https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-395-400

Check for updates

Роль оксида азота в развитии заболеваний мужской репродуктивной системы и возможности его применения в клинической практике

О.И.Аполихин, С.С.Красняк ✉

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 105425, Россия, Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Резюме

Оксид азота (NO) – это активная форма азота, представляющая собой молекулу высокой физиологической и патологической важности. Физиологические механизмы, опосредованные NO, в основном включают в себя ангиогенез, рост, половое созревание и старение. NO играет жизненно важную роль в нормальном воспроизводстве, включая стероидогенез, гаметогенез и регуляцию апоптоза зародышевых клеток. У мужчин NO играет ключевую роль в стероидогенезе, эректильной функции, капацитации сперматозоидов и акросомной реакции. Кроме того, NO также является регулятором взаимодействия клеток Сертоли с зародышевыми клетками и поддержания гематотестикулярного барьера. При патологических состояниях, таких как инфекции, повышенная активность NO-синтазы стимулирует избыточный синтез NO, который действует как провоспалительный медиатор, вызывая окислительный стресс, губительный для репродуктивной функции у мужчин. При чрезмерном синтезе NO нарушаются функции половых желез, что вызывает апоптоз и окислительное повреждение зародышевых клеток. В обзоре рассматриваются различия в уровнях экспрессии NO и объясняется его положительное и отрицательное влияние на мужскую фертильность.

Ключевые слова: оксид азота, мужское репродуктивное здоровье, бесплодие, окислительный стресс, эректильная дисфункция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка работы отсутствовала.

© Аполихин О.И., Красняк С.С., 2024

Для цитирования: Аполихин О.И., Красняк С.С. Роль оксида азота в развитии заболеваний мужской репродуктивной системы и возможности его применения в клинической практике. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 395–400. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-395-400

The role of nitric oxide in the development of diseases of the male reproductive system and its potential applications in clinical practice

Oleg I. Apolikhin O.I., Stepan S. Krasnyak ✉

N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. 3rd Parkovaya 51, build. 1, Moscow, 105425, Russia

Abstract

Nitric oxide (NO), a reactive nitrogen species, is a molecule of high physiological and pathological importance. Physiological mechanisms mediated by NO mainly include angiogenesis, growth, puberty, and senescence. NO has vital roles in normal reproduction, including steroidogenesis, gametogenesis, and the regulation of germ-cell apoptosis. In males, NO is a key player in steroidogenesis, erectile functions, sperm capacitation, and acrosome reaction. Moreover, NO is also a regulator of Sertoli cell-germ cell interaction and maintenance of the blood-testis barrier. In pathological conditions such as infections, increased nitric oxide synthase activities stimulate the excessive synthesis of NO which acts as a proinflammatory mediator inducing oxidative stress, detrimental to reproductive functions in males. Excessive NO synthesis disrupts gonadal functions and induces germ cell apoptosis and oxidative damage to the germ cells. This review elucidates how the differences in NO expression levels account for its beneficial and adverse impacts on male fertility.

Key words: nitric oxide, male reproductive health, infertility, oxidative stress, erectile dysfunction.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Apolikhin O.I., Krasnyak S.S., 2024

For citation: Apolikhin O.I., Krasnyak S.S. The role of nitric oxide in the development of diseases of the male reproductive system and its potential applications in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 395–400 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-395-400

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Оксид азота (NO) обладает различными биохимическими и физиологическими возможностями. Период его полураспада короток и составляет приблизительно 2 с. Впервые обнаруженная в 1978 г., эта молекула в 1992 г. была номинирована как «молекула года» [1]. Это внутренний и внутриклеточный мессенджер, который играет важную роль в поддержании гомеостаза организма [2]. Синтезируя циклический гуанозинмонофосфат, NO обычно выполняет свою функцию. Синтез NO из L-аргинина опосредуется NO-синтазой (NOS). Этот фермент существует в трех изоформах:

- нейрональная (nNOS);
- эндотелиальная (eNOS);
- индуцибельная (iNOS) [1].

В разных тканях каскад NO стимулирует различные пути, например: они действуют как сосудорасширяющий фактор и известный расслабляющий фактор, происходящий из эндотелия, в сердечно-сосудистой системе [2]. Тем не менее NO считается нейромедиатором нервной системы. NO также участвует в развитии цитотоксичности, вызванной нейтрофилами, агрегации тромбоцитов, кровотоке, синаптической передаче и в некоторых случаях – потере долговременной памяти [3, 4]. В дополнение к вышеупомянутым функциям NO участвует в овуляции, менструации, способности и подвижности сперматозоидов [5]. NO является важным паракринным мессенджером, который в элементарных и эндокринных органах участвует в ряде физиологических и патофизиологических событий [6]. Кроме того, NO выполняет определенные функции иммунной системы, включая противовирусное и антимикробное действие, возбуждение или подавление иммунной системы и защиту клеток [7].

Физиологические источники оксида азота

Для продукции NO у млекопитающих можно использовать три изоформы NOS, включая нейрональную (nNOS), эндотелиальную (eNOS) и индуцибельную (iNOS). Недавно были открыты митохондриальные NOS, расположенные исключительно в митохондриях [8]. Кроме того, iNOS и eNOS обнаруживаются в различных репродуктивных тканях, таких как гранулеза, тека и цитоплазма ооцитов. В большинстве апоптотических каскадов участвуют активные формы азота и кислорода [8].

Механизм биосинтеза оксида азота

L-аргинин, молекулярный кислород и восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (НАДФН) в качестве косубстрата используются всеми изоформами NOS. В аминоконцевом оксигеназном домене функциональная NOS переносит электрон от НАДФН к гему [4, 9]. Электрон на гемовом участке используется для восстановления и активации кислорода (O_2) и окисления L-аргинина до L-цитруллина и NO [10]. Фермент NOS должен пройти два основных этапа для синтеза NO, включая гидроксилирование L-аргинина в n-гидрокси-L-аргинин и окисление L-цитруллина и NO в n-гидрокси-L-аргинин [11]. Связывание с кальцием через кальмодулин в nNOS и eNOS осуществляется за счет увеличения внутриклеточного иона кальция (Ca^{2+}). По мере увеличения сродства кальмодулина к NOS электроны переносятся от НАДФН к гему в домене оксигеназы в домене редуктазы. Из-за присутствия в составе iNOS различных аминокислот кальмодулин связывается с очень низкими внутриклеточными концентрациями Ca^{2+} – около 40 нМ [12].

Яичник – это орган, который в течение репродуктивного цикла претерпевает существенные структурные и функциональные изменения [13]. Лютеолиз – это структурная деградация и нарушение функции желтого тела в этот период, что предполагает снижение функции клеток. Анализ желтого тела в здоровых яичниках сопровождается увеличением выработки активных форм кислорода, таких как O_2 и перекись водорода (H_2O_2). Перекисное окисление липидов в плазматической мембране желтого тела является одним из последствий свободнорадикальных процессов в ткани яичников, что может способствовать потере рецепторов гонадотропинов, уменьшению образования аденилатциклазы, циклического аденозинмонофосфата; в конечном итоге стероидизация желтого тела после его разрушения уменьшается [14].

Также показано, что NO играет важную роль в сохранении физиологического баланса органов, включая яичники [15].

A. Motta et al. [16] сообщается о прямой связи между разрушением желтого тела и увеличением уровня простагландина F2α в яичниках. Обесценивание желтого тела напрямую связано со снижением выработки яичниками глутатиона. Кроме того, повышенное содержание NO может усилить окислительный эффект веществ оксидазы в процессе истощения глутатиона яичников, что приводит к разрушению желтого тела [17]. Также показано влияние NO на яичник, которое заключается в использовании гидрохлорида метилового эфира L-NG-нитро-аргинина (L-NAME) для предотвращения образования внутриклеточного NO в яичнике в результате повышенного окисления липидов [18].

Роль оксида азота в мужской репродуктивной системе

Функция яичек. NO был идентифицирован в эндотелии сосудистой сети яичек, при этом частично определен механизм его действия. Соответственно определена эффективность NO в перфузии яичек, активации гонадотропинов и пути их миграции к клеткам Лейдига, что также влияет на вытеснение андрогенов [19]. NO участвует в регуляции проницаемости клеток, кровотока и сократительной функции миофибробластов в семенниках и регуляции синтеза стероидов, контролирует подвижность сперматозоидов, т. к. в условиях низких концентраций NO увеличивает их подвижность, а при умеренных и высоких концентрациях – снижает ее. Сильная связь между концентрацией NO и долей неподвижных сперматозоидов наблюдалась в человеческой сперме (семен-

Пульмонология • Pul'monologiya. 2024; 34 (3): 395–400. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-395-400

ной жидкости) [20]. NO образуется в ограниченном количестве в физиологических условиях и позволяет удалять свободные радикалы. Напротив, при патологических состояниях, таких как инфекция, варикоцеле или сахарный диабет, избыточное производство NO может вызвать токсичность сперматозоидов, а также снизить их подвижность за счет образования пероксинитрита [21]. Сперма, эякулируемая в женские репродуктивные пути, вероятно, приведет к иммунному ответу, который вызывает активность iNOS и генерацию значительного количества NO, что может привести к несозреванию и неспособности сперматозоидов [20]. Эндогенный ингибитор NO в семенной плазме может ингибировать активность NOS и способствовать поддержанию низких концентраций семенного NO (что, скорее, полезно для функций сперматозоидов, чем вредно), предотвращать повреждение клеток Лейдига и подавлять гиперподвижность сперматозоидов, связанную с процессом наращивания их способности [22].

Эректильная функция

У человека наблюдается активность NOS в тазовой сетке, нервах кавернозного синуса в ткани и дорсальных ветвях полового члена, а также глубоких артериях кавернозного синуса [6]. Такая активность NOS указывает на то, что NO является физиологическим стимулятором эректильной функции в нейронах полового члена крысы (которые автономно иннервируют кавернозное тело и проникают в кавернозную ткань железы) и нейронной сети в адвентициальном слое сосудов полового члена. В эндотелии полового члена и пещеристых телах синусоидного эндотелия eNOS широко распространен в дополнение к экспрессии в нервах [23]. В гладкомышечных клетках кавернозного синуса полового члена экспрессируются все три гена: iNOS, nNOS и eNOS. При введении антиандрогенных препаратов здоровым крысам снижаются экспрессия генов nNOS и eNOS и эрекция [24]. Показано также, что электрическая стимуляция изолированной клеточной линии в кишечнике пещеристыми телами кролика секретирует NO [25]. Высказано предположение, что эрекция вызвана NO и возникает при реакции неадренергического-нехолинергического нейромедиатора. Кроме того, прямая инъекция L-NAME в перивентриальные ядра приводит к ингибированию апоморфина и окситоцина (как индуктора эрекции) [6].

Оксид азота и мужское бесплодие

Таким образом, NO является важным медиатором функций сперматозоидов [26]. Однако помимо положительного влияния на важные функции сперматозоидов, когда его уровень превышает физиологическое значение, он действует как провоспалительный медиатор в ответ на различные инфекции и становится вредным для функций сперматозоидов, оказывая влияние особенно на подвижность [27] и жизнеспособность [28]. Мужское бесплодие в основном связано с дефектами функций сперматозоидов, мембраны которых очень чувствительны к перекисному окислению липидов, поскольку они богаты полиненасыщенными жирными кислотами [29]. При высоких уровнях NO, который является мощным свободным радикалом азотистого происхождения, в мембранах сперматозоидов происходит перекисное окисление липидов и, следовательно, нарушается их внутриклеточная микроструктура, что оказывает влияние на целостность хроматина сперматозоидов и ограничивает их функции [30]. Однако несмотря на значительный прогресс в исследованиях роли активных форм кислорода в мужском бесплодии, вредное воздействие активных форм азота на мужские репродуктивные функции изучено недостаточно.

Хотя имеются свидетельства о пользе физиологической роли NO в обеспечении нормальных мужских репродуктивных функций, избыточное производство NO оказывает неблагоприятное воздействие на параметры спермы (см. таблицу). Обнаружено, что в присутствии 10^{-4} моль нитропруссида натрия количество сперматозоидов, связанных с зоной пеллюцида, было намного ниже, чем в контрольной группе лиц, не получавших NO. Жизнеспособность сперматозоидов значительно снижалась при той же концентрации нитропруссида натрия. Однако показано, что NO не влияет на этот параметр спермы [34]. Токсичные уровни NO могут изменить обычный внешний вид или морфологию сперматозоидов [28]. Как и в случае с жизнеспособностью, NO не оказывает влияния на морфологию сперматозоидов [33]. Более того, по сравнению с концентрациями NO в семенной плазме (3,88 ± 0,53 мкмоль / л) у нормальных фертильных мужчин, более высокие концентрации NO (5,74 ± 1,01 мкмоль / л) у бесплодных мужчин с большей вероятностью приведут к ингибированию капацитации. Следует также отметить, что повышенный уровень NO был связан со снижением метаболизма сперматозоидов у этих бесплодных мужчин. В целом для предотвращения неблагоприятного воздействия NO на функции сперматозоидов жизненно важно, чтобы естественная защита организма соответствующим образом управляла уровнем NO.

Токсичность NO связана с лейкоцитоспермией, которая характеризуется окислительным стрессом и избытком лейкоцитов в семенном эякуляте (1×10^6 лейкоцитов в 1 мл) [37, 38]. Лейкоцитоспермия нарушает подвижность сперматозоидов и приводит к их агглютинации, что может способствовать бесплодию [34]. Это также вызывает выработку цитотоксических цитокинов, что может быть признаком основного инфекционного заболевания [39]. Лейкоцитоспермия считается основной причиной окислительного стресса и наиболее очевидным механизмом, приводящим к избыточной продукции NO [34].

Варикоцеле, которое является одной из наиболее распространенных причин мужского бесплодия, также связано с высоким уровнем NO. Варикоцеле – это заболевание, при котором набухают и расширяются вены гроздьевидного сплетения поперек пуповины, ограничивая кровообращение в этом месте [40,

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица
Физиологическая и патологическая роль NO в регуляции мужской репродуктивной функции в зависимости от концентрации
Table
Physiological and pathological roles of NO in the regulation of male reproductive function in relation to its concentration

Исследование	Концентрация донора NO / NOS / NO	Эффект NO на параметры эякулята
G.Balercia et al. [27]	0–3 × 10^6 нмоль NO	Уровни NO обратно пропорциональны подвижности сперматозоидов ($p < 0,0007$). После криоконсервации NO, высвобождаемый нитропруссидом натрия, играет значительную роль в сохранении жизнеспособности сперматозоидов
M.Rosselli et al. [31]	50–100 нмоль NO	Улучшается жизнеспособность сперматозоидов после оттаивания при более низких концентрациях
M.K.O'Bryan et al. [32]	50–100 нмоль eNOS	Аберрантные паттерны экспрессии eNOS сперматозоидов, связанные со снижением их подвижности ($r = –0,46$; $p < 0,05$). NO улучшает жизнеспособность сперматозоидов после оттаивания при более низких концентрациях
E.Miraglia et al. [33]	S-нитрозоглутатион (100 нмоль / л)	Прогрессивная подвижность человеческих сперматозоидов не изменилась после 20-минутной инкубации со всеми агентами, высвобождающими NO ($p < 0,05$)
	2-фенил-4,4,5,5-тетраметилимидазолил-3-оксид-1-оксил (100 мкмоль / л)	
	1H-[1,2,4]оксадиазоло[4,3-a] хиноксалин-1-он (50 мкмоль / л)	
	8-бромогуанозин-3′, 5′-циклический монофосфат (1 мкмоль / л)	
	8-бромгуанозин-3',5'-циклический монофосфоротиоат, Rp-изомер (10 мкмоль / л)	
M.Tomlinson et al. [34]	10^{-6} – 10^{-4} моль натрия нитропруссида	Нитропруссид натрия значительно снижал прогрессивную подвижность, долю и концентрацию подвижных сперматозоидов во всех дозах ($p < 0,005$). Жизнеспособность спермы существенно не отличалась от таковой в контрольном образце ($p > 0,05$). После лечения NO жизнеспособность сперматозоидов снижается
J.P.Bolaños et al. [35]	Натрия нитропруссид (0,25–2,5 мкмоль)	Жизнеспособность ($p < 0,05$) и подвижность ($r = 0,740$; $p < 0,01$) сперматозоидов снижались после лечения NO
	S-нитрозо-N-ацетилпенициллamин (0,012–0,6 мкмоль)	
S.Archer [36]	S-нитрозо-N-ацетилпенициллamин (0–1,2 нмоль / 10^6 сперматозоидов)	Доля неподвижных сперматозоидов увеличивается при более высоких концентрациях NO ($p < 0,01$)

Примечание: NO – оксид азота; NOS – синтаза оксида азота; eNOS – эндотелиальная изоформа синтазы оксида азота.

41]. Сообщалось, что многочисленные симптомы, связанные с варикоцеле, включая гипоксию яичек, дисфункцию зародышевых клеток из-за окклюзии мелких сосудов и повышение температуры мошонки, снижение продукции гонадотропинов и дисфункцию яичек, связаны с NO, специально продуцируемым iNOS. Несмотря на эти потенциальные нарушения, опосредованные варикоцеле, фактический механизм, посредством которого NO играет роль в его патофизиологии, остается неизвестным [42].

NO также влияет на механизм эректильной дисфункции, т. е. неспособность развивать или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта [43]. Как указывалось ранее, эрекция опосредована следующим путем: растворимая гуанилциклаза → циклический гуанозинмонофосфат → гуанозинмонофосфат, который стимулируется NO. Этот процесс включает фосфорилирование ряда белков, что приводит к расслаблению гладких мышц и кровенаполнению синусоидальных пространств полового члена. Однако поскольку NO конкурирует с оксигемоглобином или супероксид-анионом за образование вредного пероксинитрита при эректильной дисфункции, для активации этого пути NO может быть недостаточно [44].

Заключение

NO представляет собой липофильную молекулу кратковременного действия, которая синтезируется в организме в разных видах. NO также включен во многие физиологические каскады в качестве внутриклеточного мессенджера. Увеличение кровотока в половых органах, регуляция тонуса сосудов, формирование половых путей и защитные механизмы среди прочего связаны с NO, который, в свою очередь, связан с ростом клеток, апоптозом, передачей репродуктивного сигнала. NO реагирует на белки, тиоловые группы и активные кислородные соединения. NO способен защищать или отравлять клетки благодаря своей концентрации и месту действия. Это азотоактивный вид, участвующий в васкулогенезе и ангиогенезе, развитии и половом созревании, старении и апоптозе в большинстве физиологических методов. NO, синтезируемый NOS, играет важную роль для мужской физиологической системы и подвижности, зрелости, качества и способности сперматозоидов и связывания ооцитов со сперматозоидами в физиологических каскадах, таких как эректильная функция и секреция андрогенов. Кроме того, предполагается, что эта простая молекула принимает участие в других функциях, таких как эво-

люция зародышевых клеток, связи между клетками Сертоли и зародышевыми клетками в гематотестикулярном барьере, гомодинамическом сокращении и апоптозе зародышевых клеток. Кроме того, из-за его широкого распространения как в нормальных, так и пораженных тканях яичек NO считается ключевым фактором мужской фертильности. В естественном или патологическом состоянии уровни экспрессии eNOS и iNOS различны, а сверхэкспрессия этих двух изоформ является возможной причиной деструктивных процессов фертильности, в т. ч. низкой подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, разрушения ткани семенников, активации апоптоза в зародыше клеток и буквально нарушения сперматогенеза. NO является важным фактором при производстве стероидов яичников, овуляции и фолликулярном апоптозе. В процессе овуляции iNOS является основной изоформой. Другими словами, повышение активности iNOS способствует увеличению количества NO, который индуцирует выработку простагландинов и вызывает воспалительные каскады, которые могут вызвать разрыв фолликула и атрезию. В лютеиновых и гранулезных клетках при повышении концентрации NO предотвращается синтез стероидов. Избыточная продукция NO в матке приводит к токсичности и воспалению эпителиальных клеток и иммунному отторжению имплантации, поскольку NO является значимым паракринным медиатором различных биологических процессов и играет ключевую роль как в репродуктивном цикле, так и в имплантации эмбриона.

В настоящее время существенно возросло число бесплодных пар, при этом у больных различных категорий отмечаются более низкие показатели оплодотворения, рост числа абортов и высокая заболеваемость. Одной из ключевых химических и патофизиологических причин в этом отношении является повышение содержания NO. Научному сообществу требуются новые технологии и синтетические материалы для расчета, идентификации и мониторинга уровня NO из-за различных его роли и функций в молекулярной передаче сигналов репродуктивной системы у мужчин и женщин.

Таким образом, как при патологических, так и при физиологических процессах парадоксальная функция NO зависит от общего состояния организма и механизма оксидантно-антиоксидантного баланса.

Литература / Reeferences

1. Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., Misra M.K. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology. *J. Biomed. Biotechnol*. 2004; 2004 (4): 227–237. DOI: 10.1155/S1110724304402034.
2. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci*. 2015; 129 (2): 83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.
3. Ying L., Hofseth L.J. An emerging role for endothelial nitric oxide synthase in chronic inflammation and cancer. *Cancer Res*. 2007; 67 (4): 1407–1410. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2149.
4. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J*. 2012; 33 (7): 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
5. Wang J., He Q., Yan X. et al. Effect of exogenous nitric oxide on sperm motility in vitro. *Biol. Res*. 2014; 47 (1): 44. DOI: 10.1186/0717-6287-47-44.
6. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res. Ther*. 2008; 10 (Suppl. 2): S4. DOI: 10.1186/ar2465.
7. Cuzzocrea S., Wayman N.S., Mazzon E. et al. The cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-delta(12, 14)-prostaglandin J(2)attenuates the development of acute and chronic inflammation. *Mol. Pharmacol*. 2002; 61 (5): 997–1007. DOI: 10.1124/mol.61.5.997.
8. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol. Rev*. 2019; 99 (1): 311–379. DOI: 10.1152/physrev.00036.2017.
9. Stuehr D.J. Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. *J. Nutr*. 2004; 134 (10, Suppl.): 2748–2751S. DOI: 10.1093/jn/134.10.2748S.
10. Feng M.S., Guo P., Jiang L.X. et al. Synthesis of novel methotrexate derivatives with inhibition activity of nitric oxide synthase. *Chin. Chem. Lett*. 2009; 20 (2): 178–180. DOI: 10.1016/j.cclet.2008.10.027.
11. Mukherjee P., Cinelli M.A., Kang S., Silverman R.B. Development of nitric oxide synthase inhibitors for neurodegeneration and neuropathic pain. *Chem. Soc. Rev*. 2014; 43 (19): 6814–6838. DOI: 10.1039/C3CS60467E.
12. Pavanelli W.R., Gutierrez F.R.S., da Silva J.J.N. et al. The effects of nitric oxide on the immune response during giardiasis. *Braz. J. Infect. Dis*. 2010; 14 (6): 606–612. DOI: 10.1016/S1413-8670(10)70119-7.
13. Rojas J., Chávez-Castillo M., Olivar L.C. et al. Physiologic course of female reproductive function: a molecular look into the prologue of life. *J. Preg*. 2015; 2015: 715735. DOI: 10.1155/2015/715735.
14. Lu J., Wang Z., Cao J. et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2018; 16 (1): 80. DOI: 10.1186/s12958-018-0391-5.
15. Devine P.J., Perreault S.D., Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biol. Reprod*. 2012; 86 (2): 27. DOI: 10.1095/biolreprod.111.095224.
16. Motta A., Estevez A., Tognetti T. et al. Dual effects of nitric oxide in functional and regressing rat corpus luteum. *Mol. Hum Reprod*. 2001; 7 (1): 43–47. DOI: 10.1093/molehr/7.1.43.
17. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J. et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2012; 10: 49. DOI: 10.1186/1477-7827-10-49.
18. Premkumar B.J., Aponte A., Shaman A., Agarwal A. Reactive oxygen species and female infertility. In: Laher I., ed. Systems biology of free radicals and antioxidants. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014: 2743–2772. DOI: 10.1007/978-3-642-30018-9_114.
19. Kong L., Wei Q., Fedail J.S. et al. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *J. Reprod. Dev*. 2015; 61 (3): 2019–2027. DOI: 10.1262/jrd.2014-129.
20. Francavilla F., Santucci R., Macerola B. et al. Nitric oxide synthase inhibition in human sperm affects sperm-oocyte fusion but not zona pellucida binding. *Biol. Reprod*. 2000; 63 (2): 425–429. DOI: 10.1095/biolreprod63.2.425.
21. Sengupta P., Dutta S., Alahmar A.T., D'souza U.J.A. Reproductive tract infection, inflammation and male infertility. *Chem. Biol. Lett*. 2020; 7 (2): 75–84. Available at: *https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/137*
22. Doshi S.B., Khullar K., Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive nitrogen species in male infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2012; 10: 109. DOI: 10.1186/1477-7827-10-109.
23. Favini R., Aldieri E., Revelli A. et al. Nitric oxide synthesis in human nonpregnant myometrium and uterine myomas. *Fertil. Steril*. 2003; 79 (Suppl. 1): 749–753. DOI: 10.1016/S0015-0282(02)04825-2.
24. Traish A.M., Goldstein I., Kim N.N. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur. Urol*. 2007; 52 (1): 54–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.034.
25. Napoli C., Ignarro L.J. Nitric oxide-releasing drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2003; 43: 97–123. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140226.
26. Herrero M.B., Gagnon C. Nitric oxide: a novel mediator of sperm function. *J. Androl*. 2001; 22 (3): 349–356. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2001.tb02188.x.
27. Balercia G., Moretti S., Vignini A. et al. Role of nitric oxide concentrations on human sperm motility. *J. Androl*. 2004; 25 (2): 245–249. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02784.x.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

28. Wu T.P., Huang B.M., Tsai H.C. et al. Effects of nitric oxide on human spermatozoa activity, fertilization and mouse embryonic development. *Arch. Androl*. 2004; 50 (3): 173–179. DOI: 10.1080/01485010490455494.
29. Agarwal A., Leisegang K., Sengupta P. Oxidative stress in pathologies of male reproductive disorders. In: Pathology. London: Academic Press; 2020: 15–27. DOI: 10.1016/B978-0-12-815972-9.00002-0.
30. Ramya T., Misro M.M., Sinha D. et al. Altered levels of seminal nitric oxide, nitric oxide synthase, and enzymatic antioxidants and their association with sperm function in infertile subjects. *Fertil. Steril*. 2011; 95 (1): 135–140. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.044.
31. Rosselli M., Dubey R.K., Imthurn B. et al. Effects of nitric oxide on human spermatozoa: evidence that nitric oxide decreases sperm motility and induces sperm toxicity. *Hum. Reprod*. 1995; 10 (7): 1786–1790. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136174.
32. O'Bryan M.K., Zini A., Cheng C.Y., Schlegel P.N. Human sperm endothelial nitric oxide synthase expression: correlation with sperm motility. *Fertil. Steril*. 1998; 70 (6): 1143–1147. DOI: 10.1016/S0015-0282(98)00382-3.
33. Miraglia E., Rullo M.L., Bosia A. et al. Stimulation of the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signaling pathway elicits human sperm chemotaxis in vitro. *Fertil. Steril*. 2007; 87 (5): 1059–1063. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1540.
34. Tomlinson M., East S., Barratt C. et al. Preliminary communication: possible role of reactive nitrogen intermediates in leucocyte-mediated sperm dysfunction. *Am. J. Reprod. Immunol*. 1992; 27 (1–2): 89–92. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00730.x.
35. Bolaños J.P., Delgado-Esteban M., Herrero-Mendez A. et al. Regulation of glycolysis and pentose-phosphate pathway by nitric oxide: impact on neuronal survival. *Biochim. Biophys Acta*. 2008; 1777 (7-8): 789–793. DOI: 10.1016/j.bbabio.2008.04.011.
36. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J*. 1993; 7 (2): 349–360. DOI: 10.1096/fasebj.7.2.8440411.
37. Huang I., Jones J., Khorram O. Human seminal plasma nitric oxide: correlation with sperm morphology and testosterone. *Med. Sci. Monitor*. 2006; 12 (3): CR103–106. Available at: *https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/447106*
38. Theam O.C., Dutta S., Sengupta P. Role of leucocytes in reproductive tract infections and male infertility. *Chem. Biol. Lett*. 2020; 7 (2): 124–130. Available at: *https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/143*
39. Irez T., Bicer S., Sahin E. et al. Cytokines and adipokines in the regulation of spermatogenesis and semen quality. *Chem. Biol. Lett*. 2020; 7 (2): 131–139. Available at: *https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/173*
40. Shiraishi K., Naito K. Nitric oxide produced in the testis is involved in dilatation of the internal spermatic vein that compromises spermatogenesis in infertile men with varicocele. *BJU Int*. 2007; 99 (5): 1086–1090. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06800.x.
41. Mitropoulos D., Deliconstantinos G., Zervas A. et al. Nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities in the spermatic vein of patients with varicocele: a potential role for nitric oxide and peroxynitrite in sperm dysfunction. *J. Urol*. 1996; 156 (6): 1952–1958. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)65403-X.
42. Ozbek E., Turkoz Y., Gokdeniz R. et al. Increased nitric oxide production in the spermatic vein of patients with varicocele. *Eur. Urol*. 2000; 37 (2): 172–175. DOI: 10.1159/000020135.
43. Beckman J.S., Beckman T.W., Chen J. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1990; 87 (4): 1620–1624. DOI: 10.1073/pnas.87.4.1620.
44. Lee N.P., Cheng C.Y. Nitric oxide and cyclic nucleotides: their roles in junction dynamics and spermatogenesis. In: Cheng C.Y., ed. Advances in experimental medicine and biology. 3rd Edn. New York: Springer; 2008; Vol. 636: 172–185. Available at: *https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=429451*

Поступила: 25.12.23
Принята к печати: 24.04.24
Received: December 25, 2023
Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Аполихин Олег Иванович – директор Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 110-40-67; e-mail: sekr.urology@gmail.com (Author ID: 683661; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0206-043X*)

Oleg I. Apolikhin, Director, N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 110-40-67; e-mail: sekr.urology@gmail.com (Author ID: 683661; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0206-043X*)

Красняк Степан Сергеевич – ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А.Лопаткина – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 110-40-67; e-mail: krasnyakss@mail.ru (Author ID: 641107; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9819-6299*)

Stepan S. Krasnyak, Leading Researcher, Department of Andrology and Human ReproductionN.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 110-40-67; e-mail: krasnyakss@mail.ru (Author ID: 641107; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9819-6299*)

Участие авторов

Аполихин О.И. – научное консультирование, редактирование текста (40 %)
Красняк С.С. – написание и редактирование текста (60 %)
Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Apolikhin O.I. – scientific consulting, text editing (40%)
Krasnyak S.S. – writing and editing the text (60%)
Both authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.