

<https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-25-15>

УДК:116.153.49:547.466.3/616.6/616.697]-002

## РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА АРГІНІНУ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ТА ПАТОСПЕРМІЇ

Мельник О.В., Шикула Р.Г., Павляк У.В., Сус М.Ю., Коваленко І.В.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

*Анотація. В Україні кількість безплідних пар сягає майже 20%, що обумовлено як генетичними так і антропогенними чинниками, зокрема ксенобіотиками. За даними досліджень, причиною безпліддя у пари до 50 % випадків припадає на жіночий фактор та біля 50 % на чоловічий фактор. Вплив урогенітальних інфекцій на розвиток безпліддя у чоловіків залежить від поширеності запальних процесів, спричинених ендотоксинами бактерій. Мікроорганізми можуть ушкоджувати тканини репродуктивних органів і порушувати процеси сперматогенезу, впливати на утворення рідкої частини сперми. Інфекційний процес призводить до зміни мікробіому, що завжди супроводжується підвищення рівнів оксид азоту (NO) та активних форм кисню (АФК). Низькі рівні АФК, що продукуються в сперматозоїдах, беруть участь в регуляції запліднюючої здатності сперми. За своєю природою сперматозоїди дуже чутливі до оксидативного стресу. Це пов'язано з тим, що гаметам не вистачає антиоксидантного захисту.*

*Експресія NO-синтази (NOS) активується прозапальними цитокінами, вільними жирними кислотами, ендотоксинами та факторами патогенності мікроорганізмів, зокрема мікроорганізмів сечостатевої системи чоловіків. Фундаментальними одиницями, що впливають на зміну якісних та кількісних показників мікробіому у розвитку патофізіологічних змін є біохімічні процеси, що пов'язані з NO. Мікробний синтез NO може бути досягнутий за рахунок бактеріальної NOS (bNOS), що за своїми характеристиками схожа на еукаріотичну NOS (eukNOS).*

*Аргінін є субстратом для аргінази та синтази оксиду азоту як cNOS, так і iNOS, а також як джерело азоту для мікроорганізмів.*

*В цьому плані видається актуальним аналіз бактеріального спектру урогенітального тракту чоловіків, зокрема бактерій, що здатні генерувати NO та з'ясування особливостей змін показників оксиду азоту та аргініну у сім'яній плазмі чоловіків із ідіопатичною неплідністю.*

**Ключові слова.** Оксид азоту, патоспермії, L - аргінін, сперматозоїди, NOS (bNOS) і (eukNOS).

**Вступ.** За даними Європейського товариства репродуктології та ембріології в Україні непліддям страждають біля 1 млн подружніх пар. Непліддя є однією з найактуальніших

медико-соціальних проблем у всьому світі (Dobrakowski et al., 2018). Чоловічі чинники непліддя сягають 50% усіх випадків. Непліддя зазвичай визначається в біомедичному контексті як неможливість завагітніти протягом 12 місяців регулярного незахищеного статевого життя (Greil et al., 2010).

У 10-15% осіб причина безпліддя залишається нез'ясованою. Для чоловіків характерним є зменшення об'єму еякуляту, кількості сперматозоїдів та їх рухливості. Це призводить до зниження чоловічої фертильності та підвищення частоти генетичних аномалій у нащадків Як і при багатьох інших захворюваннях етіологія безпліддя є багатофакторною. Неплідність у чоловіків пов'язана з порушеннями різних ланок сперматогенезу, транспорту сперми та її викиду, що може спостерігатися при різних патологічних станах. Вагомим фактором чоловічого безпліддя є інфекційно-запальні захворювання статевих органів. Питома вага цієї патології серед причин безпліддя у чоловіків в різних регіонах значно різниться і становить, за даними окремих досліджень, від 1,6 до 60% випадків.

Мікроорганізми можуть ушкоджувати тканини репродуктивних органів і порушувати процеси сперматогенезу, впливати на утворення рідкої частини сперми. Багато бактерій, зокрема *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та ін., віруси, гриби здатні прикріплюватися до мембрани сперматозоїдів порушувати її цілісність та знижувати їх рухливість. Мікроорганізми індукують запалення в якому пошкоджуючий ефект на сперматозоїди здійснюють прозапальні цитокіни, що продукуються лейкоцитами, оксид азоту, продукти активації комплементу, АФК. Це призводить не тільки до погіршення кількісних показників сперми, але й до зниження здатності сперматозоїдів до запліднення та їх генетичної неповноцінності.

Інфекційний процес призводить до зміни мікробіому на патобіом, що завжди супроводжується підвищення рівнів NO та АФК. Низькі рівні АФК, які продукуються в сперматозоїдах, беруть участь в регуляції запліднюючої здатності сперми. Проте надлишкове утворення вільних радикалів може призводити до їхнього пошкодження у вигляді порушення цілісності ядерної ДНК та зниження за таких умов рухливості [1]. За своєю природою сперматозоїди дуже чутливі до оксидативного стресу. Це пов'язано з тим, що гаметам не вистачає антиоксидантного захисту через обмежені об'єм і розподіл цитоплазматичного простору, в якому може розміститися відповідний арсенал захисних ферментів. Зокрема, ліпіди мембран сперматозоїдів чутливі до оксидативного стресу в зв'язку зі значною кількістю в них поліненасичених жирних кислот.

Експресія NOS активується прозапальними цитокінами, вільними жирними кислотами, ендотоксинами та факторами патогенності мікроорганізмів сечостатевої системи чоловіків.

Індукована NOS сприяє прогресії запальних захворювань і септичного шоку та розвитку проліферативних процесів. Азот необхідний для бактерій для формування конститутивних та індукбельних ферментних систем, що беруть участь в процесах метаболізму та розмноженні бактерій. Аргінін є звичайним субстратом для аргінази та синтази оксиду азоту, а також як джерело азоту для мікроорганізмів.

**Мета дослідження:** проаналізувати мікробіом уrogenітального тракту чоловіків, що здатний генерувати оксид азоту та з'ясувати особливості змін показників оксиду азоту та аргініну у сім'яній плазмі чоловіків із ідіопатичною неплідністю.

**Матеріал і методи дослідження.** У процесі виконання роботи використовувалися методи аналізу наукової літератури і матеріалів платформи PubMed. Аналіз літератури проводився за період 2010–2023 роки за допомогою інтернет-ресурсів за ключовими словами: оксид азоту (NO), аргінін, мікробіом уrogenітального тракту. Критерії включення були такими: (1) оригінальні дослідження та дослідження на тваринах; (2) дослідження з назвою або анотацією, що включають терміни «мікробіом», «патобіом», «аргінін» «оксид азоту» «запальні захворювання уrogenітального тракту»; (3) дослідження, що повідомляють про рівні оксиду азоту та аргініну. Для кожного критерію була використана модель випадкових ефектів, яка передбачає неоднорідність досліджень.

Власні дослідження було проведено на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» та в Медичному центрі «Салютас». У дослідження включали осіб із ідіопатичною неплідністю ( $n = 68$ ). Групу контролю склали фертильні чоловіки із нормозооспермією, такого ж віку, які мешкали на території Львівської області ( $n = 56$ ). Діагностика неплідності проводилася на амбулаторному етапі згідно зі стандартами Європейської асоціації урологів та ВООЗ. Дослідження полягало у вивченні показників спермограми у пацієнтів обох груп і порівнянні їх між собою та з референтними значеннями.

Активність аргінази в сім'яній плазмі визначали за утворенням сечовини, вміст якої вимірювали за допомогою діагностичного набору відповідно до інструкції фірми-виробника (Simko, Україна). Визначення NO-синтазної ензиматичної активності проводили згідно Chen Y. [2]. Статистичне опрацювання даних здійснювали з використанням програмного пакета для персональних комп'ютерів *Microsoft Excel*.

**Результати та обговорення.** Мікробіом уrogenітального тракту чоловіків представлений мікроорганізмами, що складають 10% від усього мікробіому макроорганізму. Мікробіом уrogenітального тракту не є сталою константою і змінюється протягом життя за якісними та кількісними показниками. Фундаментальними одиницями, що впливають на зміну якісних та кількісних показників мікробіому з розвитком патофізіологічних процесів є

біохімічні процеси, що пов'язанні з азотом. Мікробний синтез NO може бути досягнутий за рахунок бактеріальної NOS (bNOS), що за своїми характеристиками схожа на еукаріотичну NOS (eukNOS). Активність bNOS була описана в групі грампозитивних бактерій [ 3-9 ].

Основними процесами, які перетворюють азот в інші рухливі форми є фіксація азоту, нітрифікація, амоніфікація, денітрифікація. Усі ці перетворення залежать від ряду окиснювально-відновних реакцій, що виконуються різними мікроорганізмами, такими як бактерії, гриби. Азот необхідний для бактерій для формування конститутивних та індукцибельних ферментних систем, що беруть участь в процесах метаболізму та розмноженні бактерій. Перетворення форм азоту за участю ферментних систем бактерій є принципово важливим процесом у циклі трансформації азоту денітрифікуючими бактеріями.

На сьогоднішній день механізм продукування бактеріального NO в уrogenітальному тракті залишаються незрозумілими. Нами досліджено спектр мікроорганізмів з найвищими показниками трансформації азоту в аеробних та анаеробних умовах ( рис.1). Важливим патогенетичним фактором є те що різні групи мікроорганізмів, що беруть участь в процесах трансформації азоту поступово змінюють один одного. А це своєю чергою призводить до зміни мікробіому уrogenітального тракту чоловіків.

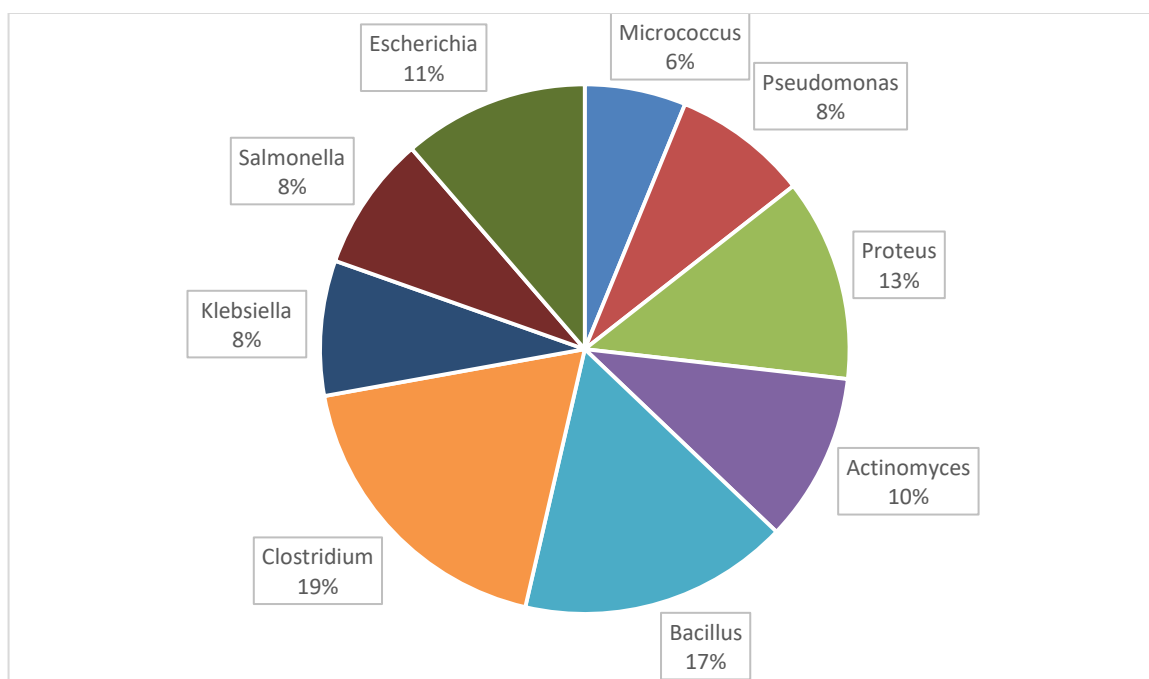


Рис. 1. Частка бактерій уrogenітального тракту чоловіків, що здатна продукувати NO.

50 % від органічних азотовмісних сполук займають білки, що беруть участь у формуванні місцевої запальної реакції. В аеробних умовах неспоріві бактерії, що відносяться до родів *Micrococcus* (6%), *Arthrobacter*, *Pseudomonas* (8%), *Proteus* (13%),

*Mycobacterium*, а також цвілеві гриби виділяють у середовище протеолітичні ферменти, що каталізують розщеплення пептидних зв'язків у молекулах білків. Дрібні поліпептиди і олігопептиди відносно легко проникають через цитоплазматичну мембрану в бактеріальну клітину, де розщеплюються внутрішньоклітинними ферментами пептидазами до амінокислот.

В результаті хронізації інфекційного процесу змінюється якісний склад мікробіому уrogenітального тракту. Зокрема *Bacillus subtilis* (17%), *Bacillus megaterium*, *Bacillus mycoides* складають патобіом сечостатевої системи. На завершальних етапах у процес аеробної трансформації азоту включаються *Actinomyces spp.* (10%). В анаеробних умовах процес перетворення азоту ведуть бактерії роду *Clostridium spp* (19%).

Оскільки аргінін є субстратом для аргінази та синтази оксиду азоту, а також як джерело азоту для мікроорганізмів, то аргіназа конкурує з NOS за субстрат аргінін, тим самим обмежуючи продукування NO. Мікроорганізми використовують аргіназний шлях, як єдиний шлях катаболізму аргініну, щоб споживати аргінін який можна розщепити як джерело азоту. Конкуренція між аргіназою бактеріальною та еукаріотичною та iNOS впливає на результат інфікування патогенними бактеріями шляхом модуляції продукції NO [ 10 ].

Як показано на рис. 2 аргінін-залежна система притаманна досить широкому спектру мікроорганізмів бактеріальної, грибкової природи.

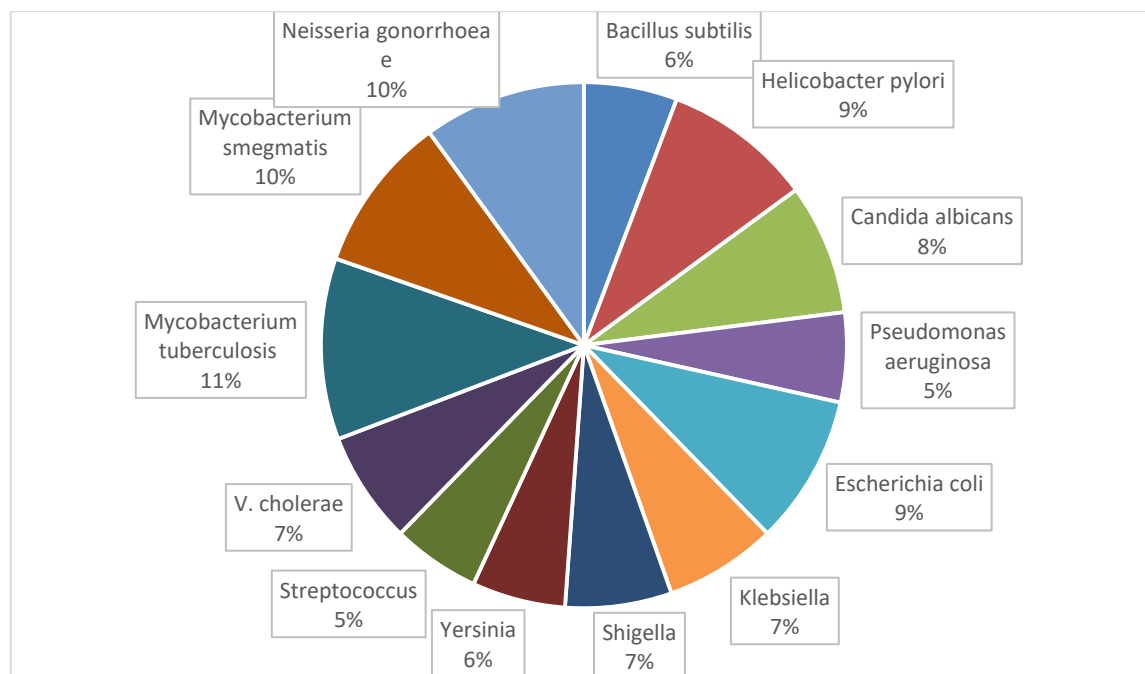


Рис. 2. Видовий спектр мікроорганізмів з аргінін – залежною системою.

Було також показано, що аргіназа бере участь у патогенезі бактеріальних інфекцій, спричинених *Salmonella* [11,12], *Mycobacterium tuberculosis* [13,14], паразитарних інфекціях,

спричинених *Trypanosoma cruzi* [ 15 ], і грибкових інфекціях, спричинених *Candida albicans* [ 16 ], *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus licheniformis* і *Streptococcus suis*, *V. Cholerae* , *Salmonella* , *Klebsiella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Yersinia* та *Streptococcus spp.* [17,18].

З отриманих результатів найбільший відсоток з аргінін-залежною системою спостерігається у *Mycobacterium spp.* (10%), що свідчить про високу кислотостійкість цих мікроорганізмів. Це пояснює стійкість бактерії у фагосомі, яка дозріває та зливається з лізосоною, утворюючи фаголізосому, де рН падає до 4,4–4,7 [ 19 ]. Показник аргінін – залежної системи у *Escherichia coli* складає ( 9%), та *Helicobacter pylori* (9%), що повністю корелює з експериментальними даними Das P., Gobert A.P. *at oll. in vitro* [20,21], тим самим зменшуючи антибактеріальний ефект. Крім того, *H. pylori* використовує аргіназу для виснаження L-аргініну в макрофагах, тим самим обмежуючи вироблення NO та подовжуючи виживання бактерій. Грибковий патоген *Candida albicans* складає ( 8%) від загальної кількості бактерій з аргінін- залежною системою, припускаємо, що дозволяє патогенам уникнути імунної відповіді господаря.

Патогенні бактерії розробили різні стратегії, спрямовані на аргінін для самозбереження, зокрема регуляція генів аргіназного шляху у бактерій лежить на рівні транскрипції. *rocF*-ген, відповідальний за продукцію білків аргіназного шляху. Секвенування генома виявило гени, що кодують подібні білки є коротші, ніж eukNOS [ 11 ]. Начастіше їх виділяють у ентеробактерій та *Bacillus spp.* Крім того деякі фактори впливають на експресію генів аргіназного шляху, зокрема анаеробні умови в бактеріях, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus licheniformis* і *Streptococcus suis*, а також є опосередкованими регуляторами транскрипції з сімейства білків Crp/Fnr [22,23].

Метаболічний процес з утворенням NO в епітеліальних клітинах сечостатевої системи чоловіків за участю денітрифікуючих бактерій, що є тригерними чинниками різних форм патоспермії залишаються не достатньо вивченими. Враховуючи данні проведеного мет-аналізу про здатність бактерій протистояти кислотостійкості за рахунок аргінін – залежної системи можна припустити, що це збільшує їх вплив на сперматогенез і навіть призводять до апоптозу сперматозоїдів, що спричиняє чоловіче безпліддя. Бактеріальна інфекція може завдати значної шкоди спермі, наприклад, спричиняти розрив хромосом, зміну структури клітинної мембрани, пошкодження акросоми та мітохондріальну дисфункцію. Основними наслідками бактеріальної інфекції є дисфункція сечостатевої системи, порушення сперматогенезу та погіршення якості сперми спричинених надлишком прозапальних цитокінів та окиснювальним стресом.

У процесі обміну азотомісних сполук утворюється аміак, знешкодження якого є однією з головних детоксикаційних функцій організму. Проміжні метаболіти, які при цьому утворюються, можуть використовуватися для діагностики та контролю за лікуванням. Їх продукти можуть відігравати важливу, іноді вирішальну, у певних метаболічних перетвореннях.

Оскільки аргіназа є ферментом, який гідролізує L-аргінін, зміни його концентрації в середовищі інкубації впливають на швидкість аргіназної реакції в сім'яній плазмі. Спостерігалось монотонне зростання активності ферменту сперматозоїдів, отриманих як від нормо-, так і від патозооспермічних чоловіків. Встановлено, що активність аргінази в сперматозоїдах неплідних чоловіків з олігозооспермією в 2,1 рази нижча, ніж при нормозооспермії (рис. 3).

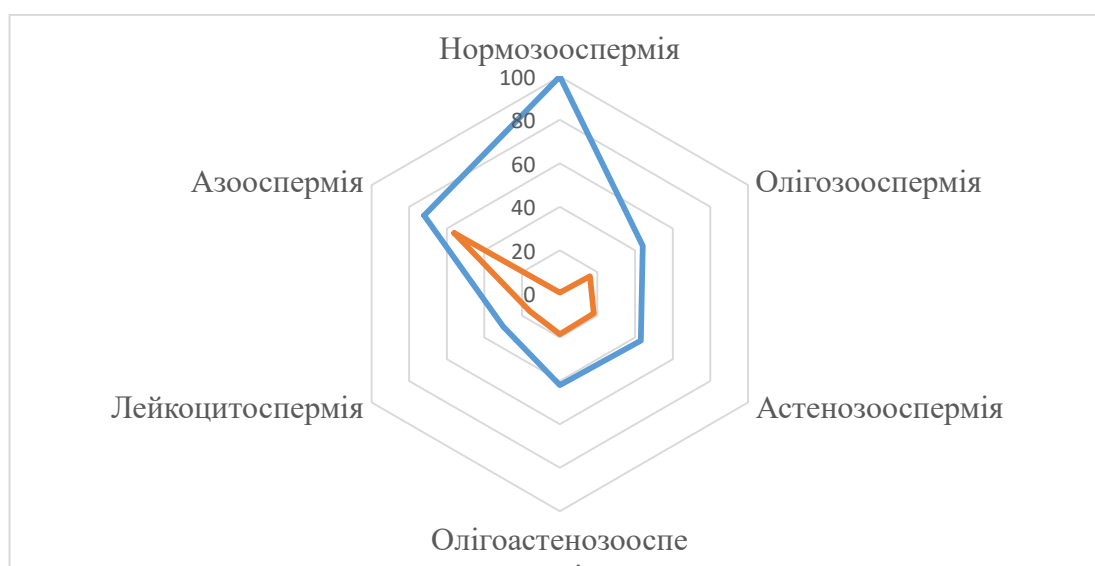


Рис. 3. Активність індукційної ізоформи NO-синтази та аргінази у сім'яній плазмі чоловіків із різними формами патоспермії

У чоловіків з порушеним сперматогенезом за типом астенозооспермії активність аргінази вірогідно нижча в 2,3 рази порівняно з показниками при нормозооспермії. У разі поєднаної патології (олігоастенозооспермія) аргіназна активність сперматозоїдів є дещо нижчою, ніж при ізольованих порушеннях та в 2,4 рази нижча, ніж у фертильних чоловіків. За наявності лейкоцитоспермії цей показник був нижчим в 3,3 рази щодо значень у фертильних чоловіків. у сперматозоїдах чоловіків із лейкоцитоспермією виявлено найбільшу активність iNOS, яка перевищувала контрольні значення у фертильних чоловіків в 56 разів ( $p < 0,001$ ). У сперматозоїдах інших досліджуваних груп активація iNOS була менш вираженою. Так, активність iNOS в сперматозоїдах олігозооспермічних зразків була вищою в

22,9, а в сперматозоїдах астено- і олігоастенозооспермічних чоловіків – в 30 разів вищою порівняно з активністю iNOS у сперматозоїдах фертильних чоловіків.

**Висновки.** Таким чином підсумовуючи результати можна зробити наступні висновки.

Бактерії формують власну аргінін – залежну систему, що дозволяє їм виживати в умовах підвищення кислотостійкості як в позаклітинних умовах так і в умовах утворення фаголізосоми імунокомпетентних клітин.

Метаболізм аргініну, ініціюється аргіназою, яка перетворює аргінін на орнітин і сечовину та оксид азоту. Мікроорганізми використовують аргіназний шлях, щоб споживати аргінін який можна метаболізувати, як джерело азоту.

Активация iNOS ендотоксинами бактерій і АФК, про та протизапальними цитокінами і вільними жирними кислотами призводить до оксидативного вибуху внаслідок утворення великої кількості оксиду азоту. NO у високих концентраціях згубно діє як на бактерії, так і на локальні клітини місцевого запального процесу, зокрема і сперматозоїди.

В чоловіків при нормозооспермії концентрація NO є менша, порівняно з неплодними чоловіками з різними формами патоспермії. Спостерігається лінійний негативний кореляційний зв'язок між концентрацією NO і кількістю рухливих форм сперматозоїдів. Тому можна припустити, що порушення функцій сперматозоїдів пов'язане з цитотоксичними ефектами надмірного утворення NO.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ/REFERENS

1. Choudhari S.K., Chaudhary M., Gadbail A.R., Sharma A., Tekade S. Oxidative and Antioxidative Mechanisms in Oral Cancer and Precancer: A Review. *Oral Oncology*. 2014;50:10-18. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.011>
2. Chen Y, Rosazza J.P, “A bacterial nitric oxide synthase from a Nocardia species,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994; vol. 203, no. 2, pp. 1251–1258. DOI: [10.1128/jb.177.17.5122-5128.1995](https://doi.org/10.1128/jb.177.17.5122-5128.1995)
3. Choi W.-S., Chang M.-S., Han, J.-W., Hong, S.-Y, Lee H.-W. “Identification of nitric oxide synthase in Staphylococcus aureus,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997; vol. 237: 3:554–558. DOI: [10.1006/bbrc.1997.7189](https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7189)
4. Kuroda M., Ohta T, Uchiyama N. et al., “Whole genome sequencing of meticillin-resistant Staphylococcus aureus,” *The Lancet*. 2001; 357:9264:1225–1240. DOI: [10.1016/s0140-6736\(00\)04403-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04403-2)
5. Kunst, F., Ogasawara N., Moszer I. et al., “The complete genome sequence of the gram-positive bacterium subtilis,” *Nature*. 1997;390: 6657: 249–256. DOI: [10.1038/36786](https://doi.org/10.1038/36786)



6. Takami H., Nakasone K., Takaki Y. et al., "Complete genome sequence of the alkaliphilic bacterium *Bacillus halodurans* and genomic sequence comparison with *Bacillus subtilis*," *Nucleic Acids Research*. 2000;28:21:4317–4331. DOI: 10.1016/S0378-1119(01)00339-0
7. White O., Eisen J.A., Heidelberg J.F. et al., "Genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1," *Science*. 1999;286:5444:1571–1577.  
[https://www.academia.edu/en/2344423/Genome\\_sequence\\_of\\_the\\_radioresistant\\_bacterium\\_Deinococcus\\_radiodurans\\_R](https://www.academia.edu/en/2344423/Genome_sequence_of_the_radioresistant_bacterium_Deinococcus_radiodurans_R)
8. Yarullina D.R., Il'inskaya O.N., Aganov A.V., Silkin N.I., Zverev D.G., "Alternative pathways of nitric oxide formation in lactobacilli: evidence for nitric oxide synthase activity by EPR," *Microbiology*. 2006;75:6:634–638.  
[https://www.academia.edu/en/2344423/Genome\\_sequence\\_of\\_the\\_radioresistant\\_bacterium\\_Deinococcus\\_radiodurans\\_R](https://www.academia.edu/en/2344423/Genome_sequence_of_the_radioresistant_bacterium_Deinococcus_radiodurans_R)
9. Johnson E.G., Sparks J.P., Dzikovski B., Crane B.R., Gibson D.R., Loria R. "Plant-pathogenic *Streptomyces* species produce nitric oxide synthase-derived nitric oxide in response to host signals," *Chemistry & Biology*. 2008; 15: 1:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2007.11.014>
10. Das P., Lahiri A., Lahiri A., Chakravorty D. Modulation of the arginase pathway in the context of microbial pathogenesis: A metabolic enzyme moonlighting as an immune modulator. *PLoS Pathog*. 2010;6:363. doi: 10.1371/journal.ppat.1000899.
11. Bussiere F.I., Chaturvedi R., Cheng Y., Gobert A.P., Asim M., Blumberg D.R., Xu H., Kim P.Y., Hacker A., Casero R.A., Jr., et al. Spermine causes loss of innate immune response to *Helicobacter pylori* by inhibition of inducible nitric-oxide synthase translation. *J. Biol. Chem*. 2005;280:2409–2412. doi: 10.1074/jbc.C400498200.
12. Lahiri A., Das P., Chakravorty D. Arginase modulates *Salmonella* induced nitric oxide production in RAW264.7 macrophages and is required for *Salmonella* pathogenesis in mice model of infection. *Microbes Infect*. 2008;10:1166–1174. doi: 10.1016/j.micinf.2008.06.008.
13. Talaue M.T., Venketaraman V., Hazbon M.H., Peteroy-Kelly M., Seth A., Colangeli R., Alland D., Connell N.D. Arginine homeostasis in J774.1 macrophages in the context of *Mycobacterium bovis* BCG infection. *J. Bacteriol*. 2006;188:4830–4840. doi: 10.1128/JB.01687-05
14. El Kasmi K.C., Qualls J.E., Pesce J.T., Smith A.M., Thompson R.W., Henao-Tamayo M., Basaraba R.J., Konig T., Schleicher U., Koo M.S., et al. Toll-like receptor-induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens. *Nat. Immunol*. 2008;9:1399–1406. doi: 10.1038/ni.1671.
15. Aoki M.P., Guinazu N.L., Pellegrini A.V., Gotoh T., Masih D.T., Gea S. Cruzipain, a major *Trypanosoma cruzi* antigen, promotes arginase-2 expression and survival of neonatal mouse cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2004;286:206–212. doi:10.1152/ajpcell.00282.2003.

16. Ghosh S., Navarathna D.H., Roberts D.D., Cooper J.T., Atkin A.L., Petro T.M., Nickerson K.W. Arginine-induced germ tube formation in *Candida albicans* is essential for escape from murine macrophage line RAW264.7. *Infect. Immun.* 2009;77:1596–1605. doi: 10.1128/IAI.01452-08.
17. Cunin R., Glansdorff N., Pierard A., Stalon V. Biosynthesis and metabolism of arginine in bacteria. *Microbiol. Rev.* 1986;50:314–352. doi: [10.1128/mr.50.3.314-352.1986](https://doi.org/10.1128/mr.50.3.314-352.1986)
18. Dong Y., Chen Y.Y., Burne R.A. Control of expression of the arginine deiminase operon of *Streptococcus gordonii* by CcpA and Flp. *J. Bacteriol.* 2004;186:2511–2514. doi: 10.1128/JB.186.8.2511-2514.2004.
19. O’Driscoll B., Gahan C.G., Hill C. Adaptive acid tolerance response in *Listeria monocytogenes*: Isolation of an acid-tolerant mutant which demonstrates increased virulence. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996;62:1693–1698. DOI: 10.1128/aem.62.5.1693-1698.1996
20. Gobert A.P., McGee D.J., Akhtar M., Mendz G.L., Newton J.C., Cheng Y., Mobley H.L., Wilson K.T. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: A strategy for bacterial survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:13844–13849. doi: 10.1073/pnas.241443798.
21. Das P., Lahiri A., Lahiri A., Chakravorty D. Modulation of the arginase pathway in the context of microbial pathogenesis: A metabolic enzyme moonlighting as an immune modulator. *PLoS Pathog.* 2010;6:363. doi: 10.1371/journal.ppat.1000899.
22. Maghnouj A., Abu-Bakr A.A., Baumberg S., Stalon V., Vander Wauven C. Regulation of anaerobic arginine catabolism in *Bacillus licheniformis* by a protein of the Crp/Fnr family. *FEMS Microbiol. Lett.* 2000;191:227–234. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09344.x.
23. Gruening P., Fulde M., Valentin-Weigand P., Goethe R. Structure, regulation, and putative function of the arginine deiminase system of *Streptococcus suis*. *J. Bacteriol.* 2006;188:361–369. doi: 10.1128/JB.188.2.361-369.2006

## **THE ROLE OF NO AND ARGININE IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE UROGENITAL SYSTEM AND PATHOSPERMIA**

Melnyk O.V., Shikula R.G., Pavlyak U.V., Sus M.Yu., Kovalenko I.V.

*Abstract. Ukraine, the number of infertile couples reaches almost 20%, which is due to both genetic and anthropogenic factors, including xenobiotics. According to research, up to 50% of couples' infertility is caused by the female factor and about 50% by the male factor. The influence of urogenital infections on the development of infertility in men depends on the prevalence of inflammatory processes caused by bacterial endotoxins. Microorganisms can damage the tissues of the reproductive organs and disrupt the processes of spermatogenesis, influence the formation of the liquid part of sperm. Microorganisms can damage the tissues of the reproductive organs and*

*disrupt the processes of spermatogenesis and affect the formation of the liquid part of the sperm. The infectious process leads to a change in the microbiome, which is always accompanied by an increase in the levels of nitric oxide (NO) and reactive oxygen species (ROS). Low levels of ROS produced in spermatozoa are involved in regulating the fertilizing ability of sperm. By their nature, spermatozoa are very sensitive to oxidative stress. This is due to the fact that the gametes lack antioxidant protection.*

*The expression of NO-synthase (NOS) is activated by pro-inflammatory cytokines, free fatty acids, endotoxins and pathogenicity factors of microorganisms, in particular, microorganisms of the male genitourinary system. Biochemical processes related to NO are the fundamental units influencing the change of qualitative and quantitative indicators of the microbiome in the development of pathophysiological changes. Microbial synthesis of NO can be achieved by bacterial NOS (bNOS), which is similar in characteristics to eukaryotic NOS (eukNOS).*

*Arginine is a substrate for arginase and nitric oxide synthase, both cNOS and iNOS, as well as a source of nitrogen for microorganisms.*

*In this regard, the analysis of the bacterial spectrum of the male urogenital tract, in particular bacteria capable of generating NO, and the elucidation of changes in nitric oxide and arginine parameters in the seminal plasma of men with idiopathic infertility are relevant.*

**Keywords.** *Nitric oxide, pathospermia, L - arginine, sperm, NOS (bNOS) and (eukNOS).*

Мельник Оксана Володимирівна <https://orcid.org/0000-0002-2097-596X>, +380685069825, viruszet8@gmail.com

Шикула Р.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9302-6127>

Павляк У.В. <https://orcid.org/0000-0003-1277-7098>

Сус М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0108-4731>

Коваленко І.В <https://orcid.org/0000-0003-3217-2117>

Надійшла до редакції / Received: 23.11.2022