

Продление репродуктивного периода у женщин: современные подходы и анти-эйдж-терапия

С.В. Камоева^{1,2}, Д.С. Маковская¹, Ю.Э. Доброхотова²

¹ АО «К+31» Запад, Москва, Россия;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Увеличение продолжительности жизни и тенденция к отсрочке планирования первой беременности стимулируют поиск эффективных методов продления репродуктивного периода у женщин и повышение качества их жизни. Настоящая обзорная статья посвящена анализу современных представлений о физиологических и молекулярных процессах, лежащих в основе старения яичников, и актуальных анти-эйдж-стратегий, направленных на улучшение овариального резерва и поддержание фертильности. Особое внимание уделено роли окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, эпигенетическим механизмам, включая модификации ДНК, а также инновационным терапевтическим подходам. В частности, рассмотрены PRP-терапия (внутрияичниковая инъекция обогащённой тромбоцитами плазмы), применение стволовых клеток для регенерации ткани яичников, сенотерапия, направленная на элиминацию стареющих клеток, и перспективы технологии митохондриального донорства для улучшения качества ооцитов. Представлены данные клинических и экспериментальных исследований, демонстрирующие эффективность этих стратегий для сохранения репродуктивного потенциала, что открывает новые горизонты в лечении бесплодия, улучшении качества жизни и предоставлении женщинам возможностей для более позднего материнства. Обсуждаются ограничения и перспективы дальнейших исследований в этой динамично развивающейся области.

Ключевые слова: анти-эйдж; овариальный резерв; фертильность; PRP-терапия; митохондриальная дисфункция; оксидативный стресс; сенотерапия.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Камоева С.В., Маковская Д.С., Доброхотова Ю.Э. Продление репродуктивного периода у женщин: современные подходы и анти-эйдж-терапия // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 3. С. XX–XX. DOI: [10.17816/aog656699](https://doi.org/10.17816/aog656699) EDN: ?????

Рукопись получена: 19.02.2025

Рукопись одобрена: 10.08.2025

Опубликована online: ????????

Все права защищены © Эко-Вектор, 2025

Extending the Female Reproductive Lifespan: Modern Approaches and Anti-Aging Therapies

Svetlana V. Kamoeva^{1,2}, Diana S. Makovskaya¹, Yulia E. Dobrokhotova²

¹ AO «K+31» Zapad, Moscow, Russia;

² Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

The increasing lifespan and the trend toward delayed first pregnancies have fueled interest in methods for extending the female reproductive lifespan. This review article analyzes current understanding of the physiological and molecular mechanisms of ovarian aging and explores contemporary anti-aging approaches aimed at improving ovarian reserve and sustaining fertility. Particular attention is given to the role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, epigenetic mechanisms, and innovative techniques such as platelet-rich plasma (PRP) therapy, stem cell application, senotherapy, and the prospects of "mitochondrial donation." Data from clinical and experimental studies are presented, suggesting effective strategies for preserving reproductive potential, which opens new avenues for infertility treatment, improved quality of life, and enabling women to pursue motherhood later in life.

Keywords: anti-aging; OVARIAN Reserve; fertility; PRP therapy; mitochondrial dysfunction; oxidative stress; senotherapy.

TO CITE THIS ARTICLE:

Kamoeva SV, Makovskaya DS, Dobrokhotova YuE. Extending the Female Reproductive Lifespan: Modern Approaches and Anti-Aging Therapies. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(3):xx–xx. DOI: 10.17816/aog656699 EDN: ?????

Received: 19.02.2025

Accepted: 10.08.2025

Published online: ?????????

All rights reserved © Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

За последние десятилетия средний возраст рождения первенца во многих странах мира существенно возрос¹. Социально-экономические факторы, карьерные приоритеты и улучшение медицинского обслуживания позволили женщинам планировать беременность в более позднем возрасте. Однако биологические процессы старения яичников остаются основным ограничивающим фактором для наступления беременности после 35–40 лет [1].

В связи с этим вопрос продления репродуктивного периода у женщин становится всё более актуальным для клинической практики. Разработка эффективных стратегий борьбы с возрастным снижением овариального резерва требует междисциплинарного подхода, объединяющего достижения в области гинекологии, эндокринологии, репродуктивной медицины, геронтологии и молекулярной биологии.

Цель исследования. Анализ новейших исследований, посвящённых механизмам старения яичников, а также методам и перспективам анти-эйдж-терапии с целью сохранения или восстановления репродуктивной функции у женщин старшего репродуктивного возраста.

МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ ЯИЧНИКОВ

УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА И КАЧЕСТВА ФОЛЛИКУЛОВ

Потеря фолликулярного пула начинается ещё во внутриутробном периоде развития и продолжается на протяжении всей жизни. При рождении насчитывается примерно 1–2 млн примордиальных фолликулов, к периоду полового созревания их остаётся порядка 300–400 тыс., а к 35–37 годам число и качество ооцитов значительно снижаются [2]. Одной из причин является повышенная чувствительность фолликулов к окислительному стрессу и изменениям микроокружения, приводящим к их атрезии [3].

Патологическое старение яичников может предсказать наступление менопаузы. Термин «ранняя менопауза» используется для обозначения наступления менопаузы до 45 лет, тогда как преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — когда последняя менструация происходит

¹ Fertility rates. OECD. 2025. Режим доступа: <https://www.oecd.org/en/data/indicators/fertility-rates.html>

до 40 лет. ПНЯ — это гинекологическое заболевание, которое поражает примерно 1% женщин. Примерно в 90% случаев причина ПНЯ неизвестна (идиопатическая), однако её причинами могут быть различные генетические аномалии (например, синдром Тёрнера), воздействие гонадотоксических агентов (химио- и радиотерапия), аутоиммунные заболевания (щитовидной железы, болезнь Аддисона и целиакция), вирусные инфекции, овариэктомия и эндометриоз [4]. Низкие уровни эстрогена при ПНЯ имеют последствия для здоровья женщин, потенциально более серьёзные, чем те, которые наблюдаются при физиологической менопаузе [5]. А.М. Malek и соавт. [6] наблюдали 15% увеличение риска смертности от всех причин среди женщин с ранним возрастом менопаузы.

Другие исследования подтвердили, что у женщин с ПНЯ более высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных состояний, остеопороза, когнитивной дисфункции, расстройств настроения и сексуальных дисфункций [7].

Роль окислительного стресса и повреждения ДНК

Окислительный стресс рассматривается как один из ключевых факторов, ускоряющих старение яичников. Накопление реактивных форм кислорода и угнетение антиоксидантных систем организма способствуют повреждению ДНК ооцитов и гранулёзных клеток [8]. В результате активации путей апоптоза снижается как общее количество фолликулов, так и их способность к созреванию и овуляции. Интересно, что состояния сниженного антиоксидантного статуса, такие как эндометриоз и синдром поликистозных яичников, также связаны с аномальным развитием фолликулов и бесплодием. Увеличение количества свободных радикалов в гранулёзных клетках яичников связано с аномальной фолликулярной функцией через снижение экспрессии рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что, в свою очередь, нарушает работу сигнальных путей и ответ яичников на секрецию ФСГ [9].

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси

Функционирование яичников тесно связано с регуляцией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Возрастная дисфункция этой оси ведёт к повышению уровня ФСГ и снижению уровня эстрогенов и ингибина В [10]. Эти изменения отражают снижение функционального резерва яичников. Увеличение уровня ФСГ, в свою очередь, считается одним из ранних маркеров снижения фертильности и приближения менопаузального перехода [11].

В нескольких исследованиях оценивали маркеры старения яичников с потенциалом прогнозирования наступления менопаузы, такие как количество антральных фолликулов и уровни ингибинов А и В в крови, ФСГ, эстрадиола и антимюллера гормона. Последний вырабатывается гранулёзными клетками растущих фолликулов, от первичного до небольших антральных. Антимюллеров гормон в настоящее время является наиболее многообещающим маркером для прогнозирования возраста естественной менопаузы [12].

Митохондриальная дисфункция и эпигенетические механизмы

С возрастом в митохондриях, содержащихся в ооцитах, накапливаются повреждения и мутации митохондриальной ДНК, что отражается на синтезе АТФ и контроле над апоптозом [13]. Дефицит энергии и рост уровня окислительного стресса усугубляют процесс истощения фолликулярного пула.

Аутофагия — это клеточная система разрушения и переработки неиспользуемых или повреждённых клеточных органелл и белков, она играет важную роль в базальном гомеостазе [14]. Клеточное старение является одним из факторов развития возраст-ассоциированных заболеваний. Сенесцентные клетки имеют общий фенотип, характеризующийся увеличением размеров, уплощением формы, увеличением внутриклеточной массы, повышенной выработкой активных форм кислорода, накоплением продуктов повреждения, опосредованных антральными фолликулами, повышением активности β-галактозидазы, образованием гетерохроматиновых очагов, связанных со старением. Все эти изменения описывают термином «секреторный фенотип, связанный со старением» (senescence-associated secretory phenotype, SASP). Стареющие клетки теряют способность к пролиферации, ослабляя регенерацию тканей и приводя к снижению их функции [15]. Z. Guo и Q. Yu [16] высказали предположение, что снижение аутофагии с возрастом связано с активацией белков-мишеней рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), которые ингибируют аутофагию и участвуют в регуляции SASP в стареющих клетках.

Эпигенетические факторы (метилирование ДНК, модификации гистонов, микроРНК) также играют важную роль в регуляции генов, ответственных за фолликулогенез [17]. Нарушения эпигенетических программ могут приводить к ускоренной деградациии овариальной ткани и снижению качества ооцитов.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ВОСПАЛЕНИЕ

Воспалительное старение — это явление, характеризующееся слабовыраженным, но прогрессирующим воспалительным процессом, частично связанным с SASP. Накопление стареющих клеток приводит к воспалительному каскаду, в котором участвуют NF-κB, IL-1α, трансформирующий фактор роста (TGF)-β и IL-6 [18]. Предполагается, что в иммунных и репродуктивных клетках воспаление, вызванное старением, оказывает негативное влияние на фертильность в основном из-за ослабления иммунной толерантности [19].

УКОРОЧЕНИЕ ТЕЛОМЕР

Теломерная теория репродуктивного старения является одним из последних объяснений возраст-ассоциированного снижения фертильности у женщин. Укорочение теломер вызывает старение клеток из-за остановки клеточного цикла, зависящего от транскрипционного фактора (p53). В медленно делящихся клетках, таких как ооциты, основной причиной истощения теломер является накопление антральных фолликулов. Другой причиной укорочения теломер в яичниках является потеря активности теломеразы. Активность теломеразы определяется в таких клетках яичников, как зародышевые, стволовые и гранулёзные. Однако в зрелых ооцитах активность теломеразы низкая или почти не определяется [20].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОДЛЕНИЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И МОДУЛЯЦИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА

Эстрогены и гестагены

Старение яичников — это непрерывное физиологическое явление, при этом менопауза является клиническим признаком прекращения функции яичников. Генетика, маркером которой в первую очередь выступает семейный анамнез возраста начала менопаузы, является основным определяющим фактором. Этническая принадлежность, физическая активность, диета и привычки — другие значимые факторы, влияющие на возраст менопаузы [7].

Гипоэстрогения, вызванная менопаузой, имеет краткосрочные и долгосрочные последствия для здоровья женщин. Приливы, ночная потливость, сердцебиение, головная боль, сухость влагалища, диспареуния, дизурия и рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей являются краткосрочными последствиями, тогда как остеопороз, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания определяются в долгосрочной перспективе [21].

Эстроген-гестагенные препараты традиционно применяют для коррекции климактерических симптомов. Исследования показывают, что менопаузальная гормональная терапия может отсрочить проявление симптомов и оказать протективный эффект на костную ткань и сердечно-сосудистую систему. Однако прямое влияние на увеличение числа фолликулов или восстановление овариального резерва ограничено [22]. В настоящее время нет убедительных данных о том, что стандартная менопаузальная гормональная терапия способна существенно продлить период фертильности. В то же время регулярная умеренная физическая активность, здоровое питание, поддержание здоровых привычек и ранняя диагностика и контроль острых или хронических заболеваний являются хорошими стратегиями торможения старения яичников.

Андрогены и дегидроэпиандростерон

Дегидроэпиандростерон (DHEA), являясь предшественником эстрогенов и андрогенов, изучается как вспомогательное средство у женщин с пониженным овариальным резервом. Результаты ряда исследований свидетельствуют об улучшении реакции на стимуляцию яичников при экстракорпоральном оплодотворении, повышении уровня андрогенов в фолликулярной жидкости и возможном увеличении числа созревающих ооцитов. Однако оптимальные дозировки и длительность терапии остаются предметом дискуссий [23].

АНТИОКСИДАНТНАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

С учётом ведущей роли окислительного стресса в старении яичников активно исследуются возможности применения антиоксидантов.

Коэнзим Q10

Коэнзим Q10 (CoQ10, также известный как убихинон) является естественным компонентом большинства клеточных мембран в организме. В восстановленной форме CoQ10 функционирует как антиоксидант благодаря способности усиливать внутренние антиоксидантные системы и напрямую ингибировать перекисное окисление липидов, а также окисление белков и ДНК. Важно отметить, что CoQ10 также является мощным стимулятором митохондриальной функции и компонентом цепи переноса электронов. Таким образом, CoQ10 играет центральную и решающую роль в производстве клеточной энергии [24].

По данным нескольких рандомизированных исследований, приём CoQ10 может улучшать показатели качества ооцитов и эмбрионов у женщин старшего возраста [25].

Чтобы увеличить количество и качество аспирированных ооцитов и, следовательно, повысить частоту живорождения, в нескольких клинических исследованиях оценивали различные протоколы стимуляции яичников. Предварительное лечение с использованием CoQ10, тестостерона, DHEA и миоинозитола, а также использование рекомбинантного лютеинизирующего гормона, гормона роста, кломифен цитрата и летрозола являются некоторыми из стратегий, предложенных для лечения пациентов с бедным ответом на овариальную стимуляцию [7, 26]. Недавний метаанализ показал, что DHEA и CoQ10 являются перспективными вспомогательными средствами для повышения частоты клинической беременности (OR: 2,46: 95% ДИ: 1,16–5,23 и OR: 2,22: 95% ДИ: 1,08–4,58 соответственно), в то время как гормон роста увеличил количество полученных ооцитов [26].

Мелатонин

Помимо регуляции циркадных ритмов, мелатонин обладает выраженными антиоксидантными свойствами и участвует в защите фолликулов от окислительных повреждений [27].

Снижение окислительного стресса в яичниках под воздействием мелатонина вызвано повышением регуляции антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и супероксид дисмутазы через сигнальный путь MT1/p53. Наряду со снижением окислительного стресса, мелатонин также помогает предотвратить старение яичников за счёт увеличения длины теломер, повышения регуляции путей НАД-зависимых белков (сиртуинов) и уменьшения клеточного воспаления [26]. Более того, мелатонин, по-видимому, оказывает антиапоптотическое действие посредством ингибирования митохондриального высвобождения цитохрома C [28].

Фолиевая кислота, витамины C и E, омега-3 жирные кислоты также рассматриваются как вспомогательная терапия для снижения системного воспаления и поддержки фолликулогенеза [8].

PRP-ТЕРАПИЯ

Использование обогащённой тромбоцитами плазмы (PRP) с целью регенерации овариальной ткани остаётся одной из самых обсуждаемых инноваций в репродуктивной медицине [29]. Тромбоцитарные факторы роста, включая PDGF, TGF- β , VEGF, IGF-1, потенциально способны стимулировать ангиогенез, клеточную пролиферацию и восстановление яичниковой ткани.

В 2018 г. E.S. Sills и соавт. [30] первыми описали интраовариальную инъекцию аутологичной PRP, что значительно улучшило ответ четырёх пациенток со сниженным овариальным резервом, у которых отмечался плохой овариальный ответ в предыдущих циклах экстракорпорального оплодотворения. После вмешательства отмечалось снижение уровня ФСГ и повышение антимюллерова гормона. У всех четырёх пациенток было по крайней мере 5 бластоцист, доступных для криоконсервации.

Несмотря на появление множества положительных клинических случаев и небольших клинических исследований, оценка эффективности PRP-терапии требует более масштабных рандомизированных клинических исследований. Вопросы безопасности, долгосрочного эффекта, а также оптимальных протоколов (дозы, кратность введения) пока остаются нерешёнными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Криоконсервация и трансплантация ткани яичников

В настоящее время сохранение женской фертильности возможно путём витрификации ооцитов, эмбрионов или ткани яичников. Среди этих трёх методов витрификация ткани яичников, первоначально предложенная для онкологических пациентов перед химио- или лучевой терапией, и последующая трансплантация могут восстановить не только женский репродуктивный потенциал, но и гормональную функцию яичников [31]. Криоконсервация и трансплантация ткани яичников выполнены впервые в 1999 г. у 29-летней пациентки с хирургической менопаузой в возрасте 28 лет, которая не достигла улучшения симптомов менопаузы с помощью традиционной гормональной терапии.

Недавно Американское общество репродуктивной медицины признало, что такой метод может быть показан для сохранения фертильности в ситуациях, когда гиперстимуляция яичников противопоказана [32]. Систематический обзор 309 случаев криоконсервации и трансплантации ткани яичников показал, что намерением подавляющего большинства пациентов было восстановление репродуктивной функции, но у девяти пациенток процедура использовалась с нерепродуктивной целью — для восстановления эндокринной функции яичников. Этот же

систематический обзор подчеркнул, что процедура смогла восстановить эндокринную функцию в 85% случаев [33].

Несмотря на большой прогресс в исследованиях криоконсервации, необходимы данные для определения лучших протоколов для замораживания, размораживания и трансплантации ткани яичников, идеального возраста для удаления коркового вещества яичников, а также количества и интервала трансплантаций [7].

Митохондриальная пересадка

Дефекты митохондриальной ДНК в ооцитах являются одной из важных причин нарушения эмбрионального развития и снижения качества ооцитов у женщин старших возрастных групп. В связи с этим ряд клиник экспериментирует с технологиями митохондриального донорства, когда ядерный геном извлекается из ооцита или зиготы, в которых есть митохондриальные мутации, и имплантируется в нормальную донорскую клетку без ядра. Перспективность данного подхода подтверждена первыми клиническими случаями, однако процедура вызывает вопросы этической и правовой регуляции [34].

Стволовые клетки

Использование мезенхимальных стволовых клеток и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток — ещё одно направление, обещающее восстановление или формирование новых фолликулов. Предварительные исследования продемонстрировали большой потенциал для лечения женского бесплодия, улучшения морфологии яичников и повышения уровня андрогенов/эстрогенов у животных после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. Однако до полноценного клинического применения данного метода необходимо решить ряд этических, технологических и вопросов безопасности [35].

РОЛЬ ОБРАЗА ЖИЗНИ В ПРОДЛЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

Помимо узкоспециализированных методов, значительная роль в профилактике и замедлении старения яичников отводится факторам образа жизни.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Диета, богатая антиоксидантами, омега-3 жирными кислотами, витаминами групп В и D, положительно влияет на функцию яичников и снижает уровень системного воспаления. Прекращение функции яичников и вызванное этим снижение уровня циркулирующих эстрогенов связаны с различными метаболическими изменениями, такими как ожирение, нарушение липидного обмена, гипертония и инсулинорезистентность, наблюдаемыми во время индуцированной менопаузы у грызунов, а также у женщин во время естественной менопаузы. Одно исследование показало, что у 6-месячных крыс, у которых менопауза была вызвана овариэктомией, наблюдается небольшое повышение систолического артериального давления, массы тела, резистентности к инсулину и уровня холестерина в плазме по сравнению с интактными самками того же возраста. Это подтверждает представление о том, что метаболические изменения обусловлены функцией яичников независимо от возраста [7].

Диетические стратегии оказались широко эффективными в сохранении снижения резерва фолликулов у мышей. Ограничение калорийности от 10 до 30% доказало свою эффективность в содействии общему долголетию и продлению фертильности у самок из-за влияния на контроль окислительного стресса, резистентности к инсулину и снижения хронического воспаления. Ограничение калорийности может продлить фертильность, сохраняя овариальный резерв, уменьшая активацию mTOR и фактора транскрипции FOXO3 как основных регуляторов активации примордиальных фолликулов [36]. Кроме того, снижение калорийности также регулировало механизмы репарации ДНК, предотвращая накопление повреждений ДНК, что могло повлиять на качество ооцитов.

С другой стороны, в исследовании M.E. Skaznik-Wikiel и соавт. [37] диеты с высоким содержанием жиров и/или углеводов вызвали вредные метаболические адаптации, усиливая воспаление в тканях яичников и снижая овариальный резерв. Интересно, что нездоровая диета снижала овариальный резерв даже при отсутствии прибавки массы тела.

АДЕКВАТНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ.

Умеренная физическая активность улучшает метаболический профиль (снижает риск инсулинорезистентности), что, в свою очередь, благоприятно отражается на репродуктивном здоровье [38].

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

Токсическое воздействие курения и частого употребления алкоголя усиливает окислительный стресс и апоптоз в яичниках [39].

УПРАВЛЕНИЕ СТРЕССОМ И ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН

Хронический стресс и нарушение циркадных ритмов способствуют гормональному дисбалансу, повышению уровня кортизола и увеличению системного воспаления. Анализ литературных данных свидетельствует о неблагоприятном воздействии факторов стресса на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий, процессы оогенеза и эмбриогенеза [40].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕНОТЕРАПИИ В БОРЬБЕ СО СТАРЕНИЕМ

Основываясь на физиологии яичников, исследованиях на животных, изучении молекулярных путей репродуктивного старения, идеальная стратегия замедления старения яичников должна обладать следующими характеристиками: начинаться при наличии хорошего резерва яичников; поддерживаться в течение длительного периода; оказывать воздействие на динамику примордиальных фолликулов, контролируя скорость активации и атрезии; безопасность использования в период до зачатия, беременности и лактации.

Разработка препаратов, называемых сенолитиками, которые могут либо стимулировать апоптоз стареющих клеток, либо ослаблять действие и секрецию стареющих клеток, называемых ингибиторами SASP, сеноморфиками или сеностатиками, доказала свою эффективность в улучшении некоторых возраст-ассоциированных состояний, таких как идиопатический лёгочный фиброз, атеросклероз и остеоартрит [41].

Другая жизнеспособная стратегия заключается в том, чтобы побудить иммунную систему избавляться от стареющих клеток. Например, можно усилить активность NK-клеток и стимулировать выработку антител, нацеленных на рецепторы стареющих клеток, таких как ингибитор дипептидилпептидазы-4, рецептор урокиназы и виментин [42].

РАПАМИЦИН

Рапамицин является иммуносупрессором, который фармакологически действует как ингибитор протеинкиназы mTOR. Рапамицин подавляет активацию первичного фолликула посредством регуляции сигнальных путей mTOR и сиртуина, сохраняя резерв примордиальных фолликулов и замедляя наступление менопаузы. Эти изменения коррелируют с повышенной экспрессией гена FOXO3a яичников и снижением фосфорилирования белка FOXO3a, который сохраняясь в своей нефосфорилированной форме, поддерживает примордиальные фолликулы в их неактивном состоянии, тем самым сохраняя фертильность [43].

NAD И ПРЕДШЕСТВЕННИКИ

Никотинамид мононуклеотид (NMN) и никотинамид рибозид (NR) являются предшественниками метаболического кофактора никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺/NADH), доступность которого снижается с возрастом. NADH является важным окислительно-восстановительным кофактором и ферментным субстратом, который опосредует энергетический метаболизм, восстановление ДНК и экспрессию генов. Введение предшественников NAD⁺ успешно использовалось для профилактики возраст-ассоциированных состояний от метаболических и нейродегенеративных до онкологических заболеваний. Недавно было обнаружено, что NAD⁺ необходим для активации пути сиртуина и, следовательно, для модуляции клеточного старения, что имеет значительный фармацевтический потенциал [20].

МЕТФОРМИН

Многочисленные эпидемиологические исследования задокументировали антивозрастные свойства и химиопрофилактический потенциал метформина. Первоначально используемый для лечения диабета 2-го типа, метформин в настоящее время является перепрофилированным препаратом с превосходными профилями безопасности и привлекательной стратегией для профилактики и лечения онкологических пациентов в рамках адъювантной терапии. Активность метформина заключается в активации AMP-активируемой протеинкиназы, которая ингибирует путь mTOR [20].

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день нет клинически осуществимых методов продления репродуктивного периода. Однако за последние годы достигнуты важные успехи, а доклинические и предстоящие клинические исследования демонстрируют большой потенциал для улучшения женской фертильности.

Несмотря на значительные успехи в области вспомогательных репродуктивных технологий и улучшении методов стимуляции, биологические аспекты старения яичников требуют комплексного решения, включая антиоксидантную терапию, коррекцию гормонального баланса и потенциально инновационные клеточные и генетические методики.

Практика показывает, что достижение положительных результатов возможно лишь при индивидуальном подборе терапии с учётом исходного овариального резерва, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и генетических особенностей. Перспективные методы (PRP-терапия, митохондриальный перенос, мезенхимальные стволовые клетки, сенотерапия) уже демонстрируют первые обнадеживающие результаты, однако оставляют множество нерешённых вопросов, связанных с безопасностью и воспроизводимостью.

Важным остаётся вклад профилактики — модификации образа жизни, сбалансированного питания, отказа от вредных привычек, контроля стресса и своевременной диагностики состояний, приводящих к снижению овариального резерва. Такой комплексный подход открывает перспективы для более эффективного управления репродуктивной функцией женщин и сохранения их здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Угасание функции яичников — многофакторный процесс, отражающий сложное взаимодействие гормональных, генетических, эпигенетических и метаболических факторов. Развитие науки и технологий в области репродуктивной медицины даёт надежду на расширение фертильного окна за счёт применения инновационных методов: антиоксидантов, гормональных модуляторов (DHEA), PRP-терапии, эпигенетических корректоров и клеточных технологий.

Клинически доказанные подходы (CoQ10, мелатонин, DHEA) уже сегодня помогают повышать шансы на успех вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшей возрастной группы. В то же время экспериментальные методы, такие как митохондриальное донорство и использование мезенхимальных стволовых клеток, требуют дальнейшего изучения, поскольку в перспективе могут значительно повлиять на парадигму лечения возрастного бесплодия.

В рамках профилактики овариального старения и продления репродуктивного периода особое значение имеет индивидуализированное наблюдение за женщинами группы риска, а также своевременная коррекция их образа жизни. Дальнейшие мультидисциплинарные исследования, объединяющие возможности молекулярной биологии, геронтологии, репродуктологии и смежных областей, позволят разработать эффективные и безопасные стратегии анти-эйдж-терапии в гинекологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.С. Маковская — определение концепции, работа с данными, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи; С.В. Камоева — определение концепции, работа с данными, анализ данных, руководство исследованием, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; Ю.Э. Доброхотова — определение концепции, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Доступ к данным, полученным в настоящем исследовании, закрыт.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два рецензента, член редакционной коллегии и главный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: D.S. Makovskaya: collection of publications, processing and analysis of material on the topic of the article, writing the text of the manuscript. S.V. Kamoeva: concept and development of the design of the investigation, processing and analysis of material on the topic of the article, writing the text of the manuscript, editing the article, approval of the text for publication. Yu.E. Dobrokhotova: editing the article, approval of the text for publication. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: Access to the data obtained in this study is restricted.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Uryupina KV, Kutsenko II, Kravtsova EI, Gavryuchenko PA. Ovarian infertility factor in patients of late reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):14–20. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20 EDN: XHUYNL
2. Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, et al. How is the number of primordial follicles in the ovarian reserve established? *Biol Reprod*. 2015;93(5):111. doi: 10.1095/biolreprod.115.133652
3. Berezina DA, Kudryavtseva EV, Gavrilov IV. Role of oxidative stress in female reproductive system: literature review. *Perm Medical Journal*. 2023;40(4):62–72. doi: 10.17816/pmj40462-72 EDN: CUJHQS
4. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:672890. doi: 10.3389/fcell.2021.672890
5. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of longterm effects. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):983–990. doi: 10.1007/s40618-016-0467-z
6. Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, et al. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep*. 2019;15:100955. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100955
7. Cavalcante MB, Sampaio OGM, Câmara FEA, et al. Ovarian aging in humans: potential strategies for extending reproductive lifespan. *Geroscience*. 2023;45(4):2121–2133. doi: 10.1007/s11357-023-00768-8
8. Agarwal A, Durairajanayagam D, du Plessis SS. Oxidative stress and female reproduction: an update. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(5):813–816. doi: 10.1186/1477-7827-10-49
9. Avila J, Gonzalez-Fernandez R, Rotoli D, et al. Oxidative stress in granulosa-lutein cells from in vitro fertilization patients. *Reprod Sci*. 2016;23(12):1656–1661. doi: 10.1177/1933719116674077
10. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361–3373. doi: 10.1210/clinem/dgaa513
11. Knight AK, Hipp HS, Abhari S, et al. Markers of ovarian reserve are associated with reproductive age acceleration in granulosa cells from IVF patients. *Hum Reprod*. 2022;37(10):2438–2445. doi: 10.1093/humrep/deac178
12. de Kat AC, Broekmans FJM, Lambalk CB. Role of AMH in prediction of menopause. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:733731. doi: 10.3389/fendo.2021.733731
13. Zhang JJ, Liu X, Chen L, et al. Advanced maternal age alters expression of maternal effect genes that are essential for human oocyte quality. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(4):3950–3961. doi: 10.18632/aging.102864

14. Chun Y, Kim J. Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life. *Cells*. 2018;7(12):278. doi: 10.3390/cells7120278
15. Savitsky DV, Linkova NS, Kozhevnikova EO, et al. SASP of endothelium and vascular smooth muscle cells: role in pathogenesis and therapy of atherosclerosis. *Molecular Medicine*. 2022;(4):9–15. doi: 10.29296/24999490-2022-04-02 EDN: CECRWC
16. Guo Z, Yu Q. Role of mTOR signaling in female reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:692. doi: 10.3389/fendo.2019.00692
17. Wang J, Sun X, Yang Z, et al. Epigenetic regulation in premature ovarian failure: a literature review. *Front Physiol*. 2023;13:998424. doi: 10.3389/fphys.2022.998424
18. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586
19. Shirasuna K, Iwata H. Effect of aging on the female reproductive function. *Contracept Reprod Med*. 2017;2:23. doi: 10.1186/s40834-017-0050-9
20. Secomandi L, Borghesan M, Velarde M, Demaria M. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions. *Hum Reprod Update*. 2022;28(2):172–189. doi: 10.1093/humupd/dmab038
21. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):44–49. doi: 10.1177/2053369117749675
22. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353–68. doi: 10.1001/jama.2013.278040
23. Xu L, Hu C, Liu Q, Li Y. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on IVF or ICSI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(7):705–712. doi: 10.1055/a-0882-3791
24. Wang Y, Hekimi S. Understanding ubiquinone. *Trends Cell Biol*. 2016;26(5):367–378. doi: 10.1016/j.tcb.2015.12.007
25. Xu Y, Nisenblatt V, Lu C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):29. doi: 10.1186/s12958-018-0343-0
26. Zhang Y, Zhang C, Shu J, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(2):247–263. doi: 10.1093/humupd/dmz046
27. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):1–11. doi: 10.1111/jog.12177
28. He C, Wang J, Zhang Z, et al. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under *in vitro* conditions. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):939. doi: 10.3390/ijms17060939
29. Potiris A, Stavros S, Voros C, et al. Intraovarian platelet-rich plasma administration for anovulatory infertility: preliminary findings of a prospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(17):5292. doi: 10.3390/jcm13175292
30. Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on *in vitro* fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(9):756–760. doi: 10.1080/09513590.2018.1445219
31. Kasaven LS, Saso S, Getreu N, et al. Age-related fertility decline: is there a role for elective ovarian tissue cryopreservation? *Hum Reprod*. 2022;37(9):1970–1979. doi: 10.1093/humrep/deac144
32. Practice committee of the American society for reproductive medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022–1033. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
33. Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a meta-analysis. *Reprod Sci*. 2017;24(8):1111–1120. doi: 10.1177/1933719117702251
34. Farnezi HCM, Goulart ACX, Santos AD, et al. Three-parent babies: Mitochondrial replacement therapies. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(2):189–196. doi: 10.5935/1518-0557.20190086
35. Zhao YX, Chen SR, Su PP, et al. Using mesenchymal stem cells to treat female infertility: an update on female reproductive diseases. *Stem Cells Int*. 2019;2019:9071720. doi: 10.1155/2019/9071720
36. Castrillon DH, Miao L, Kollipara R, et al. Suppression of ovarian follicle activation in mice by the transcription factor Foxo3a. *Science*. 2003;301(5630):215–218. doi: 10.1126/science.1086336

37. Skaznik-Wikiel ME, Swindle DC, Allshouse AA, et al. High-fat diet causes subfertility and compromised ovarian function independent of obesity in mice. *Biol Reprod.* 2016;94(5):108. doi: 10.1095/biolreprod.115.137414
38. Clarke SL, Reaven GM, Leonard D, et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and markers of insulin resistance in apparently healthy women and men. *Am J Med.* 2020;133(7):825–830.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.11.031
39. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, lifestyle, and female infertility. *Reprod Sci.* 2021;28(3):617–638. doi: 10.1007/s43032-020-00279-3
40. Biryukova DA, Amyan TS, Gavisova AA, et al. The effect of stress on the female reproductive system: pathophysiology and neuroendocrine interactions. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2023;(11):36–42. doi: 10.18565/aig.2023.175 EDN: JKJWDK
41. Pignolo RJ, Passos JF, Khosla S, et al. Reducing senescent cell burden in aging and disease. *Trends Mol Med.* 2020;26(7):630–638. doi: 10.1016/j.molmed.2020.03.005
42. Paez-Ribes M, Gonzalez-Gualda E, Doherty GJ, Munoz-Espin D. Targeting senescent cells in translational medicine. *EMBO Mol Med.* 2019;11(12):e10234. doi: 10.15252/emmm.201810234
43. Dou X, Sun Y, Li J, et al. Short-term rapamycin treatment increases ovarian lifespan in young and middle-aged female mice. *Aging Cell.* 2017;16(4):825–836. doi: 10.1111/accel.12617

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

* Автор, ответственный за переписку	* Corresponding author
* Камоева Светлана Викторовна , д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-7238-9911; eLibrary SPIN: 6059-0738; e-mail: sv02016@yandex.ru	* Svetlana V. Kamoeva , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: 1 Ostrovityanov st, Moscow, Russia, 117997; ORCID: 0000-0002-7238-9911; eLibrary SPIN: 6059-0738; e-mail: sv02016@yandex.ru
Маковская Диана Сергеевна , врач-акушер-гинеколог; ORCID: 0000-0003-0159-8641; eLibrary SPIN: 9161-6635; e-mail: littlede@rambler.ru	Diana S. Makovskaya , Obstetrician-Gynecologist; ORCID: 0000-0003-0159-8641; eLibrary SPIN: 9161-6635; e-mail: littlede@rambler.ru
Доброхотова Юлия Эдуардовна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7830-2290; eLibrary SPIN: 2925-9948; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru	Yulia E. Dobrokhotova , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7830-2290; eLibrary SPIN: 2925-9948; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru