

## Regenerative Potential of Unrestricted Derived Stem Cells and Biogenic Cerium Oxide Nanoparticles on Premature Ovarian Failure (POF) in a Rat Model: an *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation

Qiangdong ZOU<sup>1</sup> & Yan WANG<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Taian Central Hospital, No. 29, Longtan Road, Taishan District, Tai'an, 271000, China

<sup>2</sup> Department of Gynecology, Qingdao Women's and Children's Hospital, No. 6. Tongfu Road, Shibei District, Qingdao, 266011, China

**SUMMARY.** The loss of ovarian function before the age of 40 is a symptom of a clinical disease known as primary ovarian insufficiency (POI) or premature ovarian failure (POF). Regenerative medicine based on stem cells and biogenic nanoparticles has shown considerable promise in recent years for the treatment of POI. In the current research work, we synthesized cerium oxide (CeO) nanoparticles (NPs) via a green synthesis method and characterized them by SEM, EDX, FTIR, DLS, and a Zetasizer. Moreover, we isolated USSCs from human umbilical cord blood and applied them in combination with the synthesized NPs in an animal model suffering from POF. The results showed that the nanoparticles have a diameter in the range of 10-30 nm (actual size) and zeta potential of around 3 mV. The cell culture study showed that the synthesized CeO<sub>2</sub> nanoparticles did not induce significant cell toxicity up to 64 µg/mL. The animal studies on female Sprague Dawley (SD) rats showed that the combination therapy (CeO<sub>2</sub> NPs+ USSCs) improved the ovarian index of animals, provided the highest pregnancy outcome, and improved the FSH and E2 secretion in POF rats. These observations indicate that using green chemistry it is possible to synthesize nanoparticles with favorable properties.

**RESUMEN.** La pérdida de la función ovárica antes de los 40 años es un síntoma de una enfermedad clínica conocida como insuficiencia ovárica primaria (IOP) o insuficiencia ovárica prematura (FOP). La medicina regenerativa basada en células madre y nanopartículas biogénicas se ha mostrado muy prometedora en los últimos años para el tratamiento de la IPO. En el trabajo de investigación actual, sintetizamos nanopartículas (NP) de óxido de cerio (CeO) mediante un método de síntesis verde y las caracterizamos mediante SEM, EDX, FTIR, DLS y un Zetasizer. Además, aislamos las USSC de la sangre del cordón umbilical humano y las aplicamos en combinación con las NP sintetizadas en un modelo animal que padecía POF. Los resultados mostraron que las nanopartículas tienen un diámetro en el rango de 10 a 30 nm (tamaño real) y un potencial zeta de alrededor de 3 mV. El estudio del cultivo celular mostró que las nanopartículas de CeO<sub>2</sub> sintetizadas no indujeron una toxicidad celular significativa hasta 64 µg/ml. Los estudios en animales en ratas hembra Sprague Dawley (SD) mostraron que la terapia combinada (CeO<sub>2</sub> NP + USSC) mejoró el índice ovárico de los animales, proporcionó el mayor resultado de embarazo y mejoró la secreción de FSH y E2 en ratas POF. Estas observaciones indican que utilizando la química verde es posible sintetizar nanopartículas con propiedades favorables.

**KEY WORDS:** cerium oxide, nanoparticles, premature ovarian failure, regenerative medicine.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mails: qingdaofueryiyuan@126.com; conglusui779@hotmail.com