

## Заявление

### о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru secretariat@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий при оплодотворении с использованием селекции сперматозоидов физиологическим методом на оптике высокого разрешения.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	400

#### Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 19 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 10 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.  
М.П.



Г.Т. Сухих

**Протокол клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод).**

Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий при оплодотворении с использованием селекции сперматозоидов физиологическим методом на оптике высокого разрешения.

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации).**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7(495) 531-4444.

**3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.**

*Назаренко Татьяна Алексеевна* – директор института репродуктивной медицины ФГБУ НМИЦ АГиП им В.И. Кулакова, д.м.н., профессор

*Абубакиров Айдар Назимович* – к.м.н., заведующий 1-м гинекологическим отделением.

*Веюкова Мария Александровна* – к.б.н., эмбриолог 1-го гинекологического отделения.

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода**

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) широко и с успехом применяются при лечении мужского и женского бесплодия (код по МКБ10 N97). С внедрением техники интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ), стало возможным проводить лечение бесплодия при тяжелом мужском факторе. ИКСИ (ICSI) — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку — один из самых эффективных методов для данного вида бесплодия, при которой

заранее отобранный жизнеспособный сперматозоид под микроскопом вводят в яйцеклетку с помощью специальных микрохирургических инструментов (McDowell et al., 2014, **IF=5.94**). При стандартном ИКСИ, селекция сперматозоидов осуществляется на основе визуальной оценки их морфологии и подвижности. Однако такой подход не позволяет оценить интактность сперматозоида и его потенциальный вклад в развитие эмбриона (Wilding M et al., 2012 **IF=1.119**).

В настоящее время разработано два основных метода селекции сперматозоидов для проведения оплодотворения: метод ПИКСИ приближает выбор сперматозоида к природному отбору. Помимо подвижности сперматозоида и его внешнего строения теперь используют свойство сперматозоида прикрепляться к гиалуроновой кислоте. Именно эта кислота входит в состав эпителиальных клеток, окружающих яйцеклетку. А значит, в естественных условиях только сперматозоид, несущий рецепторы, чувствительные к гиалурону, способен оплодотворить яйцеклетку. Название ПИКСИ происходит от английского *physiologic* ICSI, что в переводе значит физиологическое ИКСИ; метод IMSI основан на селекции сперматозоидов по морфологическим критериям при большом увеличении (до 6600 раз). В ходе IMSI только самые качественные сперматозоиды внедряются непосредственно в яйцеклетку искусственным путем (Sakkas D et al., 2015 **IF=10.165**).

Однако каждый из этих методов обладает рядом недостатков. Так например, при использовании метода PICSИ в качестве метода селекции при оплодотворении может быть отобран сперматозоид зрелый по качеству, но с грубой морфологией в силу того, что используется небольшое увеличение или при методе IMSI можно отобрать идеальный сперматозоид по морфологии, но он окажется не зрелым по качеству (Petersen et al., **IF=2.23**).

Новый метод лечения бесплодия ПИМСИ (от английского PIMSI – Physiological Intracytoplasmic Morphologically Normal Sperm Injection) применяется для пациентов с мужским фактором бесплодия (N97.4 и N46) базируется на процедуре ИКСИ и основывается на качественной селекции сперматозоидов по морфологическим признакам с использованием физиологического раствора гиалуроновой кислотой [Sakkas et al, 2015], которая является основным компонентом кумулюс оофорус, окружающего яйцеклетку. Зрелые сперматозоиды способны к связыванию с гиалуроновой кислотой благодаря расположенным на головке специфическим рецепторам. Незрелые сперматозоиды, напротив, неспособны к связыванию с гиалуронатом. Зрелые сперматозоиды имеют высокую степень целостности ДНК, нормальный уровень хромосомной анеуплоидии и по своим характеристикам соответствуют именно тем сперматозоидам, которые были бы отобраны естественным образом зоной пеллюцида при нормальном оплодотворении. В отличие от стандартной процедуры ИКСИ, при которой отбор сперматозоидов производится при увеличении в 400 раз, проведение

процедуры ПИМСИ позволяет производить отбор сперматозоидов при увеличении в 6600 раз. Данный метод отбора сперматозоидов занимает гораздо больше времени, чем традиционная процедура ИКСИ, однако позволяет существенно повысить эффективность ЭКО в случаях тяжелого мужского фактора бесплодия, повторных неудачных попытках ИКСИ.

#### **5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.**

Новая эмбриологическая методика селекции сперматозоидов позволит увеличить частоту наступления беременности в программах лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения на 7-10 % (согласно опубликованным данным). Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование. Процедура нового вида селекции сперматозоидов занимает у клинического эмбриолога не более двух часов, что не приводит к значительному увеличению продолжительности программы экстракорпорального оплодотворения.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи пациентке, остается неизменным. Согласно опубликованным данным, метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

#### **6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.**

Лечение мужского и женского бесплодия с применением новой эмбриологической методики проводят в рамках утвержденных документов:

- Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Приказ Минздрава №556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ».

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирована новая методика селекции сперматозоидов ПИМСИ в программах ВРТ.

#### **7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.**

Применение морфо-физиологического метода отбора сперматозоидов для последующего оплодотворения ооцитов увеличивает частоту наступления клинических беременностей у пациенток программ ВРТ, особенно у пациенток с неблагоприятным прогнозом (Wilding M., Coppola G. Et al., 2012).

Согласно данным Кохрановского обзора (McDowell et al., 2014), применение методов селекции с использованием гиалуроновой кислотой является безопасным и может быть рекомендован в качестве методов селекции перед проведением оплодотворения.

Осложнения метода включают в себя осложнения, возможные после проведения стандартной процедуры ЭКО для женщины (осложнения в виде кровотечения после трансвагинальной пункции и возможность гиперстимуляции при стимуляции суперовуляции), в связи с тем, что хирургическое получение сперматозоидов исключено (см. п. V.14), осложнения проведения метода ПИМСИ для мужчин не предвидятся.

Использование лекарственных препаратов, применяемых в рамках программы ЭКО имеет побочные действия согласно заявленным к препаратам инструкциям.

**8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт - фактор).**

- Sakkas D., Ramalingam M., Garrido N., Barratt C. Sperm selection in natural conception: what can we learn from Mother Nature to improve assisted reproduction outcomes? Human Reproduction Update 2015 Sep;21 (6) 711-726 *IF=10.165*.
- McDowell S, Kroon B, Ford E, Hook Y, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction (Cochrane Review). 2014 *IF=5.94*.
- Cassuto NG, Bouret D, Plouchart JM, Jellad S, Vanderzwaem P, Balet R, Larue L, Barak Y. A new real-time morphology classification for human spermatozoa: a link for fertilization and improved embryo quality. Fertil Steril 2009 Jan 28(1) 47-53 *IF=4.590*.
- Wilding M, Coppola G, Fabozzi G, Scotto di Frega A, Di Matteo L, Dale B. Physiological IMSI (pIMSI) Improves result obtained with IMSI in patients with idiopathic infertility Reproductive Sys Sexual Disord 2012, S:3 *IF=1.119*.
- Petersen CG, Massaro FC, Mauri AL, Olivera JB, Baruffi RL. Efficacy of hyaluronic binding assay in selecting motile spermatozoa with normal morphology at high magnification. Reprod Biol Endocrinol 8: 149. *IF=2.23*

**9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», приказом Минздрава России от 10.07.2019г. №433н «Об утверждении Положения об организации

клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», GCP и утвержденными нормативными требованиями по применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения мужского и женского бесплодия.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

**Цель клинической апробации** — повышение частоты наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий на основании принципиально нового метода оплодотворения с использованием морфо-физиологического метода селекции сперматозоидов

#### **Задачи исследования:**

- Сравнить безопасность метода ПИМСИ и метода сравнения ИКСИ.
- Сравнить клиническую эффективность метода ПИМСИ и метода сравнения (указывается название метода сравнения ИКСИ).
- Сравнить клинико-экономическую эффективность метода ПИМСИ и метода сравнения ИКСИ.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

#### **11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.**

Согласно данным Кохрановского обзора, использование гиалуроновой кислоты в качестве физиологической селекции сперматозоидов является безопасным методом, который увеличивает частоту наступления беременности и живорождений (McDowell et al., 2014).

#### **12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

**12.1 Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;**

*Основные* оцениваемые параметры клинической апробации:

- Частота имплантации и частота наступления клинической беременности.
- Частота формирования эмбрионов хорошего качества.

*Дополнительные* оцениваемые параметры клинической апробации:

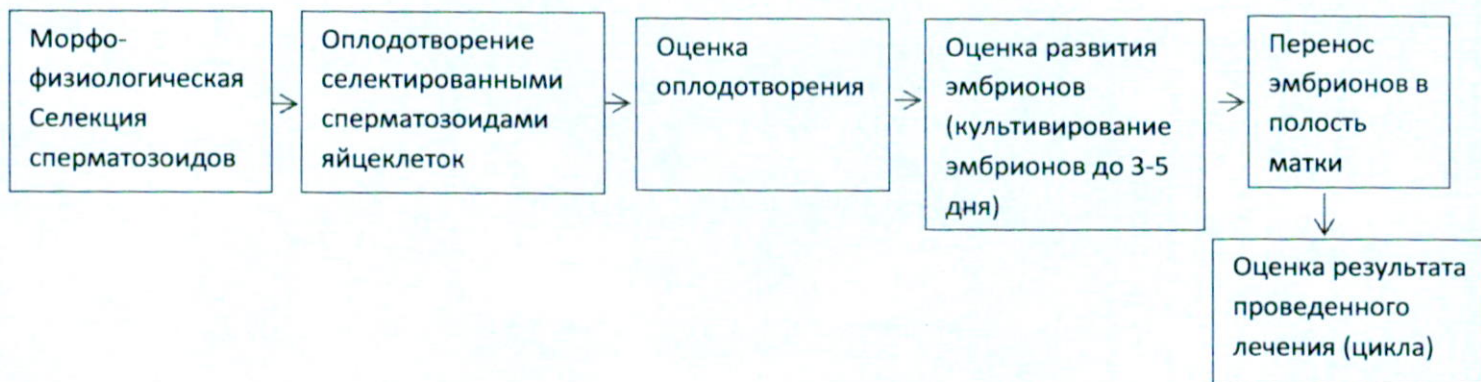
- Частота неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей до 12 нед. гестации в группах сравнения.
- Частота внематочных беременностей в группах сравнения.
- Количество случаев с отсутствием эмбрионов хорошего качества.

## 12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);

Группа 1 (группа метода) – пациентки в возрасте 18 – 40 лет, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов оплодотворенных с использованием для оплодотворения морфо-физиологического метода селекции сперматозоидов (ПИМСИ).

Группа 2 (группа сравнения) – пациентки в возрасте 18 – 40 лет, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий, о котором будет осуществлен перенос эмбрионов после стандартного метода оплодотворения (ИКСИ).

### Схема исследования



Пациентки в возрасте 18 – 40 лет, имеющие показания для проведения вспомогательных репродуктивных технологий (n=600)

400 пациенток  
Группа метода (пациентки в возрасте 18 – 40 лет, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов оплодотворенных с использованием для оплодотворения морфо-физиологического метода селекции сперматозоидов (ПИМСИ))

200 пациенток  
Группа сравнения (пациентки в возрасте 18 – 40 лет, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий, о котором будет осуществлен перенос эмбрионов после стандартного метода оплодотворения (ИКСИ))

**Визит 1**

Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу

**Визит 2**

Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) или с использованием для оплодотворения морфо-физиологического метода селекции сперматозоидов (ПИМСИ)

**Визит 3**

Селекция лучшего эмбриона и перенос его в полость матки

**Визит 4**

Определение хорионического гонадотропина в сыворотке крови с целью диагностики биохимической беременности

**Визит 5**

Ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки

**Завершение**

Анализ результатов

**исследования**



### 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация будет проводиться согласно *следующей схеме*:

- Этап 1: Отборочный этап и включение в исследование. Отбор пациенток будет осуществляться на этапе вступления пациентки в программу ЭКО. В исследование будут включены пациентки, у которых планируется получить не менее 5 ооцит-кумулюсных комплексов. Пациентки, подписавшие форму информированного согласия, будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в исследовании. Пациентки, включенные в программу ЭКО, обследуются согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". В зависимости от данных пациентки назначается стимуляция суперовуляции, проводится пункция фолликулов и получение ооцитов.
- Этап 2: В зависимости от данных пациентки проводится стимуляция суперовуляции и трансвагинальная пункция ооцитов в условиях внутривенной анестезии.
- Этап 3: Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться с использованием для оплодотворения морфо-физиологического метода селекции сперматозоидов (ПИМСИ).
- Этап 4: На 3-й или 5-й день после проведения трансвагинальной пункции фолликулов для переноса эмбрионов в полость матки. Поддержка посттрансферного периода будет произведена по стандартному протоколу с использованием микронизированного прогестерона 600 мг/сут.
- Этап 5: Через 14 дней после переноса эмбриона будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГ) и диагностирована или не диагностирована биохимическая беременность.
- Этап 6: Через 21 день после ПЭ будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на  $\beta$ -ХГ

#### *Описание метода.*

ПИМСИ – модификация метода ИМСИ (IMSI - Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection). ИМСИ – морфологическая селекция сперматозоидов, предшествующая оплодотворению ооцита методом ИКСИ. Суть метода заключается в том, что с помощью DIC-контраста, объектива  $\times 100$ , зума камеры мы достигаем увеличения

изображения в 13.000 раз, что дает нам большой объем дополнительной информации о сперматозоиде.

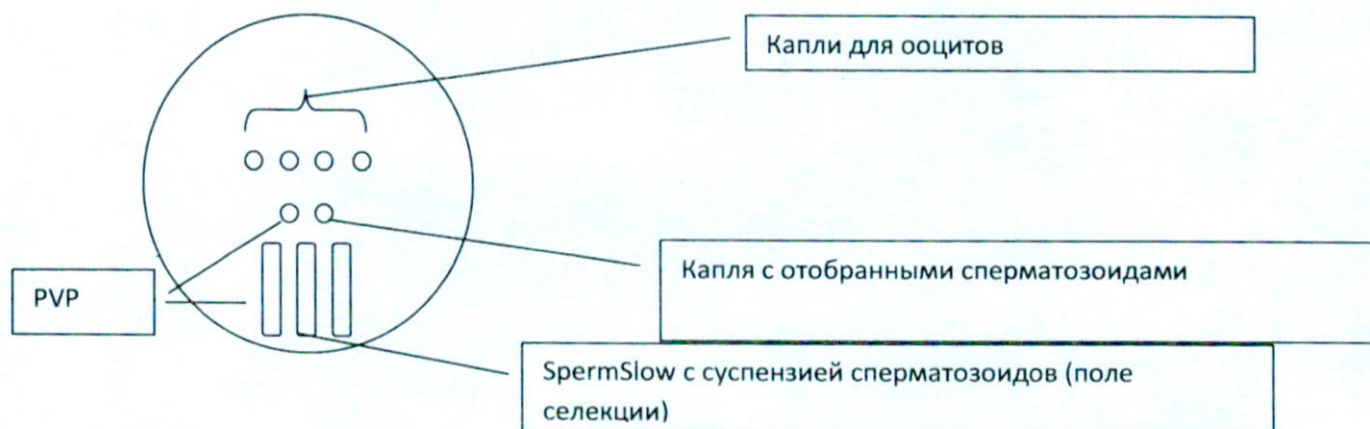
Для проведения ПИМСИ на чашку для ИМСИ наносится специальная среда, которая содержит гиалуронат. Гиалуроновая кислота (она же гиалуронат) входит в состав оболочки ооцита человека. Только зрелые сперматозоиды имеют специальные рецепторы, способные к распознаванию ооцита и связыванию с ним. Таким образом, идея метода ПИМСИ заключается в селекции сперматозоидов не только по морфологическим критериям, но и сродством сперматозоида к гиалуронату.

Исследователи из Франции разработали систему оценки HAVBIC (Head, Acrosome, Vacuoles, Basis, Insertion, Cytoplasmic droplet, Cassuto NG., et al., 2009). Сперматозоид оценивается по предложенным 6 параметрам, оценки суммируются. H (головка) - максимальная оценка 3 балла, минимальная - 0; V (вакуоль) - максимальная оценка 2 балла, минимальная - 0; остальные параметры имеют максимум 1 балл. Таким образом, каждый сперматозоид может набрать максимум 10 баллов. За наличие отклонений баллы вычитаются. Однако, в рутинной практике эта система оказалась неудобна: слишком много факторов надо оценивать, что значительно увеличивает время селекции сперматозоида. Поэтому авторы сократили количество рассматриваемых параметров (головка + наличие вакуолей), в результате чего максимальной оценкой стало 6 баллов. По количеству набранных баллов сперматозоиды делятся на 3 класса:

1. 5-6 баллов;
2. 1-4 балл(а);
3. 0 баллов (наличие вакуолей больших размеров, множественные морфологические аномалии).

Для оплодотворения автор методики рекомендует использовать сперматозоиды 1го и 2го классов.

*Подготовка чашки для проведения морфо-физиологической селекции сперматозоидов:*



**12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;**

Каждая пациентка будет участвовать в клинической апробации с момента включения в протокол ЭКО до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. Период наблюдения за одной пациенткой в среднем составляет 40 дней. Минимальный срок наблюдения — 30 дней, максимальный — 60 дней. Срок набора пациентов составит 3 года.

**12.5 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1. настоящего протокола клинической апробации.**

- количество полученных ооцит-кумулюсных комплексов,
- количество зрелых ооцитов,
- количество нормально оплодотворенных ооцитов;
- количество бластоцист;
- морфология бластоцист;
- результат ультразвукового исследования органов малого таза через 21 день после переноса эмбрионов,
- соглашение и подпись информированного согласия, в котором указано данное исследование,
- идентифицирующая информация о пациентке, последнее участие в клиническом исследовании, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии.

## **V. Отбор и исключение пациентов, в клинической апробации участвующих в клинической апробации**

### **13. Критерии включения пациентов.**

- Пациентки репродуктивного возраста от 18 до 40 лет включительно.
- Получение двух и более ооцит-кумулюсных комплексов в день трансвагинальной пункции яичников.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

### **14. Критерии невключения пациентов.**

- Противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно приложению №2 Приказа Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

- Наличие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее  $1 \times 10^6$ /мл; процент прогрессивно-подвижных сперматозоидов более 20%, криптозооспермия, азооспермия, выраженная форма астенозооспермии).
- Получение менее 2 зрелых ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников (истощение овариального резерва).
- Пациенты, принимающие длительное время цитотоксические лекарственные препараты.
- А также категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации (приказ №433 н):
  - а) детей, женщин в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
  - б) военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
  - в) лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
  - г) лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

**15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода).**

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае:

- отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента,
- желания пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации,
- нарушения пациенткой требований, сформулированных согласно протоколу клинической апробации, предъявляемых со стороны организаторов.

Все пациентки вправе прекратить участие в настоящей клинической апробации в любое время, по любой причине, определенной или неопределенной, и без санкций или потери пользы, которую пациентка могла

бы иначе получить. Исследователь имеет право прекратить участие пациентки в клинической апробации в любое время, если он посчитает, что это необходимо в ее интересах. Форма завершения клинической апробации должна быть заполнена для всех пациенток, включенных в апробацию. Причина и обстоятельства преждевременного прекращения участия должна быть зафиксирована в индивидуальной регистрационной карте.

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

### 16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар, амбулатория

### 17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

Код услуги	Наименование медицинской услуги	кратность
B01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
A09.05.064	Исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови	0,3
A09.05.065	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	0,3
A09.05.153	Исследование уровня прогестерона в крови	1
A12.20.001	Микроскопическое исследование влагалищных мазков	0,3
A12.05.005	Определение основных групп по системе АВ0 (Определение группы крови )	1
A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1
A26.06.036	Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	0,3
A26.06.041	Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	0,3
A26.06.049.001	Исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови	0,3
A26.06.082	Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови	0,3
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,5
B03.016.002.1	Общий (клинический) анализ крови (без СОЭ)	0,5

B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
B03.053.002	Спермограмма	1
B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	1
A04.20.003.1	Ультразвуковое исследование фолликулогенеза при стимуляция суперовуляции	1
A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
B04.11.007:	Перенос эмбрионов в полость матки	1
A11.20.028	Культивирование эмбриона	1
A11.20.036	Аспирация ооцитов из фолликула с использованием видеозндоскопических технологий	1
A11.21.010	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	1
A11.30.012.1	Введение сперматозоида в ооцит методом ICSI	1
B04.11.059:	Селекция сперматозоидов методом IMSI	1
B04.11.039:	Услуга "PICSI"	1

### **18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения**

**Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке**

№	Наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Ед. измерения	Кол-во
1	Термобумага для УЗИ-принтера	метр	0,2
2	Газовая смесь для инкубаторов CO <sub>2</sub>	л	1,2
3	Наконечники полимерные одноразовые для медицинских пипеток: 100-1000 мкл, 96 шт/уп	шт	10
4	Наконечники для пипеток 1-200 мкл стерильные в штативе, № 96, Нидерланды, США,	шт	10
5	Наконечники полимерные одноразовые для медицинских пипеток: 100-1000 мкл, 96 шт/уп	шт	10
6	Наконечник типа стриппер для переноса эмбрионов	шт	1
7	Капилляры для стриппера 135 мкм	шт	2
8	Капилляры для стриппера 175 мкм	шт	2
9	Маркер для маркировки культуральных планшетов	шт	1
10	Микропипетка для ИКСИ	шт	3
11	Микропипетка для удержания ооцита	уп	2
12	Пипетки серологические 10мл	шт	5

13	Планшет для ЭКО 4-луночный	шт	3
14	Зеркало гинекологическое по Куско с винтовым фиксатором, одноразовое, стерильное, № 100	шт	2
15	Катетер для переноса эмбрионов	шт	1
16	Микропипетка для удержания яйцеклетки	шт	2
17	Набор для забора ооцитов (игла пункционная)	шт	1
18	Наконечник типа стриппер для переноса эмбрионов	шт	1
19	Вата медицинская стерильная, 250гр	гр	15
20	Чашки Петри 100 мм, ПС, стерильные	шт	1
21	Чашка Петри для ИКСИ	шт	2
22	Чашка Петри для ЭКО, 35x10 мм	шт	3
23	Чашка Петри для ЭКО, 60x15 мм	шт	2
24	Чашка Петри с центральной лункой, 60x15мм 500 шт/уп	шт	3
25	Четырехлуночный планшет для ЭКО 120 шт/уп.	шт	2
26	Комплект для осмотра на кушетке, одноразовый, стерильный	шт	2
27	Средство дезинфицирующее салфетка	шт	4
28	Салфетка для обработки поверхности (ветошь)	шт	4
29	Маски одноразовые	шт	1
30	Перчатки	пар	20
31	Халат процедурный, нестерильный	шт	1
32	Бахилы нетканые, Россия	шт	8
33	Шапочка тип "Шарлотта" берет	шт	1

**Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке**

Наименование лекарственного препарата (ЛП)	Код ЛП и МНН из справочника (на основе утвержденного Перечня ЖНВЛП)	Цель назначения	Ед. изм.	Способ введения лекарственных препаратов	Усредненная частота предоставления	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	п/к, в/м	0,2	2100
Фоллитропин бета	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	в/в, п/к	0,6	2100
Менотропины	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	в/м, п/к	0,3	2100
Фоллитропин альфа + Лутропин	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	п/к	0,2	2100

альфа						
Корифоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	мкг	п/к	0,1	150
Ганиреликс	H01CC Антигонадотропин-рилизинг гормоны	Ингибирование прежде-временного пикового повышения секреции ЛГ	мг	п/к	0,1	0,125
Цетрореликс	H01CC Антигонадотропин-рилизинг гормоны	Ингибирование прежде-временного пикового повышения секреции ЛГ	мг	п/к	0,8	0,125
Трипторелин	L02AE Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Стимуляция суперовуляции	мг	п/к	0,5	3,5
Гонадотропин хорионический	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	в/м	0,8	10 000
Хориогонадотропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	мг	п/к	0,2	0,25
Пропофол*	N01AX Пропопол	Проведение анестезии	мг	в/в	1	300
Фентанил*	N02AB Фентанил	Проведение анестезии	мг	в/в, в/м	1	0,05
Кетамин*	N01AX Кетамин	Проведение анестезии	мг	в/в	1	50
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	Поддержка лютеиновой фазы	мг	Интравагинально, перорально	0,5	12000
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	Поддержка лютеиновой фазы	мг	Интравагинально, перорально	0,5	2520

\*Препараты фентанил, пропофол и кетамин будут назначены врачом-анестезиологом для проведения трансвагинальной пункции фолликулов, а также для ведения периода после пункции на основании клинической ситуации.

Лекарственные препараты, используемые в настоящей клинической



апробации, будут использованы строго согласно инструкции производителя (в том числе способ введения), применение ЛС должно быть обосновано клинической ситуацией в истории болезни лечащим врачом. Лекарственные препараты группы G03GA Гонадотропины будут использованы в программах стимуляции суперовуляции в зависимости от клинической ситуации со стороны женщины на усмотрение лечащего врача. Общая доза гонадотропинов в рамках настоящей клинической апробации не должна превышать 3000 МЕ. Триггер овуляции выбирается также лечащим врачом на основании клинической ситуации.

### **Иное**

Наименование	Единицы измерения	Кол-во
Масло минеральное для клеточных культур	мл	30
Среда градиент для подготовки спермы	мл	2
Среда для культивирования эмбрионов стадии дробления	мл	5
Среда для культивирования бластоцист 30 мл	мл	1,5
Среда для промывки ооцитов с феноловым красным без гепарина	мл	1
Среда культуральная для поддержания жизнедеятельности клеток человека 7% PVP WITH HSA	мл	1
Среда для сперматозоидов с гиалуроновой кислотой без фенолового красного	мл	1
Среда культуральная с гиалуронидазой	мл	1

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

- Увеличение частоты имплантации и частоты наступления клинической беременности.

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

- Снижение суммарного числа попыток программ экстракорпорального оплодотворения.
- Анализ частоты неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 нед. гестации.

### **21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.**

Через 21 день после переноса эмбриона будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки. Через 35 дней после переноса эмбрионов будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации сердцебиения плода. Ведение пациенток во время

беременности будет осуществляться по обычной программе наблюдения беременности до дня родов. После родов будет сделан телефонный звонок для регистрации пола, веса и роста рожденного ребенка (детей), а также времени родов (неделя беременности).

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Частота имплантации и частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (число беременностей УЗИ)/ЕТ	Не менее 30%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки
Частота биохимических беременностей	Расчет показателя согласно формуле (число ВХГЧ+)/ЕТ	Не менее 35%	День 14-й после переноса эмбриона в полость матки
Частота неразвивающейся беременности в сроке до 12 недель гестации	Расчет показателя согласно формуле (число неразвивающихся беременностей до 12 нед)/УЗИ	Не более 20%	12 недель гестации после переноса эмбриона в полость матки
Частота самопроизвольных выкидышей в сроке до 12 недель гестации	Расчет показателя согласно формуле (число самопроизвольных выкидышей)/УЗИ+	Не более 20%	12 недель гестации после переноса эмбриона в полость матки

### VIII. Статистика

**22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.**

Будут использованы методы параметрической и непараметрической статистики, многофакторный анализ в виде логистической регрессии. Различия между статистическими величинами будут считаться статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

**23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медпомощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.**

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе

сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

На 2019 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 100 супружеских пар, 2020 г. — 100 супружеских пар; 2021 г. — 200 супружеских пар.

## **IX. Нормативы финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.**

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015г. №556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

### **25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту в рамках клинической апробации**

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 288,37 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 400. Общая стоимость апробации составит 115 348,00 тыс. руб.

В том числе в 2019 году – 100 супружеских пар на сумму 28 837,00 тыс. руб., в 2020 году – 100 супружеских пар на сумму 28 837,00 тыс. руб., в 2021 году – 200 супружеских пар на сумму 57 674,00 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	130,11

2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	99,55
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	58,71
4.1.	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	14,42
<b>ИТОГО</b>		<b>288,37</b>

Директор

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

М.П.



Г.Т. Сухих

## Заявление

### о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru secretariat@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий при оплодотворении с использованием селекции сперматозоидов физиологическим методом на оптике высокого разрешения.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	400

#### Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 19 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 10 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

**Г.Т. Сухих**

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.  
М.П.

**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического  
исследования**

**«Протокол клинической апробации метода повышения эффективности  
программ вспомогательных репродуктивных технологий при  
оплодотворении с использованием селекции сперматозоидов  
физиологическим методом на оптике высокого разрешения»**

**Код исследования:**

**Версия:** 01

**Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Скрининговый № пациента**

--	--	--

**Группа**

--

**Подпись** \_\_\_\_\_ **Дата:** \_\_\_\_\_

Ответственный исследователь

**Подпись** \_\_\_\_\_ **Дата:** \_\_\_\_\_

Исследователь

**Клинический центр: федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

## Демографические данные

Рост пациентки (см)

--	--	--

Вес пациентки (кг)

--	--

Возраст пациентки (полных лет)

--	--

Индекс массы тела

	,	
--	---	--

Дата подписания  
информированного согласия

--	--	--	--	--	--

## Социально-экономические факторы

	Отметить (V)	Отметить (V)
Высшее образование	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Курение	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Семейное положение - замужем	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

## Акушерско-гинекологический анамнез

Возраст менархе (лет)

--	--

Продолжительность менструального цикла (дней)

--	--

Длительность менструального кровотечения (дней)

--	--

Нарушения менструального цикла в анамнезе

(0 – не было, 1 – были)

Вид нарушений менструального цикла

( 1-олигоменорея, 2-аменорея)

Начало половой жизни (лет)

Прием КОК в анамнезе

(0-нет, 1-да)

Репродуктивная функция:

Беременности

Год	Исход	Осложнения

Число беременностей, полученных естественным путем, в анамнезе

Количество беременностей после ЭКО в анамнезе

Количество своевременных родов в анамнезе (оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе



Количество искусственных абортов в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе

Перенесенные гинекологические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Хламидийная инфекция	<input type="checkbox"/> Да	<input checked="" type="checkbox"/> Нет
Гонорея	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Другие ИППП	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический вульвовагинит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический цервицит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Дисплазия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Наружный генитальный эндометриоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аденомиоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Полип эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гиперплазия эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Миома матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Синдром поликистозных яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Доброкачественные образования яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

### Перенесенные гинекологические операции

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Сальпингоовариолизис	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Консервативная миомэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Тубэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Резекция яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

### Перенесенные соматические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Переливание крови в анамнезе	<input type="checkbox"/> Да	<input checked="" type="checkbox"/> Нет
Заболевания молочных желез	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания легких	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания сердца и сосудов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания желудочно- кишечного тракта	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания почек	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндокринные заболевания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания глаз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аллергии	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

### Анамнез бесплодия

Бесплодие

(1-первичное, 2-вторичное)

Продолжительность бесплодия (лет)

Попытки ЭКО в анамнезе

(0-нет, 1-да)

Число попыток ЭКО в анамнезе

### Лабораторное обследование пациентки

Сывороточная концентрация гормонов	Результат
ФСГ (МЕ/л)	
ЛГ (МЕ/л)	
E2 (пмоль/л)	
Пролактин (мМЕ/л)	
Кортизол (нмоль/л)	
Тестостерон (нмоль/л)	
ТТГ (мМЕ/л)	
T4 св. (нмоль/л)	
АМГ	

### Обследование пациента

Возраст

--	--

Данные спермограммы:

Показатель	Значения
Объем эякулята, мл	
Общее количество сперматозоидов, млн	
Концентрация сперматозоидов, млн в 1 мл	
Общая подвижность сперматозоидов, %	
Сперматозоидов с прогрессивным движением, %	
Морфология: нормальных форм, %	

### Данные об изучаемом протоколе ЭКО

Тип протокола стимуляции суперовуляции

(1-протокол с антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона,

2-«длинный» протокол с агонистами гонадотропин рилизинг-гормона)

Продолжительность стимуляции суперовуляции

(дней)

--	--

Препарат для стимуляции суперовуляции

(1-Гонал Ф, 2-Менопур, 3-Перговерис, 4 – Пурегон)

Триггер овуляции

(1-хорионический гонадотропин человека,

2-агонист гонадотропин рилизинг-гормона)

### Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

Число фолликулов в день назначения триггера овуляции	
Число полученных ооцит-кумулюсных комплексов	
Число полученных зрелых ооцитов (стадия МII)	
Число полученных незрелых ооцитов (GV+MI)	
Число полученных дегенеративных ооцитов	

### Характеристика эмбриогенеза

Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения методом ПИКСИ	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 3-и сутки культивирования	
Число эмбрионов класса А	
Число эмбрионов класса В	
Число эмбрионов класса С	
Число эмбрионов класса D	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-е сутки культивирования	
Количество бластоцист	
Число бластоцист, пригодных для биопсии	
Число бластоцист класса АА	
Число бластоцист класса АВ	
Число бластоцист класса ВВ	

### Исход программы ЭКО

Результат ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки (< 20 Ед/л), 1- ≥ 20 Ед/л)

Плодное яйцо в полости матки через 21 день после переноса  
эмбрионов в полость матки   
(0-не визуализируется, 1-визуализируется)

Сердцебиение эмбриона через 35 дней после переноса  
эмбрионов в полость матки   
(0 - нет, 1 – есть)

### Иход беременности

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Самопроизвольное прерывание беременности в сроке от 12 до 22 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Искусственное прерывание беременности в сроке от 12 до 22 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Преждевременные роды	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аntenатальная гибель плода	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Своевременные роды (оперативные или самопроизвольные)	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Пол рожденного ребенка  
(1-мужской, 2-женский)

--

Рост ребенка (см)

--	--

Вес ребенка (грамм)

--	--	--	--

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на  
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»**

ФГБУ «НМИЦАГиП им.В.И.Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий при оплодотворении с использованием селекции сперматозоидов физиологическим методом на оптике высокого разрешения» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

**Директор**



**Г.Т. Сухих**

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.