Проблемы репродукции
2019, Т. 25, № 2, с. 55-59
https://doi.org/10.17116/repro20192502155

Russian Journal of Human Reprotuction =
Problemy Reproduktsii 2019, vol. 25, no 2, pp. 55-59
https://doi.org/10.17116/repro20192502155

Оптимальный протокол овариальной стимуляции у доноров ооцитов

© К.м.н. Э.В. ИСАКОВА, д.м.н., проф. В.С. КОРСАК, к.м.н. Я.А. САМОЙЛОВИЧ

АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — определение оптимального протокола овариальной стимуляции (ОС) у доноров ооцитов путем сравнения протоколов ОС с использованием разных форм рекомбинантного фолликулстимулирующего гормона (ФСГ) в сочетании с кломифена цитратом или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ).

Материал и методы. В исследование включен анализ 44 циклов овариальных стимуляций, проведенных у 15 доноров ооцитов. Данной группе пациентов были последовательно проведены овариальные стимуляции с использованием двух вариантов схем. В первом варианте (схема 1) ОС начиналась со 2-го или 3-го дня менструального цикла р-ФСГ с добавлением ант-ГнРГ ганиреликса 0,25 мг ежедневно с того дня, когда максимальный фолликул достигал диаметра 12—14 мм. Во втором варианте (схема 2) ОС начиналась со 2-го или 3-го дня менструального цикла, когда подкожно вводилась разовая доза 100 либо 150 мкг корифоллитропина-альфа; с 8—9-го дня ОС ежедневно вводился р-ФСГ 100—150 МЕ. Пероральный прием 50—100 мг в сутки кломифена цитрата начинался со дня введения корифоллитропина-альфа и продолжался ежедневно до дня введения триггера окончательного созревания ооцитов включительно. Для финального созревания ооцитов во всех случаях был использован триггер трипторелина ацетат 0,2 мг. Таким образом, в 1-ю группу сравнения вошли 15 доноров ооцитов, которым проведена ОС по 1-й схеме (n=18 ОС); 2-ю группу составили те же 15 доноров ооцитов, которым проведена ОС по 2-й схеме (n=26 ОС). В соответствии с 1-й схемой ОС начинали со 2-го или 3-го дня менструального цикла рекомбинантным ФСГ 200—250 МЕ с добавлением ант-ГнРГ ганиреликса 0,25 мг ежедневно с того дня, когда максимальный фолликул достигал диаметра 12—14 мм. В соответствии со 2-й схемой ОС начинали со 2-го или 3-го дня менструального цикла, вводили разовую дозу препарата корифоллитропин-альфа — 100 мкг (при массе тела женщины <60 кг) либо 150 мкг (при массе тела женщины≥60 кг) подкожно; с 8—9-го дня ОС ежедневно вводили рФСГ 100—150 МЕ. Пероральный прием кломифена цитрата 50 мг/сут (при массе тела женщины <50 кг) или 100 мг/сут (при массе тела женщины >50 кг) начинали со дня введения корифоллитропина-альфа и продолжали ежедневно до дня введения триггера окончательного созревания ооцитов включительно. Для финального созревания ооцитов во всех случаях использован триггер трипторелина ацетат 0,2 мг. Пункцию фолликулов проводили через 35 ч после введения триггера.

Результаты. Не выявлено статистически значимых различий между двумя группами по продолжительности стимуляции, количеству полученных М2 ооцитов, количеству полученных незрелых ооцитов. Однако средняя стоимость ОС по 2-й схеме была значительно (p=0,00002) ниже средней стоимости ОС по 1-й схеме. Всеми донорами отмечена большая удовлетворенность 2-й схемой по сравнению с 1-й схемой. При использовании ОС по 1-й схеме медианное значение количества посещений донором центра за 1 цикл ОС составило 5 (5;5) раз, при использовании схемы 2 — 4(4;4) раза (p<0,05).

Выводы. Схема овариальной стимуляции доноров ооцитов с использованием кломифена цитрата и корифоллитропина-альфа является эффективной, безопасной, а также экономически выгодной альтернативой схеме с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и ежедневным приемом рекомбинантного фолликулстимулирующего гормона и может быть определена как оптимальная. Данный вариант овариальной стимуляции позволяет снизить количество инъекций и сократить количество посещений донором медицинского центра.

Ключевые слова: доноры ооцитов, овариальная стимуляция, кломифена цитрат, корифоллитропин-альфа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Эльвира Валентиновна Исакова — к.м.н., зав. отд. ВРТ АО «МЦРМ»
Владислав Станиславович Корсак — проф., д.м.н., генеральный директор АО «МЦРМ»
Янина Андреевна Самойлович — к.м.н., врач акушер-гинеколог АО «МЦРМ»; https://orcid.org/0000-0003-2627-0028; e-mail: yanasam@yandex.ru; тел.: +7-904-555-1642

КАК ЦИТИРОВАТЬ

Исакова Э.В., Корсак В.С., Самойлович Я.А. Оптимальный протокол овариальной стимуляции у доноров ооцитов. *Проблемы репродукции*. 2019;25(2):55-59. https://doi.org/10.17116/repro20192502155

Optimal protocol of ovarian stimulation in oocyte donors

© E.V. ISAKOVA, V.S. KORSAK, YA.A. SAMOYLOVICH

JSC «International Center for Reproductive Medicine», St. Petersburg, Russia

Автор, ответственный за переписку: Янина Андреевна Самойлович — к.м.н., врач акушер-гинеколог АО «МЦРМ»; e-mail: yanasam@yandex.ru; тел.: +7-904-555-1642

Corresponding author: Yanina Andreevna Samoylovich — Ph.D, obstetrician-gynecologist of «International Center for Reproductive Medicine», St. Petersburg, Russia, 197350, pr. Komendantsky, 53, building. 1, lit. A, pom. 19 N; e-mail: yanasam@yandex.ru; phone +7-904-555-1642

The purpose of the study was to determine the optimal ovarian stimulation protocol (OS) in oocyte donors (DO) by comparing the OS protocols using different forms of recombinant FSH in combination with either clomiphene citrate or gonadotropin releasing hormone antagonists.
Study design. Prospective randomized crossover study.
Materials and methods. The study included analysis of 44 OS cycles in 15 oocyte donors. The ovarian stimulation cycles were successively performed using two schemes. In the first variant (scheme 1), the OS started on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle with r-FSH with the addition of ant-GnRH ganirelix 0.25 mg daily from the day when the maximum follicle reached a diameter of 12—14 mm. In the second variant (scheme 2), the OS started on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle with a single dose of 100 μg or 150 μg of coryfolitropine-alpha administered subcutaneously. From the 8th-9th day of the OS, 100—150 IU of r-FSH was administered daily. Oral administration of 50—100 mg of clomiphene citrate per day began from the day of coryfolitropine-alpha administration and continued daily up to and including the day of the trigger introduction. Triptorelin acetate 0.2 mg was used as a trigger of the final maturation of the oocytes in all cases.
The first comparison group consisted of 15 oocyte donors, in which OS was performed according to scheme 1 (n=18 OS), the second group consisted of the same 15 DOs that underwent OS according to scheme 2 (n=26 OS).
Results. No significant difference was found between the two groups in terms of the stimulation duration, the number of M2 oocytes obtained, and the number of immature oocytes obtained. The average cost of OS in the second group was significantly (p=0,00002) lower than the average cost of OS in the first group. The level of satisfaction by the stimulation scheme in all donors in the second group was higher compared to the first group. The median number of visits to the clinic for 1 OS cycle in the group of the first stimulation scheme was 5 (5;5), while in the group of the second scheme — 4 (4;4) (p<0.05).
Conclusion. The scheme of ovarian stimulation of oocyte donors with CC and coripollitropin-alpha is an efficient and safe alternative to the scheme with GnRH antagonists and daily forms of r-FSH, and can be defined as optimal. This scheme of OS allows reducing the number of injections and visits to the medical center.

Keywords: oocyte donors, ovarian stimulation, clomiphene citrate, corifollitropin-alfa.

ABOUT AUTHORS:
Elvira Valentinovna Isakova — Ph.D., head. Dep. ART of JSC «ICRM»
Vladislav Stanislavovich Korsak — MD, Prof., General Director of JSC «ICRM»
Yanina Andreevna Samoylovich — Ph.D, obstetrician-gynecologist of JSC «ICRM»; https://orcid.org/0000-0003-2627-0028; e-mail: yanasam@yandex.ru; phone +7-904-555-1642

TO CITE THIS ARTICLE
Isakova EV, Korsak VS, Samoylovich YaA. Optimal protocol of ovarian stimulation in oocyte donors. *Russian Journal of Human Reprotuction = Problemy Reproduktsii*. 2019;25(2):55-59. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20192502155

В последние годы отмечается рост числа циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием донорских ооцитов. По данным отчетов регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека, число таких циклов в РФ за 10 лет увеличилось практически в 10 раз (с 1179 в 2006 г. до 9205 в 2016 г.) [1, 2].

Экономическая эффективность программы «Донорство ооцитов» определяется как количеством полученных качественных яйцеклеток при минимальных рисках побочных эффектов у донора ооцитов (ДО), так и расходами на ее реализацию, которые в значительной степени зависят от стоимости используемых лекарственных препаратов и количества посещений донором медицинского центра. Достижение оптимального сочетания указанных параметров может считаться одной из главных задач при реализации программы «Донорство ооцитов».

Кломифена цитрат успешно используется для индукции овуляции с 1961 г., также известно о его применении в схемах овариальной стимуляции (ОС) у пациенток с «бедным ответом» яичников [3—7]. Ранее выявлено, что пролонгированное использование кломифена цитрата с первых дней менструального цикла до дня введения триггера окончательного созревания ооцитов блокирует положительную обратную связь в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Таким образом, даже при возрастающей концентрации эстрадиола в крови пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) не происходит [8]. Этот эффект кломифена цитрата позволил клиницистам использовать его вместо антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) для предотвращения овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), главным образом в протоколах минимальной овариальной стимуляции [3, 5]. Также известно, что антиэстрогенное действие кломифена цитрата на гипофиз стимулирует высвобождение эндогенного фолликулстимулирующего гормона (ФСГ) гипофиза, тем самым дополняя действие вводимых экзогенно гонадотропинов [9, 10].

Отказ от применения ант-ГнРГ для предотвращения пика ЛГ и возможный синергический эффект кломифена цитрата и гонадотропинов позволяют предположить, что протокол ОС с включением кломифена цитрата будет более дешевым. Основной проблемой использования кломифена цитрата в циклах ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) является его негативное действие на рецептивность эндометрия. Однако для ДО данный антиэстрогенный эффект не имеет клинического значения.

По данным большинства исследований [11], количество полученных зрелых яйцеклеток больше при использовании в процессе контролируемой ОС корифоллитропина-альфа вместо рекомбинантного ФСГ (р-ФСГ) для ежедневного применения. Кроме того, пациенты, использующие пролонгированную форму р-ФСГ вместо форм этого препарата для ежедневного приема, отмечают большую удовлетворенность данной схемой стимуляции [12]. Можно предположить, что с целью уменьшения количества инъекций и выработки оптимального протокола ОС у ДО может быть использован препарат корифоллитропин-альфа.

Цель исследования — определение оптимального протокола ОС у ДО путем сравнения протоколов ОС с использованием разных форм р-ФСГ в сочетании с кломифена цитратом или ант-ГнРГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное перекрестное исследование включен анализ 44 циклов ОС, проведенных с декабря 2017 г. по ноябрь 2018 г. у 15 ДО. Все доноры являлись пациентами АО «Международный центр репродуктивной медицины» и соответствовали требованиям, предъявляемым к донорам, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [13]. Необходимо отметить, что каждый донор имел как минимум 1 здорового ребенка. Данной группе пациентов последовательно проведена ОС с использованием 2 вариантов схем. Следует отметить, что ОС с разными схемами выполнены у одних и тех же ДО, поэтому сравниваемые группы были максимально однородными.

В соответствии с 1-й схемой ОС начинали со 2-го или 3-го дня менструального цикла введением р-ФСГ по 200—250 МЕ с добавлением ант-ГнРГ ганиреликса по 0,25 мг ежедневно с того дня, когда максимальный фолликул достигал диаметра 12—14 мм.

В соответствии со 2-й схемой ОС начинали со 2-го или 3-го дня менструального цикла, вводили разовую дозу препарата корифоллитропин-альфа — 100 мкг (при массе тела женщины <60 кг) либо 150 мкг (при массе тела женщины ⩾60 кг) подкожно; с 8—9-го дня ОС ежедневно вводили рФСГ 100—150 МЕ. Пероральный прием кломифена цитрата 50 мг/сут (при массе тела женщины <50 кг) или 100 мг/сут (при массе тела женщины >50 кг) начинали со дня введения корифоллитропина-альфа и продолжали ежедневно до дня введения триггера окончательного созревания ооцитов включительно. Для финального созревания ооцитов во всех случаях использован триггер трипторелина ацетат 0,2 мг. Пункцию фолликулов проводили через 35 ч после введения триггера.

В 1-ю группу сравнения вошли 15 доноров ооцитов, которым проведена ОС по 1-й схеме (n=18 ОС), 2-ю группу составили те же 15 доноров ооцитов, которым проведена ОС по 2-й схеме (n=26 ОС).

Промежуток между циклами ОС у каждого донора составил 2—4 менструальных цикла. Все полученные качественные ооциты в обеих группах витрифицированы. У 2 доноров при выполнении ОС по 2-й схеме произошла преждевременная овуляция. В обоих случаях пациентками допущена ошибка во времени введения финального триггера созревания ооцитов и/или приеме кломифена цитрата. Результаты этих двух ОС не включены в анализ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 10.0, «Microsoft Excel»). Параметры распределения признаков в выборке оценивали при помощи критерия Шапиро—Уилка. Данные, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью среднего и ошибки среднего, и с помощью медианы и квантилей — в случае распределения, отличного от нормального. Для оценки межгрупповых различий значений, имеющих нормальное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а критерий Манна—Уитни в случае распределения, отличного от нормального. Критический уровень статистической значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку обе группы составляли одни и те же ДО, в таких параметрах как возраст, индекс массы тела обследуемых статистически значимых различий между группами не выявлено **(табл. 1)**. Средний возраст участниц 1-й группы составил 26,7±3,3 года, 2-й группы — 26,9±2,7 года. Не выявлено также статистически значимых различий в длительности стимуляции, абсолютном и относительном значениях количества полученных зрелых яйцеклеток **(см. табл. 1)**, хотя количество ооцитов М2 у пациенток 2-й группы было несколько выше. В аналогичных работах, опубликованных ранее другими авторами, количество полученных зрелых ооцитов М2 также не отличалось у доноров при использовании кломифена цитрата и ант-ГнРГ [15, 16].

Рассчитано абсолютное и относительное количество незрелых (GV и М1) ооцитов у пациенток обеих групп. В 1-й группе медианное количество незрелых ооцитов составило 3 (1;5) клетки (14,04 (3,57;17,24)% от общего числа ооцитов), во 2-й – 2 (1;3) клетки (8,17 (4,55;12,5)%), p>0,05.

Суммарные дозы использованных гонадотропинов в обследуемых группах сравнить невозможно из-за использования р-ФСГ пролонгированного действия во 2-й группе. Известно, что средняя суммарная доза гонадотропинов, использованных в одной ОС у пациенток 1-й группы, составила 2027,8±133,2 МЕ,

Таблица 1. **Клиническая характеристика обследованных доноров ооцитов**
Table 1. **Clinical characteristics of donors**

Показатель	1-я группа (*n*=18)	2-я группа (*n*=26)	*p*
Возраст, годы	26,7±3,3	26,9±2,7	0,74
Индекс массы тела, кг/м^2	21,6±2,8	21,9±2,7	0,63
Длительность стимуляции, сут*	15 (14; 16)	15 (15; 16)	0,5
Общее количество клеток*	23 (15; 29)	23 (20; 30)	0,4
Количество клеток М2**	15,9±5,3	19,6±6,8	0,06
Количество незрелых клеток (М1+GV)*	3 (1; 5)	2 (1; 3)	0,47
Доля незрелых клеток (М1+GV)*, %	14,04 (3,57; 17,24)	8,17 (4,55; 12,5)	0,38
Доля клеток М2**, %	72,8±14,7	78,3±11,8	0,17

* — Для данных сравниваемых групп значение *p* для критерия Шапиро—Уилка <0,2. Для данных показателей указаны значения медианы и верхних и нижних квартилей (Me (25%; 75%));
** — Для данных сравниваемых групп значение *p* для критерия Шапиро—Уилка⩾0,2. Для данных показателей указаны значения среднего и ошибки среднего.

Таблица 2. **Стоимость лекарственных препаратов в расчете на 1 овариальную стимуляцию в сравниваемых группах**
Table 2. The cost of ovarian stimulation

Показатель	1-я группа (*n*=18)	2-я группа (*n*=26)	*p*
Лекарственные средства	ант-ГнРГ+р-ФСГ для ежедневного приема	Кломифена цитрат +корифоллитропин-альфа	
Стоимость общая, руб	37 184,11±7615,21	29 368,3±2918,5	0,00002
Стоимость р-ФСГ, руб	27 683,72±6508,97	27 418,69±2603,46	0,851937

среднее количество ампул ганиреликса — 6,8±0,3. Среднее количество таблеток кломифена цитрата, использованных в схемах ОС у пациенток 2-й группы, составило 20,4±0,9 за 1 цикл, средняя суммарная доза дополнительно использованных препаратов р-ФСГ — 415,4±30,6 МЕ.

При сравнении стоимости препаратов, которые использовали у пациенток 1-й и 2-й групп для ОС, получены статистически значимые различия (*p*=0,00002): средняя стоимость препаратов за одну ОС у пациенток 1-й группы составила 37184,11±7615,21 руб., 2-й группы — 29 368,3±29 18,5 руб. **(табл. 2)**.

Все доноры отметили бóльшую удовлетворенность 2-й схемой стимуляции. При использовании 1-й схемы ОС медианное количество посещений донором центра за 1 цикл ОС составило 5 (5; 5) раз, при использовании 2-й схемы — 4 (4; 4) раза (*p*<0,05). Не зафиксированы случаи развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Результаты исследований, проведенных ранее другими авторами, свидетельствуют о том, что частота наступления беременности (ЧНБ) и уровень живорождения при использовании яйцеклеток доноров, в протоколе ОС которых использован кломифена цитрат вместо ант-ГнРГ, были сходными [16]. По результатам исследований других авторов, сравнивающих 2 схемы ОС у доноров, определено, что в группе, в которой использовали ооциты донора, полученные в схеме стимуляции с использованием кломифена цитрата, ЧНБ статистически значимо выше (*p*=0,02), чем при использовании ооцитов доноров после стимуляции с использованием ант-ГнРГ [15]. Необходимо отметить, что сложно сравнить акушерские исходы в текущем исследовании, так как все ооциты, полученные в результате ОС у всех доноров — участниц исследования, витрифицированы. На данный момент часть полученных ооцитов остается неиспользованной и хранится в криобанке АО «Международный центр репродуктивной медицины».

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что схема овариальной стимуляции доноров ооцитов с использованием кломифена цитрата и корифоллитропина-альфа является эффективной, безопасной, а также экономически выгодной альтернативой схеме с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и формами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона для ежедневного приема и может быть определена как оптимальная. Данный вариант овариальной стимуляции позволяет снизить количество инъекций и сократить число посещений донором медицинского центра, что существенно облегчает донору формирование распорядка своего дня во время участия в программе. Ограничением исследования является относительно небольшое число наблюдений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Российская ассоциация репродукции человека. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2006 год*. Ссылка активна на 15.01.19. Доступно по: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2006.pdf
Rossijskaya Assotsiatsiya Reproduktsii Cheloveka. Registr tsentrov VRT Rossii. Otchet za 2006 god. Accessed January 15.01.2019. (In Russ.) Available at:
http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2006.pdf
2. *Российская ассоциация репродукции человека. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2016 год*. Ссылка активна на 15.01.2019. Доступно по:
http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016. pdf
Rossijskaya Associaciya Reprodukcii Cheloveka. Registr centrov VRT Rossii. Otchet za 2016 god. Accessed January 15.01.2019. (In Russ.). Available at:
http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf
3. Verberg MF, Eijkemans MJ, Macklon NS, Heijnen EM, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BC, Broekmans FJ. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a metaanalysis. *Human Reproduction Update*. 2009;15:5-12.
https://doi.org/10.1093/humupd/dmn053
4. Lindenberg FB, Almind GJ, Lindenberg S. Low ovarian stimulation using Tamoxifen/FSH compared to conventional IVF: A cohort comparative study in conventional IVF treatments. *Reproductive System and Sexual Disorders.* 2013;S2:005.
https://doi.org/10.4172/2161-038x.s5-005
5. Williams SC, Toner JP, Oehninger S, Donahue J, Jones D, Muasher SJ. Minimal controlled ovarian hyperstimulation (COH) using clomiphene citrate/gonadotropin for IVF/ET: Equivalent results compared to the standard long stimulation protocol with a significant reduction in cost. *Fertility and Sterility.* 2000;74:S230-S231.
https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20161695
6. Højgaard A, Ingerslev HJ, Dinesen J. Friendly IVF: Patient opinions. *Human Reproduction*. 2001;16:1391-1396.
7. Zhang J. Luteal phase ovarian stimulation following oocyte retrieval: is it helpful for poor responders? *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13:76.
https://doi.org/10.1186/s12958-015-0076-2
8. Messinis IE, Templeton A. Blockage of the positive feedback effect of oestradiol during prolonged administration of clomiphene citrate to normal women. *Journal of Clinical Endocrinology*. 1988;29(5):509-516.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb03700.x
9. Kato K, Takehara Y, Segawa T, Kawachiya S, Okuno T, Kobayashi T, Bodri D, Kato O. Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: Age specific results of a large, single centre, Japanese cohort. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012;10:35.
https://doi.org/10.1186%2F1477-7827-10-35
10. Bodri D, Kawachiya S, De Brucker M, Tournaye H, Kondo M, Kato R, Matsumoto T. Cumulative success rates following mild IVF in unselected infertile patients: a 3-year, single-centre cohort study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;28:572-581.
https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.01.002
11. Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: a meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*. 2015;8:33.
https://doi.org/10.1186/s13048-015-0160-4
12. Requena A, Cruz M, Collado D, Izquierdo A, Ballesteros A, Muñoz M, García-Velasco JA. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α. *Reproductive BioMedicine Online.* 2013;26(3):253-259.
https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.11.015
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Ссылка активна на 12.12.2018. Доступно по:
http://docs.cntd.ru/document/902369756
Prikaz Ministerstva Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii №107n ot 30 avgusta 2012 g. «O poryadke ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij, protivopokazaniyah i ogranicheniyah k ih primeneniyu». Registr VRT. Otchet za 2006 god, RARCH. Accessed January 15.01.2019. (In Russ.). Available at:
http://docs.cntd.ru/document/902369756
14. Ledger WL, Fauser BC, Devroey P, Zandvliet AS, Mannaerts BM. Corifollitropin alfa doses based on body weight: clinical overview of drug exposure and ovarian response. *Reproductive BioMedicine Online.* 2011;23(2):150-159.
https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.04.002
15. Gupta S, Satwik R, Majumdar A, Mittal S, Tiwari N. Clomiphene based ovarian stimulation in a commercial donor program. *Journal of Human Reproductive Sciences.* 2015;8(3):142-145.
https://doi.org/10.4103%2F0974-1208.165151
16. Singh A, Bhandari S, Agrawal P, Gupta N, Munaganuru N. Use of clomiphene-based stimulation protocol in oocyte donors: A comparative study. *Journal of Human Reproductive Sciences.* 2016;9(3):159-163.
https://doi.org//10.4103%2F0974-1208.192054

Поступила 30.10.18
Received 30.10.18
Принята 04.02.19
Accepted 04.02.19