



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa
Klinikinės medicinos institutas
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Pijus Mikailas, 6 kursas, 9 grupė

Vientisųjų studijų magistro baigiamasis darbas

**Antioksidacinės terapijos taikymas gydant vyrų vaisingumo sutrikimus
(literatūros apžvalga)**

**Application of Antioxidant Therapy in Treatment of Male Fertility Disorders
(Literature Review)**

Darbo vadovas

Doc. dr. Albertas Čekauskas

Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2025

Pijus.mikailas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	5
1. DARBO METODIKA.....	7
2. ĮŽANGA.....	9
3. SANTRUMPOS.....	10
4. REZULTATAI.....	11
1. Oksidacinis stresas ir vaisingumas.....	11
2. Oksidacinio streso diagnostika.....	15
3. Cinkas ir folio rūgštis.....	17
4. N-acetilcisteinas.....	19
5. Likopenas.....	21
6. L-karnitinas.....	22
7. Kofermentas Q10.....	24
8. Vitaminas C.....	26
9. Vitaminas E.....	27
10. Vitaminas D.....	28
11. Selenas.....	30
12. Kombinuoti antioksidantų papildai.....	32
13. Bendra apžvalga.....	36
14. Tyrimų trūkumai.....	37
15. Redukcinis stresas.....	39
5. IŠVADOS.....	41
6. REKOMENDACIJOS.....	41
7. LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	42

SANTRAUKA

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Antioksidacinės terapijos taikymas gydant vyrų vaisingumo sutrikimus (literatūros apžvalga)

Darbo autorius: Pijus Mikailas

Darbo vadovas: dr. Albertas Čekauskas

Darbo tikslas: Remiantis naujausia mokslinė literatūra apžvelgti vyrų vaisingumo sutrikimų gydymo antioksidacine terapija klinikinius ypatumus.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti oksidacinio streso vaidmenį vyrų vaisingumo sutrikimuose.
2. Apžvelgti diagnostines oksidacinio streso vertinimo galimybes.
3. Nustatyti antioksidantų efektyvumą, gerinant su vaisingumu susijusius rodiklius.

Tyrimo metodai: Literatūros šaltinių paieška atlikta 2024 metų liepos – 2025 metų sausio mėnesiais, naudojant PubMed, Google Scholar duomenų bazines. Darbo dalyse, kuriose aprašytos oksidacinio streso ir vaisingumo sąsajos, oksidacinio streso diagnostikos ypatumai, antioksidantų veikimo mechanizmai, redukcinio streso apžvalga, literatūros šaltiniai buvo parinkti netaikant griežtų atrankos kriterijų. Tuo tarpu 4.3-4.12 poskyriuose analizuoti klinikiniai tyrimai buvo atrinkti naudojant įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Šie tyrimai buvo kruopščiai aprašyti, informacija buvo pateikta į lenteles.

Tyrimo rezultatai: Apžvelgtoje mokslinėje literatūroje vieningai sutariama, jog oksidacinis stresas atlieka svarbų vaidmenį didžiojoje dalyje su vaisingumu susijusių problemų. Varikocelė, infekcijos, metabolinis sindromas, alkoholis ir rūkymas yra pagrindiniai etiologiniai veiksniai, skatinantys oksidacinio streso vystymąsi ir dėl to atsirandančius vaisingumo sutrikimus. Nors šiuo metu yra diagnostinių galimybių įvertinti oksidacinio streso lygį, tokios priemonės nėra pagrįstos klinikiniais tyrimais arba yra sunkiai pritaikomos kasdieninėje klinikinėje praktikoje. Vienas iš siūlomų, su oksidaciniu stresu susijusių vaisingumo problemų gydymo būdų – antioksidacinė terapija. Šiame

darbe, naudojant įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus, analizuoti 27 atsitiktinės imties kontroliuojami tyrimai, vertinę antioksidacinės terapijos efektyvumą, keičiant įvairius vaisingumo rodiklius. 77,8% (21) visų šių tyrimų parodė teigiamą antioksidacinės terapijos poveikį. Visgi per mažos tiriamųjų imtys, trumpi tyrimo laikotarpiai ir vertinti neoptimaliausi vaisingumo rodikliai yra esminiai šių tyrimų trūkumai, dėl ko antioksidacinės terapijos pagrįstumas ir toliau išlieka neaiškus. Aptartas ir redukcinio streso reiškinys, kaip galimas šalutinis antioksidacinės terapijos efektas, visgi šio fenomeno klinikinė reikšmė nėra paremta moksliniais tyrimais.

Išvados:

1. Oksidacinis stresas yra svarbus patofiziologinis veiksnys daugelyje vyrų vaisingumo sutrikimų, o jo išsivystymą skatina tiek išoriniai, tiek vidiniai etiologiniai faktoriai.
2. Šiuo metu turimų, oksidacinio streso lygį vertinančių, diagnostinių priemonių naudojimas nėra kliniškai pagrįstas, todėl ir nerekomenduojamas.
3. Nors didžioji dalis atliktų klinikinių tyrimų rodo antioksidacinės terapijos efektyvumą gerinant įvairius vaisingumo rodiklius, atlikti tyrimai turi rimtų trūkumų.
4. Maža tiriamųjų imtis ir trumpas tiriamasis laikotarpis yra pagrindiniai antioksidantų efektyvumą analizavusių tyrimų trūkumai.

SUMMARY

Vilnius University Faculty of Medicine

Clinic of Gastroenterology, Nephro-Urology and Surgery

Application of Antioxidant Therapy in Treatment of Male Fertility Disorders (Literature Review)

The Author: Pijus Mikailas

Academic supervisor: dr. Albertas Čekauskas

The aim of research work: To review the clinical features of antioxidant therapy for the treatment of male fertility disorders, based on the most recent scientific literature.

Tasks of work:

1. To assess the role of oxidative stress in male fertility disorders.
2. To review the diagnostic options for assessing oxidative stress.
3. To determine the efficacy of antioxidants in improving fertility-related parameters.

Materials and methods: The literature search was conducted between July 2024 and January 2025 using PubMed, Google Scholar databases. The literature sources used in the sections of the paper describing the association between oxidative stress and fertility, diagnostic features of oxidative stress, mechanisms of antioxidant action, and a review of redox stress were chosen without applying strict criteria for selection. In contrast, the clinical trials analysed in the 4.3-4.12 sections were selected using inclusion and exclusion criteria. These studies were carefully described and the information was presented in tables.

Results: The scientific literature reviewed unanimously agrees that oxidative stress plays an important role in the majority of fertility-related problems. Varicocele, infections, metabolic syndrome, alcohol and smoking are the main aetiological factors contributing to the development of oxidative stress and the resulting fertility problems. Although diagnostic tools are currently available to assess the level of oxidative stress, such tools are not based on clinical trials or are difficult to apply in daily clinical practice. One of the proposed treatments for fertility problems

related to oxidative stress is antioxidant therapy. In this paper, 27 randomised controlled trials evaluating the effectiveness of antioxidant therapy in modifying various fertility parameters were analysed using inclusion and exclusion criteria. 77.8% (21) of all these trials showed a positive effect of antioxidant therapy. However, the small sample sizes, short study periods and sub-optimal outcomes evaluated are major limitations of these studies, and the validity of antioxidant therapies remains unclear. The phenomenon of redox stress has also been discussed as a possible side effect of antioxidant therapy, but the clinical relevance of this phenomenon is not supported by scientific studies.

Conclusions:

1. Oxidative stress is an important pathophysiological factor in many male fertility disorders, with both extrinsic and intrinsic aetiological factors contributing to its development.
2. The routine use of currently available diagnostic tools to assess oxidative stress levels is not clinically valid and is therefore not recommended.
3. Although most of the clinical trials that have been carried out show the effectiveness of antioxidant therapy in improving a wide range of fertility parameters, there are serious limitations to the research.
4. The small sample size and short study period are the main drawbacks of the studies that have analysed the effectiveness of antioxidants.

1.DARBO METODIKA

Literatūros šaltinių paieška atlikta 2024 metų liepos – 2025 metų sausio mėnesiais. Buvo naudotos PubMed, Google Scholar duomenų bazės. 4.1-4.2; 4.13-4.15 poskyriuose bei 4.3-4.12 poskyrių dalyse, kuriose apžvelgti antioksidantų patofiziologiniai veikimo mechanizmai, literatūros šaltiniai buvo parinkti laisvai, netaikant griežtų atrankos kriterijų.

Šiose darbo dalyse naudoti **raktažodžiai**: antioksidacinė terapija ir vyrų nevaisingumas, oksidacinis stresas ir vyrų nevaisingumas, oksidacinio streso diagnostika, redukcinis stresas ir antioksidacinė terapija.

4.3-4.12 poskyriuose analizuoti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai buvo atrinkti griežčiau, naudojant įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Jie yra pateikti šioje lentelėje:

1 lentelė. 4.3-4.12 poskyriuose taikyti įtraukimo/atmetimo kriterijai.

Įtraukimo kriterijai	Atmetimo kriterijai
1. Tiriamieji yra vyrai, kuriems diagnozuotas nevaisingumas 2. Mokslinių straipsnių publikavimo laikotarpis – 2009 – 2024 metai 3. Tyrimo tipas – atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas 4. Tyrime vertinami rodikliai – spermos parametrai ir naujų nėštumų/gyvagimių skaičius 5. Anglų kalba parašyti straipsniai	1. Neatitikimas vienam iš anksčiau išvardintų kriterijų

Buvo naudojamas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) pateiktas nevaisingumo apibrėžimas – nevaisingumas yra moterų arba vyrų reprodukcinės sistemos liga, apibrėžiama kaip nepastojimas, po 12 mėnesių reguliarių ir nesaugių lytinių santykių.

Į analizę įtraukti spermos parametrai:

1. Konvencinė spermograma, kurios vertinami rodikliai ir jų ribinės vertės apibrėžtos PSO rekomendacijomis.
2. Spermos DNR fragmentacijos indeksas.
3. Spermos DNR metilinimo žymenys.

4. Akrozino aktyvumas.
5. Antikūnai prieš spermatozoidus.

Pasirinktas tyrimo tipas – atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas – teikia patikimiausią klinikinę informaciją, todėl buvo pasirinktas kaip vienas iš įtraukimo kriterijų. Visgi *placebo* grupės buvimas tyrime nebuvo privalomas.

Kiekvienas įtrauktas klinikinis tyrimas buvo kruopščiai aprašytas, informacija išdėstyta lentelėse. Į lenteles įtraukti tyrimo pavadinimai, tyrimo dalyvių kiekis, intervencijos trukmė, intervencijos pobūdis, vertinti rodikliai bei rezultatai. Gauti rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$, o nereikšmingi, kai $p > 0,05$. Visi atrinktų tyrimų gauti rezultatai ir kiti šių tyrimų ypatumai apžvelgti 4.13 poskyryje.

2. IŽANGA

Nevaisingumas yra reprodukcinės vyrų ir moterų sistemos sutrikimas, apibrėžiamas kaip nepastojimas po 12 mėnesių ar daugiau reguliarių lytinių santykių, nenaudojant kontracepcijos priemonių. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, su nevaisingumo problema susiduria kas šeštas reprodukcinio amžiaus žmogus. Nevaisingumo paplitimas yra panašus tiek aukštų, tiek žemų pajamų šalyse, tad šios problemos aktualumas yra tolygus visuose regionuose (1). Istoriskai, nevaisingumas buvo siejamas visų pirma su moters reprodukcinės sveikatos sutrikimais, tačiau šiuo metu žinoma, jog tiek vyrų, tiek moterų vaisingumo problemų paplitimas yra panašus. Maždaug trečdalyje nevaisingų porų problema kyla dėl vyro patologijos, kitame trečdalyje konkreti patologija negali būti identifikuojama arba patologija randama tiek vyro, tiek moters organizmuose, likusiame trečdalyje nevaisingumo problema kyla dėl moters organizmo patologijos (2).

Kodėl nevaisingumo problema tokia svarbi? Visų pirma, galimybė susilaukti norimo skaičiaus vaikų norimu metu yra prigimtinis žmogaus poreikis. Tad poroms, susiduriančioms su nevaisingumo problema, kyla didesnė rizika patirti psichologinius sunkumus. Nors šiuo metu yra taikomi inovatyvūs ir efektyvūs nevaisingumo gydymo metodai (pvz., *in vitro* fertilizacija), šių gydymo metodų prieinamumas nėra tolygus visoms nevaisingoms poroms. Su ekonominiais sunkumais susiduriančioms poroms neretai kyla rimtų iššūkių siekiant užsitikrinti brangias, su vaisingumu susijusias sveikatos paslaugas. Kitas svarbus aspektas yra tai, jog nors su vaisingumo problemomis susiduria abi lytys, dažnai nevaisingumas yra siejamas būtent su moterų sveikata. Dėl šios priežasties moterims kyla didesnė rizika patirti fizinį ir psichologinį smurtą, susidurti su įvairiomis psichologinėmis problemomis.

Nevaisingumo patofiziologija skiriasi tarp moterų ir vyrų. Gimdos patologijos, endometrioze, policistinis kiaušidžių sindromas, dubens uždegiminė liga yra būklės, susijusios su moters nevaisingumu. Tuo tarpu varikocelė, sėklinių latakų obstrukcija, sutrikusi spermos funkcija yra dažnos vyrų vaisingumo sutrikimų priežastys (1). Pastaruoju metu ypač tyrinėjamas oksidacinio streso poveikis reprodukciniai funkcijai. Oksidaciniam stresui yra būdingas laisvųjų radikalų perteklius organizme, darantis žalą ląstelėms ir audiniams. Šie patofiziologiniai mechanizmai daro įtaką abiejų lyčių vaisingumo funkcijoms. Vienas iš labiausiai aptariamų oksidacinio streso mažinimo būdų – antioksidantų skyrimas. Visgi dėl antioksidacinės terapijos efektyvumo mokslo bendruomenėje nėra iki galo sutariama, dažnai įvardijamas didelis tolimesnių klinikinių tyrimų poreikis (3).

Darbo tikslas: Apžvelgti vyrų vaisingumo sutrikimų gydymo antioksidacine terapija klinikinius ypatumus, remiantis naujausia moksline literatūra.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti oksidacinio streso vaidmenį vyrų vaisingumo sutrikimuose.
2. Apžvelgti diagnostines oksidacinio streso vertinimo galimybes.
3. Nustatyti antioksidantų efektyvumą, gerinant su vaisingumu susijusius rodiklius.

3.SANTRUMPOS

ROS – reaktyvios deguonies formos (*reactive oxygen species*).

KMI – kūno masės indeksas.

LH – luteinizuojantis hormonas.

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas.

PSO – pasaulio sveikatos organizacija.

4.REZULTATAI

4.1.Oksidacinis stresas ir vaisingumas

Oksidacinio streso įtaka vaisingumo funkcijai yra vis dažniau aptariama mokslinėje literatūroje. Oksidacinis stresas yra reiškinys, kylantis dėl atsiradusio disbalanso tarp reaktyvių deguonies formų (ROS) bei antioksidantų. Reaktyvios deguonies formos yra svarbios įvairiems fiziologiniams procesams, visgi esant šių junginių pertekliui yra sukliamas ląstelių ir audinių pažeidimas (4). Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis tarp 30-80% vyrų, kuriems buvo diagnozuotas nevaisingumas, yra nustatoma padidėję reaktyvių deguonies formų rodikliai (5). Tad oksidacinio streso tema yra itin svarbi analizuojant vyrų reprodukinius sutrikimus.

Tiek fiziologinėmis, tiek pataloginėmis sąlygomis reaktyvios deguonies formos dažniausiai yra gaminamos mitochondrijose. Superoksido anijonas ($O_2^{\bullet-}$), hidroksilo radikalas ($\bullet OH$), peroksilo radikalas ($ROO^{\bullet}$), vandenilio peroksidas (H_2O_2) – visi šie junginiai yra priskiriami reaktyviems deguonies radikalams. Laisvųjų radikalų produkciją gali skatinti tiek išoriniai, tiek vidiniai veiksniai. Uždegimas, išemija, neoplazijos, stresas, senėjimas aktyvina vidinių reaktyviųjų deguonies formų gamybą. Tuo tarpu aplinkos tarša, sunkieji metalai (tokie kaip gyvsidabris, švinas, geležis ir t.t.), medikamentai (gentamicinas, ciklosporinas ir t.t.), alkoholis, tabakas, radiacija yra svarbūs išoriniai veiksniai, atsakingi už laisvųjų radikalų produkciją. Nors reaktyvios deguonies formos dažnai yra siejamos su žala žmogaus organizmui, šie junginiai atlieka svarbų vaidmenį įvairiuose fiziologiniuose procesuose. Vienas iš pavyzdžių yra imuninė sistema. Fagocitų sintezei ir tinkamam funkcionavimui ROS yra itin svarbios. Fagocitai išskiria laisvuosius radikalus ir tokiu būdu sunaikina patogeninius mikroorganizmus. Esant superoksido anijono ($O_2^{\bullet-}$) sintezės sutrikimui, gali pasireikšti granulomatozinė liga, dėl kurios šie individai tampa itin imlūs įvairioms infekcijoms (4). Reaktyvios deguonies formos taip pat atlieka svarbų vaidmenį ląstelių signaliniuose keliuose. Geriausiai žinomas to pavyzdys – azoto oksidas (NO). Šis junginys dalyvauja įvairiuose tarpląsteliniuose signaliniuose keliuose ir yra labai svarbus palaikant kraujotakos bei nervų sistemų funkcionavimą (6). Tad reaktyvios deguonies formos turi būti siejamos ne tik su organizmo žala, bet ir su svarbiais fiziologiniais procesais, ypač esant balansui tarp laisvųjų deguonies radikalų ir antioksidantų.

Atsiradęs laisvųjų radikalų perteklius daro didelę žalą žmogaus organizmui. Oksidacinis stresas dažnai yra siejamas su didesne onkologinių ligų rizika. Reaktyvios deguonies formos skatina endotelio uždegimą, dėl kurio formuojasi aterosklerotinės plokštelės. Neurologinės ligos, tokios kaip Alzheimerio liga, šoninė amiotrofinė sklerozė ar išsėtinė sklerozė neretai yra siejamos su laisvųjų

deguonies radikalų pertekliu. Literatūroje aprašoma ir oksidacinio streso žala vyrų ir moterų vaisingumo funkcijai (4). Reaktyvių deguonies formų poveikis vyrų reprodukciniai sistemai pasireiškia bent per kelis mechanizmus:

- **Lipidų peroksidacija.** Spermatozoidų membrana, kurios sudėtyje yra itin daug polinesočiųjų riebalų rūgščių, yra labai jautri laisvųjų deguonies radikalų poveikiui. ROS skatina membranos lipidų peroksidų susidarymą, dėl to yra pažeidžiamas membranos integralumas. Dėl šio proceso mažėja spermatozoidų judrumas ir tuo pačiu gebėjimas apvaisinti kiaušialąstę (5).
- **DNR fragmentacija.** DNR spermatozoiduose yra labai glaudžiai supakuota, o tai didina laisvųjų deguonies radikalų sukeltos žalos riziką. Oksidacinis stresas skatina DNR grandinės vientisumo pažeidimus, tokiu būdu mažinant lytinių ląstelių apvaisinimo potencialą. DNR fragmentacija taip pat siejama su vaisiaus raidos sutrikimais ir padidėjusia persileidimo rizika (7).
- **Baltymų oksidacija.** Laisvieji deguonies radikalai gali sukelti struktūrinius vyriškų ląstelių baltymų pokyčius. Struktūriškai pakitę baltymai nebeatlieka normalių funkcijų, tad tokių lytinių ląstelių apvaisinimo potencialas mažėja (8).
- **Mitochondrijų disfunkcija.** Mitochondrijos atlieka itin svarbų vaidmenį ląstelės energijos apykaitoje. Normalus bioenergetinis ląstelės funkcionavimas yra labai reikšmingas spermatozoidų judrumo funkcijai, o tuo pačiu ir apvaisinimo potencialui. Oksidacinis stresas tiesiogiai pažeidžia mitochondrijų membraną, dėl to sutrinka ATP sintezė ir tokiu būdu yra bloginamas spermatozoidų judrumas. Mitochondrijos yra svarbios ir apoptozės funkcijai. Dėl oksidacinio streso atsiradusios mitochondrijų disfunkcijos galimi priešlaikiniai apoptozės procesai, dėl kurių mažėja spermatozoidų gyvybingumas (5).

Šie patofiziologiniai procesai blogina spermos kokybinius ir kiekybinius parametrus. Perteklinis reaktyvių deguonies formų kiekis mažina spermatozoidų gyvybingumą, dėl to mažėja ir lytinių ląstelių skaičius. Oksidacinis stresas blogina spermatozoidų judrumą, tokiu būdu mažėja kiaušialąstės pasiekimo ir apvaisinimo potencialas. Prasti spermatozoidų judrumo rodikliai yra vadinami astenospermija. Laisvųjų deguonies radikalų sukelta membranų pažeidimai keičia ir spermatozoidų

morfologiją. Vyriškų lytinių ląstelių deformacijos, dar vadinamos teratospermija, glaudžiai siejamos su vyrų vaisingumo sutrikimais. Tokios spermatozoidų funkcijos, kaip kapacitacija ar akrosominė reakcija, taip pat yra paveikiamos oksidacinio streso (5).

Oksidacinio streso priežastys gali būti tiek vidiniai, tiek išoriniai etiologiniai faktoriai. Nemaža dalis jų gali būti koreguojami gyvenimo būdo pokyčiais, antioksidacine terapija ar kitomis priemonėmis.

Keletas svarbiausių pavyzdžių:

- **Varikocelė.** Varikocelė yra laikoma viena iš dažniausių vyrų nevaisingumo priežasčių. Tai taip pat yra viena iš labiausiai koreguojamų būklių. Nepaisant varikocelės didelio paplitimo, būklės patofiziologija nėra iki galo suprasta. Šiuo metu intensyviai tyrinėjamas oksidacinio streso bei varikocelės ryšys ir poveikis vaisingumo funkcijai. Manoma, jog varikocelėi būdingas temperatūros padidėjimas kapšelyje smarkiai suintensyvina laisvųjų deguonies radikalų produkciją. *T. Mostafa et al. (2009)* tyrime buvo nustatyta, jog vyrai, kuriems buvo diagnozuota varikocelė, turi kur kas aukštesnius reaktyviųjų deguonies formų rodiklius, lyginant su vyrais, kuriems varikocelė nebuvo nustatyta (9). Daug kitų tyrimų taip pat rodo, jog varikocelės lygis tiesiogiai koreliuoja su oksidacinio streso intensyvumu (10).
- **Infekcija.** Leukocitai yra pagrindinis reaktyvių deguonies formų šaltinis spermoje. Imuninės ląstelės sintezuoja net 1000 kartų daugiau laisvųjų deguonies radikalų, lyginant su lytinėmis ląstelėmis. Tarp vyrų, kuriems buvo diagnozuotas nevaisingumas, maždaug 10%-20% yra nustatoma padidėjusi leukocitų koncentracija spermoje. Leukocitospermija dažniausiai išsivysto dėl vietinės infekcijos ar kitų su uždegimu susijusių būklių. Lytiškai plintančios infekcijos yra viena iš dažniausių padidėjusio leukocitų skaičiaus spermoje priežasčių. *Neisseria gonorrhoeae* ir *Chlamydia trachomatis* sukeltos infekcijos dažnai yra nediagnozuojamos ir dėl to negydomos, o tai didina oksidacinio streso sukeltą nevaisingumo riziką (11).
- **Nutukimas ir metabolinis sindromas.** Nutukimas yra svarbi visuomenės sveikatos problema, paveikianti maždaug trečdalį visos žmonijos. Be gerai žinomo nutukimo poveikio kardiovaskulinei sistemai, vis dažniau nagrinėjamos nutukimo ir vaisingumo funkcijos sutrikimų sąsajos. Nustatytas neigiamas metabolinio sindromo poveikis endokrinei sistemai, ypač sutrikdoma pagumburio-hipofizės-lytinių liaukų ašis, todėl didėja nevaisingumo rizika. Visgi tai nėra vienintelis patofiziologinis mechanizmas, paveikiantis

vaisingumo funkciją. Dėl padidėjusio riebalinio audinio kiekio intensyvėja riebiųjų rūgščių oksidacija, o tai, savo ruožtu, didina reaktyvių deguonies formų produkciją. Pastebėta, jog asmenims, turintiems aukštą kūno masės indeksą (KMI), dažniau yra nustatomas padidėjęs DNR fragmentacijos indeksas spermoje. Tai visų pirma sietina su oksidacinio streso žala (12).

- **Alkoholis.** Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, alkoholio vartojimas neigiamai veikia vyrų reprodukcinę sistemą. Pastebėta, jog gausus alkoholio vartojimas gali sukelti antrinių lytinių požymių kaitą: galimas kūno plaukuotumo sumažėjimas, ginekomastijos vystymasis, riebalinio audinio gausėjimas klubų srityje. Šie pokyčiai labiau siejami su alkoholio poveikiu endokrinei sistemai – etanolio poveikyje mažėja bendrojo testosterono, liuteinizuojančio hormono, folikulus stimuliuojančio hormono kiekiai kraujyje. Tačiau manoma, kad etanolis vaisingumo funkciją veikia ir per oksidacinį stresą. Esant intensyviai alkoholio vartojimui, reaktyviųjų deguonies formų produkcija didėja dėl aktyvuotos CYP2E1 fermento sistemos. Dėl gausaus alkoholio vartojimo ir išsivysčiusios steatozės kepenų ląstelėse didėja peroksisomų aktyvumas, o tuo pačiu ir laisvųjų deguonies radikalų sintezė. Etanolis skatina oksidacinį stresą ir netiesioginiu būdu mažina antioksidanto glutationo kiekį organizme (13).
- **Rūkymas.** Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, net 30 procentų vyresnių nei 15 metų amžiaus vyrų rūko. Pastebėta, jog nuolatinis tabako rūkymas blogina įvairius spermos rodiklius ir taip didina nevaisingumo riziką. Taip pat stebėtas oksidacinio streso žymenų padidėjimas vyrų, reguliariai rūkančių tabaką, spermoje. Tabako metabolitai skatina uždegiminį atsaką, dėl to didėja leukocitų aktyvacija ir infiltracija į sėklinius takus. Leukocitai didina laisvųjų deguonies radikalų kiekį sėkliniame spermos skystyje, taip didindami oksidacinio streso žalos riziką. Cigaretės dūmuose taip pat yra randami dideli superoksido anijonų, vandenilio peroksido ar kitų vandenilio radikalų kiekiai. Kaip ir alkoholio vartojimo atveju, rūkymas mažina antioksidantų kiekį ir tokiu būdu skatina oksidacinį stresą. Ypač mažėja askorbo rūgšties, glutationo peroksidazės, superoksido dismutazės kiekiai sėkliniame skystyje (14).

Kaip galima matyti, tam tikri oksidacinį stresą skatinantys etiologiniai veiksniai yra modifikuojami, tad tam tikri gyvenimo būdo pokyčiai turėtų būti aptarti su visais pacientais, kuriems buvo diagnozuotas nevaisingumas. Svarbiausi gyvenimo būdo pokyčiai, mažinantys oksidacinį stresą

organizme: svorio mažinimas, fizinio krūvio didinimas, rūkymo metimas, alkoholio vartojimo ribojimas.

4.2.Oksidacinio streso diagnostika

Oksidacinis stresas gali būti vertinamas matuojant reaktyviųjų deguonies formų lygį, bendrąjį antioksidacinį pajėgumą ar kitus žymenis, susijusius su oksidacinio streso sukelta žala. Šiuo metu oksidacinio streso lygio įvertinimui gali būti naudojami bent keli skirtingi metodai. Visgi daugelio šių metodų diagnostinis patikimumas nėra galutinai įrodytas, tad jų rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai.

Chemiluminescencinis metodas yra vienas svarbiausių būdų tiesiogiai įvertinti laisvųjų deguonies radikalų kiekį spermoje. Atliekant šį tyrimą, kaip chemiluminescencinis substratas yra naudojamas luminolis, kuris reaguoja su laisvaisiais radikalais. Šios reakcijos yra kiekybiškai išmatuojamos luminometru. Chemiluminescenciniu metodu galima išmatuoti tiek viduląstelinį, tiek ekstraląstelinį reaktyviųjų deguonies formų lygį. Visgi šis metodas turi rimtų trūkumų: atlikti klinikiniai tyrimai, vertinantys šio diagnostinio metodo jautrumą ir specifiškumą, nustatė skirtingas ribines reikšmes, atskiriančias normalius ir patologinius tyrimo rezultatus. Kitas rimtas trūkumas yra tai, jog luminolis yra ypač jautrus temperatūros bei pH pokyčiams, tad tyrimo vertės pradeda mažėti jau po ejakuliacijos. Tyrimas su luminoliu taip pat reikalauja pakankamai didelio spermos tūrio (400 μ L), tai, esant sėklinių latakų obstrukcijai, galėtų būti problema (15,16). *Ashok Agarwal et al. (2015)* tyrimas nustatė, jog chemiluminescencinio diagnostinio metodo jautrumas yra 76.4%, o specifiškumas – 53.3% (17).

MiOXSYS sistema yra diagnostinė *in vitro* priemonė, galinti išmatuoti oksidacinį-redukcinį potencialą spermoje. Tai yra viena labiausiai naudojamų priemonių, kiekybiškai vertinančių oksidacinį stresą. Sistema yra paremta elektrochemine analize – matuojamas elektronų perdavimas tarp oksidantų ir reduktorių, tokiu būdu apskaičiuojant oksidantų ir antioksidantų aktyvumą ejakulate. Tyrimo atlikimas yra paprastas: užtenka vos 30 μ L šviežios arba užšaldytos spermos, o rezultatai gaunami vos per 5 minutes (15). Lyginant su chemiluminescenciniu metodu, ribinės reikšmės MiOXSYS tyrime yra labiau standartizuotos. Nustatyta, kad 1,36 mV/10⁶/mL ribinė oksidacinio-redukcinio potencialo reikšmė suteikia optimaliausią diagnostinę informaciją (su 69,6% jautrumu ir 83,1% specifiškumu). Be to, nustačius didesnę kaip 1.57 mV/10⁶/mL oksidacinį-redukcinį potencialą galima tikėtis bent vieno nenormalaus spermogramos rodiklio. Pagrindiniai šio diagnostinio tyrimo trūkumai - spermos amžius, klampumas ir pakartotinės centrifugacijos gali keisti tyrimo rezultatus (18). Nepaisant MiOXSYS sistemos populiarumo, bendro sutarimo dėl šio tyrimo

patikimumo kol kas nėra. *M. Arafa et al. (2017)* tyrimas lygino 365 nevaisingų ir 50 vaisingų vyrų MiOXSYS tyrimo rezultatus. Tyrimo autoriai nustatė, kad oksidacinis-redukcinis potencialas būdavo aukštesnis tų vyrų, kurių spermogramos rezultatai buvo nenormalūs. Skirtumas tarp vaisingų ir nevaisingų tyrimo dalyvių rezultatų taip pat buvo statistiškai reikšmingas (19). Visgi kitokios išvados buvo padarytos *Castleton et al. (2022)* tyrime. Buvo tirti 118 pakartotinių spermos ėminių iš 31 sveiko vyro. Nustatyta, jog nors aukštas oksidacinis-redukcinis potencialas koreliavo su blogais spermogramos rodikliais, pagrindinė to priežastis buvo ne pats oksidacinis-redukcinis potencialas, bet per mažas spermatozoidų kiekis tirtuose ėminiuose. Šio tyrimo duomenys rodo, jog MiOXSYS sistemos diagnostiniam efektyvumui vertinti reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai (20).

OxiSperm® tyrimas matuoja superoksido anijonų perteklių spermoje. Šis metodas remiasi nitro mėlynuoju tetrazoliu – esant superoksido jonams geltona nitro mėlynojo tetrazolio medžiaga pakeičia spalvą į mėlyną. Ši spalvų kaita gali būti vizualizuojama per paprastą šviesinį mikroskopą, tad šiam tyrimui nereikalinga brangi ir sudėtinga įranga. Nustatyta, jog OxiSperm® tyrimas turi labai aukštą jautrumą – 99,1%. Visgi tyrimo specifiškumas yra žemas – vos 32,2%. Esminis šio diagnostinio metodo trūkumas yra tai, jog spermoje yra dideli kiekiai reduktazės, kuri redukuoja nitro mėlynąjį tetrazolį, tokiu būdu didinant klaidingai teigiamų rezultatų kiekį. Šiuo metu nėra daug klinikinių duomenų, remiančių šio tyrimo patikimumą (15). Jau anksčiau minėtame *Castleton et al. (2023)* tyrime taip pat buvo tirtas OxiSperm® diagnostinis efektyvumas. Visgi jokios koreliacijos tarp nitro mėlynojo tetrazolio reaktyvumo bei spermos funkcinių rodiklių nustatyta nebuvo (20).

DNR pažaidos tyrimai netiesiogiai parodo oksidacinio streso lygį organizme. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozinas (8OHdG) yra žymuo, parodantis oksidacinio streso sukeltą pažaidą ląstelių DNR. Įvairūs klinikiniai tyrimai parodė aukšto 8OHdG lygio koreliaciją su padidėjusia DNR fragmentacija, sumažėjusiu spermatozoidų judrumu ir netgi sumažėjusiu apvaisinimo potencialu. Kiekybiniam 8OHdG vertinimui gali būti naudojama šviesinė mikroskopija, fluorescencinė mikroskopija ar tėkmės citometrija. Nustatyta, kad tėkmės citometrijos būdų taikomas kiekybinis 8OHdG matavimas yra pats patikimiausias ir tiksliausias. Visgi šiam diagnostiniam metodui reikalinga brangi įranga, o pats tyrimo atlikimas reikalauja daug laiko. Nors tyrimo diagnostinis patikimumas yra paremtas įvairiais klinikiniais tyrimais, šio metodo sudėtingumas ir brangumas yra esminė kliūtis platesniam klinikiniam taikymui (15).

Šiuo metu egzistuoja ir kitos oksidacinį stresą kiekybiškai matuojančios diagnostinės priemonės: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo (DPPH) metodas, citochromo c redukcijos testas, elektronų sukininio rezonanso tyrimas ir t.t. Visgi šie metodai šiuo metu retai taikomi klinikinėje praktikoje.

Iš aprašytų diagnostinių priemonių dažniausiai vaisingumo klinikoje yra naudojama MiOXSYS sistema. Visgi kaip jau buvo aprašyta, šiuo metu nėra vieningo sutarimo dėl šios diagnostinės priemonės efektyvumo ir pritaikomumo klinikinėje praktikoje. DNR pažaidos tyrimai nors ir yra tikslesni, taip pat pasižymi aukšta savikaina, dėl ko sunkiai būtų pritaikomi rutininėje klinikinėje praktikoje. Europos urologijos asociacija (EAU) nerekomenduoja šių diagnostinių metodų taikymo kasdienėje klinikinėje praktikoje: „Nors ROS galima išmatuoti įvairiomis diagnostinėmis priemonėmis (pvz., chemiluminescencijos metodu), šiuo metu nėra jokių standartizuotų ROS tyrimo metodų, todėl kiekybiniai ROS tyrimai šiuo metu turėtų likti tik eksperimentiniai, kol šių diagnostinių priemonių efektyvumas nebus patvirtintas tolimesniais klinikiniais tyrimais.“ (21).

4.3 Cinkas ir folio rūgštis.

Cinkas turi didelę reikšmę vyrų reprodukcinės sistemos veiklai. Nors šis elementas randamas įvairių rūšių maisto produktuose, Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, net trečdalis pasaulio žmonijos susiduria su cinko trūkumu. Cinkas yra išskiriamas priešinės liaukos, todėl šio elemento kiekis spermoje atspindi sekrecinę prostatos funkciją. Šio mikroelemento funkcijos svarba vyrų vaisingumo procesuose yra neabejotina ir plačiai išstudijuota. Cinkas yra svarbus biologinių membranų stabilumui, dalyvauja laisvųjų radikalų formavime, atlieka reguliacinę funkciją kapacitacijos procese. Mažiau žinoma apie tiesioginį šio elemento vaidmenį apvaisinimo procese. Atlikti klinikiniai tyrimai rodo galimą teigiamą cinko poveikį spermos rodikliams (22).

Folio rūgštis, dar žinoma kaip vitaminas B9, atlieka svarbų vaidmenį įvairiuose ląsteliniuose mechanizmuose (DNR ir RNR sintezė, ląstelės augimas ir t.t.). Ši rūgštis pasižymi ir antioksidacinėmis savybėmis, apsaugančiomis ląsteles nuo laisvųjų radikalų sukeliama pažeidimo. Atlikti eksperimentiniai tyrimai su gyvūnais rodo, jog folio rūgšties skyrimas gali skatinti DNR metilinimą bei sumažinti su apoptoze susijusių genų ekspresiją. Tokie duomenys atskleidžia klinikinių tyrimų su folio rūgštimi poreikį ir svarbą (23).

Enrique F. Schisterman et al.(2020) tyrime buvo įtraukti 2370 vyrų, planuojančių gydymą dėl diagnozuoto nevaisingumo. Tiriamieji buvo suskirstyti į gaunančius 5 mg folinės rūgšties bei 30 mg cinko ir į *placebo* grupę. Preparatas buvo skiriamas 6 mėnesius, o rezultatai vertinami pagal spermogramos rodiklius bei gyvagimių skaičių. Didžiosios dalies spermogramos rodiklių skirtumas tarp tiriamųjų grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. Statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo

stebėtas ir vertinant gyvagimių skaičių. Šio tyrimo duomenys nepagrindžia folio rūgšties bei cinko skyrimą vaisingumo gydymui (24).

Tim Jenkins et al. (2022) tiriamieji buvo suskirstyti į gaunančius 5 mg folinės rūgšties bei 30 mg cinko preparatą (n=713) ir į *placebo* grupę (n=757). Šio tyrimo metu buvo analizuojama folio rūgšties bei cinko poveikis DNR metilinimui. Po 6 mėnesių nuo intervencijos pradžios jokių statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių nebuvo stebėta. Tyrimo duomenys aiškiai rodo, jog folio rūgšties ir cinko papildai neturi jokio poveikio DNR metilinimo procesui (25).

M Raigani et al. (2014) įtraukė 83 vyrus, kuriems buvo diagnozuota oligoastenoteratozoospermija. Tyrimas truko 16 savaičių, kurių metu pusei tyrimo dalyvių buvo skiriamas 5 mg folio rūgšties ir 220 mg cinko sulfato preparatas, o kitai pusei - *placebas*. Spermogramos tyrimas buvo atliktas prieš tyrimą bei tyrimui pasibaigus. Nors buvo stebimas tam tikrų spermos rodiklių (spermos koncentracija, chromatino integralumas) pagerėjimas antioksidantų preparatą gaunančiųjų grupėje, šie pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi (26).

Gholamabbas Azizollahi et al. (2013) į tyrimą įtraukė vyrus, kuriems buvo nustatyta varikocelė. Tyrimo dalyviams buvo atlikta varikocelktomija ir tuomet buvo suskirstyti į keturias grupes: gaunantys 66 mg cinko, gaunantys 5 mg folio rūgšties, gaunantys tiek 66 mg cinko, tiek 5 mg folio rūgšties bei *placebo* grupė. Spermogramos tyrimas dalyviams buvo atliktas prieš intervenciją, trečiąjį tyrimo mėnesį, bei pasibaigus tyrimui (po 6 mėnesių). Papildus gavusioms grupėms buvo stebėtas statistiškai reikšmingas spermogramos rodiklių pagerėjimas lyginant su *placebo* grupe (27).

2 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę cinko ir folio rūgšties poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Enrique F Schisterman et al. (2020)</i>	N=2370	6 mėnesiai	5 mg folinė rūgštis ir 30 mg cinko	Spermogramos rodiklių pokyčių nenustatyta	Gyvagimių skaičiaus pokyčių nenustatyta
<i>Tim Jenkins et al. (2022)</i>	N=1470	6 mėnesiai	5 mg folinė rūgštis ir 30 mg cinko	-	DNR metilinimo rodiklių pokyčių nenustatyta
<i>M Raigani et al. (2014)</i>	N=83	16 savaičių	5 mg folinė rūgštis ir 220 mg cinko sulfato	Spermogramos rodiklių pokyčių nenustatyta	Chromatino integralumo rodiklių pokyčių nenustatyta

<i>Gholamabbas Azizollahi et al. (2013)</i>	N=160	6 mėnesiai	66 mg cinko; 5 mg folinės rūgšties; varikoceliomija	Padidėjo spermatozoidų skaičiaus rodiklis ($p<0,05$), pagerėjo spermatozoidų morfologijos rodikliai ($p<0,05$)	Pagerėjo protamino kiekio rodiklis ($p<0,05$)
---	-------	------------	--	---	---

4.4 N-acetilcisteinas

N-acetilcisteinas yra aminorūgšties L-cisteino derivatas, pasižymintis antioksidacinėmis savybėmis. N-acetilcisteino natūralūs šaltiniai yra mėsa, žuvis, kiaušiniai, maži kiekiai randami ir vaisiuose bei daržovėse. Šis antioksidantas atlieka svarbų vaidmenį glutathiono sintezės procesuose, o būtent glutathiono atsargos dažnai būna išsekusios esant intensyviui oksidaciniam stresui ar uždegiminiams procesams. Glutathionas mažina lipidų peroksidaciją ląstelių membranose, procesą ypač būdingą oksidaciniam stresui. Kitas svarbus N-acetilcisteino veikimo mechanizmas yra baltymų struktūros stabilizacija bei DNR pažaidos taisymas. Nevaisingiems vyrams dažnai yra nustatoma padidėjusi DNR fragmentacija, tad ši N-acetilcisteino savybė yra aktuali susidūrus su nevaisingumo problema. Tyrimuose su gyvūnais buvo nustatyta, jog N-acetilcisteino skyrimas sumažina pro-uždegiminius citokinus, tokius kaip tumoro nekrozės faktorių (TNF)-alfa, interleukiną (IL)-1 beta, interleukiną (IL)-6. Literatūroje aprašoma ir N-acetilcisteino laisvuosius radikalus neutralizuojančios savybės, kurios buvo stebėtos tiek *in vitro*, tiek *in vivo* sąlygomis. Visi šie patofiziologiniai procesai yra ypač svarbūs vyro reprodukcinėi sistemai, tad N-acetilcisteino nauda nevaisingumo gydymui dažnai yra aptariama mokslinėje literatūroje (28,29)

Rahil Jannatifar et al. (2019) tyrime buvo įtraukti 50 vyrų, kuriems buvo diagnozuotas nevaisingumas su astenoteratozoospermija. Tyrimo dalyviai 3 mėnesius vartojo 600 mg N-acetilcisteino papildus kiekvieną dieną. Praėjus 3 mėnesiams nuo tyrimo pradžios buvo vertinami spermogramos rodikliai, DNR integralumas, oksidacinio streso žymenys bei hormoninis profilis. Analizuoti ir protamino kiekio pokyčiai. Protaminas yra svarbus DNR integralumo išlaikymui ir chromatinio kondensacijai. *Placebo* grupės nebuvo. Po 3 mėnesių N-acetilcisteino papildų skyrimo buvo stebėtas reikšmingas spermogramos rodiklių pagerėjimas: spermatozoidų koncentracijos ($p=0.02$) bei judrumo padidėjimas ($p=0.01$), atipinės spermatozoidų morfologijos kiekio sumažėjimas ($p=0.001$). DNR fragmentacijos bei protamino stokos rodikliai taip pat buvo mažesni ($p=0.001$; $p=0.009$), lyginant su tyrimo pradžioje fiksuotomis reikšmėmis. Trumpa tyrimo trukmė ir

maža tiriamųjų imtis yra svarbūs šio tyrimo trūkumai, visgi reikšmingiausia tyrimo problema – *placebo* grupės nebuvimas (28).

Halil Ciftci et al. (2009) 120 tiriamųjų buvo suskirstyti į gaunančius 600 mg N-acetilcisteino dozę per parą (n=60) ir į *placebo* grupę (n=60). Tyrimas truko 3 mėnesius, buvo vertinama spermogramos bei oksidacinio streso rodikliai. Po trijų mėnesių antioksidanto skyrimo tiriamojoje grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas spermogramos tūrio, judrumo reikšmių pagerėjimas, tuo tarpu spermogramų morfologijoje reikšmingi skirtumai nebuvo stebėti tarp abiejų lyginamų grupių. Oksidacinio streso rodikliai reikšmingai pagerėjo N-acetilcisteiną gavusioje grupėje (30).

Safarinejad MR, et al. (2023) tyrimas įtraukė 468 vyrus, kuriems buvo diagnozuota idiopatinė oligoastenoteratospermija. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į 4 grupes: gaunančius 0,2 mg seleno (n=116), gaunančius 600 mg N-acetilcisteino (n=118), gaunančius 0,2 mg seleno ir 600 mg N-acetilcisteino (n=116) ir į *placebo* grupę (n=118). Nustatyta statistiškai reikšmingai geresni hormonų bei spermogramos rodiklių pokyčiai papildus gavusiose grupėse, lyginant su *placebo* grupe. Visgi vien N-acetilcisteiną gavusios grupės pokyčiai buvo mažesni palyginus su seleną ar seleną ir N-acetilcisteiną gavusiomis grupėmis (31).

3 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę N-acetilcisteino poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Rahil Jannatifar et al. (2019)</i>	N=50	3 mėnesiai	600 mg N-acetilcisteino	Pagerėjo spermatozoidų kiekio ir judrumo rodikliai (p<0,05)	Sumažėjo DNR fragmentacijos ir protamino trūkumo rodikliai (p<0,05)
<i>Halil Ciftci et al. (2009)</i>	N=120	3 mėnesiai	600 mg N-acetilcisteino	Pagerėjo spermos tūrio ir spermatozoidų judrumo rodikliai (p<0,05)	Sumažėjo oksidacinio streso indeksas (p<0,05)
<i>Safarinejad MR, et al. (2023)</i>	N=468	26 savaitės	0,2 mg seleno; 600 mg N-acetilcisteino; 0,2 mg seleno ir 600 mg N-acetilcisteino.	Pagerėjo visi spermogramos rodikliai (p<0,05)	Sumažėjo FSH koncentracija kraujo serume (<0,05), padidėjo testosterono ir inhibino B koncentracijos kraujo serume (p<0,05)

4.5 Likopenas

Likopenas yra natūralus karotenoidų grupės pigmentas, suteikiantis raudoną spalvą tokiems vaisiams ir daržovėms, kaip pomidorai, arbūzai, greipfrutai, papajos. Karotenoidus sintetina tik augalai bei mikroorganizmai, tad mityba yra vienintelis būdas žmogaus organizmui gauti šių medžiagų. Likopenas yra vienas iš stiprausių antioksidacinių savybių turinčių karotenoidų. Nors likopeno nauda žmogaus organizmui yra žinoma, šis karotenoidas dar nėra priskiriamas prie būtinų mitybos elementų, tad oficialių rekomendacijų dėl likopeno vartojimo nėra. Likopeno nauda reprodukcinei funkcijai gali būti paaiškinama bent keliais mechanizmais. Visų pirma šis karotenoidas pasižymi stipriomis antioksidacinėmis savybėmis: geba neutralizuoti laisvuosius radikalus ir tokiu būdu sumažinti oksidacinio streso sukeltą pažeidimą. Visgi manoma, jog neoksidacinis likopeno mechanizmas vaisingumo funkciją veikia net stipriau: genų ekspresijos moduliacija, ląstelės ciklo reguliacija, imuninės sistemos stiprinimas – visos šios funkcijos yra priskiriamos likopenui. Šio karotenoido klinikinės naudos patvirtinimui reikalingi tolimesni tyrimai (32).

Mehran Nouri et al. (2019) tyrime įtraukti 44 vyrai, kuriems buvo diagnozuotas nevaisingumas su oligozoospermija. Tiriamieji buvo suskirstyti į kasdien gaunančius 25 mg likopeno ir į *placebo* grupę. Tyrimo pabaigoje, likopeną vartojusioje grupėje buvo stebėtas bendrojo spermatozoidų skaičiaus, koncentracijos, ejakulinio tūrio padidėjimas, oksidacinio streso žymenų bei spermatozoidų morfologijos pagerėjimas. Pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi ($p < 0.05$). Tyrimo autoriai įvardija pagrindinius šios studijos trūkumus – maža tiriamųjų imtis bei trumpas tyrimo laikotarpis (33).

4 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę likopeno poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Mehran Nouri et al. (2019)</i>	N=44	12 savaičių	25 mg likopeno	Padidėjo spermatozoidų skaičiaus ir koncentracijos rodikliai ($p < 0,05$), pagerėjo spermatozoidų judrumo rodikliai ($p < 0,05$)	Pagerėjo bendras antioksidacinis pajėgumas ($p < 0,05$)

4.6 L-karnitinas

L-karnitinas yra svarbus antioksidantas, reikalingas tinkamam mitochondrijų veikimui. Neretai naudojamas profesionalių atletų, siekiant pagerinti sportinius rezultatus ir užtikrinti tinkamą raumenų atsigavimą. Taip pat tiriamas L-karnitino klinikinis pritaikymas gydant vyrų nevaisingumą. L-karnitino koncentracija sėklidės prielipe maždaug 2000 kartų viršija koncentraciją kraujo serume. Manoma, jog šis antioksidantas yra nuolat sekretuojamas sėklidžių prielipų ląstelių. Teigiamas efektas vaisingumui pasireiškia dėl poveikio keliems skirtingiems mechanizms: L-karnitinas didina tam tikrų fermentų, pasižyminčių antioksidacinėmis savybėmis, ekspresiją ir aktyvumą ir tokiu būdu mažina laisvųjų radikalų sukeltą pažeidimą sėklidėse. Tyrimai *in vitro* rodo, jog L-karnitinas daro tiesioginį poveikį Sertoli ląstelėms, gerindamas lytinių ląstelių vystymąsi. Dėl svarbaus vaidmens ląstelės metaboliniams procesams, L-karnitinas ypač pagerina kinetinius spermogramos rodiklius. Daugybė tyrimų patvirtina, jog L-karnitinas teigiamai veikia vyrų reprodukcinę sveikatą, visgi tikslūs šio antioksidanto veikimo mechanizmai bei optimali jo dozė nėra iki galo žinomi (5,34).

L. Ma et al. (2022) tyrime buvo lyginama L-karnitino bei kofermento Q10 su vitaminu E poveikis spermogramos rodikliams bei hormoniniam profiliui. 143 tiriamieji buvo suskirstyti į gaunančius 15 g L-karnitino du kartus per parą ir į gaunančius 30 mg kofermento Q10 su 300 mg vitamino E per parą. Tiriamosios grupės gaunančios L-karnitiną spermogramos rodikliai pagerėjo, kur kas labiau nei grupės, gaunančios kofermentą Q10 su vitaminu E. L-karnitiną gaunančioje grupėje stebėtas testosterono bei LH lygių padidėjimas, o kofermentą Q10 ir vitaminą E gaunančioje grupėje padidėjo tik testosterono lygis (35).

LI-Lan Sun et al. (2018) tyrimas įtraukė 240 vyrų su diagnozuotu nevaisingumu ir suskirstė į gaunančius 1 g L-karnitino per parą ($n=180$) ir į gaunančius 100 mg vitamino E per parą ($n=60$). Prieš prasidedant tyrimui ir jam pasibaigus buvo vertinami spermogramos rodikliai bei akrozino aktyvumas. Remiantis pradine spermograma, eksperimentinės grupės (gaunančios L-karnitiną) pacientai buvo suskirstyti į oligozoospermijos, astenozoospermijos ir normozoospermijos pogrupius. Lyginant su pradinėmis reikšmėmis, po 3 mėnesių gydymo L-karnitiną gaunančioje grupėje reikšmingai padidėjo progresyviai judrių spermatozoidų procentinė dalis ($p<0.05$). Šie rodikliai pagerėjo ir vitaminą E gaunančioje kontrolinėje grupėje, tačiau pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. Reikšmingiausi rodiklių padidėjimai buvo stebėti pacientams, kuriems pradinės spermogramos metu buvo nustatyta astenozoospermija (36).

Mahmoudreza Moradi et al. (2010) tyrimo metu buvo lyginamas L-karnitino ir klomifeno citrato poveikis spermogramos rodikliams. Klomifeno citratas yra selektyvus estrogenų receptorių

modulatorius, skatinantis FSH ir LH sekreciją, o tuo pačiu ir spermatogenezę. Į tyrimą buvo įtraukti 52 vyrai, kuriems buvo nustatytas idiopatinis nevaisingumas. Dvidešimt pacientų vartojo 25 mg L-karnitino per parą, o 32 tyrimo dalyviai gavo 2 gramus klomifeno citrato per parą. Tyrimas truko 3 mėnesius. Lyginant L-karnitino ir klomifeno citrato poveikį spermos parametrams prieš gydymą ir po jo, abu vaistai turėjo įtakos bendram spermatozoidų skaičiui ir judrumui ($p=0.01$). Klomifeno citrato grupėje ypač pagerėjo judrumo ir normalios spermatozoidų morfologijos parametrai ($p=0.008$), tuo tarpu L-karnitiną vartojusioje grupėje stebėtas žymus spermos tūrio padidėjimas ($p=0.001$). Įdomu tai, jog šiame tyrime skirta L-karnitino dozė buvo gerokai mažesnė lyginant su kitais tyrimais (37).

5 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę L-karnitino poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės rodiklių pokyčiai
<i>L Ma et al. (2022)</i>	N=143	3 mėnesiai	30 g pakuotė su L-karnitinu; 30 mg kofermento Q10 su 300 mg vitaminu E	Pagerėjo spermatozoidų koncentracijos ($p<0,0001$), progresyvaus spermatozoidų judrumo ($p<0,0001$), normalios morfologijos rodikliai ($p<0,0001$)	Padidėjo serumo testosterono lygis ($p<0,0001$)
<i>LI-Lan Sun et al. (2018)</i>	N=240	3 mėnesiai	1 g L-karnitino; 100 mg vitamino E	Pagerėjo progresyvus spermatozoidų judrumas ($p<0,05$), spermatozoidų koncentracija ($p<0,01$)	Padidėjo spermos akrozino aktyvumas ($p<0,01$)
<i>Mahmoudreza Moradi et al. (2010)</i>	N=52	3 mėnesiai	25 mg L-karnitino; 2 g klomifeno citrato	Padidėjo spermos tūris ($p=0,001$)	-

4.7 Kofermentas Q10

Kofermentas Q10 atlieka reikšmingą vaidmenį mitochondrijų bioenergetiniuose procesuose – tai yra svarbus elementas ATP sintezei, tad šio elemento trūkumas ypač veikia spermatozoidų judrumą. Kiti svarbūs kofermento Q10 veikimo mechanizmai yra ROS produkcijos reguliacija (per oksidacinį fosforilinimą), taip pat genų raiškos moduliacija. Atlikti klinikiniai tyrimai parodė ryšį tarp žemo kofermento Q10 lygio organizme ir nevaisingumo. Tuo tarpu kofermento Q10 papildų skyrimas buvo siejamas su vienu ar daugiau spermogramos rodiklių pagerėjimu. Ypač pastebėtas spermos koncentracijos bei judrumo rodiklių pagerėjimas. Kaip ir daugumos antioksidantų atveju, šiuo metu nėra bendro sutarimo dėl optimaliausios kofermento Q10 dozės. Taip pat trūksta duomenų apie kofermento Q10 poveikį nėštumų dažniui (5,38).

Ahmed T Alahmar et al. (2021) tyrime buvo įtraukti 70 vyrų, kuriems buvo diagnozuota idiopatinė oligoastenoteratospermija. Daliai atsitiktinai atrinktų vyrų buvo skirta 200 mg kofermento Q10 per parą, likusiai daliai – 0,2 mg seleno per parą. Grupėje, gaunančioje kofermentą Q10, buvo stebėtas spermatozoidų koncentracijos padidėjimas ($p < 0.01$). Spermatozoidų judrumas ($p < 0.01$), gaunančiųjų kofermentą Q10 tarpe, pagerėjo kur kas labiau nei morfologija. Tai galima būtų paaiškinti svarbiu kofermento Q10 bioenergetiniu vaidmeniu mitochondrijos funkcijai, tai ir daro didžiausią įtaką spermos kinetiniams rodikliams. Tyrimo rezultatai parodė, kad gydant kofermentu Q10 arba seleno, galima pagerinti spermos koncentraciją, judrumą ir antioksidacinę būklę nevaisingiems vyrams. Esminiai šio tyrimo trūkumai – mažas tiriamųjų skaičius ir *placebo* grupės nebuvimas (39).

Mohammad Reza Safarinejad et al. (2009) 212 vyrų, kuriems buvo diagnozuota idiopatinė oligoastenoteratospermija, buvo suskirstyti į dvi grupes: gaunančius 300 mg (per parą) kofermento Q10 ir į *placebo* grupę. Grupėje, kuri gavo kofermentą Q10, pastebėtas reikšmingas spermatozoidų koncentracijos ($p = 0.01$) ir judrumo ($p = 0.01$) pagerėjimas. Taip pat kofermento Q10 grupėje padidėjo normalių spermatozoidų formų procentas, visgi šis pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0.07$). Šie rezultatai patvirtina, kad kofermentas Q10 pagerina spermogramos judrumo rodiklius, kur kas labiau nei morfologiją (40).

Giancarlo Balercia et al. (2009) tyrime įtraukti 60 nevaisingi vyrai. Tiriamieji buvo suskirstyti į gaunančius 200 mg kofermento Q10 per parą ir į *placebo* grupę. Pagrindiniai stebėti rodikliai – spermogramos parametrai bei ubichinolio koncentracija spermoje. Tyrimo pabaigoje kofermento Q10 grupėje nustatytas reikšmingas spermatozoidų bendro judrumo pagerėjimas ($p < 0.0001$), tuo tarpu *placebo* grupėje jokių reikšmingų kinetinių parametrų pokyčių nebuvo nustatyta. Buvo stebimas reikšmingas redukuotos kofermento Q10 formos - ubichinolio koncentracijos spermoje padidėjimas.

Svarbi autorių įžvalga yra tai, jog geresnis atsakas į kofermento Q10 skyrimą buvo nustatytas tiems tyrimo dalyviams, kurių baziniai spermatozoidų judrumo rodikliai buvo blogesni (41).

A Nadjarzadeh et al. (2011) tyrimas įtraukė 47 nevaisingus vyrus, kuriems buvo diagnozuota oligoastenoteratozoospermija. Dalis tiriamųjų gavo 200 mg kofermento Q10 per parą, kita dalis buvo priskirta *placebo* grupei. Tyrimo pabaigoje buvo lyginama abiejų grupių spermogramos parametrų, lipidų peroksidacijos, bendro antioksidacinio pajėgumo pokyčiai. Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas bendro antioksidacinio pajėgumo padidėjimas kofermento Q10 grupėje ($p<0.05$), tačiau spermogramos rodiklių pokyčiai nebuvo reikšmingi abiejose grupėse. Esminis šio tyrimo trūkumas yra trumpas tiriamasis laikotarpis (12 savaičių) (42).

Mohammad Reza Safarinejad et al. (2012) tyrime buvo naudota redukuota kofermento Q10 forma – ubichinolis. 228 vyrai, kuriems buvo diagnozuotas idiopatinis nevaisingumas, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes: pirmajai grupei kasdien buvo skiriama 200 mg ubichinolio, likusi grupė gavo *placebo* režimą. Pasibaigus šiam etapui, visi tyrimo dalyviai buvo stebimi dar 12 savaičių, preparatai šiuo etapu nebuvo skirti. 26 savaičių etapo pabaigoje nustatyti reikšmingi teigiami spermogramos pokyčiai kofermentą Q10 gaunančioje grupėje. Pagerėjo spermogramos koncentracijos ($p=0.03$), judrumo ($p=0.024$), morfologijos ($p=0.027$) rodikliai. Praėjus 26 savaičių laikotarpiui spermos parametrai palaipsniui grįžo į pradines vertes, tačiau spermatozoidų koncentracijos ir judrumo skirtumai vis dar buvo reikšmingi (43).

6 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę kofermento Q10 poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Ahmed T Alahmar et al. (2021)</i>	N=70	3 mėnesiai	200 mg kofermento Q10; 0,2 mg seleno	Pagerėjo spermos koncentracijos ($p<0,01$), spermatozoidų judrumo rodikliai ($p<0,01$)	Pagerėjo bendras antioksidacinis pajėgumas ($p<0,01$)
<i>Mohammad Reza Safarinejad. (2009)</i>	N=212	26 savaitės	300 mg kofermento Q10	Pagerėjo spermos koncentracijos ($p=0,01$), spermatozoidų judrumo ($p=0,01$) bei	Sumažėjo serumo FSH ($p=0,03$) bei LH ($p=0,03$) lygiai

				spermatozoidų morforlogijos rodikliai (p=0,04)	
<i>Glancarlo Balercia et al. (2009)</i>	N=60	6 mėnesiai	200 mg kofermento Q10	Pagerėjo spermatozoidų judrumo rodikliai (p<0,05)	Padidėjo ubichinolio koncentracija spermoje (p<0,05)
<i>A Nadjarzadeh et al. (2011)</i>	N=47	12 savaičių	200 mg kofermento Q10	Spermogramos rodiklių pokyčių nenustatyta	Pagerėjo bendras antioksidacinis pajėgumas (p=0,017)
<i>Mohammad Reza Safarinejad et al. (2012)</i>	N=228	26 savaitės	200 mg ubichinolio (redukuota kofermento Q10 forma)	Pagerėjo spermos koncentracijos (p=0,03), judrumo (p=0,024) ir morforlogijos (p=0,027) rodikliai	Sumažėjo serumo FSH lygis (p=0,02) ir padidėjo inhibino B koncentracija serume (p=0,01)

4.8 Vitaminas C

Askorbo rūgštis, geriau žinoma kaip vitaminas C, spermoje atlieka esminį vaidmenį reguliuojant oksidacinį stresą. Nustatyta, jog vitamino C koncentracija spermoje yra 10 kartų didesnė nei kraujo serume. Toks koncentracijų skirtumas parodo askorbo rūgšties svarbą reprodukcinei funkcijai. Vitaminas C yra svarbus saugant DNR vientisumą, taip pat atlieka reikšmingą vaidmenį neutralizuojant specifinius radikalus, tokius kaip hidroksilas, vandenilio peroksidas ir superoksidas. Lyginant su vaisingais vyrais, vyrams, kuriems diagnozuota astenozoospermija, sėklinio skysčio analizė parodė sumažėjusią askorbo rūgšties koncentraciją ir padidėjusį ROS kiekį. Nustatyta, jog sinergistinė vitamino E ir vitamino C kombinacija apsaugo ląsteles nuo peroksidacinės žalos ir DNR fragmentacijos. Vitaminas C taip pat yra svarbus tokių junginių metabolizmui, kaip folinė rūgštis, tirozinas, triptofanas. Šios medžiagos reikšmingai palaiko tinkamą reprodukcinį funkcionavimą (5).

Ali Cyrus et al. (2015) tyrime buvo analizuojamas vitamino C poveikis spermogramos rodikliams po atliktos varikocelktomijos. Buvo tiriami 115 vyrų, kuriems nustatytas nevaisingumas ir varikocelė. Po atliktos operacijos daliai vyrų buvo skirta 250 mg askorbo rūgšties per parą, kita dalis buvo priskirta *placebo* grupei. Askorbo rūgštį gavusioje grupėje buvo stebėtas reikšmingas spermos judrumo (p=0.016) ir morforlogijos (p<0.001) rodiklių pagerėjimas, lyginant su *placebo* grupe. Įdomu, kad kiekybiniai spermogramos rodikliai tarp abiejų grupių reikšmingai nesiskyrė. Tokiems

tyrimo rezultatams įtakos galėjo turėti tai, jog prieš varikocelktomiją daugumai tiriamųjų buvo nustatyti blogi spermogramos judrumo rodikliai, tuo tarpu net du trečdaliai tiriamųjų turėjo normalius spermatozoidų kiekio parametrus (44)

7 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę vitamino C poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Ali Cyrus et al. (2015)</i>	N=115	3 mėnesiai	250 mg askorbo rūgšties per parą	Pagerėjo spermos judrumo ($p=0,016$) bei morfologijos ($p<0,001$) rodikliai	-

4.9 Vitaminas E

Alfa tokoferolis, dar vadinamas vitaminu E, yra tirpus lipiduose ir daugiausia jo yra randama ląstelių membranose. Šis antioksidantas stabdo ROS sukeltą lipidų peroksidacijos procesą membranos lygmenyje. Taip pat alfa tokoferolis atlieka svarbią funkciją neutralizuojant oksidacinį stresą ir laisvuosius radikalus. Nustatyta, jog paskyrus vitaminą E kartu su vitaminu C reikšmingai sumažėja spermos DNR fragmentacija ir taip pagerėja vyrų vaisingumas. Pastebėtas nuoseklus ryšys tarp vitamino E koncentracijos spermoje ir spermatozoidų judrumo, o nevaisingų vyrų spermoje įprastai būna mažesnis vitamino E kiekis. Nors didžioji dalis klinikinių tyrimų rodo alfa tokoferolio naudą vyrų reprodukcinėi sveikatai, kita dalis tyrimų tokio teigiamo vitamino E poveikio nenustatė, tad yra reikalingas tolimesnis šio antioksidanto poveikio vaisingumui vertinimas (5).

Soudabeh Sabetian et al. (2021) tyrimo metu buvo vertinamas vitamino E poveikis spermogramos parametrams. 124 vyrai, dalyvavę pagalbinio apvaisinimo programoje (*in vitro* fertilizacija), buvo pakviesti aštuonių savaičių tyrimui, kurio metu 61 pacientas gavo 400 TV vitamino E, o kita dalis buvo priskirta *placebo* grupei. Pasibaigus tyrimui, poroms buvo atliktas *in vitro* apvaisinimas ir vertinami rezultatai, atsižvelgiant į vitamino E skyrimą. Statistiškai reikšmingų spermos tūrio ($p=0.96$), judrumo ($p=0.72$) ir morfologijos ($p=0.08$) skirtumų tarp abiejų grupių nenustatyta. Be to,

abiejų grupių *in vitro* apvaisinimo rezultatai taip pat reikšmingai nesiskyrė ($p=0.56$). Tyrimo autorių nuomone, rezultatams įtaką galėjo daryti skirta sąlyginai maža vitamino E dozė. Maža tiriamųjų imtis ir trumpa gydymo trukmė yra taip pat svarbūs šio tyrimo trūkumai (45).

8 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę vitamino E poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Soudabeh Sabetian et al. (2021)</i>	N=124	8 savaitės	400 TV vitamino E per parą	Spermogramos rodiklių pokyčių nenustatyta	-

4.10 Vitaminas D

Vitaminas D yra itin svarbus junginys daugeliui organų sistemų. Šio vitamino reikšmė neatsiejama nuo tinkamo žarnyno, skeleto sistemos, inkstų, prieskydinių liaukų veiklos. Svarbiausi vitamino D grupės junginiai yra ergokalciferolis (vitaminas D2) ir cholekalciferolis (vitaminas D3). Vitamino D biologinis poveikis pasireiškia prisijungus ir aktyvavus vitamino D receptorių. Šie receptoriai bei vitaminą D metabolizuojantys fermentai yra randami sėklidėse, dėl to vis dažniau imta tyrinėti šio vitamino poveikį vyrų reprodukcinei sistemai. Tiek tyrimai su gyvūnais, tiek su žmonėmis parodė, jog egzistuoja ryšys tarp vitamino D trūkumo bei prastų spermos parametrų, sutrikusios endokrininės funkcijos. Visgi bendro sutarimo dėl vitamino D vaidmens vyrų vaisingumui dar nėra, reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai (46).

Martin Blomberg Jensen et al. (2018) tyrimo metu buvo siekiama įvertinti cholekalciferolio papildų poveikį spermos rodikliams, taip pat buvo analizuojamas nėštumų ir gyvagimių dažnis tyrime dalyvavusių porų tarpe. Iš viso dalyvavo 330 nevaisingų vyrų, kuriems buvo nustatytas žemesnis nei 50 nmol/L kraujo serume hidroksivitamino-D (25OHD) lygis. Tiriamoji grupė gavo pradinę 300 000 TV cholekalciferolio dozę, o po to 1400 TV cholekalciferolio ir 500 mg kalcio per parą, 150 dienų. Tyrimo rezultatai parodė, jog vitamino D papildų vartojimas nebuvo susijęs su spermos parametrų

pokyčiais, nors nėštumų tarp porų, kurių vyrai priklausė gydomajai grupei, buvo daugiau. Šio tyrimo rezultatų klinikinę reikšmę reikėtų patvirtinti kitais klinikiniais tyrimais (47).

Xiao-Lin Deng et al. (2014) tyrimas įtraukė 86 vyrus, kuriems buvo diagnozuota idiopatinė oligoastenozoospermija. Tyrimo dalyviai lygiai suskirstyti į gaunančius 200 TV vitamino D ir 600 mg kalcio per parą, bei į gaunančius 100 mg vitamino E ir 100 mg vitamino C per parą. Po trijų mėnesių trukusio papildų skyrimo buvo lyginama abiejų grupių spermos parametrų pokyčiai bei nėštumų dažnis. Progresyviai judrių spermatozoidų kiekis bei procentinė dalis reikšmingai padidėjo ($p<0.05$) vitamino D grupėje. Septyni pastojimo atvejai (16,3%) buvo fiksuoti vitamino D grupėje, kai tuo tarpu vitaminų C ir E grupėje pastojo tik viena pora (2,3%), šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p<0.05$) (48).

Leila Amini et al. (2020) tyrime 62 nevaisingi vyrai buvo suskirstyti į dvi grupes: į gaunančius 50 000 TV vitamino D papildų vieną kartą per savaitę, 8 savaites, o likusias 4 savaites palaikomąją dozę (50 000 TV vitamino D per mėnesį) ir į gaunančius *placebo* tabletes. Nebuvo nustatyta jokių reikšmingų spermogramos rodiklių pokyčių tarp abiejų grupių. LH, FSH, bendrojo testosterono, laisvo androgenų indekso pokyčiai taip pat nebuvo reikšmingi tarp abiejų grupių. Tik lytinius hormonus surišančio globulino lygis reikšmingai sumažėjo vitamino D grupėje ($p=0.01$), o tuo tarpu laisvojo testosterono lygis reikšmingai padidėjo *placebo* grupėje ($p=0.03$) (49).

Leila Maghsoumi-Norouzabad et al. (2022) tyrimo autoriai vertino vitamino D poveikį spermos rodikliams bei oksidacinio streso žymenims. 86 vyrai, kuriems buvo diagnozuota idiopatinė astenozoospermija, buvo suskirstyti į tiriamąją ir *placebo* grupes. Tiriamojoje grupėje buvę pacientai gavo 4000 TV vitamino D₃ per parą, tris mėnesius. Pasibaigus tyrimui, gydomojoje grupėje buvo nustatyti reikšmingi bendro spermatozoidų judrumo ($p<0.001$) ir progresyvaus spermatozoidų judrumo ($p<0.001$) teigiami pokyčiai (50).

9 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę vitamino D poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Martin Blomberg Jensen et al. (2018)</i>	N=330	150 dienų	Pradinė 300 000 TV cholekalciferolio dozė, palaikomoji – 1400 TV	Spermogramos rodiklių pokyčių nenustatyta	Vyrams, kuriems buvo nustatyta oligozoospermija, buvo stebėtas didesnis gyvagimių

			cholecalciferolio ir 500 mg kalcio per parą		skaičius lyginant su <i>placebo</i> grupe ($p=0,034$)
<i>Xiao-Lin Deng et al. (2014)</i>	N=86	3 mėnesiai	200 TV vitamino D ir 600 mg kalcio per parą; 100 mg vitamino E ir 100 mg vitamino C per parą	Padidėjo progresyviai judrių spermatozoidų kiekis ir procentinė dalis ($p<0,05$)	Stebėtas didesnis nėštumų skaičius tiriamosioje grupėje, lyginant su kontroline grupe ($p<0,05$)
<i>Leila Amini et al. (2020)</i>	N=62	12 savaičių	50 000 TV vitamino D per savaitę, o vėliau per mėnesį	Spermogramos rodiklių pokyčių nenustatyta	Sumažėjo lytinius hormonus surišančio globulino lygis ($p=0,01$)
<i>Leila Maghsoumi-Norouzabad et al. (2022)</i>	N=86	3 mėnesiai	4000 vitamino D per parą	Pagerėjo bendro ir progresyvaus spermatozoidų judrumo rodikliai ($p<0,001$)	Pagerėjo bendras antioksidacinis pajėgumas ($p<0,001$)

4.11 Selenas

Selenas yra esminis baltymų, dar vadinamų selenoproteinais, komponentas. Šie baltymai pasižymi svarbiomis antioksidacinėmis savybėmis: aktyviai neutralizuoja ROS, taip mažindami oksidacinį stresą organizme. Selenas taip pat mažina redukcinę būklę ląstelėse, tokiu būdu padedant išlaikyti balansą tarp oksidacinių ir redukcinių procesų. Šis balansas ypač svarbus daugeliui ląstelės funkcijų: DNR sintezei ir taisymui, baltymų sintezei, įvairioms fermentinėms reakcijoms. Seleno svarba neabejotina ir reprodukcinėje sveikatoje: selenas saugo spermą nuo oksidacinio streso, užtikrina spermatozoidų gyvybingumą ir tinkamą judrumą (5).

Ahmed T Alahmar et al. (2021) tyrime dalyvavo 70 nevaisingų vyrų, kuriems buvo diagnozuota idiopatinė oligoastenoteratospermija. Daliai pacientų buvo skirta 200 mg kofermento Q10 per parą, likusiai daliai – 200 mikrogramų seleno per parą. Tyrimo trukmė – 3 mėnesiai. Buvo tiriami spermos kokybės parametrai, bendro antioksidacinio pajėgumo, katalazės ir superoksido dismutazės aktyvumo pokyčiai prieš ir po gydymo. Kofermentą Q10 gaunančioje grupėje buvo stebėtas spermatozoidų

koncentracijos padidėjimas. Šis pokytis seleno grupėje nebuvo fiksuotas. Taip pat pagerėjo spermatozoidų judrumo rodikliai abeiose grupėse. Bendro antioksidacinio pajėgumo ir superoksido dismutazės aktyvumo parametrai pagerėjo abeiose grupėse, o katalazės aktyvumas padidėjo gaunačiųjų kofermentą Q10 grupėje. Tyrimo rezultatai parodė, kad gydant kofermentu Q10 arba selenu galima pagerinti spermos koncentraciją, judrumą ir antioksidacinę būklę nevaisingiems vyrams (39).

10 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę seleno poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Ahmed T Alahmar et al. (2021)</i>	N=70	3 mėnesiai	200 mg kofermento Q10; 200 mikrog seleno	Pagerėjo bendro ir progresyvaus spermatozoidų judrumo rodikliai ($p<0,05$)	Pagerėjo bendras antioksidacinis pajėgumas ($p<0,05$)

4.12 Kombinuoti antioksidantų preparatai

Klinikinėje praktikoje, gydant vyrų nevaisingumo sutrikimus, dažniausiai yra skiriami kelių antioksidantų sudėtiniai papildai. Teoriškai toks skyrimas veikia daugiau skirtingų spermatogenezės mechanizmų, tad ir efektyvumas tokių preparatų turėtų būti didesnis. Šioje darbo dalyje bus apžvelgtas kombinuotų antioksidantų preparatų poveikis spermos parametrams bei nėštumų skaičiui.

Anne Z Steiner et al. (2020) tyrimo autoriai siekė įvertinti kombinuoto antioksidantų preparato poveikį spermos rodikliams, DNR fragmentacijai bei nėštumų skaičiui. Preparato sudėtyje buvo vitaminas C, vitaminas E, selenas, L-karnitinas, cinkas, folinė rūgštis, likopenas. Į tyrimą buvo įtraukti vyrai su diagnozuotu nevaisingumu ir bent vienu neatitinkančiu normos spermos rodikliu. 85 tyrimo dalyviams buvo skirtas antioksidantų preparatas, tuo tarpu 86 dalyviai buvo priskirti *placebo* grupei. Tyrimo trukmė - nuo 3 iki 6 mėnesių. Per pirmus tris mėnesius poros bandė pastoti natūraliu būdu, o nuo ketvirto iki šešto mėnesio buvo paskirtas klomifeno citratas su intrauterininiu apvaisinimu. 3 mėnesiai nuo tyrimo pradžios buvo atlikti spermos tyrimai ir stebėti spermos rodikliai ir DNR fragmentacijos pokyčiai. Nebuvo nustatyti jokie statistiškai reikšmingi spermos parametru pokyčiai tarp abiejų grupių. Naujų nėštumų skaičius taip pat reikšmingai nesiskyrė tarp gavusių antioksidantų preparatą ir *placebo* (51).

Roman Kopets et al. (2020) tyrimo metu 83 vyrai, kuriems buvo diagnozuotas nevaisingumas ir nustatytas bent vienas iš trijų neatitinkančių normos spermos parametru (bendroji spermatozoidų koncentracija < 15 milijonų/ml, progresyviai judrių spermatozoidų dalis $< 32\%$, normalios morfologijos spermatozoidai $< 4\%$) buvo suskirstyti į gaunančius antioksidantų papildus ir į *placebo* grupę. Antioksidantų preparatą sudarė L-karnitinas, L-argininas, gliutationas, kofermentas Q10, cinkas, vitaminas B9, vitaminas B12, selenas. Tyrimas truko 6 mėnesius, o spermogramos atliktos 0, 2 ir 4 mėnesius. Taip pat buvo analizuojamas nėštumų dažnis tarp abiejų grupių. Tyrimo rezultatai parodė, jog antioksidantų papildai pagerino spermos rodiklius, o nėštumų dažnis taip pat buvo reikšmingai didesnis antioksidantus gavusioje grupėje. Visgi svarbus šio tyrimo trūkumas – maža tiriamųjų imtis (52).

Fuat Kizilay et al. (2019) tyrimo tikslas buvo nustatyti antioksidantų poveikį spermos rodikliams bei nėštumo dažniui vyrų, kuriems buvo atlikta varikoceliotomija. Tyrimo dalyvavo 90 pacientų. 62 iš jų gavo gydomąjį preparatą, o 28 buvo priskirti *placebo* grupei. Tyrimas užtruko 6 mėnesius. Palyginus abiejų grupių spermos rodiklių pokyčius ir naujų nėštumų skaičių, teigiami pokyčiai abiejuose

vertinamuose rodikliuose buvo stebėti antioksidantus gavusioje grupėje. Maža tyrimo imtis, ir netolygus tyrimo dalyvių paskirstymas į tiriamąją ir kontrolinę grupes yra esminiai šio tyrimo trūkumai. Stiprioji tyrimo pusė yra pakankamai ilgas tiriamasis laikotarpis (53).

G M Busetto et al. (2018) tyrimas yra svarbus tuo, jog buvo palygintas antioksidantų poveikis spermos rodikliams turintiems ir neturintiems varikocelę. Tyrime dalyvavo 94 pacientai, kurie buvo suskirstyti į gaunančius sudėtinius antioksidantų preparatus ir į placebo grupę. Visiems tyrimo dalyviams buvo nustatyta neatitinkantys normos spermos rodikliai. Tyrimas truko 6 mėnesius. Antioksidantus gaunančiai grupei tyrimo pabaigoje buvo stebėtas ženklus spermatozoidų koncentracijos, bendrojo spermatozoidų skaičiaus, judrumo rodiklių pagerėjimas. Nors tyrimas neanalizavo nėštumų skaičiaus tarp abiejų grupių, iš 12 tyrimo metu pastojusių porų, 10 priklausė antioksidantus gaunančiai grupei. Taip pat nustatyta, jog ženklesnis spermos rodiklių pagerėjimas buvo dažnesnis tarp varikocelę turinčių vyrų (54).

Mohamed Arafa et al. (2020) tyrimo autoriai vertino antioksidantų poveikį įvairiems spermos rodikliams. Tyrimo išskirtinumas – rezultatai buvo lyginami tarp vyrų, kuriems buvo diagnozuotas idiopatinis nevaisingumas ir tarp tų, kuriems buvo diagnozuotas nepaaiškinamas vyrų nevaisingumas. Idiopatinio vyrų nevaisingumo atveju yra nustatomi nenormalūs spermos parametrai, tačiau nepavyksta nustatyti aiškos to priežasties. Tuo tarpu nepaaiškinkamo vyrų nevaisingumo atveju, spermos rodikliai būna normalūs, o jokia kita nevaisingumo priežastis nežinoma. Iš viso tyrime dalyvavo 148 nevaisingi vyrai, antioksidantai buvo skirti 3 mėnesius. Nustatytas ženklus įprastos spermogramos rodiklių pagerėjimas, taip pat pagerėjo DNR fragmentacijos ir oksidacijos redukcijos potencialo rodikliai. Didesnis antioksidantų efektas stebėtas vyrų, turinčių idiopatinį nevaisingumą, grupėje. Didžiausias tyrimo trūkumas – *placebo* grupės nebuvimas (55).

11 lentelė. Klinikiniai tyrimai, analizavę kombinuotų antioksidantų preparatų poveikį.

Tyrimo pavadinimas	Tyrimo dalyviai	Intervencijos trukmė	Intervencijos pobūdis	Reikšmingi tiriamosios grupės spermogramos rodiklių pokyčiai	Reikšmingi kiti tiriamosios grupės vertintų rodiklių pokyčiai
<i>Anne Z Steiner et al. (2020)</i>	N=171	Nuo 3 iki 6 mėnesių	Antioksidantų papildai (sudėtį žiūr. Į pav.)	Spermogramos rodiklių pokyčių nenustatyta	Nėštumo skaičiaus ir DNR fragmentacijos indekso pokyčių nenustatyta
<i>Roman Kopets et al. (2020)</i>	N=83	6 mėnesiai	Antioksidantų papildai (sudėtį žiūr. Į pav.)	Pagerėjo visi spermogramos rodikliai ($p<0,05$)	Nustatytas didesnis nėštumų skaičius lyginant su kontroline grupe ($p<0,05$)
<i>Fuat Kizilay et al. (2019)</i>	N=90	6 mėnesiai	Antioksidantų papildai (sudėtį žiūr. Į pav.); varikoceliotomija	Pagerėjo spermatozoidų kiekio ($p=0,011$), koncentracijos ($p=0,008$), judrumo ($p=0,024$; $p<0,001$) ir morfologijos ($p<0,001$) rodikliai lyginant su kontroline grupe	Nustatytas didesnis nėštumų skaičius lyginant su kontroline grupe ($p<0,029$)
<i>G M Busetto et al. (2018)</i>	N=94	6 mėnesiai	Antioksidantų papildai (sudėtį žiūr. Į pav.)	Pagerėjo spermos koncentracijos ($p=0,0186$), spermatozoidų kiekio ($p=0,117$), judrumo ($p=0,0088$; $p=0,012$) rodikliai lyginant su kontroline grupe	-
<i>Mohamed Arafa et al. (2020)</i>	N=148	3 mėnesiai	Antioksidantų papildai (sudėtį žiūr. Į pav.)	Pagerėjo spermos koncentracijos ($p<0,0001$), judrumo ($p=0,0014$; $p<0,0001$), morfologijos ($p<0,0001$) rodikliai	Sumažėjo DNR fragmentacijos lygis ($p<0,05$)

Nagrinėtuose tyrimuose naudoti antioksidantų papildai skyrėsi savo sudėtimis. Naudotų preparatų sudėtis aprašyta 12 lentelėje. *Fuat Kizilay et al. (2019)* autoriai tyrime naudoto antioksidantų preparato sudėties viešai nepaskelbė.

12 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose naudotų antioksidantų preparatų sudėtis.

	<i>Anne Z Steiner et al. (2020)</i>	<i>Roman Kopets et al. (2020)</i>	<i>G M Busetto et al. (2018)</i>	<i>Mohamed Arafu et al. (2020)</i>
Vitaminas C	500 mg	-	90 mg	120 mg
Vitaminas E	400 mg	-	-	134 mgąą
Vitaminas A	-	-	-	5000 TV
Vitaminas D3	-	-	-	1200 TV
Vitaminas K	-	-	-	80 mcg
Selenas	0.2 mg	0.05 mg	-	0.14 mg
L-argininas	-	250 mg	-	350 mg
L-karnitinas	1 000 mg	1 990 mg	1 000 mg	2 000 mg
Manganas	-	-	-	2 mg
Molibdenas	-	-	-	75 mcg
Cinkas	20 mg	7,5 mg	10 mg	30 mg
Chromas	-	-	-	120 mcg
Jodas	-	-	-	150 mcg
Folinė rūgštis	1 000 mcg	234 mcg	200 mcg	800 mcg
Acetil-L-karnitinas	-	-	500 mg	-
N-acetilcisteinas	-	-	-	200 mg
Likopenas	10 mg	-	-	10 mg
Fruktozė	-	-	1 000 mg	-
Varis	-	-	-	1 mg
Glutationas	-	100 mg	-	-
Riboflavin	-	-	-	3.4 mg
Benfotiaminas	-	-	-	1 mg
Kofermentas Q10	-	40 mg	20 mg	200 mg
Vitaminas B5	-	-	-	20 mg
Vitaminas B6	-	-	-	25 mg
Vitaminas B12	-	2 mcg	1.5 mcg	1 000 mcg
Biotinas	-	-	-	600 mcg
Tiaminas	-	-	-	3 mg
Niacinas	-	-	-	20 mg

4.13. Bendra apžvalga

Iš viso aprašyti 27 atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai. 77,8% (21) šių tyrimų nustatė teigiamą antioksidacinės terapijos poveikį bent vienam iš nagrinėtų vaisingumo rodiklių. L-karnitinas, N-acetilcisteinas ir kofermentas Q10 turi daugiausia klinikinių tyrimų, patvirtinančių jų efektyvumą. Pritaikius įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus L-karnitinui ir N-acetilcisteinui rasta po tris atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, iš kurių visi parodė šių antioksidantų skyrimo efektyvumą bent vienam vaisingumo rodikliui. Tuo tarpu kofermento Q10 efektyvumą patvirtino net penki klinikiniai tyrimai – didžiausias skaičius tarp visų antioksidantų. Nebuvo rasta nė vieno atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo, parodančio vitamino E veiksmingumą gerinant vaisingumo rodiklius. Literatūroje taip pat minimi vitamino K, biotino, niacino, vitamino B5, vitamino B2, benforiamino, L-arginino, vario, mangano, glutationo, molibdeno teigiami poveikiai vyrų vaisingumui. Visgi klinikinių tyrimų, atitinkančių įtraukimo kriterijus, su šiais antioksidantais nebuvo rasta.

Nagrinėtų kombinuotų antioksidantų preparatų sudėtis skyrėsi tarpusavyje ženkliai. Tai galima matyti 12 lentelėje. Daugiausia skirtingų antioksidantų buvo naudota *Mohamed Arafa et al. (2020)* tyrime – net 27 (55). Tuo tarpu *Anne Z Steiner et al. (2020)* tyrime naudoti tik 7 antioksidantai. Šio tyrimo metu naudotos vitamino C, vitamino E, seleno dozės buvo didžiausios, lyginant su kitais tyrimais. Į *Anne Z Steiner et al. (2020)* naudoto preparato sudėtį neįėjo kofermentas Q10, kuris yra labai dažnai įtraukiamas į vyrų nevaisingumui skirtų papildų sudėtį (51). *Mohamed Arafa et al. (2020)* skirtos N-acetilcisteino, L-karnitino ir kofermento Q10 dozės buvo didžiausios, o būtent šie antioksidantai turi geriausius klinikinius įrodymus vyrų nevaisingumo gydyme (55). Galima matyti, jog šiuose tyrimuose buvo naudojamos labai skirtingos antioksidantų dozės ir tai parodo bendros formulės standartizavimo poreikį tam, kad būtų užtikrinamas optimalus papildų efektyvumas ir saugumas.

Įdomu tai, jog dalies antioksidantų patofiziologinis veikimas gerai atsiskleidė gautuose tyrimų rezultatuose. Pavyzdžiui, kofermentas Q10 yra ypač svarbus ATP sintezei, o dėl to ir spermatozoidų judrumui. Net keturiuose iš penkių atrinktų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų buvo stebėtas ryškiausias pagerėjimas spermatozoidų judrumo rodikliuose. Antioksidantų poveikiai skirtingiems patofiziologiniams mechanizms pagrindžia nuostatą, jog kombinuotas antioksidantų vartojimas galėtų būti optimalesnis nei pavienių antioksidantų vartojimas.

Visi atrinkti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai įtraukė vyrus, susidūrusius su nevaisingumo problema, tai yra, nepavykus apvaisinti partnerės per vienerius metus, turint nesaugius ir reguliarius lytinius santykius. Visgi į tyrimus įtrauktų vyrų nevaisingumo priežastys skyrėsi. Dažniausia

priežastis, dėl kurios vyrai buvo įtraukiami į šiuos tyrimus, buvo idiopatinis vyrų nevaisingumas. Tai yra būklė, kuomet yra nustatomi nenormalūs spermos parametrai, tačiau nėra randama to priežastis. 48 % (13) nagrinėtų tyrimų įtraukė vyrus, kuriems buvo diagnozuotas idiopatinis vyrų nevaisingumas. 40,7% (11) tyrimų į eksperimentines grupes įtraukė vyrus, nenurodant konkrečios nevaisingumo priežasties arba nenurodant, ar nustatyti blogi spermos parametrai turi priežastį. Kita tyrinėta nevaisingų vyrų grupė – turintys varikocelę. Žinoma, jog dėl susidariusios stazės kapšelio venose padidėja reaktyviųjų deguonies formų kiekis ir dėl to suintensyvėja oksidacinis stresas (9), tokiu būdu didėja nevaisingumo rizika. Antioksidacinė terapija yra pateikta kaip vienas iš šios būklės gydymo būdų, tad dalis autorių nusprendė tirti antioksidantų poveikį vyrams, turintiems varikocelę. 14,8% (4) tyrimų įtraukė vyrus su diagnozuotu nevaisingumu dėl varikocelės. Tiek idiopatinio vyrų nevaisingumo, tiek varikocelės atvejais antioksidacinė terapija buvo efektyvi, gerinant įvairius vaisingumo rodiklius. *Mohamed Arafa et al. (2020)* yra vienintelis tyrimas įtraukęs vyrus, kuriems buvo diagnozuotas nepaaiškinamas nevaisingumas. Nepaaiškinamas vyrų nevaisingumas – nevaisingumas, nenustačius konkrečios to priežasties ir nustačius normalius spermos rodiklius. Ši grupė palyginta su vyrais, kuriems buvo diagnozuotas idiopatinis nevaisingumas. Tyrimo rezultatai parodė, kad, paskyrus antioksidacinę terapiją, kur kas geresni spermos parametrų pokyčiai nustatyti vyrams, sergantiems idiopatinio nevaisingumu (55). Apibendrinant galima teigti, kad analizuoti klinikiniai tyrimai parodė antioksidacinės terapijos efektyvumą gydant pacientus, kuriems diagnozuotas vyrų idiopatinis nevaisingumas arba varikocelė.

4.14. Tyrimų trūkumai

Svarbus veiksnys, galėjęs daryti įtaką klinikinių tyrimų rezultatams yra tyrimų trukmė. Dažniausia trukmė tarp analizuotų klinikinių tyrimų yra 3 mėnesiai. Tiek laiko truko 51,9% (14) visų nagrinėtų tyrimų. Ilgiausias stebėjimo laikotarpis buvo 6 mėnesiai, tokį tyrimo laikotarpį turėjo 40,7% (11) visų klinikinių studijų. Kadangi nuo vartojimo pradžios antioksidantų poveikis gali pasireikšti per skirtingą laiko tarpą, o įprastas spermatogenezės ciklo laikas žmogaus organizme yra virš 70 dienų (56), 3 mėnesių intervencijos trukmė nėra optimaliausias laiko tarpas. Ši problema dažnai įvardijama ir pačių autorių. Tad didžioji dalis šiame darbe nagrinėtų tyrimų neturėjo optimalaus tiriamojo laikotarpio.

Visgi dažniausias ir rimčiausias pačių autorių minėtas tyrimų trūkumas – maža tiriamųjų imtis. Imtys svyravo nuo 44 tiriamųjų likopeno tyrime (*Mehran Nouri et al. (2019)*) iki 2370 tiriamųjų *Enrique F*

Schisterman et al.(2020) klinikinėje studijoje, kurioje buvo vertinamas folio rūgšties ir cinko efektyvumas gydant vyrų nevaisingumą (24, 33). Bendras visų tyrimų imčių vidurkis – 316,26; mediana – 115. Tiriamųjų imtis gali tiesiogiai daryti įtaką gautiems rezultatams. Nors sudarant siektiną tiriamųjų imtį neturi būti vadovaujamas „kuo daugiau, tuo geriau“ principu, didžioji dalis šiame darbe nagrinėtų autorių per mažą tiriamųjų imtį įvardijo kaip esminį savo darbų trūkumą.

Dar vienas svarbus aspektas – tyrimuose vertinti rodikliai. Absoliučioje daugumoje nagrinėtų tyrimų buvo analizuojami spermos parametrų pokyčiai. Ir tarp šių klinikinių studijų tik mažoji dalis analizavo DNR integralumo pokyčius. Šis spermos parametras yra kur kas patikimesnis bei tikslesnis, lyginant su konvenciniais spermogramos rodikliais, mat pasižymi mažesniu variabiliškumu (57). Nors ir konvencinės spermogramos pokyčiai gali parodyti tiriamo antioksidanto poveikį reprodukinei sveikatai, pagrindiniai rodikliai demonstruojantys neabejotiną antioksidanto efektyvumą yra naujų nėštumų bei gyvagimių skaičius. Tyrimų, kurie analizuotų šiuos rodiklius, buvo rasta vos 7 (25,9% visų nagrinėtų tyrimų).

Visi šie išvardinti klinikinių tyrimų trūkumai yra pagrindinė priežastis, kodėl antioksidacinės terapijos taikymas vyrų vaisingumo sutrikimuose turi nepakankamą įrodymų lygmenį. Tai atsispindi ir tarptautinėse urologijos asociacijų rekomendacijose:

Amerikos urologijos asociacija (AUA): „*Svarbi gydytojų komunikacija pacientams, kad papildų (pvz., antioksidantų, vitaminų) nauda gydant vyrų nevaisingumą yra abejotina. Esamų duomenų nepakanka, tam kad būtų galima pateikti rekomendacijas dėl konkrečių šiam tikslui naudotinų preparatų. (Vidutinio lygio rekomendacija; įrodymų lygis: B klasė)*“ (58).

Europos urologijos asociacija (EAU): „*Nėra įtikinamų duomenų apie antioksidacinės terapijos naudą gydant idiopatinį vyrų nevaisingumą, nors tokia terapija gali pagerinti spermos parametrus.*“ (21).

Šios rekomendacijos patvirtina tai, jog šiuo metu nėra daug klinikinių duomenų parodančių antioksidacinės terapijos efektyvumą gydant vyrų nevaisingumo sutrikimus. Tačiau šiomis rekomendacijomis nėra atmetama ir galima tokios terapijos nauda. Europos urologijos asociacija rėmėsi *Marian G Showell et al. (2014)* atlikta sistemine analize – įtraukti 48 atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai su 4179 tyrimuose dalyvavusių nevaisingų vyrų. Iš jų tik 4 atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai parodė, jog antioksidacinė terapija padidina gyvų gimusių naujagimių skaičių ir tik 7 tokie tyrimai parodė antioksidacinės terapijos naudą nėštumų dažniui. Tyrimų autorių nuomone, antioksidacinės terapijos naudos įrodymų lygmuo yra žemas, dėl to reikalingi tolimesni, ilgiau trunkantys ir didesnę tiriamųjų imtį turintys atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai (59).

Naujų ir kokybiškesnių tyrimų, vertinančių antioksidacinės terapijos efektyvumą, poreikis yra akivaizdus. Esminė kliūtis yra tinkamo finansavimo nebuvimas. Dideliems atsitiktinių imčių kontroliuojamiems tyrimams reikalingi gausūs finansiniai ištekliai, kuriuos įprastai pajėgia skirti tik verslo subjektai, vystantys naujus farmacinius preparatus. Nauji tyrimai, analizuojantys antioksidacinės terapijos efektyvumą, mažai tikėtina, jog susilauktų tokio finansavimo. Viena pagrindinių priežasčių – patento teisės nepritaikomumas antioksidacinei terapijai.

4.15.Redukcinis stresas

Oksidacinis stresas yra svarbus patofiziologinis veiksnys daugelyje idiopatinių nevaisingumų atvejų. Dėl reaktyviųjų deguonies formų pertekliaus ir antioksidantų trūkumo ląstelės funkcijos yra pažeidžiamos įvairiais mechanizmais, dėl ko yra sutrikdoma normali spermatogenezė. Kaip jau aptarta ankstesnėse darbo dalyse, vienas iš galimų tokios būklės gydymo būdų yra antioksidacinė terapija. Visgi reaktyvios deguonies formos yra reikalingos normaliam reprodukcinei funkcijai palaikymui, tad pastaraisiais metais mokslinėje literatūroje pradėta svarstyti apie galimą perteklinės antioksidacinės terapijos šalutinį efektą – redukcinį stresą.

Reaktyvios deguonies formos yra itin svarbios spermatogenezės periodu. Endogeniniai laisvieji deguonies radikalai atlieka reikšmingas funkcijas tokiuose procesuose, kaip kapacitacija ir akrosominė reakcija. Tad tiek reaktyvios deguonies formos, tiek antioksidantai turi savo vaidmenį vaisingumo funkcijos užtikrinime, o ji optimaliausiai yra užtikrinama esant šių elementų balansui. Nors dažniausiai patologinis disbalansas atsiranda dėl laisvųjų deguonies radikalų pertekliaus, galimas ir atvirkščias variantas. Maisto produktuose yra gausu vitaminų bei antioksidantų, o vartojant juos kartu su papildais gali susidaryti itin didelės suvartojamos antioksidantų dozės. Esant tokiai situacijai gali išsivystyti būklė vadinama redukciniu stresu. Redukcinis stresas neigiamai veikia ląstelių funkcionavimą bent keliais mechanizmais. Visų pirma, mitochondrijose esančios reaktyvios deguonies formos atlieka svarbias funkcijas baltymų lankstymo procesuose. Taip pat laisvieji deguonies radikalai yra reikalingi disulfidinių ryšių formavimui, o šie ryšiai nulemia tinkamą baltymų struktūrą, o tuo pačiu ir tinkamą jų funkcionavimą. Redukcinis stresas sutrikdo šių ryšių formavimąsi, todėl sutrinka normali baltymų sintezė. Tam tikrais atvejais lėtinis redukcinis stresas gali pereiti į oksidacinį stresą: esant oksidatorių trūkumui, dalis baltymų reduktorių gali perduoti savo elektronus deguonies molekulėms. Tokiu būdu nuo laisvųjų deguonies formų trūkumo yra pereinama

prie jų pertekliaus. Šie patofiziologiniai redukcinio streso mechanizmai buvo išsamiai analizuoti įvairiose klinikinėse srityse, ypač plačiai redukcinio streso vaidmuo buvo apžvelgtas tokiose patologijose, kaip karcinogenezė, kardiomiopatija, hematoencefalinio barjero sutrikimuose, bei neurodegeneracinėse ligose (60).

Nepaisant aprašytų redukcinio streso patofiziologinių mechanizmų, klinikinių duomenų, apžvelgiančių antioksidacinės terapijos sukeltą žalą, nėra daug. *Edgar R. Miller 3rd et al. (2005)* atlikta sisteminė apžvalga parodė, jog vartojant daugiau kaip 150 tarptautinių vienetų per parą vitamino E didėja mirštamumo rizika. Tyrimo autorių nuomone, tokie rezultatai gali būti paaiškinami tuo, jog skiriant dideles vitamino E dozes pasireiškia šio antioksidanto „pro-oksidacinis“ veikimas (61). *Yves J.R. Menezo et al. (2007)* tyrimo metu stebėtas antioksidantų poveikis DNR fragmentacijai ir spermos decondensacijai. Tyrimo dalyviams buvo skirti papildai su vitaminu C, vitaminu E, cinku ir selenu. Nors praėjus 90 dienų nuo tyrimo pradžios tyrimo dalyviams, kurie vartojo antioksidantus, buvo stebėtas statistiškai reikšmingas DNR fragmentacijos sumažėjimas ($p < 0.0004$), visgi tai pačiai grupei buvo nustatyta ir padidėjusi spermos decondensacija ($p < 0.0009$). Šiuo atveju redukcinio streso vaidmuo yra mažai tikėtinas – tyrimo autorių nuomone, spermos decondensacijos padidėjimas įvyko dėl vitamino C poveikio protaminių disulfidiniams ryšiams (62). *Enrique F Schisterman et al. (2020)* klinikinio tyrimo metu buvo tirtas cinko ir folio rūgšties poveikis vyrų vaisingumo rodikliams. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į gaunančius antioksidantų papildus ir į *placebo* grupę. Nors spermogramos parametrai statistiškai reikšmingai nesiskyrė tyrimo pabaigoje tarp abiejų grupių, cinką ir folio rūgštį vartojusioje tiriamojoje grupėje nustatytas reikšmingai padidėjęs DNR fragmentacijos indeksas. Šio pokyčio tyrimo autoriai nesiejo su redukciniu stresu, taip pat įvardijo tolimesnių klinikinių tyrimų būtinybę, tokio pokyčio priežastims išsiaiškinti (24).

Apžvelgti klinikiniai tyrimai nepateikia pakankamai klinikinių įrodymų, patvirtinančių antioksidacinės terapijos indukuoto redukcinio streso neigiamo poveikio vaisingumui ar kitoms organizmo funkcijoms. Anksčiau analizuotuose atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose taip pat nebuvo pastebėta rimtų šalutinių antioksidacinės terapijos poveikių. Dalis tyrėjų rekomenduoja kiekybiškai įvertinti oksidacinio streso žymenis, tokiomis diagnostinėmis priemonėmis kaip MiOXSYS, tam, kad būtų išvengta galimo antioksidantų pertekliaus ir perėjimo į redukcinio streso būklę (63). Visgi tokiam prevenciniam ištyrimui naudojami diagnostiniai metodai neturi pakankamai klinikinių įrodymų, o Europos urologijos asociacija (EAU) nerekomenduoja tokių priemonių naudojimo rutininėje praktikoje (21). Reducinio streso sąvoka kol kas paremta teorinėmis įžvalgomis, kurių pagrindimui reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai.

5.IŠVADOS

1. Oksidacinis stresas yra svarbus patofiziologinis veiksnys daugelyje vyrų vaisingumo sutrikimų, o jo išsivystymą skatina tiek išoriniai, tiek vidiniai etiologiniai faktoriai.
2. Šiuo metu turimų oksidacinio streso lygius vertinančių diagnostinių priemonių naudojimas nėra kliniškai pagrįstas, todėl ir nerekomenduojamas.
3. Nors didžioji dalis klinikinių tyrimų rodo antioksidacinės terapijos efektyvumą gerinant įvairius vaisingumo rodiklius, atlikti tyrimai turi rimtų trūkumų.
4. Maža tiriamųjų imtis ir trumpas tiriamasis laikotarpis yra pagrindiniai antioksidantų efektyvumą analizavusių tyrimų trūkumai.

6.REKOMENDACIJOS

Prieš pradedant taikyti antioksidacinę terapiją vyrų vaisingumo sutrikimams gydyti arba skiriant diagnostinius oksidacinio streso vertinimo metodus, praktikuojantis gydytojas turėtų aptarti su pacientais ir informuoti juos apie tokių metodų pagrįstumo trūkumus.

7. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. Adresas: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
2. How common is infertility? | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. Adresas: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/infertility/conditioninfo/common>
3. Wróblewski M, Wróblewska W, Sobiesiak M. The Role of Selected Elements in Oxidative Stress Protection: Key to Healthy Fertility and Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 m. sausio;25(17):9409.
4. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, ir kt. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017 m.;2017:8416763.
5. Kaltsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Medicina*. 2023 m. spalio;59(10):1769.
6. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function | Physiological Reviews | American Physiological Society [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. Adresas: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2001>
7. Hosen MB, Islam MR, Begum F, Kabir Y, Howlader MZH. Oxidative stress induced sperm DNA damage, a possible reason for male infertility. *Iran J Reprod Med*. 2015 m. rugsėjo;13(9):525–32.
8. Nowicka-Bauer K, Nixon B. Molecular Changes Induced by Oxidative Stress that Impair Human Sperm Motility. *Antioxidants*. 2020 m. vasario;9(2):134.
9. Mostafa T, Anis T, Imam H, El-Nashar AR, Osman IA. Seminal reactive oxygen species-antioxidant relationship in fertile males with and without varicocele. *Andrologia*. 2009 m.;41(2):125–9.
10. Lai TCT, Roychoudhury S, Cho CL. Oxidative Stress and Varicocele-Associated Male Infertility. *Adv Exp Med Biol*. 2022 m.;1358:205–35.
11. Agarwal A, Rana M, Qiu E, AlBunni H, Bui AD, Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia*. 2018 m.;50(11):e13126.
12. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*. 2021 m.;53(1):e13617.
13. Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 m. sausio;19(1):328.
14. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *The World Journal of Men's Health*. 2015 m. gruodžio 1 d.;33(3):143–60.
15. Castleton PE, Deluao JC, Sharkey DJ, McPherson NO. Measuring Reactive Oxygen Species in Semen for Male Preconception Care: A Scientist Perspective. *Antioxidants*. 2022 m. vasario;11(2):264.
16. Pavuluri H, Bakhtiary Z, Panner Selvam MK, Hellstrom WJG. Oxidative Stress-Associated Male Infertility: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Medicina*. 2024 m. birželio;60(6):1008.
17. Agarwal A, Ahmad G, Sharma R. Reference values of reactive oxygen species in seminal ejaculates using chemiluminescence assay. *J Assist Reprod Genet*. 2015 m. gruodžio 1 d.;32(12):1721–9.
18. Agarwal A, Bui AD. Chapter 3.4 - Oxidation-Reduction Potential Methodology Using the MiOXSYS System. Henkel R, Samanta L, Agarwal A, sudarytojai. *Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male*

- Reproduction [Prieiga per internetą]. Academic Press; 2019 [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. p. 217–24. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128125014000201>
19. Arafa M, Agarwal A, Al Said S, Majzoub A, Sharma R, Bjugstad KB, ir kt. Semen quality and infertility status can be identified through measures of oxidation–reduction potential. *Andrologia*. 2018 m.;50(2):e12881.
 20. MiOXSYS® and OxiSperm® II assays appear to provide no clinical utility for determining oxidative stress in human sperm—results from repeated semen collections - Castleton - 2023 - *Andrology* - Wiley Online Library [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.13356>
 21. EAU Guidelines Office - Uroweb [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. Adresas: <https://uroweb.org/eau-guidelines>
 22. Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, ir kt. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 m. kovo 2 d.;6(1):22386.
 23. Li X, Zeng Y man, Luo Y di, He J, Luo B wen, Lu X cai, ir kt. Effects of folic acid and folic acid plus zinc supplements on the sperm characteristics and pregnancy outcomes of infertile men: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* [Prieiga per internetą]. 2023 m. liepos 1 d. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.];9(7). Adresas: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(23\)05432-4](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(23)05432-4)
 24. Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, Carrell DT, Perkins NJ, Johnstone E, ir kt. Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 m. sausio 7 d.;323(1):35–48.
 25. Jenkins T, Aston K, Carrell D, DeVilbiss E, Sjaarda L, Perkins N, ir kt. The impact of zinc and folic acid supplementation on sperm DNA methylation: results from the folic acid and zinc supplementation randomized clinical trial (FAZST). *Fertility and Sterility*. 2022 m. sausio 1 d.;117(1):75–85.
 26. Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, ir kt. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. *Andrologia*. 2014 m.;46(9):956–62.
 27. Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, Kianinejad M, Baneshi MR, Nematollahi-mahani SN. Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects. *J Assist Reprod Genet*. 2013 m. balandžio 1 d.;30(4):593–9.
 28. Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, Nasr-Esfahani MH. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019 m. vasario 16 d.;17(1):24.
 29. Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2021 m.;2021(1):9949453.
 30. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology*. 2009 m. liepos 1 d.;74(1):73–6.
 31. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *The Journal of Urology* [Prieiga per internetą]. 2009 m. vasario [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]; Adresas: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2008.10.015>
 32. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C, Prashast P. Lycopene and male infertility. *Asian Journal of Andrology*. 2014 m. birželio;16(3):420.
 33. Nouri M, Amani R, Nasr-Esfahani M, Tarrahi MJ. The effects of lycopene supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2019 m.;33(12):3203–11.

34. Mateus FG, Moreira S, Martins AD, Oliveira PF, Alves MG, Pereira M de L. L-Carnitine and Male Fertility: Is Supplementation Beneficial? *Journal of Clinical Medicine*. 2023 m. sausio;12(18):5796.
35. Ma L, Sun Y. Comparison of L-Carnitine vs. Coq10 and Vitamin E for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 m. liepos;26(13):4698–704.
36. Sun LL, Wan XX, Zhang Y, Zhang YH, Zhao WJ, Wang D, ir kt. [L-carnitine improves sperm acrosin activity in male infertility patients]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2018 m. gruodžio;24(12):1064–8.
37. Moradi M, Moradi A, Alemi M, Ahmadnia H, Abdi H, Ahmadi A, ir kt. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urol J*. 2010 m.;7(3):188–93.
38. Alahmar AT. The impact of two doses of coenzyme Q10 on semen parameters and antioxidant status in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2019 m. rugpjūčio 14 d.;46(3):112–8.
39. Alahmar AT, Sengupta P. Impact of Coenzyme Q10 and Selenium on Seminal Fluid Parameters and Antioxidant Status in Men with Idiopathic Infertility. *Biol Trace Elem Res*. 2021 m. balandžio 1 d.;199(4):1246–52.
40. Safarinejad MR. Efficacy of Coenzyme Q10 on Semen Parameters, Sperm Function and Reproductive Hormones in Infertile Men. *The Journal of Urology* [Prieiga per internetą]. 2009 m. liepos [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]; Adresas: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2009.02.121>
41. Balercia G, Buldregini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, ir kt. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertility and Sterility*. 2009 m. gegužės 1 d.;91(5):1785–92.
42. Nadjarzadeh A, Sadeghi MR, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, ir kt. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest*. 2011 m. rugsėjo;34(8):e224-228.
43. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q10 (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: a Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *The Journal of Urology* [Prieiga per internetą]. 2012 m. rugpjūčio [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]; Adresas: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.03.131>
44. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial. *Int braz j urol*. 2015 m. balandžio;41:230–8.
45. Sabetian S, Jahromi BN, Vakili S, Forouhari S, Alipour S. The Effect of Oral Vitamin E on Semen Parameters and IVF Outcome: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *BioMed Research International*. 2021 m.;2021(1):5588275.
46. Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, ir kt. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *The World Journal of Men's Health*. 2020 m. balandžio 1 d.;38(2):164–77.
47. Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 m. kovo 1 d.;103(3):870–81.
48. Deng XL, Li YM, Yang XY, Huang JR, Guo SL, Song LM. [Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014 m. gruodžio;20(12):1082–5.
49. Amini L, Mohammadbeigi R, Vafa M, Haghani H, Vahedian-Azimi A, Karimi L, ir kt. Evaluation of the effect of vitamin D3 supplementation on quantitative and qualitative parameters of spermograms and hormones in infertile men: A Randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020 m. rugsėjo 1 d.;53:102529.
50. Maghsoumi-Norouzabad L, Zare Javid A, Mansoori A, Dadfar M, Serajian A. Vitamin D3 Supplementation Effects on Spermatogram and Oxidative Stress Biomarkers in Asthenozoospermia Infertile Men: a Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Reprod Sci*. 2022 m. kovo 1 d.;29(3):823–35.

51. Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS, Diamond MP, ir kt. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*. 2020 m. kovo 1 d.;113(3):552-560.e3.
52. Dietary supplementation with a novel l-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, astheno-, teratozoospermia: A randomized clinical study - Kopets - 2020 - *Andrology* - Wiley Online Library [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12805>
53. Kızılay F, Altay B. Evaluation of the effects of antioxidant treatment on sperm parameters and pregnancy rates in infertile patients after varicocele: a randomized controlled trial. *Int J Impot Res*. 2019 m. lapkričio;31(6):424–31.
54. Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, Antonini G, Ragonesi G, Del Giudice F, ir kt. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrologia*. 2018 m.;50(3):e12927.
55. Arafa M, Agarwal A, Majzoub A, Panner Selvam MK, Baskaran S, Henkel R, ir kt. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Antioxidants*. 2020 m. kovo;9(3):219.
56. Griswold MD. Spermatogenesis: The Commitment to Meiosis. *Physiological Reviews*. 2016 m. sausio;96(1):1–17.
57. Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl*. 2011 m. gegužės;13(3):374–81.
58. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *Journal of Urology*. 2024 m. gruodžio;212(6):789.
59. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility - Showell, MG - 2014 | *Cochrane Library*. [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]; Adresas: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007411.pub3/full>
60. Sengupta P, Dutta S, Alahmar AT. Reductive Stress and Male Infertility. Roychoudhury S, Kesari KK, sudarytojai. *Oxidative Stress and Toxicity in Reproductive Biology and Medicine: A Comprehensive Update on Male Infertility Volume II* [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [žiūrėta 2025 m. gegužės 1 d.]. p. 311–21. Adresas: https://doi.org/10.1007/978-3-031-12966-7_17
61. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med*. 2005 m. sausio 4 d.;142(1):37–46.
62. Ménéz YJR, Hazout A, Panteix G, Robert F, Rollet J, Cohen-Bacrie P, ir kt. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect. *Reprod Biomed Online*. 2007 m. balandžio;14(4):418–21.
63. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, Homa ST, ir kt. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019 m. rugsėjo;37(3):296–312.