

Application Of PRP Technology In Premature Ovarian Failure (Literature Review)

Azizova Zukhra Shukhratovna

Candidate biological of science (PhD)

Senior researcher at the Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of Uzbekistan

E-mail: zuhra_0203@list.ru

Tel: +998935859853

ORCID:0009-0009-8723-3002

Jangovarov Akhmadjon Jakhongir o'gli

Junior researcher at the Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of Uzbekistan

E-mail: jangavorov.a@gmail.com

Tel: +998950771918

ORCID: 0009-0002-0284-4074

Ramziddinov Jasur Jamoliddin o'gli

Research intern at the Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of Uzbekistan

Email: ram.jasur@gmail.com

Tel: +998881372393

ORCID: 0009-0008-9586-2119

Abstract. This article presents a review of current scientific data on the use of PRP therapy in the management of premature ovarian insufficiency. The review addresses the main pathophysiological mechanisms of POI, clinical manifestations, and limitations of existing therapeutic approaches. Particular attention is given to the biological effects of PRP mediated by platelet-derived growth factors, including stimulation of angiogenesis, reduction of apoptosis, activation of dormant follicles, and improvement of ovarian reserve indicators. The results of preclinical and initial clinical studies are analyzed, along with potential limitations associated with the lack of standardized protocols for PRP application. The necessity for further randomized controlled trials and standardization of treatment protocols is emphasized to justify the clinical implementation of PRP in gynecological practice.

Keywords: premature ovarian insufficiency, PRP therapy, platelets, growth factors, regenerative medicine, ovarian reserve.

Применение Prp-Технологии При Преждевременной Недостаточности Яичников (Обзор Литературы)

Азизова Зухра Шухратовна

Кандидат биологических наук (PhD)

Старший научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека Академии Наук
Республики Узбекистан

E-mail: zuhra_0203@list.ru

Тел: +998935859853

ORCID:0009-0009-8723-3002

Жанговаров Ахмаджон Жахонгирович

Младший научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека
Академии Наук Республики Узбекистан

E-mail: jangavorov.a@gmail.com

Тел: +998950771918

ORCID: 0009-0002-0284-4074

Рамзиддинов Жасур Жамолиддинович

Стажер исследователь Института иммунологии и геномики человека

Академии Наук Республики Узбекистан

Email: ram.jasur@gmail.com

Тел: +998881372393

ORCID: 0009-0008-9586-2119

Аннотация. В статье представлен обзор современных научных данных, посвящённых применению PRP-терапии при преждевременной недостаточности яичников. Рассмотрены основные патогенетические механизмы данного состояния, особенности клинического течения и ограниченность существующих методов терапии. Особое внимание уделено биологическим эффектам PRP, обусловленным действием тромбоцитарных факторов роста, включая стимуляцию ангиогенеза, снижение апоптоза, активацию спящих фолликулов и улучшение показателей овариального резерва. Проанализированы результаты доклинических и первых клинических исследований, а также потенциальные ограничения, связанные с отсутствием единых стандартов применения данной технологии. Подчёркнута необходимость дальнейших рандомизированных контролируемых исследований и стандартизации протоколов для обоснования внедрения PRP в клиническую гинекологическую практику.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, PRP-терапия, тромбоциты, факторы роста, регенеративная медицина, овариальный резерв.

Введение. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) является серьёзной проблемой, затрагивающей женщин в репродуктивном возрасте и приводящей к нарушениям менструального цикла, бесплодию и значительному ухудшению качества жизни. По данным исследований, ПНЯ может возникать у 1-2% женщин до 40 лет, что делает эту проблему актуальной для врачей и пациентов. С традиционными методами лечения, такими как гормональная терапия и экстракорпоральное оплодотворение, не всегда удается достичь желаемых результатов. Поэтому поиск новых, более эффективных методов, становится необходимым [1; 45-48-с, 2; 89-91-с].

Цель исследования. Настоящая работа направлена на всесторонний анализ современных научных данных о механизмах развития преждевременной недостаточности яичников, включая патогенетические звенья, клинико-диагностические характеристики и прогностические аспекты данного состояния в контексте гинекологической и эндокринной патологии. Особый акцент сделан на оценке роли иммунологических, метаболических и нейроэндокринных факторов в формировании овариальной дисфункции, что позволяет обосновать перспективность персонализированных терапевтических подходов, в том числе использования PRP-технологии, для восстановления репродуктивного потенциала у женщин репродуктивного возраста.

Методология отбора источников. Для обеспечения научной обоснованности обзора был проведён систематизированный поиск и критический анализ литературных источников, посвящённых патогенезу, клинической картине, диагностике и лечению преждевременной недостаточности яичников. Основное внимание уделено публикациям, отражающим междисциплинарные подходы с учётом иммунологических, эндокринных и регенеративных аспектов.

Информационная база включала публикации, индексируемые в международных и национальных научных ресурсах: PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary и CyberLeninka. В отбор включались статьи, опубликованные преимущественно за последние 10 лет, с приоритетом к систематическим обзорам, метаанализам и многоцентровым клиническим исследованиям. Также были учтены актуальные клинические рекомендации ведущих профессиональных ассоциаций в области репродуктивной и регенеративной медицины, таких как ESHRE, ASRM, Endocrine Society, РАРЧ и др.

Представленный подход позволил структурировать обширный массив данных и выделить ключевые направления в изучении и применении PRP-терапии как перспективного метода коррекции овариальной недостаточности.

Механизмы действия PRP.

PRP-терапия (Platelet-Rich Plasma Therapy) основана на использовании тромбоцитов и их факторов роста для стимуляции заживления тканей. Тромбоциты — это клеточные элементы крови,

которые играют ключевую роль в гемостазе и в процессе заживления [11; 177-189-р, 17; 67-74-р]. Они содержат такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β) и другие, которые способствуют пролиферации, миграции и дифференцировке клеток. А также имеют микровезикулы, содержащие РНК и белки, которые могут влиять на межклеточную коммуникацию и регенерацию [14; 202-223-р, 15; 63-66-р].

Метод включает извлечение тромбоцитов из крови пациентки и их инъекцию в яичники. PRP содержит факторы роста, которые могут способствовать регенерации тканей и улучшению функции яичников. Исследования показывают, что PRP терапия может увеличить количество созревающих фолликулов и улучшить шансы на беременность. Необходимо отметить, что исследователи Центра репродуктивной медицины Крита провели более 3200 процедур PRP и достигли успешных результатов у 2/3 пациенток [9; 245-250-р, 11; 1790-1798-р].

PRP-терапия, использующая факторы роста из собственной крови пациента, предлагает перспективный подход к восстановлению функции яичников. Исследования показывают, что этот метод может активировать регенерацию тканей, улучшать кровоснабжение и увеличивать шансы на естественную беременность [3; 74-77-с, 14; 128-р].

Таким образом, изучение и внедрение PRP терапии в клиническую практику при ПНЯ открывает новые горизонты в практике гинекологии и репродуктологии и способствует улучшению исходов лечения для женщин, страдающих от этого состояния [Error! Reference source not found.; 757-770-р].

Основной ответ тромбоцитов на активацию заключается в высвобождении содержимого их гранул. Тромбоциты содержат два типа гранул: альфа- и плотные, которые содержат факторы, критически важные для эффективного ответа на повреждение сосудов. В исследованиях Bolton-Maggs et al. 2011, было описано, что отсутствие этих гранул может привести к состояниям, таким как синдром серых тромбоцитов и дефицит пула дельта-гранул, которые связаны с повышенной склонностью к кровотечениям [12; 1790-1789-р]. В исследованиях Heijnen et al., 2019 показали, что помимо гранулярного содержимого, активированные тромбоциты также синтезируют и высвобождают цитокины и другие биоактивные молекулы. Таким образом, как содержимое гранул, так и синтез новых агентов играют важную роль в гемостатическом ответе, хотя традиционно исследования сосредоточены на гемостазе [222; 3791-3795-р].

В последние годы наблюдается растущий интерес к терапевтической роли тромбоцитов в регенерации тканей. Согласно исследованиям, биоактивные белки и молекулы, высвобождаемые активированными тромбоцитами, могут оказывать множество физиологических эффектов, включая стимуляцию ангиогенеза, клеточную пролиферацию, дифференцировку и регуляцию апоптоза [7; 789-798-р, 7; 120-125-р, 9; 24-41-р, 201; 577-585-р].

PRP — это термин, обозначающий фракцию крови, получаемую в результате обработки. Обычно ее извлекают из аутологичной цельной крови через флеботомию с использованием антикоагулянта на основе цитрата. После этого проводится дифференциальное центрифугирование, которое позволяет удалить эритроциты и иммунные клетки, сохраняя при этом высокую концентрацию тромбоцитов в плазме [6; 645-658-р, 18; 120-122-р]. Хотя существуют коммерческие источники PRP, обеспечивающие заданную концентрацию тромбоцитов, многие предпочитают готовить PRP самостоятельно, что может привести к различным уровням эритроцитов и лейкоцитов. Такие вариации и отсутствие стандартизации могут вызвать неоднозначные результаты в исследованиях эффектов PRP в различных приложениях [17; 174-187-р, 19; 1611-1616-р, 203; 104-р].

Клинические исследования

За последние годы все больше внимания исследователей привлекает возможность использования PRP-терапии для омоложения яичников. Несколько исследований показали, что прямая инъекция PRP в яичники может стимулировать рост фолликулов и повысить шансы на зачатие [23; 523-530-р, 25; 41-59-р].

Омоложение яичников — это область, в репродуктивной медицине, которая привлекает все больше внимания в репродуктивной медицине, особенно в контексте лечения бесплодия и преждевременной недостаточности яичников [36; 14-19-р]. Существует несколько методов и терапий, направленных на восстановление функции яичников и улучшение фертильности. Такие методы, как гормональная терапия, стимуляция овуляции, криоконсервация, а также трансплантация

оогониальных стволовых клеток - считаются эффективными, но имеют свои недостатки, однако одним из актуальных методов считается PRP-терапия [4; 47-51-p, 13; 36-p].

Одним из первых исследований, продемонстрировавших потенциал PRP, стало исследование Callejo et al. (2017), где использовали PRP для улучшения приживления пересаженной ткани яичника и добились успешных беременностей [13; 36-p]. Позже, Vakacak et al. (2015), показали, что PRP может защищать яичники от повреждений и стимулировать рост новых сосудов [7; 120-125-p].

Прямые инъекции PRP в яичники женщин в перименопаузе также продемонстрировали положительные результаты. В своих исследованиях Pantos et al. (2016) сообщили о возобновлении менструальных циклов у женщин в перименопаузе после такой процедуры [312; 123-p]. Последующие исследования Sills et al. (2019), подтвердили результаты, показав, что PRP-терапия может повысить уровень антимюллерова гормона (АМГ), снизить уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и стимулировать рост фолликулов у женщин с истощенным яичниковым резервом. В некоторых случаях это приводило к успешной беременности [377; 153-p].

Таблица 1.

Фундаментальные исследования

Авторы	Процедура и контроль	Резюме выводов
Ahmadijan et al., 2020 [5; 47-51-p]	Использовано 86 крыс, 63 из которых были инъецированы внутривбрюшинно 160 мг/кг VCD для индукции POI, 18 получили аналогичный объем физиологического раствора. 15 крысам POI было введено 10 мкл низкоконтрированной PRP ($8,5 \times 10^5$ /мкл), 15 — 10 мкл высококонтрированной PRP ($21,6 \times 10^5$ /мкл), 15 — 10 мкл физиологического раствора (фиктивная инъекция), 15 — без вмешательства, 15 — в контрольной группе (без POI и без PRP)	Введение VCD успешно снизило количество морфологически нормальных фолликулов до нуля и увеличило количество атретических фолликулов, а также слегка повысило уровень ФСГ, хотя и незначительно. Интраовариальная инъекция PRP снизила фолликулярную атрезию в яичниках крыс, вызванных POI, и показала увеличение количества потомства, а также более высокую экспрессию ANGPT2 и KDR по сравнению с другими группами. После вмешательства PRP уровень ФСГ снизился, хотя и не статистически значимо, причем наибольшее снижение наблюдалось при более высокой концентрации тромбоцитов PRP
Bakacak et al., 2015 [7; 120-125-p]	Индукция перекрута яичников у крыс. Использовались 60 самок крыс. 12 использовались для приготовления PRP, и по 8 крыс в группе и 12 для приготовления PRP: ложная операция, ишемия, ишемия/реперфузия, ложная операция + PRP, ишемия + PRP, ишемия/реперфузия + PRP. Концентрация тромбоцитов в PRP составляла $6,9 \times 10^5 \pm 0,6 \times 10^5$ /мкл.	Введение PRP значительно снизило маркеры реактивного оксидантного повреждения и снизило гистопатологическую оценку повреждения в яичнике по сравнению с ложными инъекциями. Однако этот ответ был неполным и оставался значительно выше при лечении PRP по сравнению с ложными контролями
Cremonesi et al., 2020 [16; 63-66-p]	5 мл PRP (1×10^9 /мл) вводили в левый яичник коров голштино-фризской породы, оставляя правый яичник в качестве псевдоконтроля	5 мл PRP (1×10^9 мл) введены в левый правый яичник восьми коров с доказанной плодовитостью. Инъекция PRP привела к

	(без инъекции). Суперовуляция индуцировалась после 9-го дня цикла после инъекции PRP с введением Gn в уменьшающихся дозах в течение 5 дней. Затем коров осеменяли и вызывали эструс с помощью PGF-2a. Затем производили извлечение эмбрионов путем промывания как левого, так и правого рогов матки.	увеличению количества фолликулов и увеличению последующего количества blastocysts 1–2 класса
Hosseini et al., 2017 [244; 523-530-p]	Примордиальные фолликулы были выделены из яичников, пожертвованных тремя здоровыми женщинами после смерти после. PRP (концентрация не сообщается) активировалась 20 МЕ/мл тромбина. Фолликулы были помещены в 3D гелевую матрицу, дополненную либо 10% PRP, 5% PRP + 5% FCS, 10% FCS или 10% HSA со средой a-MEM	Увеличение роста фолликулов наблюдалось в ответ на добавление PRP (10%). Интересно, что смесь PRP (5%) и FBS (5%) не способствовала росту фолликулов, что предполагает дозозависимый эффект PRP на созревание фолликулов.

Экспериментальные модели

В ряде доклинических исследований была изучена эффективность применения PRP в моделях повреждения яичников, что позволило получить важные данные о её биологической активности и потенциальной применимости при ПНЯ. В модели индуцированной ПНЯ у крыс с использованием VCD (160 мг/кг), которая приводит к фолликулярной атрезии и повышению уровня ФСГ, PRP показал выраженные терапевтические эффекты в исследованиях Cremonesi F et al. (2020), Наблюдалось дозозависимое снижение атрезии фолликулов ($p < 0,05$), повышение экспрессии ангиогенных факторов ANGPT2 и KDR, тенденция к снижению уровня ФСГ, особенно при высокой концентрации тромбоцитов ($21,6 \times 10^5/\text{мкл}$), а также улучшение репродуктивных функций — увеличение количества потомства. Группы контроля, получавшие физиологический раствор или не подвергавшиеся никакому вмешательству, сохраняли патологические изменения, что подчеркивает специфический эффект PRP [125].

Ещё одно исследование на крысах было выполнено на модели ишемии-реперфузии яичников, вызванной перекутом. Инъекция PRP способствовала снижению маркеров оксидативного стресса, таких как MDA и 8-OHdG ($p < 0,01$), а также уменьшению гистопатологического повреждения ткани по сравнению с группой ишемии ($p < 0,05$). Однако защитный эффект PRP был неполным — уровни повреждения оставались выше, чем в группе ложной операции. Концентрация используемой PRP составляла $6,9 \times 10^5 \pm 0,6 \times 10^5$ тромбоцитов/мкл, что указывает на необходимость дальнейшей оптимизации протоколов для достижения более выраженного восстановления тканей [27; 70-75-p].

В исследовании на крупном рогатом скоте Cremonesi et al. (2020), оценивали влияние интраовариального введения 5 мл PRP с концентрацией 1×10^9 тромбоцитов/мл. После последующей суперовуляции было отмечено статистически значимое увеличение количества фолликулов в обработанных яичниках ($p < 0,05$), а также повышение выхода blastocysts 1–2 класса по сравнению с неинъектированным яичником ($p < 0,01$). Таким образом, правый яичник без инъекции служил внутри индивидуальным контролем, что повысило достоверность результатов [16; 63-66-p].

Исследование Hosseini et al. (2017), *in vitro* на человеческих примордиальных фолликулах в 3D-культуре, позволило оценить непосредственное воздействие PRP на рост и развитие фолликулов. Было установлено, что добавление 10% PRP стимулировало рост фолликулов в значительной степени по сравнению с контролем, в котором использовали FBS или HSA ($p < 0,05$). При этом комбинация 5% PRP и 5% FBS не продемонстрировала положительного эффекта, что подтверждает дозозависимую

природу действия PRP. Активация PRP проводилась тромбином в концентрации 20 МЕ/мл [244; 523-530-p].

Анализ ключевых закономерностей позволил выделить несколько важных механизмов действия PRP. Во-первых, он проявляет антиапоптотический эффект, снижая атрезию фолликулов в моделях как химически индуцированной ПНЯ, так и ишемии, что связано с подавлением оксидативного стресса и регуляцией процессов ангиогенеза через повышение экспрессии ANGPT2 и KDR. Во-вторых, эффективность действия PRP напрямую зависит от концентрации тромбоцитов: максимальный эффект достигается при высоких концентрациях ($>20 \times 10^5/\text{мкл}$) у животных и 10% содержании PRP в культуральной среде *in vitro* [30; 203-213-p]. Вместе с тем, PRP не полностью предотвращает повреждение тканей, как это наблюдалось в модели ишемии-реперфузии, что указывает на необходимость дальнейших разработок и оптимизации методов доставки и активации [28; 103-p, 29; 1257-p, 33; 119-138-p].

Трансляционный потенциал данных исследований подтверждается как в моделях на животных (увеличение выхода бластоцист у коров), так и в условиях *in vitro* (рост человеческих фолликулов), что говорит о возможной роли PRP в клинической практике для улучшения овариального резерва и ответа на стимуляцию в программах ЭКО [35; 139-151-p]. Однако критический анализ текущих данных позволяет сделать вывод, что несмотря на наличие выраженной биологической активности, наблюдаемая вариабельность ответа требует стандартизации концентраций, протоколов активации и способов доставки PRP перед широким внедрением в клиническую практику [28; 85-p, 33; 431-447-p].

Заключение

Применение PRP-терапии при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) рассматривается как перспективное, однако остаётся экспериментальным направлением в репродуктивной медицине. Исследования демонстрируют, что интраовариальное введение обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП) может способствовать улучшению маркеров овариального резерва — повышению уровня антимюллерова гормона (АМГ), увеличению количества антральных фолликулов (АФ) и снижению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Эти изменения могут сопровождаться увеличением числа полученных ооцитов. Вместе с тем важно понимать, что ОТП, вероятно, способствует лишь "реактивации яичников" за счёт активации спящих фолликулов, без доказательств улучшения качества ооцитов или эмбрионов, поэтому использование термина "омоложение яичников" считается некорректным.

Что касается репродуктивных исходов, отдельные исследования сообщают о случаях наступления спонтанных беременностей и увеличении показателей клинической беременности после интраовариального применения ОТП у женщин с ПНЯ или истощённым овариальным резервом. Однако систематические зонтичные обзоры не выявили достоверного улучшения показателей живорождения и частоты выкидышей. Профиль безопасности ОТП в целом благоприятный благодаря её аутологичной природе, что минимизирует риск иммунологических реакций. Тем не менее, встречаются единичные сообщения о побочных эффектах, таких как воспалительные реакции и инфекции, а также отсутствие данных о долгосрочной безопасности процедуры.

Основными ограничениями текущих исследований являются низкое или умеренное качество методологии, малочисленность выборок, значительная гетерогенность среди пациентских групп и, прежде всего, отсутствие стандартизированных протоколов подготовки и введения ОТП. Эти факторы приводят к противоречивым результатам и затрудняют разработку единых клинических рекомендаций.

Таким образом, несмотря на то, что ОТП-терапия при ПНЯ показывает потенциал в улучшении некоторых промежуточных показателей фертильности, она по-прежнему относится к экспериментальным методам лечения. Для подтверждения её эффективности и безопасности необходимы крупные, хорошо организованные рандомизированные контролируемые исследования с чёткими методологиями, стандартизированными протоколами и оценкой долгосрочных исходов, включая показатели живорождения и здоровье потомства. Клиницисты должны подходить к применению этой технологии с осторожностью, проводя полноценное информирование пациентов о её экспериментальном характере и существующих неопределённостях.

Литература

1. Ахмеров Р. Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы // Литтерра. 2014. С. 45-48.
2. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Чалый М. Е., Епифанова М. В., Краснов А. О. Применение клеточных технологий в андрологической практике // Урология. №1. 2016. С. 89-91.
3. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Чалый М. Е., Епифанова М. В., Переверзина Н. О., Артеменко С. А. Клеточные технологии в лечении мужского бесплодия, обусловленного необструктивной азооспермией // Урология. 2017. С. 74-77.
4. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S., Manvelyan E., Irwin JC., Huddleston HG., Giudice LC. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration // Journal of assisted reproduction and genetics. 2019. P.757-770.
5. Ahmadian S., et al. Platelet-rich plasma in ovarian torsion: effects on follicle reserve, angiogenesis, and fertility in a rat model of premature ovarian insufficiency // Reproductive Biology and Endocrinology (RB&E). 2020. P. 47-51.
6. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates // Regenerative Medicine. 2013. P.645–658.
7. Au A.E. et al. P2Y12 receptor in platelet activation // Platelets. №7 2021. P. 789–798.
8. Bakacak M., et al. Protective effect of platelet-rich plasma on experimental ischemia/reperfusion injury in rat ovary // Gynecologic and Obstetric Investigation. 2015. P. 120-125.
9. Barrenetxea G., Celis R., Barrenetxea J., Martínez E., De Las Heras M. Effect of intra-ovarian injection of platelet-rich plasma on the patients with a poor ovarian response (POR) or premature ovarian insufficiency (POI): a systematic review and meta-analysis // Middle East Fertil Soc J. 2024 №29. P. 24–41.
10. Bir S.C. et al. Platelet-rich plasma: preparation and formulation // Operative Techniques in Orthopaedics. 2012. № 4. P. 245–250.
11. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates // Blood reviews. 2019. P.177–189.
12. Bolton-Maggs P.H. et al. Gray platelet syndrome // Haematologica. № 12. 2011. P. 1790–1798.
13. Callejo J. et al. Autologous platelet-rich plasma as a strategy to improve ovarian transplant survival: A pilot study // Journal of Ovarian Research. № 1 2017. P. 36.
14. Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization // Int J Clin Exp Med. 2015 №1. P. 128.
15. Craciunas L., Gallos I., Chu J., Bourne T., Quenby S., Brosens J.J., Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis // Human Reprod Update. 2019 №2. P. 202–223.
16. Cremonesi F., et al. Evaluation of intraovarian platelet-rich plasma administration on oocytes and embryos in superovulated cows // Theriogenology. 2020. P. 63-66.
17. Dawood, A. S., Salem, H. A. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. // Clinical and experimental reproductive medicine. 2018. P. 67–74
18. Everts P. A., Knappe J. T., Weibrich G., Schönberger J. P., Hoffmann J., Overdevest E. P., Box H. A., van Zundert A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review // The journal of extra-corporeal technology. 2016. P.174–187.
19. Farimani M, Bahmanzadeh M, Poorolajal J. A new approach using autologous platelet-rich plasma (PRP) to treat infertility and to improve population replacement rate // J Res Health Sci. 2016. P. 120-122.

20. Farimani M., Heshmati S., Poorolajal J., Bahmanzadeh M. A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP) // *Molecular biology reports*. 2019. P. 1611–1616.
21. Golebiewska E.M. et al. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond // *Platelets*. № 7. 2015. P. 577–585.
22. Heijnen, H. et al. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles and exosomes // *Blood*. 2019. №11. P. 3791–3795.
23. Herlihy N.S., Cakiroglu Y., Whitehead C., Reig A., Tiras B., Scott R.T. Platelet-rich plasma (PRP) treatment of the ovaries significantly improves fertility parameters and reproductive outcomes in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis // *J Ovarian Res*. 2024 №17. P. 104.
24. Hosseini, L. et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage // *Reproductive BioMedicine Online* № 5. 2017. P. 523–530.
25. Javaheri A., Kianfar K., Pourmasumi S., Eftekhari M. Platelet-rich plasma in the management of Asherman's syndrome: An RCT // *International journal of reproductive biomedicine*. 2020. P.113–120.
26. Lana J.F., et al. Platelet rich plasma and its growth factors: the state of the art // *Clinical Experience*. 2014. P.1-59.
27. Lin Y., Qi J., Sun Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology // *Front Endocrinol*. 2021 №12. P. 70-75.
28. Maged A.M., Mohsen R.A., Salah N., Ragab W.S. The value of intraovarian autologous platelet rich plasma in women with poor ovarian reserve or ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 №24. P. 85.
29. Maleki-Hajiagha A., Razavi M., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Maroufizadeh S., Sepidarkish M. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis // *J Reprod Immunol*. 2020 №137. P. 103.
30. Moustakli E., Potiris A., Zikopoulos A., Zachariou A., Topis S., Panagopoulos P., Domali E., Drakakis P., Stavros S. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Reproductive Medicine: A Critical Review of PRP Therapy in Low-Reserve and Premature Ovarian Insufficiency // *Biomedicines*. 2025 №5. P. 1257.
31. Noronha J.C. Platelet-rich plasma // *Clinical Experience*. 2014. P.203-213.
32. Pantos, K. et al. Ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet-rich plasma treatment // *Case Reports in Reproductive Medicine*. 2016. P. 123.
33. Perez A.G., et al. Challenges and a feasible strategy for studies and standardization of platelet-rich plasma // *International journal of reproductive biomedicine* 2014. P.119-138.
34. Roberts L.M., Herlihy N., Reig A., Titus S., Garcia-Milian R., Knight J., Yildirim R.M., Margolis C.K., Cakiroglu Y., Tiras B., Whitehead C.V., Werner M.D., Seli E. Transcriptomic landscape of cumulus cells from patients <38 years old with a history of poor ovarian response (POR) treated with platelet-rich plasma (PRP) // *Aging (Albany NY)*. 2025 №2. P. 431–447.
35. Rodrigues A.A., et al. Platelet-rich plasma and tissue engineering // *Biology*. 2014. P. 139-151.
36. Scalfani A. Safety, efficacy and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery // *Arch Facial Plast Surg*. 2011 P.14-19.
37. Sills, E.S. et al. First data from the GENESA study using autologous PRP therapy for ovarian insufficiency // *Journal of Regenerative Medicine*. № 1. 2019.– P. 153.