

Цисплатинаар үүсгэгдсэн хулганы өндгөвчийн анхдагч дутмагшилд өөхний эдийн гаралтай үүдэл эсийн эмчилгээний нөлөөг тодорхойлсон дүн

Б.Баярманлай¹, Б.Дэлгэрмаа², С.Сэржням³, Б.Хонгорзул⁴, Ц.Анужин⁴, Ц.Чимгээ⁵, Д.Мөнхцэцэг¹, А.Тунгалагсүвд¹

¹АШУҮИС, Анагаах ухааны сургууль, Эх барих, эмэгтэйчүүд судлалын тэнхим

²АШУҮИС, АУС, 6-р дамжааны оюутан

³АШУҮИС, СС, Эх барих, эмэгтэйчүүд судлалын тэнхим

⁴АШУҮИС, Био-АС, Био-Анагаахын хүрээлэн

⁵АШУҮИС, Био-АС, Эм судлалын тэнхим

Цахим шуудан: bayarmanlai.dr@gmail.com, Утас: 88005332

Түлхүүр үг:

Эструсын мөчлөг
Фолликулогенез
Гипогонадизм
BALB/c

Товч утга:

Үндэслэл: Цисплатин нь олон төрлийн хорт хавдрын эмчилгээнд өргөн хэрэглэгддэг платин агуулсан хими эмчилгээний эм боловч өндгөвчийн эд, ооцит болон хөгжиж буй фолликулд гонадотоксик нөлөө үзүүлж, өндгөвчийн анхдагч дутмагшил үүсгэх эрсдэлтэй. Өөхний эдийн гаралтай үүдэл эс (ADSC) нь паракрин, антиапоптоз болон эдийн нөхөн төлжилтийг дэмжих боломжит нөлөөгөөрөө өндгөвчийн гэмтлийн дараах сэргээх эмчилгээний нэг хувилбар болж судлагдаж байна. **Зорилго:** Цисплатинаар үүсгэгдсэн POI хулганы загварт ADSC эмчилгээ эструсын мөчлөг, биеийн жин болон өндгөвчийн фолликулын морфологийн сэргэлтэд үзүүлэх нөлөөг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд 6 долоо хоногтой нийт 30 BALB/c эм хулгана ашиглав. Хяналтын бүлэгт 6 хулганад салин, 24 хулганад цисплатиныг 2 мг/кг тунгаар хэвлийн хөндийд өдөрт нэг удаа 10 хоног тарьж POI загвар үүсгэв. POI үүссэний дараа цисплатин хэрэглэсэн амьтдыг эмчилгээ хийгдээгүй POI бүлэг (n=15) болон ADSC эмчилгээний бүлэг (n=9) болгон үргэлжлүүлэв. ADSC бүлэгт 1×10^6 эсийг 0.2 мл орчинд суспензлэн сүүлний венээр тарив. Үтрээний наацыг өдөр бүр хянаж, эструсын мөчлөгийг proestrus, estrus, metestrus, diestrus үе шаттайгаар үнэлэв. Туршилтын төгсгөлд өндгөвчийг авч гистологийн шинжилгээ хийв. **Үр дүн:** Цисплатин хэрэглэсний дараа эструсын мөчлөг хяналтын бүлгийн 3.97 хоногоос POI бүлэгт 6.4 хоног болж уртассан ($p < 0.05$). ADSC эмчилгээний дараах үнэлгээнд эмчилгээ хийгдээгүй POI бүлгийн мөчлөг 5.65 хоног (n=4), ADSC бүлгийнх 4.5 хоног (n=7) байсан бөгөөд ялгаа статистикийн ач холбогдолтой байв ($p = 0.013$). Гистологийн хувьд POI бүлэгт фолликулын атрофи, сөнөрөл, дегенератив өөрчлөлт давамгайлсан бол ADSC бүлэгт анхдагч, хоёрдогч болон антрал шатны хэвийн төрхтэй хөгжиж буй фолликулууд илүү олон, дегенератив өөрчлөлт харьцангуй бага байв. Өндгөвчний гистологи зүслэгт суурин болон хөгжиж буй фолликудын тоо хяналтын бүлэгт 15.00 ± 2.65 , POI бүлэгт 6.00 ± 2.00 , ADSC бүлэгт 8.67 ± 2.89 байв. **Дүгнэлт:** Цисплатинаар үүсгэгдсэн POI хулганы загварт ADSC эмчилгээ хийснээр эструсын мөчлөг статистикийн ач холбогдолтой богиносж хэвийн түвшин рүү ойртсон. Өндгөвчийн гистологид анхдагч, хоёрдогч болон антрал шатны олон төрлийн морфологи бүтэц бүхий фолликулууд нэмэгдэж, хатингаршиж дегенератив өөрчлөлтөд орсон фолликулууд буурах хандлага ажиглагдав. Иймээс ADSC эмчилгээ нь цисплатинаар үүсгэгдсэн өндгөвчийн гэмтлийн дараах фолликулогенез болон эструсын мөчлөгийг хэсэгчлэн сэргээх боломжтойг энэхүү судалгаа харуулж байна.

Үндэслэл: Цисплатин нь олон төрлийн хорт хавдрын эмчилгээнд ашиглагддаг боловч нөхөн үржихүйн насны эмэгтэйчүүдэд өндгөвчийн эд болон ооцитод гонадотоксик нөлөө үзүүлж, фолликулын нөөц буурах, сарын тэмдгийн мөчлөг алдагдах, улмаар өндгөвчийн анхдагч дутмагшил үүсэх эрсдэлтэйг судлаачид тогтоосон байна.¹⁻³ Хими эмчилгээтэй холбоотойгоор өндгөвчийн хязгаарлагдмал нөөц багасаж фолликулын алдагдал үүссэнээр нөхөн үржихүйн чадварт урт хугацааны сөрөг нөлөө үзүүлдэг болохыг цөөнгүй судлаачид онцолсон байна.^{2,4,5} Сүүлийн жилүүдэд мезенхимийн үүдэл эс, ялангуяа өөхний эдийн гаралтай үүдэл эсийг өндгөвчийн нөхөн төлжилтийг дэмжих боломжит эмчилгээний хувилбараар судалж байна.⁶⁻⁹ ADSC нь паракрин өсөлтийн хүчин зүйл ялгаруулах, эсийн апоптозыг бууруулах, ангиогенез болон фолликулын өсөлтийг дэмжих замаар өндгөвчийн микро-орчныг сэргээх боломжтой гэж үздэг.¹⁰⁻¹² Иймээс цисплатинаар үүсгэгдсэн POI загварт ADSC эмчилгээний функциональ болон морфологийн үр нөлөөг тодорхойлох нь эмнэлзүйд ач холбогдолтой учраас энэхүү судалгааны үндэслэл боллоо.

Зорилго: Цисплатинаар үүсгэгдсэн өндгөвчийн анхдагч дутмагшлын хулганы загварт өөхний эдийн гаралтай үүдэл эсийн эмчилгээ эструсын мөчлөг, биеийн жин болон өндгөвчийн фолликулын морфологийн сэргэлтэд үзүүлэх нөлөөг үнэлэх.

Зорилт:

1. Туршилтын амьтны эструсын мөчлөгийг ADSC эмчилгээний өмнө болон эмчилгээ хийсний дараах бүлгүүдэд харьцуулан үнэлэх.
2. ADSC эмчилгээний дараах өндгөвчийн фолликулогенезийн сэргэлтийг анхдагч, хоёрдогч, антрал болон хатингаршилт, дегенератив фолликулын морфологи болон тоон үзүүлэлтийг судалгааны бүлгүүдэд харьцуулах.

Арга, аргачлал: Судалгаанд 6 долоо хоногтой нийт 30 BALB/c эм хулгана ашиглав. Хяналтын бүлэгт 6 хулганад салин, үлдсэн 24 хулганад цисплатиныг 2 мг/кг тунгаар хэвлийн хөндийд өдөрт нэг удаа 10 хоног дараалан тарьж POI загвар үүсгэв. POI үүссэний дараа

цисплатин хэрэглэсэн амьтдыг эмчилгээ хийгдээгүй POI бүлэг (n=15) болон ADSC эмчилгээний бүлэг (n=9) болгон үргэлжлүүлэн ажиглав. ADSC эмчилгээний бүлэгт 1×10^6 өөхний эдийн гаралтай үүдэл эсийг 0.2 мл орчинд суспензлэн сүүлний венээр тарив. Туршилтын хугацаанд амьтдын биеийн жинг өдөр бүр хэмжиж, үтрээний наац аван Гимза будгаар будаж хулганы биеийн юмны мөчлэгийн proestrus, estrus, metestrus, diestrus үе шатыг микроскопоор тодорхойлов. Эструсын мөчлөгийн үргэлжлэх хугацааг дараалсан estrus үеийн хоорондох хоногоор тооцсон.

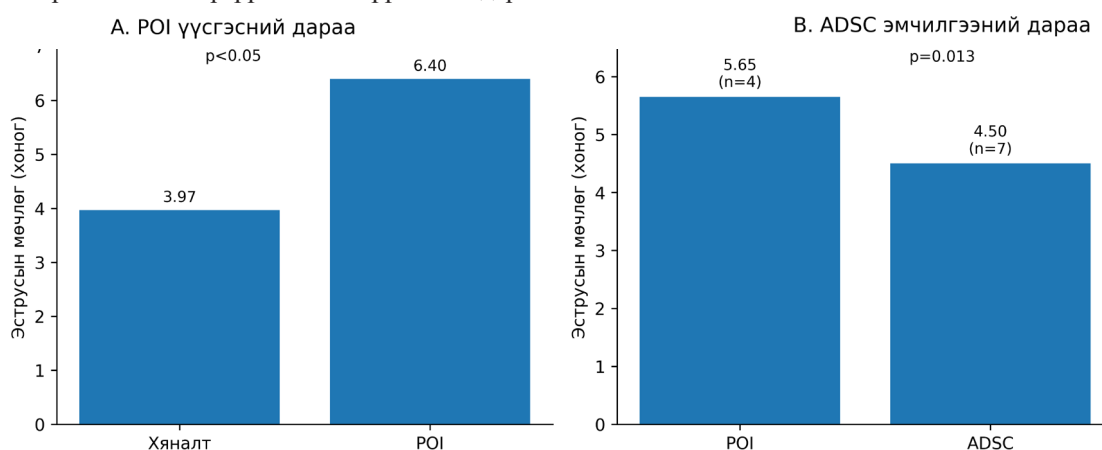
Туршилтын төгсгөлд өндгөвчийг авч гистологийн шинжилгээнд бэлтгэн микроскопоор үнэлэв. Фолликулын морфологийг анхдагч, хоёрдогч, антрал болон хатингаршилт, дегенератив гэсэн ангиллаар үнэлсэн. Бүлэг тус бүрийн ижил өсгөлттэй 3 өндгөвчийн гистологийн зүслэгт хийсэн фолликулын тоогоор нийт суурин болон хөгжиж буй фолликулын тоог гаргасан.

Статистикийн боловсруулалтад эх судалгааны бүлэг хоорондын харьцуулалтад t-test болон ANOVA ашиглаж, $p < 0.05$ -ыг статистикийн ач холбогдолтой гэж үзсэн.

Судалгааг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2024 оны 12 дугаар сарын 17-ны өдрийн №121 зөвшөөрлөөр хийж гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Цисплатин тарилгаас өмнө бүлгүүдийн эструсын мөчлөгийн үргэлжлэх хугацаанд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа байгаагүй ($p > 0.05$). Цисплатин хэрэглэсний дараа хяналтын бүлгийн эструсын мөчлөг дунджаар 3.97 хоног байсан бол POI бүлэгт 6.4 хоног болж уртассан бөгөөд ялгаа статистикийн ач холбогдолтой байв ($p < 0.05$).

ADSC эмчилгээний дараах ажиглалтаар эмчилгээ хийгдээгүй POI бүлэгт эструсын мөчлөг дунджаар 5.65 хоног (n=4) байсан бол ADSC бүлэгт 4.5 хоног (n=7) болж богиноссон бөгөөд ялгаа статистикийн ач холбогдолтой байв ($p = 0.013$). ADSC бүлгийн мөчлөг хяналтын бүлгийн 3.97 хоногийн үзүүлэлт рүү ойртсон нь цисплатинаар алдагдсан эструсын мөчлөг эргэн сэргэж буйг харуулж байна. (Зураг 1)



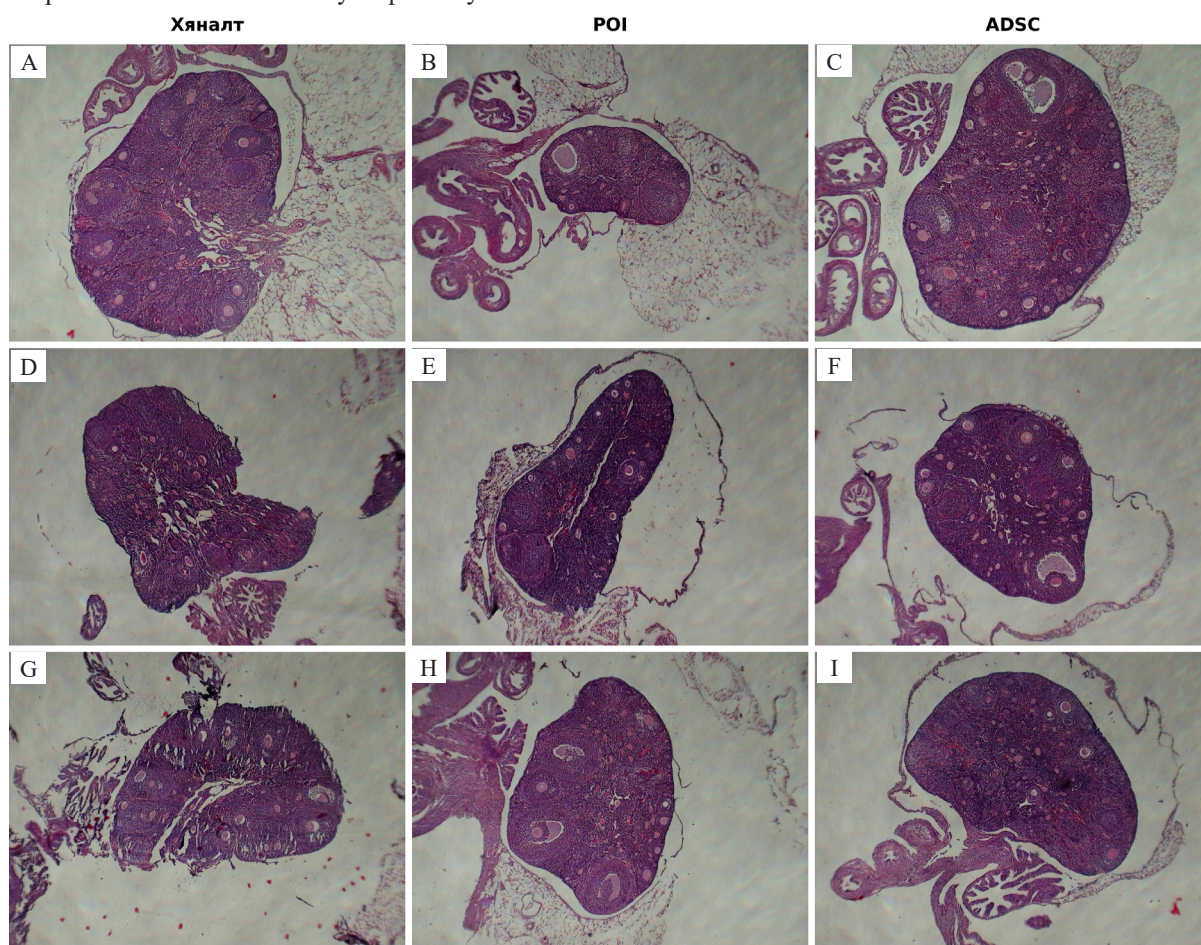
Зураг 1. Эструсын мөчлөгийн өөрчлөлийг эмчилгээний өмнө болон дараах бүлэгт тодорхойлсон дүн

А. Цисплатинаар POI үүсгэсний дараа мөчлөг 3.97-оос 6.4 хоног болж уртассан ($p < 0.05$). В. ADSC эмчилгээний дараа мөчлөг POI бүлгийн 5.65 хоногоос ADSC бүлэгт 4.5 хоног болж богиноссон ($p = 0.013$).

Цисплатин хэрэглэхээс өмнө бүлгүүдийн биеийн жинд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа байгаагүй. Цисплатины 10 хоногийн тарилгын хугацаанд хяналтын бүлгийн жин нэмэгдэх хандлагатай байсан бол POI бүлгийн жин статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий буурч байлаа ($p < 0.01$). Тарилга дууссанаас хойш 6 дахь өдөр POI бүлгийн дундаж жин 18.0 г хүрч, бууралт үргэлжилсэн. ADSC эмчилгээний дараах ажиглалтаар жингийн бууралт тогтворжих хандлага ажиглагдлаа.

Хяналтын бүлгийн өндгөвчийн бүтэц хадгалагдсан, олон шатны хөгжиж буй фолликулууд ажиглагдаж, гранулоза эсийн давхарга болон ооцитын морфологи харьцангуй хэвийн байв. Харин POI бүлэгт хэвийн хөгжиж буй фолликулийн тоо

буурч, фолликулын атрофи, гранулоза эсийн зохион байгуулалт алдагдах, хатингарших болон дегенератив өөрчлөлт нэмэгдсэн. Цисплатинаар өндгөвчийн дутмагшил үүсгэсэн бүлэгтэй харьцуулахад ADSC эмчилгээ хийсэн бүлэгт өндгөвчийн фолликулын бүтэц сайжирч, анхдагч, хоёрдогч болон антрал шатны хэвийн бүтэцтэй хөгжиж буй фолликулуудын тоо нэмэгдсэн, дегенератив өөрчлөлт харьцангуй буурсан байв. ADSC бүлгийн зүслэгүүдэд ооцит хадгалагдсан, гранулоза эсийн олон давхар бүтэц илүү зохион байгуулалттай, антрал хөнлий бүхий өсөж буй фолликулууд ажиглагдсан. Энэ нь ADSC эмчилгээний дараа өндгөвчийн фолликулогенез хэсэгчлэн сэргэснийг бүтцийн түвшинд дэмжиж байна. (Зураг 2)



Зураг 2. Хяналт, POI болон ADSC бүлгийн ижил өсгөлттэй өндгөвчийн зүслэгүүд.

A, D, G: хяналтын бүлэгт олон шатны хэвийн хөгжиж буй фолликулууд хадгалагдсан. B, E, H: POI бүлэгт фолликулын сөнөрөл, атрофи болон дегенератив өөрчлөлт нэмэгдсэн. C, F, I: ADSC бүлэгт POI-ээс илүү олон төрлийн морфологи бүтэц бүхий анхдагч, хоёрдогч, болон антрал фолликулууд ажиглагдаж, дегенератив өөрчлөлт буурсан.

Бүлэг тус бүрийн ижил өсгөлттэй 3 өндгөвчийн гистологийн зүслэгт хийсэн фолликулын тоогоор нийт суурин болон хөгжиж буй фолликул хяналтын бүлэгт 15.00 ± 2.65 , POI бүлэгт 6.00 ± 2.00 , ADSC бүлэгт 8.67 ± 2.89 байв. POI бүлэгт суурин болон хөгжиж буй фолликул хяналтын бүлгээс ойролцоогоор

60% бага байсан бол ADSC бүлгийн үзүүлэлт POI-ээс ойролцоогоор 44% өндөр байв. Хатингаршсан болон дегенератив фолликул POI бүлэгт нэмэгдэж, ADSC эмчилгээний дараа буурах хандлага ажиглагдлаа (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Өндгөвчийн гистологи зүслэг дэх фолликулын тоон үнэлгээ

Фолликулын төрөл	Хяналт (n=3 зураг)	POI (n=3 зураг)	ADSC (n=3 зураг)
Анхдагч (primary) фолликул	4.33±0.58	2.00±1.00	3.00±1.00
Хоёрдогч (secondary) фолликул	7.67±1.53	2.67±1.15	3.67±1.15
Антрал фолликул	3.00±1.00	1.33±0.58	2.00±1.00
Атретик/дегенератив фолликул	1.33±0.58	3.33±0.58	2.33±0.58
Нийт intact/growing фолликул	15.00±2.65	6.00±2.00	8.67±2.89

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаанд цисплатиныг 2 мг/кг тунгаар 10 хоног дараалан хэрэглэсний дараа эструсын мөчлөг уртасч, биеийн жин буурч, өндгөвчийн гистологид фолликулын атрофи болон дегенератив өөрчлөлт давамгайлсан нь cisplatin-induced POI загвар амжилттай үүссэнийг харуулсан. Morgan, Anderson нарын өндгөвчийн гонадотоксик нөлөөг судалсан бүтээлд, Zhang нарын цисплатины өндгөвчийн хордлогын үеийн исэлдэлтийн стрессийг судалсан ажилд, Xiong, Zhang, Wang нарын цисплатинаар үүсгэгдсэн өндгөвчийн гэмтлийн механизмын судалгаанд цисплатины гонадотоксик нөлөө нь ооцит болон гранулоза эсийн гэмтэл, исэлдэлтийн стресс, фолликулын алдагдалтай холбоотой байж болохыг мэдээлсэн.^{2,13,14}

ADSC эмчилгээний дараа эструсын мөчлөг 5.65 хоногоос 4.5 хоног болж богиносж, хяналтын бүлгийн хэвийн мөчлөг рүү ойртсон. Үүнтэй зэрэгцэн ADSC бүлгийн өндгөвчинд олон төрлийн морфологи бүтэц бүхий анхдагч, хоёрдогч, антрал фолликулууд POI бүлгээс илүү олон ажиглагдаж, дегенератив өөрчлөлт багассан. Эдгээр үр дүн нь Liu нарын ADSC өндгөвчийн үйл ажиллагааг сайжруулах нөлөөг судалсан ажил, Sun нарын мезенхимийн үүдэл эсийн өндгөвчийн дутмагшилд үзүүлэх эмчилгээний нөлөөг үнэлсэн судалгаа, Zhang нарын POI-д мезенхимийн үүдэл эс шилжүүлэн суулгах эмчилгээний судалгаа, мөн Li нарын ADSC-ийн өндгөвчийн нөхөн төлжилтэд үзүүлэх нөлөөг судалсан ажлуудын үр дүнтэй дүйж байна.⁶⁻⁹

ADSC-ийн боломжит нөхөн төлжүүлэх нөлөө нь паракрин механизм, апоптозын эсрэг нөлөө, ангиогенезийг дэмжих өсөлтийн хүчин зүйлс болон эдийн микро-орчныг сайжруулахтай холбоотой байж болохыг өмнөх судалгаануудаас харж болно.¹⁰⁻¹² Манай судалгаанд эструсын мөчлөгийн сэргэлт болон фолликулын морфологийн сайжрал нь эмчилгээний биологийн нөлөөг дэмжиж байна гэж үзлээ.

Судалгааны хязгаарлагдмал тал: Энэхүү судалгаанд ашигласан амьтны тоо харьцангуй цөөн, ялангуяа ADSC эмчилгээний дараах эструсын мөчлөгийн үнэлгээнд POI бүлэгт n=4, ADSC бүлэгт n=7 байсан нь үр дүнг нийт популяцид ерөнхийлөн дүгнэх боломжийг хязгаарлаж байна. Мөн өндгөвчийн фолликулын тоон үнэлгээг бүлэг тус бүрийн ижил өсгөлттэй зөвхөн 3 гистологийн зүслэгт хийсэн тул өндгөвчийн нийт фолликулын нөөцийг бүрэн төлөөлөхгүй байх боломжтой. Түүнчлэн энэхүү судалгаанд өндгөвчийн үйл ажиллагааг эструсын мөчлөг болон морфологийн өөрчлөлтөөр үнэлсэн бөгөөд AMH, FSH, эстрадиол

зэрэг дааврын үзүүлэлт, үр тогтох чадвар болон жирэмслэлтийн үр дүн, ADSC-ийн өндгөвчийн эдэд шилжин байрших байдал болон үйлчлэх молекул механизмыг тусгайлан үнэлээгүй. Иймээс цаашид илүү олон сорьцтой, урт хугацааны ажиглалттай, дааврын болон нөхөн үржихүйн функциональ үзүүлэлт, молекулын механизмыг хамтатган үнэлсэн судалгаа хийх шаардлагатай.

Дүгнэлт: Цисплатинаар үүсгэгдсэн POI хулганы загварт ADSC эмчилгээ хийснээр эструсын мөчлөг статистикийн ач холбогдолтой богиносж хэвийн түвшин рүү ойртсон. Өндгөвчийн гистологид анхдагч, хоёрдогч болон антрал шатны олон төрлийн морфологи бүтэц бүхий фолликулууд нэмэгдэж, хатингаршиж дегенератив өөрчлөлтөд орсон фолликулууд буурах хандлага ажиглагдав. Иймээс ADSC эмчилгээ нь цисплатинаар үүсгэгдсэн өндгөвчийн гэмтлийн дараах фолликулогенез болон эструсын мөчлөгийг хэсэгчлэн сэргээх боломжтойг энэхүү судалгаа харуулж байна.

Талархал: Энэхүү судалгааг хийж гүйцэтгэхэд дэмжлэг үзүүлсэн АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэнгийн хамт олонд талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001;7(6):535-543.
2. Morgan S, Anderson RA. Ovarian gonadotoxicity. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):624-646.
3. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:364-378.
4. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2018;392:1304-1314.
5. Meirou D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;55:45-59.
6. Liu T, Huang Y, Guo L, et al. Adipose-derived stem cells improve ovarian function. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:222.
7. Sun M, Sun X, Wang Z, et al. Therapeutic effects of MSCs in ovarian failure. *Cell Death Dis*. 2020;11:49.
8. Zhang J, Liu H, Luo S, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in POI. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1-12.
9. Li J, Li X, Li Z, et al. ADSCs and ovarian regeneration. *Reprod Sci*. 2019;26(3):347-356.
10. Ding L, Yan G, Wang B, et al. Paracrine effects of MSCs. *Stem Cells Dev*. 2016;25(17):1277-1289.
11. Liu J, Zhu J, Cao H, et al. VEGF role in ovarian repair. *J Ovarian Res*. 2019;12:78.
12. Fu X, He Y, Xie C, et al. MSC-derived exosomes in ovarian repair. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:639.
13. Zhang H, Luo Q, Li X, et al. Oxidative stress in cisplatin ovarian toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;282(2):190-198.
14. Xiong J, Zhang Y, Wang Y. Cisplatin-induced ovarian damage mechanism. *Reprod Toxicol*. 2019;87:23-30.
15. Morgan S, Lopes F, Gourley C, Anderson RA, Spears N. Cisplatin

- and doxorubicin induce distinct mechanisms of ovarian follicle loss; imatinib provides selective protection only against cisplatin. *PLoS One*. 2013;8(7):e70117.
16. Wu Y, Ma C, Zhao H, Zhou Y, Chen Z, Wang L. Alleviation of endoplasmic reticulum stress protects against cisplatin-induced ovarian damage. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):85.
 17. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(8):433-444.
 18. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):673-693.
 19. Sun M, Wang S, Li Y, Yu L, Gu F, Wang C, et al. Adipose-derived stem cells improved mouse ovary function after chemotherapy-induced ovary failure. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(4):80.
 20. Su J, Ding L, Cheng J, et al. Transplantation of adipose-derived stem cells combined with collagen scaffolds restores ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):1075-1086.
 21. Ding C, Zou Q, Wang F, Wu H, Wang W, Li H, et al. HGF and BFGF secretion by human adipose-derived stem cells improves ovarian function during natural aging via activation of the SIRT1/FOXO1 signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(4):1316-1332.
 22. Li Q, Zheng J, Li Z, et al. Drug-free in vitro activation combined with 3D-bioprinted adipose-derived stem cells restores ovarian function of rats with premature ovarian insufficiency. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):347.
 23. Ai G, Meng M, Guo J, et al. Adipose-derived stem cells promote the repair of chemotherapy-induced premature ovarian failure by inhibiting granulosa cells apoptosis and senescence. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):75.
 24. Guo C, Ma Y, Situ Y, et al. Mesenchymal stem cells therapy improves ovarian function in premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1165574.
 25. Hu L, Tan R, He Y, Wang H, Pu D, Wu J. Stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis of animal and clinical studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(2):457-467.

Effect of adipose-derived stem cell therapy on Cisplatin-Induced primary ovarian insufficiency in mice

Bayarmanlai B¹, Delgermaa B², Serjnyam S³, Khongorzul B⁴, Anujin Ts⁴, Chimgee Ts⁵, Munkhtsetseg D¹, Tungalagsuvd A¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, MNUMS

²School of Medicine, MNUMS

³Department of Obstetrics and Gynecology, School of Nursing, MNUMS

⁴Institute of Biomedicine, School of Biomedicine, MNUMS

⁵Department of Pharmacology, School of Biomedicine, MNUMS

E-mail: bayarmanlai.dr@gmail.com, Tel: +976-88005332

Abstract:

Background: Cisplatin is a widely used platinum-based chemotherapeutic agent, but its gonadotoxic effects can damage ovarian tissue, oocytes, and developing follicles and may lead to primary ovarian insufficiency (POI). Adipose-derived stem cells (ADSCs) are being investigated as a potential regenerative treatment because of their paracrine, anti-apoptotic, and tissue-repair effects.

Aim: To evaluate the effect of ADSC therapy on estrous cyclicity, body weight, and ovarian follicular morphology in a mouse model of cisplatin-induced POI.

Materials and Methods: Thirty 6-week-old female BALB/c mice were included. Six mice received saline as controls, while 24 mice received cisplatin 2 mg/kg intraperitoneally once daily for 10 days to induce POI. After POI induction, cisplatin-exposed animals were continued as an untreated POI group (n=15) or an ADSC-treatment group (n=9). The ADSC group received 1×10^6 cells suspended in 0.2 mL medium via the tail vein. Body weight and vaginal cytology were monitored daily, and estrous stages were classified as proestrus, estrus, metestrus, and diestrus. Ovaries were collected for histologic evaluation at the end of the study.

Results: After cisplatin exposure, mean estrous cycle length increased from 3.97 days in controls to 6.4 days in the POI group ($p < 0.05$). During the post-treatment evaluation, mean cycle length was 5.65 days in untreated POI mice (n=4) and 4.5 days in ADSC-treated mice (n=7), representing a statistically significant improvement after ADSC therapy ($p = 0.013$). Cisplatin caused significant body-weight loss, reaching a mean of 18.0 g on day 6 after completion of cisplatin administration ($p < 0.01$). Histologically, untreated POI ovaries showed follicular atrophy and prominent degenerative changes, whereas ADSC-treated ovaries showed more morphologically preserved primary, secondary, and antral follicles and relatively fewer degenerative changes. Exploratory manual counting in three representative whole-ovary sections per group showed total intact/growing follicle counts of 15.00 ± 2.65 in controls, 6.00 ± 2.00 in POI, and 8.67 ± 2.89 in ADSC-treated ovaries.

Conclusion: ADSC treatment was associated with partial restoration of estrous cyclicity and ovarian follicular development in a cisplatin-induced POI mouse model. These findings support further investigation of ADSC-based regenerative therapy for chemotherapy-associated ovarian injury.

Keywords: Estrous cycle, Folliculogenesis, Hypogonadism, BALB/c