; 471(7338): 382-386. DOI: 10.1038/nature09769
26. Lishko P.V., Botchkina I.L., Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca²⁺ channel of human sperm. *Nature.* 2011; 471(7338): 387-391. DOI: 10.1038/nature09767
27. Sumigama S., Mansell S., Miller M., Lishko P.V., Cherr G.N., Meyers S.A., Tollner T. Progesterone accelerates the completion of sperm capacitation and activates CatSper channel in spermatozoa from the Rhesus Macaque. *Biol. Reprod.* 2015; 93(6): 1-11. DOI: 10.1095/biolreprod.115.129783
28. Miller M.R., Mannowetz N., Iavarone A.T., Safavi R., Gracheva E.O., Smith J.F., Hill R.Z., Bautista D.M., Kirichok Y., Lishko P.V. Unconventional endocannabinoid signaling governs sperm activation via the sex hormone progesterone. *Science.* 2016; 352(6285): 555-559. DOI: 10.1126/science.aad6887
29. Diao R., Fok K.L., Chen H., Yu M.K., Duan Y., Chung C.M., Li Z., Wu H., Li Z., Zhang H., Ji Z., Zhen W., Ng C.F., Gui Y., Cai Z., Chan H.C. Deficient human b-defensin 1 underlies male infertility associated with poor sperm motility and genital tract infection. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(249). DOI: 10.1126/scitranslmed.3009071
30. Diao R., Wang T., Fok K.L., Li X., Ruan Y., Yu M.K., Cheng Y., Chen Y., Chen H., Mou L., Cai X., Wang Y., Cai Z., Zeng X., Chan H.C. CCR6 is required for ligand-induced CatSper activation in human sperm. *Oncotarget.* 2017; 8(53): 91445-91458. DOI: 10.18632/oncotarget.20651
31. Caballero-Campo P., Buffone M.G., Benencia F., Conejo-García J.R., Rinaudo P.F., Gerton G.L. A role for the chemokine receptor CCR6 in mammalian sperm motility and chemotaxis. *J. Cell. Physiol.* 2014; 229(1): 68-78. DOI: 10.1002/jcp.24418
32. Khayamabed R., Tavalae M., Taherian S-S., Nasr-Esfahani M.H. Effect of recombinant b-defensin 1 protein on human sperm motility and viability. *Andrologia.* 2019; 52(1). DOI: 10.1111/and.13455
33. Sheweta S.A., Tilmisany A.M., Al-Sawaf H. Mechanisms of male infertility: role of antioxidants. *Curr. Drug Metab.* 2005; 6(5): 495-501. DOI: 10.2174/138920005774330594
34. Saleh R.A., Agarwal A., Kandirali E., Sharma R.K., Thomas A.J., Nada E.A., Evenson D.P., Alvarez J.G. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 2002; 78(6): 1215-1224. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04237-1
35. Perdichizzi A., Nicoletti F., La Vignera S., Barone N., D'Agata R., Vicari E., Calogero A.E. Effects of tumour necrosis factor- α on human sperm motility and apoptosis. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27(2): 152-162. DOI: 10.1007/s10875-007-9071-5
36. Allam J-P., Fronhoffs F., Fathy A., Novak N., Oltermann I., Bieber T., Schuppe H-C., Haidl G. High percentage of apoptotic spermatozoa in ejaculates from men with chronic genital tract inflammation. *Andrologia.* 2008; 40(5): 329-334. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00864.x
37. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.* 2004; 16(1): 3-9. DOI: 10.1016/j.smim.2003.10.003
38. Fujita Y., Mihara T., Okazaki T., Shitanaka M., Kushino R., Ikeda C., Negishi H., Liu Z., Richards J.S., Shimada M. Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 on human sperm recognize bacterial endotoxins and mediate apoptosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26(10): 2799-2806. DOI: doi.org/10.1093/humrep/der234
39. Biswas B., Yenugu S. Antimicrobial responses in the male reproductive tract of lipopolysaccharide challenged rats. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 65(6): 557-568. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00937.x
40. Zhao C., Nguyen T., Boo L.M., Hong T., Espiritu C., Orlov D., Wang W., Waring A., Lehrer R.I. RL-37, an alpha-helical antimicrobial peptide of the rhesus monkey. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(10): 2695-2702. DOI: 10.1128/AAC.45.10.2695-2702.2001
41. Shamova O.V., Orlov D.S., Zharkova M.S., Balandin S.V., Yamschikova E.V., Knappe D., Hoffmann R., Kokryakov V.N., Ovchinnikova T.V. Minibactenecins ChBac7.N α and ChBac7. N β - Antimicrobial Peptides from Leukocytes of the Goat *Capra hircus*. *Acta Naturae.* 2016; 8(3): 136-146.
42. Motzkus D., Schulz-Maronde S., Heitland A., Schulz A., Forssmann W-G., Jübner M., Maronde E. The novel b-defensin DEFB123 prevents lipopolysaccharide-mediated effects in vitro and in vivo. *FASEB J.* 2006; 20(10): 997-1004. DOI: 10.1096/fj.05-4970fj
43. Yu H., Dong J., Gu Y., Liu H., Xin A., Shi H., Sun F., Zhang Y., Lin D., Diao H. The novel human b-defensin 114 regulates lipopolysaccharide (LPS) - mediated inflammation and protects sperm from motility loss. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 12270-12282. DOI: 10.1074/jbc.M112.411884
44. Suzuki K., Murakami T., Hu Z., Tamura H., Kuwahara-Arai K., Iba T., Nagaoka I. Human host defense cathelicidin peptide LL-37 enhances the lipopolysaccharide uptake by liver sinusoidal endothelial cells without cell activation. *J. Immunol.* 2016; 196(3): 1338-1347. DOI: 10.4049/jimmunol.1403203
45. Malm J., Sorensen O., Persson T., Frohm-Nilsson M., Johansson B., Bjartell A., Lilja H., Stähle-Bäckdahl M., Borregaard N., Egesten A. The human cationic antimicrobial protein (hCAP-18) is expressed in the epithelium of human epididymis, is present in seminal plasma at high concentrations, and is attached to spermatozoa. *Infect. Immun.* 2000; 68(7): 4297-4302. DOI: 10.1128/iai.68.7.4297-4302.2000
46. Sorensen O.E., Gram L., Johnsen A.H., Andersson E., Bangsbo S., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S., Malm J., Egesten A., Borregaard N. Processing of seminal plasma hCAP-18 to ALL-38 by gastric acid: a novel mechanism of generating antimicrobial peptides in vagina. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(31): 28540-28546. DOI: 10.1074/jbc.M301608200
47. Srakaew N., Young C.D., Sae-wu A., Xu H., Quesnel K.L., Di Brisco R., Kongmanas K, Fongmoon D., Hommalai G., Weerachatanukul W., Hall S.H., Zhang Y., Panza L., Franchini L., Compostella F., Pearson T.W., Hancock R.E., Oko R.J., Hermo L.S., Tanphaichit N. Antimicrobial host defence peptide, LL-37, as a potential vaginal contraceptive. *Hum. Reprod.* 2014; 29(4): 683-696. DOI: 10.1093/humrep/duo018
48. Kiattiburut W., Zhi R., Lee S.G., Foo A.C., Hickling D.R., Keillor J.W., Goto N.K., Li W., Conlan W., Angel J.B., Wang G., Tanphaichit N. Antimicrobial peptide LL-37 and its truncated forms, GI-20 and GF-17, exert spermicidal effects and microbicidal activity against neisseria gonorrhoeae. *Hum. Reprod.* 2018; 33(12): 2175-2183. DOI: 10.1093/humrep/dey315
49. Teclé E., Gagneux P. Sugar-coated sperm: Unraveling the functions of the mammalian sperm glycocalyx. *Mol. Reprod. Dev.* 2015; 82(9): 635-650. DOI: 10.1002/mrd.22500
50. Jones R.C. Evolution of the vertebrate epididymis. *J. Reprod. Fertil.* 1998; 53: 163-181.
51. Tollner T.L., Yudin A.I., Tarantal A.F., Trece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. Beta-defensin 126 on the surface of macaque sperm mediates attachment of sperm to oviductal epithelia. *Biol. Reprod.* 2008; 78(3): 400-412. DOI: 10.1095/biolreprod.107.064071
52. Tollner T.L., Yudin A.I., Trece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. Macaque sperm coating protein DEFB126 facilitates sperm penetration of cervical mucus. *Hum. Reprod.* 2008; 23(11): 2523-2534. DOI: 10.1093/humrep/den276
53. Yudin A.I., Tollner T.L., Li M.W., Trece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. ESP13.2, a member of the beta-defensin family, is a macaque sperm surface-coating protein involved in the capacitation process. *Biol. Reprod.* 2003; 69(4): 1118-1128. DOI: 10.1095/biolreprod.103.016105
54. Yudin A.I., Trece C.A., Tollner T.L., Overstreet J.W., Cherr G.N. The carbohydrate structure of DEFB126, the major component of the cynomolgus Macaque sperm plasma membrane glycocalyx. *J. Membrane Biol.* 2005; 207(3): 119-129. DOI: 10.1007/s00232-005-0806-z
55. Yudin A.I., Tollner T.L., Trece C.A., Kays R., Cherr G.N., Overstreet J.W., Bevins C.L. b-Defensin 22 is a major component of the mouse sperm glycocalyx. *Reproduction.* 2008; 136(6): 753-765. DOI: 10.1530/REP-08-0164
56. Yudin A.I., Generao S.E., Tollner T.L., Trece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. Beta-defensin 126 on the cell surface protects sperm from immunorecognition and binding of anti-sperm antibodies. *Biol. Reprod.* 2005; 73(6): 1243-1252. DOI: 10.1095/biolreprod.105.042432
57. Tollner T.L., Venners S.A., Hollox E.J., Yudin A.I., Liu X., Tang G., Xing H., Kays R.J., Lau T., Overstreet J.W., Xu X., Bevins C.L., Cherr G.N. A common mutation in the defensin DEFB126 causes impaired sperm function and subfertility. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(92). DOI: 10.1126/scitranslmed.3002289
58. Tollner T.L., Bevins C.L., Cherr G.N. Multifunctional glycoprotein DEFB126—a curious story of defensin-clad spermatozoa. *Nat. Rev. Urol.* 2012; 9(7): 365-375. DOI: 10.1038/nrur.2012.109
59. Boroujeni P.B., Ebrahimian S., Abedini M., Chayjan M.R., Hassani M., Gourabi H., Ali Sadighi-Gilani M., Sabbaghian M., Mohseni Mey-

bodi A. The role of DEFB126 variation in male infertility and medically assisted reproduction technique outcome. *Reprod. Biomed. Online* 2019; 39(4): 649-657. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.05.012

References

- Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015; 13: 37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1
- Evdokimov V.V., Zaharikov S.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Turoveckiy V.B. [Influence of regulatory peptides on the mobility of human sperm cells *in vitro*]. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and Clinical Urology]*. 2016; 2: 67-69 (in Russian)
- Evdokimov V.V., Isaev N.K., Turovetsky V.B. [Effect of pyruvate on human sperm *in vitro*]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery]*. 2020; 21(3): 56-60. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-56-60 (in Russian)
- Studenikina T.M., Sluka B.A. *[Embryology]*. Minsk: Harvest, 2009. 302 p. (in Russian)
- De Grava Kempinas W., Klinefelter G.R. Interpreting histopathology in the epididymis. *Spermatogenesis*. 2015; 4(2): e979114. DOI: 10.4161/21565562.2014.979114
- Björkgren I., Sipilä P. The impact of epididymal proteins on sperm function. *Reproduction*. 2019; 158(5): 155-167. DOI: 10.1530/REP-18-0589
- Cooper T.G. Interactions between epididymal secretions and spermatozoa. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1998; 53: 119-136.
- Martins A.D., Panner Selvam M.K., Agarwal A., Alves M.G., Basakaran S. Alterations in seminal plasma proteomic profile in men with primary and secondary infertility. *Sci. Reports*. 2020; 10(7539). DOI: 10.1038/s41598-020-64434-15a
- Kokryakov V.N. *[Essays on innate immunity]*. SPb: Nauka [Science], 2006. 261 p. (in Russian)
- Zharkova M.S., Orlov D.S., Kokryakov V.N., Shamova O.V. [Mammalian antimicrobial peptides: classification, biological role, perspectives of practical use]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya. [Bulletin of St. Petersburg University. Series 3. Biology]*. 2014; 3(1): 98-114. (in Russian)
- Com E., Bourgeon F., Evrard B., Ganz T., Collet D., Jegou B., Pineau C. Expression of antimicrobial defensins in the male reproductive tract of rats, mice, and humans. *Biol. Reprod.* 2003; 68(1): 95-104. DOI: 10.1095/biolreprod.102.005389
- Yarborough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21(3): 353-377. DOI: 10.1093/humupd/dmu065
- Zupin L., Polesello V., Martinelli M., Luppi S., Giolo E., Zito G., Romano F., Segat L., Crovella S., Ricci G. Human β -defensin 1 in follicular fluid and semen: impact on fertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(4): 787-797. DOI: 10.1007/s10815-019-01409-w
- Zhao C., Wang I., Lehrer R.I. Widespread expression of beta-defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells. *FEBS Press* 1996; 396(2-3): 319-322. DOI: 10.1016/0014-5793(96)01123-4
- Zhou C.X., Zhang Y-L., Xiao L., Zheng M., Leung K.M., Chan M.Y., Lo P.S., Tsang L.L., Wong H.Y., Ho L.S., Chung Y.W., Chan H.C. An epididymis-specific β -defensin is important for the initiation of sperm maturation. *Nat. Cell Biol.* 2004; 6(5): 458-464. DOI: 10.1038/ncb1127
- Zhao Y., Diao H., Ni Z., Hu S., Yu H., Zhang Y. The epididymis-specific antimicrobial peptide b-defensin 15 is required for sperm motility and male fertility in the rat (*Rattus norvegicus*). *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68(4): 697-708. DOI: 10.1007/s00018-010-0478-4
- Li P., Chan H.C., He B., So S.C., Chung Y.W., Shang Q., Zhang Y-D., Zhang Y-L. An antimicrobial peptide gene found in the male reproductive system of rats. *Science*. 2001; 291(5509): 1783-1785. DOI: 10.1126/science.1056545
- Pujianto D.A., Loanda E., Sari P., Midoen Y.H., Soeharso P. Sperm-associated antigen 11A is expressed exclusively in the principal cells of the mouse caput epididymis in an androgen-dependent manner. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11(59). DOI: 10.1186/1477-7827-11-59
- Cao D., Li Y., Yang R., Wang Y., Zhou Y., Diao H., Zhao Y., Zhang Y., Lu J. Lipopolysaccharide-induced epididymitis disrupts epididymal beta-defensin expression and inhibits sperm motility in rats. *Biol. Reprod.* 2010; 83(6): 1064-1070. DOI: 10.1095/biolreprod.109.082180
- Xu W., Zhang X., Chen W., Fok K.L., Rowlands D.K., Chui Y-L., Chan H.C. Immunization with Bin1b decreases sperm motility with compromised fertility in rats. *Fertil. Steril.* 2010; 93(3): 952-958. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.066
- Zhang C., Zhou Y., Xie S., Yin Q., Tang C., Ni Z., Fei J., Zhang Y. CRISPR/Cas9-mediated genome editing reveals the synergistic effects of β -defensin family members on sperm maturation in rat epididymis. *FASEB J.* 2018; 32(3): 1354-1363. DOI: 10.1096/fj.201700936R
- Zhou Y.S., Webb S., Lettice L., Tardif S., Kilanowski F., Tyrrell C., MacPherson H., Semple F., Tennant P., Baker T., Hart A., Devenney P., Perry P., Davey T., Barran P., Barratt C.L., Dorin J.R. Partial deletion of chromosome 8 b-defensin cluster confers sperm dysfunction and infertility in male mice. *PLoS Genet.* 2013; 9(10). DOI: 10.1371/journal.pgen.1003826
- Kirichok Y., Navarro B., Clapham D.E. Whole-cell patch-clamp measurements of spermatozoa reveal an alkaline-activated Ca²⁺ channel. *Nature*. 2006; 439(7077): 737-740. DOI: 10.1038/nature04417
- Lishko P.V., Mannowetz N. CatSper: A Unique Calcium Channel of the Sperm Flagellum. *Curr. Opin. Physiol.* 2018; 2: 109-113. DOI: 10.1016/j.cophys.2018.02.004
- Strünker T., Goodwin N., Brenker C., Kashikar N.D., Weyand I., Seifert R., Kaupp U.B. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm. *Nature* 2011; 471(7338): 382-386. DOI: 10.1038/nature09769
- Lishko P.V., Botchkina I.L., Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca²⁺ channel of human sperm. *Nature*. 2011; 471(7338): 387-391. DOI: 10.1038/nature09767
- Sumigama S., Mansell S., Miller M., Lishko P.V., Cherr G.N., Meyers S.A., Tollner T. Progesterone accelerates the completion of sperm capacitation and activates CatSper channel in spermatozoa from the Rhesus Macaque. *Biol. Reprod.* 2015; 93(6): 1-11. DOI: 10.1095/biolreprod.115.129783
- Miller M.R., Mannowetz N., Iavarone A.T., Safavi R., Gracheva E.O., Smith J.F., Hill R.Z., Bautista D.M., Kirichok Y., Lishko P.V. Unconventional endocannabinoid signaling governs sperm activation via the sex hormone progesterone. *Science*. 2016; 352(6285): 555-559. DOI: 10.1126/science.aad6887
- Diao R., Fok K.L., Chen H., Yu M.K., Duan Y., Chung C.M., Li Z., Wu H., Li Z., Zhang H., Ji Z., Zhen W., Ng C.F., Gui Y., Cai Z., Chan H.C. Deficient human b-defensin 1 underlies male infertility associated with poor sperm motility and genital tract infection. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(249). DOI: 10.1126/scitranslmed.3009071
- Diao R., Wang T., Fok K.L., Li X., Ruan Y., Yu M.K., Cheng Y., Chen Y., Chen H., Mou L., Cai X., Wang Y., Cai Z., Zeng X., Chan H.C. CCR6 is required for ligand-induced CatSper activation in human sperm. *Oncotarget*. 2017; 8(53): 91445-91458. DOI: 10.18632/oncotarget.20651
- Caballero-Campo P., Buffone M.G., Benencia F., Conejo-García J.R., Rinaudo P.F., Gerton G.L. A role for the chemokine receptor CCR6 in mammalian sperm motility and chemotaxis. *J. Cell. Physiol.* 2014; 229(1): 68-78. DOI: 10.1002/jcp.24418
- Khayamabed R., Tavalae M., Taherian S-S., Nasr-Esfahani M.H. Effect of recombinant β -defensin 1 protein on human sperm motility and viability. *Andrologia*. 2019; 52(1). DOI: 10.1111/and.13455
- Sheweita S.A., Tilmisany A.M., Al-Sawaf H. Mechanisms of male infertility: role of antioxidants. *Curr. Drug Metab.* 2005; 6(5): 495-501. DOI: 10.2174/138920005774330594
- Saleh R.A., Agarwal A., Kandirali E., Sharma R.K., Thomas A.J., Nada E.A., Evenson D.P., Alvarez J.G. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 2002; 78(6): 1215-1224. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04237-1
- Perdichizzi A., Nicoletti F., La Vignera S., Barone N., D'Agata R., Vicari E., Calogero A.E. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27(2): 152-162. DOI: 10.1007/s10875-007-9071-5
- Allam J-P., Fronhoffs F., Fathy A., Novak N., Oltermann I., Bieber T., Schuppe H-C., Haidl G. High percentage of apoptotic spermatozoa in ejaculates from men with chronic genital tract inflammation. *Andrologia*. 2008; 40(5): 329-334. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00864.x
- Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.* 2004; 16(1): 3-9. DOI: 10.1016/j.smim.2003.10.003
- Fujita Y., Mihara T., Okazaki T., Shitanaka M., Kushino R., Ikeda C., Negishi H., Liu Z., Richards J.S., Shimada M. Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 on human sperm recognize bacterial endotoxins and mediate apoptosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26(10): 2799-2806. DOI: doi.org/10.1093/humrep/der234
- Biswas B., Yenugu S. Antimicrobial responses in the male reproductive tract of lipopolysaccharide challenged rats. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 65(6): 557-568. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00937.x
- Zhao C., Nguyen T., Boo L.M., Hong T., Espiritu C., Orlov D., Wang W., Waring A., Lehrer R.I. RL-37, an alpha-helical antimicrobial peptide of the rhesus monkey. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(10): 2695-2702. DOI: 10.1128/AAC.45.10.2695-2702.2001

41. Shamova O.V., Orlov D.S., Zharkova M.S., Balandin S.V., Yamschikova E.V., Knappe D., Hoffmann R., Kokryakov V.N., Ovchinnikova T.V. Minibactenecins ChBac7.N α and ChBac7. N β - Antimicrobial Peptides from Leukocytes of the Goat *Capra hircus*. *Acta Naturae*. 2016; 8(3): 136-146.
42. Motzkus D., Schulz-Maronde S., Heitland A., Schulz A., Forssmann W.-G., Jübner M., Maronde E. The novel β -defensin DEFBI23 prevents lipopolysaccharide-mediated effects in vitro and in vivo. *FASEB J*. 2006; 20(10): 997-1004. DOI: 10.1096/fj.05-4970fje
43. Yu H., Dong J., Gu Y., Liu H., Xin A., Shi H., Sun F., Zhang Y., Lin D., Diao H. The novel human β -defensin 114 regulates lipopolysaccharide (LPS) - mediated inflammation and protects sperm from motility loss. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 12270-12282. DOI: 10.1074/jbc.M112.411884
44. Suzuki K., Murakami T., Hu Z., Tamura H., Kuwahara-Arai K., Iba T., Nagaoka I. Human host defense cathelicidin peptide LL-37 enhances the lipopolysaccharide uptake by liver sinusoidal endothelial cells without cell activation. *J. Immunol.* 2016; 196(3): 1338-1347. DOI: 10.4049/jimmunol.1403203
45. Malm J., Sørensen O., Persson T., Frohm-Nilsson M., Johansson B., Bjartell A., Lilja H., Ståhle-Bäckdahl M., Borregaard N., Egesten A. The human cationic antimicrobial protein (hCAP-18) is expressed in the epithelium of human epididymis, is present in seminal plasma at high concentrations, and is attached to spermatozoa. *Infect. Immun.* 2000; 68(7): 4297-4302. DOI: 10.1128/iai.68.7.4297-4302.2000
46. Sørensen O.E., Gram L., Johnsen A.H., Andersson E., Bangsbøll S., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S., Malm J., Egesten A., Borregaard N. Processing of seminal plasma hCAP-18 to ALL-38 by gastric-sin: a novel mechanism of generating antimicrobial peptides in vagina. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(31): 28540-28546. DOI: 10.1074/jbc.M301608200
47. Srakaew N., Young C.D., Sae-wu A., Xu H., Quesnel K.L., Di Brisco R., Kongmanas K., Fongmoon D., Hommalai G., Weerachayanukul W., Hall S.H., Zhang Y., Panza L., Franchini L., Compostella F., Pearson T.W., Hancock R.E., Oko R.J., Hermo L.S., Tanphaichitr N. Antimicrobial host defence peptide, LL-37, as a potential vaginal contraceptive. *Hum. Reprod.* 2014; 29(4): 683-696. DOI: 10.1093/humrep/deu018
48. Kiattiburut W., Zhi R., Lee S.G., Foo A.C., Hickling D.R., Keillor J.W., Goto N.K., Li W., Conlan W., Angel J.B., Wang G., Tanphaichitr N. Antimicrobial peptide LL-37 and its truncated forms, GI-20 and GF-17, exert spermicidal effects and microbicidal activity against neisseria gonorrhoeae. *Hum. Reprod.* 2018; 33(12): 2175-2183. DOI: 10.1093/humrep/dey315
49. Teclé E., Gagneux P. Sugar-coated sperm: Unraveling the functions of the mammalian sperm glycocalyx. *Mol. Reprod. Dev.* 2015; 82(9): 635-650. DOI: 10.1002/mrd.22500
50. Jones R.C. Evolution of the vertebrate epididymis. *J. Reprod. Fertil.* 1998; 53: 163-181.
51. Tollner T.L., Yudin A.I., Tarantal A.F., Treece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. Beta-defensin 126 on the surface of macaque sperm mediates attachment of sperm to oviductal epithelia. *Biol. Reprod.* 2008; 78(3): 400-412. DOI: 10.1095/biolreprod.107.064071
52. Tollner T.L., Yudin A.I., Treece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. Macaque sperm coating protein DEFBI26 facilitates sperm penetration of cervical mucus. *Hum. Reprod.* 2008; 23(11): 2523-2534. DOI: 10.1093/humrep/den276
53. Yudin A.I., Tollner T.L., Li M.W., Treece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. ESP13.2, a member of the beta-defensin family, is a macaque sperm surface-coating protein involved in the capacitation process. *Biol. Reprod.* 2003; 69(4): 1118-1128. DOI: 10.1095/biolreprod.103.016105
54. Yudin A.I., Treece C.A., Tollner T.L., Overstreet J.W., Cherr G.N. The carbohydrate structure of DEFBI26, the major component of the cynomolgus Macaque sperm plasma membrane glycocalyx. *J. Membrane Biol.* 2005; 207(3): 119-129. DOI: 10.1007/s00232-005-0806-z
55. Yudin A.I., Tollner T.L., Treece C.A., Kays R., Cherr G.N., Overstreet J.W., Bevins C.L. β -Defensin 22 is a major component of the mouse sperm glycocalyx. *Reproduction.* 2008; 136(6): 753-765. DOI: 10.1530/REP-08-0164
56. Yudin A.I., Generao S.E., Tollner T.L., Treece C.A., Overstreet J.W., Cherr G.N. Beta-defensin 126 on the cell surface protects sperm from immunorecognition and binding of anti-sperm antibodies. *Biol. Reprod.* 2005; 73(6): 1243-1252. DOI: 10.1095/biolreprod.105.042432
57. Tollner T.L., Venners S.A., Hollox E.J., Yudin A.I., Liu X., Tang G., Xing H., Kays R.J., Lau T., Overstreet J.W., Xu X., Bevins C.L., Cherr G.N. A common mutation in the defensin DEFBI26 causes impaired sperm function and subfertility. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(92). DOI: 10.1126/scitranslmed.3002289
58. Tollner T.L., Bevins C.L., Cherr G.N. Multifunctional glycoprotein DEFBI26—a curious story of defensin-clad spermatozoa. *Nat. Rev. Urol.* 2012; 9(7): 365-375. DOI: 10.1038/nrurol.2012.109
59. Boroujeni P.B., Ebrahimian S., Abedini M., Chayjan M.R., Hassani M., Gourabi H., Ali Sadighi-Gilani M., Sabbaghian M., Mohseni Meybodi A. The role of DEFBI26 variation in male infertility and medically assisted reproduction technique outcome. *Reprod. Biomed. Online* 2019; 39(4): 649-657. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.05.012

Сведения об авторах:

Шабанов Павел Александрович — аспирант отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; врач клинической лабораторной диагностики Центра планирования семьи и репродукции Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Женская консультация №44» Пушкинского района; <https://orcid.org/0000-0002-6760-5085>

Шамова Ольга Валерьевна — доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заведующая отделом общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0002-5168-2801>

Орлов Дмитрий Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией иммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

Грязнов Алексей Юрьевич — заведующий эмбриологической лабораторией Центра планирования семьи и репродукции Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Женская консультация №44» Пушкинского района

Янчук Наталия Олеговна — кандидат медицинских наук, заведующая Центром планирования семьи и репродукции Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Женская консультация №44» Пушкинского района