

В. О. Срібна <http://orcid.org/0000-0003-0673-5131>
О. Т. Блашків <http://orcid.org/0009-0006-3617-9307>
Т. Ю. Вознесенська <http://orcid.org/0000-0001-8478-2422>

ДОСЯГНЕННЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, Київ, Україна

УДК 618.177-089.888.11

В. О. Срібна, О. Т. Блашків, Т. Ю. Вознесенська
ДОСЯГНЕННЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, Київ, Україна

Передчасна недостатність яєчників є клінічним синдромом, який призводить до втрати активності яєчників у віці до 40 років. У наш час використання біоматеріалів у поєднанні з регенеративною медициною на основі стовбурових клітин активно вивчають і покладають на них великі перспективи. Метою роботи став збір, аналіз і узагальнення даних останніх років про новітні стратегії відновлення фертильності у пацієнтів із передчасною недостатністю яєчників, а саме про перенос або заміну мітохондрій, трансплантацію стовбурових клітин і трансплантацію екзосом.

Загалом розглянуті методи регенеративної медицини є новітніми стратегіями відновлення фертильності у пацієнтів із передчасною недостатністю яєчників.

Ключові слова: фертильність, безпліддя, репродуктивні технології, стовбурові клітини, ооцити.

UDC 618.177-089.888.11

V. O. Sribna, O. T. Blaskiv, T. Yu. Voznesenska
ADVANCES IN REGENERATIVE MEDICINE IN THE TREATMENT OF PREMATURE OVARIAN FAILURE.
LITERATURE REVIEW

O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Premature ovarian failure is a clinical syndrome that leads to the loss of ovarian activity before the age of 40.

The aim of the work is to collect, analyze, and summarize recent data on the latest strategies to restore fertility in patients with premature ovarian failure, namely transfer or replacement of mitochondria, stem cell transplantation and exosome transplantation.

Materials and methods. Analyzed scientific publications in the international electronic scientometric database PubMed by key words: fertility, infertility, reproductive technologies, stem cells, oocytes. These keywords were combined with other search phrases relevant to the topic.

Results. Our analysis and summary of recent data allows us to state the following 1) For the clinical application of the transfer or replacement of mitochondria, further studies of the mitochondrial interaction as the main effect on the new organism after the replacement of mitochondria are needed, as well as, in particular, the establishment of an acceptable relationship between the mitochondrial DNA haplotypes of the donor and the patient. 2) Stem cell transplantation (into the ovary) is still an experimental treatment for premature ovarian failure. Stem cell transplantation as a potential therapeutic technology for premature ovarian failure requires further study. 3) Transplantation of exosomes is considered a therapeutic strategy for premature ovarian failure in the future.

Conclusions: In general, the considered methods of regenerative medicine are the latest strategies to restore fertility in patients with premature ovarian failure.

Keywords: fertility, infertility, reproductive technologies, stem cells, oocytes.

Вступ. Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) є клінічним синдромом, який призводить до втрати активності яєчників у віці до 40 років [1]. Для ПНЯ характерна аменорея, яка триває понад чотири місяці і є наслідком підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і зниження рівня естрадіолу (E_2), що визначається як гіпергонадотропний гіпогонадізм (ГГ) [2].

Ще в 1990-х поширеність ПНЯ вже оцінювали в 1 % [3]. Є дані, що розповсюдженість ранньої менопаузи

становить 12,2 %. Це означає, що у понад 10 % жінок менопауза наступить у віці від 40 до 45 років, на відміну від середнього віку (51,4 року) природної менопаузи [4].

Профілактика ПНЯ передбачає здоровий спосіб життя, відмову від куріння, замісну гормональну терапію (ЗГТ) [5–7]. Однак ці методи є паліативними [5, 6, 8], і хоча вони можуть покращити якість життя жінки, вони не можуть відновити функції яєчників, як-от секреція, ріст фолікулів або овуляція. Важливо, що безпліддя, спричинене ПНЯ, не у всіх випадках можна здолати за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

У наш час використання біоматеріалів у поєднанні з регенеративною медициною на основі стовбурових



клітин активно вивчають і покладають на них великі перспективи як на новітній метод для відновлення пошкоджених і нефункціональних тканин або органів. Зокрема, мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), тип клітин, який зазвичай використовується в регенеративній медицині, уже вважають ефективним в лікуванні ПНЯ [9–13]. Це було підтверджено в ряді досліджень молекулярної біології, які вивчали сигнальні шляхи, генетичні модуляції та сигнальні білки паракринного обміну [14].

Мета роботи – збір, аналіз і узагальнення даних останніх років про новітні стратегії відновлення фертильності у пацієнтів із передчасною недостатністю яєчників, а саме про перенос або заміну мітохондрій, трансплантацію стовбурових клітин і трансплантацію екзосом.

Методи та матеріали. Підбір літературних джерел здійснювався в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами.

Результати та їх обговорення. Перенос або заміна мітохондрій. Роль мітохондрій у розвитку преімплантаційного ембріона та в його імплантаційному потенціалі активно вивчається останніх два десятиліття [15]. Вважають, що старіння організму матері є основною причиною мітохондріальної дисфункції ооцитів [16]. Низький вміст мітохондріальної ДНК (мтДНК) в яйцеклітині очікувано асоціюється з низькою якістю ооцита та недостатністю яєчників [17]. Проте прогностичне значення кількості копій усе ще становить предмет суперечок у літературі, оскільки в ряді досліджень підвищена кількість копій мтДНК асоціюється зі зменшенням імплантаційного потенціалу в ембріонах людини за екстракорпорального запліднення, тоді як в інших встановлено, що кількість копій мтДНК обернено корелює з потенціалом імплантації еуплоїдних ембріонів (ембріонів із нормальним хромосомним набором) не тільки для бластоцист, але й для ембріонів стадії дроблення [18]. Є дані, що життєздатні бластоцисти не містили істотно різних рівнів мтДНК порівняно з нежиттєздатними бластоцистами [19].

Отже, потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи справді кількість копій мтДНК (або кількість мітохондрій) є біомаркером для оцінки життєздатності ембріонів і чи може його використання призвести до більш високих показників вагітності за екстракорпорального запліднення.

Ооплазматичний перенос мітохондрій (перенесення ооплазми з донорських яйцеклітин). Уперше ооплазматичний перенос мітохондрій провели в 1998 році Cohen J. та співавтори, які здійснили трансплантацію ооплазми, спрямовану на відновлення нормального росту ооцитів та ембріонів з порушенням розвитку. Перенос ооплазми з успіхом сприяв покращенню якості ембріонів, що призвело до народження кількох немовлят у всьому світі. Проте трансплантація цитоплазми, як генетична модифікація зародкової лінії людини, викликала занепокоєння, оскільки змішування ооплазми з двох різних материнських джерел може викликати мітохондріальну дисфункцію у нащадків [20]. І через етичні та медичні проблеми у 2001 році американське управління з контролю за продуктами

та ліками заборонило перенос ооплазми з донорських яйцеклітин.

Усе ж нові підходи щодо перенесення мітохондрій для досягнення покращення функції яєчників були впроваджені після десятиліття заборони. Так, щоб уникнути проблем, пов'язаних із включенням генетичного матеріалу гетерологічного донора, почали здійснювати аутологічний перенос мітохондрій (протокол AUGMENT), який передбачає виділення або забір мітохондрій пацієнта та введення їх у власні ооцити під час процедури інтрацитоплазматичного запліднення [21]. Перше застосування AUGMENT було націлене на жінок із низькою якістю ооцитів та/або ембріонів, у яких діагностовано зменшений резерв яєчників, дисфункція овуляції, синдром полікістозних яєчників, трубний фактор та ендометріоз, а це 93 жінки у двох центрах екстракорпорального запліднення. Результати дослідження підтвердили доцільність AUGMENT, оскільки досягнута клінічна частота вагітності становила 35 та 22 % для кожного центру відповідно, на відміну від 11 та 4 %, що відповідають клінічній частоті вагітності тих самих пацієнтів. З 25 пацієнтів для двох здійснено ембріотрансфер ембріонів з контрольної групи, для дев'яти пацієнтів ембріотрансфер не проводився, 14 пацієнтам проводили ембріотрансфер ембріонів, що з групи AUGMENT, зареєстровано вісім вагітностей [21].

Друге подібне дослідження включало 15 жінок, які пройшли аутологічний мітохондріальний перенос мітохондрій. З 15 відібраних жінок у 10 здійснили перенос ембріона і зареєстровано чотири вагітності [22].

Проте, згідно з результатами іншого дослідження, AUGMENT не збільшує ні частоти запліднення, ні частоти утворення бластоцисти. Навпаки, в експериментальній групі швидкість утворення бластоцисти знижена. Якість ембріонів, відповідно до критеріїв Іспанської асоціації з вивчення репродуктивної біології, гірша, а рівень народжуваності нижчий [23].

Дослідження AUGMENT показали багатообіцяючі результати, однак з деякими обмеженнями, як зазначено в роботі Labarta E з співавт. (2019), що стосуються невеликої вибірки та можливих упереджень. Ми припускаємо, що аутологічний мітохондріальний перенос підходить для певної групи пар (жінок), яку ще потрібно визначити через уточнення діагнозу, для прикладу, «знижена» чи «погана» реакція яєчників.

Мітоядерні взаємодії. Застосування нових методів допоміжних репродуктивних технологій із переносом мітохондрій потребує дослідження мітоядерних взаємодій. На сьогодні є суперечливі дані [24, 25]. Так, висловлено твердження, що взаємодія між мітохондріальними та ядерними геномами може становити проблему для замісної мітохондріальної терапії (МТ). За методикою МТ, геном мітохондрій розміщується в новому ядерному середовищі, на відміну від того, як би він мав успадковуватися з половиною материнського геному під час нормального запліднення. Наводяться експериментальні дані із залученням як людей, так і експериментальних тварин, що свідчать про те, що МТ не є шкідливим. Стверджують, що такі результати узгоджуються з популяційно-генетичною тео-

рією, яка передбачає, що шкідливі мітоядерні взаємодії навряд чи будуть набагато більш поширеними в осіб, народжених після МТ, ніж нормальне розмноження, особливо в людей із низькою диференціацією популяції. А відбір навряд чи буде достатньо сильним, щоб встановити значну перевагу якихось певних зв'язків між мітохондріальними та ядерними геномами. Для підтвердження проведено метааналіз 231 випадку від різних тварин, у якому мітохондріальна ДНК (мтДНК) однієї лінії інтродуковалася в ядерне середовище іншої лінії того самого виду. Проте категорично не відкидається ймовірність, що інтрогресія мтДНК таки може бути шкідливою [24]. Результати іншого метааналізу показують, що заміна мітохондрій може значно впливати на характеристики потомства у багатьох видів тварин і що такі наслідки, ймовірно, поширюватимуться і на людей. Так, дослідження на моделях безхребетних підтвердили мітоядерну взаємодію як основну причину впливу на організм після заміни мітохондрій [25].

Таким чином, перенос (заміна) мітохондрій запропоновано як терапію для запобігання передачі мітохондріальних захворювань, але мало відомо про негативний або ненавмисний вплив на здоров'я нащадків, народжених за допомогою цієї методики. Для клінічного застосування переносу або заміни мітохондрій потрібні подальші дослідження мітоядерної взаємодії як основного впливу на новий організм після заміни мітохондрій, а також, зокрема, встановлення прийнятності співвідношення між гаплотипами мітохондріальної ДНК донора і пацієнта.

Трансплантація стовбурових клітин. Термін «стовбурові клітини» використовується для опису широкого спектра недиференційованих клітин, що мають здатність до самовідновлення, проліферації та диференціювання до декількох типів клітин, специфічних для органів і тканин. Терапія стовбуровими клітинами за останні два десятиліття відзначила значний успіх у галузі регенеративної медицини. А вивчення потенційного використання терапії стовбурових клітин у контексті лікування жіночої репродуктивної системи стало окремим напрямом сучасних досліджень, зокрема, багато досліджень було зосереджено на безплідді, пов'язаному з ПНЯ. На цей час понад 11 400 опублікованих досліджень вивчали потенційне використання стовбурових клітин як ефективної терапії для кількох станів, що були причиною чоловічого та жіночого безпліддя [26]. Зокрема, повідомляється, що трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з кісткового мозку (mesenchymal stem cells, MSCs, або bone marrow stem cells, BMMSC), пуповинної крові (umbilical cord stem cells, UCMSC), жирової тканини (adipose stem cells, ADMSC), ендометрія матки (uterine endometrium stem cells, EnSC) та амніотичної оболонки (amniotic membrane stem cells, AMSC), покращує функції яєчників на моделях ПНЯ (у мишей) [27–33].

Вважають, що унікальний профіль мультипотентних стовбурових клітин зменшує відторгнення і ризик розвитку пухлини та збільшує рівень їх виживання, роблячи терапію більш ефективною та безпечною [34].

Однак застосування трансплантації стовбурових клітин викликає етичні питання, зокрема щодо ризиків для здоров'я пацієнта та можливих соціальних наслідків.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). МСК можуть ефективно стимулювати регенерацію тканин. З одного боку, ці клітини здатні мігрувати до пошкоджених тканин і органів і диференціюватися до тканин-специфічних клітин, сприяючи процесам загоєння. З іншого боку – можуть діяти як паракринні модулятори. Ці клітини здатні виділяти широкий спектр факторів росту, хемокінів та мітогенних білків, а через них – сприяти проліферації та васкуляризації. Серед цих факторів – трансформувальний фактор росту α (TGF- α), TGF- β , епідермальний фактор росту (EGF) та інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1) [35–38]. Показано, що продукovanі МСК паракринні фактори росту збільшують виживання сусідніх клітин, а також посилюють ангіогенез шляхом залучення стовбурових клітин з кісткового мозку або індукування росту судин з існуючих капілярів, що в цілому обмежують зону дегенерації тканин [39,40]. Є дані про відновлення фертильності, що свідчить про те, що трансплантація МСК може бути ефективним методом лікування пацієнтів з ПНЯ [30, 41].

Аутологічна трансплантація стовбурових клітин (АТСК). Є дані про те, що АТСК здійснювали 10 жінкам з ідіопатичним ПНЯ. У двох пацієнток відновлення менструацій відбувалося через три місяці після АТСК, і задокументовано народження здорового потомства [42]. В іншому дослідженні АТСК здійснювали 30 жінкам з ідіопатичним ПНЯ. Через один місяць після введення спостерігали відновлення функції яєчників, зниження рівня гонадотропіну та підвищення рівня естрогену й антимюлерівського гормону, останній є важливим біомаркером, рівень якого корелює з кількістю яйцеклітин в яєчниках та може допомогти в діагностиці передчасної недостатності яєчників. Терапевтична ефективність підтримувалася протягом 48 тижнів спостереження. Три пацієнтки досягли вагітності за допомогою ЕКЗ, а одна пацієнтка – природним шляхом [43].

Також було проведено клінічне дослідження, що вивчало терапію СК для омолодження яєчників. Оцінювали ефективність протоколу АТСК у пацієнтів з ПНЯ (протокол ASCOT). 17 пацієнтам, які брали участь у дослідженні, здійснювали інфузію СК в яєчники за допомогою внутрішньоартеріальної катетеризації під контролем УЗД. Часові рамки між забором СК та їх інфузією для всіх пацієнтів становили менше ніж 24 години. Через два тижні після ASCOT спостерігали значне збільшення кількості антральних фолікулів, підвищення рівня антимюлерівського гормону, збільшення кількості ооцитів. Досягнуто п'ять вагітностей: дві після циклу екстракорпорального запліднення (перенесенням ембріонів) і три – природним шляхом [44]. Ефективність терапії СК зафіксовано в 45-річній жінки в передменопаузі. Через вісім тижнів після АТСК спостерігалася значне зростання рівня антимюлерівського гормону. Пацієнтка досягла вагітності за допомогою циклу екстракорпорального запліднення (з використанням заморожених ооцитів) [45].

Так, незважаючи на те, що МСК характеризуються низьким імунологічним профілем, АТСК становить певний ризик для здоров'я пацієнтів. Відомо також, що довго культивовані МСК можуть спричинити пухлину та метастази [41].

Важливо відзначити розпочаті дослідження для потенційного використання інших джерел стовбурових клітин для АТСК, за винятком МСК, а саме стовбурових клітин ендометрія та стовбурових клітин жирової тканини. Ці категорії стовбурових клітин активно вивчають як потенційний терапевтичний засіб для вирішення проблеми недостатності яєчників на експериментальних моделях тварин [46]. Станом на сьогодні відомо про два методи введення, а саме введення СК в кору яєчника за допомогою лапароскопії та внутрішньоартеріальна катетеризація яєчників під контролем УЗД. Обидва ці методи оцінюють як однаково ефективні. Враховуючи рівень інвазивності, внутрішньоартеріальна катетеризація поки що розглядають як більш сприятливу для пацієнта [47]. Вагомою також є економічна ефективність порівняно з терапією СК зі звичайними варіантами лікування. Щодо вартості терапії СК, то вона значно вища за вартість звичайного циклу ЕКО.

Таким чином, уперше повідомлено про терапевтичне значення СК за недостатності яєчників близько 25 років тому (1996 р). І за цей час проведено дослідження, які вивчали потенційне використання СК в умовах експериментальної недостатності яєчників на моделях у тварин. Особливі властивості СК, включно з мультипотентністю, проліферацією та здатністю до оновлення, уже мають великі перспективи за умов недостатності яєчників. Так, відповідно до патофізіологічної основи недостатності яєчників, яка охоплює дегенеративні зміни, які призводять до розпаду структури яєчника та порушення молекулярної мережі, що контролює васкуляризацію яєчників, використання мультипотентних СК може стати терапевтичним інструментом. І стовбурові клітини, очікувано, зможуть відновити роботу яєчників за допомогою секреції потрібних гормонів та факторів росту, що запускають ангіогенез і регенерацію тканини яєчника.

Станом на сьогодні трансплантація стовбурових клітин (у яєчник) до цього часу є експериментальним лікуванням ПНЯ і потребує подальшого вивчення. Зокрема, необхідно уточнити оптимальну дозу та час введення після збору стовбурових клітин, спосіб їх введення, тривалість періоду відновлення та можливість повторення процедури для досягнення балансу між безпекою та ефективністю. Не менш важливо досконально зрозуміти основні механізми, на які матимуть вплив стовбурові клітини.

Трансплантація екзотом. Екзосоми – позаклітинні везикули з діаметром від 40 до 150 нм, які, доставляючи цитоплазматичні компоненти білків, некодуючу РНК та фактори росту, беруть участь у біологічних процесах, як-от проліферація клітин, апоптоз, вироблення цитокінів, імунна та метаболічна регуляція [33, 48].

Показано, що екзосоми, отримані з МСК, мають таку ж ефективність у регенерації тканин та відновлення травм, як їх вихідні клітини [49]. Досліджували терапевтичні ефекти екзосом, отриманих із стромаль-

них клітин менструальної крові (MenSCs-Exos), на моделі ПНЯ у щурів і механізм відновлення овуляції, встановили, що MenSCs-Exos помітно сприяли розвитку фолікулів *in vitro* та *in vivo* та відновлювали фертильність у щурів з ПНЯ, вказуючи на відновний ефект на функції яєчників. Терапевтичний ефект від трансплантації MenSCs-Exos був стійким, що узгоджується з ефектом трансплантації MenSCs [50].

Показано, що екзосоми функціонують за наявності ПНЯ, запускаючи кілька сигнальних шляхів, включно з PI3K/АКТ, сіртуїнами (SIRT4 та SIRT7) [51–54]. Шлях PI3K / АКТ важливий для активації первинних фолікулів, які необхідні для фолікулогенезу, а також проліферації клітин гранулози шляхом регуляції апоптозу [55].

Встановлено, що екзосоми (із зародкових стовбурових клітин (ESC-sEVs) відновлюють естрадіол, фолікулостимулюючий гормон та антимюлерівський гормон, збільшують кількість нормальних фолікулів і зменшують кількість атретичних фолікулів після трансплантації на моделі ПНЯ у мишей [53].

Також є дані про те, що екзосоми призводять до зменшення експресії білків пов'язаних з апоптозом, зокрема Вах та каспаза-3, та збільшення експресії Bcl-2 [56].

Досліджено, що екзосоми мезенхімальних стовбурових клітин пуповини людини (HucMSC) стимулюють первинні фолікули, активуючи шлях ооцитів PI3K/mTOR, переносячи функціональні мікроРНК, як-от miR-146a-5p або miR-21-5p. Ін'єкція екзосом HucMSC у старих самок мишей сприяє відновленню фертильності зі збільшенням продукції ооцитів та поліпшенням їх якості [54]. Недавнє дослідження показало, що miR-17-5p від HucMSC-sEVs покращує функцію яєчників у разі ПНЯ [52]. Після введення екзосом зростає кількість антральних і загальних фолікулів у яєчниках мишей з ПНЯ. Екзосомальний miR-320a, отриманий HucMSC, регулює ADP/АТФ транслоказу 2 (ANT2), AMP-залежну кіназу (AMPK) та довгу форму OPA1 (L-OPA1) через SIRT4, що запобігає виробленню активних форм кисню. Введення анти-miR-320a в індуковану СТХ модель ПНЯ-миші призвело до зниження регуляції цільових генів SIRT4 [51].

Таким чином, сьогодні введення екзосом розглядається як терапевтична стратегія в лікуванні ПНЯ в майбутньому.

Висновки. Наш аналіз і узагальнення даних останніх років дає підстави стверджувати, що:

1) перенос (заміна) мітохондрій запропонована як терапія для запобігання передачі мітохондріальних захворювань, але мало відомо про негативний або ненавмисний вплив на здоров'я нащадків, народжених за допомогою цієї методики. Для клінічного застосування переносу або заміни мітохондрій потрібні подальші дослідження мітоядерної взаємодії як основного впливу на новий організм після заміни мітохондрій, а також, зокрема, встановлення прийняттого відношення між гаплотипами мітохондріальної ДНК донора і пацієнта;

2) трансплантація стовбурових клітин (у яєчник) усе ще є експериментальним лікуванням передчасної недостатності яєчників. Потребує подальшого вивчення

трансплантація стовбурових клітин як потенційної терапевтичної технології лікування ПНЯ. Зокрема, необхідно уточнити оптимальну дозу та час введення після збору стовбурових клітин, спосіб їх введення, тривалість періоду відновлення та можливість повторення процедури для досягнення балансу між безпекою та ефективністю. Не менш важливо досконально зрозуміти основні механізми, на які матимуть вплив стовбурові клітини;

3) трансплантація екзосом розглядається як терапевтична стратегія в лікуванні ПНЯ в майбутньому.

Загалом розглянуті в цьому літературному огляді методи переносу / заміни мітохондрій, трансплантації стовбурових клітин, трансплантації екзосом є новітніми стратегіями відновлення фертильності у пацієнтів з передчасною недостатністю яєчників.

ЛІТЕРАТУРА

- Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod.* 2016; 31(5): 926–937. DOI: 10.1093/humrep/dew027.
- Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One.* 2014; 9(3): e89597. DOI: 10.1371/journal.pone.0089597.
- Golezar S., Ramezani Tehrani F., Khazaei S., Ebadi A., Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019; 22(4): 403–411. DOI: 10.1080/13697137.2019.1574738.
- Zhang S, Zhu D, Mei X, et al. Advances in biomaterials and regenerative medicine for primary ovarian insufficiency therapy. *Bioact Mater.* 2020; 6(7): 1957–1972. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2020.12.008.
- Mikami Y, Kanemaru K, Okubo Y, et al. Nitric oxide-induced activation of the type 1 ryanodine receptor is critical for epileptic seizure-induced neuronal cell death. *EBioMedicine.* 2016; 11: 253–261. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.020.
- Wang S, Sun M, Yu L, Wang Y, Yao Y, Wang D. Niacin inhibits apoptosis and rescues premature ovarian failure. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 50(6): 2060–2070. DOI: 10.1159/000495051.
- He L, Ling L, Wei T, Wang Y, Xiong Z. Ginsenoside Rg1 improves fertility and reduces ovarian pathological damages in premature ovarian failure model of mice. *Exp. Biol. Med.* 2017; 242(7): 683–691. DOI: 10.1177/1535370217693323.
- Jang H, Na Y, Hong K, et al. Synergistic effect of melatonin and ghrelin in preventing cisplatin-induced ovarian damage via regulation of FOXO3a phosphorylation and binding to the p27Kip1 promoter in primordial follicles. *J. Pineal Res.* 2017; 63(3). DOI: 10.1111/jpi.12432.
- Sheikhansari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 102: 254–262. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.056.
- He Y, Chen D, Yang L, Hou Q, Ma H, Xu X. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Stem Cell Res. Ther.* 2018; 9(1): 263. DOI: 10.1186/s13287-018-1008-9.
- Chen H, Liu Y, Li P, Zhu D. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110(3): 304–315. DOI: 10.1093/jnci/djx166.
- Tang JN, Cores J, Huang K, et al. Concise review: is cardiac cell therapy dead? Embarrassing trial outcomes and new directions for the future. *Stem Cells Transl Med.* 2018; 7(4): 354–359. DOI: 10.1002/sctm.17-0196.
- Herraiz S, Pellicer N, Romeu M, Pellicer A. Treatment potential of bone marrow-derived stem cells in women with diminished ovarian reserves and premature ovarian failure. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019; 31(3): 156–162. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000531.
- Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, et al. Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2018; 29(6): 400–419. DOI: 10.1016/j.tem.2018.03.010.
- Yildirim RM, Seli E. The role of mitochondrial dynamics in oocyte and early embryo development. *Semin Cell Dev Biol.* 2024; 159–160: 52–61. DOI: 10.1016/j.semdb.2024.01.007.
- Smits MAJ, Schomakers BV, van Weeghel M, et al. Human ovarian aging is characterized by oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Hum Reprod.* 2023; 38(11): 2208–2220. DOI: 10.1093/humrep/dead177.
- Zhang W, Wu F. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: a comprehensive review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023; 21(1): 27. DOI: 10.1186/s12958-023-01078-6.
- Seli E. Mitochondrial DNA as a biomarker for in-vitro fertilization outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28(3): 158–163. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000274.
- Victor AR, Brake AJ, Tyndall JC, et al. Accurate quantitation of mitochondrial DNA reveals uniform levels in human blastocysts irrespective of ploidy, age, or implantation potential. *Fertil Steril.* 2017; 107(1): 34–42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.028.
- Barritt J, Brenner C, Malter H, Cohen J. Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001; 16(3): 513–516. DOI: 10.1093/humrep/16.3.513.
- Fakih MH, El Shmouy M, Szeptycki J, et al. The AUGMENTS treatment: physician reported outcomes of the initial global patient experience. *JFIV Reprod. Med. Genet.* 2015; 3: 3. DOI: 10.4172/2375-4508.1000154.
- Oktay K, Baltaci V, Sonmezer M, et al. Oogonial precursor cell-derived autologous mitochondria injection to improve outcomes in women with multiple IVF failures due to low oocyte quality: a clinical translation. *Reprod Sci.* 2015; 22(12): 1612–1617. DOI: 10.1177/1933719115612137.
- Labarta E, de Los Santos MJ, Herrera S, et al. Autologous mitochondrial transfer as a complementary technique to intracytoplasmic sperm injection to improve embryo quality in patients undergoing in vitro fertilization—a randomized pilot study. *Fertil Steril.* 2019; 111(1): 86–96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.023.
- Eyre WA. Mitochondrial Replacement Therapy: are mito-nuclear interactions likely to be a problem? *Genetics.* 2017; 205(4): 1365–1372. DOI: 10.1534/genetics.116.196436.

25. Dobler R, Dowling DK, Morrow EH, Reinhardt K. A systematic review and meta-analysis reveals pervasive effects of germline mitochondrial replacement on components of health. *Hum Reprod Update*. 2018; 24(5): 519–534. DOI: 10.1093/humupd/dmy018.
26. Fazeli Z, Abedindo A, Omrani MD, Ghaderian SMH. Mesenchymal stem cells (MSCs) therapy for recovery of fertility: a systematic review. *Stem Cell Rev Rep*. 2018; 14(1): 1–12. DOI: 10.1007/s12015-017-9765-x.
27. Te L, Yongyi H, Jian Z, et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model. *Stem Cells Dev*. 2014; 23(13): 1548–57. DOI: 10.1089/scd.2013.0371.
28. Rongxia L, Xiaoyu Z, Zhenhai F, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1): 299. DOI: 10.1186/s13287-019-1315-9.
29. Penghui F, Pingping L, Tan J. Human menstrual blood-derived stromal cells promote recovery of premature ovarian insufficiency via regulating the ECM-dependent FAK/AKT signaling. *Stem Cell Rev Rep*. 2019; 15(2): 241–55. DOI: 10.1007/s12015-018-9867-0.
30. He Y, Dongmei C, Lingling Y, et al. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9(1): 263. DOI: 10.1186/s13287-018-1008-9.
31. Wang Z, Wang Y, Yang T, Jing L, Yang X. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8(1): 11. DOI: 10.1186/s13287-016-0458-1.
32. Lai D, Wang F, Yao X, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure. *J Transl Med*. 2015; 13: 155. DOI: 10.1186/s12967-015-0516-y.
33. Chon S, Umair Z, Yoon M. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 672890. DOI: 10.3389/fcell.2021.672890.
34. Mirzaei H, Sahebkar A, Sichani LS, et al. Therapeutic application of multipotent stem cells. *J Cell Physiol*. 2018; 233(4): 2815–2823. DOI: 10.1002/jcp.25990.
35. Fu YX, Ji J, Shan F, Li J, Hu R. Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12(1): 161. DOI: 10.1186/s13287-021-02212-0.
36. Mohamad Yusoff F, Higashi Y. Mesenchymal Stem/Stromal Cells for Therapeutic Angiogenesis. *Cells*. 2023; 12(17): 2162. DOI: 10.3390/cells12172162.
37. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse HF, Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant*. 2014; 23(9): 1045–59. DOI: 10.3727/096368913X667709.
38. Liu J, Zhang H, Zhang Y, et al. Homing and restorative effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cisplatin injured ovaries in rats. *Mol Cells*. 2014; 37(12): 865–872. DOI: 10.14348/molcells.2014.0145.
39. Shafei AE, Ali MA, Ghanem HG, et al. Mesenchymal stem cell therapy: A promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction. *J Gene Med*. 2017; 19(12). DOI: 10.1002/jgm.2995.
40. Wang J, Chen Z, Sun M, et al. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell*. 2020; 64: 101330. DOI: 10.1016/j.tice.2020.101330.
41. Yoon SY. Mesenchymal stem cells for restoration of ovarian function. *Clin Exp Reprod Med*. 2019; 46(1): 1–7. DOI: 10.5653/cepm.2019.46.1.1.
42. Edessy M, Hosni HN, Shady Y, et al. Autologous stem cells therapy, The first baby of idiopathic premature ovarian failure. *Acta Medica Int*. 2016; 3(1): 19. DOI: 10.5530/ami.2016.1.7.
43. Gabr H, Wael A, Ahmed EG. Autologous stem cell transplantation in patients with idiopathic premature ovarian failure. *J Tissue Sci Eng*. 2016; 7(3). DOI: 10.4172/2157-7552.C1.030.
44. Herraiz S, Romeu M, Buigues A, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*. 2018; 110(3): 496–505. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.025.
45. Gupta S, Lodha P, Karthick MS, Tandulwadkar SR. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age 45 year. *J Hum Reprod Sci*. 2018; 11(2): 125–130. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_57_18.
46. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, et al. Novel Approaches in Addressing Ovarian Insufficiency in 2019: Are We There Yet? *Cell Transplant*. 2020; 29: 963689720926154. DOI: 10.1177/0963689720926154.
47. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al. Autologous platelet-rich plasma treatment enables pregnancy for a woman in premature menopause. *J Clin Med*. 2018; 8(1):1. DOI: 10.3390/jcm8010001.
48. Bidarimath M, Khalaj K, Kridli RT, et al. Extracellular vesicle mediated intercellular communication at the porcine maternal-fetal interface: A new paradigm for conceptus-endometrial cross-talk. *Sci Rep*. 2017; 12: 7: 40476. DOI: 10.1038/srep40476.
49. Isabel HD, Chen Yu Z, Antonio VP. Extracellular vesicles: novel mediators of cell communication in metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(1): 3–18. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.003.
50. Zhang S, Huang B, Su P, et al. Concentrated exosomes from menstrual blood-derived stromal cells improves ovarian activity in a rat model of premature ovarian insufficiency. *Stem Cell Res. Ther*. 2021; 12(1): 178. DOI: 10.1186/s13287-021-02255-3.
51. Ding C, Qian C, Hou S, et al. Exosomal miRNA-320a is released from hAMSCs and regulates SIRT4 to prevent reactive oxygen species generation in POI. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2020; 21: 37–50. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.05.013.
52. Ding C, Zhu L, Shen H, et al. Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7. *Stem Cells*. 2020; 38 : 1137–1148. DOI: 10.1002/stem.3204.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

53. Liu H, Wei X, Sha Y, et al. Whole-exome sequencing in patients with premature ovarian insufficiency: early detection and early intervention. *J. Ovarian Res.* 2020; 13: 114. DOI: 10.1186/s13048-020-00716-6.
54. Yang W, Zhang J, Xu B, et al. HucMSC-derived exosomes mitigate the age-related retardation of fertility in female mice. *Mol. Ther.* 2020; 28: 1200–1213. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.02.003.
55. Chen C, Li S, Hu C, et al. Protective effects of puerarin on premature ovarian failure via regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway and oxidative stress. *Reprod. Sci.* 2021; 28: 982–990. DOI: 10.1007/s43032-020-00325-0).
56. da Silveira JC, Andrade GM, Del Collado M, et al. Supplementation with small-extracellular vesicles from ovarian follicular fluid during in vitro production modulates bovine embryo development. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0179451. DOI: 10.1371/journal.pone.0179451.

Надійшла до редакції 26.11.2024.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування valia-z@ukr.net