

Перспективні методи лікування передчасної недостатності яєчників

В.О. Срібна, Т.В. Блашків, Т.Ю. Вознесенська

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail:voz@biph.kiev.ua

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) у жінок до 40 років стан, при якому фолікули яєчників виснажуються і перестають нормально функціонувати як репродуктивні, так і як ендокринні органи. Це часто призводить до безпліддя, оскільки пов'язано з гіпоестрогенією, що спричиняє порушення менструального циклу, невдачі у вагітності та численні симптоми менопаузи. Крім того, довгострокові наслідки ПНЯ збільшують ризик уразливості скелета протягом життя та серцево-судинних, а також нейрокогнітивних розладів. Мета роботи – збір, аналіз і узагальнення даних останніх років про перспективні методи лікування ПНЯ, а саме: про аутологічну трансплантацію тканин яєчників; створення штучних яєчників і ооцитів; застосування наноматеріалів (наночастинок заліза); внутрішньояєчникові ін'єкції аутолітичної багатой тромбоцитами плазми. Ключові слова: передчасна недостатність яєчників; аутологічна трансплантація тканин яєчників; штучні яєчники й ооцити; наночастинок нульвалентного заліза; внутрішньояєчникові ін'єкції аутолітичної багатой тромбоцитами плазми.

ВСТУП

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) – втрата нормальної функції яєчників у віці до 40 років, стан, який вражає приблизно 1% жінок у віці до 40 років та 0,1% жінок у віці до 30 років [1, 2]. ПНЯ у жінок – стан, при якому фолікули яєчників виснажуються і перестають нормально функціонувати як репродуктивні, так і ендокринні органи [3, 4]. Це часто призводить до безпліддя, оскільки пов'язано з гіпоестрогенією, що спричиняє порушення менструального циклу та проблеми при вагітності. А зниження секреції естрогену також спричиняє численні симптоми менопаузи, такі як припливи, нічне потовиділення та безсоння. Крім того, довгострокові наслідки ПНЯ збільшують ризик уразливості скелета протягом життя та серцево-судинних, а також нейрокогнітивних розладів [3, 4]. Запізнілий діагноз ПНЯ можна пояснити слабкими клінічними симптомами та недостатньою обізнаністю. Зокрема, ПНЯ слід відрізнити від дисгенезії гонад, при якій

яєчники морфологічно та гістологічно відрізняються [5, 6]. В останні роки цій розлад активно вивчається [7, 8].

Мета роботи – збір, аналіз і узагальнення даних останніх років про перспективні методи лікування ПНЯ, а саме про аутологічну трансплантацію тканин яєчників; створення штучних яєчників і ооцитів; застосування наноматеріалів; внутрішньояєчникові ін'єкції аутолітичної багатой тромбоцитами плазми.

ПНЯ: вагітність і гормональна замісна терапія

Відомо, що серед 25% пацієнтів з ПНЯ, у яких відбувається овуляція, 5–10% можуть завагітніти [9]. Є дані про те, що у окремих пацієнтів із ідіопатичною ПНЯ шанс завагітніти оцінюють у 5% [10]. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) передбачає призначення гормонів для заміщення тих, які є в малій кількості [11]. У жінок з ПНЯ це гормони естрогени (естрадіол, естрон, естріол). Тому, якщо гормональна терапія на основі естрогенів не протипоказана, для заміщення виснаженого гормону потрібно його приймати. Низький

вміст сироваткових естрогенів може спричинити низьку кісткову масу та бути сприятливим фактором для ішемічної хвороби серця. Відповідна фізіологічна терапія естрогенами сприймається як звичайне лікування ПНЯ, оскільки вона пом'якшує можливі ускладнення [11, 12]. ЗГТ при ПНЯ включає введення біоідентичних та неідентичних естрогенів та прогестинів, а також їх суміші [13, 14]. Продовжувати гормональну терапію естрогенами рекомендують до 50 років [15–17]. Однак є застереження щодо застосування ЗГТ жінкам, зокрема, з анамнезом раку молочної залози та яєчників, із захворюваннями легень і дрібних судин головного мозку [15, 17, 18].

Таким чином, ПНЯ відрізняється від менопаузи тим, що недостатність яєчників може бути не постійною. У пацієнтів із ПНЯ вагітність спонтанна і трапляється нечасто. Продовжувати замісну гормональну терапію жінкам з ПНЯ рекомендують до 50 років.

Аутологічна трансплантація тканин яєчників

Різні дослідники намагаються віднайти загальноприйнятну техніку трансплантації яєчників [19–23]. Є дані, що природне зачаття може бути досягнуто у разі ортотопічної трансплантації (за якої орган або тканину поміщають на місце відсутнього органу) це оптимальна практика, оскільки мікросередовище навколо трансплантованої тканини стає найбільш придатним для розвитку фолікулів [24]. Аутологічна трансплантація (від однієї особи і призначена виключно для подальшого застосування цій особі) супроводжується ризиком надходження до яєчника стовбурових клітин, які можуть ініціювати рак [25]. Описано ішемію, як невідворотний побічний ефект після трансплантації тканин яєчників [26]. Основною її причиною, називають відсутність анастомозу судин під час процедури трансплантації тканини. Як результат, перенесена тканина яєчників знаходиться в гіпоксичному та ішемічному середовищі протягом тривалого періоду часу (до 5 днів), що вимагає втручання для індукування нео-

васкуляризації [27]. Описано різні підходи для оптимізації результатів, включаючи використання факторів росту, що сприяє своєчасному завершенню неоваскуляризації. Однак їх застосування в людини ще не розглядається, хоча експерименти на моделях з використанням тварин показали сприятливі результати [28]. Додатково важливо врахувати, як окрему частину підходу до трансплантації тканин яєчників, всі особливості техніки кріоконсервації та її ефективність [29]. Хоча з моменту першого впровадження кріоконсервації у світі з'явилося понад 100 немовлят, однак, вона все ще вважається експериментальним підходом [30]. Нині трансплантація тканин яєчників, яка відома вже два десятиліття, має значні ризики і технічні обмеження, і не визнана як надійний підхід у клінічній практиці.

Таким чином, аутологічна трансплантація тканин яєчників, зазвичай стосується певної групи пацієнтів – жінок у яких очікується ПНЯ після терапії раку.

Створення штучних яєчників

Тривимірну 3D-систему для росту та розвитку окремих гранульозно-ооцитарних клітинних комплексів миші (ГОКК) створено з використанням альгінатного гідрогелю для інкапсуляції незрілих ГОКК, які утримували у безсироватковій культурі *in vitro*. Під час росту ГОКК оцінювали на наявність змін ультраструктури за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії [31–33]. Подібним чином для успішного включення, розміщення та забезпечення дозрівання ооцитів людини намагалися побудувати штучний 3D-яєчник. І працювали над включенням всіх типів клітин яєчників, а саме ооцитів, клітин гранульози та теки. Також спостерігали посилення їх взаємодії. Вважають, що за таких умов, може бути забезпечено дозрівання та розвиток первинних ооцитів [34]. Є дані про те, що фібробласти людини сприяють розвитку фолікулів людини в 3D-культивованих альгінатно-гелевих системах протягом тривалого періоду часу. Так, вилучили первинні фоліку-

ли з тканин яєчників, забраних у пацієнтів з доброякісними гінекологічними захворюваннями. Фібробласти виділяли з тканини шкіри у того самого пацієнта. Виділені фолікули випадковим чином розділяли на дві групи та інкапсульовані всередині фібробластів-альгінат-гідрогелів або альгінатних гідрогелів. Вживання та ріст таких первинних фолікулів людини оцінювали через 21 день культури *in vitro*. Дермальні фібробласти в мікрокапсулах з альгінатних гідрогелів мали круглу форму і були розподілені у вигляді рівномірних скупчень на поверхні альгінату. Після культивування життєздатність фолікулів у групі «фібробластів-альгінатів» була вищою, ніж у групі «альгінатів». Плануються подальші дослідження для встановлення молекулярно-біологічних механізмів фібробластів, які сприяють росту фолікулів *in vitro* [35]. Є повідомлення про створення окремого 3D-фолікула яєчника з вбудованими клітинами гранульози та теки для структурної і гормональної підтримки розвитку ооцита миші [36].

Таким чином, нині поняття «штучний яєчник» залишається на стадії експериментальної розробки клітинних моделей у тварин.

Створення штучних ооцитів

Про успішне впровадження штучних ооцитів, що призвело до народження, повідомлялося лише у тварин – штучні сперматозоїди та ооцити, утворені із стовбурових клітин зародкової лінії, ембріональних стовбурових клітин та індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, приводило до народження життєздатного потомства [37–39]. Штучні ооцити людини були створені зі стовбурових клітин зародкової лінії, ембріональних стовбурових клітин та соматичних клітин. Також повідомлялося про запліднення штучного ооцита людини після гаплоїдизації через трансплантацію ядра соматичної клітини в енуклеюваний ооцит донора [37]. Варіант використання штучних гамет пропонують як альтернативне рішення для пацієнтів, які не мають функціональних гамет, зокрема, для жінок з ПНЯ [40]. Також є опис процедури

за якою з яєчника дорослих мишей та кортикальної тканини яєчників людини отримують окремі мітотичноактивні клітин. Введення таких клітин у кору яєчників призводить до утворення фолікулів, що містять ооцити [41]. Складний процес утворення гамет з ембріональних стовбурових клітин людини, описували ще раніше в 2009 р., однак цей шлях визначено як недостатній, оскільки бездоганна диференціація ембріональних клітин у культуральних системах все ще недосяжна [39, 42, 43]. Досліджували активацію гена кісткового морфогенетичного білка 15 (BMP15) під час диференціації стовбурових клітин навколоплідних вод людини (hAFSC) в ооцитоподібні клітини. Вважають, що створення ооцитоподібних клітин у результаті диференціації стовбурових клітин *in vitro* забезпечує оптимальний підхід для подальшого вивчення механізму розвитку і дозрівання ооцитів [44]. Є повідомлення про використання ліній клітин печінки людини для утворення зародкових клітин *in vitro* [45].

Таким чином, за допомогою створення штучних ооцитів з декількох різних типів клітин вже досягнуто живонародження у тварин.

Введення субстанції наночастинок заліза (НЧЗ)

Нині нанотехнології займають провідне місце в науково-практичній діяльності людини і набувають все більшого застосування в діагностиці та лікуванні захворювань різної етіології, формуючи новий розділ фармакології – нанофармакологію. Перспективними в цьому аспекті є наночастинки металів, зокрема НЧЗ. Останні являють собою матеріал на основі заліза з розмірами менше ніж 100 нм: наночастинки нульвалентого заліза, наночастинки оксиду заліза або суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза, композитні наноматеріали [46].

Встановлено, що НЧЗ (сферичні, розміром 40 нм, отримані за допомогою хімічної конденсації у водному середовищі) є біобезпечною субстанцією, яка має протективний вплив на скоротливість міометрія за умов

експериментальної залізодефіцитної анемії, проте при розладах імунного генезу проявляє пригнічувальну дію [47]. Показано, що введення експериментальної субстанції НЧЗ не впливає на параметри життєздатності клітин фолікулярного оточення ооцитів, але пригнічує мейотичне дозрівання ооцитів на стадії формування зародкового пухирця (метафаза II) на 16% [48]. Проте у разі моделювання системного імунотоксичного ушкодження зменшується пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів як на стадії розчинення зародкового пухирця (метафаза I), так і на стадії формування першого полярного тільца (метафаза II) на 18 і 12% відповідно порівняно з такими величинами за умов експериментального імунотоксичного ушкодження. Ці дані мають підстави стверджувати, що ефект від введення наноструктурованого нульвалентного заліза кардинально відрізняється від макроскопічного при впливі на клітини – що потребує подальшого вивчення.

Таким чином, застосування НЧЗ за умов експериментального імунотоксичного ушкодження чинить певну коригувальну дію на розлад оваріальної функції.

Внутрішньояєчникові ін'єкції аутолітичної плазми, багаті тромбоцитами (ПБТ)

ПБТ складається з найважливіших інгредієнтів, задіяних у механізмах репарації, що стимулюють основні фізіологічні процеси у здорової людини [49]. Зокрема, судинний ендотеліальний фактор росту, тромбоцитарні фактори росту та TGF- β 1, які беруть участь у проліферації, ангиогенезі, запрограмованій загибелі клітин та міграції клітин [50, 51]. Є дані, що застосування ПБТ може значною мірою відновити фізіологічні процеси, котрі пов'язані з патологіями у різних системах [52–54]. Плазма, багата тромбоцитами, стала новим методом лікування в різних аспектах медицини, включаючи ортопедію, кардіоторакальну хірургію, пластичну хірургію, дерматологію, стоматологію та загоєння ран при діабеті. ПБТ стає сферою інтересів у репродуктивній медицині, більш конкретно

зосереджуючись на безплідді. Недостатній резерв яєчників, менопауза, передчасне виснаження яєчників і тонкий ендометрій були основними напрямками досліджень [55–58]. Так, внутрішньояєчникові ін'єкції ПБТ призводили до посилення розвитку та зменшення апоптозу у клітинах фолікулярного оточення ооцитів і появи ооцитів у яєчнику тварин [59]. Є дані про застосування ПБТ щодо відновлення функції яєчників у жінок [60–62]. Однак окрім багатообіцяючих результатів, вже опублікованих для деяких груп пацієнтів, висловлено певне занепокоєння щодо їх наслідків. Так, вважають, що запуск інтенсивної проліферації клітин може індукувати злоякісні утворення, можливо, внаслідок диференціації власних стовбурових клітин яєчників [63]. Також є дані про ПБТ у клінічній практиці при ПНЯ. Відзначають, що крім перспективних результатів у покращенні фізіології яєчників, суттєво поліпшується якість життя пацієнтів, що пояснюють покращенням продукції гормонів, зафіксованим після процедур ПБТ [64]. Нині ПБТ слід все-таки вважати експериментальною процедурою для пацієнтів з ПНЯ. Актуальним є продовження досліджень впливу компонентів плазми ПБТ на яєчник.

Таким чином, введення ПБТ залишається інвазивною процедурою, що проводиться під контролем УЗД, з ризиками, які поки що не є повністю з'ясованими.

ВИСНОВКИ

Наш аналіз і узагальнення даних останніх років дає підстави стверджувати, що: аутологічна трансплантація тканин яєчників, зазвичай, стосується певної групи пацієнтів – жінок у яких очікується ПНЯ після терапії раку та осіб з виснаженням гамет. Трансплантація тканин яєчників, яка відома вже два десятиліття, має значні ризики і технічні обмеження та не визнана як надійний підхід у клінічній практиці. Поняття «штучний яєчник» залишається на стадії експериментальної

розробки клітинних моделей у тварин. Тоді як за допомогою створення штучних ооцитів вже досягнуто живонародження у тварин та очікування на їх клінічне застосування у людей. Наночастинки нульвалентного заліза за умов експериментального імунокомплексного ушкодження чинять певний коригуючий вплив на розлад оваріальної функції. Ін'єкції аутолітичної плазми, багаті тромбоцитами, залишаються інвазивною процедурою, що проводиться під контролем УЗД, з ризиками, які поки що не є повністю з'ясованими. Нині цю процедуру слід вважати експериментальною для пацієнтів з ПНЯ.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V.O. Sribna, T.V. Blashkiv, T.Yu. Voznesenska

PERSPECTIVE METHODS OF PREMATURE OVARIAN FAILURE TREATMENT

Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: voz@biph.kiev.ua

Premature ovarian failure (POF) in women under 40 is a medical condition in which ovarian follicles are exhausted and cease to function normally as both reproductive and endocrine organs. This condition often leads to infertility because it is associated with hypoestrogenia, which causes menstrual irregularities and pregnancy failure. Decreased estrogen secretion also causes many menopausal symptoms, such as hot flashes, night sweats, and insomnia. In addition, the long-term consequences of POF increase the risk of lifelong skeletal vulnerability and cardiovascular as well as neurocognitive disorders. The purpose of the work is to collect, analyze and summarize data from recent years about promising methods of treatment of premature ovarian failure, namely about autologous ovarian tissue transplantation, creation of artificial ovaries and oocytes, treatment with iron nanoparticles, intraovarian injections of autolytic platelet-rich plasma. It should be noted that premature ovarian failure (POF) differs from menopause in that ovarian failure may not be permanent; in such patients with POF, pregnancy is spontaneous and occurs infrequently. Our analysis and summarization of data from recent years suggests that 1) because autologous ovarian tissue transplantation requires tissue collection, this method is generally applicable to a specific patient group, women

who are expected to have ovarian failure after cancer therapy, and a group of patients who experience gamete depletion as a result of a prognosis or even a diagnosis of POF. Ovarian tissue transplantation, which has been known for two decades, still has significant risks and technical limitations and is not recognized as a reliable method in clinical practice. 2) the concept of "artificial ovary" remains at the stage of experimental development of cellular systems in animals. Whereas, by creating artificial oocytes from several different sources (cell types), live birth has already been achieved in animals. And expectations are aimed at a steady progression to their clinical use in humans. 3) the use of zero-valent iron nanoparticles under the conditions of experimental immune complex failure has a certain corrective effect on the disorder of ovarian function. There is reason to believe that the effect of the treatment with zero-valent iron nanoparticles is fundamentally different from the macroscopic one in the effects on cells and, apparently, in the mechanisms of action - which requires further study. 4) treatment with platelet-rich plasma (PRP) remains an invasive ultrasound-guided procedure with risks that are not yet fully understood. At this point, PRP should still be considered an experimental procedure for patients with POF (premature ovarian failure). It is relevant to continue research on the influence of PRP components on the ovary, to evaluate the effect of the PRP concentration, which could play a key role in the proliferation and differentiation of mesenchymal cells; and to establish the optimal time intervals between PRP procedures, the volume treatment, and the maximum and minimum number of such procedures. In general, the proposed promising methods (autologous ovarian tissue transplantation, creation of artificial ovaries and oocytes, use of nanomaterials (iron nanoparticles), intraovarian injections of autolytic platelet-rich plasma) are achievements in biomedical engineering aimed at overcoming infertility, associated with premature ovarian failure.

Key words: premature ovarian failure; autologous transplantation of ovarian tissues; artificial ovaries and oocytes; nanoparticles of zero-valent iron; intraovarian injections of autolytic platelet-rich plasma.

REFERENCES

1. Chon S, Umair Z, Yoon M. Premature ovarian insufficiency: Past, present, and future. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 672890.
2. Wang Y, Jiang J, Zhang J, Fan P, Xu J. Research progress on the etiology and treatment of premature ovarian insufficiency. *Biomed Hub.* 2023; 8(1):97-107.
3. Wesevich V, Kellen AN, Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency. *F1000Res.* 2020; 9:1101.
4. Shekari S, Stankovic S, Gardner EJ, Hawkes G, Kentistou KA, Beaumont RN, Mörseburg A, et al. Penetration of pathogenic genetic variants associated with premature ovarian insufficiency. *Nat Med.* 2023;29(7):1692-9.
5. Rosario R, Anderson RA. Novel approaches to fertility restoration in women with premature ovarian insufficiency.

- ciency. *Climacteric*. 2021; 24(5):491-7.
6. Tong Y, Cheng N, Jiang X, Wang K, Wang F, Lin X, Wang F. The trends and hotspots in premature ovarian insufficiency therapy from 2000 to 2022. *Int J Environ Res Publ Health*. 2022;19(18):11728.
 7. Zhu Zh, Xu W, Liu L. Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies. *Med Rev* 2022;2(6):590-610.
 8. Moustaki M, Kontogeorgi A, Tsangkalova G, Tzoupis H, Makrigiannakis A, Vryonidou A, Kalantaridou SN. Biological therapies for premature ovarian insufficiency: what is the evidence? *Front Reprod Health*. 2023; 7(5):1194575.
 9. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature ovarian insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res*. 2017; 6:2069.
 10. Baek JS. A clinical study on one case of a spontaneous pregnancy with premature ovarian failure. *J Korean Obstet Gynecol*. 2018; 31: 95-102.
 11. Fenton A. Premature ovarian insufficiency: pathogenesis and management. *J Midlife Health*. 2015; 6: 147-53.
 12. Graham S, Archer DF, Simon JA, Ohleth KM, Bernick B. Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(11):891-910.
 13. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol*. 2010; 73:707-14.
 14. Graham S, Archer DF, Simon JA, Ohleth KM, Bernick B. Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(11):891-910.
 15. Li XT, Li PY, Liu Y, Yang HS, He LY, Fang YG, Liu J, et al. Health-related quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2020;29(1):19-36.
 16. Eliyahu E, Katz M.G, Vincek A, Freage-Kahn L, Ravvin Sh, Tal S, Grage H, et al. Effects of hormone replacement therapy on women's lung health and disease. *Pulm Ther*. 2023;9(4):461-77.
 17. Cote S, Perron TL, Baillargeon JP, Bocti Ch, Lepage JF, Whittingstall K. Association of cumulative lifetime exposure to female hormones with cerebral small vessel disease in postmenopausal women in the UK Biobank. *Neurology*. 2023;101(20):e1970-8.
 18. Eliyahu E, Katz MG, Vincek A, Freage-Kahn L, Ravvin Sh, Tal S, Grage H, et al. Effects of hormone replacement therapy on women's lung health and disease. *Pulm Ther*. 2023; 9(4):461-77.
 19. Sfakianoudis, Rapani A, Grigoriadis S, Retsina D, Maziotis E, Tsioulou P, Giannelou P, Pantos K, Koutsilieris M, Vlahos N, Mastorakos G, Simopoulou M. Novel approaches in addressing ovarian insufficiency in 2019: Are we there yet? *Cell Transplant*. 2020; 29: 0963689720926154.
 20. Shapira M, Dolmans MM, Silber Sh, Meiorow D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertil Steril*. 2020;114(2):388-97.
 21. Agca Y, Agca C. Cryopreservation and transplantation of laboratory rodent ovarian tissue for genome banking and biomedical research. *Method Mol Biol*. 2021;2180:469-83.
 22. Xie B, Li J, Huang Y, Hang F, Hu Q, Yu J, Qin A. Assessing the impact of transplant site on ovarian tissue transplantation: a single-arm meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):120.
 23. Oktay KH, Marin L. Comparison of orthotopic and heterotopic autologous ovarian tissue transplantation outcomes. *Fertil Steril*. 2024;121(1):72-9.
 24. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(8):1167-70.
 25. Atala A. Tissue engineering of reproductive tissues and organs. *Fertil Steril*. 2012;98(1):21-9.
 26. Schubert B, Canis M, Darcha C, Artonne C, Smitz J, Grizard G. Follicular growth and estradiol follow-up after subcutaneous xenografting of fresh and cryopreserved human ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1787-94.
 27. Van EAS, Jordan BF, Gallez B, Heilier JF, Van Langendonck A, Donnez J. Electron paramagnetic resonance as a tool to evaluate human ovarian tissue reoxygenation after xenografting. *Fertil Steril*. 2009;92(1):374-81.
 28. Kong HS, Lee J, Youm HW, Kim SK, Lee JR, Suh CS, Kim SH. Effect of treatment with angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor on the quality of xenografted bovine ovarian tissue in mice. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184546.
 29. Silber S. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: scientific implications. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(12):1595-603.
 30. Amorim CA, Leonel ECR, Affi Y, Coomarasamy A, Fishel S. Cryostorage and retransplantation of ovarian tissue as an infertility treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(1):89-102.
 31. Faustini M, Agradi S, Vigo D, Torre ML, Curone G. Bioencapsulation of oocytes and granulosa cells. *Methods Mol Biol*. 2024;2749:103-8.
 32. Sutherland DS. Advanced bioengineering of female germ cells to preserve fertility. *Biol Reprod*. 2022;107(5): 1177-204.
 33. Woodruff TK. Lessons from bioengineering the ovarian follicle: a personal perspective. *Reproduction*. 2019;158(6):F113-26.
 34. Krotz SP, Robins JC, Ferruccio TM, Moore R, Steinhoff MM, Morgan JR, Carson S. In vitro maturation of oocytes via the pre-fabricated self-assembled artificial human ovary. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(12):743-50.
 35. Wu Y, Sun Z, Wang Y, Chen H, Bian J. Human dermal fibroblasts support the development of human primordial/primary follicles in a 3-dimensional alginate matrix culture system. *Ann Transl Med*. 2021;9(10):868.
 36. Healy M, Dolitsky S, Villancio-Wolter M, Raghavan M, Tillman A, Morgan N, DeCherney A, Park S,

- Wolff E. Creating an artificial 3-dimensional ovarian follicle culture system using a microfluidic system. *Micromachines* (Basel). 2021;12(3):261.
37. Hendriks S, Dancet EAF, van Pelt AMM, Hamer G, Repping S. Artificial gametes: a systematic review of biological progress towards clinical application. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):285-96.
 38. Gooßens D. The use of human artificial gametes and the limits of reproductive freedom. *Bioethics*. 2021;35(1):72-8.
 39. Oqani RK, So S, Lee Y, Ko JJ, Kang E. Artificial oocyte: Development and potential application. *Cells*. 2022;11(7):1135.
 40. Moreno I, Míguez FJM, Simón C. Artificial gametes from stem cells. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(2):33-44.
 41. White YAR, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med*. 2012;18(3):413-21.
 42. Aflatoonian B, Ruban L, Jones M, Aflatoonian R, Fazeli A, Moore HD. *In vitro* post-meiotic germ cell development from human embryonic stem cells. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2009;24(12):3150-9.
 43. Smajdor A, Cutas D, Takala T. Artificial gametes, the unnatural and the artefactual. *J Med Ethic*. 2018;44(6):404-8.
 44. Cheng X, Chen S, Yu X, Zheng P, Wang H. BMP15 gene is activated during human amniotic fluid stem cell differentiation into oocyte-like cells. *DNA Cell Biol*. 2012;31(7):1198-204.
 45. Ma Z, Liu R, Wang X, Huang M, Gao Q, Lu Y, Liu C. Spontaneous germline potential of human hepatic cell line *in vitro*. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(4):216-26.
 46. Rosenfeld LG, Moskalenko VF, Chekman IS, Movchan BA. Nanotehnolohiyi, nanomedicine: prospects of research and implementation of their results in the medical practice. *Ukr Med J*. 2008; 67 (5):63-8.
 47. Lytvynenko AP, Blashkiv TV, Reznichenko LS, et al. Experimental iron-deficiency anemia: effect of iron nanoparticle substance on meiotic maturation of oocytes and uterine contractility. *World Med Biol*. 2015;3 (52):118-21. [Ukrainian].
 48. Sribna V.O. The effect of iron nanoparticles on oocytes and cells of their follicular environment under conditions of experimental immune complex damage. *Achievement Clin Exp Med*. 2017;1:70-5. [Ukrainian].
 49. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
 50. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, da Cruz PÍ, Corrêa ARJF, Granjeiro JM, Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):67.
 51. Dhurat R, Sukesh MS. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7(4):189.
 52. Patel AN, Selzman CH, Kumpati GS, McKellar SH, Bull DA. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):62.
 53. Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE. Current evidence for clinical efficacy of platelet rich plasma in aesthetic surgery: a systematic review. *Aesthet Surg J*. 2017;37(3):353-62.
 54. Merchán WH, Gómez LA, Chasoy ME, Alfonso RCA, Muñoz AL. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(5):892-901.
 55. Streit-Ciećkiewicz D, Kołodźńska A, Futyma-Gąbka K, Grzybowska ME, Gołacki J, Futyma K. Platelet rich plasma in gynecology-discovering undiscovered-review. *Int J Environ Res Publ Health*. 2022;19(9):5284.
 56. Li X, Liu H, Lin G, Xu L. The effect of ovarian injection of autologous platelet rich plasma in patients with poor ovarian responder: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;12(14):1292168.
 57. Dankova I, Pyrgidis N, Tishukov M, Georgiadou E, Nigdelis MP, Solomayer EF, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of female sexual dysfunction and stress urinary incontinence: A systematic review. *Biomedicines*. 2023;11(11):2919.
 58. Nagy B, Kovács K, Sulyok E, Várnagy Á, Bódis J. Thrombocytes and platelet-rich plasma as modulators of reproduction and fertility. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17336.
 59. Quintana R, Kopcow L, Sueldo C, Marconi G, Rueda NG, Barañao RI. Direct injection of vascular endothelial growth factor into the ovary of mice promotes follicular development. *Fertil Steril*. 2004;82:1101-5.
 60. Pantos K, Simopoulou M, Pantou A, Rapani A, Tsioulou P, Nitsos N, Syrkos S, Pappas A, Koutsilieris M, Sfakianoudis K. A case series on natural conceptions resulting in ongoing pregnancies in menopausal and prematurely menopausal women following platelet-rich plasma treatment. *Cell Transplant*. 2019;28(9-10):1333-40.
 61. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Rapani A, Pantou A, Vaxevanoglou T, Kokkali G, Koutsilieris M, Pantos K. A. Case series on platelet-rich plasma revolutionary management of poor responder patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):99-106.
 62. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Rapani A, Pappas A, Pantou A, et al. autologous platelet-rich plasma treatment enables pregnancy for a woman in premature menopause. *J Clin Med*. 2019; 8(1): 1.
 63. Sills ES, Wood SH. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. *Biosci Rep*. 2019; 39(6): BSR20190805.
 64. Sills ES, Li X, Rickers NS, Wood SH, Palermo GD. Metabolic and neurobehavioral response following intraovarian administration of autologous activated platelet rich plasma: first qualitative data. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019;39(6):427-33.

Матеріал надійшов до редакції 04.05.2024