

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Antioksidantų vaidmuo moters reprodukcinėje sistemoje
The Role of Antioxidants in Female Reproductive System

Studentas/-ė (vardas, pavardė), grupė: **Jogailė Gudaitė** VI kursas, 4 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos**
instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-16

Studento elektroninio pašto adresas jogaile.gudaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. ĮVADAS	3
4. METODAI IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKA	4
5. LITERATŪROS APŽVALGA	5
5.1. OKSIDACINIS STRESAS	5
5.2. AKTYVIŲJŲ DEGUONIES RADIKALŲ VAIDMENS MOTERS REPRODUKČINĖJE SISTEMOJE APŽVALGA	7
5.3. ANTIOKSIDACINĖ APSAUGOS SISTEMA.....	8
5.4. OKSIDACINIO STRESO ĮTAKA MOTERS REPRODUKČINĖS SISTEMOS LIGŲ PATOGENEZEI.....	11
5.4.1. PKS IR OKSIDACINIS STRESAS.....	11
5.4.2. ENDOMETRIOZĖ IR OKSIDACINIS STRESAS.....	12
5.5. EGZOGENINIŲ ANTIOKSIDANTŲ TERAPIJOS GALIMYBĖS REPRODUKČINĖS SISTEMOS LIGOMIS SERGANČIOSIOMS.....	13
6. SISTEMINĖS PAIEŠKOS REZULTATŲ APTARIMAS	19
6.1. PKS.....	19
6.2. ENDOMETRIOZĖ.....	23
6.3. APIBENDRINIMAS.....	23
7. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	24
8. LITERATŪRA	25

1. SANTRAUKA

Problemos aktualumas ir darbo tikslas. Pastarąjį dešimtmetį daugėjant mokslinių duomenų apie potencialų oksidacinio streso vaidmenį įvairių moters reprodukcinės sistemos sutrikimų patogenezeje, vis dažniau moksliniai tyrimai atsigrežia į antioksidacinės apsaugos sistemos svarbą darniai reprodukcinės sistemos veiklai. Šio darbo tikslas – įvertinti antioksidantų vaidmenį moters reprodukcinėje sistemoje ir geriamųjų antioksidantų terapijos galimybes.

Medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros paieška pagal reikšminius žodžius vykdyta *Pubmed (MEDLINE)* ir *Web of Science* duomenų bazėse bei specializuotoje paieškos sistemoje *Google Scholar*. Sistemine tyrimų atranka vykdyta pagal *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* rekomendacijas.

Rezultatai. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, aktyvieji deguonies radikalai yra sudėtinė moters reprodukcinėje sistemoje vykstančių fiziologinių procesų dalis, tačiau jų pertekliaus arba vidinių antioksidacinių mechanizmų stokos sąlygotas oksidacinis stresas turi įtakos įvairių lytinės sistemos sutrikimų išsivystymui. Antioksidantų tyrimai atskleidžia, jog geriamųjų antioksidantų vartojimas policistinių kiaušidžių sindromu sergančiosioms gali būti naudingas ne vien oksidacinio streso rodiklių mažinimui, tačiau ir siekiant geriau kontroliuoti glikemijos rodiklius, didinti jautrumą insulinui, koreguoti metabolinius rodiklius bei gerinti ovocitų ar embrionų kokybę pagalbinio apvaisinimo procedūrų metu. Endometrioze sergančiosioms antioksidantų vartojimas gali būti naudingas dubens ir mėnesinių skausmo bei dispareunijos mažinimui.

Išvados. Geriamųjų antioksidantų vartojimas policistinių kiaušidžių sindromu ir endometrioze sergančiosioms gali būti naudingas oksidacinio streso rodiklių mažinimui, geresnei metabolinių rodiklių kontrolei, simptomų palengvinimui. Siekiant gauti vienareikšmius ir patikimus duomenis dėl geriamųjų antioksidantų vartojimo naudos moterims, reikalingi tolesni didelės imties randomizuoti klinikiniai tyrimai.

Raktažodžiai. Aktyvieji deguonies radikalai; antioksidantai; oksidacinis stresas; moters reprodukcinė sistema.

2. SUMMARY

Relevance of the problem and aim of the review. The past decade has seen an increase in scientific data on the role of oxidative stress in the pathogenesis of the female reproductive disorders. Recent studies suggest the importance of antioxidants for the effective functioning of female reproductive system. The aim of this review is to evaluate the role of antioxidants in the female reproductive system as well as to investigate the therapeutic potential of supplementary oral antioxidants.

Materials and methods. Literature search was conducted in the *Pubmed (MEDLINE)* and *Web of Science* medical databases and in the specialized search engine *Google Scholar*. Systematic search of literature was based on the recommendations of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* statement.

Results. Studies show that reactive oxygen species are a significant component of female reproductive physiology. However, an excess of said radicals or impaired antioxidant-mediated defence mechanisms result in oxidative stress which is associated with a number of reproductive pathologies. Several studies demonstrate that women with polycystic ovarian syndrome treated with oral antioxidants show reduced levels of oxidative stress markers. Additionally, tighter glycaemic regulation, increased insulin sensitivity and improved metabolic parameters alongside increased numbers of good quality oocytes and embryos during assisted reproduction have been reported. Endometriosis patients also reported decreased pelvic pain, dysmenorrhoea and dyspareunia levels with oral antioxidant use.

Conclusions. Based on current evidence, oral antioxidant use might be beneficial to women with polycystic ovarian syndrome or endometriosis in order to decrease oxidative stress markers and improve symptoms as well as other metabolic parameters. Further randomized controlled large sample trials are needed in the future to confirm current results.

Keywords. Antioxidants; female reproduction; oxidative stress; reactive oxygen species.

3. ĮVADAS

Aktyviųjų deguonies radikalų (angl. *reactive oxygen species*, ADR) atradimas XX a. pradžioje paskatino jau daugiau nei šimtmetį trunkančius šių molekulių tyrimus įvairiose mokslo srityse. 1986 m. H. Sies pirmąsyk aprašytas oksidacinio streso (OS) – t.y. sutrikusios pusiausvyros tarp aktyviųjų deguonies radikalų ir vidinių antioksidacinių mechanizmų veiklos – fenomenas paskatino tolimesnius ADR tyrimus medicinos srityje, lėmusius visuotinai pripažintą ląstelių senėjimo teoriją bei reikšmingus atradimus vėžio, aterosklerozės, neurodegeneracinių ir kt. ligų tyrimų metu [1–3].

Pastrąjį dešimtmetį vis daugiau mokslininkų dėmesio sulaukia aktyviųjų deguonies radikalų veikla moters reprodukcinėje sistemoje. Iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, manoma, kad ADR dalyvauja daugybėje fiziologinių moters reprodukcijos procesų, tačiau vis didesnis tyrimų skaičius įvardija, jog laisvųjų radikalų pertekliaus arba vidinių antioksidacinių mechanizmų stokos sukeltas oksidacinis stresas yra vienas iš svarbiausių veiksnių, nulemiančių moters reprodukcinės sistemos sutrikimus [4,5].

Šia tema atliktų išsamių apžvalgų trūkumas paskatino įsigilinti į pastarąjį dešimtmetį atliktų tyrimų, nagrinėjančių aktyviųjų deguonies radikalų ir šiuos radikalus nukenksminančių medžiagų – antioksidantų – veiklą moters reprodukcinėje sistemoje bei leido daryti prielaidą apie potencialią egzogeninių antioksidantų vartojimo naudą moters lytinės sistemos ligų gydymui.

Darbo tikslas: Įvertinti antioksidantų vaidmenį moters reprodukcinėje sistemoje ir geriamųjų antioksidantų terapijos galimybes.

Darbo uždaviniai:

1. Apžvelgti reaktyviųjų deguonies radikalų vaidmenį moterų reprodukcinės sistemos fiziologiniams bei patologiniams procesams.
2. Apžvelgti pagrindinius antioksidantų sistemos komponentus, jų veikimą moters reprodukcinėje sistemoje.
3. Įvertinti geriamųjų antioksidantų vartojimo poveikį reprodukcinio amžiaus moterų ligų (policistinių kiaušidžių sindromo (PKS), endometriozės ir šių ligų nulemtu nevaisingumo) biocheminiams bei reprodukciniams rodikliams.

4. METODAI IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKA

Mokslinių literatūros šaltinių paieška vykdyta *Pubmed* per *MEDLINE* ir *Web of Science* duomenų bazėse bei specializuotoje paieškos sistemoje *Google Scholar*. Apžvalgai buvo naudoti ne senesni nei dešimties metų straipsniai (išskyrus istoriškai reikšmingas senesnes publikacijas), publikuoti anglų kalba. Mokslinių straipsnių paieška atlikta 2022 m. lapkričio 1 – 2023 m. balandžio 1 dienomis. Pasirinkti raktiniai žodžiai, atitinkantys apžvalgos temą: „*antioxidants*“ (liet. antioksidantai), „*female reproduction*“ (liet. moters reprodukcinė sistema), „*oxidative stress*“ (liet. oksidacinis stresas), „*reactive oxygen species*“ (liet. aktyvieji deguonies radikalai) bei jų deriniai.

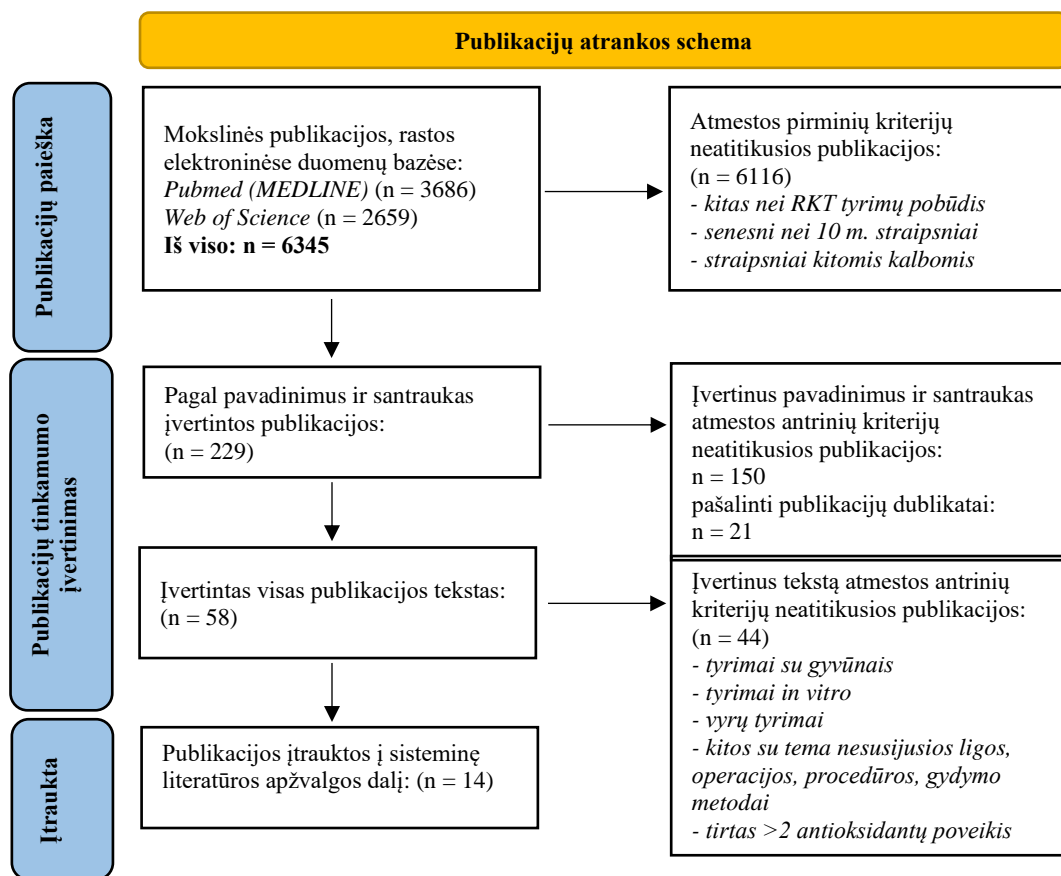
Mokslinės literatūros analizei tinkamos publikacijos buvo atrinktos taikant pasirinktus kriterijus:

- Pirminiai kriterijai:
 - Straipsniai publikuoti nuo 2012 iki 2023 m., išskyrus istorinės reikšmės tekstus.
 - Publikacijos anglų kalba.
- Antriniai kriterijai (straipsnių atmetimo kriterijai):
 - Publikacijos netinkamos, jeigu jose nagrinėjamos su tema nesusijusios ligos, operacijos, procedūros ar gydymo metodai, taip pat jeigu aptariami bandymai su gyvūnais, jeigu nagrinėjama vyrų reprodukcinės sistemos patologija.

Mokslinės literatūros atranka atlikta keliais etapais: pirmajame etape atrinkti visi straipsniai, kurių pavadinimai ar santraukos atitinka nurodytus pirminius kriterijus; antrajame atrankos etape atrinkti straipsniai, kuriuose yra suteikta prieiga prie pilno straipsnio teksto; trečiajame atrankos etape įvertintas visas publikacijos tekstas ir, atmetus netinkamus straipsnius pagal antrinius kriterijus, likusios publikacijos įtrauktos į literatūros apžvalgą. Straipsnių atmetimas vykdytas tiek rankiniu būdu, tiek pasitelkus *Microsoft Excel* paieškos ir atmetimo įrankius.

Taip pat atlikta papildoma sisteminė mokslinių tyrimų paieška, nagrinėjanti egzogeninių antioksidantų terapijos klinikinio taikymo galimybes reprodukcinės sistemos ligomis sergančiosioms. Sisteminė apžvalga atlikta minėtose duomenų bazėse anglų kalba, naudojantis raktažodžiais „*antioxidants*“ (liet. antioksidantai) ir „*female infertility*“ (liet. moterų nevaisingumas), publikacijų atranka taip pat vykdyta remiantis aukščiau nurodytais atrankos

etapais, pirminiais ir antriniais kriterijais. Įtraukti ir papildomi kriterijai: į analizę įtraukti tik randomizuoti kontroliuojami tyrimai (RKT) su žmonėmis, kuriuose tirtas ne daugiau nei dviejų antioksidantų kombinacijos poveikis bei nagrinėtos šios patologijos: PKS, endometriozę ir šių būklių nulemtas nevaisingumas. Atmesti *in vitro* ir vyrų tyrimai. Sisteminės publikacijų atrankos schema vaizduojama 1 paveiksle.



1 paveikslas. Sisteminės publikacijų atrankos schema

5. LITERATŪROS APŽVALGA

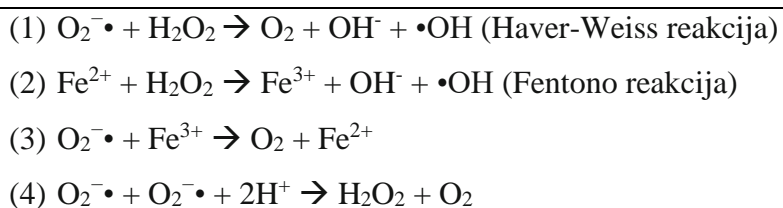
5.1. OKSIDACINIS STRESAS

Oksidaciniu stresu (OS) apibūdinamas reiškinys, kuriam būdinga sutrikusi pusiausvyra tarp aktyviųjų deguonies radikalų ir vidinių antioksidacinių mechanizmų veiklos [1]. Aktyvieji deguonies radikalai gaminami kai kurių plazminėse membranose esančių baltymų (pavyzdžiui,

nikotinamido adenino dinukleotido fostato (NADPH) oksidazių [6], lipidų metabolizmo peroksisomose metu [7], taip pat veikiant citozoliniams fermentams, pavyzdžiui, ciklooksigenazėms, ksantinoksidoreduktazėms, citochromui p450 [4,8], fagocitozės metu vykstančio oksidacinio sprogo pasekoje ir kt [4]. Visgi, dauguma ADR yra mitochondijose nepertraukiamai vykstančių aerobinio metabolizmo reakcijų šalutiniai produktai, susidarantys oksidacinio fosforilavimo metu nutekant elektronams elektronų pernašos sistema [9,10]. Manoma, jog net 2 proc. viso energijos gamyboje dalyvaujančio deguonies išsiskiria ADR pavidalu [9].

Yra išskiriami trys pagrindiniai ADR tipai: hidroksilo radikalas ($\bullet\text{OH}$), superoksido anijonas ($\text{O}_2^{\bullet-}$) ir vandenilio peroksidas (H_2O_2). Hidroksilo radikalai susidaro Haver-Weiss ir Fentono tipo reakcijų metu (*1 ir 2 reakcijos*), superoksido anijonas ($\text{O}_2^{\bullet-}$) susidaro prisijungiant elektronui prie molekulinio deguonies [9]. $\text{O}_2^{\bullet-}$ sugeba redukuoti Fe^{3+} į Fe^{2+} susidarant O_2 (*3 reakcija*) bei yra laikomas nestabiliu skystose terpėse dėl gebėjimo spontaniškai reaguoti pačiam su savimi bei tokiu būdu sudaryti molekulinę deguonį bei vandenilio peroksidą (*4 reakcija*) [9]. Nors pastarasis nėra laikomas laisvuju radikalu, manoma, jog H_2O_2 gebėjimas pereiti biologines membranas ir virsti hidroksilo radikalu turi žalingą poveikį ląstelėms [9]. Visos minėtosios reakcijos vaizduojamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Aktyviųjų deguonies radikalų reakcijos

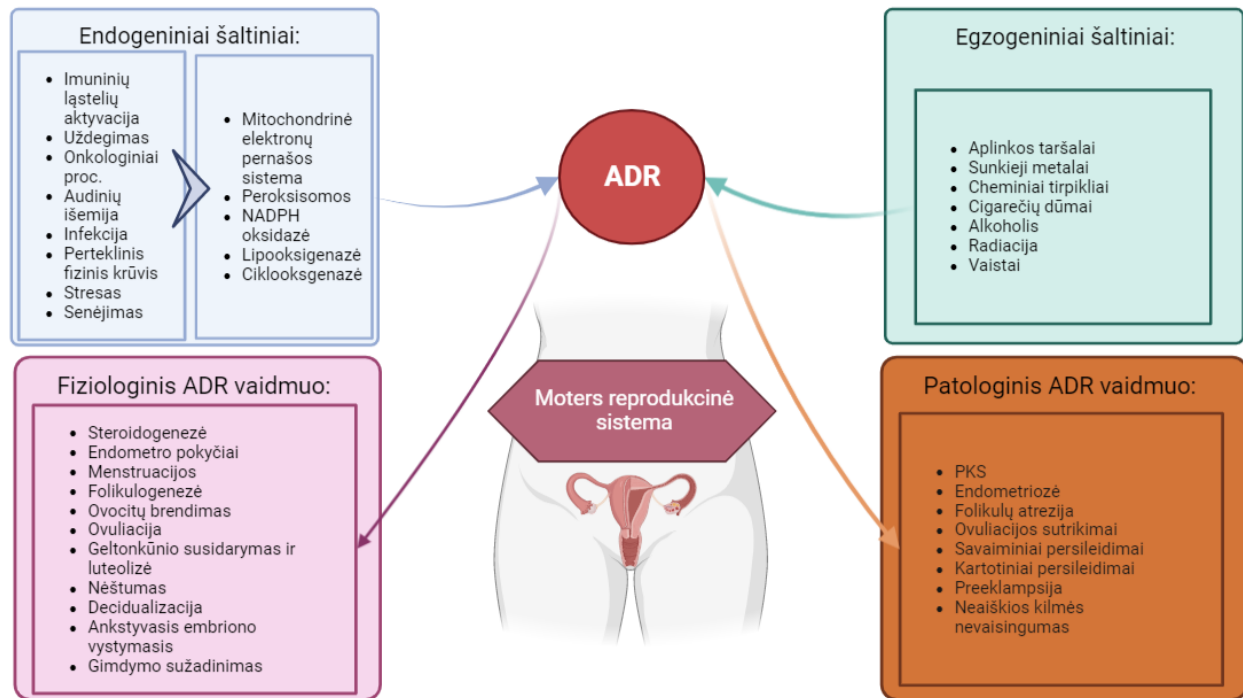


Laisvųjų radikalų gamybą inicijuoja tiek endogeniniai, tiek egzogeniniai veiksniai. Imuninių ląstelių aktyvacija, uždegiminiai ar onkologiniai procesai, audinių išemija ar infekcija, perteklinis fizinis ar psichoemocinis stresas bei senėjimas yra atsakingi už endogeninę laisvųjų radikalų gamybą [3]. Sąveika su aplinkos taršalais, sunkiaisiais metalais (Cd, Hg, Pb, Fe, As), cheminiais tirpikliais, cigarečių dūmais, alkoholiu, radiacija ir net kai kuriais vaistinėmis preparatais, pavyzdžiui, ciklosporinu, takrolimu, bleomicinu bei gentamicinu, gali lemti egzogeninės kilmės laisvųjų radikalų gamybą – šiems veiksniams patekus į organizmą, vykstančių irimo bei metabolizavimo reakcijų metu ADR išsiskiria šalutinių produktų pavidalu [3,11].

ADR yra nestabilūs bei labai reaktyvūs, tad jų stabilizavimui būtini elektronai, įgijami iš gretimų molekulių, pavyzdžiui, angliavandenilių, baltymų, lipidų ar nukleinių rūgščių, todėl galima angliavandenilių, baltymų ar DNR pažeida, lipidų peroksidacija bei iš to sekanti ląstelių apoptozė ar nekrozė [12,13]. Normalios organizmo būklės atveju, potencialiai toksiškas ADR sukeliamas grandininės reakcijos nutraukia fermentiniai (pavyzdžiui, glutationo peroksidazė, katalazė ir superoksido dismutazė) arba nefermentiniai (pavyzdžiui, vitaminai C ir E) antioksidantai [1]. Tačiau, sutrikus antioksidacinių mechanizmų veiklai arba esant perteklinei ADR gamybai sutrinka šių procesų pusiausvyrą ir redukcijos reakcijos vyksta nekontroliuojamai, lemdamos tolimesnį įvairių pataloginių procesų vystymąsi [1]. Šis procesas mokslinėje literatūroje įvardijamas oksidaciniu stresu.

5.2. AKTYVIŲJŲ DEGUONIES RADIKALŲ VAIDMENS MOTERS REPRODUKCIŲJE SISTEMOJE APŽVALGA

Aktyvieji deguonies radikalai yra svarbi įvairių moters reprodukcinėje sistemoje veikiančių procesų dalis. Mokslinių tyrimų duomenimis, tam tikras laisvųjų radikalų kiekis dalyvauja fiziologiniuose moters reprodukcijos procesuose: folikulogenezės, ovuliacijos, geltonkūnio susidarymo ir nykimo procesuose, taip pat decidualizacijoje, kiaušidės steroidų gamyboje, vaisiaus ir placentos vystymąsi bei gimdymo sužadinime [1,5,9]. Visgi, pataloginis ADR kiekis gali žalingai veikti folikulinę, kiaušintakinę ir peritoninę mikroaplinkas tiesiogiai veikdami ovocitų kokybę, aktyvaciją, implantaciją, ankstyvąjį embrioninį vystymąsi ir kitus moters vaisingumo procesus [14]. Be to, teigiama, jog oksidacinis stresas dalyvauja ir kitų reprodukcinų ligų, pavyzdžiui, PKS, endometriozės, savaiminių persileidimų, preeklampsijos, priešlaikinio gimdymo ir vaisiaus augimo sulėtėjimo patogenezėje [5,10]. ADR veikla moters reprodukcinėje sistemoje apibendrintai vaizduojama 2 paveiksle.



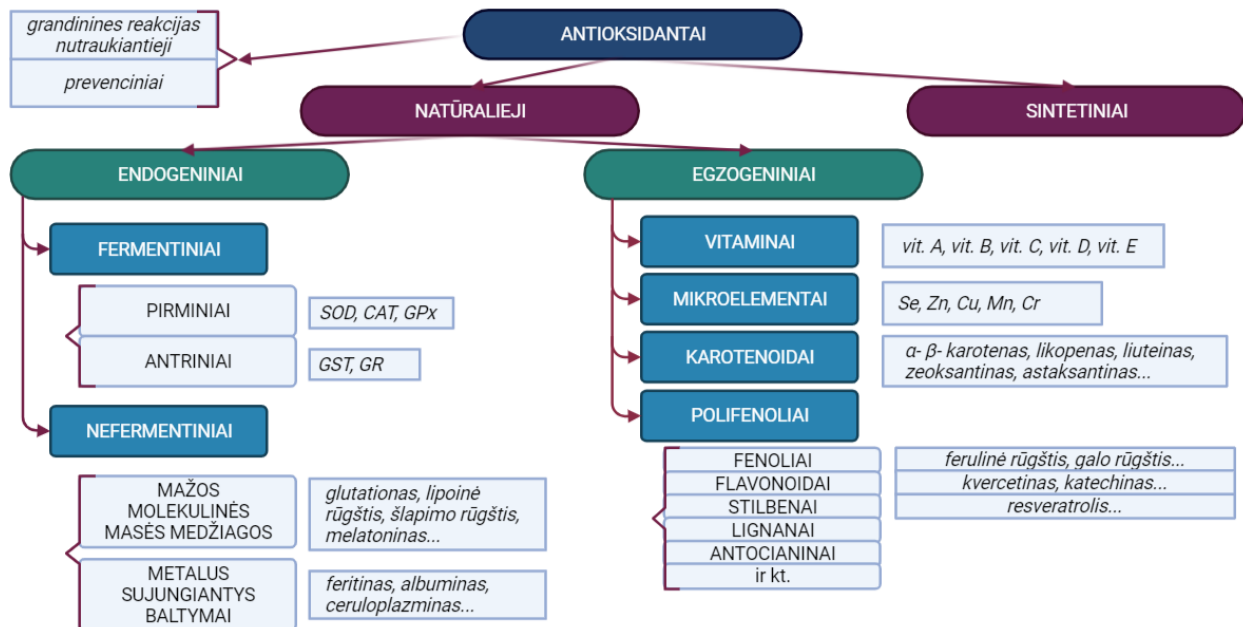
2 paveikslas. Aktyviųjų deguonies radikalų šaltiniai bei jų vaidmuo moters reprodukcinėje sistemoje (parengta remiantis: [4,5,15], sukurta naudojantis *Biorender.com*).

5.3. ANTIOKSIDACINĖ APSAUGOS SISTEMA

Kaip minėta anksčiau, normaliomis sąlygomis prieš potencialiai toksišką aktyviųjų deguonies radikalų poveikį veikia antioksidacinė apsaugos sistema. Antioksidantai apibūdinami kaip molekulės, gebančios neutralizuoti arba inhibuoti laisvųjų radikalų sukeltas reakcijas ir tokiu būdu apsaugoti ląsteles nuo pažeidimo arba ją atitolinti [15]. Manoma, jog antioksidacinė apsaugos sistema yra būdinga visiems organizmams [16], o medžiagos, galinčios turėti antioksidacinį poveikį, skaičiuojamos šimtais.

Nors bendrosios antioksidantų klasifikacijos nėra, jie dažnai skirstomi į sintetinius ir natūraliuosius, o pastarieji grupuojami pagal šaltinį (endogeniniai, egzogeniniai), veikimo mechanizmą (fermentiniai, nefermentiniai), tirpumą (tirpūs vandenyje arba riebaluose) ir t.t. [15,17]. Vieni iš pagrindinių endogeninių antioksidacinių mechanizmų yra susiję su fermentinių antioksidantų veikla, iš kurių didžiausią antioksidacinį poveikį turi superoksido dismutazė (SOD), katalazė (CAT) ir glutationo peroksidazė (GPX) [10]. Svarbiausiu nefermentinių endogeninių antioksidantų atstovu yra laikomas glutationas (GSH). Egzogeniniams antioksidantams priklauso

įvairūs vitaminai (A, B, C, E), mikroelementai (Se, Zn, Cu, Mn, Cr), taip pat karotenoidai (pavyzdžiui, β -karotenas, likopenas, astaksantinas), polifenoliai [15,17]. Detalesnė antioksidantų klasifikacija pateikiama 3 paveiksle.



3 paveikslas. Antioksidantų klasifikacija (parengta remiantis [15,17], sukurta naudojantis *Biorender.com*). Naudojamų trumpinių reikšmė: SOD- superoksido dismutazė, CAT- katalazė, GPx- glutationo peroksidazė, GST- glutationo-S-transferazė, GR- glutationo reduktazė.

Antioksidantai gali veikti kaip elektronų ar vandenilio donoriai, radikalus sujungiančios medžiagos, fermentų inhibitoriai, peroksido skaidytojai, ko-antioksidantai, metalus cheluojantys veiksniai ir kt. [18]. Tad, priklausomai nuo jų bazinio veikimo mechanizmo, antioksidantai gali būti skirstomi į pirminius ir antrinius. Pirminiai antioksidantai, dar kitaip vadinami *prevenciniais antioksidantais*, sustabdo ADR reakcijas jų pradiniame etape tiesiogiai juos suardydami, pavyzdžiui, veikiant CAT, SOD, GPx, arba stabilizuodami pereinamosiose reakcijose dalyvaujančius metalų radikalus [17,19]. Antriniai antioksidantai veikia tiesiogiai cheludami metalų jonus, sužadindami apsauginių faktorių veiklą, inhibuodami NADPH- bei ksantin-oxidazes, reguliuodami redukcijai jautrius signalo perdavimo kelius – visais šiais ir kitais būdais nutraukdami tolimesnį elektronų perdavimą iš vienuj radikalų kitiems, todėl yra vadinami *grandinines reakcijas nutraukiančiais antioksidantais* [17,19]. Galimas ir netiesioginis antioksidantų veikimas: aktyvuodami įvairius transkripcijos faktorius gali būti sužadinama

endogeninių fermentinių antioksidantų veikla [19,20]. Vienas iš tokių veikimo pavyzdžių yra Nrf2 faktorius (angl. *nuclear factor erythroid 2-related Factor 2*, su eritroid-2 susijęs antrasis branduolio faktorius) – pagrindinis OS jutiklis ląstelėse bei redukcijos reakcijų homeostazės ląstelėse reguliatorius [21]. OS ląstelėje metu, Nrf2 yra atpalaiduojamas iš Keap1 inhibitoriaus, ko pasekoje skatinama įvairių citoprotekcinų genų, pavyzdžiui, NQ-1 (angl. *NADPH quinone oxidoreductase 1*, NADPH kvinonoksidoreduktazė) bei SOD, ekspresiją [19,20,22].

Mokslinių tyrimų duomenimis, moters reprodukcinėje sistemoje veikiančioje antioksidacinėje apsaugos sistemoje svarbiausią vaidmenį atlieka endogeniniai fermentiniai antioksidantai [10] bei glutationas [14], tačiau paskutinįjį dešimtmetį tyrėjų susidomėjimo objektu tapo egzogeniniai antioksidantai ir jų veikimas reprodukcinėje sistemoje. Literatūroje teigiama, jog vitaminai, pavyzdžiui vitaminas C ir E, gali tiesiogiai ir efektyviai nukenksminti aktyvius deguonies radikalus [10]. Įvairūs mikroelementai, pavyzdžiui, Se, yra vienas iš aktyvųjų GPx centrą sudarančių, Mn, Cu, Zn – SOD sudarančių mikroelementų, katalizuojančių šių fermentų vykdomas ADR neutralizacijos reakcijas [23]. Polifenolių, pavyzdžiui, resveratolio, nauda reprodukcijoje įvairialypė. Tyrimų su gyvūnais metu pastebėta, jog resveratolis, būdamas labai struktūriškai panašiu į estrogeną, gali veikti per estrogeno receptorių ir didinti estrogenų poveikį reprodukcinėje sistemoje [24]. Tyrimuose pastebėtas ir sirtuinus aktyvuojantis resveratolio poveikis, tiesiogiai susijęs su steroidogeneze ir kiaušidžių senėjimo slopinimu [24]. Karotenoidų grupės atstovas astaksantinas (AST) yra žinomas ne vien dėl galingo deguonies radikalus nukenksminančio poveikio, tačiau pasižymi ir imunomoduliacinėmis, priešuždegiminėmis, apoptozę ir proliferaciją slopinančiomis savybėmis bei, manoma, veikdamas Nrf2 faktoriaus gamybą folikulų granuliozinėse ląstelėse yra svarbus ovocitų vystymuisi [25]. Vis dažniau moksliniams tyrimams nurodant galimą antioksidantų naudą, mokslininkų susidomėjimo sulaukia ir egzogeninių antioksidantų terapijos galimybės reprodukcinės sistemos ligomis sergančiosioms. Siekiant aptarti antioksidantų terapijos galimybes specifinių moters lytinės sistemos ligų gydyme, kitame skirsnyje detaliau aptariama oksidacinio streso svarba šių ligų patogenetiniams mechanizams.

5.4. OKSIDACINIO STRESO ĮTAKA MOTERS REPRODUKČINĖS SISTEMOS LIGŲ PATOGENEZEI

Iki šiol atlikti moksliniai tyrimai nagrinėję antioksidantų reikšmę moters reprodukcijoje daugiausiai dėmesio skyrė siekiant išaiškinti ADR veiklos mechanizmus PKS, endometriozės bei šių būklių nulemtu nevaisingumo metu. Tad minėtųjų ligų ir OS sąsajos plačiau aptariamos šiame skirsnyje.

5.4.1. PKS IR OKSIDACINIS STRESAS

Policistinių kiaušidžių sindromas yra viena iš dažniausių reprodukcinio amžiaus moterų endokrininių ligų, o kartu ir viena iš labiausiai ištirtų moters reprodukcinės sistemos patologijų oksidacinio streso kontekste. Policistinių kiaušidžių sindromas yra laikomas itin heterogeniška liga, tačiau ovuliacijos sutrikimai, policistinės kiaušidės radiologiniuose vaizduose bei klinikiniai arba biocheminiai hiperandrogenizmo požymiai yra dažni PKS diagnostikos kriterijai [26]. Be šių, PKS sergančiosioms būdingi ir kardiovaskuliniai, metaboliniai, psichologiniai sutrikimai, o nevaisingomis laikomos net iki 40 proc. PKS sergančiųjų [26–28].

Nors PKS diagnozuojamas 8-20 proc. reprodukcinio amžiaus moterų [29], tikslūs patogenetiniai šios ligos mechanizmai dar nėra iki galo aiškūs. Viena iš žinomiausių PKS patogenezės hipotezių teigia, jog svarbią įtaką šio sindromo vystymuisi turi nutukimo sąlygota perteklinė estrogenų gamyba riebaliniame audinyje, lemianti sumažėjusį jautrumą insulinui periferiniuose audiniuose bei hiperinsulinemiją kraujyje, todėl yra skatinama androgenų gamyba kiaušidžių *theca* ląstelėse [30]. Androgenų perteklius lemia ne vien nemalonus klinikinius požymius (pavyzdžiui, padidėjusį plaukuotumą), tačiau sutrikdo ir kitų hipotalamo-hipofizės-kiaušidžių ašies grandžių veiklą (pavyzdžiui, lemdamas liutenizuojančio (LH) ir gonadotropinus atpalaiduojančio (GnRH) hormonų perteklinę gamybą), tokiu būdu trikdydamas folikulų brendimą, lemdamas cistų susidarymą bei ovuliacijos sutrikimus ir nevaisingumą [30,31]. Pastarąjį dešimtmetį pradėta tirti ir oksidacinio streso svarba. Autorių duomenimis, mažindamas gliukozės pernešėjų gamybą ląstelėse OS keičia gliukozės pasisavinimą raumenyse ir riebaliniame audinyje bei sumažina insulino sekreciją kasos β -ląstelėse, todėl didėja atsparumas insulinui [32,33]. Didėjantis OS taip pat skatina ir adipocitų proliferaciją bei diferenciaciją, brandžių adipocitų didėjimą, todėl vystosi viršsvoris ar nutukimas [34]. Pastebėta, jog OS taip pat aktyvuoja NF- κ B (angl. *nuclear factor-kappa B*, branduolio faktorių kapa B) transkripcijos veiksnį, susijusį

su uždegiminių citokinų, pavyzdžiui, TNF- α (angl. *tumour necrosis factor alpha*, vėžio nekrozės faktoriaus alfa) bei interleukino-6 (IL-6) gamyba [35], kurie sąveikaudami su kitomis prouždegiminėmis molekulėmis dar labiau didina atsparumą insulinui bei mažina gliukozės nešiklių gamybą ląstelėse [32]. Uždegiminė būklė taip pat skatina ir hiperandrogenizmą [36]. Taigi, įvertinus mokslinės literatūros duomenis, aktyviųjų deguonies radikalų perteklius gali aktyvuoti PKS patogenetinius veiksnius, todėl papildai ir kitos veikliosios medžiagos, mažinančios aktyviųjų radikalų poveikį, gali būti taikoma kaip papildoma priemonė PKS gydymui.

5.4.2. ENDOMETRIOZĖ IR OKSIDACINIS STRESAS

Endometriozė – tai lėtinė uždegiminė liga, pasižyminti ektopiniu endometro audinių augimu, dažniausiai aptinkamu pilvaplėvėje, kiaušidėse ir rektovagininėje pertvaroje [12,37]. Manoma, jog endometriozė serga net 10-15 proc. reprodukcinio amžiaus moterų, iš kurių 30-50 proc. sergančiųjų yra nevaisingos [37–39]. Be vaisingumo sutrikimų, endometriozė sergančiosios susiduria ir su kitais reprodukcinės sistemos sutrikimais, pavyzdžiui, lėtiniu dubens skausmu, dismenorėja, dispareunija, taip pat dažni ir virškinamojo trakto sutrikimai, nuovargis, galvos skausmai, nuotaikos ar elgesio pokyčiai [37,40].

Nors pirmosios endometriozės kilmės teorijos pasirodė dar prieš šimtmetį, supratimas apie ligos etiologiją ir patogenezę iki šiol išlieka ribotas bei dažniausiai remiasi Sampson implantacijos, Mayer celominės metaplazijos bei indukcijos teorijomis [37]. Pastarąjį dešimtmetį daugėjant duomenų apie lėtinių uždegiminių procesų bei oksidacinio streso sąsajas, vis dažniau pradėti tirti įvairūs oksidacinio streso žymenys endometriozė sergančiųjų kraujo serume, pilvaplėvės bei folikulų skystyje, eutopiniuose bei ektopiniuose endometro audiniuose. Didžioji gautų tyrimų dalis patvirtina uždegiminės kilmės endometriozės etiologiją ir galimą oksidacinio streso sukeltą uždegiminių molekulių perteklių [37] bei aprašo įvairialypį OS poveikį endometriozės vystymuisi.

Manoma, jog endometro ląstelėms retrogradiškai patekus į pilvo ertmę menstruacijų metu vykstantys hemolizės, endometro ląstelių apoptozės bei imuninės sistemos aktyvacijos procesai lemia perteklinę ADR gamybą. Kraujui patekus į pilvo ertmę, aktyvuoti makrofagai fagocituoja apoptotines ląsteles ir išskiria ne vien ADR, tačiau ir prouždegiminius bei chemotaktinius citokinus (pavyzdžiui, IL-6, TNF- α ir kt.), kurie didina kraujagyslių pralaidumą ir skatina leukocitų ekstravazacijos, fagocitų chemotaksio bei šių sąlygotos ADR gamybos procesus [9,41]. Pastebėta ir tai, jog tiek hemolizės metu, tiek makrofagams ardant eritrocitus išsiskiria

hemoglobinas, kurio irimo metu susidarantys labai toksiški šalutiniai produktai – hemas ir geležis – katalizuoja Fentono reakcijas ir lemia sparčią hidroksilo bei kitų radikalų gamybą [37,41]. Be tiesioginės oksidacinės pažaidos endometro ląstelėms, ADR taip pat skatina ir NF-κB bei VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor* – kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) gamybą, kurie dalyvauja endometro ląstelėse vykstančiuose imuniniuose ir uždegiminiuose procesuose [9,35]. Šie veiksniai lemia didesnę citokinų, chemokinų, adhezijos molekulių, o taip pat ir augimo bei angiogeninių veiksnių gamybą, tolesnį endometriozės progresavimą [37,42,43]. Taigi, literatūroje aptinkami duomenys leidžia teigti, jog Fe jonų indukuotas oksidacinis stresas sukelia grandines reaktyviųjų deguonies radikalų susidarymo reakcijas, sužadina transkripcijos veiksnių gamybą bei patvirtina hipotezę apie OS reikšmę endometriozės vystymuisi ir progresavimui.

5.5. EGZOGENINIŲ ANTIOKSIDANTŲ TERAPIJOS GALIMYBĖS REPRODUKcinės SISTEMOS LIGOMIS SERGANČIOSIOMS

Įvertinus mokslinėje literatūroje aprašomus galimus aktyviųjų deguonies radikalų veikimo mechanizmus moters reprodukcinėje sistemoje galima daryti prielaidą, kad gydymas antioksidantais gali būti naudingas įrankis ginekologinių ligų gydymui arba simptomų kontrolei. Šiai hipotezei patikrinti atlikta sisteminė literatūros paieška, kurios rezultatai trumpai apibendrinami 2, 3 ir 4 lentelėse.

Į paiešką įtraukti per paskutinius dešimt metų paskelbti randomizuoti kontroliuojami tyrimai vertinę geriamųjų antioksidantų vartojimo poveikį įvairiomis reprodukcinės sistemos ligomis sergančiosioms. Paieškos eigoje įvertinus tyrimus pagal jų atrankos ir atmetimo kriterijus atrinkta 14 tyrimų, kurie įtraukti į tolimesnį rezultatų aptarimą. Pagrindinėmis tyrimų vertinamosiomis baigtimis laikyti biocheminiai (pavyzdžiui, oksidacinio streso ar antioksidantų žymenys) bei reprodukciniai (pavyzdžiui, nėštumo dažnis, kokybiškų embrionų dažnis ir kt.) rodikliai, tačiau įtraukti ir kiti reikšmingi klinikinių požymių pokyčiai ar metaboliniai bei hormoniniai rodikliai.

2 lentelė. Tyrimų charakteristikų santrauka

Eil. nr.	Publikacijos autorius, metai	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	Tyrimo dizainas	Tyrimo tikslas
1	R. Gharaei et al., 2022	40	18-40m.	DA RKT	Ištirti astaksantino poveikį PKS sergančiųjų OS žymenims ir PA procedūrų baigtims.
2	S. Rostami et al., 2023	50	20-40m.	TA RKT	Ištirti astaksantino poveikį nevaisingų endometriozė sergančiųjų, dalyvaujančių PA procedūrose, prouždegiminiams ir OS žymenims bei ankstyvosioms nėštumo baigtims.
3	M. Jamilian et al., 2018	40	18-40m.	DA RKT	Ištirti chromo papildų poveikį glikemijos kontrolei, kardiometabolinės rizikos veiksniams ir oksidaciniam stresui nevaisingoms PKS sergančiosioms, planuojančioms IVF procedūras.
4	X. Lu et al., 2018	430	<40m.	RKT	Ištirti vitamino C (vit. C) papildų poveikį moterų, sergančių endometriozė, ADR gamybai, antioksidantų sistemoms bei IVF-ET baigtims.
5	L. Amini et al., 2021	60	15-45m.	TA RKT	Nustatyti kartu skiriamų vit. C ir vitamino E (vit. E) poveikį endometriozė sergančiųjų OS žymenims bei skausmo stiprumui.
6	F. Fatemi et al., 2017	105	18-38m.	DA RKT	Ištirti galimą vitamino D (vit.D) ir vit. E papildų derinio poveikį PKS sergančiųjų ICSI baigtims.
7	A.A. Morsy et al., 2020	60	<40m.	P-RKT	Įvertinti vit. E poveikį ovuliacijai ir nėštumui moterims, sergančioms klomifeno citratui atspariu PKS.
8	F. Sadeghi et al., 2019	62	18-40m.	DA RKT	Nustatyti kartu skiriamų omega-3 riebalų rūgščių ir vit. E papildų poveikį nutukusių ar viršsvorio turinčių PKS sergančiųjų OS žymenims.
9	R. Mousavi et al., 2022	84	18-40m.	DA RKT	Nustatyti magnio ir/arba melatonino papildų poveikį PKS sergančiųjų metaboliniams žymenims.
10	A. Akbari Sene et al., 2019	50	20-35m.	DA RKT	Įvertinti mioinozitolio (MI) papildų poveikį ovocitų kokybei, apvaisinimo dažniui ir embrionų kokybei PA procedūrose dalyvaujančioms PKS sergančiosioms.
11	E. Cheraghi et al., 2016	60	25-35m.	P-RKT	Ištirti N-acetilcysteino (NAC), metformino ir jų derinio poveikį PKS sergančiųjų FF žymenims, ovocitų ir embrionų kokybei.
12	M. Bahramrezaie et al., 2019	62	18-40m.	TA RKT	Ištirti resveratolio poveikį PKS sergančiųjų angiogenezės mechanizmams tiriant VEGF ir HIF1 genų ekspresiją bei kitus laboratorinius parametrus.
13	S. Zadeh Modarres et al., 2022	40	18-40m.	DA RKT	Ištirti seleno (Se) papildų poveikį metaboliniams nevaisingų PKS sergančiųjų žymenims.
14	M. Jamilian et al., 2018	60	18-40m.	DA RKT	Ištirti Se ir probiotikų derinio poveikį PKS sergančiųjų psichinei sveikatai, hormoniniams bei uždegiminiams žymenims.

Lentelėje naudojamų trumpinių paaiškinimas: RKT (angl. *randomized control trial* – randomizuotas kontroliuojamas tyrimas), DA (angl. *double blind* – dvigubai aklas), TA (angl. *triple blind* – trigubai aklas), P-RKT – prospektyvusis RKT, PA – pagalbinis apvaisinimas, IVF (angl. *in vitro fertilization* – apvaisinimas ne moters kūne), ET (angl. *embryo transfer* – embrionų perkėlimas), ICSI – intracitoplazminė spermos injekcija, FF (angl. *follicular fluid* – folikulų skystis), VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor* – kraujagyslių endotelio augimo faktorius), HIF1 (angl. *hypoxia inducible factor 1* – hipoksijos sužadinamas faktorius 1).

3 lentelė. Natūraliųjų antioksidantų vartojimo įtaka oksidacinio streso žymenims bei reprodukcinėms išeitims

Eil. nr.	Antioksidantai	Grupė	Intervencija	Tyrimo rezultatai	Š.
1	Astaksantinas (AST)	T: n20, PKS K: n20, PKS	T: AST (8mg/d.) 40 d. K: placebo 40 d.	Tiriamųjų grupėje pastebėtas statistiškai reikšmingas BAP (p=0.035) padidėjimas kraujyje. Visgi, kiti OS rodikliai bei žymenys folikuliniame skystyje tarp grupių nesiskyrė. AST grupėje nustatyta ir statistiškai reikšmingai didesnė Nrf2 geno ekspresija granulosa ląstelėse, lyginant su kontroline grupe (p=0.009). MII ovocitų (p=0.029) ir aukštos kokybės embrionų (p<0.001) dažnis ženkliai didesnis tiriamųjų grupėje. Pastebėta teigiama koreliacija tarp serumo (rs = 0.492, P = 0.001) ir FF (rs = 0.373, P = 0.018) BAP žymens bei aukštos kokybės embrionų dažnio. Nerasta apvaisinimo ar nėštumo dažnio skirtumų tarp grupių.	[21]
2	Astaksantinas (AST)	T: n25, EM (III-IV), nevaisingumas, PA K: n25, EM (III-IV), nevaisingumas, PA	T: AST (6mg/d.), 12 sav. K: placebo 12 sav.	Tiriamųjų grupėje, lyginant su kontroline grupe, pastebėtas statistiškai reikšmingas BAP (p=0.004) ir SOD (p=0.010) žymenų koncentracijų padidėjimas bei reikšmingas MDA sumažėjimas (p=0.031). AST grupėje nustatytas ir didesnis subrėndusių (MII) ovocitų (p=0.041) ir aukštos kokybės embrionų (p= 0.024) dažnis. Lyginant su placebo grupe, autoriai nustatė ir statistiškai reikšmingai mažesnes uždegiminių žymenų (IL-6 p=0.024, TNF-α p=0.038, IL-1β p=0.000) koncentracijas po 12 sav. antioksidanto vartojimo.	[44]
3	Chromas	T: n20, PKS ir nevaisingumas, IVF K: n20, PKS ir nevaisingumas, IVF	T: chromo pikolinas (200μg/d.) 8 sav. K: placebo 8 sav.	Lyginant su placebo grupe, chromo papildus vartojančių moterų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai padidėjęs BAP kraujo plazmoje (p<0.001) bei statistiškai reikšmingai sumažėjusi MDA koncentracija (p=0.001). Reikšmingų GSH koncentracijų skirtumų tarp grupių nenustatyta (p=0.40). Chromo papildų vartojimas reikšmingai sumažino alkio glikemijos (p=0.03) bei insulino (p=0.004) koncentraciją kraujo serume ir pagerino jautrumą insulinui (p=0.03); tuo pačiu chromo vartojimas sumažino ir TAG, LMTL, BCh (p<0.055) koncentracijas, lyginant su placebo grupe.	[45]
4	Vit. C	T: n280, EM, IVF-ET	T1: n160: vit. C (1000mg/d.) 2 mėn. iki IVF-ET ir 2 sav. po to; T2: n120, (-)	Lyginant su kontroline grupe, tarp endometrioze sergančiųjų nustatytos mažesnės Vit. C, SOD ir BAP (p<0.05) bei didesnės MDA ir ADR (p<0.05) rodiklių koncentracijos kraujo serume bei FF. Tiriant oksidacinio streso žymenis po 2 mėn. papildų vartojimo stebėti tik vit. C. koncentracijos FF pokyčiai. Tarp trijų grupių nenustatyta	[46]

		K: n150, IVF-ET	K: (-)	statistiškai reikšmingų apvaisinimo, implantacijos ar klinikinio nėštumo dažnio skirtumų ($p>0.05$). Pastebėta ir tai, jog aukštos kokybės embrionų dažnis papildų nevartojančioje grupėje buvo ženkliai mažesnis, nei kontrolinėje grupėje ($p<0.05$), tačiau reikšmingų embrionų kokybės skirtumų tarp kontrolinės grupės ir papildus vartojančios grupės nenustatyta.	
5	Vit. C ir vit. E	T: n30, I-IIIst. endometriozė K: n30, IIIst. endometriozė	T: vit. C (1000mg/d.) ir vit. E (800IU/d.) 8 sav. K: placebo 8 sav.	Tiriamųjų grupėje lyginant su placebo grupe statistiškai reikšmingai sumažėjo MDA ir ADR rodikliai (MDA: $p=0.002$, ADR $p < 0.001$). Taip pat stebėtas statistiškai reikšmingas dubens skausmo, dismenorėjos ir dispareunijos stiprumo sumažėjimas tiriamųjų grupėje.	[47]
6	Vit. D ir vit. E	T: n52, PKS ir nevaisingumas, ICSI K: n53, PKS ir nevaisingumas, ICSI	T: Vit. E (400mg/d.) ir vit. D3 (50000IU/kas dvi sav.) K: placebo 8 sav.	Tiriamųjų grupėje pastebėtas didesnis nėštumo (T: 69 proc. K: 25,8 proc., $p < 0.001$), implantacijos dažnis (T: 35,05 proc. K: 8,6 proc., $p < 0.001$), daugiavaisio nėštumo dažnis (T:66,7 proc., K:14,3 proc., $p=0.019$). Taip pat nustatyta ir silpna sąsaja tarp vit. D koncentracijos, implantacijos dažnio ($p=0.015$ ir klinikinio nėštumo dažnio padidėjimo ($p=0.037$), tačiau jokių reikšmingų sąsajų nerasta tarp FF ar kraujyje nustatytų MDA bei BAP rodiklių koncentracijų ir ICSI išeičių.	[48]
7	Vit. E	T: n30, PKS ir nevaisingumas K: n30, PKS ir nevaisingumas	T: (1) metforminas (MET) (500mg x3k/d.) nuo pirmos mėnesinių dienos iki tyrimo pabaigos ir (2) Vit E. (1500IU/d.). (3) Po 4 sav. papildomai klomifeno citratas (150mg/d.) 5 dienas. K: (1), (3)	Ovuliacijos dažnis abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (T : 73,3 proc., K : 64,8 proc., $p=0.227$), reikšmingi skirtumai nestebėti ir tiriant nėštumo dažnį tarp moterų (T :7 proc., K: 4,5 proc., $p=0.491$).	[49]
8	Vit. E ir omega-3 riebalų rūgštys	T: n32, PKS, KMI >25 K: n30, PKS, KMI>25	T: omega-3 (2g/d.) ir vit. E (400IU/d.) 8 sav. K: placebo 8 sav.	Omega-3 ir vit. E grupėje lyginant su placebo grupe stebėtas statistiškai reikšmingas BAP ($p<0.001$), CAT ($p<0.001$) ir GSH ($p=0.028$) rodiklių padidėjimas, MDA sumažėjimas ($p=0.008$).	[34]
9	Magnis ir/arba melatoninas	T: n64, PKS K: n20, PKS	T1: (1) melatoninas (6mg/d.) ir (2) Mg oksidas (250mg/d.) 8 sav. T2: (1) 8 sav. T3: (2) 8 sav. K: placebo 8 sav.	Lyginant su kitomis grupėmis, papildų derinio grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis BAP kraujo serume ($p=0.001$), taip pat reikšmingas hirsutizmo požymių ($p<0.001$), kūno svorio ($p=0.018$) bei liemens apimties sumažėjimas ($p=0.008$).	[50]

10	Mioinozitolis (MI)	T: n25, PKS ir nevaisingumas	T: mioinozitolis (4g/d.) ir folio rūgštis (400mg/d.) 1 mėn. iki PA pradžios – ovocitų surinkimo	Tiriamųjų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas MII ovocitų, apvaisinimo ir aukštos kokybės embrionų dažnis ($p < 0.05$). Nustatyta ir didesnė PGK1, RGS2, CDC42 genų ekspresija ($p < 0.05$), tačiau nebuvo skirtumų tarp grupių BAP ($p=0.336$) ir ADR ($p=0.433$) žymenų koncentracijų. Nepastebėta reikšmingų nėštumo dažnio skirtumų tarp grupių (T: 40 proc., K: 35proc., $p=0.774$).	[51]
		K: n25, PKS ir nevaisingumas	K: folio rūgštis (400mg/d.) 1 mėn. iki PA pradžios – ovocitų surinkimo		
11	N-acetilcysteininas (NAC)	T: n45, PKS ir nevaisingumas, ICSI	T1: (1) MET (1500mg/d.) 6 sav. T2: (2) NAC (1800mg/d.) 6 sav. T3: (1) + (2) 6 sav.	Lyginant su placebo grupe, NAC grupėje stebėtas statistiškai reikšmingai didesnis geros kokybės embrionų dažnis ($p=0.021$), nustatyta ir žemesnė MDA koncentracija kraujyje ($p < 0.02$), žemesnė insulino ($p < 0.02$) koncentraciją folikulų skystyje.	[52]
		K: n15, PKS ir nevaisingumas, ICSI	K: placebo 6 sav.		
12	Resveratrolis	T: 231, PKS ir nevaisingumas, ICSI	T: resveratrolis (800mg/d.) 40 d.	Tiriamųjų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas VEGF ir HIF1 genų ekspresijos granuliozinėse ląstelėse ($p=0.0001$) bei testosterono koncentracijos kraujo serume sumažėjimas ($p=0.004$). Subrędusių ovocitų, apvaisinimo ir nėštumo dažnis statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė ($p > 0.05$), tačiau didesnis aukštos kokybės ovocitų bei embrionų dažnis nustatytas resveratrolio grupėje ($p=0.002$).	[53]
		K: n31, PKS ir nevaisingumas, ICSI	K: placebo 40 d.		
13	Selenas	T: n20, PKS ir nevaisingumas	T: Selenas (200μg/d.) 8 sav.	Seleno papildus vartojančiųjų grupėje pastebėtas statistiškai reikšmingas MDA koncentracijos sumažėjimas ($p=0.006$) kraujo serume. Nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp grupių tiriant BAP, GSH žymenų koncentracijas bei nėštumų dažnį (T: 7/20, K: 5/20). Pastebėtas statistiškai reikšmingas alkio glikemijos ir insulino koncentracijų sumažėjimas kraujyje ($p=0.03$), didesnis jautrumas insulinui ($p < 0.001$) lyginant su tyrimo pradžioje gautais rodikliais.	[54]
		K: n20, PKS ir nevaisingumas	K: placebo 8 sav.		
14	Selenas (Se) ir probiotikai	T: n30, PKS	T: probiotikai (8×10^9 CFU/d.) ir selenas (200μg/d.) 12 sav.	Lyginant su placebo grupe, probiotikų ir seleno papildų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas MDA konc. sumažėjimas ($p=0.03$), BAP ($p < 0.001$) ir GSH ($p=0.02$) koncentracijų padidėjimas kraujo plazmoje; depresijos, nerimo ir streso baltų skalėje sumažėjimas ($p < 0.05$), testosterono ($p=0.03$) ir CRB ($p=0.004$) rodiklių konc. kr. serume, o taip pat ir hirsutizmo sumažėjimas ($p=0.008$).	[55]
		K: n30, PKS	K: placebo 12 sav.		
		K: n31, PKS ir nevaisingumas, ICSI	K: placebo 40 d.		

Lentelėje naudojamų trumpinių paaiškinimas: T- tiriamoji grupė, K- kontrolinė grupė, PGK1 (angl. *phosphoglycerate kinase 1*, fosfoglicerato kinazė), RGS2 (angl. *regulator of G-protein signaling 2*, G-baltymo impulsų perdavimo reguliuotojas), CDC42 (angl. *cell division cycle 42*, ląstelių dalijimosi ciklo 42 genas), MII – mejozės II stadija, BAP (angl. *total antioxidant capacity*, bendrasis antioksidacinis pajėgumas); GSH- glutationas, CAT- katalazė, MDA- malondialdehidai; IL-6- interleukinas 6, TNF- α - vėžio nekrozės faktorius alfa, IL-1 β - interleukinas 1 beta, TAG- trigliceridai, LMTL- labai mažo tankio lipoproteinai, BCL- bendrasis cholesterolis, CRB- C-reaktyvusis baltymas.

4 lentelė. Apibendrinti antioksidantus vartojusių PKS sergančiųjų biocheminių, reprodukinių ir metabolinių pokyčių rezultatai

Pokyčiai Rodikliai	Tyrimų, kuriuose vertinti analizuojami rodikliai, skaičius / bendrasis tyrimų skaičius	Tyrimų rezultatai: ↑ (<i>padidėjo</i>) – (<i>nepakito</i>) ↓ (<i>sumažėjo</i>)	Išvados
BAP	8/11	↑ 5/8 (62,5 %) – 2/8 (25 %) ↓ 1/8 (12,5 %)	Didžioji tyrimų dalis nurodė padidėjusį bendrąjį antioksidacinį pajėgumą tiriamųjų kraujo serume.
GSH, CAT akt.	4/11	↑ 2/4 (50 %) – 2/4 (50 %)	Tiek pat tyrimų nurodė padidėjusį arba nepakitusių GSH ir CAT aktyvumą pacienčių kraujyje.
MDA konc.	7/11	– 2/7 (28,57 %) ↓ 5/7 (71,43 %)	Didžioji tyrimų dalis aprašė sumažėjusią MDA koncentraciją pacienčių kraujo serume.
Gliukozės, insulino konc.	3/11	↓ 3/3 (100 %)	Visi šiuos tiriamųjų rodiklius nagrinėję tyrimai nurodė sumažėjusias rodiklių reikšmes.
Jautrumas insulinui	2/11	↑ 2/2 (100 %)	Abu tyrimai nustatė padidėjusį pacienčių jautrumą insulinui.
Klinikiniai požymiai	Hirsutizmas: 2/11	↓ 2/2 (100 %)	Abu tyrimai nurodė sumažėjusias hirsutizmo požymius tarp tiriamųjų.
	Liemens apimtis, svoris: 1/11	↓ 1/1 (100 %)	Tyrimas aprašė sumažėjusį tiriamųjų svorį, liemens apimtį.
	Psichinė sveikata (depresija): 1/11	↓ 1/1 (100 %)	Tyrimas nurodė sumažėjusias depresijos vertinimo skalės vertes tarp tiriamųjų.
Ovocitų bei embrionų kokybė	4/11	↑ 4/4 (100 %)	Visi tyrimai nurodė geresnę tiriamųjų ovocitų bei embrionų kokybę.
Nėštumo ar apvaisinimo dažnis	6/11	↑ 1/6 (16,67 %) – 5/6 (83,33 %)	Dauguma tyrimų nepastebėjo nėštumo ar apvaisinimo dažnio pokyčių.
Genų ekspresijos pokyčiai	3/11	↑ 2/3 (66,67 %) ↓ 1/3 (33,33 %)	Du tyrimai nurodė padidėjusią, vienas- sumažėjusią tiriamųjų genų ekspresiją.
Metabolinių rodiklių pokyčiai	Testosteronas kr. ser.: 2/11	↓ 2/2 (100 %)	Abu tyrimai pastebėjo sumažėjusią testosterono koncentraciją tiriamųjų kraujo serume.
	TAG, LMTL, BCh: 1/11	↓ 1/1 (100 %)	Tyrimas nustatė sumažėjusias tiriamųjų rodiklių koncentracijas.

6. SISTEMINĖS PAIEŠKOS REZULTATŲ APITARIMAS

Iš keturiolikos analizuotų tyrimų, didžioji tyrimų dalis (11) nagrinėjo geriamųjų antioksidantų vartojimą PKS sergančiųjų populiacijoje, likę trys – endometrioze sergančiųjų populiacijoje.

6.1. PKS

8 iš 11 tyrimų nagrinėjo PKS sergančiųjų antioksidantų vartojimo nulemtus BAP rodiklio - nurodančio bendrąjį antioksidantų atsaką prieš ADR biologiniame ėminyje [56,57] – pokyčius, 4 – tyrimai - endogeninių fermentų aktyvumo, 3 – gliukozės ir insulino koncentracijų pokyčius, 2 – pacienčių jautrumą insulinui. Malondialdehido (MDA) – vieno iš galutinių ADR vykdomos lipidų peroksidacijos produktų bei svarbaus oksidacinio streso žymens, kurio koncentracija ėminyje didėja priklausomai nuo didėjančio ADR skaičiaus [58] – pokyčius kraujo serume nagrinėjo 7 tyrimai.

Klinikinius pacienčių požymius vertino 2 tyrimai. Reprodukcinis rodiklius ir jų pokyčius nurodė 7 tyrimai: 6 iš jų vertino apvaisinimo ar nėštumo dažnį, 4 – ovocitų ar embrionų kokybę. Genų ekspresijos pokyčius folikulų granuliozinėse ląstelėse tyrė 3 tyrimai, toks pats jų skaičius vertino ir metabolinius ar hormoninius rodiklius. Visų šių rodiklių pokyčiai apibendrintai vaizduojami ketvirtoje lentelėje.

Astaksantinas: Astaksantino poveikį PKS sergančiųjų OS žymenims ir PA procedūrų baigtims nagrinėjo vienas tyrimas. Minėtasis tyrimas pritaria hipotezei, teigiančiai, jog astaksantino vartojimas yra susijęs su didesne Nrf2 geno ekspresija granuliozinėse ląstelėse, dėl ko sužadinama endogeninių fermentinių antioksidantų veikla, reikšmingai didinanti bendrąjį antioksidacinį pajėgumą PKS sergančiųjų kraujyje bei folikulų skystyje. Autoriai nustatė, jog subrędusių (MII) ovocitų ir aukštos kokybės embrionų dažnis taip pat ženkliai didesnis tiriamųjų grupėje, o aukštos kokybės embrionų dažnis teigiamai koreliuoja su serumo ir folikulų skysčių BAP rodiklio koncentracijomis [21]. Tad, tikėtina, kad antioksidantai yra svarbūs ovocito bei embriono vystymosi aplinkai, o astaksantino vartojimas didina bendrąjį antioksidacinį pajėgumą tiek kraujyje, tiek ir folikuliniame skystyje. Šia tema atliktų sisteminių apžvalgų nėra.

Chromas: Tyrimas atskleidžia, jog chromo papildų vartojimas IVF procedūras planuojančioms PKS sergančiosioms turi teigiamą poveikį OS žymenims (pastebėta sumažėjusi MDA konc.,

padidėjęs BAP), o taip pat lemia geresnę glikemijos kontrolę, mažina insulino koncentraciją kraujyje, didina jautrumą insulinui ir gerina metabolinius rodiklius (nustatytos sumažėjusios TAG, LMTL ir BCl konc.) [45]. *S. Fazelian et al.* sisteminėje apžvalgoje taip pat nurodomas teigiamas chromo papildų poveikis PKS sergančiųjų glikemijai ir insulino koncentracijai [59], tačiau trūksta duomenų dėl papildų poveikio oksidacinio streso žymenims. Literatūroje randama sisteminių apžvalgų, kurios reikšmingo chromo poveikio PKS sergančiųjų hormoniniams ir metaboliniams pokyčiams nenurodo [60,61]. Kitus analizėje pateiktus rezultatus palyginti sunku dėl tyrimų, atskleidžiančių galimą chromo poveikį PA procedūrose dalyvaujančioms PKS sergančiosioms, trūkumo.

Vitamins E ir derinių grupė: Šioje grupėje rasti trys tyrimai. Omega-3 riebalų rūgščių ir vit. E papildų vartojimas tarp viršsvorio turinčių ar nutukusių PKS sergančiųjų lėmė statistiškai reikšmingą BAP, GSH ir CAT aktyvumo padidėjimą bei MDA koncentracijos sumažėjimą tiriamųjų kraujo serume [34]. Tiriant vit. E papildų poveikį klomifeno citratui atspariu PKS sergančių moterų reprodukciniams baigtims, reikšmingų ovuliacijos ar nėštumo dažnio skirtumų nenustatyta [49]. Vit. D ir vit. E papildų derinio ICSI dalyvaujančių tiriamųjų grupėje stebėtas didesnis nėštumo bei implantacijos dažnis nei placebo grupėje, tačiau nustatyta silpna sąsaja tarp vit. D koncentracijos bei minėtųjų reprodukcinų rodiklių [48]. Lyginant kitų sisteminių analizių duomenis, autoriai reikšmingų oksidacinio streso žymenų pokyčių vartojant vit. E nenustatė, tačiau nurodė teigiamą vit. E poveikį PKS sergančiųjų liemens apimties, TAG, MTL ir testosterono koncentracijos kraujyje mažėjimui bei jautrumo insulinui didėjimui [62,63]. Tokie patys rezultatai nustatyti *H. Heidari et al.* vertinant vit. E vartojimą derinyje su omega-3 riebalų rūgštimis [64], tačiau trūksta sisteminių duomenų apie vitaminų E ir D poveikį. Taigi, vitamino E ir jo vartojimo derinyje su vitaminu D nauda PKS sergančiosioms literatūroje vertinama prieštaringai, tačiau stebima teigiama OS bei metabolinių žymenų pokyčių dinamika skiriant vit. E ir omega-3 riebalų rūgščių derinį (ypač- viršsvorio turinčioms) PKS sergančiosioms.

Magnis ir melatoninas: Papildų derinio tiriamųjų grupėje stebėtas reikšmingas hirsutizmo požymių, kūno svorio, liemens apimties sumažėjimas bei didesnis BAP kraujo serume po 8 savaitių magnio ir melatonino derinio vartojimo [50]. *R. Li et al.* sisteminėje analizėje nurodo, jog reikšmingų OS žymenų pokyčių magnio ir melatonino papildus vartojusių tiriamųjų nestebėta, tačiau stebėtas padidėjęs jautrumas insulinui [65]. *K. Lun-Hu et al.* meta-analizės duomenimis,

melatoninas reikšmingai padidina ne tik nėštumą, tačiau ir subrędusių ovocitų bei aukštos kokybės embrionų dažnį PA procedūrų metu, tuo pačiu nedidinant nepageidaujamų akušerinių baigčių, pavyzdžiui, savaiminių persileidimų, dažnio [66]. Taigi, nors duomenys apie šio derinio vartojimo poveikį OS žymenims bei reprodukciniams išeitims negausūs ir nevienareikšmiai, gydymas magnio ir melatonino deriniu PKS sergančiosioms gali būti naudingas siekiant mažinti hirsutizmą, liemens apimtį ir viršsvorį.

Mioinozitolis: Tyrimas, vertinęs mioinozitolio papildų poveikį PA procedūrose dalyvaujančioms PKS sergančiosioms nustatė, jog šio antioksidanto vartojimas reikšmingai susijęs su didesniu MII ovocitų, apvaisinimo ir aukštos kokybės embrionų dažniu, nors reikšmingų nėštumo dažnio bei BAP ir ADR žymens koncentracijų skirtumų tarp grupių nestebėta. Autoriai taip pat pastebėjo ir didesnę PGK1, RGS2 ir CDC42 genų ekspresiją granuliozinėse ląstelėse [51]. Autorių teigimu, minėtieji genai yra siejami su ovocitų gebėjimu vystytis, tad gali būti vertinami kaip ovocitų kokybės žymenys granuliozinėse ląstelėse, o dėl gydymo mioinozitoliumi padidėjusi šių genų ekspresija nurodo galimą naudingą mioinozitolio poveikį ovocitų brendimui ir apvaisinimui [51]. Naudingą mioinozitolio poveikį ovocitų vystymuisi, brendimui bei nėštumo išeitims PA procedūrų metu atskleidžia ir 2016 m. V. *Unfer et al.* sisteminė apžvalga [67], nors 2019 m. P. *Bhide et al.* atlikta metaanalizė teigia, jog trūksta kokybiškų įrodymų dėl mioinozitolio skyrimo prieš PA procedūras [68]. A.S. *Lagana et al.* sist. ap. nurodo, jog mioinozitolio vartojimas IVF metu mažina gonadotropinų poreikį bei saugo nuo kiaušidžių perstimuliacijos sindromo [69]. L. *Zeng et al.* sist. ap. gydymą mioinozitoliumi rekomenduoja insulinui atsparia PKS forma sergančiosioms [70]. Taigi, duomenys dėl mioinozitolio papildų PA procedūrų metu išlieka prieštaringi, tačiau stebima teigiama šios medžiagos poveikio ovocitams tendencija.

NAC: Lyginant su placebo grupe, analizuojamas tyrimas įvardina NAC grupėje stebėtą didesnę geros kokybės embrionų dažnį bei reikšmingai žemesnę MDA bei insulino koncentraciją folikulų skystyje po 6 savaičių NAC vartojimo [52]. Reikšmingą NAC nulemtą ovuliacijos ir nėštumo dažnio padidėjimą nurodo D. *Thakker et al.* sisteminė apžvalga [71], o N. *Devi et al.* sist. ap. ir metaanalizė teigia, jog NAC (kaip adjuvanto) vartojimas gali turėti teigiamą poveikį PKS gydyme [72]. Tad, dėl ovocitų ir embrionų kokybę gerinančių savybių bei gerai toleruojamo ir saugaus veikimo, PKS sergančiosioms NAC galėtų būti skiriamas kaip alternatyvūs ląstelių jautrumą insulinui didinantys vaistai.

Resveratrolis: Tyrimas, vertinęs resveratrolio poveikį angiogenezės mechanizmams tarp PKS sergančiųjų dalyvaujančių ICSI procedūrose, pastebėjo, jog subrędusių ovocitų, apvaisinimo ir nėštumo dažnis statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė, tačiau resveratrolio grupėje nustatytas didesnis geros kokybės ovocitų bei embrionų dažnis, reikšmingas testosterono koncentracijos kraujo serume sumažėjimas. Be to, tiriamųjų grupėje nustatyta ir reikšmingai sumažėjusi VEGF1 ir HIF1 - genų, susijusių su VEGF faktoriaus gamyba - ekspresija granuliozinėse ląstelėse [53]. Padidėjusi VEGF ekspresija granuliozinėse ląstelėse lemia sustiprėjusią kraujotaką ir vidinių autoreguliacinių mechanizmų kiaušidėse sutrikdymą bei nestabdomą daugybinių folikulų augimą moterimis su policistinėmis kiaušidėmis, kurioms pagalbinio apvaisinimo metu taikoma kiaušidžių stimuliacija gonadotropiniais [73,74]. Tad, remiantis tyrimo duomenimis, mažindamas angiogeninių genų ekspresiją folikulų granuliozinėse ląstelėse bei didindamas geros kokybės ovocitų ir embrionų dažnį, resveratrolis gali būti naudingas PKS sergančių moterų gydyme. Sisteminių apžvalgų, įtraukiančių klinikinius galimos resveratrolio naudos PKS sergančiosioms tyrimus kol kas nėra, tačiau iki šiol atlikti *in vitro* bei tyrimai su gyvūnais nurodo daug žadantį resveratrolio poveikį metaboliniams, uždegiminiams ir OS rodikliams pokyčiams [75,76].

Seleno ir derinių grupė : Šioje grupėje aptariami du tyrimai. Abu analizuojami tyrimai pagrindžia galimą seleno papildų vartojimo nulemtą MDA koncentracijos mažėjimą kraujo serume, nors stebimi GSH ir BAP rodiklių rezultatų skirtumai: vienas tyrimas nustatė reikšmingą šių rodiklių koncentracijų padidėjimą kraujo serume seleno papildus vartojančiųjų grupėje, kitas – reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų ir placebo grupės nepastebėjo. Tyrimai kelia prielaidą dėl galimo teigiamo papildų poveikio psichinei sveikatai, alkio glikemijai, jautrumui insulinui, uždegiminiams (pastebėta sumažėjusi CRB konc.), hormoniniams (nustatyta sumažėjusi testosterono konc.) žymenims bei hirsutizmo mažėjimui tarp PKS sergančiųjų [54,55]. Analizės duomenys sutampa su *F. Hajizadeh-Sharafabad et al.* sisteminės apžvalgos duomenimis [77]. Visgi, *J. Zhao et al.* teigia, jog nors selenas didina BAP tarp PKS sergančiųjų, tačiau neturi reikšmingos įtakos kūno svoriui, testosterono koncentracijai kraujyje ir kitiems metaboliniams rodikliams [78]. Siekiant prieiti prie vieningų išvadų apie seleno naudą PKS sergančiosioms vis dar trūksta klinikinių įrodymų.

6.2. ENDOMETRIOZĖ

Trys tyrimai nagrinėjo antioksidantų terapijos galimybes endometrioze sergančiosioms. Pastebėta, jog vitamino C ir E papildų vartojimas ne tik statistiškai reikšmingai sumažina MDA ir ADR rodiklius kraujo serume, tačiau yra susijęs ir su reikšmingu dubens ir mėnesinių skausmo bei dispareunijos stiprumo sumažėjimu [47]. Kitas Vitamino C papildų poveikio tyrimas nepastebėjo reikšmingų oksidacinio streso žymenų koncentracijos pokyčių kraujo serume bei folikulų skystyje, o taip pat ir embrionų kokybės, apvaisinimo, implantacijos ar klinikinio nėštumo dažnio skirtumų tarp papildus vartojusių bei kontrolinės grupės tiriamųjų [46]. Naujausias astaksantino poveikį tarp nevaisingų endometrioze sergančiųjų nagrinėjęs tyrimas nustatė ne vien reikšmingus uždegiminių (sumažėjusi IL-6, TNF- α , IL-1 β konc.) ir OS žymenų pokyčius (padidėję BAP, SOD rodikliai, sumažėjusi MDA konc.), bet ir didesnę subrędusių (MII) ovocitų ir geros kokybės embrionų dažnį tiriamųjų grupėje [44]. Lyginant gautuosius rezultatus su kitų sisteminių apžvalgų, nagrinėjančių antioksidantų vartojimo poveikį endometrioze sergančiosioms rezultatais, pastebima, jog antioksidantų vartojimas mokslinėje literatūroje yra siejamas su dubens bei mėnesinių skausmo ir dispareunijos stiprumo sumažėjimu [79]. Nors įvertinti antioksidantų poveikį endometrioze sergančiosioms sunku dėl sisteminių apžvalgų trūkumo ir nagrinėjamų antioksidantų nesutapimo, tačiau apibendrinant nagrinėtus tyrimus stebima tendencija, rodanti teigiamą antioksidantų poveikį endometrioze sergančiųjų uždegiminiams ir OS žymenims.

6.3. APIBENDRINIMAS

Apibendrinant minėtųjų tyrimų rezultatus galima teigti, kad antioksidantų, ypač astakstantino, chromo, vit. E ir seleno, vartojimas yra susijęs su reikšmingai didesniu bendroju antioksidaciniu pajėgumu bei MDA koncentracijos mažėjimu tiriamųjų kraujo serume. Tyrimai su PKS pacientėmis taip pat nurodo ir teigiamą antioksidantų vartojimo poveikį glikemijos kontrolei, insulino koncentracijos kraujyje mažėjimui bei jautrumo insulinui didėjimui tarp tiriamųjų.

Tyrimai teigiamai įvertina antioksidantų poveikį Nrf2, PGK1, RGS2, CDC42, VEGF ir HIF1 genų ekspresijos pokyčiams granulosa ląstelėse, taip pat ovocitų ir embrionų kokybei tarp tiriamųjų, nors reikšmingų apvaisinimo ir nėštumo dažnio pokyčių tarp antioksidantus vartojančių ir kontrolinių tiriamųjų nestebima. Keli tyrimai nurodo ir antioksidantų vartojimo sąsajas su PKS sergančiųjų hirsutizmo, liemens apimties bei svorio mažėjimu, taip pat psichinės sveikatos ir metabolinių rodiklių pagerėjimu, o tyrimai tarp endometrioze sergančiųjų įvardija antioksidantų poveikyje reikšmingai mažėjančius dubens ir mėnesinių skausmus, dispareunijos simptomus.

7. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, aktyvieji deguonies radikalai yra neatsiejama moters reprodukcinėje sistemoje vykstančių fiziologinių procesų dalis, tačiau šių radikalų perteklius – kitaip įvardijamas oksidaciniu stresu – lemia patologinių procesų vyksmą ir turi įtakos įvairių reprodukcinės sistemos sutrikimų, pavyzdžiui, policistinių kiaušidžių sindromo, endometriozių, nevaisingumo ir kt. išsivystymui.
2. Įprastomis organizmo sąlygomis, aktyviųjų deguonies radikalų perteklių nukenksmina antioksidantai. Moters reprodukcinėje sistemoje veikiančioje antioksidacinėje apsaugos sistemoje svarbiausiais yra laikomi endogeniniai fermentiniai antioksidantai bei glutationas, tačiau pastaraisiais metais daugėja tyrimų, pagrindžiančių egzogeninių antioksidantų vartojimo naudą moters reprodukcinėi sistemai.
3. Nors tyrimai šioje srityje negausūs ir nevienareikšmiai, įvertinus analizuotų tyrimų rezultatus galima daryti išvadą, kad geriamųjų antioksidantų vartojimas policistinių kiaušidžių sindromu sergančiosioms gali būti naudingas ne vien oksidacinio streso rodiklių mažinimui, tačiau ir siekiant geriau kontroliuoti glikemijos rodiklius, didinti jautrumą insulinui, koreguoti metabolinius rodiklius bei gerinti ovocitų ar embrionų kokybę pagalbinio apvaisinimo procedūrų metu. Endometrioze sergančiosioms antioksidantų vartojimas gali būti naudingas dubens ir mėnesinių skausmo bei dispareunijos stiprumo mažinimui. Siekiant gauti vienareikšmius ir patikimus duomenis dėl geriamųjų antioksidantų vartojimo bei norint įtraukti šių papildų skyrimą į klinikinę praktiką, rekomenduojama tęsti tolesnius didelės imties randomizuotus kontroliuojamus klinikinius tyrimus šioje srityje.

8. LITERATŪRA

1. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reproduction*. Bioscientifica Ltd; 2020;159:R189–201.
2. Sies H. *Biochemistry of Oxidative Stress*. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1986;25:1058–71.
3. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763.
4. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol* [Internet]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00694>
5. Rizzo A, Roscino M, Binetti F, Sciorsci R. Roles of Reactive Oxygen Species in Female Reproduction. *Reprod Domest Anim*. 2012;47:344–52.
6. Buvelot H, Jaquet V, Krause K-H. Mammalian NADPH Oxidases. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2019;1982:17–36.
7. del Río LA, López-Huertas E. ROS Generation in Peroxisomes and its Role in Cell Signaling. *Plant Cell Physiol*. 2016;57:1364–76.
8. Checa J, Aran JM. <p>Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes</p>. *J Inflamm Res*. Dove Press; 2020;13:1057–73.
9. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2018;16:80.
10. Wang S, He G, Chen M, Zuo T, Xu W, Liu X. The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4371714.
11. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. *Physiol Rev*. 2014;94:329–54.
12. Cacciottola L, Donnez J, Dolmans M-M. Oxidative stress, mitochondria, and infertility: Is the relationship fully established? *Fertil Steril*. Elsevier; 2021;116:306–8.
13. Ghosh N, Das A, Chaffee S, Roy S, Sen CK. Chapter 4 - Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage and Cell Death. In: Chatterjee S, Jungraithmayr W, Bagchi D, editors. *Immun Inflamm Health Dis* [Internet]. Academic Press; 2018. p. 45–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128054178000044>
14. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22:61–6.
15. Bhardwaj JK, Panchal H, Saraf P. Ameliorating Effects of Natural Antioxidant Compounds on Female Infertility: a Review. *Reprod Sci*. 2021;28:1227–56.
16. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes - ClinicalKey [Internet]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0015028218304291?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0015028218304291%3Fshowall%3Dtrue&referer=>
17. Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials*. 2021;14:4135.
18. Hunyadi A. The mechanism(s) of action of antioxidants: From scavenging reactive oxygen/nitrogen species to redox signaling and the generation of bioactive secondary metabolites. *Med Res Rev*. 2019;39:2505–33.
19. Valgimigli L, Pratt DA. Antioxidants in Chemistry and Biology. *Encycl Radic Chem Biol Mater* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119953678.rad055>
20. Reuland DJ, McCord JM, Hamilton KL. The Role of Nrf2 in the Attenuation of Cardiovascular Disease. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013;41:162.

21. Gharaei R, Alyasin A, Mahdavezhad F, Samadian E, Ashrafnezhad Z, Amidi F. Randomized controlled trial of astaxanthin impacts on antioxidant status and assisted reproductive technology outcomes in women with polycystic ovarian syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39:995–1008.
22. Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol Cell Biol.* Taylor & Francis; 2020;40:e00099-20.
23. Ceko MJ, O’Leary S, Harris HH, Hummitzsch K, Rodgers RJ. Trace Elements in Ovaries: Measurement and Physiology1. *Biol Reprod.* 2016;94:86, 1–14.
24. Pasquariello R, Verdile N, Brevini TAL, Gandolfi F, Boiti C, Zerani M, et al. The Role of Resveratrol in Mammalian Reproduction. *Molecules.* 2020;25:4554.
25. Kohandel Z, Farkhondeh T, Aschner M, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. Anti-inflammatory action of astaxanthin and its use in the treatment of various diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022;145:112179.
26. PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf [Internet]. Available from: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf
27. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e1071–83.
28. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Polycystic ovary syndrome and infertility: an update. *Int J Adolesc Med Health.* De Gruyter; 2022;34:1–9.
29. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1–13.
30. Polycystic Ovary Syndrome: ACOG Practice Bulletin, Number 194. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e157.
31. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019;3:1545–73.
32. Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci.* 2019;228:167–75.
33. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23:583.
34. Sadeghi F, Alavi-Naeini A, Mardanian F, Ghazvini MR, Mahaki B. Omega-3 and vitamin E co-supplementation can improve antioxidant markers in obese/overweight women with polycystic ovary syndrome. *Int J Vitam Nutr Res.* Hogrefe AG; 2020;90:477–83.
35. Segni CD, Silvestrini A, Fato R, Bergamini C, Guidi F, Raimondo S, et al. Plasmatic and Intracellular Markers of Oxidative Stress in Normal Weight and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* © Georg Thieme Verlag KG; 2017;125:506–13.
36. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, Lambert G, Lambert E, de Courten B, et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89:628–33.
37. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7265238.
38. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis†. *Hum Reprod Open.* 2022;2022:hoac009.
39. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res.* 2016;364:1–7.
40. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:659–67.
41. Assaf L, Eid AA, Nassif J. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis. *Life Sci.* 2022;306:120805.
42. Didziokaite G, Biliute G, Gudaite J, Kvedariene V. Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3809.

43. Ansariniya H, Yavari A, Javaheri A, Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2022;88:e13593.
44. Rostami S, Alyasin A, Saedi M, Nekoonam S, Khodarahmian M, Moeini A, et al. Astaxanthin ameliorates inflammation, oxidative stress, and reproductive outcomes in endometriosis patients undergoing assisted reproduction: A randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol [Internet]*. 2023;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1144323>
45. Jamilian M, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, Karimi M, Mafi A, Ostadmohammadi V, et al. The Influences of Chromium Supplementation on Glycemic Control, Markers of Cardio-Metabolic Risk, and Oxidative Stress in Infertile Polycystic ovary Syndrome Women Candidate for In vitro Fertilization: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2018;185:48–55.
46. Lu X, Wu Z, Wang M, Cheng W. Effects of vitamin C on the outcome of in vitro fertilization–embryo transfer in endometriosis: A randomized controlled study. *J Int Med Res*. 2018;46:4624–33.
47. Amini L, Chekini R, Nateghi MR, Haghani H, Jamialahmadi T, Sathyapalan T, et al. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2021;2021:5529741.
48. Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, Akhondi MM, Mohammadmoradi S, Kamali K, et al. Role of vitamin E and D3 supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;18:23–30.
49. Morsy AA, Sabri NA, Mourad AM, Mojahed EM, Shawki MA. Randomized controlled open-label study of the effect of vitamin E supplementation on fertility in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46:2375–82.
50. Mousavi R, Alizadeh M, Asghari Jafarabadi M, Heidari L, Nikbakht R, Babaahmadi Rezaei H, et al. Effects of Melatonin and/or Magnesium Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200:1010–9.
51. Akbari Sene A, Tabatabaie A, Nikniaz H, Alizadeh A, Sheibani K, Morteza pour Alisaraie M, et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:1701–7.
52. Cheraghi E, Soleimani Mehranjani M, Shariatzadeh M, Nasr-Esfahani MH, Ebrahimi Z. N-Acetylcysteine improves oocyte and embryo quality in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: An alternative to metformin. *Reprod Fertil Dev*. 2014;28.
53. Bahramrezaie M, Amidi F, Aleyasin A, Saremi A, Aghahoseini M, Brenjian S, et al. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36:1701–12.
54. Zadeh Modarres S, Asemi Z, Heidar Z. The effects of selenium supplementation on glycemic control, serum lipoproteins and biomarkers of oxidative stress in infertile women diagnosed with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;51:92–6.
55. Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, Heidar Z, Amirani E, Asemi Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2018;11:80.
56. Rubio CP, Hernández-Ruiz J, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Ceron JJ. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. *BMC Vet Res*. 2016;12:166.
57. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1106–14.
58. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies: a Review. *Iran J Public Health*. 2014;43:7–16.
59. Chromium supplementation and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis - ScienceDirect [Internet]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X17300755?via%3Dihub>
60. Maleki V, Izadi A, Farsad-Naeimi A, Alizadeh M. Chromium supplementation does not improve weight loss or metabolic and hormonal variables in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Nutr Res*. 2018;56:1–10.

61. Tang X-L, Sun Z, Gong L. Chromium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:134–43.
62. Vitamin E supplementation improves testosterone, glucose- and lipid-related metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized clinical trials: *Gynecological Endocrinology*: Vol 38, No 7 [Internet]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2022.2079629>
63. Tefagh G, Payab M, Qorbani M, Sharifi F, Sharifi Y, Ebrahimnegad Shirvani MS, et al. Effect of vitamin E supplementation on cardiometabolic risk factors, inflammatory and oxidative markers and hormonal functions in PCOS (polycystic ovary syndrome): a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12:5770.
64. Heidari H, Hajhashemy Z, Saneei P. A meta-analysis of effects of vitamin E supplementation alone and in combination with omega-3 or magnesium on polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2022;12:19927.
65. Li R, Li Z, Huang Y, Hu K, Ma B, Yang Y. The effect of magnesium alone or its combination with other supplements on the markers of inflammation, OS and metabolism in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): A systematic review. *Front Endocrinol.* 2022;13:974042.
66. Hu K-L, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Endocrinol.* 2020;11:160.
67. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1849162.
68. Bhide P, Pundir J, Gudi A, Shah A, Homburg R, Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:1235–44.
69. Laganà AS, Vitagliano A, Noventa M, Ambrosini G, D'Anna R. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298:675–84.
70. Zeng L, Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59:30–8.
71. Thakker D, Raval A, Patel I, Walia R. N-Acetylcysteine for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Obstet Gynecol Int.* 2015;2015:817849.
72. Devi N, Boya C, Chhabra M, Bansal D. N-acetyl-cysteine as adjuvant therapy in female infertility: a systematic review and meta-analysis: *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* De Gruyter; 2021;32:899–910.
73. Peitsidis P, Agrawal R. Role of vascular endothelial growth factor in women with PCO and PCOS: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:444–52.
74. Zhao J, Li D, Tang H, Tang L. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with polycystic ovarian syndrome risk: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2020;18:18.
75. Karimi A, Tutunchi H, Naeini F, Vajdi M, Mobasseri M, Najafipour F. The therapeutic effects and mechanisms of action of resveratrol on polycystic ovary syndrome: A comprehensive systematic review of clinical, animal and in vitro studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022;49:935–49.
76. Shojaei-Zarghani S, Rafraf M. Resveratrol and Markers of Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review of Animal and Clinical Studies. *Reprod Sci.* 2022;29:2477–87.
77. Hajizadeh-Sharafabad F, Moludi J, Tutunchi H, Taheri E, Izadi A, Maleki V. Selenium and Polycystic Ovary Syndrome; Current Knowledge and Future Directions: A Systematic Review. *Horm Metab Res.* © Georg Thieme Verlag KG; 2019;51:279–87.
78. Zhao J, Dong L, Lin Z, Sui X, Wang Y, Li L, et al. Effects of selenium supplementation on Polycystic Ovarian Syndrome: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *BMC Endocr Disord.* 2023;23:33.
79. Sukan B, Akdevelioğlu Y, Sukan VN. Effect of Antioxidant Supplementation on Endometriosis-Related Pain: A Systematic Review. *Curr Nutr Rep.* 2022;11:753–64.