

Oksidacinio streso reikšmė moterų neaiškos kilmės nevaisingumui: pagrindiniai biožymenys ir korekcijos galimybės. Literatūros apžvalga

Aida Kuznecovaitė¹, Gabija Didžiokaitė^{1,2}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Patologijos, teismo medicinos katedra

Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Department of Pathology

El. paštas: aida.kuznecovaitė@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas. Išanalizuoti mokslinę literatūrą apie oksidacinio streso reikšmę moterų neaiškos kilmės nevaisingumui, aptarti pagrindinius oksidacinio streso biožymenis, reikšmingus moterų nevaisingumui, bei įvertinti galimus padidėjusio oksidacinio streso korekcijos metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atlikta mokslinės literatūros paieška *PubMed*, *Science Direct* duomenų bazėse ir *Google Scholar* informacijos paieškos sistemoje, naudojant ieškomiesiems straipsniams reikšmingus raktažodžius. Įtraukti 2015–2025 m. publikuoti straipsniai bei atskiri istorinės reikšmės šaltiniai. Straipsniai atrinkti atsižvelgiant į publikacijos aktualumą ir analizuojamai temai tinkamą turinį. Buvo nagrinėjami straipsniai apie oksidacinio streso reikšmę nevaisingumo patogenezėje, susijusius biožymenis ir padidėjusio oksidacinio streso korekcijos galimybes.

Literatūros apžvalga. Oksidacinis stresas turi reikšmės įvairiems moters reprodukciniais procesams: folikulų

brendimui, ovuliacijai, kiaušialąsčių brendimui ir kokybei, embriono implantacijai bei nėštumo išlaikymui. Dažniausiai tiriami oksidacinio streso žymenys yra bendrasis antioksidacinis pajėgumas (TAC), malono dialdehidas (MDA), superoksido dismutazė (SOD), glutationas (GSH), ceruloplazminas (Cp), mieloperoksidazės ir paraoksazonazės santykis (MPO/PON). Nustatyta, kad esant neaiškios kilmės nevaisingumui dažnai būna sutrikusi oksidacinio streso ir antioksidacinės sistemos pusiausvyra, kuri lemia padidėjusį oksidacinio streso lygį organizme. Šios patologijos atveju TAC, SOD ir GSH koncentracijos dažniausiai sumažėja, o MDA bei MPO/PON santykis padidėja. Antioksidantų vartojimas, gyvenimo būdo korekcija ir naujos farmakologinės terapijos gali sumažinti oksidacinio streso lygį nevaisingų moterų organizme ir pagerinti reprodukcinis rodiklius.

Išvados. Padidėjęs oksidacinis stresas yra svarbus veiksnys, galintis turėti reikšmingą įtaką moterų nevaisingumui, priskiriamam neaiškos kilmės nevaisingumui, išsivystyti. Literatūros duomenys rodo, kad antioksidacinės sistemos stiprinimas per gyvenimo būdo pokyčius, dietą ir tikslinę terapiją gali pagerinti moterų reprodukcinis rodiklius bei padidinti taikomų pagalbinio apvaisinimo procedūrų sėkmingumą.

Reikšminiai žodžiai: nevaisingumas, moterų nevaisingumas, neaiškos kilmės nevaisingumas, oksidacinis stresas, reaktyviosios deguonies formos, biožymenys, reprodukciniai rodikliai.

ĮVADAS

Nevaisingumas yra labai aktuali ir globali problema, kuri, remiantis naujausiais Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, paliečia vieną iš šešių suaugusiųjų [1]. Nevaisingumas apibrėžiamas kaip negalėjimas pastoti per vienerių metų laikotarpį (arba per 6 mėn. vyresnėms nei 35 m. moterims), kai reguliarių lytinių santykių metu nėra naudojamos jokios kontraceptinės priemonės [2]. Nevaisingumo priežastis ne visuomet pavyksta nustatyti – atlikus visapusišką poros ištyrimą ir atmetus visas įprastas nevaisingumą galinčias sukelti priežastis, yra diagnozuojamas neaiškos kilmės nevaisingumas. Jis sudaro iki 30 % visų moterų nevaisingumo atvejų [3].

Oksidacinis stresas (OS) yra būklė, kai sutrinka pusiausvyra tarp reaktyviųjų deguonies formų (laisvųjų radikalų) susidarymo ir organizmo gebėjimo jas neutralizuoti, t. y.

antioksidacinės sistemos [4]. Šis disbalansas gali sutrikdyti normalų ląstelių signalų perdavimą, sukelti molekulinės pažaidas [4] ir savo ruožtu prisidėti prie kardiovaskulinių, neurodegeneracinių, matabolinių, autoimuninių, onkologinių ligų atsiradimo ir progresavimo [5–9]. Kai kurioms moters reprodukcinės sistemos patologinėms būklėms, susijusioms su nevaisingumu, pavyzdžiui, policistinių kiaušidžių sindromui (PKS), endometriozei ar priešlaikiniam kiaušidžių išsekimui, būdingas padidėjęs OS lygis [10].

Esant šioms būklėms nevaisingumą gali sukelti specifiniai procesai, vykstantys moters reprodukcinuose takuose: ovuliacijos sutrikimai, kiaušialąsčių trūkumas ar susidariusios mechaninės kliūtys. OS *per se* taip pat yra vienas iš patofiziologinių veiksnių, galintis tiesiogiai prisidėti prie nevaisingumo išsivystymo [11, 12].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą apie oksidacinio streso reikšmę moterų neaiškios kilmės nevaisingumui, aptarti pagrindinius oksidacinio streso biožymenis, reikšmingus moterų nevaisingumui, bei įvertinti galimus padidėjusio oksidacinio streso korekcijos metodus.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinės literatūros paieška ir analizė atlikta naudojant *PubMed*, *Science Direct* duomenų bazes ir informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*. Paieškai naudoti šie reikšminiai žodžiai ir jų deriniai: *infertility, infertility of unknown origin, unexplained infertility, oxidative stress, oxidative stress biomarkers*. Atrinkti literatūros šaltiniai buvo publikuoti nuo 2015 m. iki 2025 m., išskyrus istorinės reikšmės tekstus. Straipsniai buvo atrinkti atsižvelgiant į publikacijos aktualumą ir analizuojamai temai tinkamą turinį, buvo nagrinėjami straipsniai apie oksidacinio streso reikšmę nevaisingumo patogenezėje, susijusius biožymenis ir padidėjusio oksidacinio streso korekcijos galimybes.

LITERATŪROS APŽVALGA

Oksidacinio streso vaidmuo nevaisingumo vystymuisi

Oksidacinis stresas yra ne tik tiesiogiai siejamas su moterų nevaisingumu, bet ir su konkrečiomis, moterų nevaisingumą galinčiomis lemti reprodukcinės sistemos ligomis – policistinių kiaušidžių sindromu (PKS), endometriozę, priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu. Esant šiems sutrikimams randami padidėję OS žymenys, lyginant su sveikomis tiriamosiomis [10].

Reaktyviosios deguonies formos (ROS) *per se* gali trikdyti moters reprodukcinę funkciją keliais būdais. OS paveikia kiaušialąstės kokybę ir folikulogenezę, trikdydamas mejozės verpstės formavimąsi, pažeisdamas mitochondrijas, dėl to sumažėja apvaisinimo galimybės [13–15]. ROS kaupimasis ląstelėse taip pat pažeidžia mitochondrijų DNR ir trikdo jų funkciją, taip sumažindamas ATP sintezę. ATP trūkumas sutrikdo mejozės verpstės formavimąsi, dėl to chromosomos sunkiau atsiskiria ir yra sutrikdomas kiaušialąstės vystymasis [15]. Mitochondrijų disfunkcija ir oksidacinės DNR pažeidos reprodukcinuose organuose yra siejamos su neįvykusia implantacija ir ankstyvu nėštumo nutrūkimu [13, 14, 16].

OS taip pat yra svarbus kiaušidėse vykstantiems fiziologiniams procesams – nuo tinkamo folikulų brendimo ir ovuliacijos iki folikulų atrezijos ir degeneracijos [17]. Pavyzdžiui, *SOD1* geno, kuris apsaugo ląsteles nuo OS, išskirdamas *SOD1* fermentą, pašalinimas kiaušidžių audinyje gali lemti nenormalų folikulų augimą. Dar 1998 metais Matzuk ir kt. publikavo tyrimą, kuriame buvo nagrinėta *SOD1* fermento, kuris išlieka pastovaus lygio visais oocitogenezės etapais, reikšmė kiaušidėse vykstantiems fiziologiniams procesams. Nustatyta, kad *SOD1* stokojančių pelių kiaušidžių histologiniuose pjūviuose buvo daug pirminių ir mažų antrinių folikulų, tačiau mažai priešovuliacinių folikulų [18]. Ho ir kt. tyrime taip pat buvo pastebėta, kad

peliių, neturinčių *SOD1* geno, gimda dažniausiai buvo maža, o laikui bėgant pelės tapdavo nevaisingos. Kelinama prielaida, kad *SOD1* genas gali turėti esminį vaidmenį išgyvenant lytinėms ląstelėms [19].

OS taip pat gali neigiamai paveikti ir embriono vystymąsi bei implantaciją, sukeldamas DNR ir baltymų pažeidas ankstyvose embriono stadijose. Cooke ir kt. 2003 m. publikuotame straipsnyje pagrindė, kad ROS gali sąveikauti su DNR bazėmis, sukeldamos laisvųjų radikalų, tokių kaip 8-hidroksiguanozinas, susidarymą, o tai gali sukelti viengrandžius ar dvigrandžius DNR lūžius. Jei šios pažeidos nėra laiku pataisomos, tai gali sustoti embriono vystymasis, neįvykti implantacija ar įvykti persileidimas [20, 21]. De-lua ir kt. publikuotoje apžvalgoje buvo teigiama, kad ROS gali keisti žmogaus ląstelių genų raišką bei epigenetinius žymenis, tokius kaip DNR metilinimas, o tai gali sukelti nenormalų embriono vystymąsi ir padidinti vaisiaus raidos sutrikimų riziką. Toje pačioje apžvalgoje taip pat buvo teigiama, kad aukštas ROS lygis gali trikdyti tokius ankstyvuosius embriono vystymosi procesus, kaip ląstelių proliferacija, skilimas bei blastocistos formavimasis, o esant didelėms DNR pažeidoms, embrionų ląstelėse gali aktyvuotis apoptoziniai arba autofaginiai procesai, kurie lemia ląstelių žūtį ir embriono vystymosi sutrikimus [21].

Oksidacinio streso žymenys, reikšmingi moterų nevaisingumui

Pagrindiniai oksidacinio streso biožymenys įprastai yra skirstomi į tris grupes: lipidų peroksidazės produktus (malono dialdehidą (MDA) ir F2 izoprostanoidai (8-izoprostanas)), DNR pažeidos žymenis (8-hidroksi-2-deoksiguanozinas (8-OHdG)) ir bendrą antioksidacinį pajėgumą (TAC). Papildomai dažnai yra tiriami konkretūs antioksidaciniai fermentai (superoksido dismutazė (SOD), glutationo S-transferazė (GST), katalazė (CAT), redukuotasis glutationas (GSH)).

Tiriant moterų nevaisingumą dažniausiai vertinami tokie biožymenys, kaip bendrasis antioksidacinis pajėgumas (angl. *Total antioxidant capacity*) (TAC), malono dialdehidą (MDA), superoksido dismutazė (SOD), glutationas (GSH), ceruloplazminas (Cp), mieloperoksidazės ir paraoksonazės (MPO/PON) santykis [22–24].

TAC atspindi bendrą organizmo skysčių gebėjimą neutralizuoti reaktyviasias deguonies formas (ROS). Gupta ir kt. apžvalga teigia, kad moterims, sergančioms neaiškios kilmės nevaisingumu, TAC reikšmingai sumažėja, o tai rodo susilpnėjusią antioksidacinę apsaugą organizme [22]. MDA yra lipidų peroksidacijos ir oksidacinės pažeidos žymuo. Hussien ir kt. klinikinis tyrimas, kuriame buvo ištirta 60 moterų, kurioms yra diagnozuotas neaiškios kilmės nevaisingumas, teigia, kad moterų, sergančių neaiškios kilmės nevaisingumu, serume MDA koncentracija yra reikšmingai padidėjusi, palyginti su sveikomis kontrolinėmis grupėmis, ir tai rodo didesnę oksidacinio streso lygį [23]. To paties tyrimo autoriai nustatė ir tai, kad SOD, GSH ir Cp lygiai yra reikšmingai sumažėję neaiškios kilmės nevaisingumo grupės moterims [23]. MPO/PON santykis atspindi sutrikusią didelio tankio lipoproteinų (DTL) funkciją ir

oksidacinį stresą. Erdogan ir kt., ištyrę 40 moterų, turinčių neaiškios kilmės nevaisingumo diagnozę, nustatė, kad šioms moterims MPO/PON santykis yra reikšmingai didesnis [24]. Taip pat jis koreliuoja su ilgesne nevaisingumo trukme ir prastesne embrionų kokybe. Hussien ir kt. tyrimo duomenimis, neaiškios kilmės nevaisingumu sergančių moterų serume redokso reakcijose dalyvaujančių geležies ir vario koncentracijos yra reikšmingai padidėjusios, o tai gali prisidėti prie oksidacinio streso vystymosi [23].

Pagrindiniai veiksniai, sukeliantys oksidacinį stresą

OS gali atsirasti moters organizme dėl įvairių išorinių ir vidinių veiksnių. Prie išorinių veiksnių priskiriama netinkama mityba, gyvenimo būdo veiksniai, pvz.: rūkymas, alkoholio vartojimas, aplinkos toksinis poveikis, senėjimo procesai [15, 25–27]. Netinkama mityba ir medžiagų apykaitos sutrikimai, tokie kaip nutukimas ar atsparumas insulinui, taip pat gali didinti organizmo oksidacinio streso lygį, sukeldami uždegimą ir mitochondrijų disfunkciją reprodukcinuose audiniuose ir taip sutrikdydami vaisingumui būtiną hormoninę bei oksidacinę pusiausvyrą reprodukcinėje sistemoje [25]. Agrawal ir kt. teigia, kad tiek per mažas, tiek per didelis kūno svoris, taip pat gyvenimo būdo veiksniai, tokie kaip rūkymas, alkoholio ar narkotikų vartojimas, prisideda prie padidėjusios laisvųjų radikalų gamybos [26]. Zargari ir kt. 2022 metais publikuotoje apžvalgoje rašoma, kad aplinkos toksinai, pavyzdžiui, tokie sunkieji metalai kaip arsenas, taip pat gali didinti oksidacinį stresą reprodukcinėje sistemoje, skatindami per didelę reaktyviųjų deguonies ir azoto formų (ROS ir RNS) gamybą [27].

Moters senėjimo procesai taip pat yra siejami su mitochondrijų funkcijos sutrikimais ir padidėjusiu ROS kiekiu kiaušialąstėse, kuris lemia mitochondrijų kokybės prastėjimą bei didesnę chromosominių anomalijų riziką [15]. Pagrindiniai veiksniai, kurie sukelia šį procesą, yra mitochondrijų DNR (mtDNR) pažeidų ilgalaikis kaupimasis, sutrikusios reparacijos sistemos ir silpnėjanti antioksidacinė apsauga [28]. Ilgainiui kiaušialąsčių mitochondrijose kaupiasi DNR mutacijos dėl nuolatinės sąveikos su reaktyviosiomis deguonies formomis, kurios yra normalūs mitochondrijų energijos gamybos šalutiniai produktai [28, 29]. Oocitai pasižymi ribotu mtDNR reparacijos pajėgumu, ypač dvigrandžių lūžių atveju, todėl pažeistos išlieka ir kaupiasi [28, 29]. Pažeista mtDNR trikdo mitochondrijų kvėpavimo grandinę, dar labiau didindama ROS gamybą ir mažindama ATP sintezę [30].

Gyvensenos rizikos veiksniai, turintys įtakos OS lygiui ir moterų vaisingumui

Vienas iš pagrindinių aspektų, į kuriuos reikia atsižvelgti norint sumažinti OS lygį organizme – gyvenimo būdo kokybės gerinimas. Kaltsas ir kt. straipsnyje, kuriame nagrinėjo OS įtaką moterų vaisingumui, teigia, kad sveikos gyvensenos įpročiai, tokie kaip normalaus kūno svorio palaikymas, reguliarus fizinis aktyvumas, rūkymo, perteklinio alkoholio ar psichoaktyviųjų medžiagų vengimas, yra siejami su

geresne oksidacinės pusiausvyros kontrole ir palankesniais reprodukciniais rodikliais [10]. Tošic-Pajic ir kt. atliko tyrimą, kurio metu taip pat rado sąsają tarp OS ir nevaisingumo, sukeltos išliekančios chlamidijos infekcijos [31]. Autoriai teigia, kad savalaikis lytiniu keliu plintančių infekcijų gydymas gali turėti teigiamos įtakos siekiant atkurti oksidantų ir antioksidantų balansą moters organizme. Caturano ir kt. 2023 m. atliktoje mokslinės literatūros apžvalgoje pabrėžė, kad cukraus lygio ir mitybos valdymas tiesiogiai paveikia OS lygį organizme ir turėtų būti koreguojami siekiant geriau valdyti OS [32]. Reddy ir kt. teigia, kad glikacijos galutinių produktų – AGE junginių, susidarančių apdorojant maistą aukštoje temperatūroje, suvartojimo mažinimas taip pat gali padėti sumažinti oksidacinį stresą ir su juo susijusių ligų riziką [5]. Al-Gubory ir kt. duomenimis, moterims aplinkos taršos sukeltas OS gali sutrikdyti reprodukcinę funkciją ir padidinti nevaisingumo riziką [33]. Prie tokių išorinių veiksnių priskiriami sunkieji metalai (pvz., gyvsidabris, kadmio, arsenas), pesticidai, oro teršalai (kietosios dalelės, ozonas) bei įvairios pramoninės cheminės medžiagos [34–36]. Šie junginiai skatina perteklinę reaktyviųjų deguonies formų gamybą, kuri viršija organizmo antioksidacinės apsaugos sistemos pajėgumus palaikyti normalų OS lygį, ir lemia DNR, baltymų bei lipidų pažeidimus [34, 36].

Antioksidantų vaidmuo

Vienas iš efektyviausių būdų OS lygiui organizme sumažinti yra antioksidantų vartojimas. Antioksidantai veikia neutralizuodami reaktyviasias deguonies formas, taip apsaugodami ląsteles nuo lipidų, baltymų ir DNR pažeidimų [37]. Maisto produktuose randami tokie antioksidantai kaip vitaminai A, C ir E, resveratrolis, mineralai selenas ir cinkas, flavonoidai, omega-3 riebalų rūgštys ir kofermentas Q10 [37, 38]. Maisto produktams, pasižymintiems antioksidacinėmis savybėmis, priskiriami vaisiai (ypač uogos, obuoliai, citrusiniai vaisiai, vynuogės), daržovės (lapinės, kryžmažiedės, morkos, pomidorai), riešutai ir sėklos, viso grūdo produktai bei ankštiniai. Antioksidantų taip pat gausu kai kuriuose prieskoniuose ir žolelėse (ciberžolė, cinamonas, raudonėlis), grybuose, juodajame šokolade, žaliojoje arbatoje, kavoje ir raudonajame vyne [39–43].

Espino ir kt. nustatė, kad melatonino papildai, vartojami siekiant sumažinti organizmo OS lygį, taip pat turi teigiamos įtakos atkuriant redokso pusiausvyrą organizme bei gerinant kiaušialąsčių funkciją ir embrionų kokybę moterims, kurioms taikomas gydymas dėl nevaisingumo [44].

OS reguliuoti organizme gali padėti ir naujai kuriamos antioksidacinės terapijos. Šioms terapijoms yra vartojami sintetiniai antioksidantai, nanodalelės, galutinių glikacijos produktų (AGE) inhibitoriai, AGE receptorių (RAGE) inhibitoriai, vieno atomo nanofermentai, kurie savo veikimo būdu taikosi į specifinius oksidacinius mechanizmus siekiant sumažinti oksidacinio streso lygį organizme [5, 38]. Reddy ir kt. išsamioje mokslinės literatūros apžvalgoje teigia, kad nanofermentai, ypač vieno atomo katalizatoriai (pvz., Mn, Pt, Co, Zn), gali surišti reaktyviasias deguonies (ROS) ir azoto (RNS) formas. Junginiai, kurie slopina AGE

susidarymą arba ardo jau susiformavusius AGE kryžminius ryšius, taip pat gali padėti valdyti oksidacinį stresą ir su juo susijusias ligas [5]. RAGE, kuris stiprina OS, slopinimas gali sumažinti signalines kaskadas. Dietinių polifenolių junginiai gali šalinti reaktyvias deguonies rūšis (ROS), slopinti reaktyvių dikarbonilinių junginių susidarymą, reguliuoti AGE–RAGE ašį ir taip padėti išvengti su padidėjusiu oksidaciniu stresu susijusių ligų vystymosi [5].

Gong ir kt. 2020 m. publikuoto randomizuoto kontroliuojamo klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad aplinkos ir gyvenimo sąlygų korekcija bei papildomai vartojami antioksidantai taikant pagalbinio apvaisinimo (ART) procedūras gali pagerinti sėkmingo apvaisinimo rodiklius ir embrionų kokybę [45]. Autoriai taip pat nustatė, jog augimo hormonas, skiriamas moterims, turinčioms policistinių kiaušidžių sindromą, labai sumažina oksidacinio streso indeksą (OSI) tiek moterų kraujo serume, tiek kiaušidžių folikuliname skystyje [45].

APIBENDRINIMAS

Oksidacinis stresas turi svarbų vaidmenį moterų nevaisingumo patogenezės mechanizmuose, o jo atsiradimą lemia tiek vidiniai metaboliniai procesai, tiek išoriniai veiksniai – aplinkos tarša, cheminės medžiagos ir gyvenimo būdo ypatumai. Perteklinis reaktyviųjų deguonies formų kiekis pažeidžia ląstelių struktūras, ypač kiaušialąstes, o nepakankamos antioksidacinės gynybos sąlygomis ši žala gali tapti lemiamu veiksmu reprodukcinės funkcijos sutrikimui. Literatūros duomenys rodo, kad gyvensenos principų gerinimas bei subalansuota, antioksidantais papildyta mityba ar tiksliniai papildai gali veiksmingai sumažinti oksidacinį stresą, pagerinti kiaušialąsčių kokybę ir netgi padidinti pagalbinio apvaisinimo procedūrų sėkmę. Atsižvelgiant į šiuos aspektus aiškėja, jog oksidacinio streso ir antioksidantų pusiausvyra yra vienas iš potencialių tikslų, siekiant suprasti neaiškos kilmės nevaisingumo mechanizmus ir išvengti oksidacinio streso sukeltų pažeidimų nulemtą poveikio moterų reprodukcinei sistemai.

Gauta: 2025 09 15 Priimta spaudai: 2025 11 09

Summary

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN FEMALE UNEXPLAINED INFERTILITY: KEY BIOMARKERS AND CORRECTION STRATEGIES. A LITERATURE REVIEW

Aida Kuznecovaitė, Gabija Didžiokaitė

Summary

Objective. To analyze the scientific literature on the role of oxidative stress in female unexplained infertility, to discuss the main oxidative stress biomar-

kers relevant to infertility, and to evaluate potential methods for correcting elevated oxidative stress.

Materials and Methods. A literature search was conducted in PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases. Keywords used: infertility, unexplained infertility, infertility of unknown origin, oxidative stress, reactive oxygen species, oxidative stress biomarkers. Articles published between 2015 and 2025, along with selected historically significant sources, were included. Studies were selected based on their relevance and suitability to the topic, focusing on the role of oxidative stress in the pathogenesis of infertility, related biomarkers, and possibilities for correcting elevated oxidative stress.

Literature Review. Oxidative stress plays an important role in several reproductive processes: follicle maturation, ovulation, oocyte development and quality, embryo implantation, and pregnancy maintenance. The most commonly investigated oxidative stress biomarkers include total antioxidant capacity (TAC), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), ceruloplasmin (Cp), and the myeloperoxidase-to-paraoxonase ratio (MPO/PON). Evidence shows that unexplained infertility is frequently associated with an imbalance between oxidative stress and the antioxidant defense system, resulting in elevated oxidative stress levels. In this condition, TAC, SOD, and GSH concentrations are often reduced, while MDA and the MPO/PON ratio are increased. Antioxidant supplementation, lifestyle modifications, and novel pharmacological therapies may help reduce oxidative stress levels in infertile women and improve reproductive outcomes.

Conclusions. Elevated oxidative stress is a significant factor that may contribute to the development of unexplained female infertility. Current evidence suggests that strengthening the antioxidant system through lifestyle changes, dietary interventions, and targeted therapy can improve reproductive outcomes and increase the success rates of assisted reproductive technologies.

Keywords: infertility, female infertility, unexplained infertility, oxidative stress, reactive oxygen species, biomarkers, reproductive outcomes.

LITERATŪRA

1. WHO Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978920068315>
2. Klimas V, Drejerienė E, Gričius R, Amšiejienė A, Žiobakas R, Baušytė R ir kt. Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodika. Lietuvos akušerija ir ginekologija – Lithuanian Obstetrics & Gynecology. Kaunas: Vitae litera, 2019; 22(4). <https://hdl.handle.net/20.500.12512/99631>
3. Abdallah KS, Hunt S, Abdullah SA, Mol BWJ, Youssef MA. How and Why to Define Unexplained Infertility? Semin Reprod Med 2020; 38(01): 55–60.
4. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. Antioxidants 2020; 9(9): 852.

5. Reddy VP. Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines* 2023; 11(11): 2925.
6. Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, Bukowska-Oško I, Kucia M, Popiel M, et al. Mitochondrial Oxidative Stress--A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22(24): 13384.
7. Korovesis D, Rubio-Tomás T, Tavernarakis N. Oxidative Stress in Age-Related Neurodegenerative Diseases: An Overview of Recent Tools and Findings. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(1): 131.
8. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* 2023; 24(9): 7898.
9. Chaudhary MR, Chaudhary S, Sharma Y, Singh TA, Mishra AK, Sharma S, et al. Aging, oxidative stress and degenerative diseases: mechanisms, complications and emerging therapeutic strategies. *Biogerontology* 2023; 24(5): 609–62.
10. Kaltsas A, Zikopoulos A, Moustakli E, Zachariou A, Tsirka G, Tsiampali C, et al. The Silent Threat to Women's Fertility: Uncovering the Devastating Effects of Oxidative Stress. *Antioxidants* 2023; 12(8): 1490.
11. Verit FF. Oxidative Stress in Unexplained Female Infertility. Springer New York; 2015, p. 149–59. https://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2140-9_14
12. Didžiokaite G. Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility. 2023. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36835217/>
13. Sasaki H, Hamatani T, Kamijo S, Iwai M, Kobanawa M, Ogawa S, et al. Impact of Oxidative Stress on Age-Associated Decline in Oocyte Developmental Competence. *Front Endocrinol* 2019; 10: 811.
14. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reproduction* 2020; 159(4): R189–201.
15. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cellular Physiol* 2021; 236(12): 7966–83.
16. Santini SJ, Cordone V, Falone S, Mijit M, Tatone C, Amicarelli F, et al. Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018(1): 5076271.
17. Meng L, Wu Z, Zhao K, Tao J, Chit T, Zhang S, et al. Transcriptome Analysis of Porcine Granulosa Cells in Healthy and Atretic Follicles: Role of Steroidogenesis and Oxidative Stress. *Antioxidants* 2020; 10(1): 22.
18. Matzuk MM, Dionne L, Guo Q, Kumar TR, Lebovitz RM. Ovarian Function in Superoxide Dismutase 1 and 2 Knockout Mice. *Endocrinology* 1998; 139(9): 4008–11.
19. Ho YS, Gargano M, Cao J, Bronson RT, Heimler I, Hutz RJ. Reduced Fertility in Female Mice Lacking Copper-Zinc Superoxide Dismutase. *J Biol Chem* 1998; 273(13): 7765–9.
20. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB* 2003; 17(10): 1195–214.
21. Deluao JC, Winstanley Y, Robker RL, Pacella-Ince L, Gonzalez MB, McPherson NO. Oxidative stress and reproductive function: Reactive oxygen species in the mammalian pre-implantation embryo. *Reproduction* 2022; 164(6): F95–108.
22. Gupta S, Ghulmiyyah J, Sharma R, Halabi J, Agarwal A. Power of proteomics in linking oxidative stress and female infertility. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 916212.
23. Hussien KA. Oxidative Stress and Some Related Trace Elements in Women with Unexplained Infertility. *JGPT* 2018; 09, Iss. 12.
24. Erdoğan K, Sanlier NT, Özen EU, Erol S, Kahyaoğlu I, Neselioglu S, et al. Evaluation of Dysfunctional HDL by Myeloperoxidase/Paraoxonase Ratio in Unexplained Infertility Patients Undergoing IVF/ICSI. *J Clin Med* 2023; 12(4): 1506.
25. Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA, Kassi G. Mechanisms in endocrinology: Nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(2): R79–99.
26. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shama A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10(1): 49.
27. Zargari F, Rahaman MdS, KazemPour R, Hajirostamlou M. Arsenic, Oxidative Stress and Reproductive System. *J Xenobiot* 2022; 12(3): 214–22.
28. Kobayashi H, Imanaka S. Mitochondrial DNA Damage and Its Repair Mechanisms in Aging Oocytes. *Int J Mol Sci* 2024; 25(23): 13144.
29. Zhang X, Zhang L, Xiang W. The impact of mitochondrial dysfunction on ovarian aging. *J Transl Med* 2025; 23(1): 211.
30. Smits MAJ, Schomakers BV, van Weeghel M, Wever EJM, Wüst RCI, Dijk F, et al. Human ovarian aging is characterized by oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Hum Reprod* 2023; 38(11): 2208–20.
31. Tošić-Pajić J, Šeklić D, Radenković J, Marković S, Čučić J, Baskić D, et al. Augmented oxidative stress in infertile women with persistent chlamydial infection. *Reprod Biol* 2017; 17(2): 120–5.
32. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *CIMB* 2023; 45(8): 6651–66.
33. Al-Gubory KH. Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. *Reproductive BioMedicine Online* 2014 ; 29(1): 17–31.
34. Mesnage R. Environmental Health Is Overlooked in Longevity Research. *Antioxidants (Basel)* 2025; 14(4): 421.
35. Anetor GO, Nwobi NL, Igharo G, Sonuga O, Anetor J. Environmental Pollutants and Oxidative Stress in Terrestrial and Aquatic Organisms: Examination of the Total Picture and Implications for Human Health. *Front Physiol* 2022; 13.
36. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8416763.
37. Chaudhary P, Janmeda P, Docea A, Yeskaliyeva B, Razis AFA, Modu B, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem* 2023; 11.

38. Jin S, Kang PM. A Systematic Review on Advances in Management of Oxidative Stress-Associated Cardiovascular Diseases. *Antioxidants* 2024; 13(8): 923.
39. Rahaman MM, Hossain R, Herrera-Bravo J, Islam MT, Atolani O, Adeyemi OS, et al. Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update. *Food Sci Nutr* 2023; 11(4): 1657–70.
40. Jideani AIO, Silungwe H, Takalani T, Omolola AO, Udeh HO, Anyasi TA. Antioxidant-rich natural fruit and vegetable products and human health. *Int J Food Prop* 2021; 24(1): 41–67.
41. Gutiérrez-Del-Río I, López-Ibáñez S, Magadán-Corpas P, Fernández-Calleja L, Pérez-Valero Á, Tuñón-Granda M, et al. Terpenoids and Polyphenols as Natural Antioxidant Agents in Food Preservation. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(8): 1264.
42. Baroni L, Sarni AR, Zuliani C. Plant Foods Rich in Antioxidants and Human Cognition: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(5): 714.
43. Bassolino L, Petroni K, Polito A, Marinelli A, Az-zini E, Ferrari M, et al. Does Plant Breeding for Antioxidant-Rich Foods Have an Impact on Human Health? *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(4): 794.
44. Espino J, Macedo M, Lozano G, Ortiz Á, Rodríguez C, Rodríguez AB, et al. Impact of Melatonin Supplementation in Women with Unexplained Infertility Undergoing Fertility Treatment. *Antioxidants* 2019; 8(9): 338.
45. Gong Y, Luo S, Fan P, Jin S, Zhu H, Deng T, et al. Growth hormone alleviates oxidative stress and improves oocyte quality in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2020; 10(1): 18769.