

ВРТ у женщин 40+. Предскажем ли результат?

Проф. В.Н. Локшин,
президент КАРМ, академик НАН РК

17.09.2024, Алматы



ЭВОЛЮЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

XIX век



Многочисленные беременности
→ длительная аменорея (в течение более 40 менструальных циклов) → естественная защита от гинекологических заболеваний

XXI век



Семья...
Дети...?



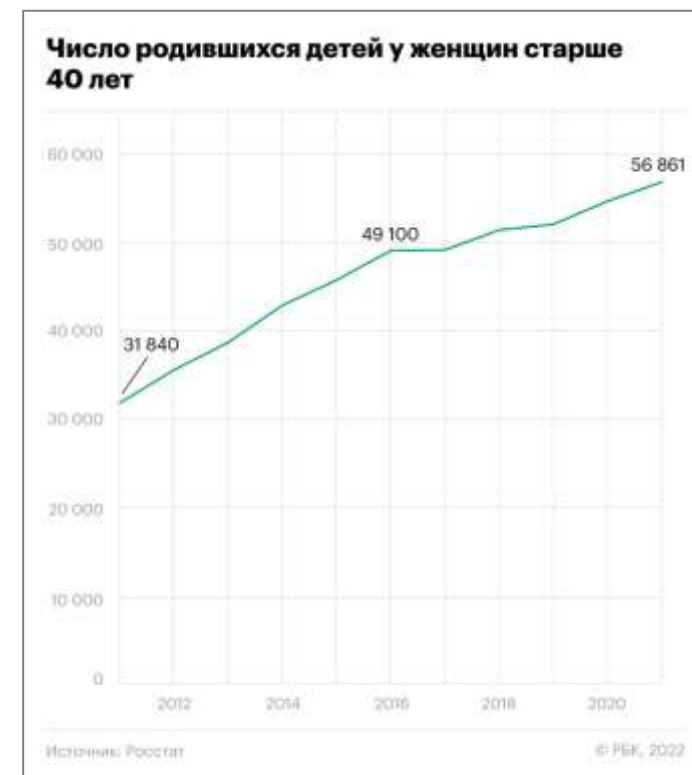
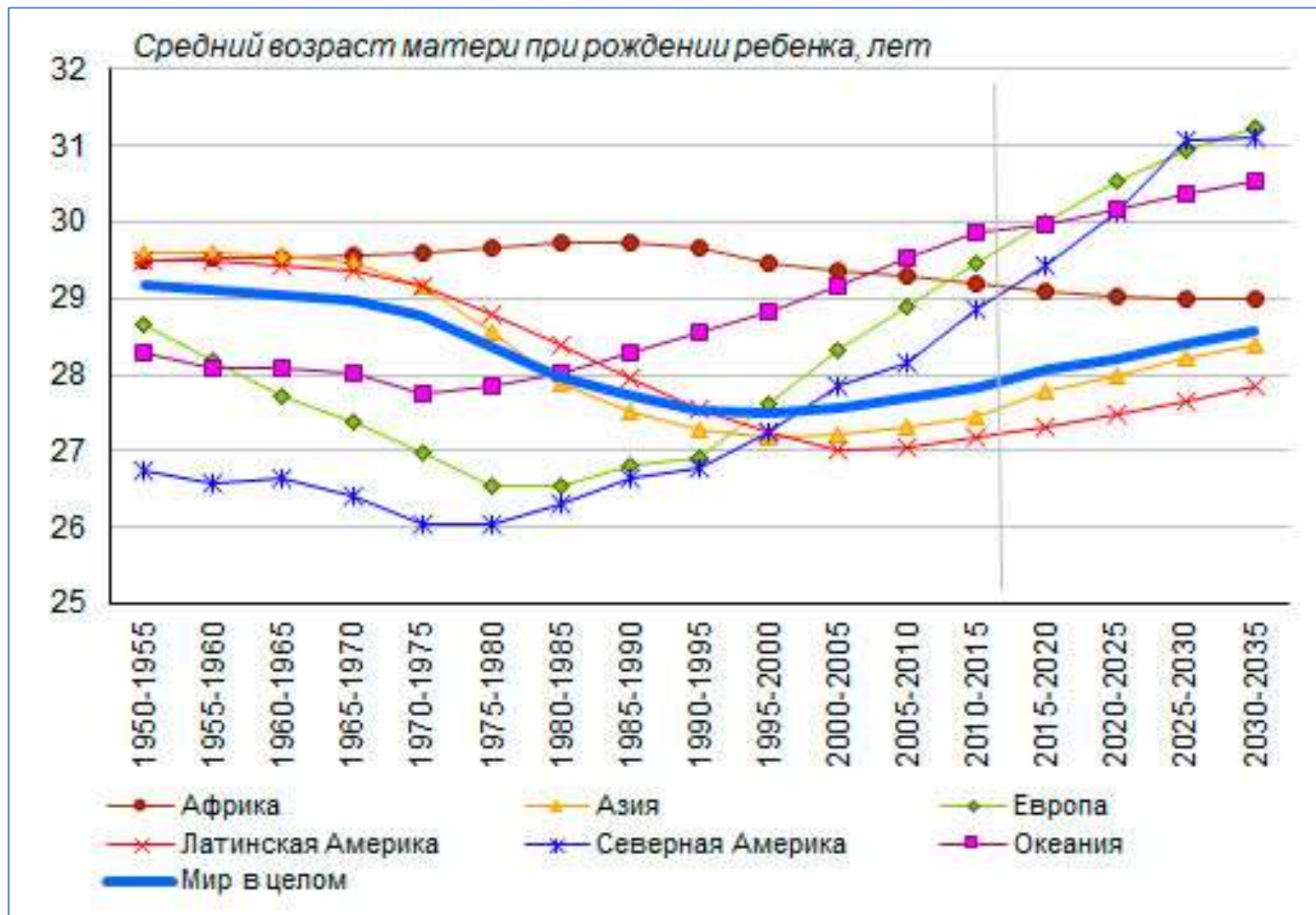
из от беременности
«сплодие», «free
ичение числа
иклов в десятки
уаций) → рост
ологических
заболеваний

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ...



**Неустроенность жизни (финансовые проблемы)
Отсутствие мужа
Общественное мнение
Страх за ребенка и неуверенность в будущем.**

ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА МАТЕРЕЙ ПРИ РОЖДЕНИИ ДЕТЕЙ



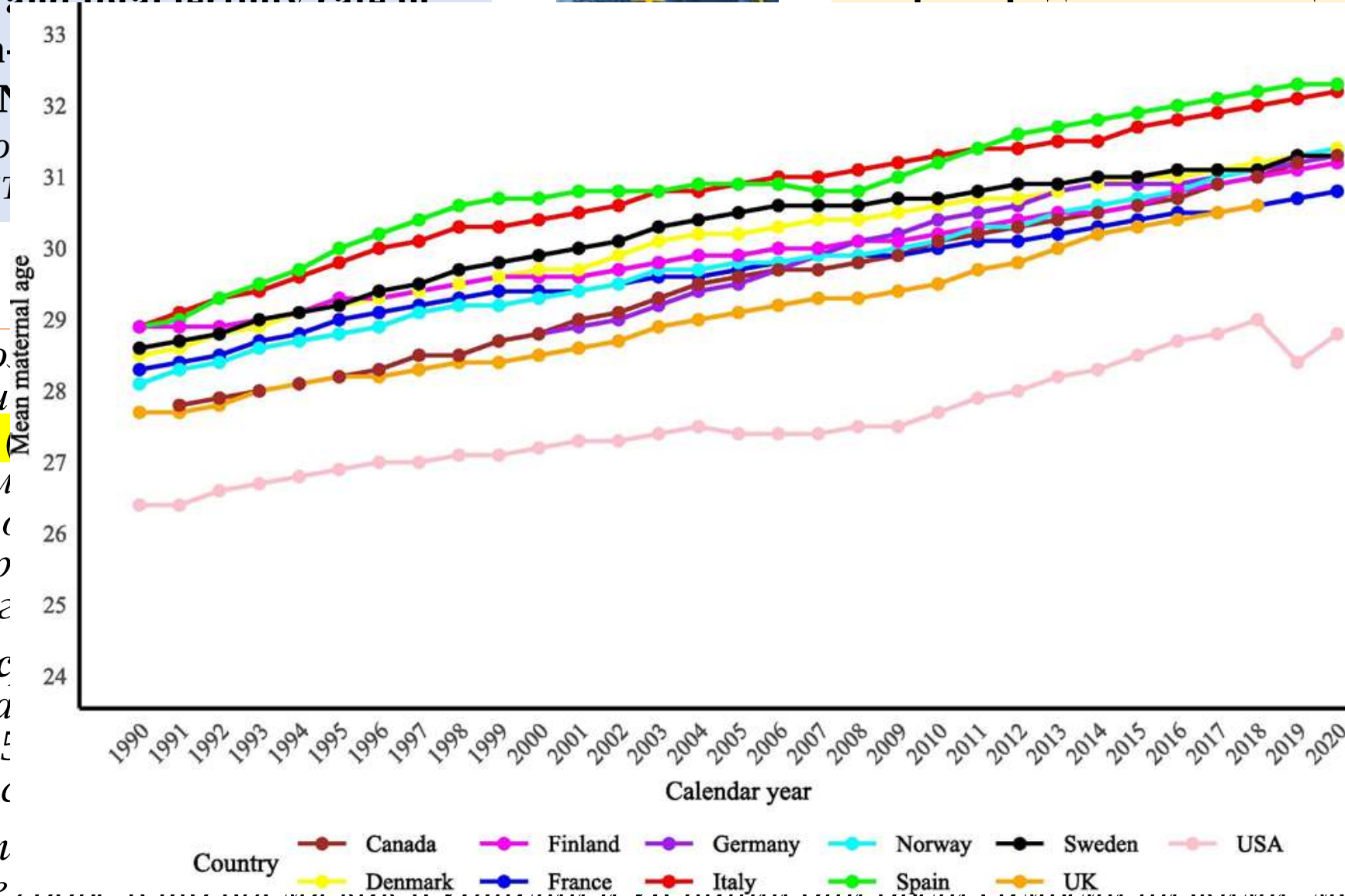
Parents' age and total fertility rate in selected high-income European countries

Giovanna Esposito
P32-36, AUGUST 2020

- Средний возраст родителей, рассматриваемых в Испании и Италии также демонстрирует тенденцию к высокому среднему возрасту в последние годы.
- Данные о среднем возрасте родителей в 2020 году до 35,5 лет наблюдаются.
- В Швеции и некоторых других странах, в то время как в Италии и Испании эти страны имеют самую высокую тенденцию, менее 1,5 детей за



Возраст родителей и общий коэффициент рождаемости в странах с высокой рождаемостью в Европе и мире



0.031

в Италии (32,2) в 2020 году, что является самым высоким уровнем рождаемости с самым высоким уровнем рождаемости в 31 года в

он составлял 34,2 в 2000 году в Канаде

детей в 1,5 детей за

Средний возраст матерей при рождении ребенка в Казахстане (2000-2023 гг.)

Average age of mothers at the birth of children (ages)



ОТСРОЧКА В СОЗДАНИИ СЕМЬИ И РОЖДЕНИИ ПЕРВОГО РЕБЕНКА – МИРОВАЯ ТЕНДЕНЦИЯ

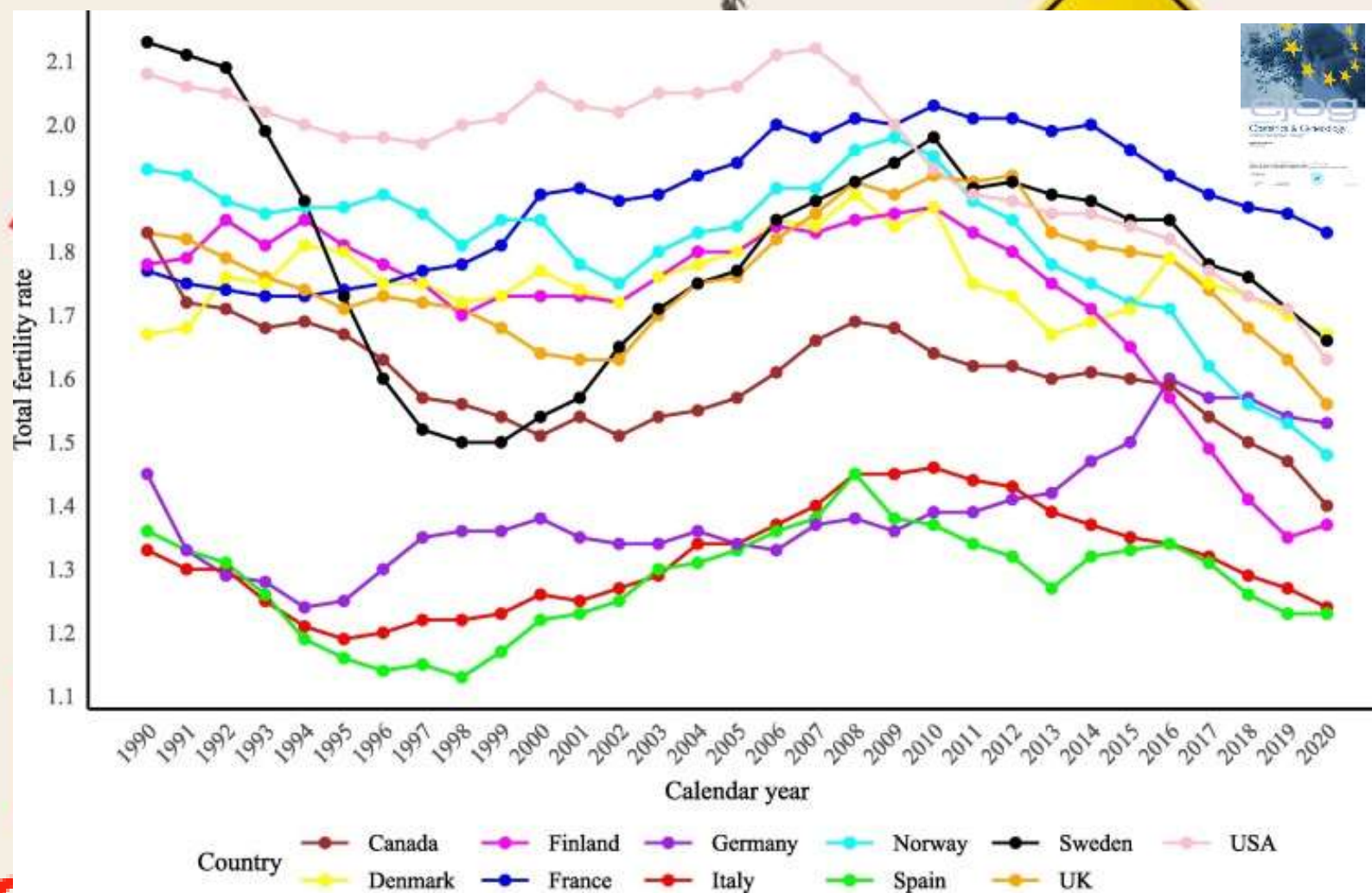
Parents' age and total fertility rate in selected high-income countries from Europe and North America, 1990–2020. *Giovanna Esposito, Fabio Parazzini Liliane, Chatenoud et al.*

Published: May 25, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.05.031>

- В странах с высоким уровнем дохода наблюдается тенденция к увеличению среднего возраста матери и отца при рождении из Европы и Северной Америки. В 2020 году самый высокий средний возраст наблюдался в Италии (32,2 года), Испании (32,3 года), а самый низкий в США (28,8). Средний возраст матери при первых родах также увеличился.
- Репродуктивные факторы оказывают существенное влияние на заболевания и состояния, связанные с эндокринной системы, а также на риск развития гормонозависимых онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, рак эндометрия и яичников.
- Отсрочка родов влечет за собой уменьшение количества детей.
- Швеция и США имели самые высокие показатели рождаемости, около двух детей в некоторые годы, в то время как в Италии и Испании они были самыми низкими, с менее чем 1,5 детьми в целом период.



Trend in total fertility rate (average number of children) trend in selected countries, 1990–2020.



Newsweek

How America's Population Will Look in the 2050s
Published May 24, 2024



Ветхозаветный патриарх Авраам и его супруга Сарра

Сарра избрала среди своих рабынь наложницу для мужа, египтянку по имени Агарь, чтобы рожденного ею ребенка воспитать как собственного. Она предложила Аврааму «войти» к ее служанке Агари, чтобы Сарра могла «иметь детей от нее».



Через год, как и было предсказано, у девяностолетней Сарры и столетнего Авраама родился сын. Сарра была счастлива, и в то же время смущена. Она говорила: "Смех сделал мне Бог; кто ни услышит обо мне, рассмеется". Сарра так и назвала сына – Исаак, что значит "смех".

Бесплодие – медико-социальная проблема

Более 20% женщин, живущих в Германии, Швейцарии и Австрии, достигшие конца своего репродуктивного периода, останутся бездетными. Десять лет назад в Восточной и Южной Европе не было высокого уровня бездетности, который наблюдается сейчас и имеет место устойчивый рост.



- Каковы детерминанты бездетности в XXI веке?
- Есть ли непрерывная тенденция в бездетности или есть свидетельства смены тенденции?
- Какова вероятность остаться бездетным в разных социальных слоях?
- В какой степени экономические неопределенности влияют на бездетность? Как развивается желания родить ребенка в течение жизни?
- В какой степени партнер женщины влияет на ее решение о фертильности?
- Какую роль могут сыграть ВРТ в снижении бездетности?
- Сколько мужчин не имеют собственных детей?
- Какое влияние может оказать семейная политика на решения о рождаемости?
- Могут ли правительства обратить вспять тенденцию к бездетности, и если да, то должны ли они это делать и планировать бюджетные инвестиции?



**Старший возраст женщины («advanced maternal age» - АМА)
по определению Международной ассоциации акушеров-гинекологов - 35 лет!!!**



American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline: Committee Opinion No. 589. Fertil. Steril. 2014;101(3):633–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.032

**Старший возраст мужчины («advanced paternal age» - АРА):
также 35 лет (!???)**



Корсак ВС, Вахарловский ВГ, Исакова ЭВ, Каменецкий БА, Каменецкая ЮК.
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы.:
Методические рекомендации. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л»; 2002.

Каков возрастной предел фертильности?

Table I. Estimated percentage of sterile couples at specified ages in the Hutterite population

<i>Age of wife (y)</i>	<i>Percent sterile</i>
< 25	3.5
30	7
35	11
40	33
45	87
50	100



Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. **Fertil Steril** 1957;8:89-97.

Фертильный статус в семейной паре

фертильный статус женщины (EAU 2019)

25 лет – 100%

35 лет – 50%

38 лет – 25%

40 лет и старше – менее 5% !!!

фертильный статус мужчин

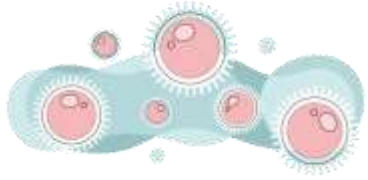
25 лет –

35 лет –

38 лет –

40 лет и старше -





Влияние возраста на яйцеклетку

Cytogenetic and Genome
Research

Frequency and Distribution of Cytogenetic
Abnormalities in Human Germ Cells

Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human oocytes

Kuliev A., Cieslak J., Verlinsky Y.
Author affiliations

Увеличение число анеуплоидных яйцеклеток Появление ооплазматических изменений в ооцитах -хромосомная деконденсация и смещение мейотического веретена.

Проявление возрастных ядерных и цитоплазматических повреждений - изменения экспрессии генов, активация факторов транскрипции.

Изменения в молекулярных процессах - повышение уровней микроделений в митохондриальных ДНК -уменьшение клеток лютеинизированной гранулезы - снижение активности антиоксидантных ферментов (оксидативный стресс) - ускоренный апоптоз



Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 327.

Published online 2018 Jun 29. doi: [10.3389/fendo.2018.00327](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00327)

Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence

Daniilo Cimadomo,^{1,*} Gemma Fabozzi,¹ Alberto Vaiarelli,¹ Nicolò Ubaldi,² Filippo Maria Ubaldi,¹

• Author information • Article notes • Copyright and License information [Disclaimer](#)



Изменения в митохондриях гранулезных клетках -вакуолизация, разорванные клеточные мембраны, дегенерация крист и матрицы

Зависимость качества яйцеклеток от возраста пациентки

Возраст, годы	Вероятность анеуплоидии в ооцитах	Число ооцитов, необходимых для одних родов
40	32%	21,5
41	35%	29,4
42	42%	41,2
43	50%	54,8
44	63%	115,7
45	76%	162,4
45 и более	100%	∞



*Hook EB. Cross PK. Schreinemachers DM. (1983) Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA, 249(15):2034-8. *Hook EB. (1981)

Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages, Obstetrics & Gynecology, 58(3):282-5.

«Рекордсмены»-папы среди мужчин:



Эммануил Виторган
(Стал отцом в 79 лет)



Олег Табаков
(Стал отцом в 70 лет)



Роберт Де Ниро
(Стал отцом в 68 лет)



Пол Маккартни
(Стал отцом в 61 год)



Аль Пачино
(Стал отцом в 61 год)



Брюс Уиллис
(Стал отцом в 59 лет)

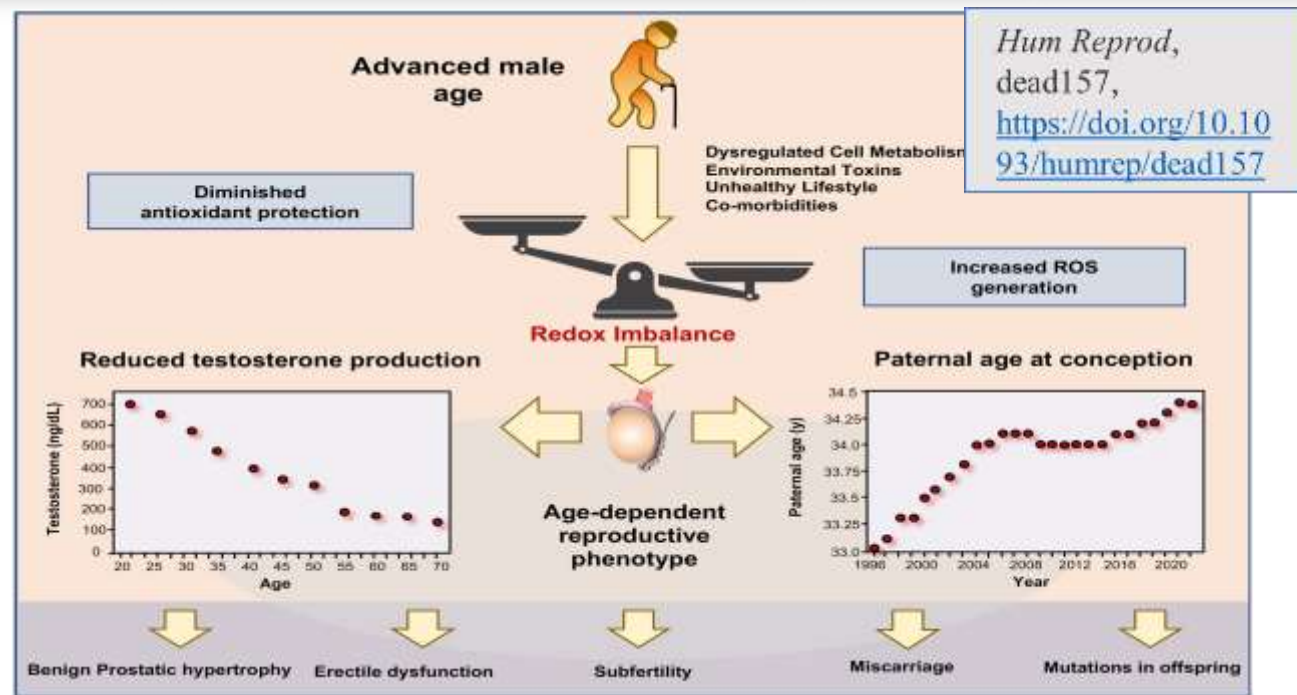
Отцовское старение приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу в репродуктивных тканях и патологиям, которые влияют как на выработку тестостерона, так и на функциональную и генетическую целостность зародышевой линии. АФК, активные формы кислорода.



Преклонный возраст приводит к снижению мужской фертильности, снижению уровня циркулирующего тестостерона и появлению возраст-зависимых репродуктивных патологий, включая ДКПЖ и эректильную дисфункцию.

Старение по отцовской линии связано с увеличением повреждений ДНК сперматозоидов, появлением множественных эпигенетических изменений в зародышевой линии и повышенной мутационной нагрузкой у потомства. Результатом является увеличение бремени болезней, передаваемых потомством стареющих мужчин, включая доминантные генетические заболевания, такие как синдром Аперта и ахондроплазия, а также психоневрологические состояния, включая аутизм и спонтанную шизофрению.

Генетическая основа этих возрастных эффектов, по-видимому, включает в себя два фундаментальных механизма. Во-первых, это механизм положительного отбора, посредством которого стволовые клетки, содержащие мутации в митоген-активируемом протеинкиназном пути, получают селективное преимущество по сравнению со своими немутантными аналогами и демонстрируют значительную клональную экспансию с течением времени.



Возрастное увеличение окислительного стресса ухудшает стероидогенную способность клеток Лейдига, нарушает способность клеток Сертоли поддерживать нормальную дифференцировку половых клеток и нарушает функциональную и генетическую целостность сперматозоидов.

Paternal age does not jeopardize the live birth rate and perinatal outcomes after in vitro fertilization: an analysis based on 56,113 frozen embryo transfer cycles. Maokun Liao et al 09,2023 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.11.1224>

Возраст отца не ставит под угрозу живорождение и перинатальные исходы после экстракорпорального оплодотворения: анализ, основанный на 56 113 циклах переноса замороженных эмбрионов

Ретроспективное по лечению бесплодия, в котором участвовали женщины моложе 36 лет, которым был проведен перенос замороженных эмбрионов (2011 -2021 гг.)

Исследуемые были разделены на 6 групп по отцовским признакам - Возраст: <25, от 25 до 29, от 30 до 34, от 35 до 39, от 40 до 44 и ≥45 лет. Возраст отца от 25 до 29 лет служил Референтная группа в моделях логистической регрессии.

Всего в финал вошли 56 113 циклов - соответствовали критериям включения.

При нескорректированном анализе параметры репродуктивного исхода показали значительное снижение с увеличением мужского возраста.

Коэффициент живорождения снизился с 47,9% для мужчин в возрасте от 25 до 29 лет до 40,3% у мужчин ≥40 лет. ЧНБ снизился с 54,4% в контрольной группе до 47,8% в группе ≥40 лет.

Частота выкидышей увеличивалась по мере увеличения возраста мужчин, с 10,2% среди мужчин в возрасте от 25 до 29 лет до 13,5% среди мужчин в возрасте ≥45 лет.

По частоте перинатальных исходов, по показателям преждевременных родов, низкой массы тела при рождении малой для гестационного возраста, макросомии, большей для гестационного возраста, между исследуемыми группами различий не было

ПРОБЛЕМА ВРТ У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕ 40 ЛЕТ

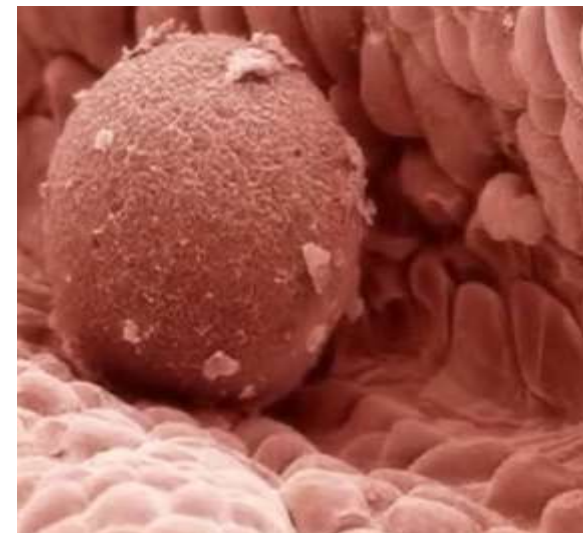


Внедрение ВРТ позволило расширить возрастные границы для планирования беременности

- более 45 % пациенток старше 30 лет,
 - 30 % - старше 35 лет,
 - 15 % - старше 40 лет .
- **Средний возраст пациенток в клинике «PERSONA» – $37,4 \pm 2,1$ лет.**

Возможность проведения ВРТ с донорскими ооцитами.

Активно обсуждается возможность социальной программы криоконсервации ооцитов для использования в старшем возрасте ???



Age-discriminated IVF Access and Evidence-based Ageism: Is There a Better Way?

Giulia Cavaliere¹ and James Rupert Fletcher²

Abstract

Access to state-funded fertility treatments is age-restricted in many countries based on epidemiological evidence showing age-associated fertility decline and aimed at administering scarce resources. In this article, we consider whether age-related restrictions can be considered ageist and what this entails for a normative appraisal of access criteria. We use the UK as a case study due to the state-funded and centrally regulated nature of in vitro fertilization (IVF) provision. We begin by reviewing concepts of ageism and age discrimination in gerontological scholarship and contend that it is analytically useful to differentiate between them when considering age-restricted health services. We then argue that criteria to access IVF could be considered indirectly ageist so far as they rely on an age-related evidence base that manifests ageist categorizations of persons. Lastly, we

«Эйджизм» был впервые введен Батлером (1969) как «форма фанатизма, которую мы сейчас склонны не замечать:

возрастная дискриминация или эйджизм, предубеждение одной возрастной группы по отношению к другим возрастным группам»

Age-Ism: Another Form of Bigotry Get access
Arrow Robert N. Butler, MD
The Gerontologist, Volume 9, Issue 4_Part_1,
Winter 1969, Pages 243–246,

- 28 из 29 стран Европы устанавливают дополнительные правовые ограничения для доступа к финансируемому государством лечению бесплодия, полагаются на максимальный возраст женщины в качестве критерия для доступа (Calhaz-Jorge et al. 2020).
- Возрастные ограничения варьируют от 36 до 49 лет для женщин.
- Максимальный возраст для мужчин рассматривается редко за исключением Германии и Австрии, где возрастной предел установлен на уровне 49 лет, Швеции 55, Финляндия – 60.

В 2013 году NICE (Национальный институт качества медицинской помощи) Великобритании рекомендует предлагать 3 цикла ЭКО для женщин в возрасте до 40 лет и один цикл для женщин в возрасте от 40 до 42 лет. Для обеих возрастных групп в руководствах рекомендуется, чтобы направление на лечение делалось после двух лет регулярных незащищенных половых контактов. (пересмотренное в 2017 году)

Ограничение лечения бесплодия у лиц старше тридцати пяти лет противоречит демографическим реалиям, учитывая, что средний возраст при родах в Великобритании составлял 30,6 года в 2018 году по сравнению с 28,5 года в 2010 году и продолжает быстро расти (Clark 2019) . .

Предложено рассмотреть возможность ограничения к доступу ЭКО «по квоте» для Пациентов с ИМТ 30 % более, а также курящих.

Возрастные ограничения для проведения ВРТ в разных странах

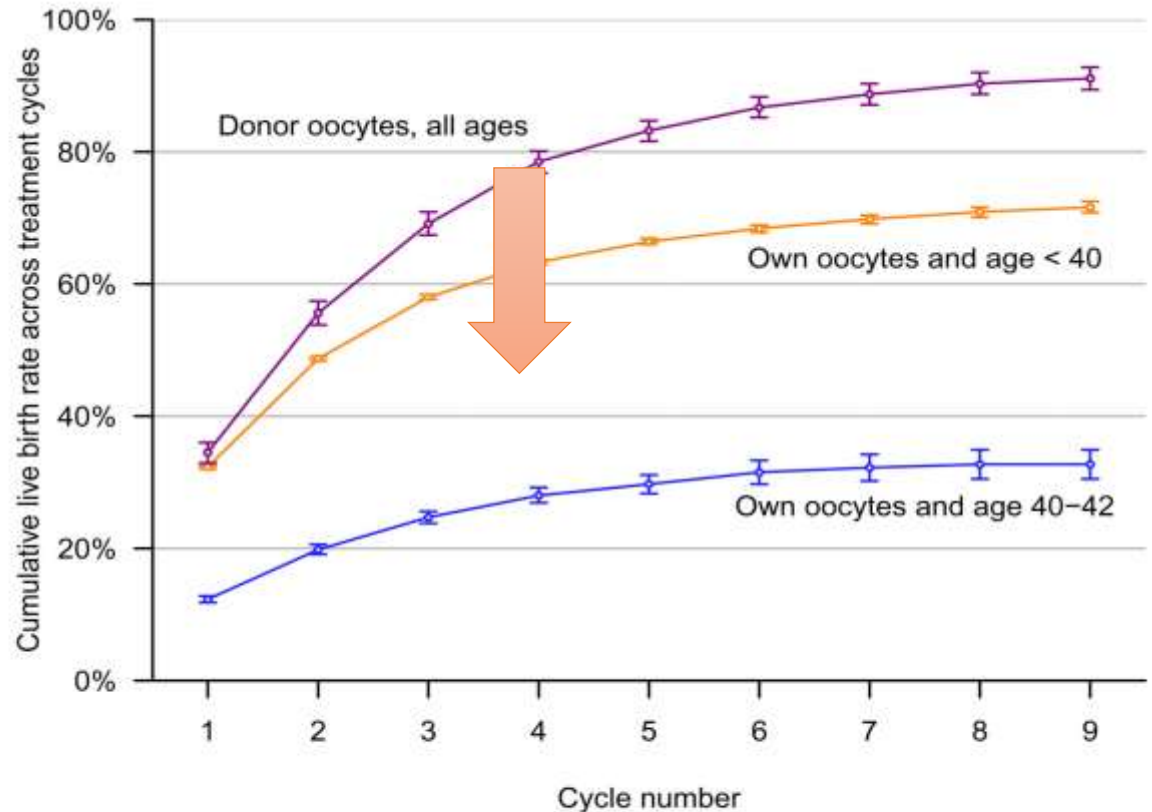
США	от 39 до 55 лет (в зависимости от штата)	Лечение бесплодия, когда прогноз очень плохой или призрачный <i>Этический комитет ASRM. Fertility and Sterility, т. 82, стр. 806-10, 2004</i> ЭК считает, что очень плохой прогноз – это когда вероятность родов на попытку составляет >1% до <5%, и призрачный от 0 до 1%. Врач обязан обсудить с пациентами вероятность плохого прогноза. Наличие призрачного прогноза может быть причиной отказа врача начинать лечение. При очень плохом прогнозе отказ от начала лечения должен быть самым тщательным образом обсужден с пациентом. В любом случае врач не может обосновывать отказ от начала лечения желанием не уменьшать вероятность родов в своем центре и окончательное решение может быть принято при непосредственном участии пациентов.
Исландия	42 года (45 лет в отдельных случаях)	
Австралия	35,5 лет (без донорской яйцеклетки) 40,5 лет (с донорской яйцеклеткой)	
Италия	наступление менопаузы	
Великобритания	50 лет	
Нидерланды	40 лет (42 года в отдельных случаях)	
Венгрия	45 лет	
Норвегия	38 лет	
Германия	наступление менопаузы	
Швеция	35 лет (37 лет в отдельных случаях)	
Греция	50 лет	
Турция	40 лет	
Дания	45 лет	
Чехия	45 лет	

Коэффициент живорождения, связанный с повторными циклами лечения ЭКО

JAMA. 2015 December 22; 314(24): 2654–2662.

Проспективное исследование 156 947 британских женщин, прошедших программу ЭКО, которые получили 257 398 циклов стимуляции суперовуляций в период с 2003 по 2010 год и наблюдались до июня 2012 года.

Cumulative live-birth rate across all initiated IVF cycles by age and oocyte source



Number of women

Own oocytes and age < 40	133,379	53,568	19,719	6,641	2,357	882	335	131	51
Own oocytes and age 40-42	15,561	6,671	2,579	884	301	130	60	36	20
Own oocytes and age > 42	4,420	1,578	509	160	67	24	10	5	4
Donor oocytes, all ages	3,587	1,636	939	554	287	126	53	27	8

Коэффициент живорождения, связанный с повторными циклами лечения ЭКО



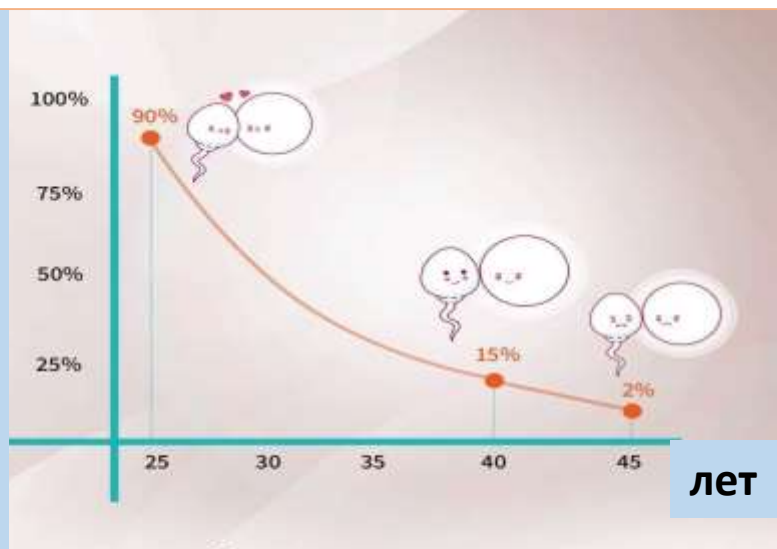
Результаты: У всех женщин коэффициент живорождений в первом цикле составил 29,5%.

- У женщин моложе 40 лет, использующих собственные яйцеклетки, уровень живорождений в первом цикле составлял 32,3%,
- К шестому циклу достигли совокупного скорректированного прогноза живорождений до 68,4%.
- Для женщин в возрасте 40-42 лет коэффициент живорождений в первом цикле составил 12,3%, при этом шесть циклов достигли совокупного прогноза скорректированной на живорождение 31,5%.
- Для женщин старше 42 лет все показатели в рамках каждого цикла составляли менее 4%.
*Разница в возрасте среди женщин, использующих донорские ооциты, не наблюдалась. Показатели были ниже у пациенток где имел место мужской фактор бесплодия.

Выводы.

- Среди женщин в Великобритании, проходящих ЭКО, совокупный прогноз живорождений после шести циклов составил 65,3%, с вариациями по возрасту и типу лечения. Выводы подтверждают целесообразность расширения числа циклов ЭКО до 3-4 .

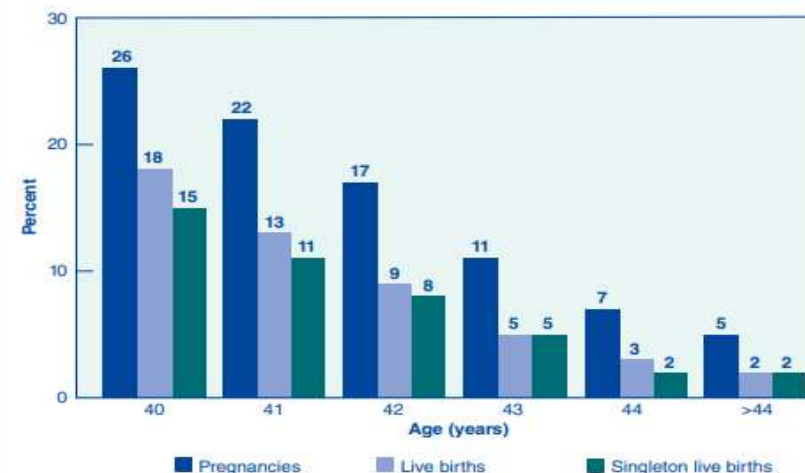
В
Е
Р
О
Я
Т
Н
О
С
Т
Ь
%



Шанс успеха естественной беременности относительно возраста (E.Girsh,2022)

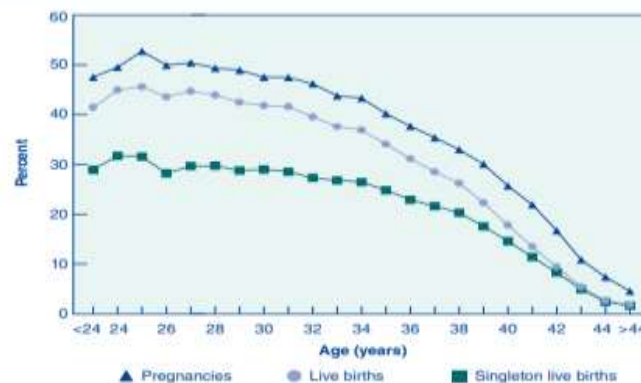
Assisted Reproductive Technology
National Summary Report

ЧНБ, живорождения и одноплодные живорождения возрасте 40 лет и старше*, 2012 г.



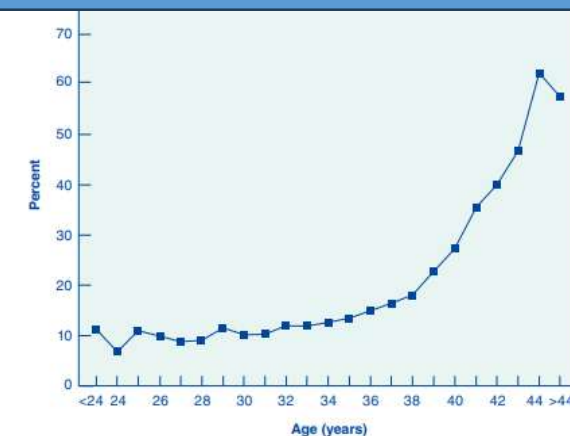
* For consistency, all percentages are based on cycles started.

ЧНБ, живорождений и одноплодных живорождений в разбивке по возрасту у женщин в программе ЭКО с собственными ооцитами

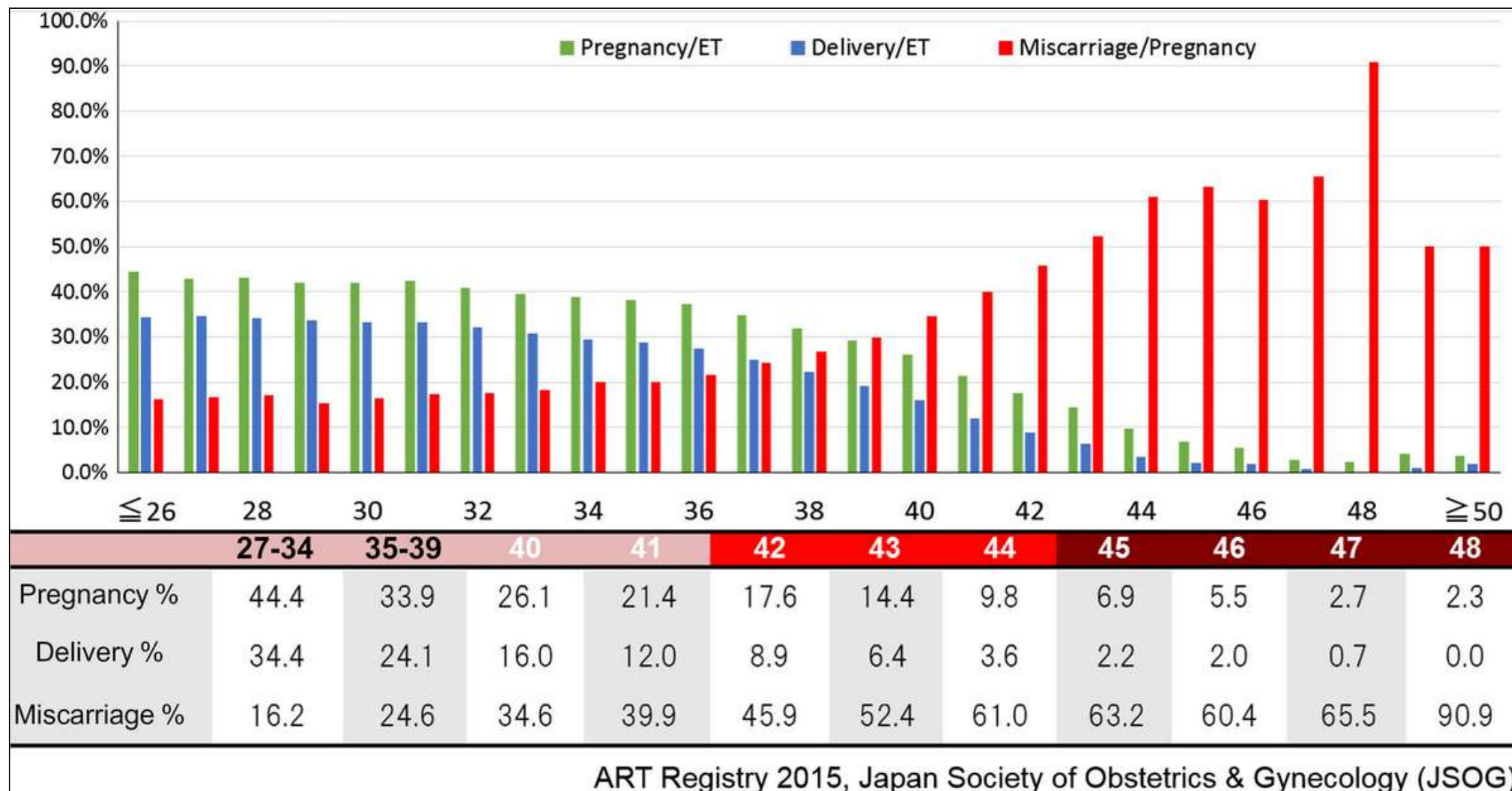


* For consistency, all percentages are based on cycles started.

Частота выкидышей в разных возрастных группах (собственные клетки) в программе ВРТ 2012,



Влияние возраста женщины на исходы программы ВРТ



ПРОБЛЕМЫ СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Социально-экономические:

- ☐ Отложенное материнство (увеличение материнского возраста).
- ☐ Получение высшего образования. Интенсивный график работ
- ☐ Тенденция к более старшему возрасту вступления в брак, карьера как первоочередная цель.
- ☐ 37% от всех обращений – женщины старшего фертильного возраста
- ☐ Повторный брак
- ☐ Гибель первого ребенка

Медицинские

- ☐ Сниженный овариальный резерв
- ☐ Наличие сопутствующей патологии (генитальной и экстрагенитальной)
- ☐ Оперативные вмешательства в анамнезе (часто неоднократные)

Психологические:

Не принятие «возрастного» физиологического старения ! «Я все еще молода»



Экстрагенитальная патология и ЭКО – риски возрастают!

Заболевания ССС и крови

Аутоиммунные заболевания

Заболевания органов дыхания

Заболевания ЖКТ

Заболевания мочевыводящих
путей

Заболевания ЦНС

Заболевания эндокринной
системы

Онкологические заболевания



40 + !!!



Подготовка пациентов старшего репродуктивного возраста к программе ЭКО

- **ОЦЕНКА ПОКАЗАНИЙ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ !!!**
- **ИСКЛЮЧЕНИЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И КТОРОЙ БЕРЕМЕННОСТЬ ПРОТИВОПОКАЗАНА**
- **(ТЩАТЕЛЬНЫЙ СБОР АНАМНЕЗА, КОНСУЛЬТАЦИИ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ!, ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЭКГ, ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, АД ИТД).**

КТО ВИНОВАТ ??? И ЧТО ДЕЛАТЬ?



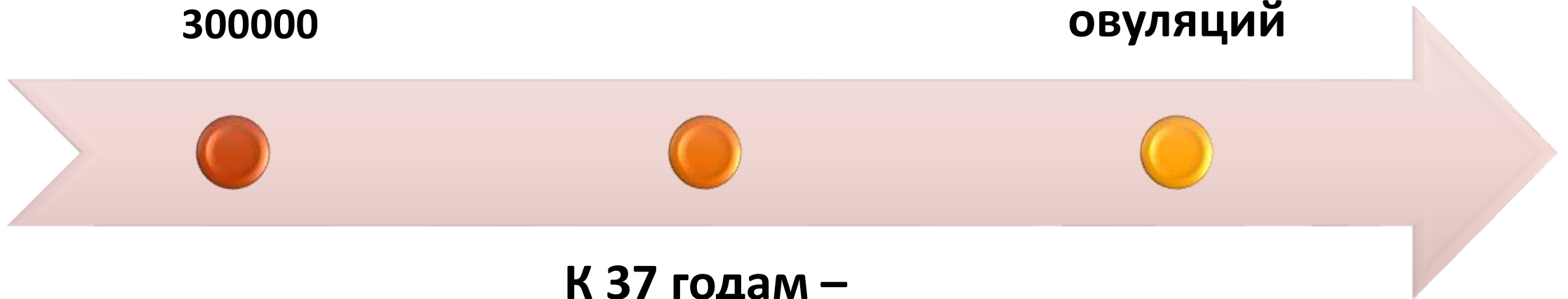
К сожалению с ростом числа циклов ЭКО растет число пациенток с индуцированной беременностью в критическом состоянии!

ПУЛ ПРИМОРДИАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ В РАЗНЫЙ ПЕРИОД ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ

**При рождении -
700000**

- К менархе -
300000

**Репродуктивный
период - 400
овуляций**



**К 37 годам –
25000**

- К перименопаузе
10000

Предикторы успеха ВРТ

Evidence
Level
1a

human reproduction update

Issues More Content ▾ Submit ▾ Purchase Alerts About ▾



Volume 16, Issue 6
November-December 2010

Predictive factors in *in vitro* fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis FREE

L.L. van Loendersloot ✉, M. van Wely, J. Limpens, P.M.M. Bossuyt, S. Repping, F. van der Veen

Human Reproduction Update, Volume 16, Issue 6, November-December 2010, Pages 577–589, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq015>

Published: 25 June 2010 Article history ▾

Negative
Predictors

Positive
Predictor

❖ **Возраст женщины**

- ❖ Продолжительность бесплодия
- ❖ Базальный уровень ФСГ, АМГ, число антральных фолликулов
- ❖ Тип бесплодия
- ❖ Показания к ВРТ
- ❖ Метод оплодотворения
- ❖ Количество извлеченных ооцитов
- ❖ Количество перенесенных эмбрионов
- ❖ Качество эмбрионов

Корреляция эффективности программы ЭКО/ИКСИ с АМГ и возрастом в клинике PERSONA

Возраст/АМГ	>29	%	30-34	%	35-39	%	40-42	%	43 <	%
< 0,4	7	14,3%	13	15,4%	30	26,7%	49	14,3%	29	6,9%
0,5 - 0,9	16	35,8%	20	39,0%	41	29,3%	18	18,8%	21	10,3%
1 - 1,5	9	33,3%	24	41,7%	28	32,1%	22	13,6%	8	12,5%
1,6 - 2,5	22	54,5%	31	32,3%	15	40,0%	8	12,5%	3	0,0%
2,6 <	19	42,1%	31	41,9%	15	40,0%	5	20,0%	1	0,0%
Всего	73	42,5%	119	37%	129	31,8%	102	16,7%	62	9,7%

АМГ и возраст наступления менопаузы

Уровень АМГ – очень чувствительный маркер наступления менопаузы.

- АМГ становится очень низким ($<0,2$ нг/мл) примерно за 3-5 лет до наступления менопаузы, даже до того, как менструальные циклы становятся нерегулярными.

Скорость падения уровня АМГ может точнее отражать возраст наступления менопаузы

- Больше скорость – раньше менопауза, чем просто уровень АМГ, у женщин в возрасте 35-39 лет.

Предсказание возраста наступления может помочь в некоторых клинических ситуациях для коррекции лечения.



Volume 20, Issue 3
May/June 2014

The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women FREE

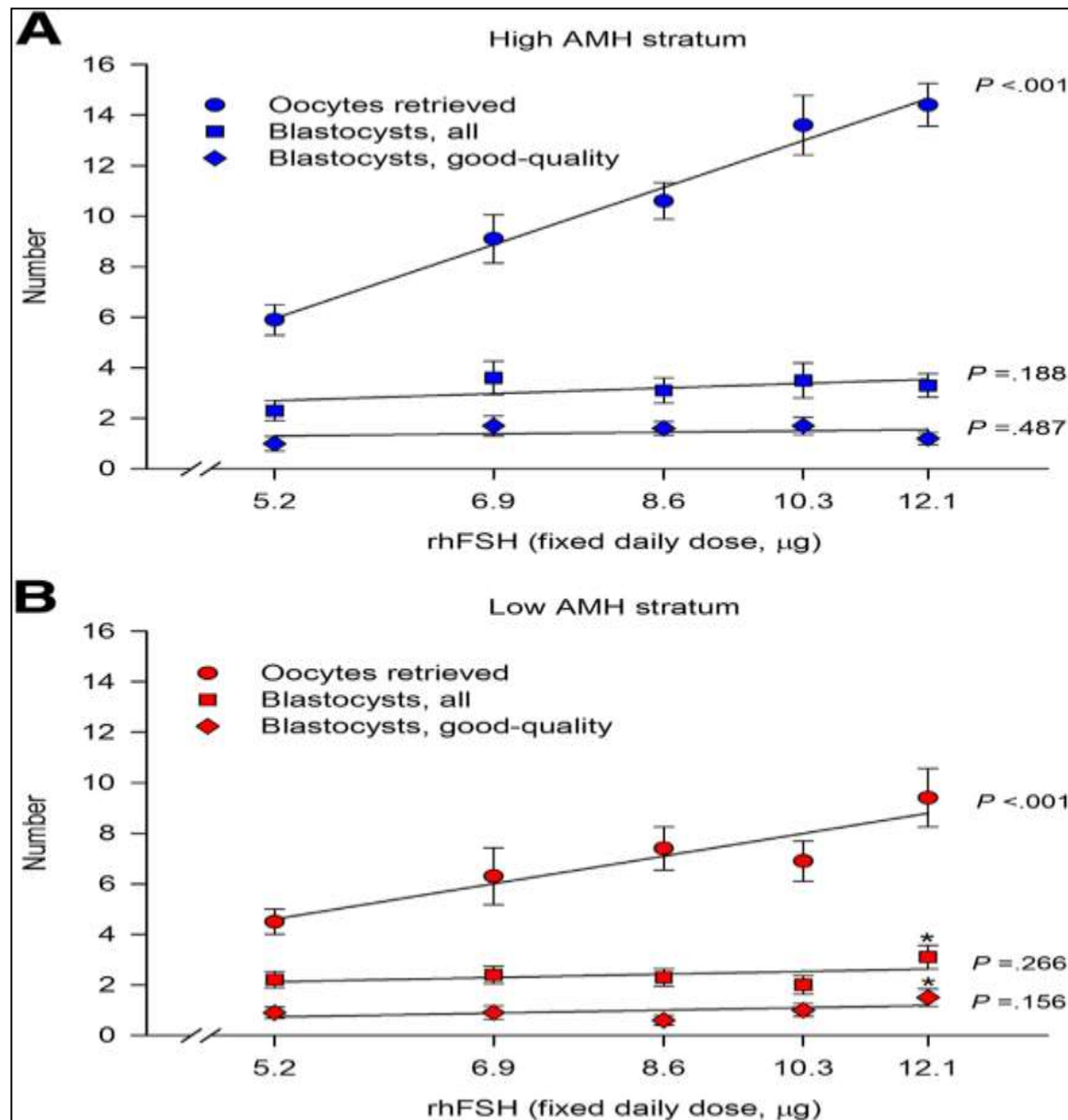
Didier Dewailly ✉, Claus Yding Andersen, Adam Balen, Frank Broekmans, Nafi Dilaver, Renato Fanchin, Georg Griesinger, Tom W. Kelsey, Antonio La Marca, Cornelius Lambalk ... [Show more](#)

Human Reproduction Update, Volume 20, Issue 3, May/June 2014, Pages 370–385, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062>

Published: 14 January 2014 [Article history](#) ▼

Рабочая группа по изучению этапов старения STRAW впервые включила АМГ в критерии определения этапов старения (2014)*

АМГ прогнозирует число полученных ооцитов



Число извлеченных ооцитов и полученных бластоцист в зависимости от дозы рФСГ в группах с высоким и низким АМГ

10% рост рФСГ приводит к росту числа ооцитов либо на 1, либо на 0,5 в зависимости от АМГ.

*** $P < .05$ vs. др. доз.**

Arce. AMH and ovarian response to rhFSH. Fertil Steril 2014.

ПОЗДНИЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ВОЗРАСТ

**Проблема
позднего
репродуктивного
возраста**

```
graph TD; A[Проблема позднего репродуктивного возраста] --> B[Снижение числа ооцитов]; A --> C[Плохое качество ооцитов]; A --> D[Проблема имплантации];
```

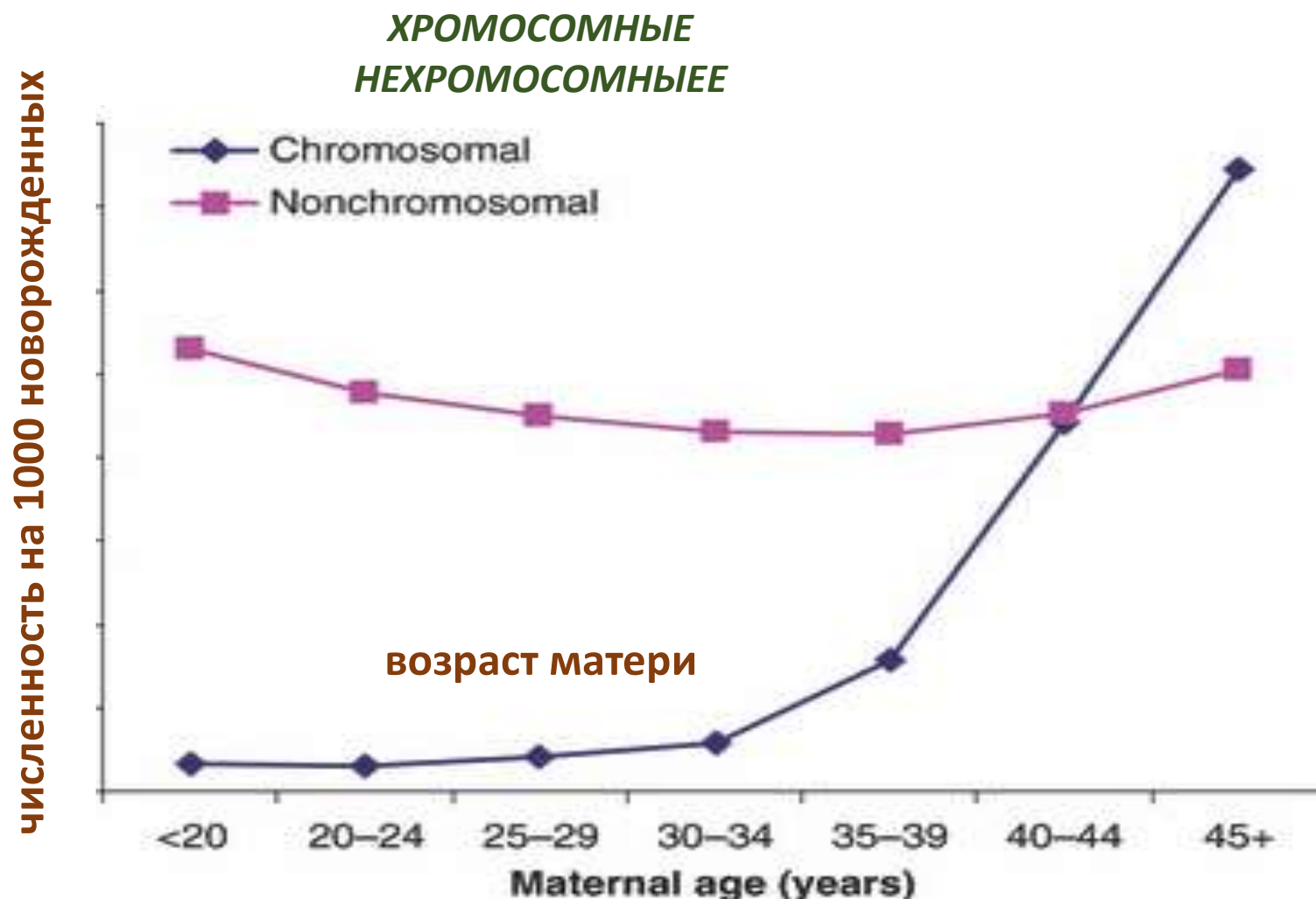
The diagram is a flowchart with a central box at the top and three boxes below it. The central box is labeled 'Проблема позднего репродуктивного возраста'. A horizontal line connects the bottom of this box to the top of three separate boxes below it. The boxes below are labeled 'Снижение числа ооцитов', 'Плохое качество ооцитов', and 'Проблема имплантации'. Each box has an orange background and a light gray border.

**Снижение числа
ооцитов**

**Плохое качество
ооцитов**

**Проблема
имплантации**

Риск хромосомных и нехромосомных аномалий в зависимости от возраста матери



International Journal of Obstetrics
& Gynaecology
Volume 116, Issue 8 July 2009
p.1111-1119
M Loane, H Dolk, JK Morris.
“Maternal age-specific risk of
non-chromosomal anomalies”

**ADVANCED MATERNAL AGE RISK TABLE
DOWN SYNDROME**

Age (In Years)	Frequency (Live Birth Rate of Babies With Down Syndrome : Normal Baby)
20	1:1400
25	1:1200
30	1:900
35	1:350
40	1:100
44	1:40
45 and Older	1:25

Репродуктивное старение – необратимый биологический процесс, происходящий в преддверии старения.

Компетентность (качество) развития ооцитов и коэффициент фертильности снижаются по мере старения (Navot *et al.*, 1991). Увеличение ошибок сегрегации хромосом приводит к росту частоты хромосомных аномалий, выкидышей и значительному снижению частоты наступлению беременности. (Duncan *et al.*, 2012; Вебстер и Шух, 2017; Gruhn *et al.*, 2019).

Снижению качества ооцитов с возрастом способствуют сниженная транскрипционная активность ооцита, способная снижать потенциал развития яйцеклетки и эмбриона (Song and Wessel, 2005; Stitzel and Seydoux, 2007), наряду с факторами, участвующими в митохондриальной функциональности, включая экспрессию митохондриальных генов и производство энергии (Schatten *et al.*, 2014).

Раннее эмбриональное расщепление регулируется материнскими запасами РНК, которые накапливаются в ооците во время оогенеза (Cimadomo *et al.*, 2018).

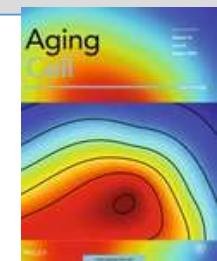
Изменения в мРНК и белках в цитоплазме ооцитов пожилого материнского возраста (АМА) и ранних эмбрионов могут частично объяснить этиологию бесплодия у женщин АМА (Hamatani *et al.*, 2004).

Гены, экспрессируемые в ооците, резко деградируют при переходе от незрелых зародышевых пузырьков (GV) к зрелому/фертильному метафазному II (MII) ооциту у млекопитающих (Рейес и др., 2017).

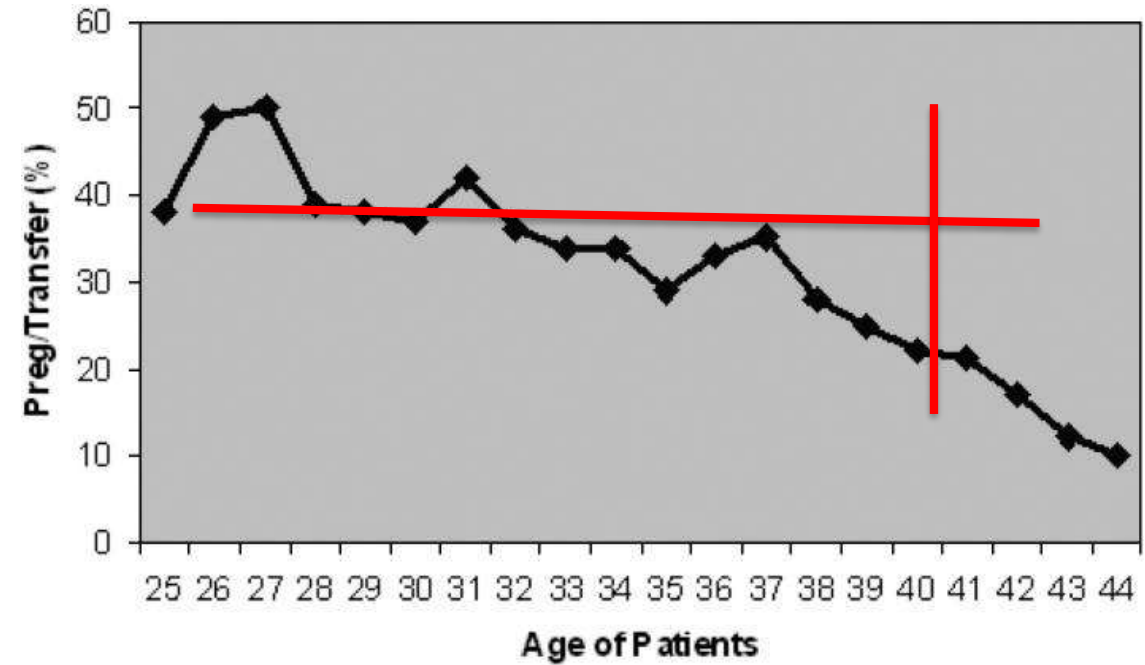
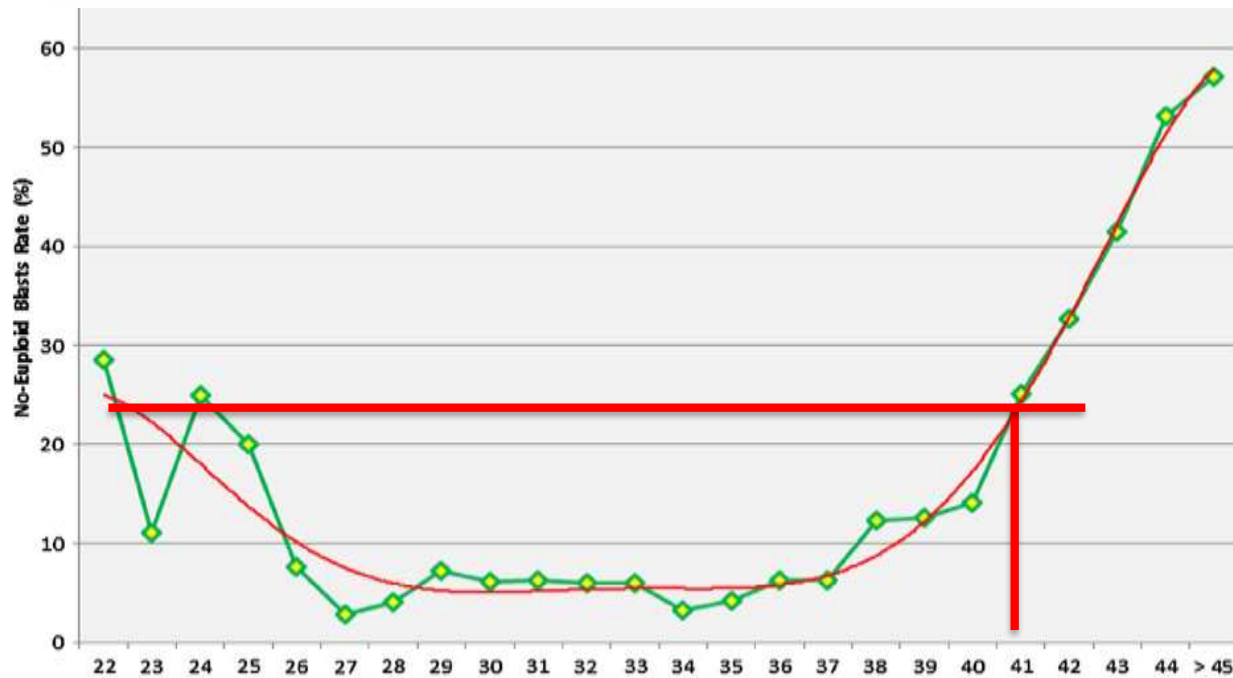
Navot D, et al. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 1991;337:1375–1377.

Duncan FE, et al. Chromosome cohesion decreases in human eggs with advanced maternal age. *Aging Cell* 2012;11:1121–1124.

Gruhn JR, I et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science* 2019;365:1466–1469.



Анеуплоидия и результаты ЭКО



(USA, Jones Institute 1995 -2010 rr.).

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2002/j.2050-0416.1995.tb00887.x/full>

Что мы можем сделать, чтобы уменьшить влияние анеуплоидии и смягчить влияние возраста женщины?

**Переносить
большее число
эмбрионов**

**Делать больше
эмбриотрансферов**

**Криоконсервация
ооцитов**

**(у молодых
женщин до 35 лет –
социальная
криоконсервация)**

Донорские ооциты

Отбор эмбрионов

Морфология

Морфокинетика

PGS

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЭКО У ПАЦИЕНТОК 35+

Стандартизация Vs Индивидуальный подход

Подготовка к программе (гистероскопия. метаболическая и гормональная терапия)	Индивидуальные протоколы	Методики накопления эмбрионов,	Криопротоколы	ПГД (PGD, CGH)
--	-------------------------------------	---	----------------------	-------------------------------



СКРИНИНГ ООЦИТОВ ИЛИ ЭМБРИОНОВ

Снижение рисков анеуплоидии

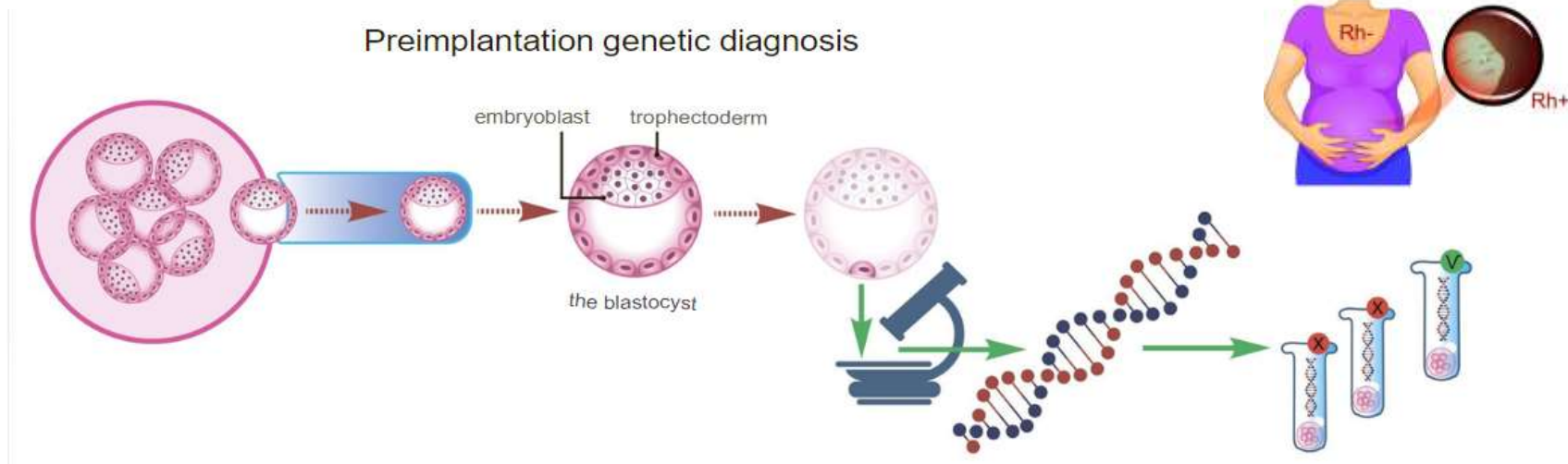
- 1 Увеличить частоту наступления беременности
- 2. Снизить частоту выкидышей и замершей беременности,
- 3. Снизить частоту многоплодия,
- 4. Предупредить рождение детей с пороками развития
- 5. Ускорить время наступления беременности

Возможные методы генетического исследования эмбриона

- FISH (fluorescent in situ hybridization)
- PCR (polymerase chain reaction)
- CGH (comparative genomic hybridization)

Преимплантационное генетическое тестирование в Республике Казахстан

Проводится в протоколе ЭКО с биопсией эмбриона



ПГТ-А проводится в Казахстане с 2016 года.

Около 10% всех циклов ЭКО

Генетическое тестирование ПГТ –М на моногенные заболевания в Республике Казахстан с 2022 года

Единочные циклы



Распределение анеуплоидных и эуплоидных эмбрионов в зависимости от их качества и возраста пациенток (клиника ЭКО «ПЕРСОНА», 2018-2020 гг. – всего 975 эмбрионов)

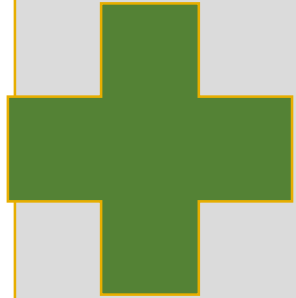
Возраст	Under 35 (445)		35-37 (168)		38-40 (193)		40+ (169)		Total	
	norm	pathology	norm	pathology	norm	pathology	norm	pathology	norm	pathology
1 group	35	21	10	5	5	8	2	7	52	41
	62,50%	37,50%	66,70%	33,30%	35,70%	57,10%	22,20%	77,80%	46,7	43,7
2 group	159	107	44	52	56	67	19	62	278	288
	59,80%	40,20%	45,80%	54,20%	45,20%	54,00%	23,50%	76,50%	43,5	56,5
3 group	40	83	17	40	14	41	16	63	87	227
	32,50%	67,50%	29,80%	70,20%	25,50%	74,50%	20,30%	79,70%	27,02	72,98
Всего	234	211	71	97	75	118	37	132	417	558
	52,60%	47,40%	42,30%	57,70%	38,90%	61,10%	21,90%	78,10%	38,9	61,1

1 group	3,4,5,6 AA	Excellent
2 group	3,4,5,6 AB, BA,BB	Good
3 group	3,4,5,6 BC,CB, AC,CA, 2BB, 2AB, 2BA, 1, CC, 2BC, 2CB	Satisfied

Оценка эффективности программ а-CGS ART по возрасту (КЛИНИКА ПЕРСОНА, 2016-2018)

Age	≤35 Years	36-40 Years	>41 Year	Total
Всего циклов	106	86	50	242
Цикл/пациент	1,5±1,4	2,4±1,46	3,3±1,5	
Переноса не было	17	28	21	66
Проведен перенос эмбрионов	89 – 83,96 %	58 – 67,4 %	29 - 58 %	176 – 72,2 %
Частота наступления беременности за цикл	50 -47,2%	32 -37,2%	17-34%	99 -40,9%
ЧНБ на ЭТ	50 – 56,2%	32 -55,2%	17-58,6%	99 -56,25 %
Отрицательный результат	39 -43,8%	26 -44,8 %	12-41,4%	79 -44,8 %

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ



ЗА

Высокая эффективность ESET

- Ускорение времени наступления беременности
- Возможность избежать ненужных эмбриотрансферов
- Возможность избежать криоконсервирования нежизнеспособных эмбрионов
- Уменьшение частоты выкидышей
- Снижение риска синдрома хромосомной патологии

ПРОТИВ

Эффективность не повышает эффективность на начатый цикл

Не безопасна для эмбриона

- **Высокая стоимость**
- **Селекция эмбрионов не поддержана законодательством многих стран и религией**

Важная составляющая персонализированного подхода при ВРТ



404

Views

5

CrossRef citations
to date

0

Altmetric

Review

Preimplantation genetic testing: current challenges and future prospects

Anver Kuliev ✉ & Svetlana Rechitsky

Pages 1071-1088 | Received 24 Feb 2017, Accepted 16 Oct 2017, Accepted author version posted online: 17 Oct 2017, Published online: 17 Oct 2017

Download citation

<https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1394186>



(PGT) в настоящее время широко применяется с более чем одной третью ВРТ -центров в США , где используют технологию PGT.

Показания к ПГД были значительно расширены. Области охвачены: Применение новых технологий ПГТ с более высоким разрешением привело к выявлению генетических вариаций (**мозаицизма**), биологическая и клиническая важность которых недостаточно понята.

- Очевидно, что нынешний процесс отбора эмбрионов с наивысшим потенциалом развития требует дальнейшего совершенствования, поскольку значительная часть перенесенных эуплоидных эмбрионов по-прежнему не приводит к текущей клинической беременности. Дополнительные исследования будут продолжены ...

ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.

1. Возможность проведения ВРТ с собственными клетками

Андрогены, ДНЕА

Проведение программ в естественном цикле

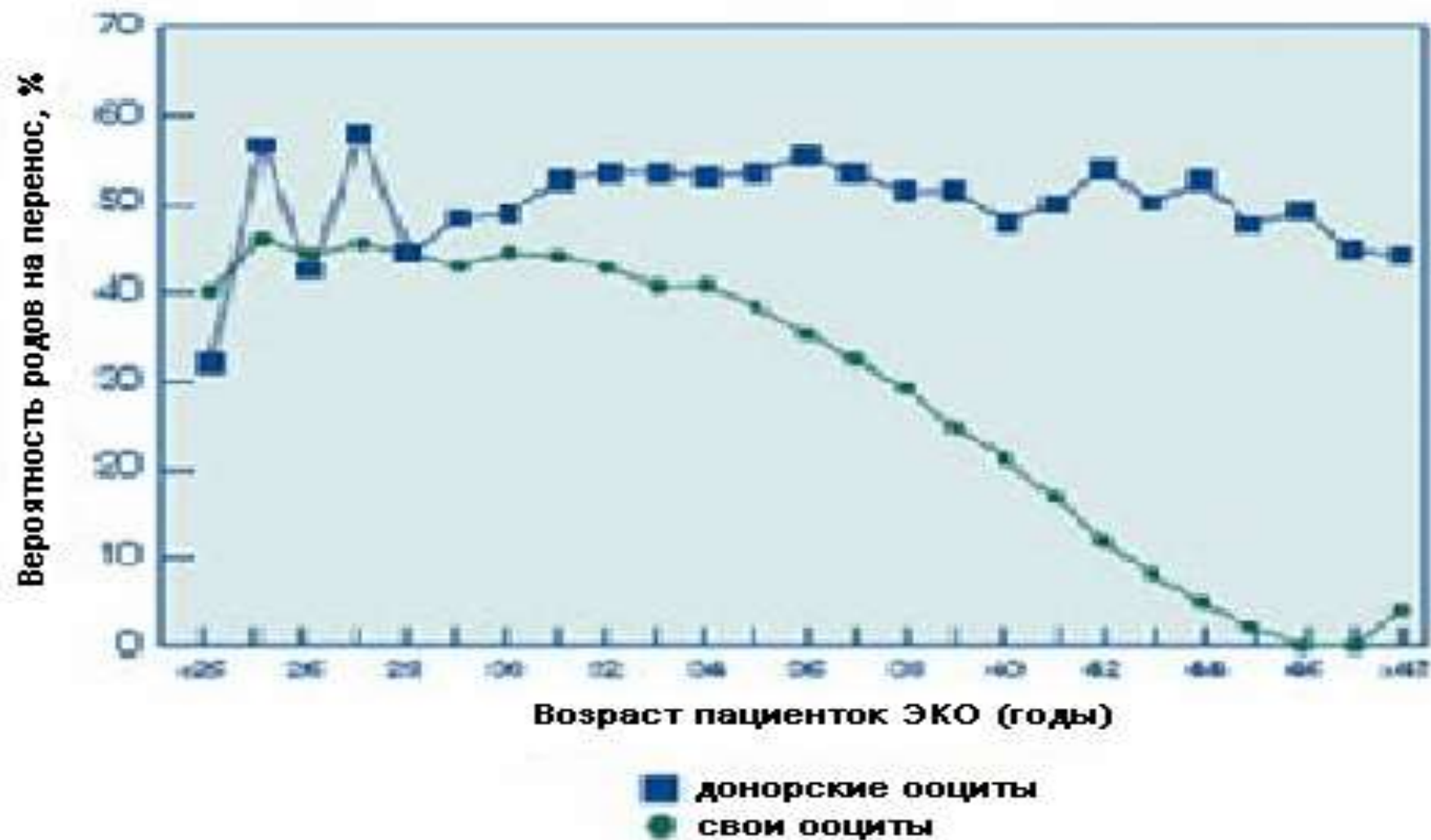
Перенос веретена деления, транснуклеарный перенос



2. ДОНОРСТВО ООЦИТОВ

ЗА И ПРОТИВ

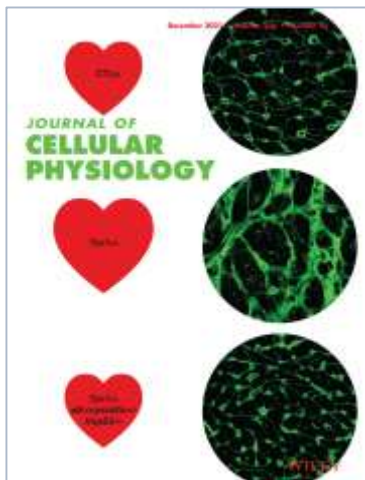
Частота родов у пациенток в программе ЭКО в зависимости От возраста с использованием собственных и донорских ооцитов



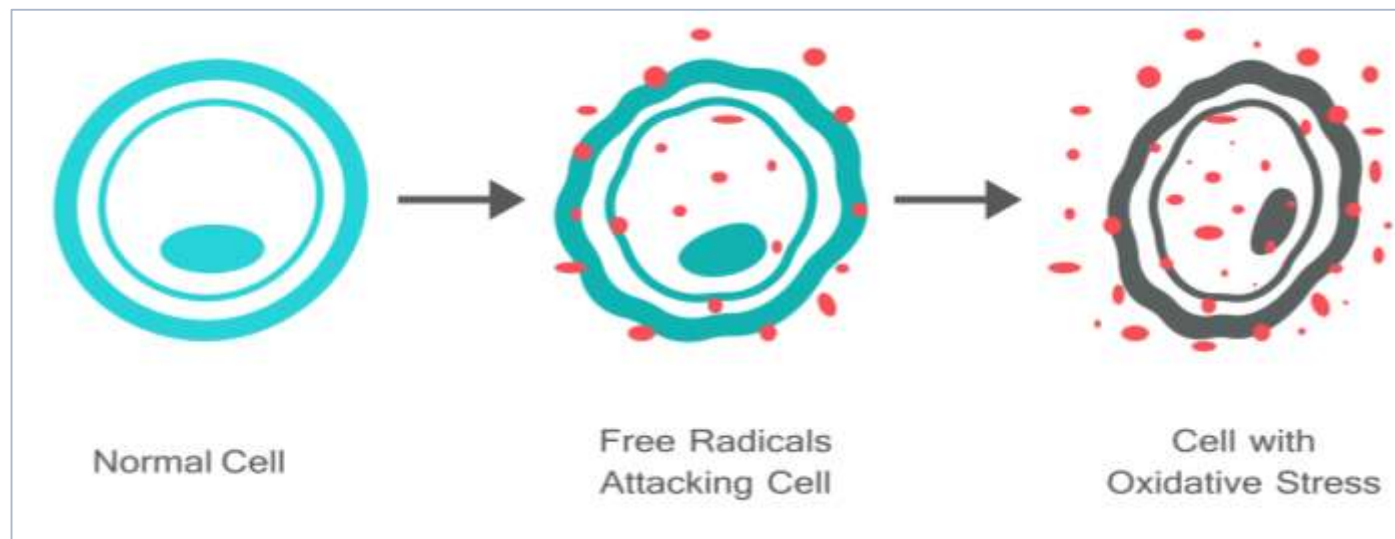
Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction

Ling Wang , Jinhua Tang , Lei Wang et al.- J Cell Physiol.- 2021 Dec;236(12):7966-7983. doi: 10.1002/jcp.30468. Epub 2021 Jun 14

Окислательный стресс при старении ооцитов и женской репродукции

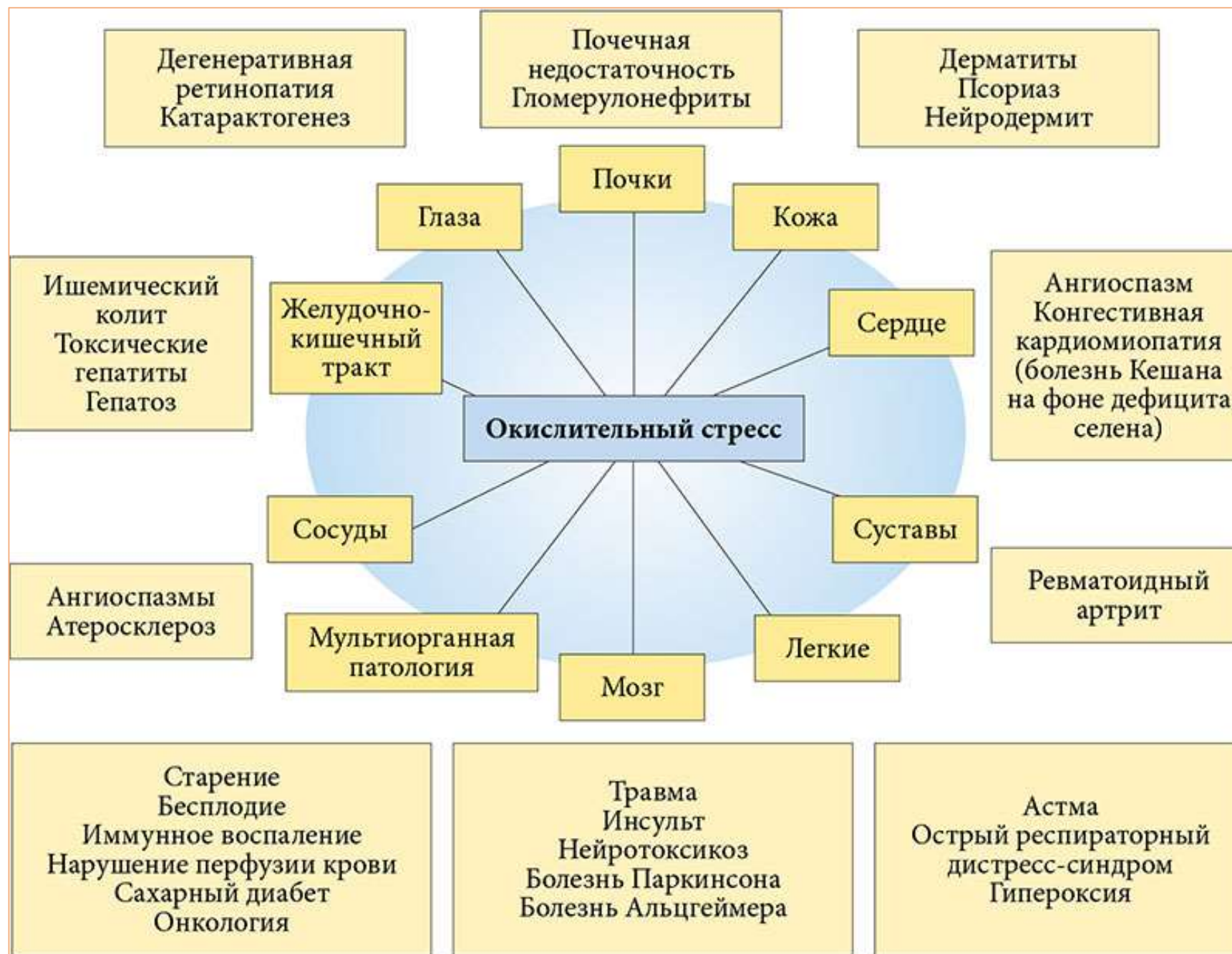


Окислительный стресс



Окислительный стресс приводит к старению ооцитов, и как следствие постепенное снижение количества и качества ооцитов. Предрасполагают - избыточный вес и нездоровый образ жизни. *Окислительный стресс может выступить в качестве «инициатора» старения ооцитов и репродуктивной патологии, которая конкретно вызывает аномальную атрезию фолликулов, аномальный мейоз, более низкую скорость оплодотворения, задержку эмбрионального развития и репродуктивные заболевания, включая синдром поликистозных яичников и эндометриоз яичника.*

Используемые для борьбы со старением ооцитов антиоксиданты, в том числе гипоксическая (5% O₂) культуральная среда для ооцитов, позволяющая избежать окислительного стресса in vitro.



Возрастные изменения и окислительный стресс

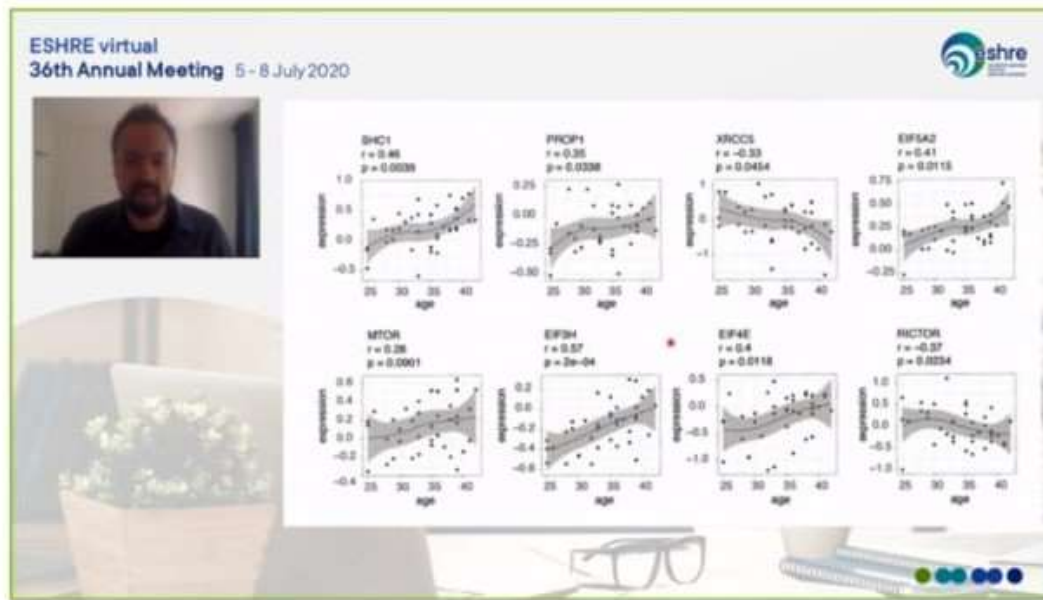
Georges Janssens, ESHRE 2020

Повышение экспрессии генов с возрастом:

— SHC1, PROP1, EIF5A2, MTOR, EIF3H, EIF4E и т. Д.;

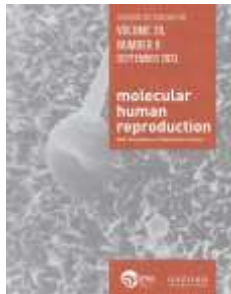
Снижение экспрессии генов с возрастом: RICTOR, XRCC5.

*Гены анти-долголетия включают в себя много генов, связанных с «ростом», участвующих в пути MTOR, таких как *EIF5A2*, *EIF3H*, *EIF4E* и *MTOR*.



RICTOR - Играет важную роль в росте и развитии эмбриона.

XRCC5 – участвует в траслокации хромосом, необходим для репарации двухцепочечных разрывов и рекомбинации



Control of mitochondrial integrity influences oocyte quality during reproductive aging

Shaihla A Khan, Laura Reed, William B Schoolcraft, Ye Yuan, Rebecca L Krisher

Molecular Human Reproduction, Volume 29, Issue 9, September 2023, gaad028,

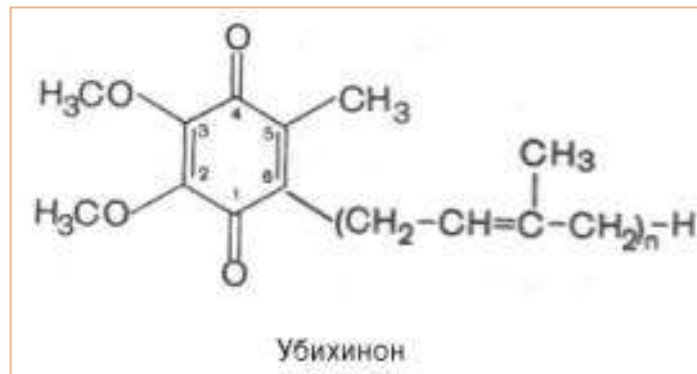
<https://doi.org/10.1093/molehr/gaad028>

Контроль целостности митохондрий влияет на качество ооцитов во время репродуктивного старения. Снижение качества ооцитов женщин пожилого материнского возраста (АМА) связано с дисфункцией митохондрий. Целью исследования было изучение механизмов, контролирующих качество митохондрий во время материнского старения в ооцитах мышей и человека.

- Проведена оценка экспрессии белков, участвующих в митохондриальном развернутом белковом ответе (UPR_{mt}) и митофагия в яйцеклетках метафазы II (MII) *in vivo*, собранных у молодых и старых мышей.
- УПО_{mt} белки HSPD1 и LONP1, а также белки митофагии, общий PRKN и фосфорилированный PRKN, были значительно снижены у пожилых по сравнению с молодыми ооцитами.
- Лечение состаренных ооцитов во время созревания *in vitro* митохондриально таргетным антиоксидантом митохиноном (MQ) специфически восстанавливало экспрессию общего PRKN и фосфорилированного PRKN до уровней, наблюдаемых в молодых ооцитах. Затем мы исследовали, будет ли созревание молодых ооцитов в среде с высоким содержанием кислорода имитировать эффекты, наблюдаемые в ооцитах пожилых самок.
- Результаты свидетельствуют о том, что белковый механизм контролирует здоровье митохондрий.
- Митофагия может быть нарушена в ооцитах пожилых самок, что может привести к неэффективному клиренсу дисфункциональных митохондрий и снижению качества ооцитов.

Митохондриальное питание, антиоксиданты, детокс

- ✓ НАД+
- ✓ Коэнзим Q10
- ✓ α -Липоевая кислота
- ✓ Глутатион

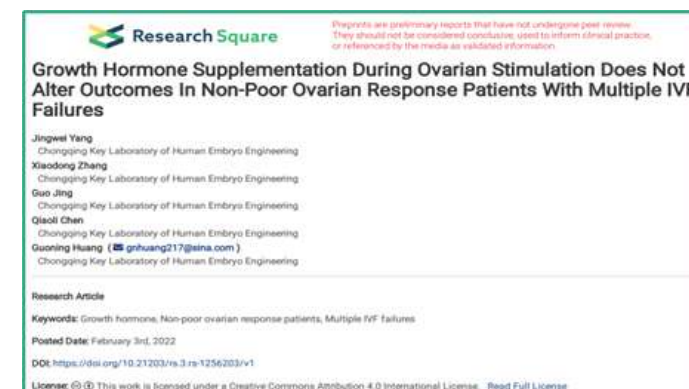


Как улучшить эффективность ВРТ у пациенток старшего возраста

Список предлагаемых в настоящее время, предположительно полезных методик бесконечен:

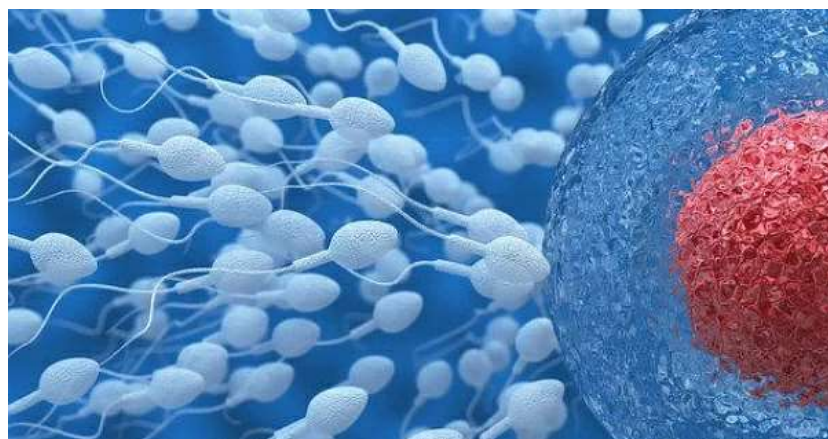
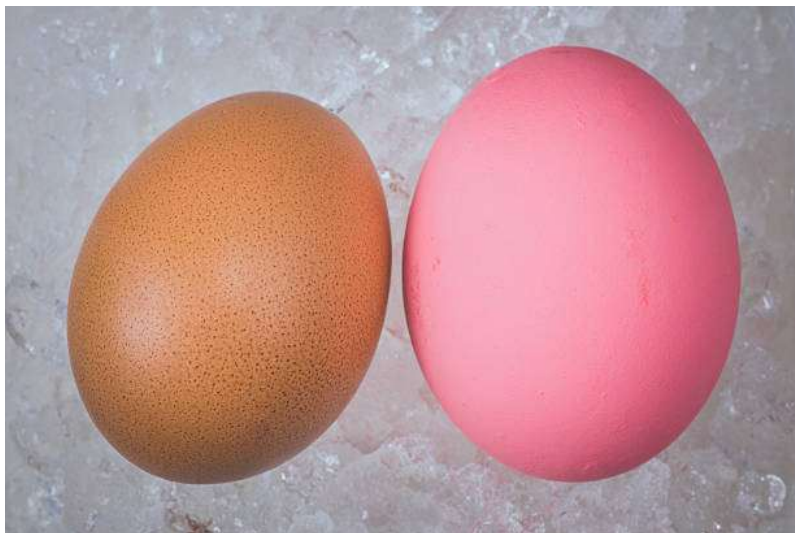
Фармакологические препараты - (дегидроэпиандростендион, гормон роста, тестостерон, коэнзим No10, гепарин, аспирин низких доз, сосудорасширяющие средства, миоинозитол и т.д.)

Лабораторные технологии - тестирование фрагментации ДНК спермы, процедуры отбора сперматозоидов, мониторинг развития эмбриона (time-labs), мониторинг эмбрионов -помощь штриховки,(эндометрия травмы, эмбриона присоединения соединений и т.д.) различные подходы к регенерации, омоложения или реактивации зародышевых клеток в яичниках человека (внутри яичников инъекции кальция глюконата, активированных аутологичных тромбоцитов обогащённой плазмы, использование аутологичных митохондриальных переносов в яйцеклетки, генерация искусственных гамет...



Добавки гормона роста во время стимуляции яичников не изменяют результатов у пациенток с нормальным ответом яичников с множественными неудачами ЭКО

Криоконсервации половых клеток — шанс иметь генетически своего ребенка



Социальная криоконсервация ооцитов

Оптимальный возраст — 34-36 лет

Как много пациенток используют свои крио-консервированные ооциты ?



Из 326 468 циклов ВРТ, проведенных в 2020 году, 123 304 (37,8%) были циклами хранения яйцеклеток или эмбрионов, в которых все полученные яйцеклетки или эмбрионы были заморожены для использования в будущем.



- Cobo A., Feril Steril, 2016
1428 женщин
137 вернулись для использования ооцитов в течение 8 лет

Garcia-Velasco et al. Fertil Steril 2013

560 женщин
26 вернулись для использования ооцитов (5 %)
26 в течение 5 лет



Хотя использование АРТ все еще относительно редко по сравнению с потенциальным спросом, его использование более чем удвоилось за последнее десятилетие. 2,0% всех младенцев, рождающихся в США каждый год, зачаты с помощью ВРТ.

В США родился ребенок, зачатый 27 лет назад



Родители приветствуют «самых старых» близнецов в мире после того, как они родились из эмбрионов, замороженных ТРИДЦАТЬ лет назад,



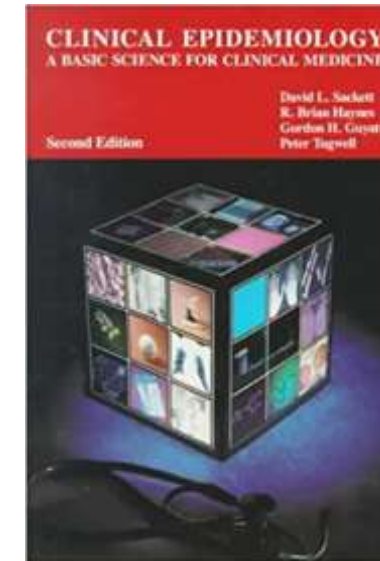
Molly Gibson, born from an adopted embryo frozen in 1992, sets a world record



Как доказать истину?



Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine By D L Sackett, R B Haynes, G H Guyatt, and P Tugwell. (Pp 400; £23.95.) Boston: Little Brown, 1991. ISBN 0-316-76599-6.



IN-VITRO АКТИВАЦИЯ ОСТАТОЧНОГО РЕЗЕРВА ФОЛЛИКУЛОВ В ЯИЧНИКАХ

Метод экстракорпоральной активации (IVA) - новый способ лечения бесплодия у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью. IVA призван способствовать росту остаточных фолликулов на ранней стадии их развития. Для пациенток с недостаточным ответом яичников (POR), со снижением овариального резерва (DOR), но имеющих множественные вторичные фолликулы яичников, IVA также является перспективным способом для стимулирования роста вторичных фолликулов.

RBM



ARTICLE

Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve



BIOGRAPHY

Dr Kazuhiro Kawamura is Director of the Advanced Reproductive Medicine Research Center at the International University Health and Welfare (IUHW) School of Medicine. He is also a Professor of Obstetrics and Gynecology of IUHW School of Medicine. He received his medical and philosophy degrees from the Akita University School of Medicine.

Kazuhiro Kawamura^{1,*}, Bunpei Ishizuka², Aaron J.W. Hsueh³

Kazuhiro Kawamura(2021)



NEW RESEARCH IN

Physical Sciences

Social Sciences

RESEARCH ARTICLE

Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment

Kazuhiro Kawamura, Yuan Cheng, Nao Suzuki, Masashi Deguchi, Yorino Sato, Seido Takae, Chi-hong Ho, Nanami Kawamura, Midori Tamura, Shu Hashimoto, Yodo Sugishita, Yoshiharu Morimoto, Yoshihiko Hosoi, Nobuhito Yoshioka, Bunpei Ishizuka, and Aaron J. Hsueh

PNAS October 22, 2013 110 (43) 17474-17479; <https://doi.org/10.1073/pnas.1312830110>

Edited by John J. Eppig, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, and approved August 21, 2013 (received for review ...)

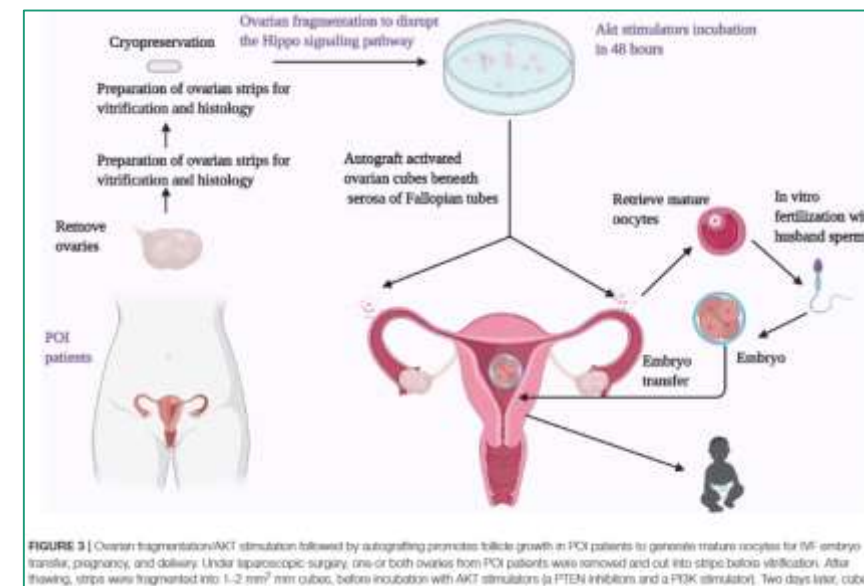


FIGURE 3 | Ovarian fragmentation/Akt stimulation followed by autografting promotes follicle growth in POI patients to generate mature oocytes for IVF embryo transfer, pregnancy, and delivery. Under laparoscopic surgery, one or both ovaries from POI patients were removed and cut into strips before vitrification. After thawing, strips were fragmented into 1–2 mm³ mm cubes, before incubation with Akt stimulators (a PTEN inhibitor and a PI3K stimulator). Two days later, cubes

Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников (первое клиническое наблюдение)

Акад. РАН, д.м.н., проф. Л.В. АДАМЯН, В.О. ДЕМЕНТЬЕВА, к.м.н. А.В. АСАТУРОВА,
д.м.н., проф. Т.А. НАЗАРЕНКО

ОДНОЭТАПНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД АКТИВАЦИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Drug-free IVF
By L.V. Adamyan

Показания к операции: бесплодие, снижение овариального резерва, настойчивое желание реализовать репродуктивную функцию с использованием собственных ооцитов, а так же **отсутствие эффекта от проводимого ранее лечения**, включая методы BPT

- ✓ Средняя продолжительность операции: 1 час 10 мин
- ✓ Средняя кровопотеря: 10 мл
- ✓ Выписка на 3-5 сутки после операции
- ✓ **Сопутствующие заболевания?**

Интраоперационный вид яичника у пациентки с ПНЯ

Проходимая маточная труба при хромосидротубации

Иссечение участка коркового слоя яичника

Этап реимплантации фрагментированной овариальной ткани

Ушивание ложа с использованием арктического шовного материала

Патент на изобретение «Одноэтапный хирургический метод активации функции яичников для лечения преждевременной недостаточности яичников и восстановления овариальной функции» No. 2020133911

Адамьян Л.В., Москва 2021

Фрагментация овариальной ткани с ее последующей реимплантацией приводит к инактивации сигнального пути Nlrp1 с опосредованным ростом первичных фолликулов без фармакологического воздействия.

Клинический случай



ПРОГРАММА ЭКО У ЖЕНЩИНЫ 47 ЛЕТ

С ТРЕМЯ РУБЦАМИ НА МАТКЕ

С АУТОЛОГИЧНЫМИ КЛЕТКАМИ



АНАМНЕЗ

В 2017 г пациентка А.1970 г.р. обратилась в МКЦР «PERSONA» на проведение программы ЭКО с Диагнозом: Вторичное бесплодие (трубный фактор).

Из анамнеза: менархе с 14 лет, цикл установился сразу, регулярный, умеренный, безболезненный, по 3-4 дня через 30 дн. Половая жизнь с 30 лет.

Брак первый, зарегистрированный. **Беременностей - 4. Роды – 4: Стерилизация.**

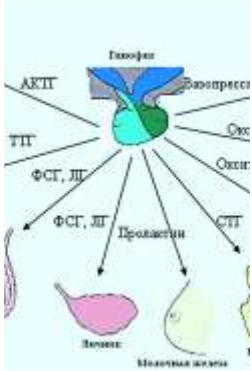
1)2003г. – Срочные роды ХХ 3300,0 гр. б/о.

2)2009г. – Кесарево сечение (по поводу миопии высокой степени) ХХ, 2800,0 гр., б/о.

3)2010г. – Кесарево сечение плановое ХХ 3000,0гр., б/о.

4)2012г. - Кесарево сечение плановое ХХ 3000,0гр., б/о, перевязка маточных труб.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ



Гормоны: АМГ – **1,7 нг/мл**,
ФСГ – **3,35 МЕ/мл**, ЛГ 4,4 МЕ/мл,
Пролактин – 531,4 мМЕ/л,
Тестостерон – 0,78 нмоль/л,
ТТГ – 1,34 мМЕ/л.



УЗИ органов малого таза: Данных за патологию ОМТ нет. **Рубец на матке.**



Спермограмма супруга:
Нормозооспермия.
(Кол/во сперм.в 1 мл. – 36м/мл,
А+В – 50%, морфология – 16%).



Гистероскопия: **Рубец на матке.**
Патологии полости матки нет.
Результат гистологии: Фрагменты
эндометрия в стадии фазы
пролиферации.

Программа ЭКО № 1

Учитывая данные обследования и категорический отказ от использования донорских ооцитов пациентка взята на программу ЭКО.

- **Протокол стимуляции с антагонистами, со 2 дня цикла (Сумарная доза Пурегона 1700 МЕ + Менопур 526МЕ, Цетротид- 3 амп). Триггер - Хорагон 10000МЕ за 36 ч.**

ТВП фолликулов на 12 день цикла. Получено 10 ооцитов, из них 9 зрелых. Оплодотворилось методом ИКСИ 5 ооцитов, на 5 сутки 1 бластоциста криоконсервирована.

КРИОПЕРЕНОС

Пациентка взята на криоперенос в естественном цикле. На 10 день цикла доминантный фолликул справа диаметром 21 мм, ТФС – 10,5 мм., триггер овуляции – ХГ 5000 МЕ.

С 11 дня цикла поддержка лютеиновой фазы Крайнон вагинально 1 раз в день. На 5 день приема прогестерона ПЕ 1 размороженной бластоцисты.

- Через 2 недели после переноса эмбриона β -ХГЧ в крови – 532,5 мЕД/мл. Через 3 недели после переноса эмбриона по УЗИ ОМТ выявлено 1 плодное яйцо в полости матки. Поддержка беременности продолжена.**

На 5 неделе по УЗИ ОМТ выявлено плодное яйцо без эмбриона. Выставлен диагноз : Неразвивающаяся беременность в сроке 5 недель. Анэмбриония. Проведено медикаментозное прерывание беременности.

ПРОГРАММА ЭКО № 2

Пациентка в течение 4 месяцев была под наблюдением репродуктолога, получила лечение контрацептивами, прегнотон, антибактериальную терапию и психоэмоциональную подготовку к следующей программе.

- Через 4 месяца взята на протокол с антагонистами (суммарная доза Пурегона - 1400МЕ, Менопура – 675 МЕ, Цетротид – 4 амп). Триггер - Прегнил 10000 ЕД. в/м за 37 часов.**

ТВП фолликулов на 12 день цикла. Получено 5 ооцитов. Оплодотворилось методом ЭКО 4 ооцитов, на 5 сутки был проведен перенос 1 бластоцисты качества 5AB.

- Биохимический генетический и УЗИ скрининг в 12 недель не выявили отклонений со стороны плода. Беременность протекала без осложнений.**

В 39-40 недель в плановом порядке проведено родоразрешение путем кесарево сечения без осложнений. Родился мальчик массой 2900 г, 52 см, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Картина во время операции



Гистология: **Эндометриоз
тела матки**

ВЫВОД. Лишь немногие женщины могут быть генетически привилегированны - имея качественные ооциты и рецептивный эндометрий, которые позволяют им забеременеть и родить здорового ребенка даже в таком позднем репродуктивном возрасте.





Never too late? Quadruplets at the age of 65 years

Larry Hinkson¹ · Christof Dame² · Thorsten Braun¹ · Irit Nachtigall^{3,4} · Wolfgang Henrich¹

Received: 1 April 2021 / Accepted: 12 June 2021 / Published online: 19 June 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

У уроженца Германии (Gravida 17, Para 13) имела 13 детей. самому младшему (также после ЭКО) 10 лет. В возрасте 64 года она забеременела после переноса четырех эмбрионы в Украине

Эти беременности требуют опытного междисциплинарного ухода (акушерство, кардиология, анестезиология, неонатология, психиатрия), но случаи, подобные представленным здесь, выходят далеко за рамки нынешних рекомендаций, таких, как рекомендация Комитета по этике Комитета по этике Американское общество репродуктивной помощи Кроме того случай проливает свет на значительное трансграничное репродуктивное лечение в Европе, где крайне противоположны позиции существуют ограничительные и либеральные правила.

Обсуждение проблемы многоплодной беременности в очень преклонном репродуктивном возрасте.

Представлен случай беременности четверней в возрасте матери 65 лет после ЭКО донорскими яйцеклетками и спермой - **трансграничная репродуктивная помощь.**

Все дети родились на сроке беременности 25 недель и выжили;

Плохой исход развития нервной системы остается серьезной проблемой для одного ребенка.

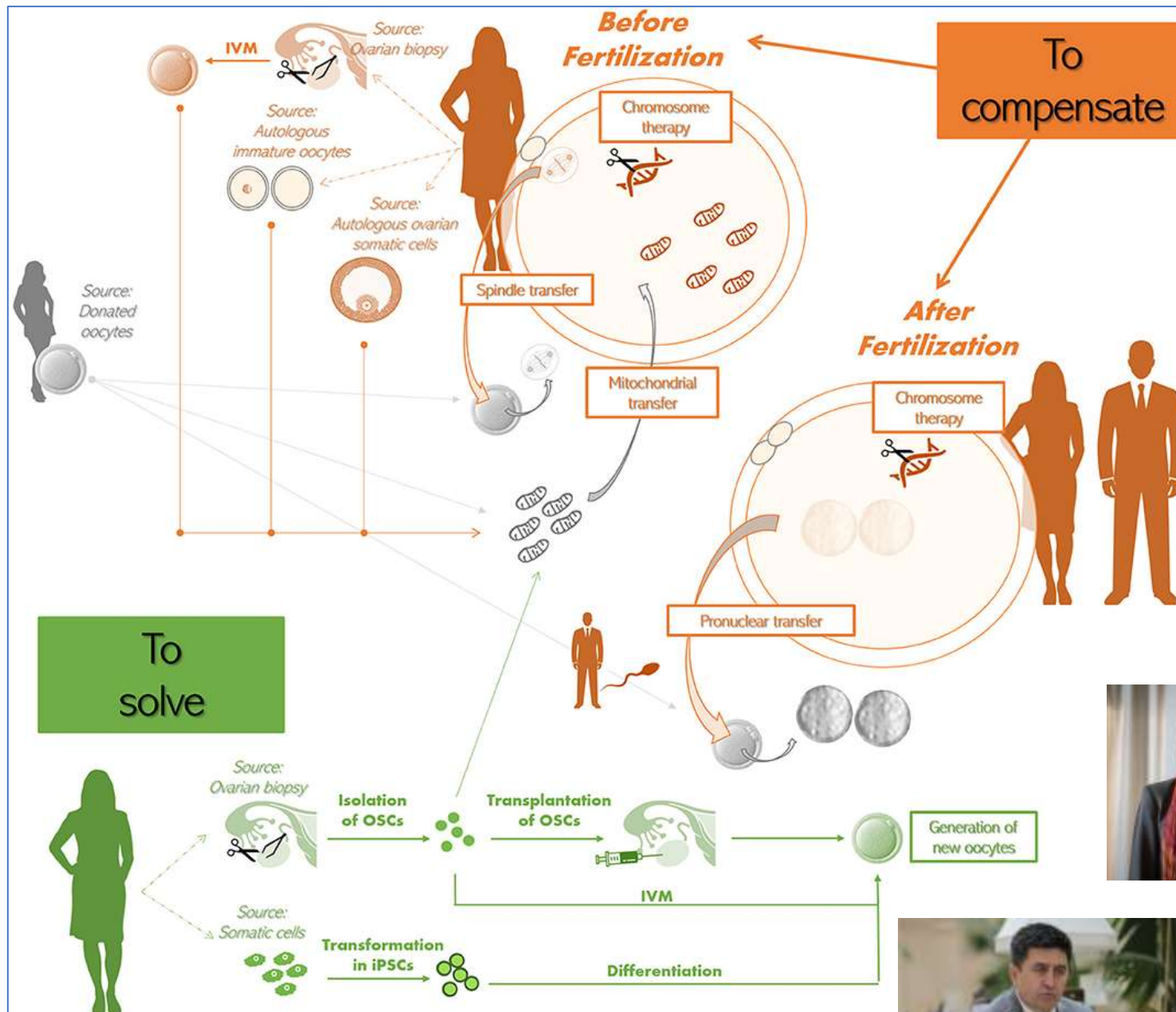
Выводы. Использование репродуктивных технологий для достижения многоплодной беременности в столь продвинутом постменопаузальном возрасте вызвало дискуссию по этическим, психосоциальным и медицинским вопросам. Мы разделяем эту дискуссию и подчеркиваем необходимость пересмотра международных руководящих принципов для женщин пожилого репродуктивного возраста.

Современные методы лечения бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста.



ПЕРСПЕКТИВЫ ???





ПЕРСПЕКТИВЫ

- М-RT - транснуклеарный перенос
- Создание искусственных гамет
- Перепрограммирование соматических клеток
- CRISPR



Нобелевская премия по химии за 2020 г. Эммануэль Шарпантье и Дженифер Дудна, за разработку метод редактирования генома CRISPR

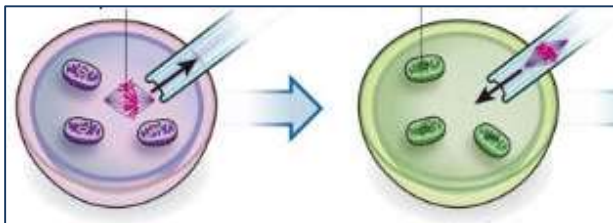
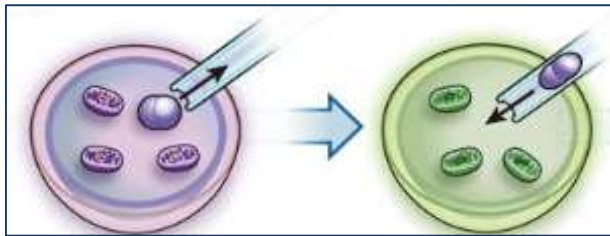


«Мы научились перепрограммировать взрослые специализированные клетки в стволовые, то есть изменять их тип. Например, заставили клетку кожи «забыть», что она была таковой, и начать «думать», что она эмбрион»... Ш.Миталипов

- Персонализированная подготовка и выбор протокола стимуляции суперовуляции
- Персонализированное ведение эмбриологического протокола
- Использование ИИ



Возможен ли рассвет после заката???



**Эмбриологические технологии
Перенос ядер или полярного тела
Перенос веретена деления
Перепрограммирование соматических клеток**





Nuno Costa-Borges, DEros Nikitos...
Sh.Mitalipov....

Первое пилотное исследование переноса материнского веретена для лечения повторных неудач экстракорпорального оплодотворения в парах с идиопатическим бесплодием

25 пар с бесплодием и от 3 до 11 предыдущих неудачных циклов ЭКО, не было в анамнезе заболевания мтДНК. Женщины <40 лет, причем предыдущие попытки ЭКО характеризовались низкими показателями оплодотворения и/или нарушения развития эмбриона.

Использованы доноры ооцитов с предыдущими успешными программами ЭКО.

Результаты ЭКО были сопоставлены с пациентами в соответствии со стандартной практикой.

Вмешательство - MRT проводили путем переноса метафазных веретен II из ооцитов пациентов в ранее энуклеированные донорские ооциты с последующей ИКСИ, культурой эмбриона in vitro, биопсией бластоцисты и витрификацией. Только эуплоидные бластоцисты использованы для переноса эмбриона в матку.

Результаты. 28 циклов MRT – родились 6 детей (19 переносов эмбрионов, 7 клинических беременностей).

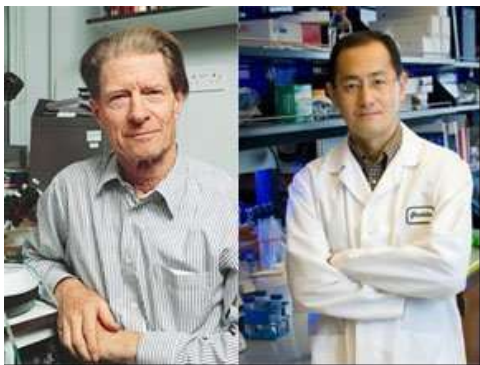
Педиатры наблюдали за детьми от рождения до 12-24-мес.

ДНК-дактилоскопия подтвердила, что ядерная ДНК детей MST была унаследована от обоих родителей, без какого-либо вклада от доноров ооцитов. У 5 детей мтДНК была получена почти исключительно (>99%) от донора.

Тем не менее, 1 ребенок, у которого был такой же низкий уровень переноса мтДНК (0,8%) при стадия бластоцисты, показала увеличение гаплотипа материнской мтДНК, учет на 30-60% от общего числа при рождении.

Заключение. Пилотное исследование дало первое представление о возможности применения MRT для пациентов с идиопатическим бесплодием и повторными неудачами ЭКО. Реконструированные ооциты продуцировали эмбрионы, способные имплантироваться, развиваться до срока и производить, по-видимому, здоровые новорожденные/младенцы. Важно отметить, что реверс мтДНК был обнаружен у одного ребенка, родившегося после MRT, что является результатом возможных последствий для митохондриальной заместительной терапии.

Published: February 12, 2023 / - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.02.008>



2012 г. Проф. Кембриджского университета Джон Гёрдон и проф. Университета Киото Синья Яманака. получили Нобелевскую премию за открытие **«перепрограммирования зрелых клеток в плюрипотентные»**. Из клеток кожи можно сделать индуцированные стволовые клетки, из которых, способна развиться любая специализированная клетка.

Затем из них получают сотню яйцеклеток и оплодотворяют их (при этом сперматозоиды тоже можно создать из клеток кожи, а значит партнеры могут быть одного пола.

У каждого эмбриона полностью прочитывают геном.

Часть из них окажется носителями опасных генетических мутаций, некоторые будут иметь хромосомные нарушения, остальные можно рассортировать по разным параметрам: пол, цвет глаз, особенности характера.

Родители смогут выбрать любой эмбрион, чтобы перенести его в полость матки.

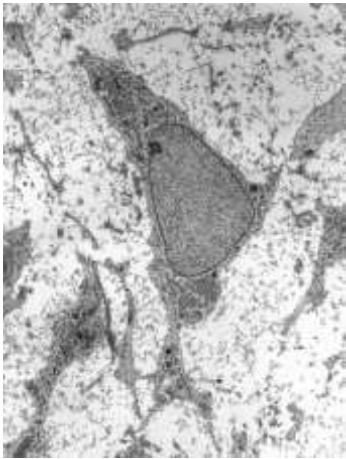


«Если бы зрелые человеческие яйцеклетки могли быть получены из клеток кожи человека, это позволило бы избежать большей части затрат, почти всего дискомфорта и всего риска ЭКО», —

Генри Грили (Хэнк Грили) специалист по биоэтике из Стэнфорда в своей книге 2018 г. **«Конец секса и будущее репродукции человека»**, посвященной новым методам создания стволовых клеток.

Он предсказал, что в ближайшие двадцать-сорок лет секс больше не будет методом, с помощью которого большинство людей рожают детей («среди людей с хорошим медицинским страхованием»).

Перепрограммирование зрелых клеток в плюрипотентные».

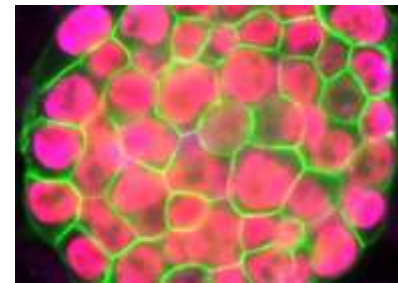


стволовые клетки,

Индукцированные стволовые клетки (иСК) — стволовые клетки, полученные из каких-либо иных (соматических, репродуктивных или плюрипотентных) клеток путём эпигенетического перепрограммирования. В зависимости от степени дифференцировки клетки при перепрограммировании различают: индуцированные тотипотентные, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) и получаемые так называемым прямым перепрограммированием или каким-либо иным способом называемые также индуцированными соматическими стволовыми клетками (ИССК) – (индуцированные прогениторные мультипотентные или унипотентные стволовые клетки)

Три пути перепрограммирования соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки:

1. Пересадка ядер, взятых из соматических клеток, в оплодотворённую яйцеклетку, из которой предварительно удалено ядро
2. Слияние соматических клеток с плюрипотентными стволовыми клетками
3. Модификация соматической клетки, индуцирующая её превращение в стволовую клетку, с помощью: генетического материала, кодирующего факторы транскрипции отвечающие за репрограммирование клеток; рекомбинантных белков; микроРНК, синтетической самореплицирующейся полицистронной РНК и низкомолекулярных биологически активных веществ.



ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА – ПАЦИЕНТ ОРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА



**Приобретает
особое
значение при
ведении
женщин
старше 40 лет
В программах
ВРТ!!!**

HAUTE COUTURE VS PRET-A-PORTER

Haute couture - «высокое шитьё» - «высокая мода».

творения модельеров, созданные, чаще всего, в единственном экземпляре. Они выполняются по заказу конкретного человека по его индивидуальным меркам. Согласно Положению Синдиката высокой моды, такая одежда должна быть минимум на 70% выполнена вручную. Для пошива одежды от-кутюр используются очень дорогие ткани и фурнитура.

Стандартный протокол Vs персонифицированная медицина

HAUTE COUTURE-P



Pret-a-porter - «готовое для носки», создаётся для массового производства и продажи в магазинах.

Одежда прет-а-порте производится большими партиями на производстве.

Все модели шьются в стандартных размерах. Именно такие изделия отражают модные направления грядущего сезона.





СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!