

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-142-147

## КЛЕТКИ СЕРТОЛИ: ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА, СПОСОБЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

*Н.Н. Скалецкий, Г.Н. Скалецкая*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В связи с осложнениями, обусловленными неизбежным применением иммуносупрессивных препаратов при трансплантации органов и клеток, вызывает интерес использование естественных механизмов обеспечения иммунологической толерантности, выявленных в организмах животных и человека. Давно известно, что в них имеются определенные области, в том числе семенник, где иммунные реакции практически невозможны. В настоящем обзоре основное внимание уделено роли клеток Сертоли, обеспечивающих иммунопривилегированность семенника. Описываются способы изоляции и культивирования клеток Сертоли и обсуждаются возможности их использования в биологии и медицине.

*Ключевые слова:* семенник, клетки Сертоли, иммунопривилегированность, культивирование клеток.

## SERTOLI CELLS: IMMUNOMODULATORY PROPERTIES, METHODS OF ISOLATION AND CULTURE

*N.N. Skaletskiy, G.N. Skaletskaya*

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Due to complications caused by the inevitable use of immunosuppressive drugs in organ and cell transplantation, the use of natural mechanisms of immunological tolerance identified in animal and human organisms arouses interest. It has long been known that there are certain areas in them, including the testis, where immune reactions are virtually impossible. Our review focuses on the role of Sertoli cells that provide testicular immune privilege. Methods of isolation and cultivation of Sertoli cells are described and their potentials in biology and medicine are discussed.

*Keywords:* testis, Sertoli cells, immune privileged cells, cell culture.

### ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация донорских органов может обеспечить радикальную помощь больным с терминальной стадией хронических заболеваний ряда органов, прежде всего почек, сердца и печени. Однако нехватка подходящих доноров существенно ограничивает применение такого метода лечения. Теоретически использование в качестве донорского источника органов и тканей животных могло бы обеспечить неограниченный их запас и удовлетворить потребность в трансплантационном лечении, но агрессивное иммунное отторжение ксенотрансплантатов является основным препятствием для их использования в клинике [1, 2]. При этом медикаментозное продление их выживаемости требует таких доз иммуносупрессив-

ных препаратов, которые являются высокотоксичными и поэтому неприемлемыми для применения у реципиентов [3–7]. В связи с этим вызывает интерес использование естественных механизмов обеспечения иммунологической толерантности, выявленных в организмах животных и человека.

Давно известно, что в организме есть определенные области, где иммунные реакции практически невозможны. К ним относятся такие органы или их части, как семенник, мозг, передняя камера глаза, яичник, беременная матка и плацента [8]. Эти области получили название иммунопривилегированных зон. Помещение в них как аллогенных, так и ксеногенных органов (или их фрагментов), тканей и клеток не приводит к отторжению трансплантатов.

**Для корреспонденции:** Скалецкий Николай Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 790-95-39. E-mail: NSkaletsky@mail.ru

**Corresponding author:** Nikolay Skaletskiy. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 790-95-39. E-mail: NSkaletsky@mail.ru

В частности, многократно показано, что чужеродные трансплантаты, введенные интратестикулярно, выживают дольше, чем те, которые имплантируются в другие места [9]. При этом загадочность этого феномена в определенной мере сохраняется, и механизмы, обеспечивающие такую иммунную привилегию, остаются недостаточно ясными.

В настоящем обзоре основное внимание уделено выяснению факторов, обеспечивающих иммунопривилегированность семенника, и роли, которую играют клетки Сертоли, являющиеся незародышевыми клетками, локализующимися в семенном эпителии, в обеспечении этой иммунной толерантности.

## ИММУНОМОДЕЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК СЕРТОЛИ

Клетки Сертоли (КС) были впервые описаны еще в 1865 году Энрико Сертоли, но оставались в значительной степени неизвестными до 1975 года, когда были проведены исследования, которые позволили получить новые данные о структуре и функциональных способностях этих уникальных клеток [10].

Было показано, что КС, несомненно, играют ключевую роль в сперматогенезе. В гонадах плода они дифференцируются первыми, и в свою очередь индуцируют развитие семенных канальцев [11]. Являясь соматическими клетками, КС осуществляют управление зародышевыми клетками во время их развития и обеспечивают полноценный сперматогенез у взрослых животных [12–16]. В зрелом семеннике КС поддерживают необходимое структурно-функциональное состояние семенного эпителия и отвечают за формирование гемато-тестикулярного барьера, а также осуществляют секрецию биомолекул, таких как трансферрин и андрогенсвязывающий белок, обеспечивающих питание зародышевых клеток и фагоцитоз дегенерирующих зародышевых клеток [10, 14].

Чрезвычайно важным является тот факт, что помимо питательных веществ и ростовых факторов КС могут секретировать различные факторы иммунной защиты, такие как цитокины [17]. В связи с этим область использования КС значительно расширилась. Этому также способствовало получение данных о том, что совместная инкубация с КС способствует пролиферации и сохранению жизнеспособности различных клеток, в частности нейроцитов и островковых клеток [18–20]. Иммуномодулирующие свойства КС были подтверждены после их сокультивирования с панкреатическими островками и ксенотрансплантации последних животным с экспериментальным сахарным диабетом [20, 21].

Весьма существенным в выяснении иммуномодулирующего и трофического воздействий КС следует считать предположение о том, что их морфофункциональные свойства похожи на таковые у мезенхимальных стволовых клеток (МСК) находящихся на ранней

стадии дифференцировки [22]. В этом исследовании было обнаружено, что поверхностные маркеры КС и МСК были почти одинаковыми. В то же время пролиферативная активность КС, а также склонность к остеогенной и адипогенной дифференцировке были слабее, чем у МСК. Ядерное окрашивание показало, что по сравнению с МСК хроматин в КС начинал агрегироваться и был в немного большем количестве. Окрашивание на  $\beta$ -галактозидазу показало, что КС находились в слегка стареющем состоянии. Кроме того, они секретировали цитокины в несколько меньшем количестве, чем МСК.

Главным образом путем формирования гемато-тестикулярного барьера, который, по сути, является совокупной популяцией соединительных комплексов КС, осуществляется защита сперматозоидов от иммунного обнаружения и разрушения. Механизмы иммуномоделирующего действия КС еще четко не определены, но, возможно, этому способствует тот факт, что эти клетки не экспрессируют основные антигены комплекса гистосовместимости класса 1 или 2 и, следовательно, не могут быть обнаружены иммунной системой [23]. Одним из предполагаемых основополагающих механизмов, обеспечивающих иммунную защиту, является экспрессия FasL (лиганда CD 95) [24, 25], с помощью которого изолированные КС индуцируют локализованную иммунную привилегированность совместно трансплантированных клеток. Это интересно тем, что весьма похоже на уже четко определенный механизм подавления иммунного ответа, естественного в системе млекопитающих. Альтернативным или дополнительным механизмом внетестикулярной иммунопротективной активности КС является путь подавления активированной пролиферации лимфоцитов. Было показано, что кондиционированная среда, полученная после инкубации КС, ингибирует пролиферацию лимфоцитов селезенки в дозозависимой пропорции. Это, по-видимому, происходит посредством соответствующего снижения секреции интерлейкина 2 (IL-2), поскольку добавление экзогенного IL-2 не смогло обратить вспять это эффект [23–25].

Для детального анализа причин, обеспечивающих иммунопривилегированность семенников, и выяснения тонких механизмов влияния КС на выживание аллогенных и ксеногенных клеточных трансплантатов необходимо обеспечить получение препарата жизнеспособных КС с помощью эффективной ферментной обработки тестикулярной ткани и/или путем подбора адекватного режима ее культивирования.

## ВЫДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК СЕРТОЛИ

Как правило, методы выделения КС из семенников имеют своей основной целью устранение из получаемого препарата контаминирующих его элементов соединительной ткани и интерстициальных

клеток. Большинство исследований по изоляции КС проведено на грызунах [26–30].

Наиболее распространенный метод выделения очищенных от контаминантов КС заключается в использовании последовательной ферментной обработки тестикулярной ткани [26, 29–31]. Процедура выделения КС проводится обычно следующим образом: сначала яички декапсулируют и белковую оболочку, состоящую из фибробластов, МСК и внеклеточного матрикса (ВКМ), механически удаляют с помощью щипцов и ножниц. Декапсулированные семенники тщательно измельчают, чтобы высвободить интерстициальные клетки (клетки Лейдига, перитубулярные миоидные клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты и МСК), которые затем вымывают серией декантирований или низкоскоростного центрифугирования. Затем оставшуюся в осадке ткань подвергают двухэтапной инкубации в смеси ферментов, состоящей из коллагеназы, трипсина и гиалуронидазы, используемых в различных комбинациях, в зависимости от конкретных протоколов. Первая инкубация с ферментами направлена на переваривание внеклеточного матрикса, что приводит к отслоению большего количества интерстициальных клеток снаружи семенных канальцев. После отмывания от отделившихся клеток изолированные канальцы дополнительно инкубируют во второй ферментной смеси для разборки канальцев на отдельные КС и зародышевые клетки, которые затем выдерживают при температуре 32–37 °С. Так как зародышевые клетки не имеют склонности к адгезии, их несложно удалить промыванием гипотоническим солевым раствором или в процессе выполнения последующих замен питательной среды. Основные этапы выделения КС представлены ниже (рис.).

Некоторые исследователи модифицировали описанный выше протокол обработки тестикулярной

ткани, проводя измельчение канальцев только после первого ферментного переваривания или используя фильтрование (вместо центрифугирования) для отделения клеток от полученных в результате измельчения микрофрагментов канальцев [32, 33]. Чтобы повысить степень чистоты препарата КС, некоторые исследователи разделяли полученные в результате ферментного переваривания изолированные клетки с помощью центрифугирования в градиентах плотности или путем помещения их на короткий период в покрытые лектином чашки перед вымыванием неприкрепившихся клеток [34]. По мнению ряда авторов, проводивших исследования в разные годы, эти ферментативные методы могут применяться как в опытах на крысах, так и на мышах, как на препубертатных, так и на взрослых животных, то есть не требуют видоспецифических и возрастных модификаций [30, 35, 36]. Однако, как было показано в некоторых опубликованных ранее работах, при использовании более возрастных животных контаминация зародышевыми клетками может быть высокой, что требует увеличения времени инкубации тестикулярной ткани с каждой ферментативной смесью. Кроме того, для удаления зародышевых клеток настоятельно рекомендовалось применение гипотонического шока [30, 37].

Таким образом, несколько факторов могут влиять на величину выделяемой клеточной массы и чистоту получаемого препарата КС, включая возраст донора. У мышей популяция КС падает с 50% от общего количества тестикулярных клеток сразу после рождения до <1% у взрослых особей [38, 39].

Хотя считается, что только зрелые КС выполняют свои функции в сперматогенезе *in vivo*, такие как формирование гематотестикулярного барьера и секреция жидкости, широко признано, что они не пролиферируют и могут поддерживаться в культуре

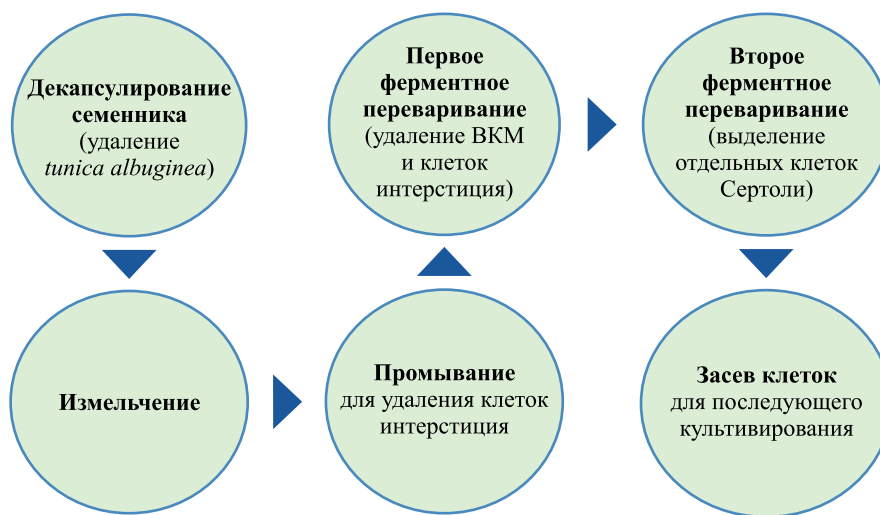


Рис. Основные этапы выделения клеток Сертоли

Fig. The main stages of Sertoli cell isolation

только в течение ограниченного времени [12]. В то же время некоторые исследователи получали из семенников взрослых крыс и мышей пролиферирующие «сертолиподобные» клетки, которые можно было культивировать в течение нескольких недель [40, 41].

### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ КЛЕТОК СЕРТОЛИ

Использование первичных культур позволило провести молекулярные и генетические исследования, способствовавшие выяснению механизмов, с помощью которых КС поддерживают зародышевые клетки и влияют на процесс сперматогенеза [10, 11]. Получение культур КС и изучение их морфофизиологических свойств в процессе их инкубации *in vitro* являются фундаментальными инструментами для изучения молекулярных механизмов, обеспечивающих поддержание гомеостаза и развитие патологических процессов в семенниках. При этом можно проследить за морфофизиологическими изменениями, происходящими в различных клетках под влиянием вводимых в культуральную среду всевозможных специфических веществ, включая гормоны, факторы роста и другие субстанции, обладающие как стимулирующим, так и ингибирующим эффектом [12]. Однако в связи с тем, что в полной мере смоделировать сложные взаимодействия между различными типами клеток в яичке в условиях *in vitro* практически невозможно, интерпретировать результаты, полученные в условиях культивирования, надо с осторожностью и по возможности подтвердить их в экспериментах *in vivo*. Например, тестостерон играет решающую роль в регуляции сперматогенеза, но КС, по-видимому, не реагируют на этот андроген в условиях культуры, скорее всего, из-за снижения экспрессии рецепторов андрогенов [13, 14]. Тем не менее было показано, что системы *in vitro* отражают многие особенности КС, ранее наблюдавшиеся *in vivo*, такие как образование плотных соединений, секреция трансферрина, фагоцитоз зародышевых клеток и реакция на фолликулостимулирующий гормон [15]. Кроме того, было показано, что большинство свойств, впервые наблюдаемых *in vitro*, имеют место *in vivo* [42].

Так как незрелые КС менее дифференцированы и больше склонны к пролиферации, их адаптационные возможности в условиях культивирования оказываются выше, чем у клеток, полученных от взрослых грызунов. Поэтому большинство исследований проводится на КС, выделенных от препубертатных (незрелых) животных, обычно на постнатальном сроке 18–22 дня у крыс и 10–18 дней – у мышей [1, 26, 32, 43, 44]. В то же время имеются данные о том, что незрелые КС могут себя во многих отношениях вести *in vitro* так же, как их зрелые аналоги [45]. Например, первичные культуры незрелых КС показали сопоставимую кинетику с культурами от зрелых доноров с точки зрения фагоцитоза и экспрессии соединительных белков, участвующих в формировании ге-

матотестикулярного барьера [46, 47]. Как показали недавние исследования, выявлено сниженное содержание внутриклеточных липидов и белков, участвующих в клеточном метаболизме в КС, выделенных от 20-дневных мышей, по сравнению с аналогичными показателями, определенными в КС, полученных от взрослых животных [48]. Поэтому следует проявлять осторожность при экстраполяции результатов, полученных при исследовании КС от незрелых грызунов, на предполагаемую физиологическую ситуацию у взрослых особей.

Следует кратко описать основные условия, при которых проводится культивирование КС. Обычно при инкубации КС используют модификации сред Дульбекко и Игла с бычьей фетальной сывороткой или без нее и с добавками, такими как инсулин, трансферрин, селенит натрия и эпидермальный фактор роста [32, 48–50]. Хотя использование различных добавок предназначено для имитации микроокружения, существующего *in vivo*, неясно, как их отсутствие влияет на культуры КС. Интересно, что уменьшение количества или отсутствие сыворотки в культуральной среде было предложено для улучшения чистоты первичных культур КС [40, 41, 51]. Неиспользование питательных добавок, прежде всего сыворотки, как бы создающее условия для «голодания» КС, направлено на то, чтобы избежать значительного увеличения количества быстро пролиферирующих клеточных контаминантов, таких как перитубулярные миоидные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки и МСК [40, 52]. Кроме того, присутствие сыворотки влияет на фагоцитарную активность и может ингибировать ответ на определенные гормоны, такие как фолликулостимулирующий гормон [53, 54]. При этом давно было показано, что КС могут сохранять свою жизнеспособность, морфологию и секреторную активность в отсутствие сыворотки [55]. Однако в ряде сообщений последних лет указывается на то, что при соблюдении оптимальных условий использования сыворотки при получении первичных культур КС можно обойтись без негативных последствий [35, 56, 57]. Поэтому, несмотря на то, что «метод голодания» довольно успешно используется при получении более чистых популяций КС, следует провести сравнительное исследование влияния различных условий применения сыворотки для дальнейшего выяснения его эффективности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая уникальные морфофизиологические особенности клеток Сертоли, разработку методов их выделения и культивирования можно считать весьма перспективной. Исследования с применением культур КС в условиях *in vitro* и *in vivo* позволят не только получить новые данные о заболеваниях мужской половой сферы и разработать способы их коррекции, но и решить ряд проблем в различных

областях биологии и медицины, прежде всего в тканевой инженерии и трансплантологии. Способность КС стимулировать рост и выживаемость ряда клеток в процессе совместного культивирования и оказывать на них иммуномодулирующее действие может быть использована для улучшения результатов клеточной трансплантации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Le Bas-Bernardet S, Blancho G. Current cellular immunological hurdles in pig-to-primate xenotransplantation. *Transpl Immunol.* 2009; 21 (2): 60–64.
2. Kaur G, Wright K, Mital P. Neonatal Pig Sertoli Cells Survive Xenotransplantation by Creating an Immune Modulatory Environment Involving CD4 and CD8 Regulatory T Cells. *Cell Transplant.* 2020 Jan-Dec; 29: 963689720947102.
3. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Jagdale A, Kumar V et al. Clinical pig kidney xenotransplantation: how close are we? *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (1): 12–21.
4. Stephany BR, Augustine JJ, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Flechner SM, Braun WE et al. Differences in proteinuria and graft function in de novo sirolimus-based vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppression in live donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2006; 82 (3): 368–374.
5. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005; 56 (1): 23–46.
6. Thompson P, Badell IR, Lowe M, Turner A, Cano J, Avila J et al. Alternative immunomodulatory strategies for xenotransplantation: CD40/154 pathway-sparing regimens promote xenograft survival. *Am J Transplant.* 2012; 12 (7): 1765–1775.
7. Vadori M, Cozzi E. Immunological challenges and therapies in xenotransplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4 (4): a015578.
8. Yin M, Xie MN. Sertoli Cells Induce Xenolymphocyte Apoptosis *In Vitro.* *Transpl Proc.* 2006 Dec; 38 (Issue 10): 3309–3311.
9. Selawry HP, Whittington KB, Bellgrau D. Abdominal intratesticular islet-xenograft survival in rats. *Diabetes.* 1989; 38: 220.
10. Gou BJI. The Sertoli cell *in vivo* and *in vitro*. *Cell Biology and Toxicology.* 1992; 8 (3): 49–54.
11. Griswold MD, McLean D. The sertoli cell, Knobil and Neill's physiology of reproduction. 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier Academic Press. 2006: 949–975.
12. Gassei K, Schlatt S. Testicular morphogenesis: Comparison of *in vivo* and *in vitro* models to study male gonadal development. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007; 1120: 152–167.
13. Griswold MD. Sertoli Cell Biology. Oxford: Elsevier Academic Press; 2015. 469 p.
14. Griswold MD. Spermatogenesis: the commitment to meiosis. *Physiol Rev.* 2016; 96: 1–17.
15. França LR, Hess RA, Dufour JM, Hofmann MC, Griswold MD. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology.* 2016; 4: 189–212.
16. França LR, Nobrega RH, Morais RDVS, Assis LHC, Schulz RW, Griswold MD. Sertoli Cell Biology. Pullman, WA: Elsevier; 2015. Sertoli cell structure and function in anamniote vertebrates: 469–469.
17. Mruk DD, Cheng CY. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2004; 25: 747–806.
18. Boulogne B, Habert R, Levacher C. Regulation of the proliferation of cocultured gonocytes and Sertoli cells by retinoids, triiodothyronine, and intracellular signaling factors: differences between fetal and neonatal cells. *Mol Reprod Dev.* 2003; 65: 194–203.
19. Shamekh R, Newcomb J, Mallery J, Cassady CJ, Saporita S, Cameron DF et al. Survival of rat or mouse ventral mesencephalon neurons after cotransplantation with rat sertoli cells in the mouse striatum. *Cell Transplant.* 2005; 14: 551–564.
20. Dufour JM, Rajotte RV, Korbutt GS, Emerich DF. Harnessing the immunomodulatory properties of Sertoli cells to enable xenotransplantation in type I diabetes. *Immunol Invest.* 2003; 32: 275–297.
21. Selawry HP, Cameron DF. Sertoli cell-enriched fractions in successful islet cell transplantation. *Cell Transplant.* 1993; 2: 123–129.
22. Daoyuan Gong, Chunfu Zhang, Tao Li, Jiahui Zhang, Nannan Zhang, Zehua Tao et al. Are Sertoli cells a kind of mesenchymal stem cells? *Am J Transl Res.* 2017; 9 (3): 1067–1074.
23. Luca G, Calvitti M, Nastruzzi C, Macchiarulo G, Becchetti E, Neri LM et al. Effects of simulated microgravity on the morphology and function of neonatal porcine cell clusters cultured with and without Sertoli cells. *Cell Transplant.* 2006; 15 (1): 55–65.
24. Bellgrau D, Gold D, Selawry HP. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature.* 1995; 377: 630–632.
25. Cameron DF, Hushen JJ, Nazian SJ. Formation of Sertoli cell-enriched tissue constructs utilizing simulated microgravity technology. *Ann NY Acad Sci.* 2001 Nov; 944: 420–428.
26. Bernardino RL, Alves MG, Oliveira PF. Establishment of primary culture of Sertoli cells. *Methods in Molecular Biology.* 2018a; 1748: 1–8.
27. Bernardino RL, Alves MG, Oliveira PF. Evaluation of the purity of Sertoli cell primary cultures. *Methods in Molecular Biology.* 2018b; 1748: 9–15.
28. Bhushan S, Aslani F, Zhang Z, Sebastian T, Elsässer HP, Klug J. Isolation of Sertoli cells and peritubular cells from rat testes. *Journal of Visualized Experiments.* 2016; (108): 1–12.
29. Chang YF, Lee-Chang JS, Pannerdoss S, MacLean JA, Rao M. Isolation of Sertoli, Leydig, and spermatogenic cells from the mouse testis. *Biotechniques.* 2011 Nov; 51 (5): 341–342, 344. doi: 10.2144/000113764.

30. Zomer HD, Reddi PP. Characterization of rodent Sertoli cell primary cultures. *Mol Reprod Dev.* 2020 Aug; 87 (8): 857–870.
31. Scarpino S, Rita Morena A, Petersen C, Frøysa B, Söder O, Boitani C. A rapid method of Sertoli cell isolation by DSA lectin, allowing mitotic analyses. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 1998; 146 (1–2): 121–127.
32. Elliott M, Zheng S, Park D, Woodson RJ, Reardon MA, Juncadella IJ et al. Unexpected requirement for ELMO1 in clearance of apoptotic germ cells *in vivo*. *Nature.* 2010; 467 (7313): 333–337.
33. Li F, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita K, Enatsu N, Chiba K, Fujisawa M. Efficient transfection of DNA into primarily cultured rat Sertoli cells by electroporation. *Biology of Reproduction.* 2013 Mar 14; 88 (3): 61. doi: 10.1095/biolreprod.112.106260. Print 2013 Mar.
34. Monfared M, Akbari M, Kashani IR, Solhjo S, Tooli H, Omid A et al. Inductive role of sustentacular cells (Sertoli cells) conditioned medium on bone marrow derived mesenchymal stem cells. *International Journal of Morphology.* 2017 Dec; 35 (4): 1597–1606.
35. Ahmadi H, Boroujeni ME, Sadeghi Y, Abdollahifar MA, Khodaghali F, Meftahi GH et al. Sertoli cells avert neuroinflammation-induced cell death and improve motor function and striatal atrophy in rat model of Huntington disease. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2018; 65 (1): 17–27.
36. Anway MD, Folmer J, Wright WW, Zirkin BR. Isolation of Sertoli cells from adult rat testes: An approach to *ex vivo* studies of Sertoli cell function. *Biology of Reproduction.* 2003; 68 (3): 996–1002.
37. Rich KA, Bardin CW, Gunsalus GL, Mather JP. Age-dependent pattern of androgen-binding protein secretion from rat sertoli cells in primary culture. *Endocrinology.* 1983; 113 (6): 2284–2293.
38. Oresti GM, García-López J, Aveland MI, Del Mazo J. Cell-type-specific regulation of genes involved in testicular lipid metabolism: Fatty acid-binding proteins, diacylglycerol acyltransferases, and perilipin 2. *Reproduction.* 2013; 146 (5): 471–480.
39. Soumillon M, Necsulea A, Weier M, Brawand D, Zhang X, Gu H et al. Cellular source and mechanisms of high transcriptome complexity in the mammalian testis. *Cell Reports.* 2013; 3 (6): 2179–2190.
40. Ghasemzadeh-Hasankolaei M, Eslaminejad MB, Sedighi-Gilani M, Mokarizadeh A. Starvation is more efficient than the washing technique for purification of rat Sertoli cells. *In Vitro Cellular and Developmental Biology – Animal.* 2014; 50 (8): 723–730.
41. Sato Y, Yoshida K, Nozawa S, Yoshiike M, Arai M, Otoi T et al. Establishment of adult mouse Sertoli cell lines by using the starvation method. *Reproduction.* 2013; 145 (5): 505–516.
42. Gwatkin RBL. The Sertoli cell, edited by Lonnie D. Russell and Michael D. Griswold, Cache River Press, Clearwater, FL, 1993, 826 pp. *Molecular Reproduction and Development.* 36 (4): 517.
43. Garcia TX, Farmaha JK, Kow S, Hofmann M-C. RBPJ in mouse Sertoli cells is required for proper regulation of the testis stem cell niche. *Development.* 2014; 141 (23): 4468–4478.
44. Halley K, Dyson EL, Kaur G, Mital P, Uong PM, Dass B et al. Delivery of a therapeutic protein by immune-privileged sertoli cells. *Cell Transplantation.* 2010; 19 (12): 1645–1657.
45. Pineau C, Le Magueresse B, Courtens J-LL, Jégou B. Study *in vitro* of the phagocytic function of Sertoli cells in the rat. *Cell and Tissue Research.* 1991; 264 (3): 589–598.
46. McCabe MJ, Foo CF, Dinger ME, Smooker PM, Stanton PG. Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, *in vitro*. *Asian Journal of Andrology.* 2016; 18 (4): 620–626.
47. Sluka P, O'Donnell L, Bartles JR, Stanton PG. FSH regulates the formation of adherens junctions and ectoplasmic specialisations between rat Sertoli cells *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Endocrinology.* 2006; 189: 381–395.
48. Saewu A, Kongmanas K, Raghupathy R, Netherton J, Kadunganattil S, Linton J-JJ. Primary Sertoli cell cultures from adult mice have different properties compared with those derived from 20-day-old animals. *Endocrinology.* 2020; 161 (1): bqz020.
49. Beattie PJ, Welsh MJ, Brabec MJ. The effect of 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid on Sertoli cell lactate production and protein synthesis *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 1984; 76 (1): 56–61.
50. Cheng CY, Bardin CW. Identification of two testosterone-responsive testicular proteins in Sertoli cell-enriched culture medium whose secretion is suppressed by cells of the intact seminiferous tubule. *Journal of Biological Chemistry.* 1987; 262 (26): 12768–12779.
51. Zhang H, Liu B, Qiu Y, Fan J. Pure cultures and characterization of yak Sertoli cells. *Tissue and Cell.* 2013; 45 (6): 414–420.
52. Griswold MD, McLean D. The sertoli cell, Knobil and Neill's physiology of reproduction. 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier Academic Press. 2006; 1: 949–975.
53. Monaco L, Adamo S, Stefanini M, Conti M. Signal transduction in the sertoli cell: Serum modulation of the response to FSH. *Journal of Steroid Biochemistry.* 1989; 32: 129–134.
54. Xiong W, Chen Y, Wang H, Wu H, Lu Q, Han D. Gas6 and the Tyro 3 receptor tyrosine kinase subfamily regulate the phagocytic function of Sertoli cells. *Reproduction.* 2008; 135 (1): 77–87.
55. Skinner MK, Griswold MD. Secretion of testicular transferrin by cultured Sertoli cells is regulated by hormones and retinoids. *Biology of Reproduction.* 1982; 27 (1): 211–221.
56. Dong YS, Hou WG, Li Y, Liu DB, Hao GZ, Zhang HF. Unexpected requirement for a binding partner of the syntaxin family in phagocytosis by murine testicular Sertoli cells. *Cell Death and Differentiation.* 2016; 23 (5): 787–800.
57. Doyle TJ, Kaur G, Putrevu SM, Dyson EL, Dyson M, McCunniff WT et al. Immunoprotective properties of primary Sertoli cells in mice: Potential functional pathways that confer immune privilege. *Biology of Reproduction.* 2012; 86 (1): 1–14.

Статья поступила в редакцию 1.07.2021 г.  
The article was submitted to the journal on 1.07.2021