

«ДВОЙНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ» ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ И МИОМОЙ МАТКИ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТИМУЛЯЦИЕЙ В Фолликулярную фазу: НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

«DOUBLE STIMULATION» OF OVARIAN FUNCTION IN PATIENTS WITH DECREASED OVARIAN RESPONSE AND UTERINE MYOMA COMPARED WITH STIMULATION IN THE FOLLICULAR PHASE: A NON-RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

**V. Krutova
A. Golovko**

Summary. Objective. To increase the rate of clinical pregnancy in assisted reproductive technology programs in patients with reduced ovarian response and uterine myoma by ovarian stimulation in different phases of the same menstrual cycle.

Materials and Methods. This prospective, controlled, non-randomized trial was conducted at the clinic of the Kuban State Medical University, Ministry of Health Care of Russia. The study enrolled 100 patients with reduced ovarian response and uterine myoma. Patients in the first group (n=50) with uterine myoma up to 4 cm underwent ovarian stimulation with a gonadotropin-releasing hormone antagonist (antGnRH) protocol during the follicular phase of the menstrual cycle. Patients in the second group (n=50) with uterine myomas 4–6 cm in diameter underwent 'double stimulation' in both the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. All patients underwent cryopreservation of the embryos obtained. Blastocyst transfer was performed in the cryocycle. Group 2 patients underwent blastocyst transfer after surgical correction of uterine myoma. The number of oocytes, number of mature oocytes, number of blastocysts, and frequency of clinical pregnancy in the two groups were comparable.

Results. Analysis of embryological data from the IVF/ICSI programme revealed a statistically significant increase in the number of oocytes received ($p<0.002$), mature oocytes ($p<0.01$), and mature blastocysts ($p<0.01$), high quality blastocysts ($p<0.01$) and cryopreserved blastocysts ($p<0.01$) in the 'double stimulation' group, which was higher than in the ovarian stimulation group during the follicular phase of the menstrual cycle.

Крутова Виктория Александровна

Доктор медицинских наук, Кубанский государственный медицинский университет;
Главный врач Клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

vik-krutova@yandex.ru

Головко Анфиса Константиновна

Аспирант, Кубанский государственный медицинский университет
anfisa.golovko@mail.ru

Аннотация. Цель. Повышение частоты наступления клинической беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со сниженным овариальным резервом и миомой матки путем овариальной стимуляции в различные фазы одного менструального цикла.

Материалы и методы. данное проспективное контролируемое нерандомизированное исследование было выполнено в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России. В исследование были включены 100 пациенток со сниженными показателями овариального резерва и миомой матки. Пациентки первой группы, (n=50) с миомой матки до 4 см прошли овариальную стимуляцию в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) в фолликулярную фазу менструального цикла. Пациенткам второй группы, (n=50), имевшим миому матки диаметром 4–6 см, проводилась «двойная стимуляция» и в фолликулярную, и в лютеиновую фазы менструального цикла. Всем пациенткам была выполнена криоконсервация полученных эмбрионов. Перенос blastocysts проводился в криоцикле. Пациенткам 2 группы перенос blastocyst был осуществлен после хирургической коррекции миомы матки. Количество ооцитов, количество зрелых ооцитов, количество blastocyst, частота клинической беременности в двух группах были сопоставимы.

Результаты. Анализ данных эмбриологического этапа программы ЭКО/ИКСИ выявил статистически значимое увеличение количества полученных ооцитов ($p<0,002$), зрелых ооцитов ($p<0,01$), а также зрелых blastocyst ($p<0,01$), blastocyst высокого качества ($p<0,01$) и криоконсервированных blastocyst ($p<0,01$) в группе «двойной стимуляции», что было выше, чем в группе овариальной стимуляции в фолликулярную фазу менструального цикла.

Conclusion. "Double stimulation" yields higher clinical pregnancy rates, cumulative-live-birth-delivery-rate and is effective for patients with decreased ovarian response and uterine myoma to preserve fertility.

Keywords: 'double stimulation', in vitro fertilisation, decreased ovarian response, uterine myoma.

Введение

Современные знания о развитии фолликулов и исследования в области волн фолликулогенеза открыли новые возможности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В последнее десятилетие было опубликовано множество работ, оценивающих потенциал контролируемой стимуляции овуляции в лютеиновую фазу менструального цикла, и были разработаны протоколы, реализующие данную возможность для определенных групп пациентов [1]. Таким образом, был предложен подход «двойной стимуляции» (DuoStim) с использованием традиционной стимуляции фолликулярной фазы в сочетании со стимуляцией лютеиновой фазы [2]. Изначально подход сбора ооцитов во время лютеиновой фазы был введен в случаях срочного сохранения фертильности у женщин с диагнозом рака яичников, которым запланирована химиотерапия, овариэктомия или любая гонадотоксическая терапия [3]. Однако данный метод оказался клинически перспективным также для определенных групп пациенток с бесплодием, таких как: пациентки старшего материнского возраста и пациентки со сниженными показателями овариального резерва [2].

Наличие миомы матки более 4 см в диаметре может негативно повлиять на репродуктивный исход и требует оперативного лечения [4]. Крутова В.А. и соавт. в своей работе подтвердили, что удаление миоматозных узлов является необходимым этапом подготовки пациенток к программам ВРТ и переносу эмбриона [5].

В этом исследовании мы стремились выявить эффективность «двойной стимуляции» функции яичников у пациенток со сниженным овариальным резервом и миомой матки по сравнению с овариальной стимуляцией в фолликулярную фазу.

Материалы и методы

Это проспективное нерандомизированное исследование проводилось в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с января 2020 г. по июнь 2021 г. В него были включены 100 пациенток со сниженным овари-

альным резервом и миомой матки, все они дали письменное информированное добровольное согласие. Критериями включения являлись: возраст от 28 до 43 лет включительно; антимюллеров гормон (АМГ) менее 1,2 нг/мл; ФСГ от 10 до 19 МЕ/л на 2–3 дни менструального цикла; количество антральных фолликулов (КАФ) менее 5 на 1–5 день менструального цикла; наличие миомы матки от 1 см до 6 см в диаметре; трубное, маточное и другие формы бесплодия; индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 29 (включительно).

Ключевые слова: «двойная стимуляция», экстракорпоральное оплодотворение, сниженный овариальный резерв, миома матки.

альным резервом и миомой матки, все они дали письменное информированное добровольное согласие. Критериями включения являлись: возраст от 28 до 43 лет включительно; антимюллеров гормон (АМГ) менее 1,2 нг/мл; ФСГ от 10 до 19 МЕ/л на 2–3 дни менструального цикла; количество антральных фолликулов (КАФ) менее 5 на 1–5 день менструального цикла; наличие миомы матки от 1 см до 6 см в диаметре; трубное, маточное и другие формы бесплодия; индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 29 (включительно).

Критерии исключения: распространенные формы эндометриоза III–IV стадии; гидросальпинкс и/или тубоовариальное образование (с одной или обеих сторон) по данным гистеросальпингографии и/или ультразвукового исследования; миома матки более 6 см в диаметре; пороки развития внутренних половых органов, включая состояния после хирургической коррекции пороков развития внутренних половых органов; патозооспермия III–IV степени; противопоказания к проведению программы ЭКО/ИКСИ; тяжелые системные заболевания; циклы с криоконсервированными сперматозоидами или ооцитами; донорство ооцитов.

Распределение проводилось в соответствии с критериями включения в исследование. Пациентки подписывали письменное информированное согласие. Каждый пациент мог участвовать только один раз. На 2–5 день менструального цикла определяли уровень гормонов крови: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона и эстрадиола. Всем пациенткам проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза для решения вопроса о начале лечения. Затем проводилась овариальная стимуляция (ОС) с использованием гонадотропинов, менотропинов.

Стандартная суточная начальная доза стимулирующих препаратов пациенткам в I и II группе определялась в соответствии с возрастом, ИМТ, исходным уровнем ФСГ, КАФ и реакцией яичников у женщин, перенесших предыдущие циклы ЭКО/ИКСИ. Ответ яичников оценивался при помощи фолликулометрии начиная с 5–6 дня ОС, при достижении двух фолликулов среднего диаметра больше 14 мм или одного больше 16 мм, назначался

антагонист ГнРГ в дозе 0,25 мг, ежедневно. По достижении фолликулами размеров 17–19 мм в диаметре, для финального созревания ооцитов в качестве триггера овуляции вводили агонист ГнРГ в дозе 0,2 мг однократно за 35–36 часов до планируемой трансвагинальной пункции фолликулов (ТВП).

Пациенткам II группы проводилась «двойная стимуляция» функции яичников. ОС в фолликулярную фазу менструального цикла осуществлялась аналогично таковой в I группе, затем через 3–4 дня после первой ТВП, начинали стимуляцию в лютеиновой фазе цикла. Критерием начала стимуляции было наличие не менее двух антральных фолликулов диаметром 2–8 мм.

Все зрелые яйцеклетки были оплодотворены методами ЭКО или ИКСИ, в зависимости от параметров спермы партнера. Оплодотворение оценивали через 18–20 часов. Оценка морфологии и развития эмбрионов осуществляли на 3-и и 5-е сутки после оплодотворения. Все эмбрионы высокого качества были криоконсервированы на третьи сутки после оплодотворения. Эмбрионы не самого высокого качества культивировали до 5-х суток, до стадии бластоцисты. На 5-е или 6-е сутки криоконсервировали только бластоцисты хорошей морфологии. Криоконсервацию эмбрионов проводили путем витрификации.

Культивирование эмбрионов осуществляли в средах Vitrolife (Швеция). Процедура криоконсервации и размораживания эмбрионов проводилась с использованием наборов Kitazato (Япония) в соответствии с протоколами производителя.

Пациенткам II группы было проведено лечение по поводу миомы матки в объеме лапароскопии, миомэктомии, по достижении 9 месяцев и более после операции, проводился перенос размороженных эмбрионов.

Подготовку эндометрия для переноса размороженных эмбрионов проводили с помощью эстрадиола валерат в дозе 6 мг в сутки с 5-го дня менструального цикла и при достижении эндометрием 8–10 мм и четкой трехслойной структуры по данным УЗИ добавляли микроиницированный прогестерон в дозе 600 мг/день. Перенос размороженного эмбриона в полость матки осуществляли в асептических условиях под УЗ-контролем при помощи одноразовых гибких катетеров: на 4-й день приема препарата прогестерона при переносе эмбриона 3-х суток культивирования, либо на 6-й день приема при переносе эмбриона 5-х суток культивирования.

Тестирование на беременность проводилось путем определения уровня β ХГЧ в периферической крови через 14 дней после переноса эмбрионов.

Были собраны данные о характеристиках участников, ОС и эмбриологии. Они включали: возраст пациентки, характеристику овариального резерва (АМГ, ФСГ, КАФ), тип, продолжительность и причину бесплодия, длительность ОС, стартовую дозировку гонадотропинов, тип, классификация по FIGO и размер миом, количество извлеченных ооцитов и полученных эмбрионов. Основными результатами исследования были: количество ооцитов, нормально оплодотворенных ооцитов, бластоцист высокого качества, криоконсервированных бластоцист, а также частота имплантации и клинической беременности. Беременность оценивалась путем измерения уровня β -ХГЧ в сыворотке крови через 14 дней после переноса эмбриона, и клиническая беременность была подтверждена наличием внутриматочного гестационного мешка при ультразвуковом исследовании через 5 недель после переноса эмбриона. Вторичными результатами была частота самопроизвольных выкидышей.

Статистический анализ данных проведен при помощи пакета STATISCA 10 (Tibco, USA). Применены коэффициент ранговой корреляции Спирмена, критерии Манна-Уитни, частотный анализ при помощи таблиц сопряженности. Использован общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$.

Результаты

Пациентки ($n=100$) со сниженными показателями овариального резерва и миомой матки были включены в это исследование в двух группах: пациентки с миомой матки до 4 см ($n=50$) и овариальной стимуляцией в фолликулярную фазу менструального цикла, с миомой матки 4–6 см и «двойной стимуляцией» ($n=50$).

Все женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, отличие по критерию Манна-Уитни было статистически незначимым ($p>0,05$). Анализ данных таких характеристик в обследуемых группах, как продолжительность бесплодия, предыдущие беременности, тип бесплодия, предыдущие попытки ВРТ, не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$). Анализ структуры факторов бесплодия у пациенток не выявил значимых межгрупповых различий: преобладал трубно-перитонеальный фактор — 48% в группе стимуляции в фолликулярную фазу и 50% — в группе «двойной стимуляции», частота других форм бесплодия составила 26% и 22%, маточного генеза — 26% и 28%, соответственно, ($p>0,05$) (таблица 1).

Пациентки обследуемых групп были сопоставимы по значениям АМГ, числу антральных фолликулов, уровню ФСГ, а также по всем другим гормональным показателям, представленным в таблице 2, ($p>0,05$).

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой когорты

Переменная	Группа стимуляции в фолликулярную фазу (n=50)	Группа «двойной стимуляции» (n=50)	p
Возраст, годы	35,86±4,5	38,16±3,2	0,015
ИМТ, кг/м ²	22,79±2,9	23,94±3,7	0,091
Продолжительность бесплодия, годы	5,72±4,0	5,8±4,4	0,817
Беременности	0,94±1,4	1,38±1,5	0,082
Тип бесплодия (%)			
Первичное	54,0	36,0	0,704
Вторичное	46,0	64,0	
Причины бесплодия (%)			
Трубные	48,0	50,0	0,894
Другие формы	26,0	22,0	
Маточного генеза	26,0	28,0	
Предыдущие попытки ЭКО/ИКСИ	0,86±1,0	0,94±1,1	0,914

Таблица 2. Характеристика стимулированного цикла исследуемой когорты

Переменная	Группа стимуляции в фолликулярную фазу (n=50)	Группа «двойной стимуляции» (n=50)	p
АМГ, нг/мл	1,04±0,1	0,98±0,1	0,667
Максимальный размер миомы матки (%)	26,5	46,69	<0,01
Классификация миом (%)			
-субсерозная	8,0	12,0	0,149
-интерстициальная	66,0	46,0	
-субмукозная	4,0	10,0	
-множественная	12,0	8,0	
-субсерозно-интерстициальная	10,0	24,0	
Базовый прогестерон, мМЕ/мл	0,86±0,7	0,66±0,6	0,152
Базовый эстрадиол мМЕ/мл	96,94±112,3	66,13±38,5	0,267
Базовый ФСГ, мМЕ/мл	11,61±2,5	10,63±1,4	0,087
Базовый ЛГ, мМЕ/мл	7,58±4,0	7,22±3,0	0,939
КАФ	4,8±0,5	4,82±0,3	0,804
Стартовая доза гонадотропинов, мМЕ/мл	225,8±86,9	237,0±79,3	0,533
Количество полученных ооцитов в день ТВП	3,02±1,5	5,96±1,4	0,002
Количество зрелых ооцитов	2,52±1,3	5,42±1,3	<0,01
Количество оплодотворенных ооцитов	1,82±1,0	4,04±0,9	<0,01
Количество blastocyst	1,56±0,8	3,68±0,6	<0,01
Количество blastocyst высокого качества	1,24±0,5	2,7±0,4	<0,01
Количество криоконсервированных blastocyst	1,24±0,5	2,58±0,4	<0,01

Таблица 3. Исходы программ после переноса в криоконсервированном цикле

Переменная	Группа стимуляции в фолликулярную фазу (n=50) (%)	Группа «двойной стимуляции» (n=50) (%)	p
Частота клинической беременности на перенос,%	18,00	26,53	0,307
Кумулятивная частота наступления беременности,%	18,00	34,00	0,039
Биохимическая беременность,%	8,00	8,16	0,976
Самопроизвольный выкидыш,%	4,00	6,12	0,628

Анализ типа миом матки у пациенток обеих групп не выявил значимых межгрупповых различий: преобладал интерстициальный тип узла — 66,0% в группе стимуляции в фолликулярную фазу и 46,0% — в группе «двойной стимуляции», субсерозная миома матки составила 8,0% и 12,0%, субмукозный тип узла — 4,0% и 10,0%, множественная миома матки 12,0% и 8,0%, субсерозно-интерстициальная миома матки составила 10,0% и 24,0%, соответственно, ($p > 0,05$) (таблица 2).

По сравнению с группой стимуляции в фолликулярную фазу, в группе «двойной стимуляции» наблюдалось статистически значимое увеличение количества полученных ооцитов в день трансвагинальной пункции ($p < 0,002$), количества зрелых ооцитов ($p < 0,01$), количества оплодотворенных ооцитов ($p < 0,01$), количества зрелых blastocyst ($p < 0,01$), количества blastocyst высокого качества ($p < 0,01$) и количества криоконсервированных blastocyst ($p < 0,01$) за счет дополнительной стимуляции в лютеиновой фазе цикла.

АМГ-антимюллеров гормон, КАФ- количество андральных фолликулов, базовый эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ- уровень в день начала овариальной стимуляции.

В группе «двойной стимуляции» наблюдалось статистически незначимое ($p = 0,307$) увеличение частоты клинической беременности на перенос 26,53%, по сравнению со стимуляцией в фолликулярную фазу 18,00%, однако кумулятивная частота наступления беременности была выше в группе «двойной стимуляции» 34,0%, по сравнению со стимуляцией в первую фазу цикла 18,0% ($p = 0,039$) (таблица 3).

Обсуждение

«Двойная стимуляция» представляет собой новую стратегию, направленную на увеличение количества извлекаемых ооцитов, количества полученных эмбрионов хорошего качества и, следовательно, возможности достижения клинической беременности и живорожде-

ния [6]. Данный подход включает в себя стимуляцию в фолликулярную фазу, завершающуюся последующей стимуляцией в лютеиновую фазу этого же менструального цикла, и двойное извлечение ооцитов после каждого из периодов стимуляции соответственно [1]. Результаты, опубликованные в работах ряда авторов с момента появления «двойной стимуляции» до сегодняшнего дня, коррелируют с большим количеством извлеченных ооцитов, большим количеством зрелых ооцитов и большим количеством эмбрионов хорошего качества по сравнению со стимуляцией в фолликулярную фазу [7]. Так, в исследовании Yanqun Luo et al. (2020), количество извлеченных ооцитов, нормально оплодотворенных ооцитов, эмбрионов на стадии дробления, криоконсервированных эмбрионов и эмбрионов хорошего качества, полученных в лютеиновую фазу, было значительно выше, чем в фолликулярную фазу у пациентов с низким овариальным резервом [8]. Наши результаты так же демонстрируют увеличение числа ооцитов, blastocyst и blastocyst хорошего качества ($3,02 \pm 1,5$ против $5,96 \pm 1,4$; $p = 0,002$), ($1,56 \pm 0,8$ против $3,68 \pm 0,6$; $p < 0,01$) и ($1,24 \pm 0,5$ против $2,7 \pm 0,4$; $p < 0,01$), соответственно.

В исследовании Мартазановой с соавт. (2020) количество собранных ооцитов ($5,57 \pm 2,3$ против $5,7 \pm 2,7$; $p > 0,05$) и количество blastocyst были сопоставимы между группами ($2,1 \pm 2,1$ против $2,7 \pm 2,2$; $p > 0,05$) со стимуляцией и в фолликулярную, и лютеиновую по сравнению только с фолликулярной, что коррелирует также с нашими результатами [9].

Подавляющий ряд авторов предоставили данные, которые показали одинаковую эффективность и компетентность в развитии ооцитов *in vitro*, извлеченных в обе фазы менструального цикла, а также частоту их оплодотворения [10,11]. В исследовании Liu et al. (2017) в группе «двойной стимуляции» наблюдалось статистически значимое увеличение числа оплодотворенных ооцитов, числа криоконсервированных эмбрионов и числа эмбрионов высшего качества [12]. В своей работе Jin et al. (2018) также сообщали о статистически

значимом большем количестве эмбрионов в группе «двойной стимуляции», что вероятно, может быть связано с большим количеством ооцитов, полученных в этой группе [13]. В исследовании Мартазановой с соавт. (2020) после «двойной стимуляции» было получено статистически значимое большее количество blastocyst по сравнению со стимуляцией в первую фазу менструального цикла [9], что также коррелирует с нашими данными, ооциты и эмбрионы также имели схожий потенциал развития.

Подавляющее большинство исследований представили данные, демонстрирующие равную способность к развитию *in vitro* ооцитов, извлеченных после стимуляции как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазы, в отношении частоты оплодотворения, частоты наступления клинической беременности, частоты живорождения и частоты выкидышей на ранних сроках беременности [14,15]. Наши результаты так же демонстрируют увеличение частоты клинической беременности в группе «двойной стимуляции» и группе стимуляции в фолликулярную фазу — 26,53% и 18,00%, соответственно. A. Vaiarelli et al. (2022) в своей работе продемонстрировали, что годовая куммулятивная частота наступления беременности составила 12,6% (N = 18/143) в группе стимуляции в фолликулярную фазу и 24,5% (N = 35/143; p = 0,01), соответственно, в группе «двойной стимуляции», что также коррелирует с нашими данными 18,0% и 34,0%, соответственно [16].

«Двойная стимуляция» во время фолликулярной и лютеиновой фаз в одном и том же менструальном цикле и последующий перенос криоконсервированных

эмбрионов дает больше возможностей для извлечения ооцитов и является перспективным подходом для пациенток со сниженным овариальным резервом, также в случаях необходимости экстренного сохранения фертильности [3,17].

Выводы

Данные, представленные в этой статье, представляют собой еще одно доказательство в поддержку использования «двойной стимуляции», так как характеризуются значимым увеличением числа полученных, зрелых и нормально оплодотворившихся ооцитов, а также blastocyst высокого качества и криоконсервированных эмбрионов. В связи с небольшим объемом выборки статистической значимой разницы в частоте наступления беременности достигнуто не было, однако показатель куммулятивной частоты наступления беременности был значительно выше, что подтверждает превосходство «двойной стимуляции» над стимуляцией в фолликулярную фазу. Требуется проведение крупных исследований для подтверждения эффективности данного метода.

Заявление о конфликте интересов

Авторы заявляют, что конфликта интересов нет.

Финансирование

Это исследование не получило специального гранта от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014; 29:684–691.
2. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: a multicenter experience and SWOT analysis. *Frontiers in Endocrinology*. *Frontiers*; 2018; 9:317.
3. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*. 2009;92 (4):1360–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.011.
4. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5926470. doi: 10.1155/2017/5926470. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29234680
5. Крутова В.А., Тарабанова О.В., Коваленко Я.А., Мелконьянц Т.Г., Баширов Э.В., Ордокова А.А., Титова А.Н. Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки // *Доктор.Ру*. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 12–18.
6. Sfakianoudis K., Pantos K., Grigoriadis S., Rapani A., Maziotis E., Tsioulou P., Giannelou P., Kontogeorgi A., Pantou A., Vlahos N., et al. What is the true place of a double stimulation and double oocyte retrieval in the same cycle for patients diagnosed with poor ovarian reserve? A systematic review including a meta-analytical approach. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2019 doi: 10.1007/s10815–019–01638-z.
7. Ubaldo Filippo Maria, Capalbo Antonio, Vaiarelli Alberto, Cimadomo Danilo, Colamaria Silvia, Alviggi Carlo, Trabucco Elisabetta, Venturella Roberta, Vajta Gábor, Rienzi Laura. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and Sterility*. 2016;105 (6):1488–1495.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.002.

8. Yanqun Luo, Li Sun, Mei Dong, Xiqian Zhang, Li Huang, Xiulan Zhu, Yingqi Nong, and Fenghua Liu. The best execution of the DuoStim strategy (double stimulation in the follicular and luteal phase of the same ovarian cycle) in patients who are poor ovarian responders. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18: 102. Published online 2020 Oct 15. doi: 10.1186/s12958-020-00655-3.
9. Martazanova B, Mishieva N, Bogatyreva K, Veyukova M, Kodileva T, Burmenskaya O, et al. Double stimulation in a single menstrual cycle in patients with reduced ovarian reserve: hormonal characteristics, cumulus cell gene expression, embryological and clinical outcome. *Human Reproduction*. Oxford Univ Press Great Clarendon St, Oxford OX2 6DP, England; 2018. p. 80.
10. T. Madani, M. Hemat, A. Arabipoor, S.H. Khodabakhshi, Z. Zolfaghari. Double mild stimulation and egg collection in the same cycle for management of poor ovarian responders. *Clinical Trial J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 May;48 (5):329–333. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.12.004. Epub 2018 Dec 12.
11. Wenxiang Zhang, Conghui Liu, Hong Jiang, Huiqun Yin. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2017 Dec;35 (6):678–684. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.08.019. Epub 2017 Aug 24.
12. Liu Conghui, Jiang Hong, Zhang Wenxiang, Yin Huiqun. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35 (6):678–684. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.08.019.
13. Jin B, Niu Z, Xu B, Chen Q, Zhang A. Comparison of clinical outcomes among dual ovarian stimulation, mild stimulation and luteal phase stimulation protocols in women with poor ovarian response. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34:694–697. doi: 10.1080/09513590.2018.1435636.
14. Moffat Rebecca, Pirtea Paul, Gayet Vanessa, Wolf Jean Philippe, Chapron Charles, de Ziegler Dominique. Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited. *Reproductive BioMedicine Online*.
15. Zhang Q, Guo XM, Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. *Reproduction, Fertility and Development*. CSIRO; 2017;29:1178–1183.
16. Vaiarelli A, Cimadomo D, Gennarelli G, Guido M, Alviggi C, Conforti A. Second stimulation in the same ovarian cycle: an option to fully-personalize the treatment in poor prognosis patients undergoing PGT-A. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Mar; 39 (3):663–673. doi: 10.1007/s10815-022-02409-z. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35128583; PMCID: PMC8995212.
17. Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil*. Taylor & Francis. 2017;20:248–53.

© Крутова Виктория Александровна (vik-krutova@yandex.ru), Головки Анфиса Константиновна (anfisa.golovko@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Кубанский Государственный Медицинский Университет