

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ: УСПЕХИ И НЕУДАЧИ

Пахомова Ж.Е., Баходирова Ш.Ф.

Городской межрайонный перинатальный центр №6, Ташкент

ХУЛОСА

Бепуштлиқ ҳозирги кунда жуда муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб, замонавий инновацион ёндашувлар энг мураккаб ҳолатларда ҳам даволаш имкониятларини кенгайтирди.

Мақсад. Бепуштлиқ муаммосининг замонавий ҳолатини кўрсатиш ҳамда инновацион технологияларнинг даволаш самарадорлигини ошириш, генетик касалликларни авлодга ўтиш хавфини камайтириш ва репродуктив терапияни индивидуаллаштиришидаги ролини баҳолаш.

Материаллар ва усуллар. Замонавий адабиётлар, клиник тадқиқотлар, метаанализлар ва эксперт тавсияларини ўз ичига олган таҳлилий шарҳ ўтказилди. Шарҳда бепуштлиқ диагностикаси ва даволаш усуллари, шунингдек, генетик, эпигенетик ва биоинжиниринг технологияларининг репродуктив тиббиётга жорий этилиши ўрганилди.

Натижалар. Замонавий инновацион ёндашувлар ҳатто мураккаб клиник ҳолатларда ҳам бепуштлиқни даволаш имкониятларини сезиларли даражада кенгайтирди. Ушбу усуллар ҳомиладорлик эҳтимолини оширади, ирсий касалликларнинг авлодга ўтиш хавфини камайтиради ва даволаш стратегияларини шахсга мос равишда олиб бориш имконини беради.

Хулоса. Репродуктив тиббиётнинг келажаги генетик ва эпигенетик технологияларни интеграциялаш, сунъий интеллектдан фойдаланиш, биоинжинирингни ривожлантириш ҳамда этика меъёрларини такомиллаштириш билан боғлиқ бўлиб, бепуштлиқни даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини оширишда янги истиқболлар яратади.

Калит сўзлар: бепуштлиқ, ёрдамчи репродуктив технологиялар, имплантацияга генетик тест, тухумдон тўқимаси трансплантацияси, митохондриал донорлик терапияси.

Бесплодие является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности. По оценкам всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие затрагивает до 15% пар репродуктивного возраста по всему миру [1]. Эта патология не только снижает качество жизни пациентов, но и имеет выраженные демографические последствия, особенно в странах с отрицательным естественным приростом населения.

За последние десятилетия наблюдается значительный рост интереса к изучению причин и механизмов развития бесплодия. Традиционные методы

SUMMARY

Infertility remains a significant medical and social issue, modern innovative approaches have substantially expanded treatment options even in complex cases.

Objective. To highlight the current state of infertility as a medical and social problem and to evaluate the role of innovative technologies in improving treatment outcomes, reducing the risk of genetic disease transmission, and enabling individualized reproductive therapy.

Materials and methods. An analytical review of recent literature, including clinical studies, meta-analyses, and expert recommendations on infertility management and the implementation of genetic, epigenetic, and bioengineering technologies in reproductive medicine.

Results. Modern innovative approaches have significantly expanded the possibilities of treating infertility, even in complex clinical cases. These methods increase pregnancy rates, reduce the risk of hereditary disease transmission, and allow for personalized therapeutic strategies.

Conclusion. The future of reproductive medicine lies in the integration of genetic and epigenetic technologies, the application of artificial intelligence, the development of bioengineering, and the refinement of ethical regulation, providing new perspectives for enhancing the effectiveness and safety of infertility treatment.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, preimplantation genetic testing, ovarian tissue transplantation, mitochondrial donation therapy.

лечения, включая медикаментозную терапию, хирургическую коррекцию и простые формы искусственного оплодотворения, хотя и позволили добиться определённых успехов, часто оказываются неэффективными у сложных категорий пациентов – например, у женщин старшего репродуктивного возраста или пациентов с генетическими формами бесплодия [2].

Инновационные подходы в репродуктивной медицине открывают новые возможности для преодоления ранее считавшихся непреодолимыми формами бесплодия. Среди них – развитие вспомогатель-

ных репродуктивных технологий (ВРТ), внедрение преимплантационного генетического тестирования (PGT), трансплантация яичниковой ткани, митохондриальная донорская терапия и концепция персонализированной репродуктивной медицины. Эти методы позволяют не только повысить эффективность лечения, но и снизить риск наследственных заболеваний у потомства.

Однако несмотря на впечатляющие успехи, внедрение инновационных технологий сопровождается и серьёзными проблемами: этическими, правовыми, экономическими и биологическими. Ряд методов остаётся дорогостоящим и недоступным для большинства пациентов; эффективность некоторых технологий не доказана в рандомизированных клинических исследованиях; существуют споры относительно их безопасности и этической оправданности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использован систематический и аналитический подход к оценке инновационных методов лечения бесплодия. Основой послужил обзор отечественных и зарубежных источников за последние 10 лет, включая рекомендации профессиональных сообществ, данные национальных регистров, а также результаты крупных систематических обзоров и метаанализов.

Инновационные подходы в лечении бесплодия

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) представляют собой обширный комплекс медицинских процедур, направленных на преодоление бесплодия. Ключевым отличием ВРТ является манипуляция с половыми клетками и эмбрионами вне организма женщины. Наиболее распространённые методы ВРТ включают индукцию овуляции, внутриматочную инсеминацию (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ) [3].

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

ЭКО – это метод, при котором оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом происходит *in vitro*. Программа ЭКО включает стимуляцию суперовуляции, пункцию фолликулов, оплодотворение в лабораторных условиях и перенос эмбрионов в полость матки. ЭКО является стандартом лечения трубного бесплодия, а также эффективным методом при эндометриозе, мужском факторе и бесплодии неясного генеза [2]. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), ежегодно в мире проводится более 2,5 миллионов циклов ЭКО/ИКСИ, приводящих примерно к 500 000 рождений [4]. В России, по данным РАРЧ (Российская ассоциация репродукции человека), эффективность ЭКО с собственными ооцитами у женщин до 35 лет достигает 40–45% на перенос [5]. Однако эффективность ЭКО резко снижается с возрастом пациентки. Например, у женщин старше 40 лет частота рождения живого ребёнка составляет менее 15% [6].

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). ИКСИ является модификацией ЭКО, при которой единичный сперматозоид вводится непосредственно в цитоплазму ооцита. Эта технология была разработана для преодоления тяжёлых форм мужского бесплодия, включая азооспермию после тестикулярной биопсии и тяжёлую олигозооспермию [7]. ИКСИ позволила значительно повысить шанс зачатия у пар с мужским фактором. По данным ASRM, в США доля циклов ЭКО с применением ИКСИ составляет более 65% [8]. При этом остаются вопросы о потенциальном повышении риска генетических аномалий у потомства, что требует тщательного консультирования пациентов [9].

Криоконсервация гамет и эмбрионов. Одним из важнейших достижений ВРТ является развитие технологий криоконсервации. Замораживание эмбрионов и ооцитов позволяет отсрочить перенос, снизить риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и повышает общую кумулятивную вероятность рождения ребёнка [10]. Особое значение криоконсервация приобрела в программах онкофертильности, позволяя женщинам репродуктивного возраста сохранить фертильность перед химио- и радиотерапией [11].

Донорские программы и суррогатное материнство. В случае истощённого овариального резерва или отсутствия матки используются программы донорства ооцитов и эмбрионов, а также суррогатное материнство. Эти технологии регулируются законодательством и подлежат строгому этическому контролю. В большинстве европейских стран донорство ооцитов легализовано и активно применяется при возрастном и генетически обусловленном бесплодии [12].

Прогностические модели оценки эффективности ВРТ. Современная репродуктивная медицина всё больше опирается на математические и статистические модели для прогнозирования исходов ВРТ. Эти подходы позволяют индивидуализировать план лечения и повысить информированность пациентов о вероятности успеха. Прогностические модели – это математические инструменты, основанные на больших массивах данных из регистров и клинических исследований. Они учитывают индивидуальные характеристики пары и параметры цикла стимуляции. Основные параметры, включаемые в модели: возраст женщины (наиболее сильный предиктор успеха), овариальный резерв, количество полученных и зрелых ооцитов, количество и качество эмбрионов, мужской фактор (показатели спермограммы), наличие предшествующих неудачных попыток, причина бесплодия.

Nelson’s Model (кумулятивная вероятность рождения живого ребёнка) учитывает количество переносов и возраст, прогнозируя общие шансы за серию попыток. Используется в Великобритании (HFEA) и странах ЕС для консультирования пар. Для более точного прогноза была разработана модель

Нельсона (Nelson et al.), которая позволяет рассчитать кумулятивную вероятность рождения живого ребёнка с учётом нескольких последовательных переносов свежих и криоконсервированных эмбрионов [13]. Модель основана на анализе больших когорт данных и учитывает: возраст пациентки, число полученных ооцитов, количество и качество эмбрионов, частоту потерь беременности, количество проведённых циклов. По данным британского регистра HFEA, кумулятивный шанс рождения живого ребёнка после 3 полных циклов ЭКО превышает 60% у женщин младше 35 лет [14]. Эти данные активно используют европейские клиники для консультирования.

Van Loendersloot Model разработана в Нидерландах. Прогнозирует вероятность рождения живого ребёнка после первого переноса на основе возраста, антимюллеров гормон, числа зрелых ооцитов, качества эмбрионов и других факторов [15].

ART Calculator / eSET Tool разработан ASRM для США. Позволяет оценить шансы успеха в зависимости от числа эмбрионов на перенос и рекомендовать стратегию eSET (элективный перенос одного эмбриона) для снижения риска многоплодной беременности [16].

ESHRE индивидуализированные калькуляторы рекомендует использовать модели для подбора доз стимуляции (например, консорциум POSEIDON предложил алгоритмы для пациентов с низким ответом) [17].

Преимплантационное генетическое тестирование (PGT-A). Преимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий (PGT-A) представляет собой одну из важнейших инновационных технологий в рамках программ ЭКО. Его цель – выявление хромосомных анеуплоидий в эмбрионах до их переноса в полость матки, что позволяет отобрать генетически здоровый эмбрион и повысить вероятность наступления беременности с рождением здорового ребёнка [18]. PGT-A включает биопсию трофобласта на стадии бластоцисты (5–6 день развития) с последующим генетическим анализом. На сегодняшний день основным методом является массивная параллельная секвенция (NGS), обеспечивающая высокую точность выявления анеуплоидий всех 23 пар хромосом [19].

Цели применения: увеличение частоты наступления беременности на перенос; снижение риска спонтанных выкидышей; снижение числа многоплодных беременностей (за счёт обоснованного переноса одного эмбриона); повышение кумулятивной вероятности рождения живого ребёнка.

ESHRE и ASRM признают эффективность PGT-A у женщин старшего репродуктивного возраста и при повторных неудачах имплантации [20,21]. По данным крупных метаанализов, PGT-A может повышать частоту рождения живого ребёнка на перенос у женщин старше 35 лет с высоким риском анеуплоидий [22]. Однако у молодых пациенток с хорошим про-

гнозом доказательства улучшения кумулятивной вероятности рождения ребёнка противоречивы. ESHRE в своих последних рекомендациях подчёркивает, что рутинное применение PGT-A во всех программах ЭКО не показано [23]. В ряде стран (США, Испания, Великобритания) PGT-A активно используется и предлагается пациентам старшего репродуктивного возраста. В России метод также внедрён в практику ведущих центров ВРТ и часто используется в программах с донорскими ооцитами и при повторных неудачных попытках имплантации [2]. Развитие PGT-A отражает общий тренд персонализированной медицины в репродуктологии, где выбор эмбриона основывается не только на морфологии, но и на генетической безопасности.

Трансплантация яичниковой ткани, митохондриальная донорская терапия и персонализированная медицина.

Инновационные подходы в лечении бесплодия выходят за рамки стандартных циклов ЭКО и ИКСИ. Развитие биотехнологий позволило внедрить высокотехнологичные методы, ранее считавшиеся экспериментальными, включая трансплантацию яичниковой ткани и митохондриальную донорскую терапию. Одновременно всё большее значение приобретает персонализированная репродуктивная медицина.

Трансплантация яичниковой ткани.

Трансплантация криоконсервированной кортикальной ткани яичников – метод, позволяющий восстановить эндокринную и генеративную функцию после гонадотоксичной терапии. Основные показания: онкологические заболевания с необходимостью химио- или радиотерапии, преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) после лечения, сохранение фертильности у молодых пациенток [24]. Процедура включает лапароскопическую биопсию яичниковой ткани, криоконсервацию (обычно методом медленного замораживания или витрификации) и последующую трансплантацию. По данным международного регистра трансплантации яичниковой ткани (International Ovarian Tissue Transplantation Registry), на 2022 год зарегистрировано более 200 рожденных детей после процедуры [25].

Митохондриальная донорская терапия.

Митохондриальная донорская терапия (MDT) или «три-парентальная ЭКО» разработана для предотвращения передачи митохондриальных заболеваний. Суть метода: перенос ядерного генетического материала родителей в донорскую яйцеклетку с «здоровыми» митохондриями, оплодотворение и перенос эмбриона в матку пациентки [26]. MDT впервые решена к применению в Великобритании (HFEA лицензировала первые случаи в 2017 году). По состоянию на 2023 год зарегистрированы первые успешные роды после процедуры.

Активация примордиальных фолликулов in vitro (IVA, метод Кавамуры). Одним из самых инновационных подходов к лечению преждевременной

недостаточности яичников (ПНЯ) стала технология *in vitro* activation (IVA), разработанная группой Кавамуры (Kawamura et al.) в Японии. Эта методика нацелена на стимуляцию «спящих» примордиальных фолликулов у женщин с ПНЯ или низким овариальным резервом [27,28]. Метод IVA основан на понимании молекулярных механизмов, регулирующих активацию примордиальных фолликулов. Ключевую роль играют пути PI3K-AKT и Hippo-сигналинг. В норме Hippo-путь ингибирует рост фолликулов; его механическая фрагментация ткани яичника разрушает эту регуляцию и стимулирует рост [29]. В оригинальном исследовании Кавамуры (2013) сообщалось о первых успешных беременностях и родах после IVA у женщин с ПНЯ [27]. Последующие исследования в Японии, Китае и Европе показали возможность роста фолликулов и получения зрелых ооцитов даже при очень низком овариальном резерве [28].

Концепция Artificial Ovary Activation (AOA) или искусственной активации яичника – это дальнейшее развитие подхода *in vitro* activation (IVA), предложенного Кавамурой и соавторами. Целью AOA является не только стимуляция активации «спящих» примордиальных фолликулов, но и создание условий для их безопасного *ex vivo* созревания с минимальной инвазией [27]. Кавамура и соавторы считают AOA частью более широкой концепции инженерии яичников для восстановления фертильности у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) и после гонадотоксичного лечения. Развитие этой технологии может стать одним из направлений персонализированной медицины в репродуктологии [28].

Внедрение инновационных технологий в репродуктивную медицину за последние десятилетия позволило существенно улучшить исходы лечения бесплодия. Эти успехи подтверждаются как регистрами национального уровня (CDC, HFEA, ESHRE), так и результатами крупных многоцентровых исследований.

По данным CDC (США), средняя частота рождения живого ребёнка на цикл ЭКО у женщин младше 35 лет превышает 40%, а при кумулятивном анализе (включая криопереносы) может достигать 65–70% [28].

ESHRE сообщает о схожих показателях по Европе: в среднем 30–35% успеха на перенос свежего эмбриона и более 50% кумулятивной вероятности после нескольких попыток.

Таким образом, инновационные методы лечения бесплодия существенно расширили возможности для пациентов, ранее имевших крайне низкие шансы на успех. От традиционного ЭКО и донорских программ до сложных генетических тестов и трансплантации яичниковой ткани – современные технологии позволяют индивидуализировать подход и повысить кумулятивную вероятность рождения живого ребёнка даже в самых сложных случаях.

Несмотря на значительные достижения, инновационные подходы в лечении бесплодия сопровождаются целым рядом ограничений и проблем. Эти неудачи важно учитывать при консультировании пациентов и планировании лечения.

Биологические ограничения

- Возрастной фактор остаётся ключевым барьером. Эффективность ЭКО и других ВРТ резко падает после 40 лет, несмотря на инновационные стимуляционные протоколы и PGT-A. Даже при отборе euploidных эмбрионов с помощью PGT-A общая вероятность рождения живого ребёнка уменьшается с возрастом женщины из-за снижения качества ооцитов.
- Мозаицизм эмбрионов ограничивает точность PGT-A. Даже современные NGS-методы не всегда позволяют корректно предсказать имплантационный потенциал эмбриона.
- Невозможность лечения полного истощения овариального резерва. Методы IVA и трансплантация яичниковой ткани требуют наличия хотя бы минимального числа примордиальных фолликулов. У пациенток с полным истощением резерва эффективных решений пока нет.

Технические и клинические ограничения

- Инвазивность процедур. Многие инновационные методы (биопсия трофобласта при PGT-A, трансплантация яичниковой ткани, фрагментация кортикальной ткани при IVA) требуют хирургического вмешательства и связаны с рисками осложнений.
- Неравномерная эффективность. Некоторые протоколы работают только в узких группах пациентов. Например, PGT-A наиболее полезно у женщин старше 35 лет с высоким риском анеуплоидий, а IVA – лишь у пациенток с остаточной популяцией фолликулов.
- Ограниченные доказательства эффективности. Для ряда методов (например, митохондриальная донорская терапия, Artificial Ovary Activation) пока доступны лишь ограниченные клинические данные, а большая часть исследований носит экспериментальный характер.
- Этические и правовые проблемы
- Отбор эмбрионов (PGT-A) вызывает дебаты о допустимости «генетического скрининга», возможности дискриминации по генетическим признакам и селекции по «немедицинским» критериям.
- Митохондриальная донорская терапия сопряжена с вопросами этики вмешательства в зародышевую линию человека и правового статуса «третьего родителя». В ряде стран MDT запрещена или строго регулируется

(например, в США только в виде ограниченных клинических исследований под надзором FDA).

- Суррогатное материнство и донорские программы порождают правовые конфликты и требуют строгого контроля для предотвращения коммерциализации и эксплуатации уязвимых групп населения.

Экономические барьеры и доступность

- Высокая стоимость инновационных процедур остаётся серьёзным ограничением. PGT-A, IVA, трансплантация яичниковой ткани и MDT требуют высокотехнологичного оснащения и дорогостоящих реагентов.
- В большинстве стран расходы ложатся на пациента, что делает инновационные методы недоступными для значительной части населения.
- По данным ВОЗ, доступ к ВРТ и генетическому тестированию остаётся крайне неравномерным даже между странами с высоким уровнем дохода.

ВЫВОДЫ

Несмотря на впечатляющие успехи, инновационные методы лечения бесплодия нельзя рассматривать как универсальное решение. Их внедрение должно сопровождаться строгой клинической оценкой эффективности, этическими обсуждениями и мерами по расширению доступности для пациентов. Инновационные подходы в лечении бесплодия за последние десятилетия произвели настоящую революцию в репродуктивной медицине. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), преимплантационное генетическое тестирование (PGT-A), трансплантация яичниковой ткани, митохондриальная донорская терапия, методы *in vitro* активации фолликулов (IVA) и концепция искусственного яичника открыли новые возможности для пациентов, ранее считавшихся безнадежными кандидатами на лечение.

Достижения в этой области позволили существенно повысить частоту рождения живого ребёнка, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста и в сложных клинических случаях. Однако эти успехи не отменяют существующих проблем: высокая стоимость процедур, инвазивность, ограниченные данные о долгосрочной безопасности, биологические пределы, а также серьёзные этические и правовые вопросы.

Особое значение приобретает развитие персонализированной репродуктивной медицины, опирающейся на прогнозирование шансов успеха с использованием биомаркеров, генетического тестирования и искусственного интеллекта. Такая стратегия позволяет не только повысить эффективность лечения, но и снизить риски и издержки для пациента и системы здравоохранения.

Будущее лечения бесплодия, несомненно, связано с мультидисциплинарным подходом, включа-

ющим генетику, молекулярную биологию, биоинженерию, этику и здравоохранительную политику. Только комплексное решение позволит преодолеть существующие барьеры и обеспечить доступность современных технологий для всех пациентов, нуждающихся в помощи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ЭКО - Экстракорпоральное оплодотворение

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

PGT-A - преимплантационное генетическое тестирование

ВМИ - внутриматочная инсеминация

ИКСИ - интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида

РАРЧ - Российская ассоциация репродукции человека

ASRM - American Society for Reproductive Medicine

ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology

eSET - селективный перенос одного эмбриона

СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников

HFEA - Human Fertilisation and Embryology Authority

NGS - массивная параллельная секвенция

ПНЯ - преждевременная недостаточность яичников

MDT - Митохондриальная донорская терапия

AOA - Artificial Ovary Activation

CDC - The Centre for Disease Control

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Infertility. WHO Fact Sheets. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Баранов В.С., Сухих Г.Т., Серова Н.П. Репродуктивная медицина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 480 с.
3. WHO. Global ART Monitoring. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
4. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ART Fact Sheet 2022. <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources>
5. Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ). <https://rarch.ru>
6. CDC. 2021 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. <https://www.cdc.gov/art/artdata/index.html>
7. Palermo G et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-18.
8. ASRM. Assisted Reproductive Technology 2022 Guidelines. <https://www.asrm.org>
9. Bonduelle M et al. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):165–183. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt040>

10. Cobo A et al. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1543-1555.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.007>
 11. Ethics Committee of ASRM. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022-1033. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013>
 12. Shenfield F et al. ESHRE Task Force on Cross-Border Reproductive Care. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1361-1368. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq057>
 13. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth after IVF. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011;23(3): 165-171. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328346c938>
 14. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). Fertility treatment 2018-2020: trends and figures. <https://www.hfea.gov.uk/about-us/publications/research-and-data/fertility-treatment-2018-2020-trends-and-figures>
 15. van Loendersloot LL et al. Predictive models in IVF: external validation using multiple clinics data. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1243-1255. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu069>
 16. SART Patient Predictor. Society for Assisted Reproductive Technology. <https://www.sart.org/patients/patient-predictor/>
 17. Alviggi C et al. Poseidon criteria and their implications for clinical practice. *Front Endocrinol*. 2019;10:614. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00614>
 18. Harper JC et al. The evolution of preimplantation genetic testing for aneuploidy: from FISH to NGS. *Hum Reprod Update*. 2020;26(5): 706-729. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa017>
 19. Treff NR, Zimmerman RS. Advances in preimplantation genetic testing for aneuploidy using next-generation sequencing. *Fertil Steril*. 2017;107(3): 593-599. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>
 20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;109(3): 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.002>
 21. ESHRE PGT Consortium. Good practice recommendations for PGT in ART clinics. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3): hoaa020. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa020>
 22. Mastenbroek S et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in IVF: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
 23. ESHRE. PGT-A Guideline 2023 Update. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/PGT>
 24. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1614676>
 25. Andersen CY et al. Worldwide fertility outcome after ovarian tissue transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(4):687-696. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02495-4>
 26. Craven L et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2010;465(7294):82-85. <https://doi.org/10.1038/nature08958>
 27. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(43):17474-17479. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312830110>
 28. Kawamura K, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(3):217-222. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000072>
 29. Zhang H, Liu K. Cellular signaling pathways in ovarian follicle activation. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015;9:1-12. <https://doi.org/10.4137/CMRH.S24051>
-