

# NOÃN LÃO HÓA Ở BỆNH NHÂN LỚN TUỔI

CN. Khổng Tiết Mây Như, CN. Võ Minh Tuấn, CN. Đặng Thị Huyền Trang

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

## GIỚI THIỆU

Noãn lão hóa là kết quả của các bất thường trong phân chia nhiễm sắc thể và sự suy giảm trong hoạt động của ty thể, biểu hiện ở hầu hết những phụ nữ lớn tuổi, dẫn đến khả năng sinh sản giảm mạnh. Những nghiên cứu trước đây cho rằng sự lão hóa noãn sẽ ảnh hưởng đến kết quả điều trị gồm giảm tỷ lệ thụ tinh, tăng nguy cơ phôi lệch bội và sẩy thai, giảm tỷ lệ trẻ sinh sống và gây bất thường di truyền cho thế hệ sau. Để đáp ứng với xu hướng trì hoãn mang thai ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, việc tìm hiểu về nguyên nhân, cơ chế và ảnh hưởng của noãn lão hóa đang được quan tâm. Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu áp dụng các phương pháp cải thiện chất lượng noãn và bước đầu thành công. Trong bài viết này sẽ tổng hợp những thay đổi của noãn lão hóa về hình thái, bào quan dựa trên các yếu tố về tuổi tác và đưa ra các hướng tiếp cận điều trị mới.

## TỔNG QUAN VỀ NOÃN LÃO HÓA (AGED OOCYTE)

Hầu hết các nước công nghiệp phát triển cho thấy ngày càng nhiều phụ nữ mang thai lần đầu sau tuổi 35 như là một xu hướng xã hội hiện nay<sup>[1]</sup>. Hệ thống sinh sản của phụ nữ là một trong những hệ cơ quan đầu tiên thể hiện dấu hiệu lão hóa so với các cơ quan khác. Lão hóa sinh sản đặc trưng bởi sự suy giảm dần chức năng buồng trứng, biểu hiện bằng sự giảm số lượng và chất lượng noãn theo độ tuổi. Sự lão hóa của noãn thể hiện sự gia tăng bất thường về nhiễm sắc thể và rối loạn chức năng của các bào quan bên trong tế bào, dẫn đến ảnh hưởng chất lượng noãn. Nhiều công bố khoa học đã chứng minh được việc suy giảm chất lượng noãn do tuổi tác sẽ ảnh hưởng đến sự trưởng thành noãn, phân chia trong giảm phân và sự phát triển của phôi sau này<sup>[2]</sup>. Noãn lão hóa gây ra nhiều thay đổi về hình thái và tế bào được thể hiện ở **bảng 1**.

Bảng 1. Sự thay đổi trong hình thái và cấu trúc của noãn lão hóa<sup>[3]</sup>.

Đặc điểm	Noãn bình thường	Noãn lão hóa
Màng trong suốt	Xuất hiện như một mạng lưới dạng hạt, liên kết nhau qua các khe	Hình dạng “đá cuội”, màng cứng hơn, liên kết phân tán hỗn độn, lưỡng chiết kém
Khoảng không quanh noãn	Nhỏ	Lớn
Tế bào hạt vỏ	Tập trung chủ yếu bên dưới màng noãn	Di cư và xuất bào một phần
Thể cực thứ I	Còn nguyên vẹn, liền kề với trục thoi vô sắc	Thoái hóa và lệch khỏi trục
Màng tế bào	Cấu trúc vi nhung mao nguyên vẹn	Xuất hiện phản ứng oxy hóa (Peroxy hóa lipid)
Ty thể	Nguyên vẹn	Tiềm năng màng ty thể giảm và chất nền ty thể phình lên
Vi sợi	Vi sợi dày trong vỏ tế bào	Bị đứt đoạn hoặc mất đi
Nhiễm sắc thể	Còn nguyên vẹn và sắp xếp đối xứng trên mặt phẳng xích đạo	Tách trung thể sớm, rải rác, thoái hóa khắp thoi vô sắc, di chuyển phân tán, cấu trúc lỏng lẻo

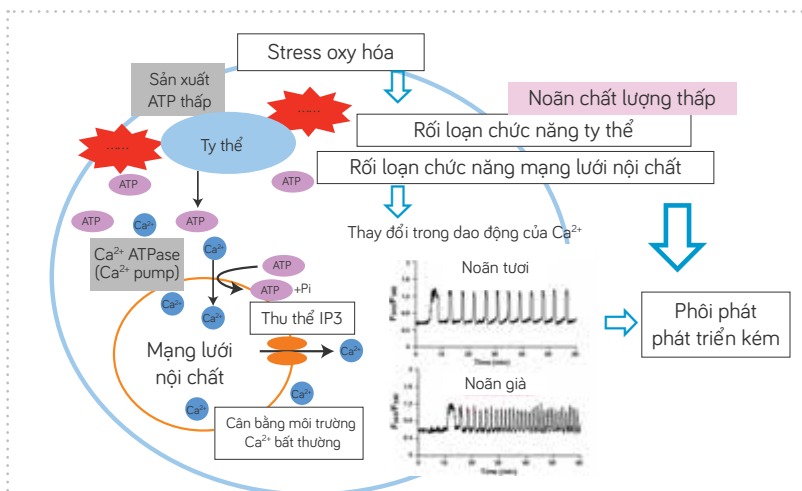
## NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ LÃO HÓA

Ở 노년 lão hóa, một số thay đổi sẽ xảy ra về mặt cấu trúc và chức năng như: (i) thay đổi chức năng các kênh tín hiệu phân tử nội bào, gây suy giảm chức năng thụ thể IP<sub>3</sub> và kênh tế bào<sup>[1]</sup>; (ii) các nhân tố thúc đẩy trưởng thành 노년 như maturation promoting factor (MPF) và mitogen-activated protein kinase (MAPK) giảm đáng kể<sup>[3]</sup>; (iii) cạn kiệt nguồn dự trữ ion canxi; (iv) sự suy giảm nguồn sản xuất ATP và protein B-cell lymphoma (BCL2) được biết đến với vai trò ức chế quá trình apoptosis, đặc biệt là sự gia tăng các gốc oxy hóa (Reactive oxygen species – ROS)<sup>[4]</sup> (Hình 1). Về mặt phân tử, các thoi vô sắc bất thường ở 노년 lão hóa có dạng

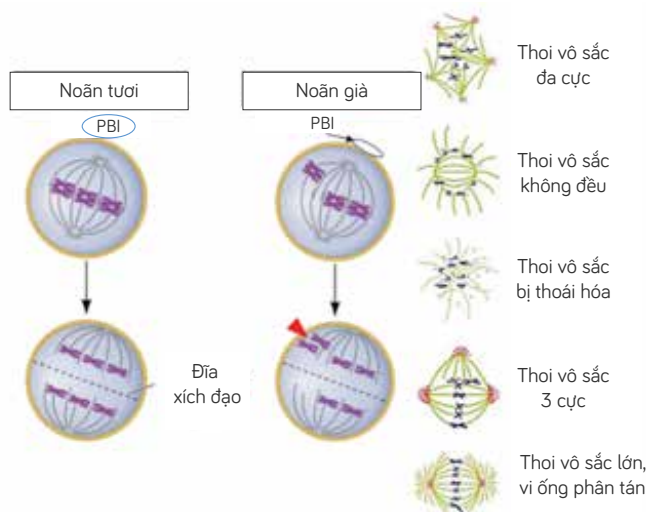
tròn lớn, các vi ống thường đa cực, nhiễm sắc thể nằm rải rác vô tổ chức, không đều và các nhiễm sắc chất bám vào cạnh bên ngoài của thoi<sup>[5]</sup> (Hình 2). Cho đến hiện tại, yếu tố chính ảnh hưởng đến sự lão hóa 노년 là tuổi tác do các con đường sinh lý bị suy giảm dẫn đến đồng loạt các hệ lụy và yếu tố khác như stress oxy hóa.

### Yếu tố tuổi tác

Tuổi tác là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của phụ nữ và bắt đầu giảm từ 30 tuổi do dự trữ buồng trứng bắt đầu cạn kiệt và suy giảm chất lượng 노년. Nghiên cứu của Danilo và cộng sự (2018) cho thấy những bệnh nhân lớn tuổi có sự suy giảm nghiêm trọng protein định hướng gắn kết thoi vô sắc. Điều này



Hình 1. Ảnh hưởng của 노년 lão hóa đến sự phát triển phôi<sup>[4]</sup>.



Hình 2. Sự thay đổi về mặt sinh học phân tử ở 노년 lão hóa<sup>[5]</sup>.

dẫn đến rối loạn chức năng liên kết ty thể, sự bất ổn định của thoi vô sắc, điều hòa biểu sinh và sự ngắn đi của các telomere ở noãn lão hóa<sup>[6]</sup> (Hình 3). Bên cạnh đó, y văn cho thấy phôi lệch bội được tạo ra từ 80% noãn ở phụ nữ lớn tuổi chủ yếu do bất thường về thoi vô sắc, tỷ lệ lệch bội ở phôi nang tăng từ 30% ở phụ nữ trẻ tuổi đến hơn 90% ở phụ nữ trên 44 tuổi, tỷ lệ sảy thai lần lượt là 15% và 90%<sup>[6]</sup>.

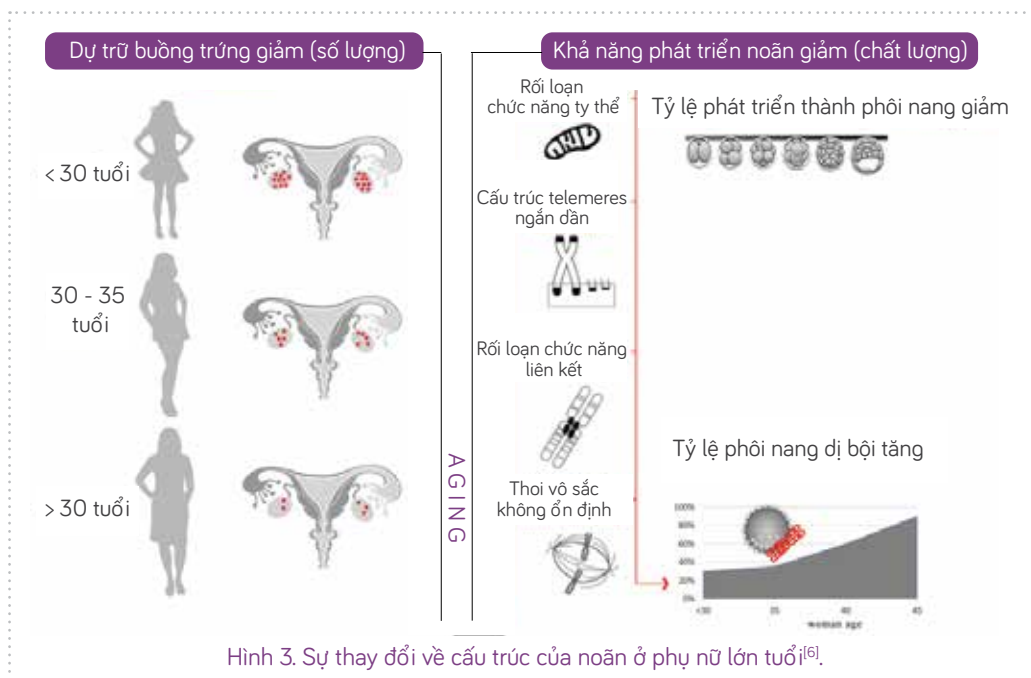
### Hoạt động của ty thể

Ty thể là bào quan rất quan trọng, trung tâm sinh tổng hợp chính điều khiển cân bằng nội môi năng lượng, trao đổi chất, oxy hóa khử, tín hiệu ion canxi, góp phần duy trì chức năng tế bào. Do đó hoạt động của ty thể là một nhân tố đánh giá tiềm năng phát triển của noãn<sup>[1]</sup>. Tuy nhiên, các tiềm năng của màng ty thể trong noãn dần bị thay đổi theo thời gian. Noãn lão hóa làm rối loạn chức năng ty thể và các con đường truyền tín hiệu tế bào. Sau khi thụ tinh, ty thể trở thành nguồn năng lượng chính trong quá trình phát triển phôi và chuyển hoàn toàn từ trạng thái tĩnh sang hoạt hóa (giai đoạn phôi nang). Sự thiếu hụt ty thể sẽ làm giảm nguồn cung cấp năng lượng cần thiết cho sự phân chia tế bào, điều hòa và sắp xếp thoi vô sắc, các vi ống, vi sợi trong giảm phân<sup>[1]</sup>. Điều này dẫn đến

tỷ lệ phôi lệch bội cao hơn ở phụ nữ lớn tuổi (39,4%) so với người trẻ (25,9%)<sup>[7]</sup>.

### Biểu hiện gen ở noãn

Khả năng phát triển của noãn trong quá trình lão hóa sinh sản giảm đi có liên quan đến những thay đổi đáng kể trong tế bào chất, đặc biệt là biểu hiện bất thường gen và rối loạn điều hòa di truyền biểu sinh. Hệ thống phiên mã suy giảm có thể ảnh hưởng đến việc cung cấp các phân tử quan trọng tham gia vào quá trình biểu sinh, dẫn đến việc tái lập di truyền biểu sinh (Epigenetic reprogramming) bị lỗi trong quá trình sinh noãn hoặc phát triển phôi sớm. Ở người và động vật, một số sự kiện diễn ra ở giai đoạn sớm của phôi như in dấu di truyền được kiểm soát bởi một số yếu tố, được xác định là tập hợp các gen chịu ảnh hưởng từ mẹ (Maternal effect genes – MEGs). Những gen này hiện diện ở noãn trước khi được thụ tinh, cung cấp mRNA và protein cần thiết cho sự phát triển phôi sớm. Phụ nữ thiếu hụt MEGs đều khỏe mạnh nhưng có nguy cơ hiếm muộn do phôi ngừng phát triển sớm hoặc con cái sẽ mang dấu ấn di truyền từ mẹ. Một số MEGs có chức năng mã hóa các cấu trúc của phức hợp chất nền vùng ngoại biên (subcortical maternal complex – SCMC), đây là phức hợp protein đa chức năng định vị tại vùng



Hình 3. Sự thay đổi về cấu trúc của noãn ở phụ nữ lớn tuổi<sup>[6]</sup>.

rià của noãn và phôi, tác động trực tiếp đến sự phân chia và phát triển của phôi sau giai đoạn 2 tế bào; đặc biệt là tham gia vào các quá trình có liên quan chức năng ty thể và in dấu di truyền. Một số MEGs mã hóa cho thành phần SCMC ở người gồm: KHDC3L, NLRP2, NLRP5, NLRP7, PADI6 và TLE6,... Các nghiên cứu cho thấy biểu hiện của NLRP5 bị giảm đáng kể ở noãn trưởng thành của phụ nữ lớn tuổi. Một loại protein khác là oocyte expressed protein (Ooep) cũng thuộc SCMC được cho là có thể sửa chữa đứt gãy DNA sợi đôi do apoptosis và trì hoãn giảm phân thông qua sự tái tổ hợp tương đồng trong noãn, góp phần bảo tồn tính toàn vẹn trong bộ gen của noãn. Mặc dù vậy, biểu hiện gen mã hóa cho protein này giảm dần ở buồng trứng và noãn lão hóa. Do đó, những thay đổi bất thường trong trạng thái di truyền biểu sinh của noãn cũng rất quan trọng do được truyền lại cho thế hệ sau<sup>[8]</sup>.

#### **Chiều dài telomere**

Telomere là một đoạn DNA có trình tự lặp lại nhiều lần ở đầu mỗi nhiễm sắc thể, có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ DNA. Chiều dài telomere giúp điều chỉnh độ chính xác trong sự sắp xếp NST và giảm tỷ lệ lệch bội<sup>[9]</sup>. Sự ngắn đi của telomere theo tuổi tăng dần chịu trách nhiệm một phần cho sự suy giảm chức năng của noãn. Nguyên nhân chủ yếu là do nhiều lần phân bào diễn ra trong buồng trứng của thai nhi dẫn đến việc rút ngắn telomere, noãn bị bắt giữ lâu gây tiêu hao telomere vì tích tụ các tổn thương do tuổi tác trong vi môi trường của noãn; ngoài ra, còn có thể do tác động mạn tính của stress oxy hóa và stress độc tính gen cũng như sự giảm hoạt động của telomere<sup>[6]</sup>. Chiều dài telomere của tế bào hạt – cumulus cells (CCs) được báo cáo là dài hơn ở noãn trưởng thành so với noãn chưa trưởng thành. Bên cạnh đó, phôi được đánh giá là chất lượng tốt thường có nguồn gốc từ những nang có CCs với chiều dài telomere lớn hơn khi so với phôi chất lượng kém. Hơn nữa, chiều dài telomere của thể cực cũng được chứng minh là có mối tương quan với chiều dài telomere của

noãn, những noãn có chiều dài telomere của thể cực ngắn hơn có liên quan đến nguy cơ lệch bội cao hơn. Ngoài ra, trong một nghiên cứu về những noãn GV cho thấy chiều dài telomere có tỷ lệ nghịch với mức độ phân mảnh của phôi ở giai đoạn phân chia.

#### **Yếu tố khác**

##### **Stress oxy hóa**

Stress oxy hóa – oxidative stress (OS) là một trong những cơ chế quan trọng nhất của quá trình lão hóa tế bào, xảy ra khi quá trình sản xuất ROS và việc thu nhận các chất chống oxy hóa bị mất cân bằng, gây ra sự tích tụ ROS trong quá trình trao đổi chất. OS không chỉ làm rối loạn chức năng sinh học mà còn làm gián đoạn quá trình lắp ráp của cấu trúc sinh học ở thời vô sắc, tác động lên các vi ống khiến chúng gắn vào các thể động (kinetochores) không chính xác, từ đó dẫn đến các nhiễm sắc thể bị lệch, thể cực bị bất thường và tạo thể lệch bội<sup>[10]</sup>. Các nguồn tích tụ ROS trong buồng trứng bao gồm môi trường oxy cao, lão hóa buồng trứng do tuổi tác, các tổn thương ty thể và các biểu hiện bên ngoài như thừa cân và lối sống không lành mạnh. OS cũng được xem như là một sự khởi phát các hiện tượng lão hóa noãn làm giảm biểu hiện MPF, rối loạn cân bằng nội môi ion canxi từ lưới nội chất, kích thích hoạt động trao đổi chất của ty thể cao hơn và tạo ra nhiều ROS hơn. Hậu quả là phá vỡ sự liên kết giữa DNA, lipid, khung xương và màng trong suốt của tế bào, từ đó xuất hiện các bất thường trong thoái hóa nang, ảnh hưởng quá trình thụ tinh, phân chia và phát triển phôi sau này<sup>[2]</sup>.

#### **GIẢI PHÁP CẢI THIỆN CHẤT LƯỢNG NOÃN LÃO HÓA**

Hiện nay, nhiều liệu pháp khác nhau đã được thử nghiệm trên các mô hình động vật để cải thiện chất lượng noãn lão hóa. Hầu hết các bài báo cáo đều đưa ra hiệu quả của các chất chống oxy hóa trong việc cải thiện sự sai lệch thời vô sắc, sự liên kết giữa các nhiễm sắc thể trong

noãn cũng như một số giải pháp giúp cải thiện chất lượng ty thể và kiểm soát sự sản xuất ROS. Các đối tượng được áp dụng thường là phụ nữ lớn tuổi và tùy thuộc vào tiền sử, tình trạng lâm sàng hiện tại để chọn các phác đồ điều trị thích hợp.

### Cải thiện chức năng ty thể

Resveratrol là một hợp chất polyphenol được tìm thấy trong rượu vang đỏ và nấm men, một chất kích hoạt các ortholog sirtuin 1 (SIRT1) ở động vật có vú nên mô phỏng lại một số tác động phân tử và chức năng của việc điều chỉnh chế độ ăn uống. Cơ chế phân tử của tác dụng chống lão hóa là cơ sở cho việc bảo vệ ty thể của nó. Việc bổ sung resveratrol với hàm lượng cao có thể ngăn chặn được sự gia tăng đứt gãy DNA sợi đôi, lượng oxy phản ứng dư thừa, sự phân bố ty thể không ổn định, mức độ phản ứng oxy hóa của mỡ cao đều gây độc cho tế bào<sup>[4]</sup>.

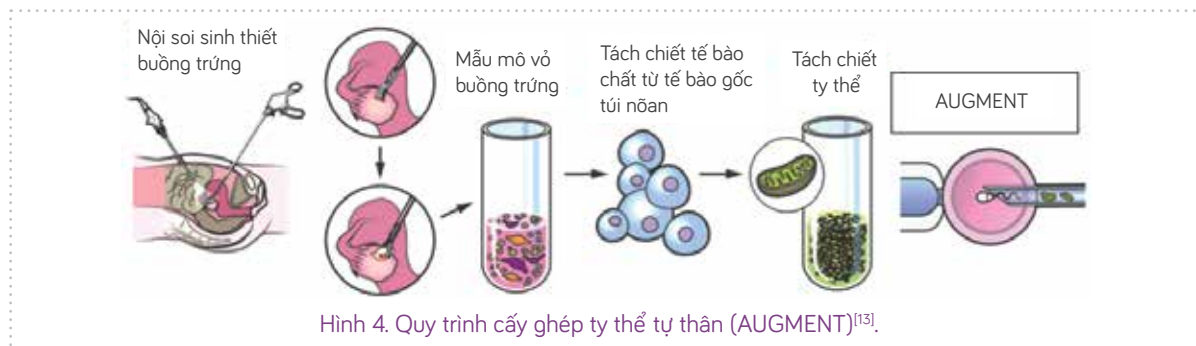
Coenzyme Q10 (CoQ10) là một thành phần thiết yếu của chuỗi truyền điện tử chịu trách nhiệm sản xuất Adenosine triphosphate (ATP). Dựa trên các dữ liệu đã công bố của Robert và cộng sự (2020), việc thêm liều thấp CoQ10 (50  $\mu$ M) vào môi trường nuôi cấy phôi trong IVF/ICSI sẽ giúp tăng cường sản xuất ATP ty thể trong noãn, hỗ trợ quá trình giảm phân và sự phát triển của phôi đến giai đoạn phôi nang<sup>[11]</sup>. Gần đây nhất là MitoQ, một chất tương tự tổng hợp của CoQ10, có tác dụng chống oxy hóa được tích lũy trong ty thể, được cho là có hiệu quả vượt trội hơn so với CoQ10, cụ thể là với 50 nM MitoQ sẽ giúp tăng đáng kể tỷ lệ trưởng thành noãn khi so với nhóm đối chứng (77% và

51%) và giảm các sai lệch nhiễm sắc thể trong tế bào noãn (25% và 61%) của nhóm bệnh nhân nữ có độ tuổi từ 29 – 45 tuổi<sup>[12]</sup>.

Cấy ghép ty thể tự thân – Autologous Germline Mitochondrial Energy Transfer (AUGMENT) là kỹ thuật đã từng được đề cập vào năm 2013 và 2 năm sau đó, đưa trẻ đầu tiên được sinh ra khỏe mạnh từ kỹ thuật này. Nguồn ty thể được phân lập từ mô vỏ buồng trứng tự thân, đông lạnh – rã đông, phân tách bằng enzyme, sau đó vi tiêm ty thể hoặc tế bào chất từ tế bào gốc túi noãn (oogonial stem cells – OSCs) của chính bệnh nhân đó vào noãn tại thời điểm ICSI (Hình 4). Tuy nhiên, các báo cáo cỡ mẫu nhỏ gần đây đều cho kết quả không có sự cải thiện về chất lượng phôi sau khi cấy ghép ty thể tự thân cũng như không có sự khác biệt về tỷ lệ noãn MII nguyên bội và tỷ lệ phôi nang đủ điều kiện sinh thiết, chức năng ty thể hay tỷ lệ trẻ sinh sống. Hiện nay, liệu pháp thay thế ty thể với việc sử dụng công cụ chỉnh sửa gen CRISPR/Cas9 để khôi phục lại các ty thể bị đột biến của tế bào noãn từ phụ nữ lớn tuổi là một phương pháp tiềm năng có thể được khám phá trong tương lai, đặc biệt là những bệnh nhân mắc bệnh liên quan đến ty thể<sup>[13]</sup>.

### Ức chế sản xuất ROS

Các bài báo cáo trước đây đã khẳng định rằng những thay đổi về sự tăng sinh, giai đoạn sinh noãn, apoptosis, sự phân bố quá trình trao đổi chéo, kích thước noãn, sự tự phân chia (endomitosis) đều được kiểm soát bởi MAPK. Mức độ hoạt động MPK-1 – một cấu trúc tương đồng với MAPK trong noãn thay đổi suốt quá



Hình 4. Quy trình cấy ghép ty thể tự thân (AUGMENT)<sup>[13]</sup>.

trình lão hóa tự nhiên và MPK-1 tăng dựa trên biểu hiện của hai đột biến lip-1 và ogr-2 trong noãn khiến chúng lão hóa đi nhanh hơn, noãn bị đột biến hai gen trên có xu hướng nhỏ hơn và không trải qua giai đoạn giảm phân, kết quả là phôi phát triển không hoàn thiện. Vì vậy, việc giảm mức độ MPK-1 trong tuyến sinh dục bằng cả phương pháp RNA có chức năng kiểm soát hoạt động dịch mã (RNA interference – RNAi) và ức chế được lý có thể làm tăng kích thước của noãn lão hóa và cải thiện tiềm năng phát triển của phôi<sup>[2]</sup>.

### Đông lạnh noãn xã hội

#### (Social oocyte cryopreservation – SOC)

Ngoài việc sử dụng các kỹ thuật để cải thiện chất lượng noãn lão hóa thì đông lạnh noãn xã hội (Social oocyte cryopreservation – SOC) lại là một lựa chọn thay thế giúp tạm thời ngừng quá trình lão hóa đi của noãn bằng cách đông lạnh các noãn trưởng thành, cho phép phụ nữ khỏe mạnh trì hoãn việc sinh con mà không cần quan tâm đến ảnh hưởng của vô sinh do tuổi tác. Dữ liệu phân tích được từ một nghiên cứu mới cập nhật vào năm 2021 trên 448 phụ nữ thực hiện SOC thì có khoảng 92% người tham gia ở tuổi 35 vào thời điểm đông lạnh noãn, sau đó 50 người trở lại sử dụng noãn khi ở tuổi trung bình là  $43,4 \pm 2,1$  tuổi, thời gian trung bình từ đông lạnh đến rã noãn là  $5,5 \pm 1,8$  năm<sup>[14]</sup>. Trong đó, số noãn trung bình đã rã là  $9,7 \pm 6,2$  noãn với tỷ lệ sống sót là  $65,4 \pm 35,0\%$ . Kết quả là 22% phụ nữ mang thai hơn 20 tuần hoặc đã sinh con với tỷ lệ trẻ sinh sống là 23,9%. Đông lạnh noãn là giải pháp cho những phụ nữ trẻ muốn bảo tồn khả năng sinh sản của họ vô thời hạn. Vì đây là một kỹ thuật còn mới nên kiến thức về đông lạnh noãn cũng như lợi ích, rủi ro về kỹ thuật này vẫn chưa được nhiều phụ nữ biết đến. Nhiều nghiên cứu chuyên sâu về vấn đề này cần được bổ sung thêm để có những hướng dẫn dựa trên y văn cho phụ nữ cũng như cung cấp thêm kiến thức về giới hạn sinh sản, lợi ích, rủi ro liên quan đến bảo tồn khả năng sinh sản.

## KẾT LUẬN

Tóm lại, tỷ lệ noãn lão hóa tương quan thuận với số tuổi của người phụ nữ. Hiện nay, các nhà khoa học đã chứng minh được nhiều phương pháp trị liệu giúp cải thiện chất lượng noãn cũng như áp dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản để noãn trưởng thành về tế bào chất, thụ tinh thành công và phát triển thành phôi có tiềm năng. Đặc biệt là các quy trình cải thiện chức năng ty thể không xâm lấn cần được khai thác và tiến hành thử nghiệm lâm sàng vì đó là giải pháp mang tính đột phá và có thể mang lại hiệu quả điều trị cao hơn. Hơn thế nữa, các chiến lược trong tương lai cần xem xét về phương pháp tiếp cận nghiên cứu mới vì sự suy giảm chất lượng tế bào chất có liên quan đến biểu hiện gen trong giai đoạn tăng trưởng của noãn và sự gia tăng tỷ lệ lệch bội, cũng như can thiệp giảm thiểu tác động lão hóa bằng cách thay đổi lối sống hoặc dinh dưỡng. Ngoài ra, đông lạnh noãn là giải pháp bảo tồn khả năng sinh sản vô thời hạn cho phụ nữ trẻ nên cần được nghiên cứu chuyên sâu để có những hướng dẫn cụ thể vì mục đích xã hội thời nay.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jiska VDR, Gustavo N.C và Marcia C.H. (2021). Mitochondria: their relevance during oocyte aging. Ageing Research Review.
2. Hanna A, Roni F và Noam L. (2021). Oocyte aging: oocyte aging is controlled by mitogen-activated protein kinase signaling. Aging Cell.
3. Yi L.M, Kazuhiro K và Qing Y.S. (2009). Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. Human Reproduction.
4. Hideki I, Toshifumi T và Satoru N. (2015). Oocyte aging: oocyte aging underlies female reproductive aging: biological mechanisms and therapeutic strategies. Reproductive medical biology.
5. Zhen B.W, Heide S và Qing Y.S. (2011). Why is chromosome segregation error in oocytes increased with maternal aging? Physiology.
6. Danilo C, Gemma F và Alberto V. (2018). Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. Front Endocrinology.
7. Elpida F, Katharina S và Samer A. (2015). Altered levels of mitochondrial DNA are associated with female age, aneuploidy, and provide an independent measure of embryonic implantation potential. PLoS Genetics.
8. Bebbere D, Cotichio G và Borini A. (2022). Oocyte aging: looking beyond chromosome segregation errors. Journal of Assisted Reproductive Genetics.
9. Oriz I.C, Shordo L.C và Varela E. (2022). Telomeres, aging and reproduction. Wolters Kluwer Health.
10. Ling W, Jinhua T và Lei W. (2021). Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. Journal of Cell Physiology.
11. Robert F.C và cộng sự. (2020). A battery boost for old eggs. Fertility and Sterility.
12. Usama A.Z, Deepak A và Ozgur C. (2021). Mitochondria-targeted therapeutics, MitoQ and BGP-15, reverse aging-associated meiotic spindle defects in mouse and human oocytes. Human Reproduction.
13. Elena L, M.D, Maria J.L.S, Maria J.E. (2019). Mitochondria as a tool for oocyte rejuvenation. Fertility And Sterility.
14. Tsafirir A, Ami I.B, Geva T.E. (2021). Clinical outcome of social oocyte cryopreservation at advanced age. Human Reproduction.