УТВЕРЖДАЮ
Председатель совета Лиги специалистов
мужской репродукции
И.В. Виноградов
«___» _____ 2018 г.

ОТЧЕТ

о результатах неинтервенционной наблюдательной программы: по протоколу:

«Определение эффективности применения продукта Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи, Испания), на нормализацию структуры сперматозоида (хроматина, акросомы, митохондрии) при нарушении фертильности, а так же изучение влияния продукта на криотолерантность эякулята».

Наименование исследуемого продукта	Капсулы Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи, Испания)	
Спонсор исследования:	ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС», Россия	
Дата начала исследования (по первому включенному пациенту) **– дата завершения исследования** (по последнему пациенту)**:**	15.02.2017- 09.09.2017	
Координатор исследования:	**Виноградов Игорь Владимирович** доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии РУДН	
Дата составления отчета:	03.03.2018	

Данный документ содержит конфиденциальную информацию. Неопубликованная информация, содержащаяся в этом документе, не может быть раскрыта без предварительного письменного разрешения Спонсора.

Оглавление

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ЛИСТ ПОДПИСЕЙ ОТВЕТСТВЕННЫХ ЛИЦ 3
1. Титульный лист 4
2. Список сокращений 5
3. Краткий обзор 6
4. Этический аспект 10
5. Главные исследователи и административная структура исследования 11
6. Введение 12
7. Цели исследования. Оценка эффективности. Оценка безопасности 14
8. Дизайн исследования 15
9. Скрининг и включение пациентов 16
9.1. Критерии включения 16
9.2. Критерии исключения 17
9.3. Скрининг и включение пациентов 17
10. Исследуемый продукт 18
10.1. Описание продукта 18
10.2. Схема применения 18
10.3. Предшествующая и сопутствующая терапия 18
11. Статистические методы и определение размера выборки 18
12. Обеспечение качества данных 19
13. Основные характеристики выборки пациентов 20
13.1. Демографические характеристики пациентов 21
13.2. Клиническая характеристика пациентов 22
13.3. Данные по комплаентности пациентов в группах 25
14. Оценка эффективности 25
14.1. Криотолерантность 26
14.2. Спермограмма 28
14.3. Электронно-микроскопическое исследование (ЭМИС) 30
15. Оценка безопасности 34
16. Заключение 35
17. Выводы 36
18. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 37
19. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Оценка показателей, не вошедших в анализ эффективности 39
19.1. MAR-тест 39
19.2. Определение количества сперматозоидов с фрагментированной ДНК 41
19.3. Тест на криотолерантность 42
19.4. Анализ параметров спермограммы 48

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ И ЛИСТ ПОДПИСЕЙ ОТВЕТСТВЕННЫХ ЛИЦ

Название исследования: «Определение эффективности применения продукта Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи), на нормализацию структуры сперматозоида (хроматина, акросомы, митохондрии) при нарушении фертильности, а так же влияние приема продукта на криотолерантность эякулята»

Я прочел настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования.

Исследовательский центр ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ	.2018	_____ кмн, снс Попова А.Ю.
	.2018	_____ кмн Овчинников Р.И.
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, научно-исследовательский институт Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека	.2018	_____ дмн, профессор Чалый М.Е.
ГКБ № 29 им. Баумана, НИИ курортологии и реабилитологии	.2018	_____ кмн, снс Малинина О.Ю.
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина	.2018	_____ кмн, доцент Жуков О.Б.
Центральная лаборатория НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ	.2018	_____ дбн, профессор Брагина Е.Е.

1. Титульный лист

Название исследования: определение эффективности применения продукта Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи), направленное на нормализацию структуры сперматозоида (хроматина, акросомы, митохондрии) при нарушении фертильности, а также влияние приема продукта на криотолерантность эякулята.

Название исследуемого препарата: Бруди ПЛЮС

Показания: в качестве дополнительного источника полиненасыщенных жирных кислот омега три - докозагексаеновой к-ты, в том числе для улучшения количественных и качественных показателей спермограммы.

Спонсор: ЗАО "Фирма ЕВРОСЕРВИС"

Номер отчета: 1.0

Исследователи: в данном исследовании приняли участие 5 главных исследователей.

Центры исследования: в данном исследовании приняли участие 5 исследовательских центров и одна центральная исследовательская лаборатория.

Публикации по результатам исследования: на данный момент результаты не опубликованы.

Продолжительность исследования: 10 месяцев.

Фаза исследования: наблюдательное исследование

Дата включения в исследование первого пациента: 15.02.2017 г.

В процессе выполнения данного исследования исследователи руководствовались правилами надлежащей клинической практики по проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в Российской Федерации, Европейскими предписаниями по GCP, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

2. Список сокращений

ГОСТ – Государственный стандарт РФ

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

НР – нежелательная реакция

НЯ – нежелательное явление

СНЯ – серьезное нежелательное явление

ФЗ – Федеральный Закон

ФИС – форма информированного согласия

FAS − Full Analysis Set (Выборка для полного анализа, наиболее соответствующего ITT-принципу)

GCP − Good Clinical Practice (Надлежащая клиническая практика)

ICH − International Conference on Harmonization (Международная конференция по гармонизации)

ITT – Intention-to-Treat («Намерение лечиться»), стратегия анализа данных исследования, в соответствии с которой любой субъект, рандомизированный для лечения, должен быть включен в анализ

PP − Per Protocol («В соответствии с протоколом»)

3. Краткий обзор

Имя спонсора/компании	ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС», Россия
Название препарата	Бруди ПЛЮС
Название исследования	Определение эффективности применения продукта Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи), направленное на нормализацию структуры сперматозоида (хроматина, акросомы, митохондрии) при нарушении фертильности, а также влияние приема продукта на криотолерантность эякулята
Номер отчета	1.0 от 09.07.2018
Фаза исследования	Наблюдательное исследование
Исследовательские центры	1. Научно практический центр репродуктивной и регенеративной медицины 2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. 3. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека. 4. ГКБ № 29 им. Баумана, НИИ курортологии и реабилитологии. 6. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.
Центральная лаборатория	Лаборатория НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ (дбн, профессор Брагина Елизавета Ефимовна).
Период исследования	Дата включения первого пациента – 15.02.2017 Дата завершения участия последнего пациента – 04.12.2017
Цели исследования	Целью настоящего исследования является оценка влияния приема продукта Бруди Плюс на структуру сперматозоидов, фрагментацию – ДНК сперматозоидов у инфертильных мужчин, а также оценка приема продукта на криотолерантность.
Дизайн	Наблюдательное исследование. В ходе исследования проводилась регистрация демографических, клинических, и лабораторных данных пациентов, давших письменное согласие на обработку и использование в целях изыскательной работы своих Персональных данных, которым в рамках повседневной клинической практики был назначен 90-дневный курс терапии продуктом Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи, Испания) или капсулами, содержащими растительное масло (производства

	компании Бруди Технолоджи, Испания) по 3 капсулы в день. Регистрация данных пациентов проводилась до, во время и после окончания 90-дневного курса терапии указанными продуктами. Наблюдались пациенты мужского пола, в возрасте от 18 до 45 лет, которым ранее был установлен диагноз «бесплодие» по причине выявления одного из следующих отклонений: Нормозооспермия (идиопатическая форма бесплодия), Олигозооспермия (количество сперматозоидов в 1 мл эякулята больше или равно 5 млн), Астенотератозооспермия (суммарный процент форм сперматозоидов с быстрым прогрессивным движением и форм с медленным прогрессивным движением более 10 %, доля форм с нарушенной морфологией, не менее 1% по Крюгеру). Регистрация данных не проводилась у пациентов, имеющих одно или несколько следующих отклонений: наличие активных и хронических воспалительных процессов; олигоспермия; варикоцеле; некрозооспермия; сведения о ранее перенесенных операции по поводу водянки яичка, устранения крипторхизма; наличие у наблюдаемого опухолевых процессов, генетических заболеваний, вискозипатии, аутоимунных заболеваний. Полученные клинические и лабораторные регистрировались с использованием бумажной ИРК.
Оценка безопасности	Оценка безопасности проводилась на основании зарегистрированных нежелательных явлений.
Оценка эффективности	Проводилась оценка показателей спермограммы, MAR-тест IgG, IgA; электронно-микроскопического исследования сперматозоидов; теста на фрагментацию сперматозоидов; теста на криотолерантность спермы.
Критерии включения	1. Мужчина, в возрасте от 18 до 45 лет; 2. Наличие письменного информированного согласия на участие в программе. 3. Пациенту выдано направление на сдачу анализов в центральную лабораторию В результатах анализа Нормозооспермия (идиопатическая форма бесплодия) или Олигозооспермия (концентрация сперматозоидов от 5 до 14 млн/мл) или Астенотератозооспермия (процент форм сперматозоидов с быстрым прогрессивным движением и форм с медленным прогрессивным движением от 10 - 31%%, доля форм с нарушенной морфологией по Крюгеру 1- 3%%).
Критерии исключения	1. Наличие активных и хронических воспалительных процессов или проводимая терапия с применением антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев.

	2. Олигоспермия. 3. Установленный диагноз варикоцеле или соответствующее лечение в течение последних 3 месяцев. 4. Некрозооспермия. 5. Ранее перенесенные операции по поводу водянки яичка или лечения крипторхизма в анамнезе. 6. Наличие опухолевых процессов. 7. Наличие генетических заболеваний. 8. Вискозипатия, наличие иммунного бесплодия.
Статистическая методология	Данное исследование является наблюдательным и в основу положена описательная статистика. При сравнении показателей между группами применялся дисперсионный анализ в модификациях в соответствии с параметрами выборки. Поправка на множественность и перенос пропущенных данных не применялись.
Количество пациентов	В анализ безопасности были включены данные 109 пациентов, в анализ эффективности – данные 105 пациентов, прошедших все процедуры исследования.
Продолжительность лечения и наблюдения	В общей сложности пациент наблюдался в исследовании 90 дней (1 день – оценка качество «первичного» эякулята, 90 день - оценка качество «вторичного» эякулята).
Исследуемый препарат, доза и способ приема, серийный номер	Бруди плюс (три-докозагексаеновая кислота, концентрация не менее 70%), по 3 капсулы 1 раз в день в течение 90 дней (1050 мг три-ДГК в сутки) производства компании Бруди Технолоджи, Испания.
Терапия сравнения	Плацебо: капсулы с растительным маслом производства компании Бруди Технолоджи, Испания.
Сопутствующая терапия	Программа носила наблюдательный характер и не требовала влияния на сопутствующую терапию. Данные о принимаемых пациентами препаратах вносились в ИРК.
Выводы	1. Бруди ПЛЮС является эффективным и безопасным продуктом для применения с целью нормализации показателей спермы у пациентов с астенотератозооспермией, нормозооспермией и олигозооспермией при применении курсом в 90 дней по 3 капсулы в день. 2. Эффективность терапии, то есть значимость положительных изменений, полученных на фоне применения, по сравнению с исходным состоянием и плацебо, доказана на основании данных совокупности

	методов статистического анализа, включая построение 95% доверительных интервалов. 3. 90-дневный курс Бруди ПЛЮС увеличивает жизнеспособность и прогрессивную подвижность сперматозоидов. 4. Бруди ПЛЮС оказывает позитивный эффект на морфологию сперматозоидов по данным ЭМИС. 5. Безопасность продукта Бруди ПЛЮС подтверждена отсутствием зарегистрированных в ходе исследования серьезных нежелательных явлений, имеющих определенную связь с терапией, а также отсутствием значимых различий по частоте НЯ в сравнении с контрольной группой. 6. Прием продукта Бруди ПЛЮС по лечебной схеме (3 капсулы в день в течение 90 дней) хорошо переносится пациентами и характеризуется высоким уровнем приверженности к терапии.

4. Этический аспект

Данное исследование проведено в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с доп.), ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утверждён Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст., введён в действие 01.04.2006), Guideline for Good Clinical Practice, E6 (R1), Current Step 4 version dated 10 June 1996, а также Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации.

5. Главные исследователи и административная структура исследования

Клиническое исследование проводилось на территории Российской Федерации в 5 исследовательских центрах и одной центральной лаборатории. Главные исследователи и исследовательские центры представлены ниже.

1. Научно практический центр репродуктивной и регенеративной медицины, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической андрологии РУДН Виноградов И.В.
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ., кмн, снс Попова А.Ю., кмн Овчинников Р.И.
3. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, дмн, профессор Чалый М.Е.
4. ГКБ № 29 им. Баумана, НИИ курортологии и реабилитологии кмн, снс Малинина О.Ю.
5. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, кмн, доцент Жуков О.Б.

Центральная Лаборатория: НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ (дбн, профессор Брагина Е.Е.

Координация исследования осуществлялась под руководством Межрегиональной общественной организации «Лига специалистов мужской репродукции»

6. Введение

Бесплодие – неспособность сексуально активной, не использующей контрацептивы пары, достичь беременности в течение 1 года [1]. В 25 -50% случаев бесплодие пары обусловлено нарушением фертильности мужчины. Так, по результатам исследования многих авторов, за последние 20 лет количество инфертильных мужчин выросло с 30% до 50% [1, 2, 3].

Существует несколько классификаций мужского бесплодия. Наиболее распространено разделение на следующие формы: 1) секреторную (врожденная и приобретенная патология МРС); 2) экскреторную (нарушение транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям); 3) иммунную; 4) сочетанную; 5) относительную.

Кроме того, существует классификация, выделяющая претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные причины мужского бесплодия [4]

Однако в 25 - 60% случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется [1, 5].

Олигозооспермия – снижение количества сперматозоидов в эякуляте меньше 20 миллионов в одном миллилитре. Встречается данная патология до 5- 9% (1 – 2 степень соответственно) [6]

Астенотератозооспермия – это патология, при которой значительно снижено качество мужской спермы, а именно – нарушена структура сперматозоидов и, как следствие, снижена их скорость

В структуре патозооспермии среди причин мужского бесплодия преобладает астенотератозооспермия до 65 % [7].

Мужское бесплодие не является заболеванием в классическом понимании, это, скорее, следствие ряда заболеваний и патологических воздействий на мужской организм. [4]

Причины мужского бесплодия

Эндокринные нарушения (19% случаев). Сбои в гормональном фоне — одна из самых частых причин гибели сперматозоидов и отказа семенников производить новые.

- Варикоцеле (15% случаев). Расширение сосудов в яичках и семенном канатике приводит к повышению комфортной для развития сперматозоидов температуры 34 °C. Это чревато повреждением и гибелью семени.

- Врожденные аномалии (12% случаев). Генетические патологии, перекручивание и неопущение яичек приводят к нарушению развития детородной функции. Исправить ситуацию можно в первые недели после рождения мальчика.
- Инфекционные заболевания (10% случаев). Заболевания, передающиеся половым путем (хламидиоз, гонорея, трихомониаз и др.), безусловно, на первом месте по уровню опасности. Но и другие инфекции, такие как бруцеллез, паротит (свинка), могут приводить к повреждениям производящих сперматозоиды клеток.
- Воспаления простаты и мочеточников становятся причиной бесплодия в 9% от общего числа случаев.
- Причины сексуального характера: преждевременная эякуляция, недостаточная эрекция или ее отсутствие. Для решения подобных проблем лучше обращаться не к андрологу, а к сексологу.
- Новообразования в яичках (3% случаев), как доброкачественные, так и злокачественные, нарушают потенцию [8, 9]

Применение большого количества различных веществ было изучено в качестве методов лечения мужского бесплодия, однако эффективность лишь немногих из них можно считать сколько-нибудь достоверной [14].

Важнейшей особенностью метаболизма при инфертильности неясной этиологии, сопряженной с инверсией окислительно-восстановительного статуса, является нарушение обмена глутатиона и накопление гомоцистеина в гаметах [19]. Согласно Menezo Y. et al. [20], гомоцистеин является эпицентром биохимических проблем, связанных с АФК-индуцированной патологией. Переход гомоцистеина в половые клетки блокирует синтез глутатиона, вызывает дефицит цистеина, провоцирует выброс свободных радикалов и фрагментацию ДНК, препятствует нормальному течению реакций метилирования с утратой эпигенетического контроля экспрессии генов и активацией апоптоза [21].

Как видно, из вышеперечисленных данных немаловажную роль в мужском бесплодии играет окислительный стресс, а Бруди Плюс позволяет снизить уровень повреждения ДНК сперматозоидов, а также улучшить антиоксидантную систему спермы [22].

7. Цели исследования. Оценка эффективности. Оценка безопасности

Цели исследования

Целью настоящего исследования является оценка влияния приема продукта Бруди Плюс на структуру сперматозоидов, фрагментацию – ДНК сперматозоидов у инфертильных мужчин, а также оценка приема продукта на криотолерантность.

Оценка эффективности

Проводилась оценка показателей спермограммы, MAR-тест IgG, IgA; электронно-микроскопического исследования сперматозоидов; теста на фрагментацию сперматозоидов; теста на криотолерантность спермы.

Оценка безопасности

Оценка безопасности проводилась на основании зарегистрированных нежелательных явлений.

8. Дизайн исследования

Данное исследование является наблюдательным.

В ходе исследования проводилась регистрация демографических, клинических, и лабораторных данных пациентов, давших письменное согласие на обработку и использование в целях изыскательной работы своих персональных данных, которым в рамках повседневной клинической практики был назначен 90-дневный курс терапии продуктом Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи, Испания) или капсулами, содержащими растительное масло (производства компании Бруди Технолоджи, Испания) по 3 капсулы в день. Регистрация данных пациентов проводилась до, во время и после окончания 90-дневного курса терапии указанными продуктами.

Наблюдались пациенты мужского пола, в возрасте от 18 до 45 лет, которым ранее был установлен диагноз «бесплодие» по причине выявления одного из следующих отклонений:

- Нормозооспермия (идиопатическая форма бесплодия)
- Олигозооспермия (количество сперматозоидов в 1 мл эякулята больше или равно 5 млн.)
- Астенотератозооспермия (суммарный процент форм сперматозоидов с быстрым прогрессивным движением и форм с медленным прогрессивным движением более 10 %, доля форм с нарушенной морфологией, не менее 1% по Крюгеру)

Регистрация данных не проводилась у пациентов, имеющих одно или несколько следующих отклонений:

- наличие активных и хронических воспалительных процессов;
- олигоспермия;
- варикоцеле;
- некрозооспермия;
- сведения о ранее перенесенных операции по поводу водянки яичка, устранения крипторхизма;
- наличие у наблюдаемого опухолевых процессов, генетических заболеваний, вискозипатии, аутоимунных заболеваний.

Полученные клинические и лабораторные данные регистрировались с использованием бумажной ИРК.

На Визите 0 (Скрининг, день - 14±5) определялась возможность включения пациента в исследование в соответствии с критериями включения/исключения, определенными для этого исследования. Проводился сбор жалоб пациента, анамнеза жизни, демографических данных, физикальное обследование. Уточнялись результаты предшествующих медицинских обследований, верифицированные диагнозы, сведения о приеме сопутствующих препаратов. Пациент получал направление в центральную лабораторию на сдачу материала. Результата анализа оценивались в ходе Визита 1 (Рандомизация, день 1). В ходе визита врач также проводил опрос, подтверждал возможность участия пациента в исследовании и проводил процедуру рандомизации.

Радомизация пациентов проводилась с помощью конвертов. Перед началом исследования врач получал два комплекта конвертов. Первый комплект был предназначен для рандомизации пациента, второй – для раскрытия группы терапии при необходимости.

В день рандомизации врач-исследователь выбирал конверт для рандомизации с наименьшим номером. Пациенту выдавался препарат с номером, указанным внутри конверта.

В случае необходимости раскрытия группы терапии врач-исследователь мог ознакомиться с информацией из конверта (комплект для раскрытия группы терапии) с номером, совпадающим с тем, что был выбран для выдачи препарата пациенту. В ходе исследования необходимости в раскрытии группы лечения пациента не возникало.

На Визитах 2 (45 день лечения ± 4 дня) и 3 (90 дней лечения, завершение лечения) проводилась оценка безопасности и приверженности пациента терапии, а также по завершении лечения пациент получал направление в центральную лабораторию на сдачу материала.

Результаты анализа регистрировались в ходе контрольного визита 4 (105 ± 4 дня), в ходе которого также проводилась оценка безопасности проведенной терапии.

Таким образом, в ходе участия в программе максимальный срок наблюдения пациента врачом-исследователем составлял до 113 дней.

9. Скрининг и включение пациентов

9.1. Критерии включения

1. Мужчина, в возрасте от 18 до 45 лет.
2. Наличие письменного информированного согласия на участие в программе.
3. Пациенту выдано направление на сдачу анализов в центральную лабораторию.

В результатах анализа Нормозооспермия (идиопатическая форма бесплодия) или Олигозооспермия (концентрация сперматозоидов от 5 до 14 млн/мл) или Астенотератозооспермия (процент форм сперматозоидов с быстрым прогрессивным движением и форм с медленным прогрессивным движением от 10 -31%, доля форм с нарушенной морфологией по Крюгеру 1-3%).

9.2. Критерии исключения

1. Наличие активных и хронических воспалительных процессов или проводимая терапия с применением антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев.

2. Олигоспермия.

3. Установленный диагноз варикоцеле или соответствующее лечение в течение последних 3 месяцев.

4. Некрозооспермия.

5. Ранее перенесенные операции по поводу водянки яичка или лечения крипторхизма в анамнезе.

6. Наличие опухолевых процессов.

7. Наличие генетических заболеваний.

8. Вискозипатия, наличие иммунного бесплодия.

9.3. Скрининг и включение пациентов

После подписания пациентом информированного согласия подтверждалась возможность участия пациента в исследовании в соответствии с критериями включение/исключения, определенными для этого исследования. Проводился сбор жалоб пациента, анамнеза жизни, демографических данных, физикальное обследование. Уточнялись результаты предшествующих медицинских обследований, верифицированные диагнозы, сведения о приеме сопутствующих препаратов. Пациент получал направление в центральную лабораторию на сдачу материала.

В скрининге участвовали только пациенты, подписавшие информационный листок пациента. Пациент считался пригодным к участию в исследовании, если у него присутствовали все критерии включения и отсутствовали все критерии исключения.

По завершении скрининга пациенту присваивался порядковый номер. Номер пациента не менялся в ходе исследования.

10.Исследуемый продукт

10.1. Описание продукта

Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи, Испания), БАД.

Капсулы состоят из очищенного, стабилизированного и дезодорированного масла тунца (содержание докозагексаеновой кислоты 70%), антиоксиданта – смеси токоферолов (Е307), желатина, глицерина (Е422).

1 капсула содержит:

Наименование	**Количество, мг**	**Назначение**
ДГК (докозагексаеновая кислота)	350	Активный компонент
Другие омега-3 жирные кислоты	До 500	Активный компонент
Смесь токоферолов (Е307)	0,45	Консервант
Желатин	126,41	Оболочка капсулы
Глицерин (Е422)	48,14	Стабилизатор

10.2. Схема применения

Бруди ПЛЮС (производства компании Бруди Технолоджи, Испания) или капсулы, содержащие растительное масло (производства компании Бруди Технолоджи, Испания) по 3 капсулы в день. Длительность применения – 90 дней.

10.3. Предшествующая и сопутствующая терапия

Программа носила наблюдательный характер и не требовала влияния на сопутствующую терапию. Данные о принимаемых пациентами препаратах вносились в ИРК.

11.Статистические методы и определение размера выборки

Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились с использованием статистического пакета R v.3.3.3.

Выборки

- *Total set* − все включенные/подписавшие ФИС пациенты. Выборка использовалась ***для анализа безопасности***, так как учитывались все нежелательные явления в ходе всего исследования, в том числе, до начала приема исследуемой терапии.
- Выборка пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого продукта, использовалась ***для анализа безопасности и переносимости исследуемой терапии***.
- *Full Analysis Set* — это все включенные пациенты за исключением тех, у которых имело место хотя бы одно из перечисленных событий:

1) несоответствие критериям включения/невключения;

2) отсутствие приема хотя бы одной дозы исследуемого продукта;

3) отсутствие каких-либо данных о пациенте после начала исследования.

Эта выборка, наиболее соответствующая «Intention-to-treat» принципу, использовалась для ***Intention-to-treat анализа (ITT анализа) эффективности исследуемой терапии***.

Оценка размера выборки

Данное клиническое исследование являлось наблюдательным и не ставило целью выделение первичного критерия эффективности, что позволило использовать разумные ограничения по размеру выборки и включить в исследование не более 110 пациентов, что должно было позволить включить в анализ не менее 100 наблюдений.

Особенности статистического анализа

- Методы заполнения пропусков: использовались только полные данные.
- Коррекция на множественность сравнения: не применяется.
- Гипотезы: все гипотезы двусторонние с уровнем значимости 0.05. Для средних H0: M1=M2, для медиан H0: Med1=Med2.

12. Обеспечение качества данных

Все клинические работы, выполненные согласно данному отчету, соответствуют Правилам проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, ICH GCP, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также протоколу проведения исследования.

Мониторинг исследования проводился уполномоченным представителем спонсора, который наблюдал за ходом исследования и регулярно посещал исследовательские центры от начала и до момента завершения клинического исследования. В ходе визитов в исследовательские центры проводилась процедура верификации данных между оригинальными медицинскими записями и заполненными ИРК.

Исследователи предоставляли уполномоченному представителю спонсора доступ к исходным данным (амбулаторные карты, результаты клинико-лабораторных исследований, опросники, журналы учета распределения исследуемого продукта), согласовывая планы и ход текущих наблюдений.

13. Основные характеристики выборки пациентов

Всего подписали информированное согласие, были скринированы и включены в исследование 109 пациентов («все включенные в исследование пациенты», или *Total set*). Количество пациентов выборки *Total set* совпадало с количеством «включенных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого продукта» (выборка *Safety population*). Эта выборка (n=109) использовалась для оценки безопасности исследуемой терапии.

В ходе обработки данных 4 пациентабыли исключены из анализа эффективности по причине неполных данных (Группа«плацебо»: НИИ УРОЛОГИИ № 3; Группа «Бруди ПЛЮС»: НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека № 9, Научно практический центр репродуктивной и регенеративной медицины № 29, НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека № 7). Таким образом, в анализ эффективности было включено105 наблюдений.

Схема включения/исключения (движения) пациентов в ходе клинического исследования представлена на рисунке 13.1.

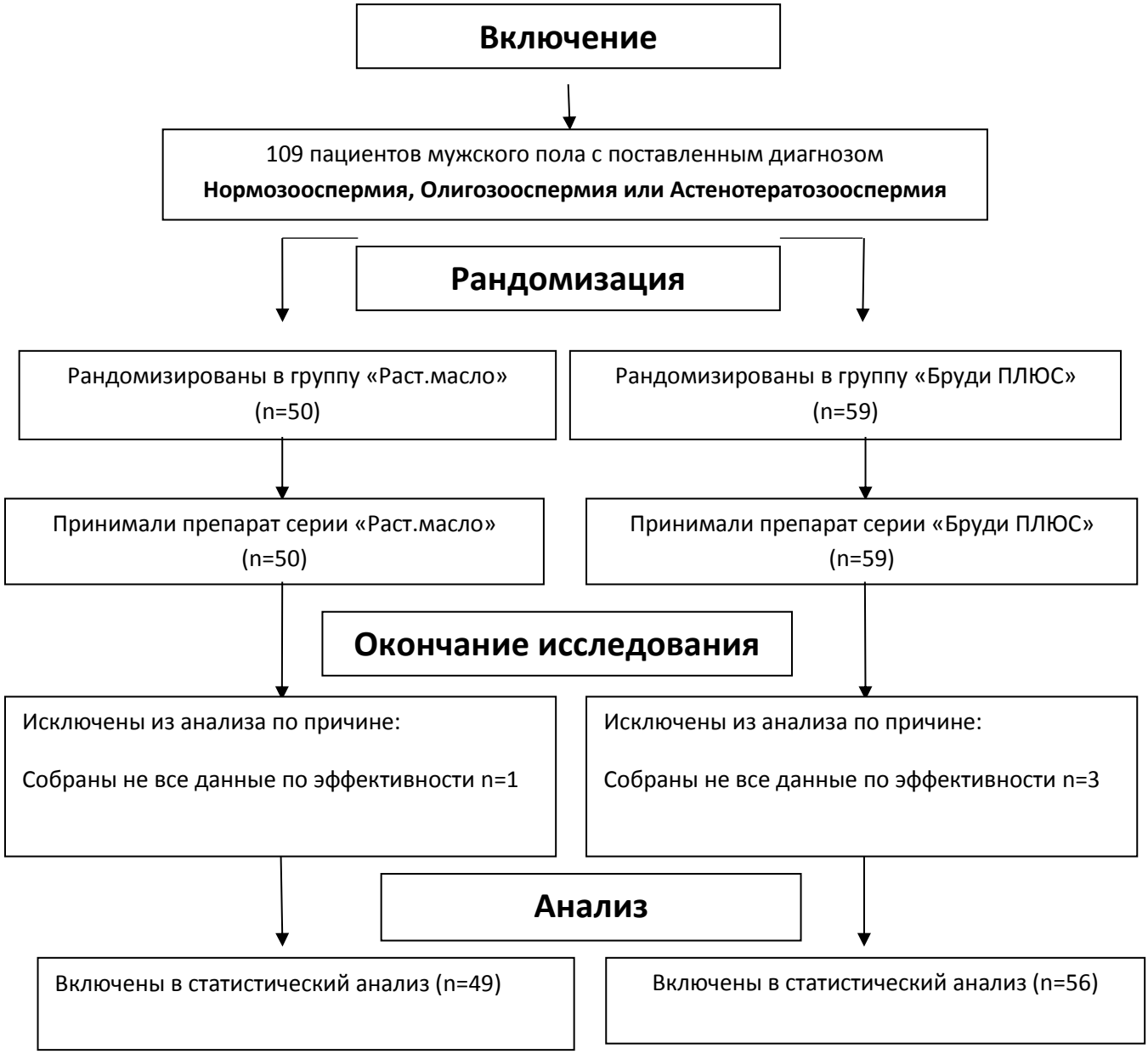

Рисунок 13.1. **Движение пациентов в ходе исследования**

13.1. Демографические характеристики пациентов

Средний возраст участников исследования составил 33.5±4.29 лет (табл. 13.1.1). Диапазон возрастных колебаний варьировал от минимального в 25 лет до максимального в 45 лет.

Таблица 13.1.1

Демографические характеристики пациентов в группах

Группа		Среднее (M±SD, NA)	Медиана (Med [1Q; 3Q])	Размах
Бруди ПЛЮС	6	33.2±4.15, (1)	33 [30; 36]	[25; 43]
Плацебо	9	33.9±4.45, (0)	33.5 [30; 36]	[27; 45]
Всего	05	33.5±4.29, (1)	33 [30; 36]	[25; 45]

Сравнение демографических показателей с помощью t-критерия Стьюдента не выявило значимых различий между группами.

Сравнение демографических показателей с помощью t-критерия Стьюдента не выявило значимых различий между группами.

13.2. Клиническая характеристика пациентов

В исследование включались пациенты мужского пола в возрасте 18-45 лет.

Наиболее частой патологией была астенотератозооспермия (71 случай во всей выборке), было зарегистрировано 23 случая нормозооспермии и 5 случаев олигозооспермии. При этом, в трех случаях (у пациентов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ №9», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ №22», «НИИ УРОЛОГИИ №9») отмечены одновременно олигозооспермия и астенотератозооспермия. Распределения числа патологических изменений спермы в группах представлено в таблице 13.2.1. Chi-square test не показал отличий между группами (chi-square = 0.7136, p > 0.69).

Таблица 13.2.1

Распределение по патологиям

Группа	Нормозооспермия	Олигозооспермия	Астенотератозооспермия
Бруди ПЛЮС	13	3	41
Плацебо	14	4	33
Всего	**27**	**7**	**74**

Согласно концепции исследования, собирались данные пациентов, которые в течение трех месяцев до начала приема терапии прекратили прием препаратов, влияющих на клеточный состав спермы. Все пациенты, включенные в анализ, соответствовали этому критерию. Перечень препаратов, которые потенциально могли оказать влияние на показатели спермограммы, и прием которых был прекращен за три месяца до начала приема исследуемой терапии представлен в таблице 13.2.2.

Сопутствующая терапия

Название центра	**Номер пациента**	**Код пациента**	**Сопутствующее лечение**
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека.	1	АДВ	Нолицин 400
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека.	2	ААС	Амоксиклав 1000. Ципробай 500. Флюкостат
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека.	6	ГАЮ	Авелокс 400. Витапрост. Дифлюкан 150
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека.	7	МАВ	Витамин Е 400мг. Курантил 25мг.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ	9	ЕСВ	спеман
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии	14	ЛАВ	трентал 400

имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ			
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ	17	ПАВ	спермактин
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ	26	БРА	спеман
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ	27	ААВ	сперотон
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,	37	ККА	андродоз

гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ			
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ	38	ЛАА	L карнитин
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ	45	ЯНВ	сперотон

Учитывая столь длительный период между окончанием приема прошлой терапии и началом приема исследуемого препарата, можно говорить о том, что влияние предыдущего лечения на исследуемые показатели не было.

13.3. Данные по комплаентности пациентов в группах

В ходе исследования не было зарегистрировано отклонений комплаентности.

14. Оценка эффективности

Так как данное исследование являлось наблюдательным, изначально не было выделено гипотезы о тестировании эффективности, которую можно было бы выделить как первичную и использовать для определения размера выборки. В связи с этим

производился анализ полученных данных, выделение и описание переменных. Таким образом, в разделе оценки эффективности представлены параметры, имеющие отличия между выборками, а результаты сравнений, не имеющих различий, вынесены в приложение.

14.1. Криотолерантность

14.1.1. Прогрессивная подвижность

Как видно из рисунка 14.1.1 в группе пациентов, принимавших Бруди ПЛЮС, прогрессивная подвижность сперматозоидов увеличивалось (9.8±10.00:18.1±14.21; 13±13.10:14.8±15.0). Это обусловлено тем, что Бруди ПЛЮС возможно способствует восстановлению структуры митохондрий, которые обеспечивают сперматозоиды энергией, использующуюся для их движения.

Средние изменения между группами статистически значимо различаются (группы приблизительно нормальны – т-тест применим). Медианные изменения от первого визита ко второму, между группами статистически неразличимы.

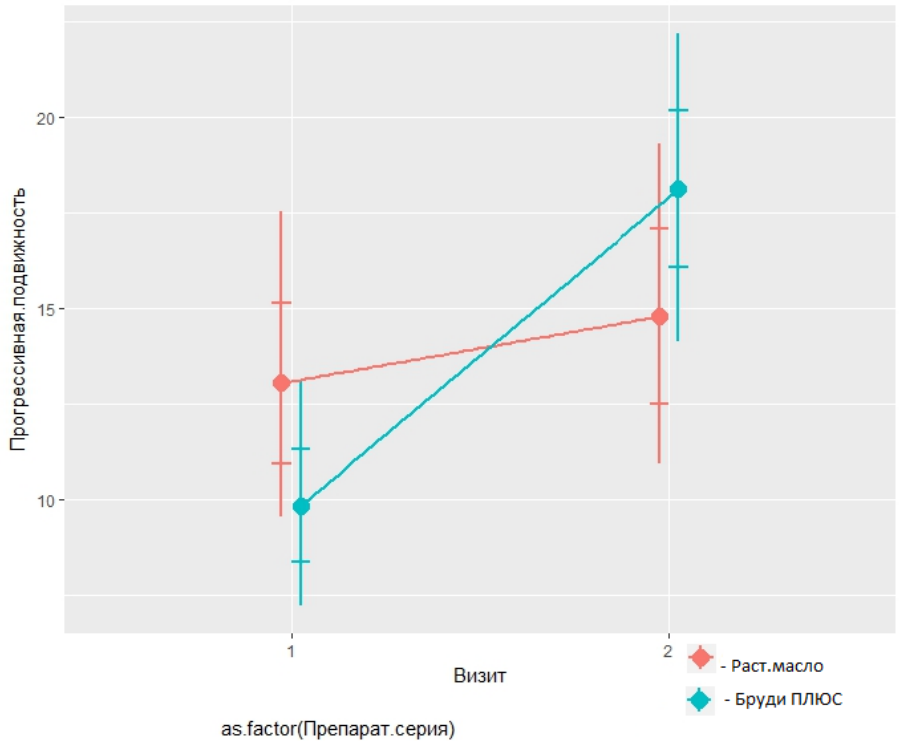

Рисунок 14.1.1. Прогрессивная подвижность. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)

группа	**Визит 1**	**Визит 2**	Δ
Плацебо (N=49)	13.0±13.10	14.8±15.00	0.97±12.00
Бруди ПЛЮС (N=56)	9.8±10.00	18.1±14.21	8.9±15.30
T-Тест (для дельт)	T=2.62, df=78, M_{Δ}=7.96 [1.9; 14]		P=0.01
U-Тест (для дельт)	W=966.5, Med_{Δ}=5 [-1;13]		P=0.092

14.1.2. Жизнеспособность

Как видно из рисунка 14.1.2 в группе пациентов, принимавших Бруди ПЛЮС, жизнеспособность сперматозоидов увеличивалось (16±23.5 против 0.5±17.2, P=0.01 соответственно). Бруди ПЛЮС улучшает антиоксидантную систему спермы [А. Ю. Попова 2015], что в свою очередь увеличивает жизнеспособность сперматозоидов.

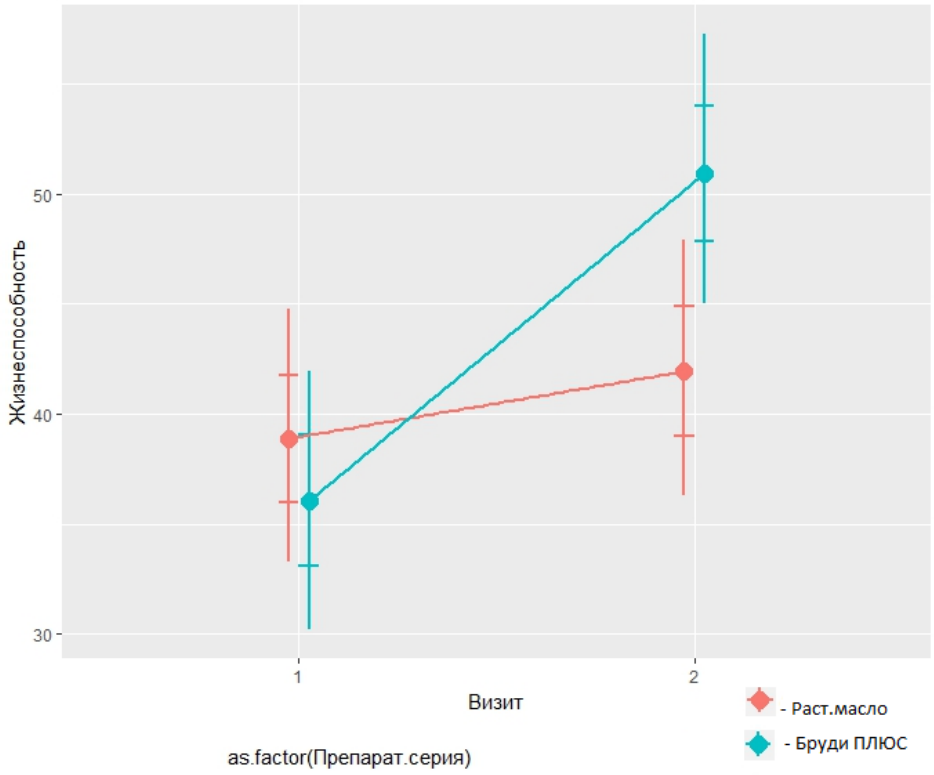

Рисунок 14.1.2. **Жизнеспособность. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)**

группа	**Визит 1**	**Визит 2**	Δ
Плацебо (N=49)	38.9±18.0	41.9±19.2	0.5±17.2
Бруди ПЛЮС (N=56)	36.1±20.2	50.9±21.0	16±23.5
T-Тест (для дельт)	T=3.39, df=76.5, M_{Δ}=15.5 [6.4; 24.7]		P=0.001
U-Тест (для дельт)	W=1030, Med_{Δ}=12 [3;24]		P=0.01

Средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически значимо различаются.

14.2. Спермограмма

В данной секции для «непрерывных» величин проводился дисперсионный анализ в модификации для повторных измерений, адекватность модели оценивалась с помощью

квантиль-квантиль графиков (Q-Q plot). Анализировались как «сырые» данные (в этом случае вывод делался для средних значений), так и ранжированных данных (вывод производился для медиан).

Непрерывными величинами считались: объем, консистенция, pH, количество сперматозоидов в 1 мл эякулята, общее количество сперматозоидов в эякуляте, прогрессивная подвижность, непрогрессивная подвижность, неподвижные сперматозоиды, нормальные формы, патологические формы, незрелые клетки сперм.

Для порядковых переменных был применен дисперсионный анализ в рамках подхода пропорциональных шансов.

14.2.1. Липоидные тельца

Как видно из рисунка 14.2.1. в группе пациентов, принимавших Бруди ПЛЮС, отмечается тенденция (p=0.076) к увеличению липоидных телец. Сниженное количество липоидных телец говорит, о течении воспалительного процесса в простате. Хотя уровень значимости не позволяет говорить об отвержении нулевой гипотезы, данная тенденция может говорить о потенциальной противовоспалительной активности продукта Бруди ПЛЮС.

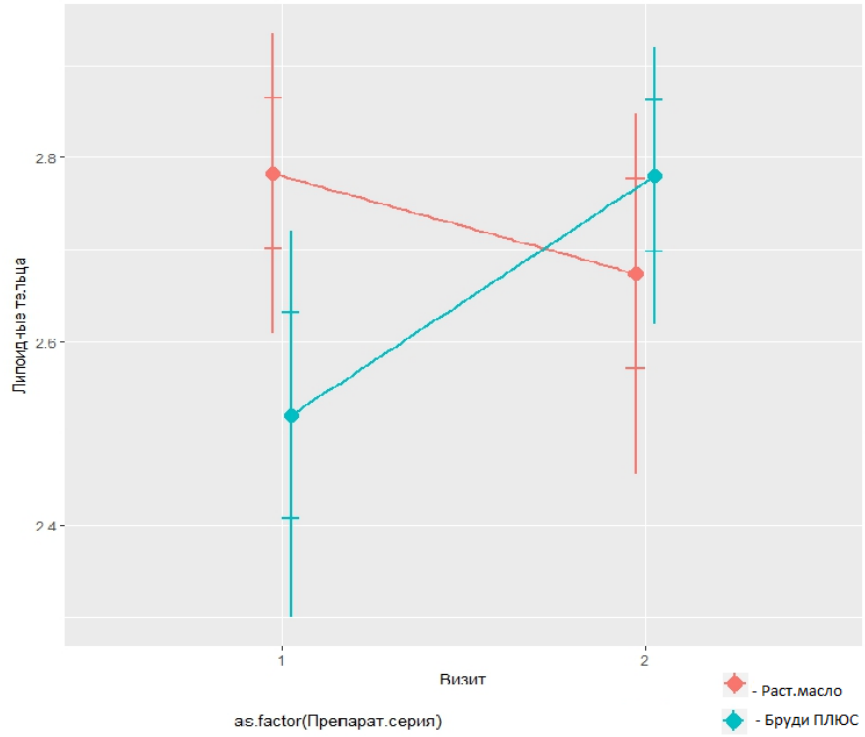

Рисунок 14.2.1. Липоидные тельца (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)

	Визит 1		Визит 2	
Значение	**Плацебо**	**Бруди ПЛЮС**	**Плацебо**	**Бруди ПЛЮС**
1	3	9	6	4
2	4	6	3	3
3	39	35	37	43

ANOVA (polr)

Фактор	**X^2**	**df**	**p-value**
Визит	1	1	0.3
Группа	0.68	1	0.4
Визит*Группа	3.14	1	0.076

Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, для среднего.

14.3. Электронно-микроскопическое исследование (ЭМИС)

Чтобы оценить качество эякулята – внутреннюю структуру сперматозоидов, степень нарушения конденсации хроматина сперматозоидов, использовался тест – электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС). Метод количественного электронно-микроскопического исследования сперматозоидов (ЭМИС) позволяет исследовать морфологические субстраты подвижности сперматозоидов, их пенетрационные способности, компетентность в раннем эмбриогенезе.

В клинической практике результаты ЭМИС не только позволяют выявить морфологическую основу функциональной некомпетентности сперматозоидов [11], причину бесплодия, но и определить тактику клинициста: выбрать терапию, рекомендовать вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) либо (в случае вероятности наследования аномалии) предложить использование донорских сперматозоидов.

В данном исследовании метод ЭМИС применялся для выявления основных показателей структурной целостности сперматозоидов.

Определяли содержание интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы. Содержание интактных головок сперматозоидов (т. е. головок нормальной формы с нормальной морфологией акросомы, конденсированным хроматином и отсутствием крупных вакуолей, занимающих более 1 / 3 площади ядра) в норме составляет менее 4 %.

Динамика количества интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы в группах до и после лечения представлена в таблице 14.3.1

14.3.1.

Динамика количества интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы

Группа	Среднее значение исходно, M±m	Среднее значение после лечения, M±m
Бруди ПЛЮС	**2,81±0,37**	**5,31±0,21**
Плацебо	**3,44±0,29**	**1,88±0,17**

При анализе показателя было выявлено, что несмотря на исходную разницу по данному показателю в начале лечения в 18,3%, после проведения терапии показатель достиг нормального значения лишь в группе Бруди ПЛЮС, тогда как в группе плацебо он имел отрицательную динамику и снизился на 45,3%. Таким образом можно сделать вывод о положительном влиянии проводимого лечения в группе Бруди Плюс, тогда как у пациентов, принимающих плацебо имелась отрицательная динамика.

Определяли повышенное содержание сперматозоидов с недостаточно конденсированным «незрелым» хроматином, сперматозоидов с незавершенной конденсацией хроматина в ядрах эякулированных сперматозоидов. В таких клетках, как правило, выявляются гранулярно-фибриллярные нуклеопротаминовые комплексы диаметром около 40 нм. Подобная структура хроматина сперматозоидов морфологически идентична хроматину удлиненных сперматид, вследствие чего для описания подобных сперматозоидов употреблялся термин «незрелый хроматин». У фертильных доноров спермы содержание сперматозоидов с гранулярно-фибриллярным НХ не превышает 28 % и в среднем составляет 12 % [12]. У пациентов с нарушениями фертильности содержание сперматозоидов с НХ может достигать 80 % [13].

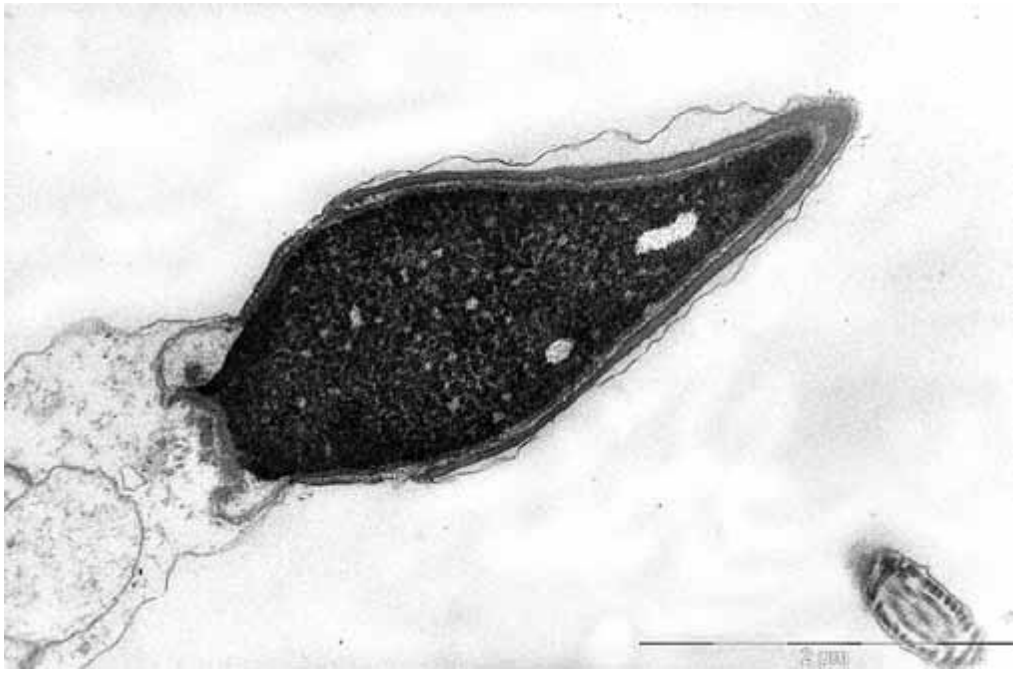

Рисунок 14.3. **Сперматозоид с нормальной формой головки и нормальной акросомой (А). В ядре – недостаточно конденсированный незрелый хроматин.**

Динамика количества сперматозоидов с недостаточно конденсированным незрелым хроматином в группах до и после лечения представлена в таблице 14.3.2.

Таблица 14.3.2.

Динамика количества сперматозоидов с недостаточно конденсированным незрелым хроматином

Группа	**Среднее значение исходно, M±m**	**Среднее значение после лечения, M±m**
Бруди ПЛЮС	**34,13±2,72**	**24,31±3,88**
Плацебо	**23,38±3,31**	**31,81±3,82**

Как видно из таблицы, исходно в группе плацебо определялся нормальный средний показатель числа сперматозоидов с незрелым хроматином, в группе Бруди Плюс он был превышен в среднем на 4,13. После получения курса лечения исследуемыми продуктами в группе Бруди Плюс он напротив, нормализовался, тогда как отсутствие активного лечения в группе плацебо привело к увеличению показателя 8,43 единицы и выходу его за границы допустимых значений. Таким образом, можно сделать вывод о значимом положительном влиянии терапии в основной группе на число сперматозоидов с недостаточно конденсированным незрелым хроматином.

Определяли число сперматозоидов с гипоплазией акросомы. Гипоплазия акросомы – частый компонент выраженной тератозооспермии, хорошо распознается при электронно-

микроскопическом изучении и была изучена у всех пациентов как один из наиболее важных показателей, поскольку недостаточность функции акросомы можно корректировать использованием ИКСИ. В исследовании нормальным считали содержание сперматозоидов с гипоплазией акросомы не более 60 %. В случае выхода показателя за границы нормы возникает неспособность сперматозоидов проникнуть в яйцеклетку (отсутствие оплодотворения). Причина не известна, атипия, скорее всего, носит функциональный характер.

Динамика количества сперматозоидов с гипоплазией акросомы в группах до и после лечения представлена в таблице.

Таблица 14.3.3.

Динамика количества сперматозоидов с гипоплазией акросомы

Группа	**Среднее значение исходно, M±m**	**Среднее значение после лечения, M±m**
Бруди ПЛЮС	44,88±6,25	50,56±4,91
Плацебо	48,13±5,71	51,88±3,69

Как видно из представленных данных, применяемые схемы лечения не оказали значимого влияния на количество сперматозоидов с гипоплазией акросомы. Показатели отличались в границах статистической погрешности в обеих группах как до лечения, так и после, с незначительной положительной динамикой. Представленные данные не позволяют говорить о значимом влиянии применяемого лечения на количество сперматозоидов с гипоплазией акросомы.

Определяли число сперматозоидов с прореагировавшей акросомой. Показатель считался нормальным в случае, если значение не превышало 20%. Содержание сперматозоидов с прореагировавшей акросомой (т. е. с преждевременно прошедшей акросомной реакцией) у пациентов было превышено в обеих группах как правило при определении в сперме бактериальных микроколоний и вирусов. Наличие бактерий оказывает повреждающее действие на митохондрии сперматозоидов и вызывает преждевременную реакцию акросомы.

Динамика количества сперматозоидов с прореагировавшей акросомой в группах до и после лечения представлена в таблице 14.3.4.

Таблица 14.3.4.

Динамика количества сперматозоидов с прореагировавшей акросомой

Группа	Среднее значение исходно, M±m	Среднее значение после лечения, M±m
Бруди ПЛЮС	**14,19±0,77**	**12,53±0,82**
Плацебо	**13,75±0,43**	**15,75±0,59**

Как видно из представленных данных, применяемые схемы лечения не оказали значимого влияния на количество сперматозоидов с прореагировавшей акросомой. И исходно и после лечения показатель не выходил за границы нормы. Его изменение было разнонаправленным и в группе Бруди ПЛЮС имело тенденцию к снижению (положительное влияние) на 12%, а в группе плацебо к увеличению на 13%. Несмотря на значимые различия в группах, данные показатели остались в границах нормы, сделать определенный вывод о каком-либо положительном или отрицательном влиянии терапии не представляется возможным.

15. Оценка безопасности

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась на основании данных всех включенных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемых продуктов (выборка *Safety population;* n=109). Анализ безопасности проводился на основании зарегистрированных НЯ.

Оценка безопасности исследуемой терапии начинался с момента приема первой дозы исследуемого продукта (которую осуществляли в присутствии врача на визите 1). Проводился учет данных, полученных от пациентов и медицинского персонала, участвующего в клиническом исследовании. На каждом визите пациентам задавались вопросы, касающиеся их самочувствия, любых неблагоприятных явлений, которые могли произойти с момента последнего визита.

В ходе исследования было зарегистрировано 2 НЯ: у пациента «ГКБ №29 01 ААМ» - возник рецидив варикоцеле и «ЛСМР 41 КВВ» - уточнить характер НЯ не представилось возможным (оба пациента находились в группе приема Бруди ПЛЮС). Анализ частоты НЯ с использованием точного критерия Фишера не показал значимых отличий между группами ($F=0.4974$, $p > 0.05$).

Нежелательных явлений, соответствующих критериям СНЯ в ходе исследования, зарегистрировано не было.

16. Заключение

В ходе настоящего исследования с участием были получены данные 109 пациентов и проведена оценка эффективности и безопасности продукта Бруди ПЛЮС у пациентов с нарушением параметров спермы. В исследовании приняли участие пациенты молодого возраста - мужчины в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст 33.5±4.29 лет).

Все участники исследования соответствовали критериям включения и имели расстройства сперматогенеза, изучение которых и было целью данного исследования. Все пациенты прекратили прием препаратов, влияющих на состав спермы, за три месяца до начала приема исследуемой терапии.

При анализе применяли статистические методы парного сравнения и дисперсионного анализа согласно характеристикам полученной выборки и оцениваемому критерию. Анализ безопасности проводился по данным пациентов, принявших хотя бы одну дозу продукта (n=109), анализ эффективности – по максимально полому количеству пациентов, на которых удалось собрать полные данные (n=105).

Оценка эффективности

Результаты исследования показали положительное влияние Бруди ПЛЮС на прогрессивную подвижность и жизнеспособность сперматозоидов в криотолерантном тесте, а также интересной находкой стала тенденция к увеличению числа липоидных телец на спермограмме.

Анализ первых двух показателей может говорить об антиоксидантном действии на митохондрии сперматозоидов (улучшение прогрессивной подвижности) и общем антиоксидантном действии на клетку (улучшение жизнеспособности). Это предположение в известной степени может быть поддержано определенной тенденцией к увеличению числа липоидных телец, как маркера снижения уровня воспаления. Это предположение также подтверждается данными ЭМИС, показавшими положительную динамику количества интактных головок нормальной формы с нормальным строением хроматина и акросомы, количества сперматозоидов с недостаточно конденсированным незрелым хроматином. Изменения числа сперматозоидов с гипоплазией акросомы и прореагировавшей акросомой имели характер тенденции, но были направлены на улучшение качества эякулята. В целом, в данном исследовании получены результаты, которые могут говорить об антиоксидантном эффекте продукта Бруди Плюс, что открывает более широкие показания для его применения.

Уровень приверженности пациентов к исследуемой схеме лечения был 100%.

Результаты по оценке безопасности

В ходе исследования было зарегистрировано 2 НЯ:

 у пациента «ГКБ №29 01 ААМ» - возник рецидив варикоцеле

 у пациента «Научно практический центр репродуктивной и регенеративной медицины № 41 КВВ» - уточнить характер НЯ не представилось возможным

Оба пациента находились в группе приема Бруди ПЛЮС. Анализ частоты НЯ с использованием точного критерия Фишера не показал значимых отличий между группами ($F=0.4974$, $p > 0.05$). Трудно предположить связь рецидива варикоцеле с приемом исследуемого продукта, что позволяет говорить об отсутствии связи при данном числе наблюдений.

Нежелательных явлений, соответствующих критериям СНЯ в ходе исследования, зарегистрировано не было.

17. Выводы

1. Бруди ПЛЮС является эффективным и безопасным продуктом для применения с целью нормализации показателей спермы у пациентов с астенотератозооспермией, нормозооспермией и олигозооспермией при применении курсом в 90 дней по 3 капсулы в день.

2. Эффективность терапии, то есть значимость положительных изменений, полученных на фоне применения, по сравнению с исходным состоянием и плацебо, доказана на основании данных совокупности методов статистического анализа, включая построение 95% доверительных интервалов.

3. 90-дневный курс Бруди ПЛЮС увеличивает жизнеспособность и прогрессивную подвижность сперматозоидов.

4. Бруди ПЛЮС оказывает позитивный эффект на морфологию сперматозоидов по данным ЭМИС.

5. Безопасность продукта Бруди ПЛЮС подтверждена отсутствием зарегистрированных в ходе исследования серьезных нежелательных явлений, имеющих определенную связь с терапией, а также отсутствием значимых различий по частоте НЯ в сравнении с контрольной группой.

6. Прием продукта Бруди ПЛЮС по лечебной схеме (3 капсулы в день в течение 90 дней) хорошо переносится пациентами и характеризуется высоким уровнем приверженности к терапии.

18. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 353 p.

2. Овсянникова Т.В. Бесплодный брак // Планирование семьи. 1995. № 1. С. 24-27.

3. О. А. Никифоров, Е. А. Ломейко, С. В. Ломака, И. А. Лавыш. Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин. Запорожский медицинский журнал №4 (85) 2014

4. Хлякина О.В. Влияние неблагоприятных эколого-физиологических факторов на репродуктивное здоровье мужчин в аспекте современного подхода к проблеме и профилактике мужского бесплодия. Вестник ТГУ, т.16, вып.1, 2011

5. Siddiq FM, Sigman M. A new look at the medical management of infertility. Urol Clin North Am. 2002; 29: 949–963.

6. ЧЕРНИЧКО И.Н. ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН. Медицинский журнал Западного Казахстана №3 (27) 2010 г

7. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В с соавторами. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕСПЛОДИЯ. Акушерство • гинекология • репродукция №2 том 6 2012

8. Стать матерью во что бы то ни стало: муки бесплодия. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. Выпуск 88, номер 12, декабрь 2010 г.

9. В России бесплодие достигло уровня национальной безопасности. Экономика и Жизнь, электронное издание, 16.06.2016

10. Попова А. Ю., Гамидов С. И, Овчинников., Р. И. с соавторами. Опыт применения докозагексаеновой кислоты (БрудиПлюс) у пациентов с повышенным индексом фрагментации ДНК сперматозоидов в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова. АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ, 2, 2015

11. Kruger T. F., Menkveld R., Stander F. S. et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. Fertil Steril 1986;46:1118–32.

12. Бочарова Е. Н., Брагина Е. Е., Гусак Ю. К. Количественное ультраструктурное исследование сперматозоидов человека при нарушениях фертильности. Вестн нов мед технол 2007;24(4):199–201.

13. Брагина Е. Е., Замятнина В. А., Бочарова Е. Н. и др. Количественное ультраструктурное исследование хроматина сперматозоидов при нарушении фертильности. Андрол и генит хир 2009;1:44–9.

14. Kumar R., Gautam G., Gupta N.P. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence // J Urol. 2006; 176: 1307-12.

15. Mancini A., Balercia G. Coenzyme Q(10) in male infertility: physiopathology and therapy // Biofactors. – 2011. – V. 37. № 5. – P. 374-380.

16. С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова. Мужское бесплодие и эректильная дисфункция: влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез // РМЖ. 2015. № 11. С. 626–629.

17. А.А. Камалов, М.Е. Чалый, М.В. Епифанова. Эмпирические подходы к лечению мужского бесплодия. Эффективная фармакотерапия. 27/2015

18. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Квасов А.В. АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ – КЛЮЧ К ЛЕЧЕНИЮ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ. Медицинский совет. 2017. № 20. С. 177-181.

19. Галимова, Э. Ф. Характеристика метаболизма глутатиона при идиопатическом бесплодии у мужчин / Э. Ф. Галимова // Проблемы репродукции, 2013. – № 3. – С. 55–57.

20. Menezo, Y. Oxidative stress and fertility: incorrect assumptions and ineffective solutions? / Y. Menezo, F. Entezami, I. Lichtblau et al. // Zygote, 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 80–90.

21. К.С. Мочалов, А.З. Абдуллина, К.В. Булыгин, С.Ш. Галимова. БИОАНТИОКСИДАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ. Medicus. 2015. № 6 (6). С. 17-18.

22. Попова А. Ю., Гамидов С. И, Овчинников., Р. И. с соавторами. Опыт применения докозагексаеновой кислоты (БрудиПлюс) у пациентов с повышенным индексом фрагментации ДНК сперматозоидов в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова. АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ, 2, 2015

19. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Оценка показателей, не вошедших в анализ эффективности

19.1. MAR-тест

19.2.1. IG-G ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

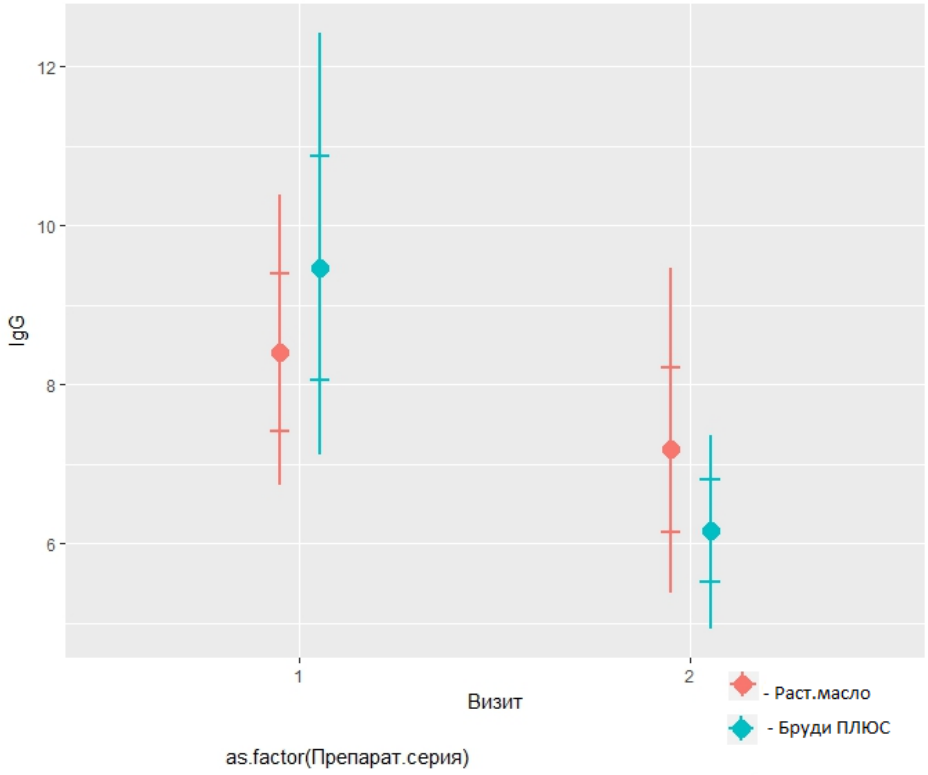

Рисунок 19.1.1. **Средние значения уровня IgG по визитам. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	8.4±6.63	7.2±6.85	1.34 ±7.7
Бруди ПЛЮС (N=56)	9.5±9.9	6.16±4.42	3.34±10.7
T-Тест (для дельт)	T=-1.02, df=83.5, M_{Δ}=-2 [-5.87;1.87]		P=0.31
U-Тест (для дельт)	W=1046.5, Med_{Δ}= 0 [-2;2]		P=0.92

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.2.2. IG-A ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

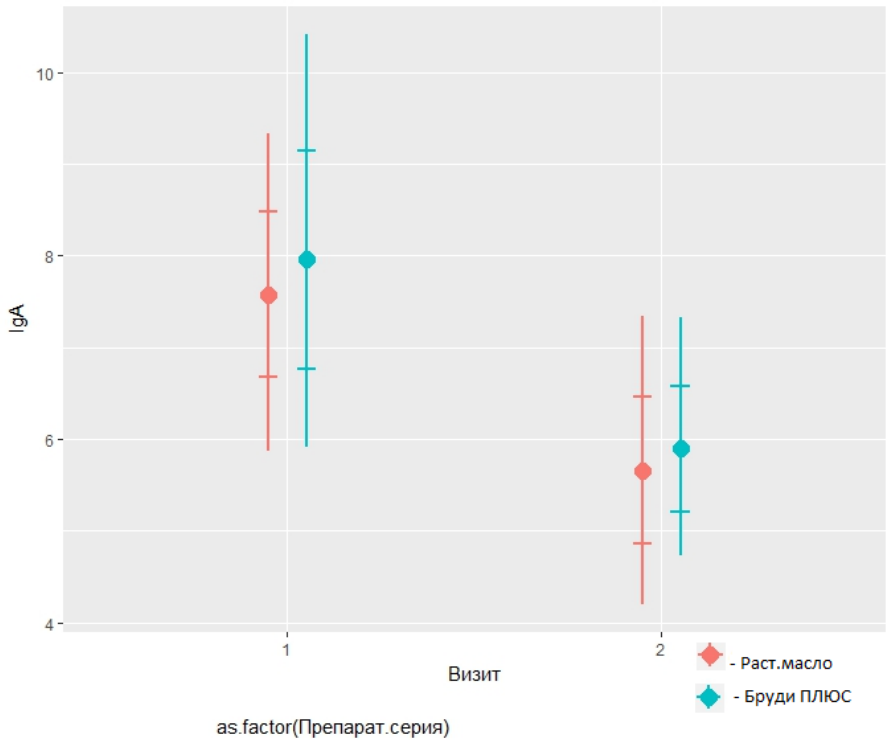

Рисунок 19.1.2. **Средние значения уровня IgA по визитам. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	7.57±6.04	5.66±5.29	1.98±6
Бруди ПЛЮС (N=56)	7.96±8.32	5.9±4.7	2.1±9.34
T-Тест (для дельт)	T=-0.07, df=79, M_{Δ}=-0.1 [-3.38;3.13]		P=0.92
U-Тест (для дельт)	W=1132, Med_{Δ}= 1 [-1;3]		P=0.42

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.2. Определение количества сперматозоидов с фрагментированной ДНК

19.2.1. Количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

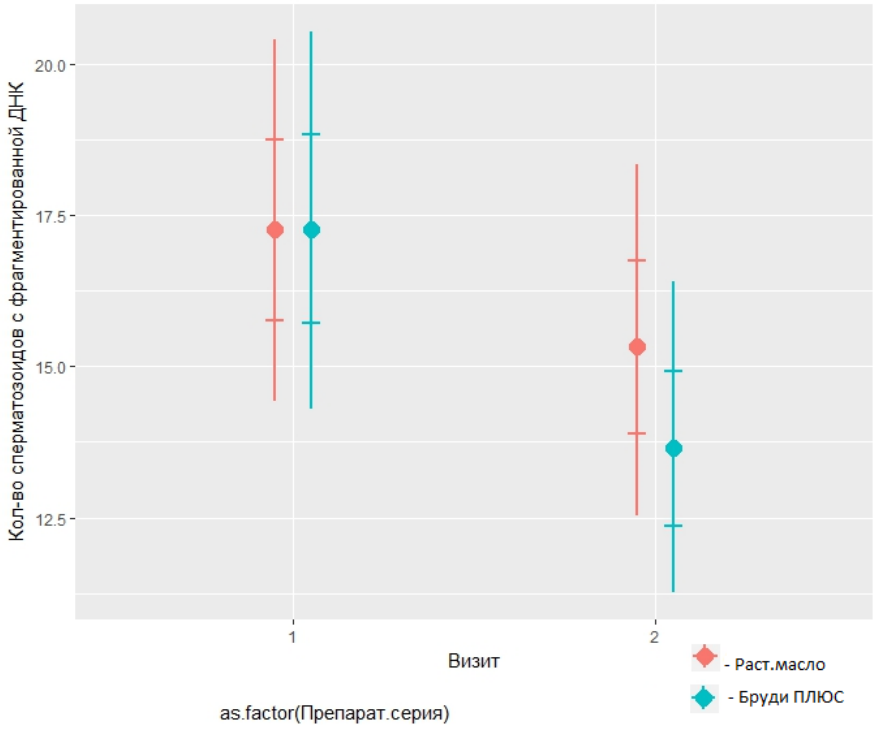

Рисунок 19.2.1. **Средние значения уровня сперматозоидов с фрагментированной ДНК по визитам. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	17.25±9.8	15.3±9.4	1.41±11.4
Бруди ПЛЮС (N=56)	17.27±10.8	13.6±9.1	3.57±8.6
T-Тест (для дельт)	T=-1, df=73, M_{Δ}=-2.19 [-6.5;2.17]		P=0.32
U-Тест (для дельт)	W=859.5, Med_{Δ}= -2 [-5;1.2]		P=0.31

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.3. Тест на криотолерантность

19.3.1. Объем. Ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

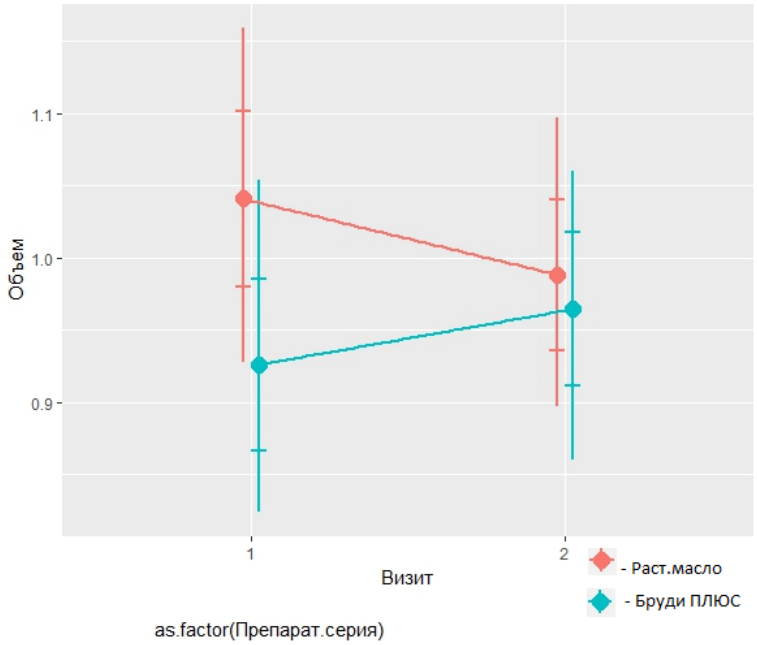

Рисунок 19.3.1. **Средние значения объема. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)**

Сравнение изменений (1-2)

группа	**Визит 1**	**Визит 2**	**Δ**
Плацебо (N=49)	**1.04±0.38**	**0.99±0.34**	**0.04±0.41**
Бруди ПЛЮС (N=56)	**0.93±0.4**	**0.96±0.36**	**-0.1±0.43**
T-Тест (для дельт)	**T=1.49, df=76.8, M_{Δ}=0.14 [-0.04; 0.096]**		**P=0.14**
U-Тест (для дельт)	**W=959, Med_{Δ}= 0.1 [-0.0007;0.2]**		**P=0.15**

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.3.2. Концентрация сперматозоидов. Ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

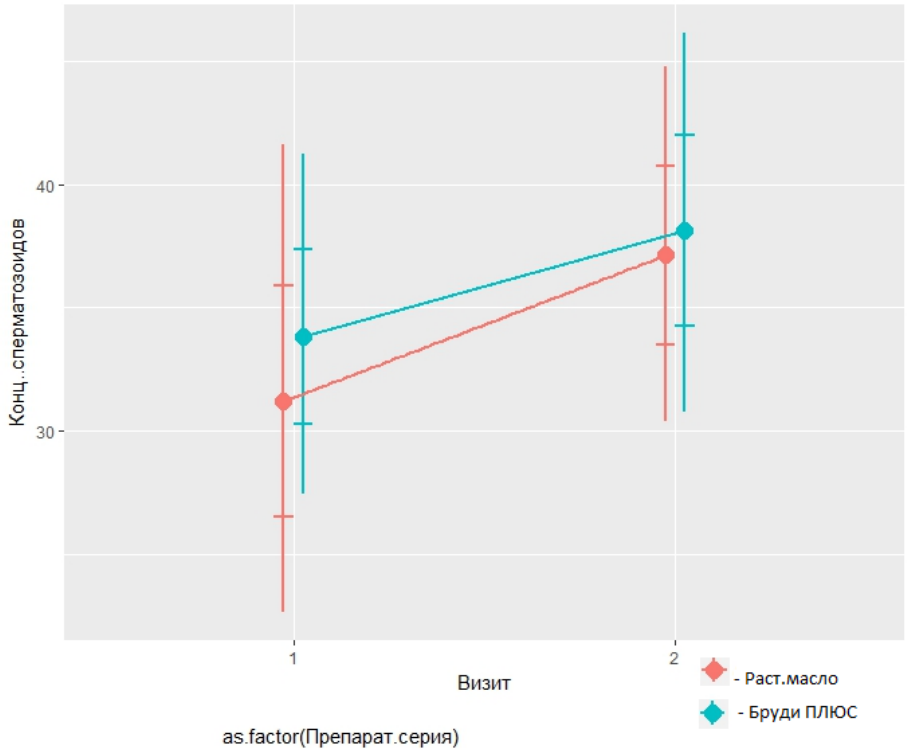

Рисунок 19.3.2. **Концентрация сперматозоидов. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI)**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	31.2±29.5	37.12±23.9	-5.3±25.7
Бруди ПЛЮС (N=56)	33.8±24	38.1±26.84	-5.4±25.6
T-Тест (для дельт)	T=0.02, df=75, M_{Δ}=0.1 [-11.3; 11.6]		P=0.98
U-Тест (для дельт)	W=770.5, Med_{Δ}= -1 [-11.8;7]		P=0.71

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.3.3. Непрогрессивная подвижность

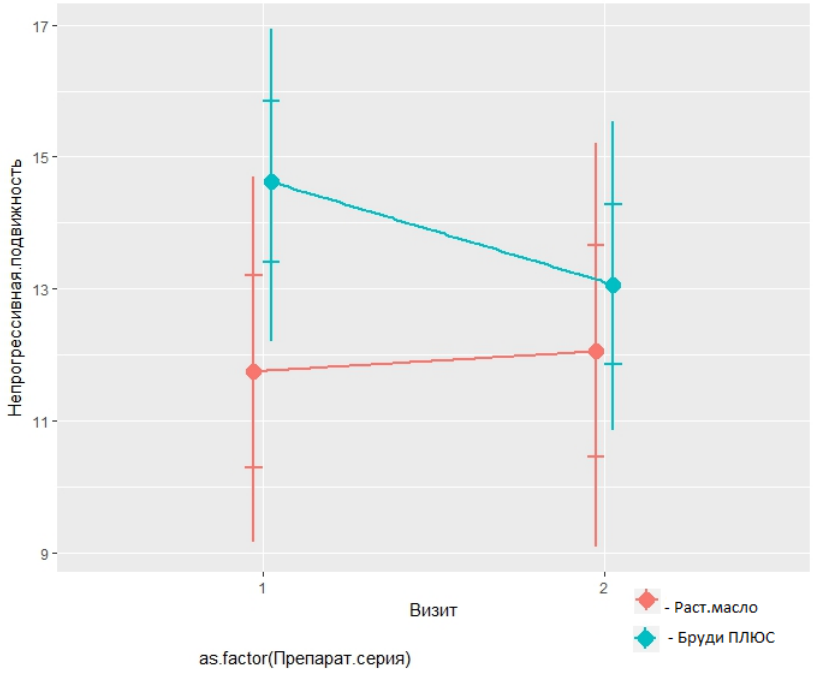

Рисунок 19.3.3. **Непрогрессивная подвижность. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	11.7±9.1	12±10.5	-0.55±14.7
Бруди ПЛЮС (N=56)	14.6±8.2	13.1±8.4	0.84±9.68
T-Тест (для дельт)	T=-0.5, df=58.9, M_{Δ}=-1.4 [-7; 4.2]		P=0.62
U-Тест (для дельт)	W=715.5, Med_{Δ}=-2 [-5;3]		P=0.46

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.3.4. Неподвижные сперматозоиды. Ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

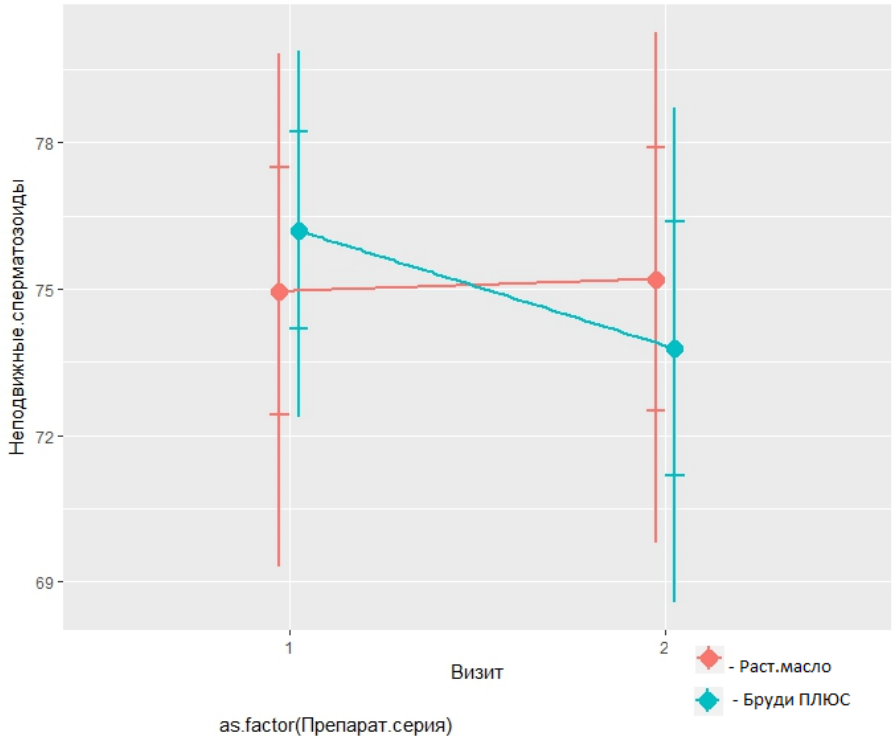

Рисунок 19.3.4. **Неподвижные сперматозоиды. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	74.9±15.9	75.2±17	0.48±17.7
Бруди ПЛЮС (N=56)	76.2±13.7	73.8±15.6	2.25±13.4
T-Тест (для дельт)	T=-0.54, df=63.3, M_{Δ}=-2 [-9.6; 5.4]		P=0.59
U-Тест (для дельт)	W=591.5, Med_{Δ}=0 [-7;7]		P=0.97

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.3.5. Нормальные формы. Ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

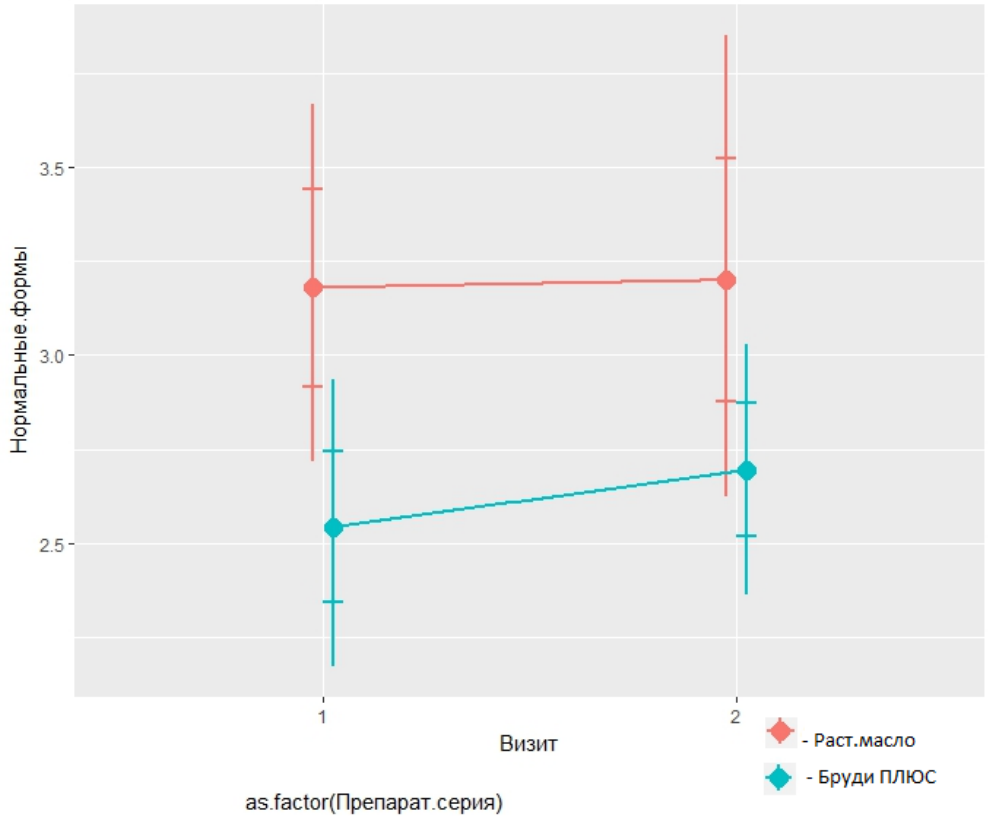

Рисунок 19.3.5. **Нормальные формы. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	3.18±1.63	3.2±2.04	-0.2±3
Бруди ПЛЮС (N=56)	2.54±1.36	2.69±1.1	-0.38±1.51
T-Тест (для дельт)	T=0.32, df=50.2, M_{Δ}=0.18 [-0.98;1.34]		P=0.75
U-Тест (для дельт)	W=634, Med_{Δ}=0 [-1;1]		P=0.64

Вывод: средние и медианные изменения от первого визита ко второму между группами статистически неразличимы

19.3.6. Патологические формы всего. Ввиду ненормальности данных, будут проведены сравнения как для средних (u-test), так и для медиант (u-test)

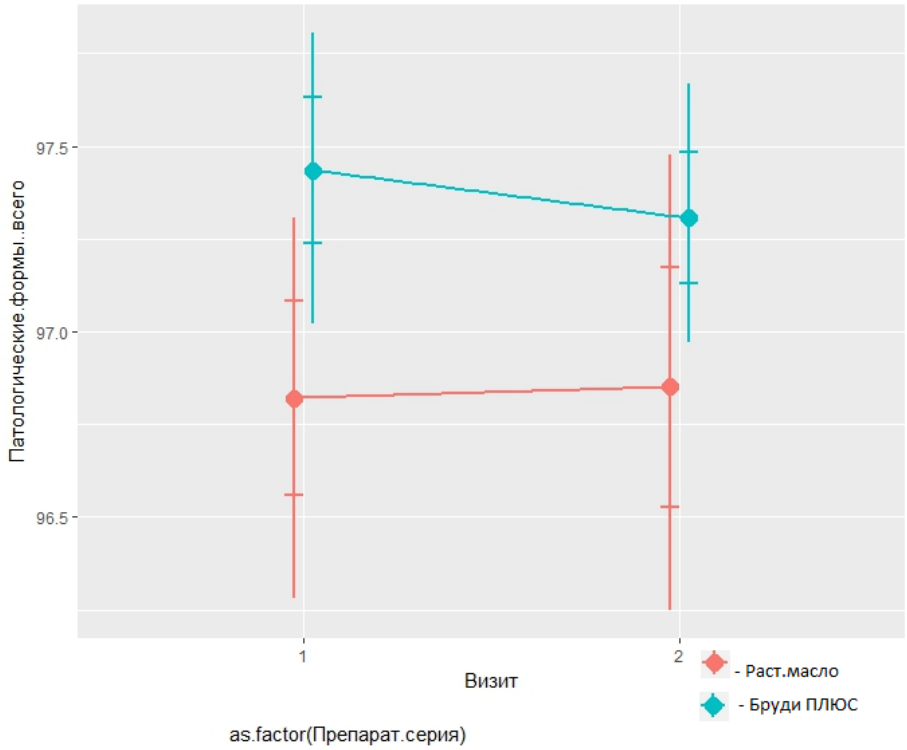

Рисунок 19.3.6. **Патологические формы. Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

группа	Визит 1	Визит 2	Δ
Плацебо (N=49)	96.82±1.63	96.85±2.04	0.14±3
Бруди ПЛЮС (N=56)	97.4±1.34	97.3±1.1	0.35±1.49
T-Тест (для дельт)	T=-0.36, df=50.2, M_{Δ}=-0.21 [-1.35;0.93]		P=0.71
U-Тест (для дельт)	W=547.5, Med_{Δ}=0 [-1;1]		P=0.57

19.4. Анализ параметров спермограммы

В данной секции для «непрерывных» величин проводился дисперсионный анализ в модификации для повторных измерений, адекватность модели оценивалась с помощью квантиль-квантиль графиков (Q-Q plot). Анализировались как «сырые» данные (в этом случае вывод делался для средних значений), так и ранжированных данных (вывод производился для медиан)

Непрерывными величинами считались: объем, консистенция, pH, количество сперматозоидов в 1 мл эякулята, общее количество сперматозоидов в эякуляте, прогрессивная подвижность, непрогрессивная подвижность, неподвижные сперматозоиды, нормальные формы, патологические формы, незрелые клетки сперм.

Для порядковых переменных будет применен дисперсионный анализ в рамках подхода пропорциональных шансов.

19.4.1. Объем

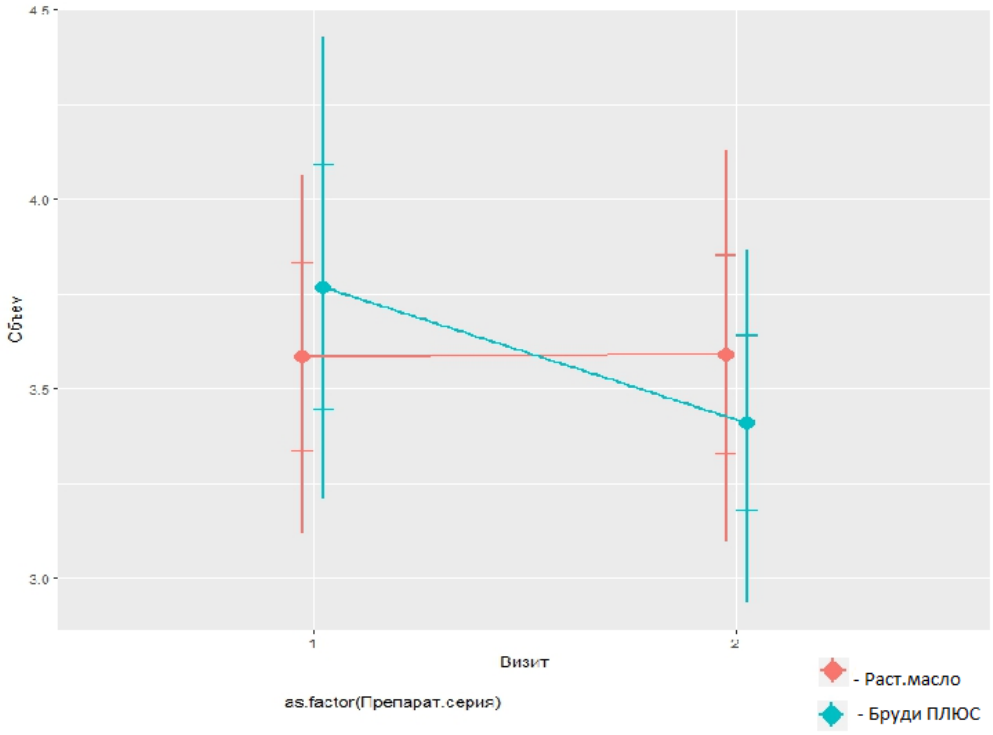

Рисунок 19.4.1. 2.-1. **Объем (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	3.58±1.67	3.59±1.76	3.45 (2.23; 4.24)	3 (2.5; 3.9)
Бруди ПЛЮС (N=56)	3.77±2.28	3.41±1.63	3.5 (2; 4.73)	3.05 (2.1; 4.78)

АНОВА (сырые значения)

фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.96	1	0.32
Группа	0.003	1	0.95
Визит*Группа	1.45	1	0.23

qqPlot

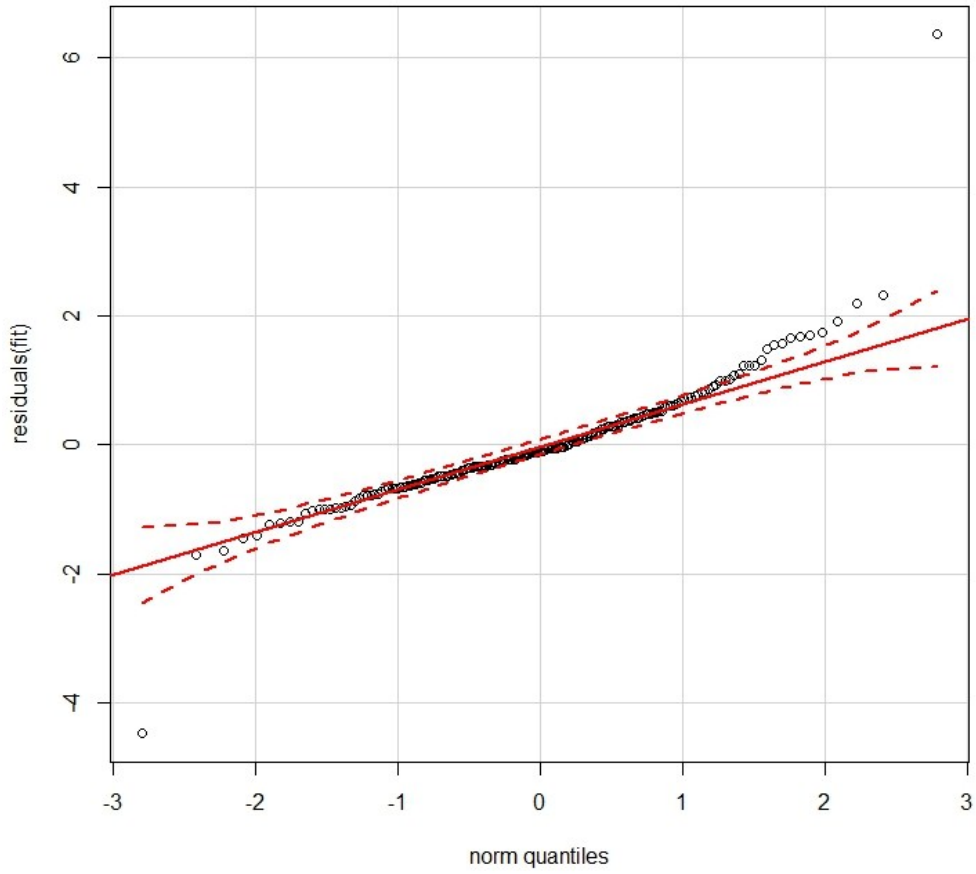

Рисунок 19.4.1. 2.-2. **квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные)**

АНОВА (ранжированные значения)

фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.22	1	0.64
Группа	0.07	1	0.79
Визит*Группа	0.37	1	0.54

qqPlot

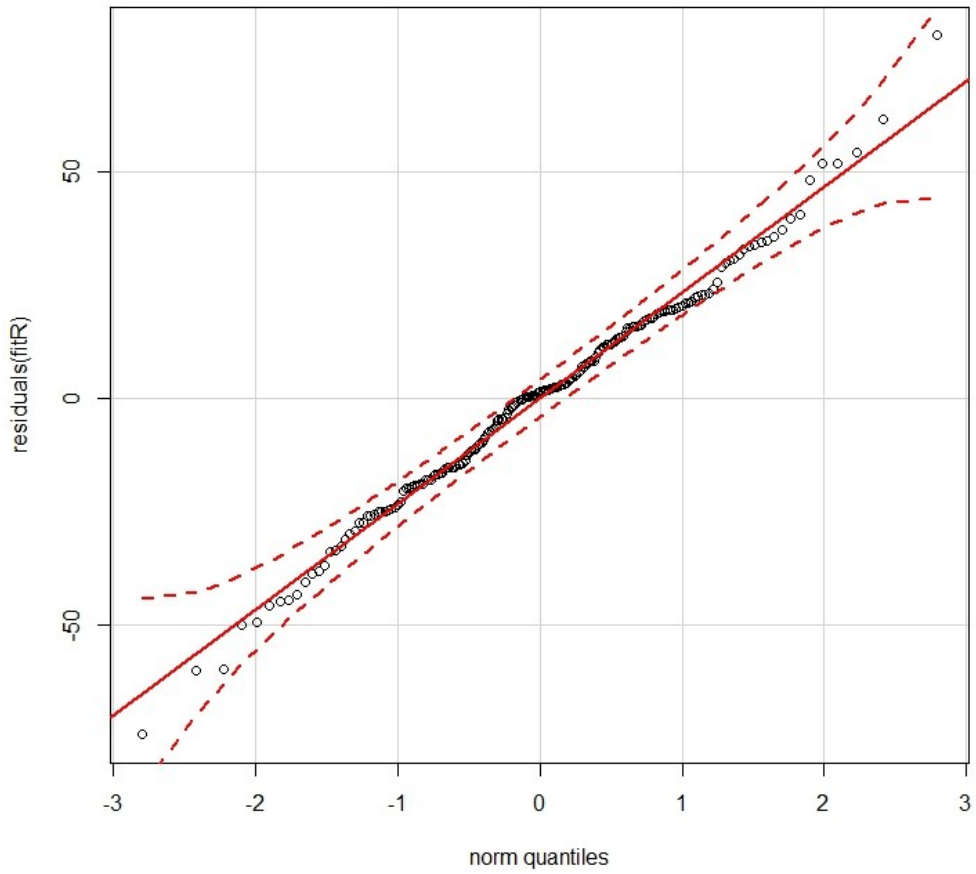

Рисунок 19.4.1. 2.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные)**

Вывод: обе модели достаточно хорошо удовлетворяют условиям применимости (и среднее и медиана достаточно хорошо подходят для описания изменений). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.2. Консистенция

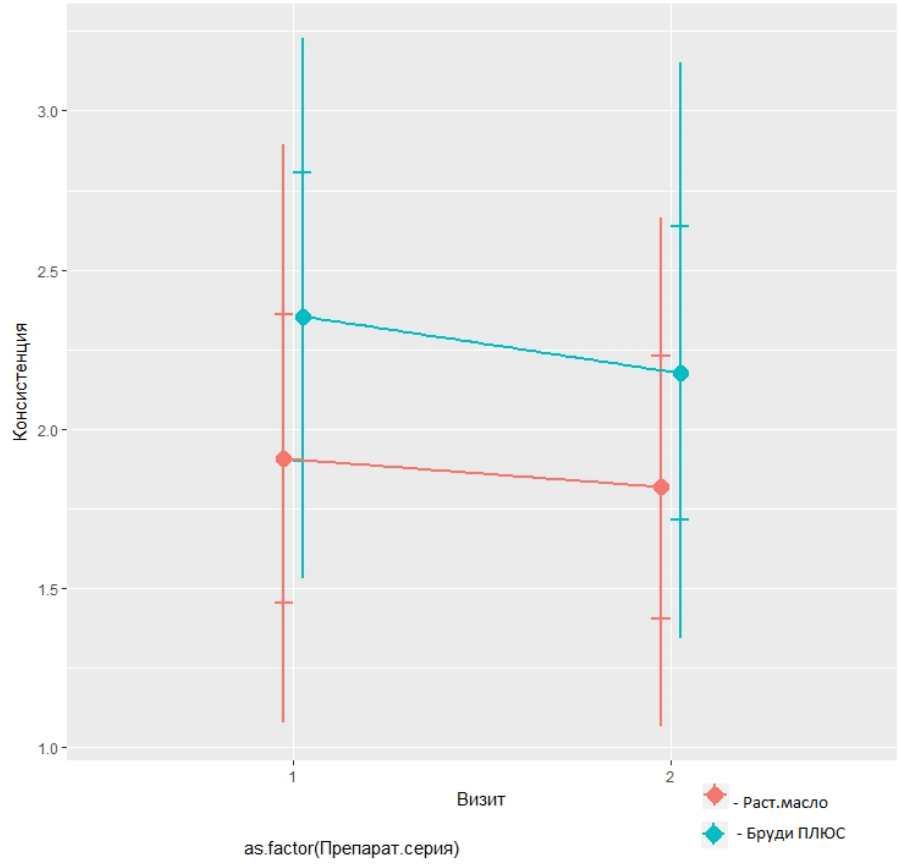

Рисунок 19.4.2.-1.. **Консистенция (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	1.9±3.1	1.82±2.77	0.4 (0.2; 2.63)	0.5 (0.2;2)
Бруди ПЛЮС (N=56)	2.35±3.2	2.17±3.27	0.5 (0.3; 3.75)	0.55 (0.2; 1.95)

АНОВА (сырые значения)

фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.25	1	0.61
Группа	0.55	1	0.46
Визит*Группа	0.01	1	0.9

qqPlot

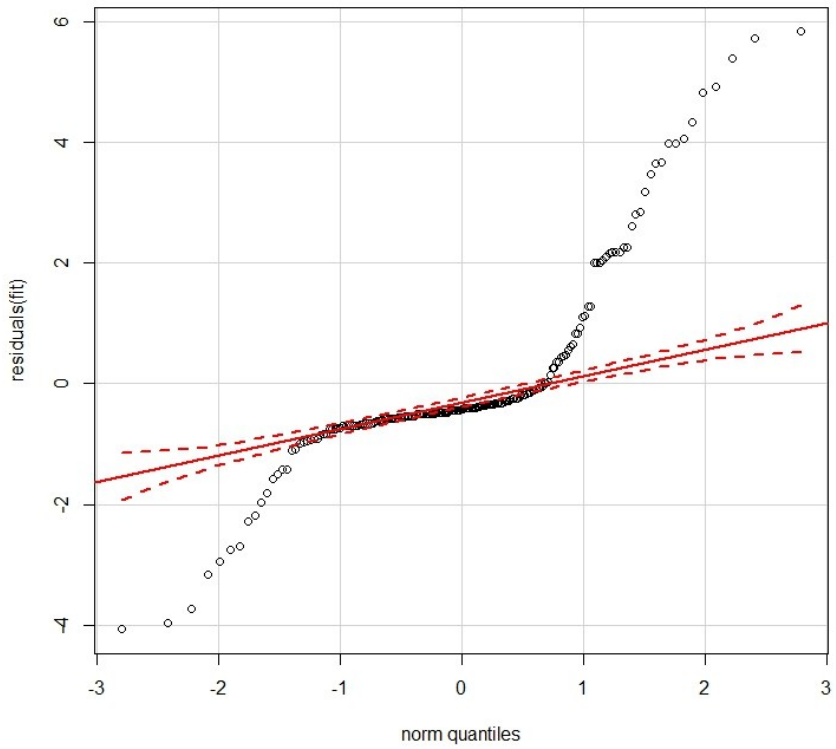

Рисунок 19.4.2.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные)**

АНОВА (ранжированные значения)

фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.0022	1	0.96
Группа	0.4	1	0.53
Визит*Группа	0.24	1	0.63

qqPlot

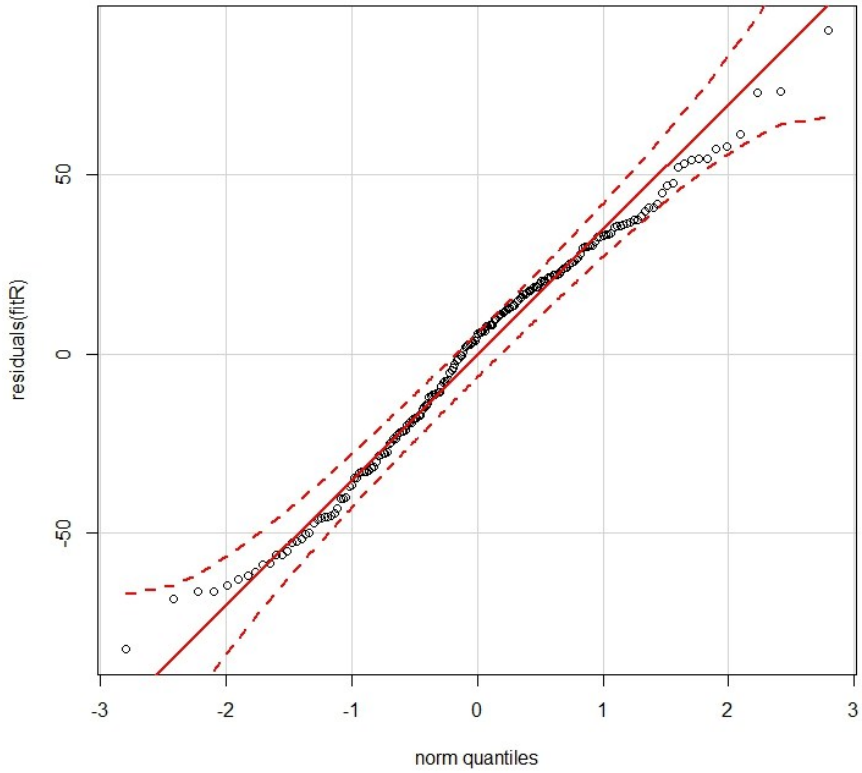

Рисунок 19.4.2.-3 **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные)**

Вывод: только вторая модель достаточно хорошо удовлетворяет условиям применимости (только медиана достаточно хорошо подходят для описания изменений). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.3. pH

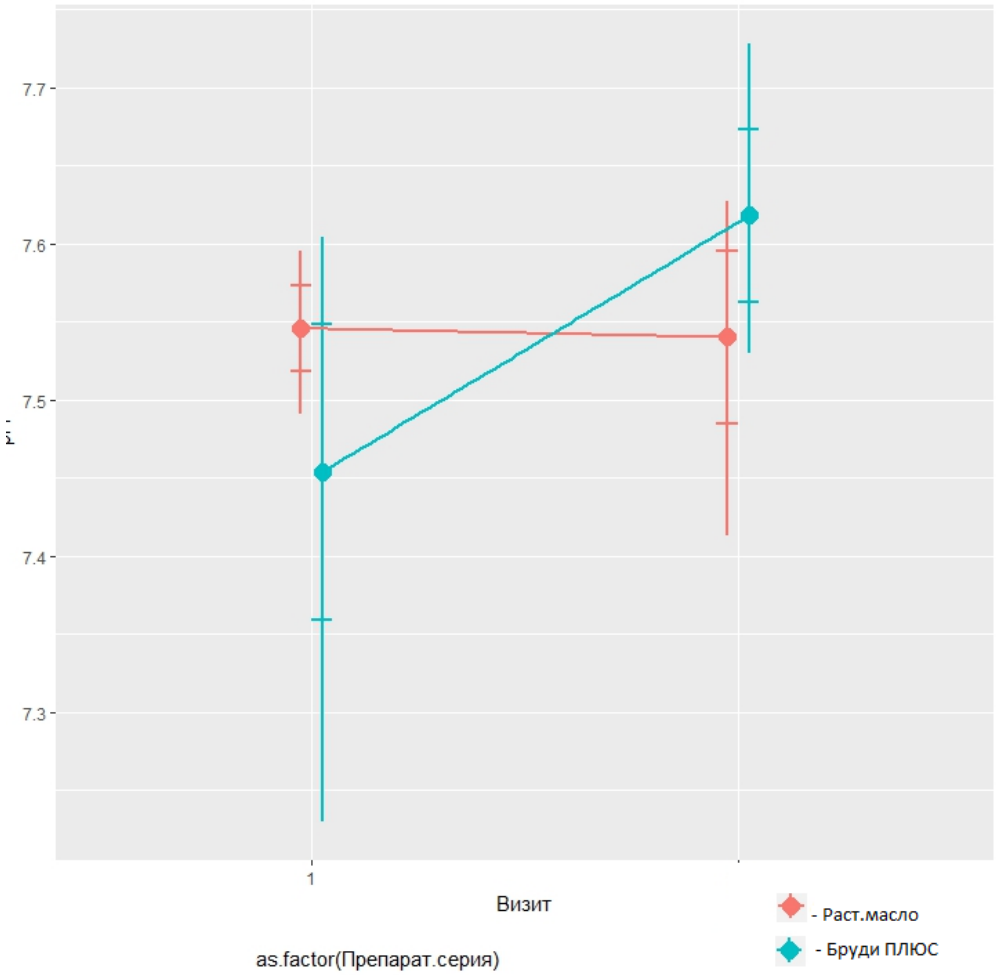

Рисунок 19.4.3.-1. **pH (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	7.54±0.19	7.54±0.37	7.55 (7.4; 7.7)	7.6 (7.5; 7.7)
Бруди ПЛЮС (N=56)	7.45±0.67	7.62±0.39	7.6 (7.4; 7.8)	7.6 (7.4; 7.8)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	1.94	1	0.16
Группа	0.01	1	0.91
Визит*Группа	2.02	1	0.16

qqPlot

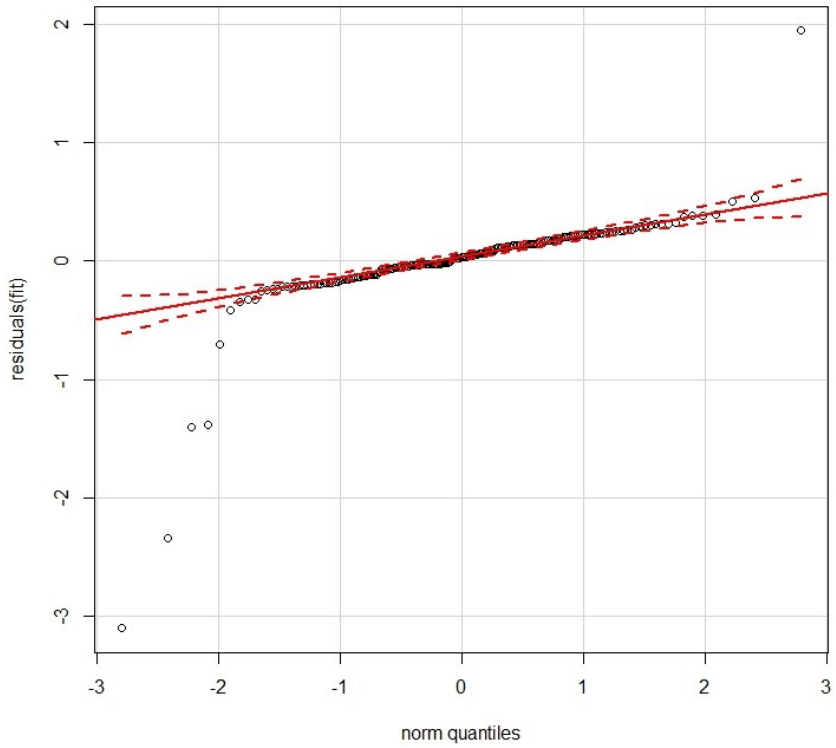

Рисунок 19.4.3.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные)**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	2.68	1	0.1
Группа	0.01	1	0.9
Визит*Группа	0.25	1	0.61

qqPlot

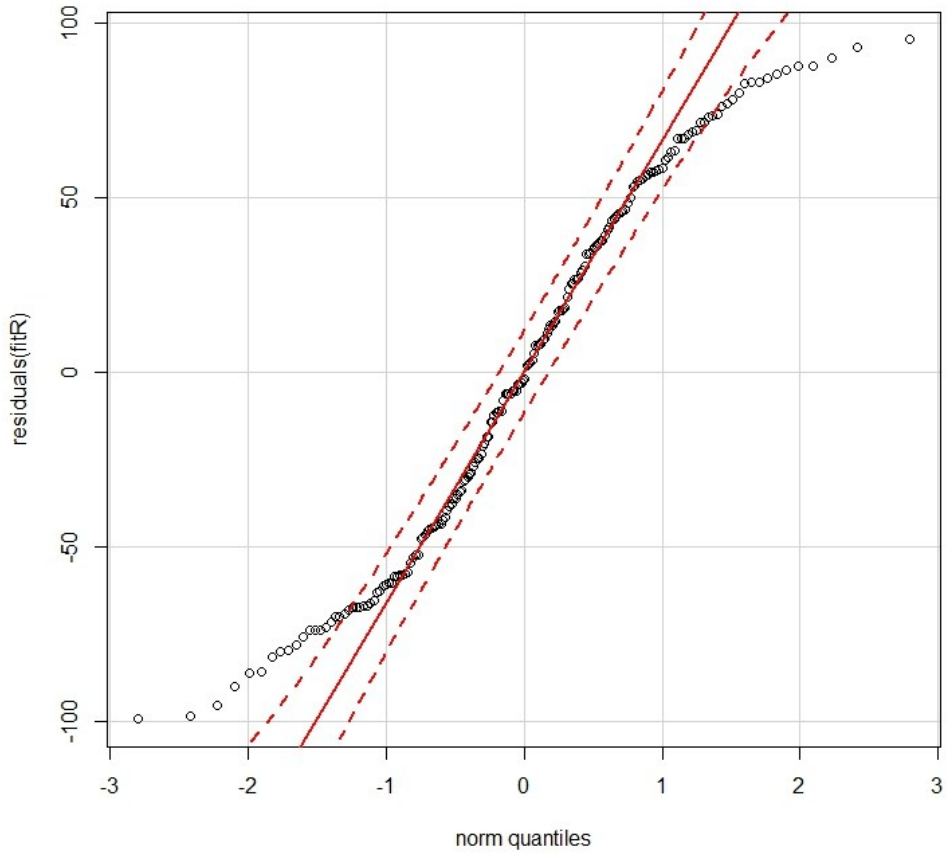

Рисунок 19.4.3.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные)**

Вывод: первая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (при допущении наличия выбросов в крайних значениях, среднее лучше подходит для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.4. Количество сперматозоидов в 1 мл эякулята

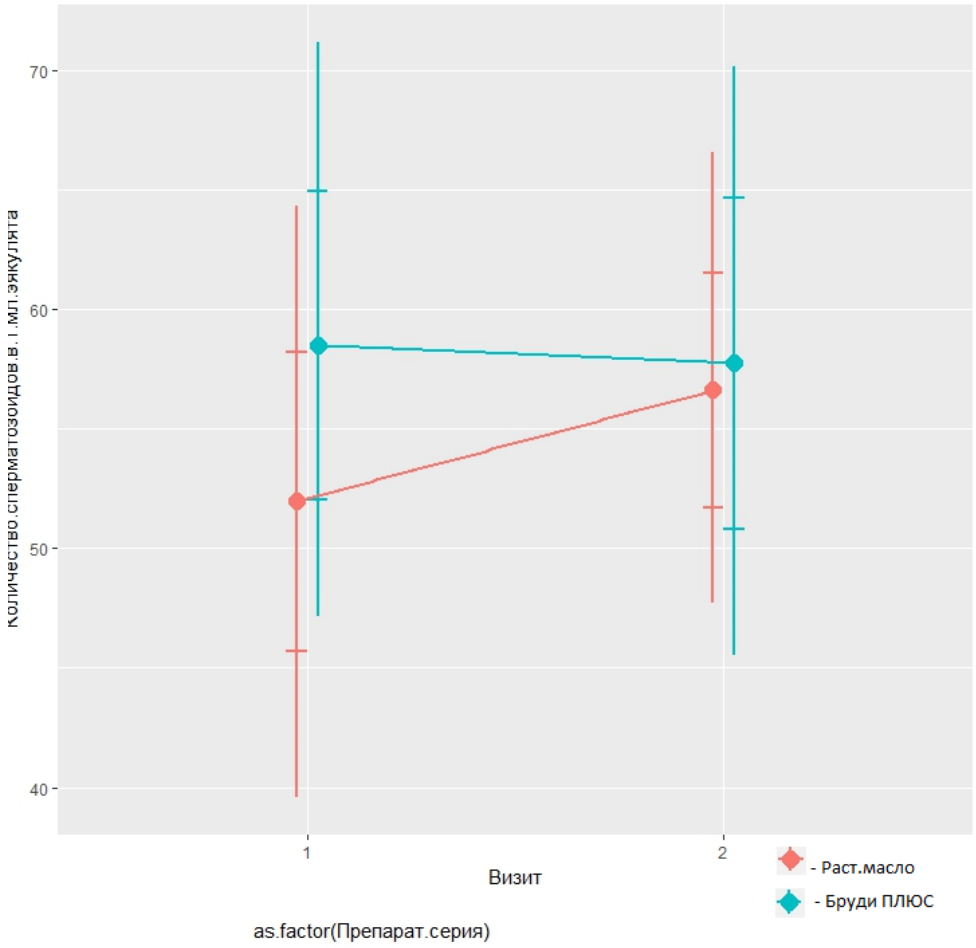

Рисунок 19.4.4.-1. **Количество сперматозоидов в 1 мл эякулята (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	51.97±42.3	56.6±32.8	40 (22.5; 72.5)	60 (34; 79)
Бруди ПЛЮС (N=56)	58.5±45.5	57.7±49	42.5 (26; 83.5)	43.5 (25.5; 74.3)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.18	1	0.67

Группа	0.25	1	0.91
Визит*Группа	0.41	1	0.52

qqPlot

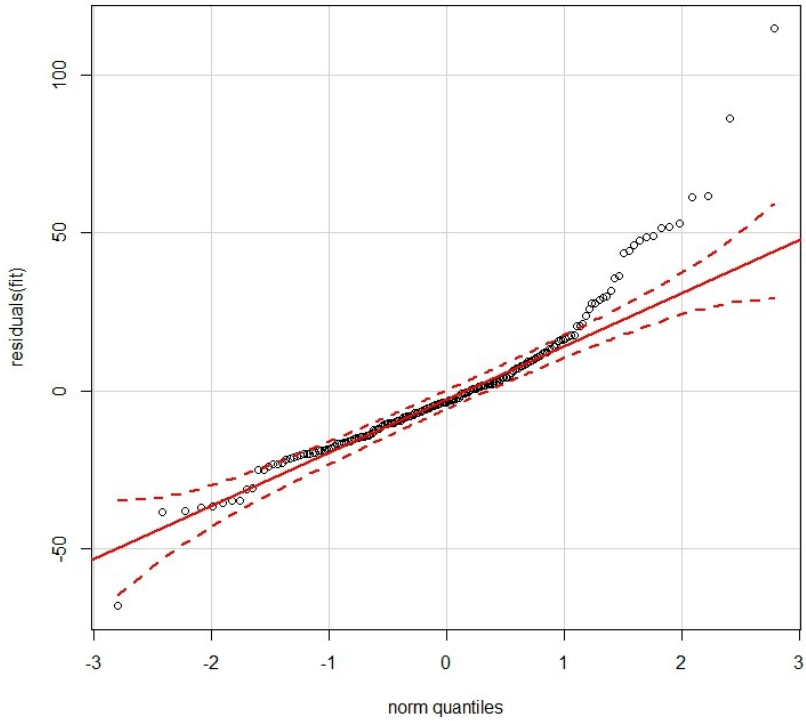

Рисунок 19.4.4-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	2.14	1	0.14
Группа	0.01	1	0.9
Визит*Группа	3.3	1	0.07

qqPlot

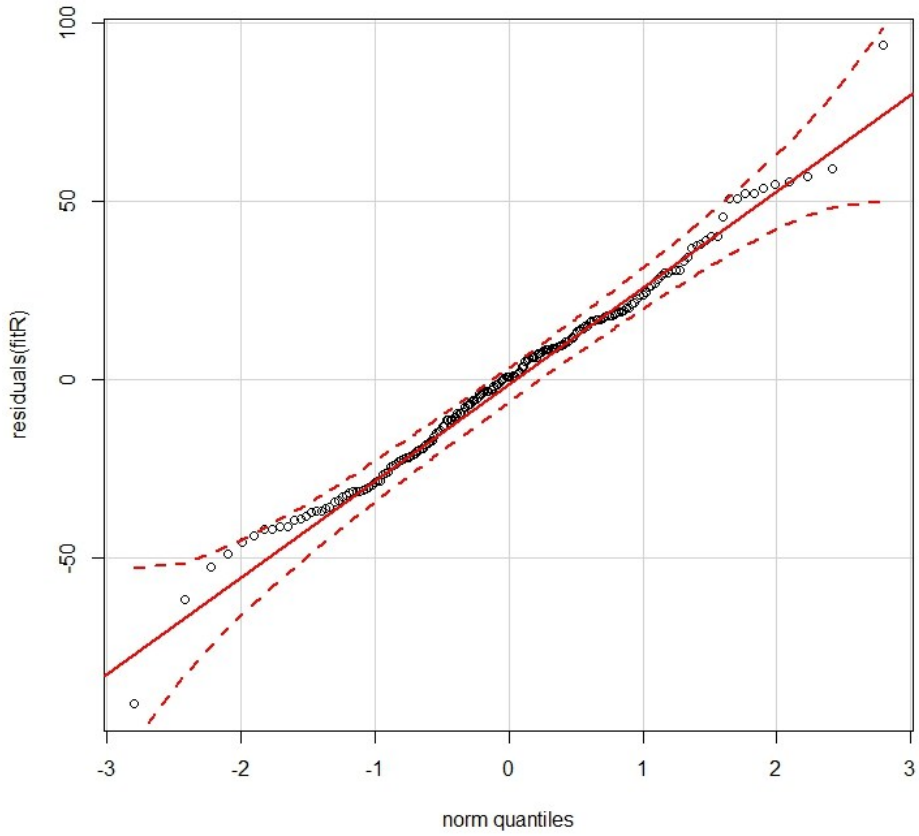

Рисунок 19.4.4.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).**

Вывод: вторая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (медиана лучше подходит для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

n.b. взаимодействие в анализе медиан <0.1

19.4.5. Общее количество сперматозоидов в эякуляте

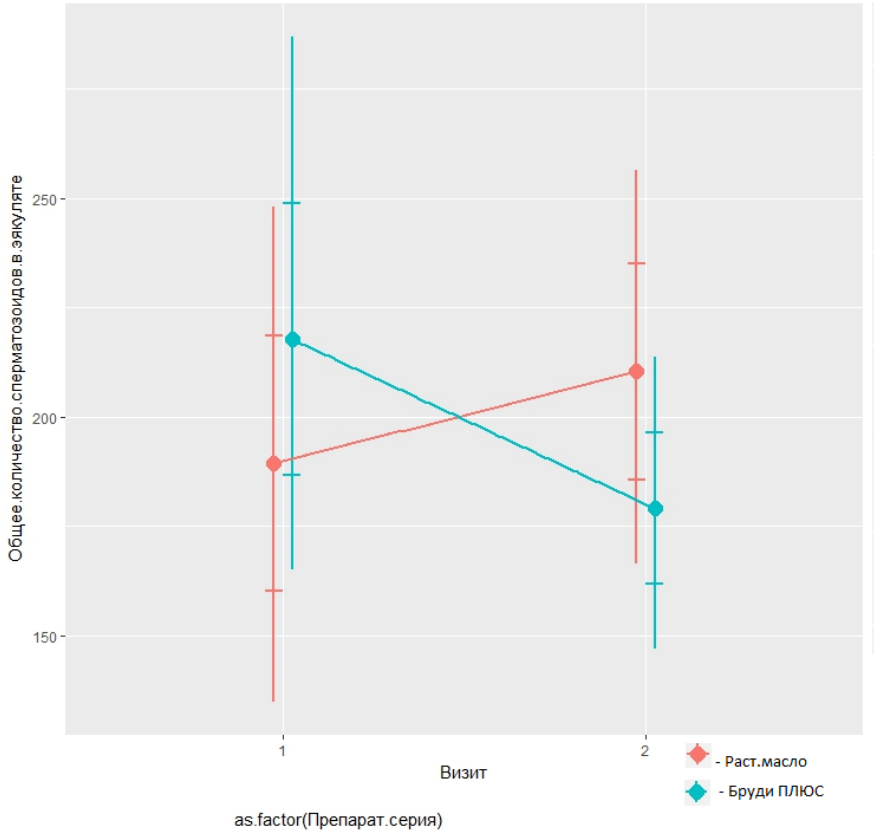

Рисунок 19.4.5-1. **Общее количество сперматозоидов в эякуляте (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	189.4±198.8	210.4±165.9	114 (52.9; 277.5)	182 (97; 280)
Бруди ПЛЮС (N=56)	217.8±220	179±121	139 (78; 330)	153.8 (65; 262)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.18	1	0.67
Группа	0	1	0.99
Визит*Группа	2.71	1	0.099

qqPlot

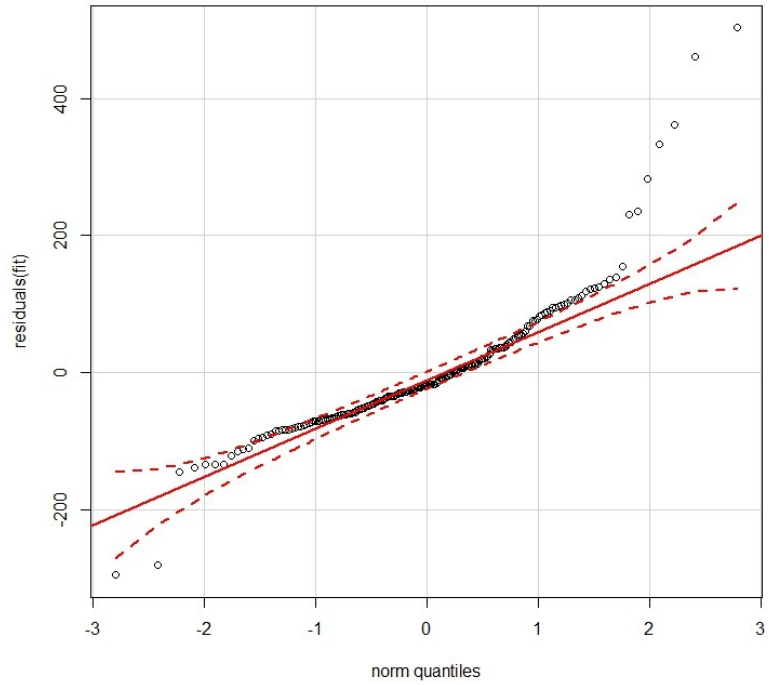

Рисунок 19.4.5.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	1.9	1	0.17
Группа	0.02	1	0.9
Визит*Группа	2.81	1	0.093

qqPlot

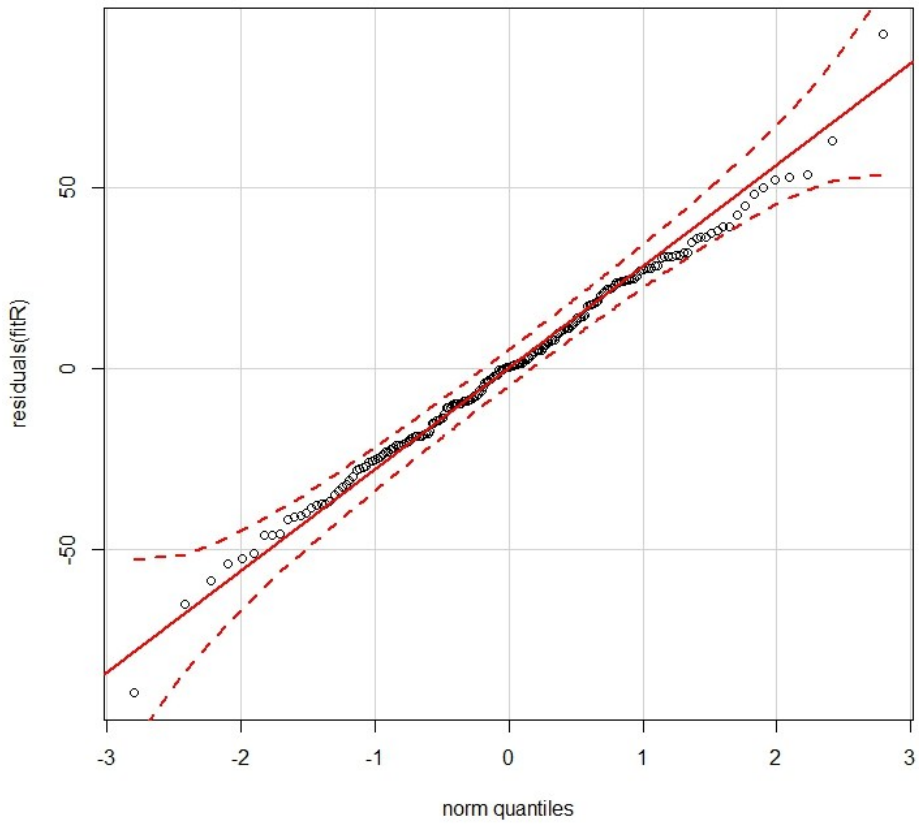

Рисунок 19.4.5.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).**

Вывод: вторая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (медиана лучше подходит для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

n.b. для обоих параметров величина p-value <0.1

19.4.6. Прогрессивная подвижность

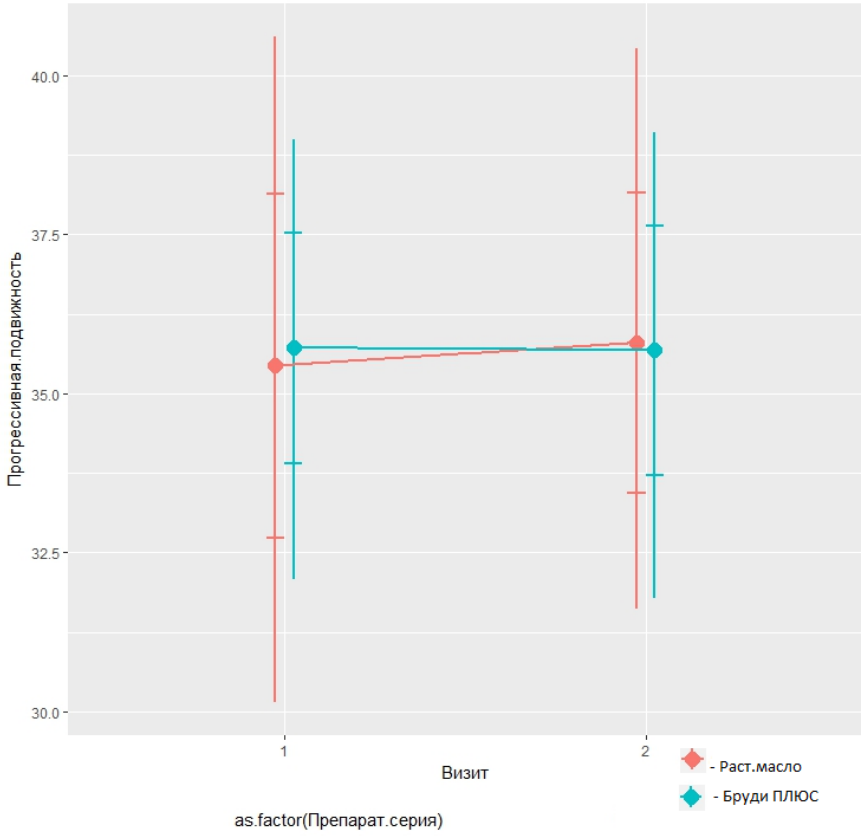

Рисунок 19.4.6.-1. **Прогрессивная подвижность (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

Группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	35.4±18.34	35.8±15.8	38.5 (23.3; 49)	36 (25; 48)
Бруди ПЛЮС (N=56)	35.7±12.8	35.7±13.8	38 (27.2; 47)	39.5 (30; 43)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.003	1	0.95
Группа	003	1	0.95
Визит*Группа	0.008	1	0.92

qqPlot

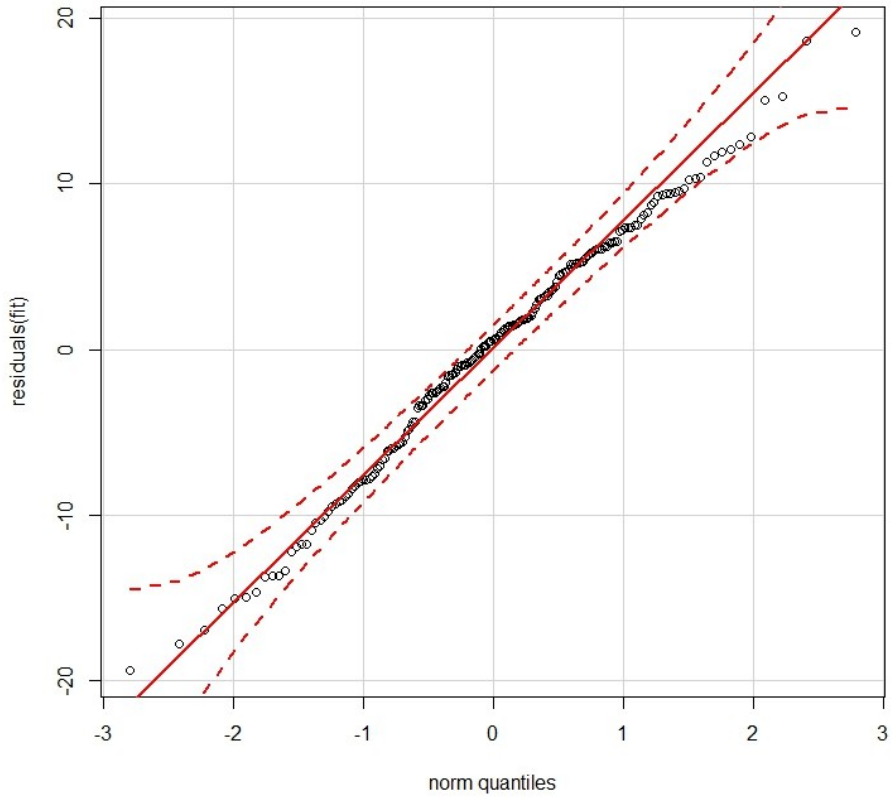

Рисунок 19.4.6.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.07	1	0.78
Группа	0.03	1	0.87
Визит*Группа	0.007	1	0.93

qqPlot

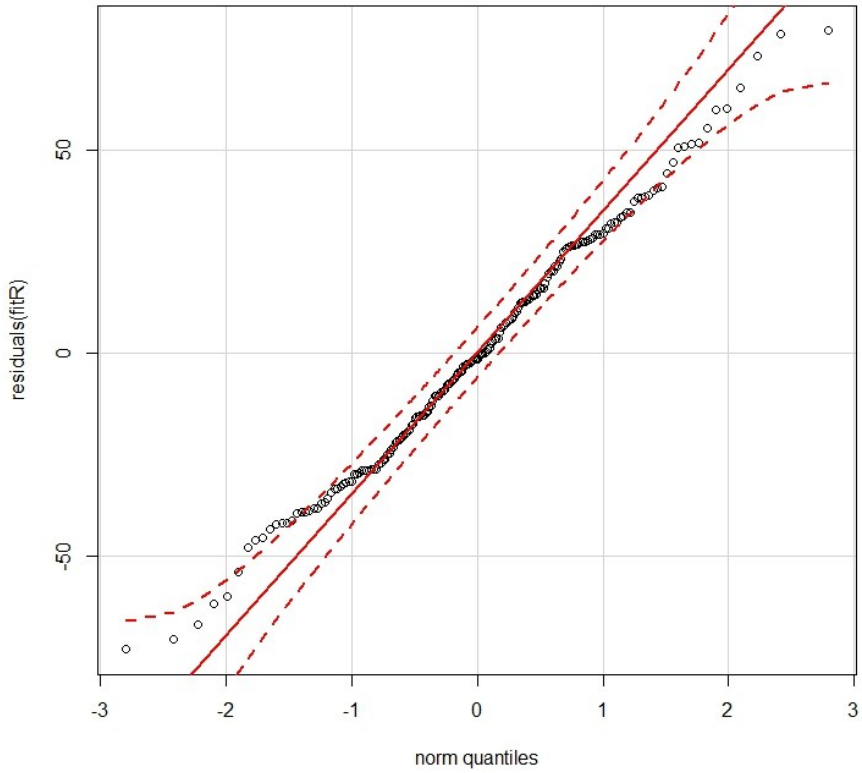

Рисунок 19.4.6.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).**

Вывод: обе модели удовлетворяют условиям применимости (среднее и медиана подходят для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.7. Непрогрессивная подвижность

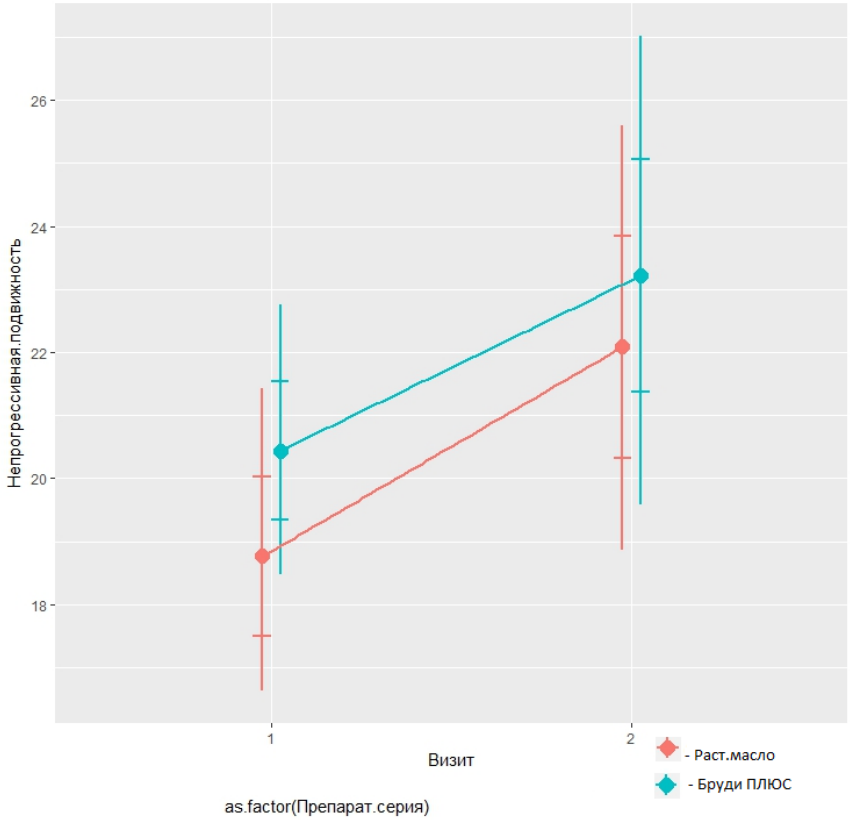

Рисунок 19.4.7.-1. **Непрогрессивная подвижность (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

Группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	18.8±8.6	22.1±11.8	18 (12.3; 24)	19 (15; 27)
Бруди ПЛЮС (N=56)	20.4±7.8	23.2±13	18.5 (15; 25)	20.5 (14; 30)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	5	1	**0.024**
Группа	0.72	1	0.39
Визит*Группа	0.04	1	0.47

qqPlot

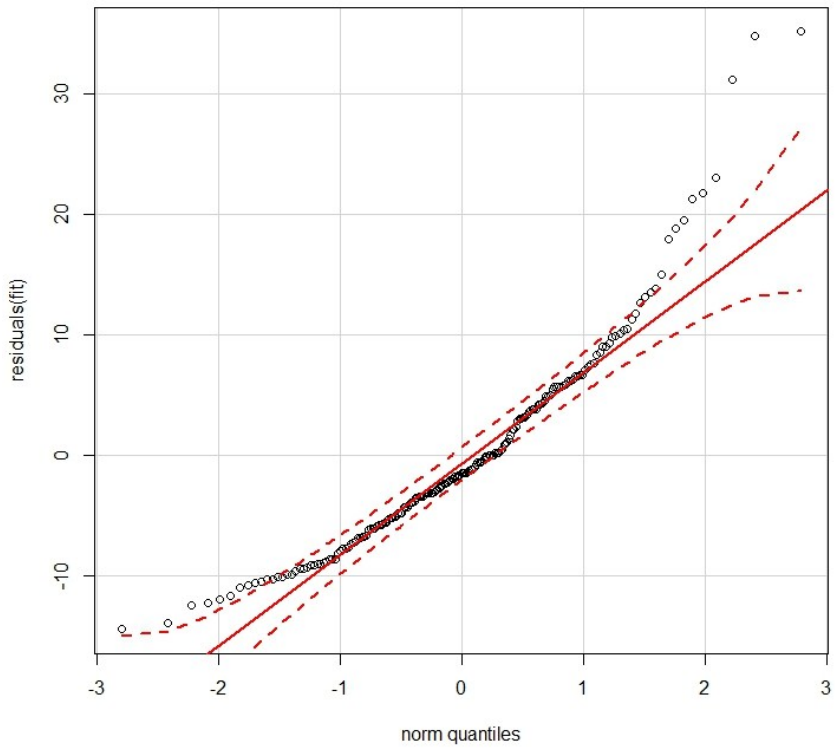

Рисунок 19.4.7.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	2.18	1	0.13
Группа	0.69	1	0.41
Визит*Группа	0.51	1	0.47

qqPlot

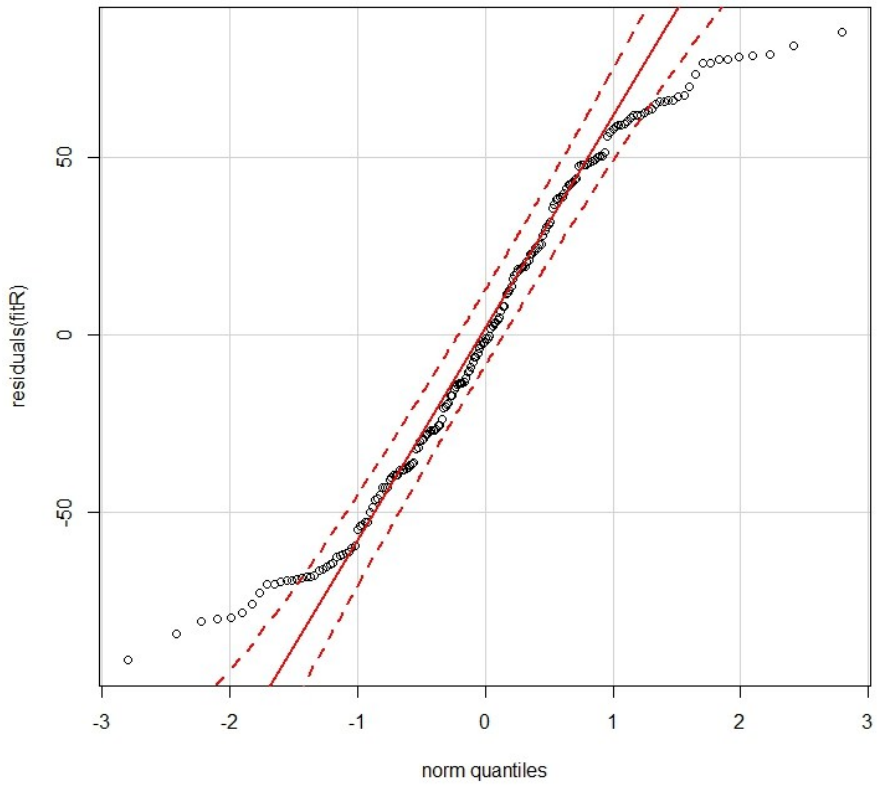

Рисунок 19.4.7.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).**

Вывод: вторая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (медиана подходит лучше для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.8. Неподвижные сперматозоиды

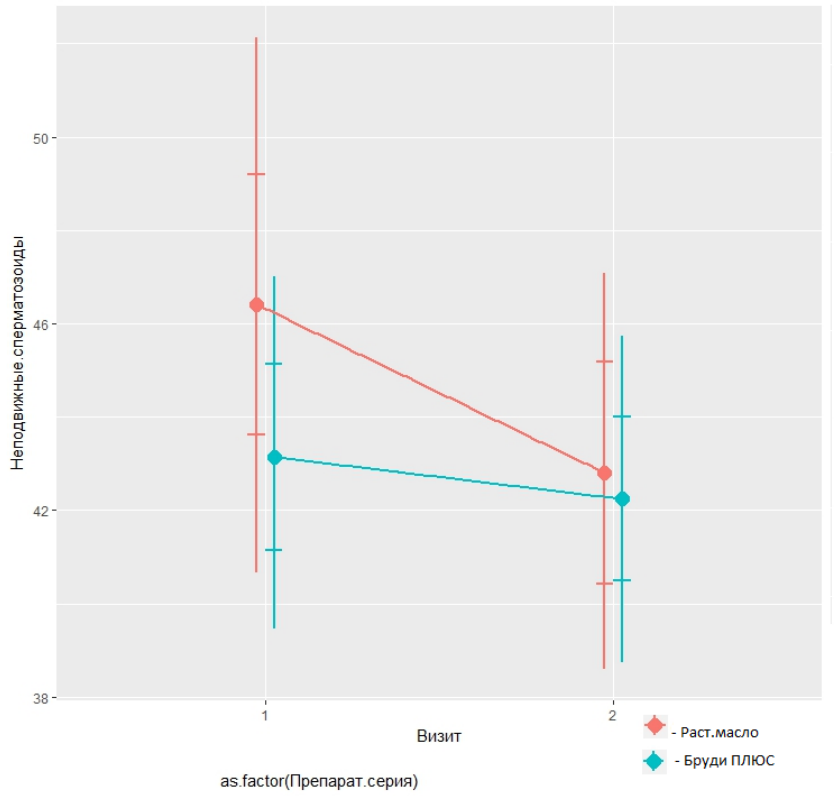

Рисунок 19.4.8.-1. **Непрогрессивная подвижность (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

Группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	46.4±18.96	42.8±16	43.5 (30.3; 59)	37 (33; 54)
Бруди ПЛЮС (N=56)	43.1±14	42.2±12.4	42 (35; 52.3)	44.5 (31.3; 48)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	2.14	1	0.14
Группа	0.52	1	0.47
Визит*Группа	0.78	1	0.37

qqPlot

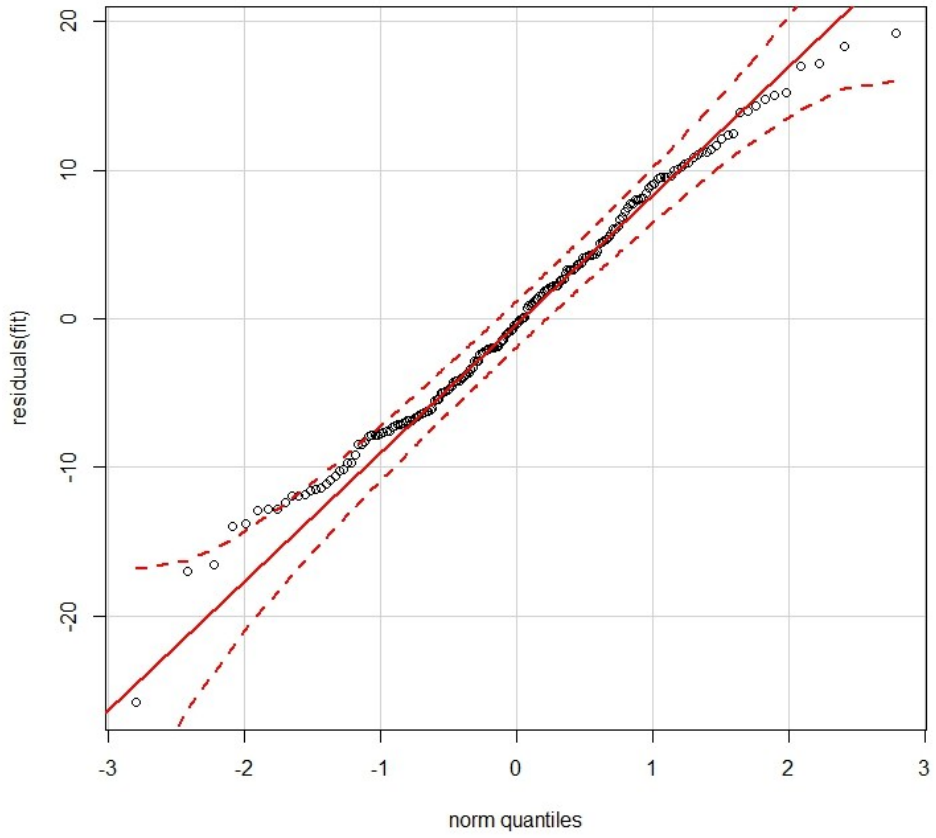

Рисунок 19.4.8.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.85	1	0.36
Группа	0.1	1	0.75
Визит*Группа	0.15	1	0.7

qqPlot

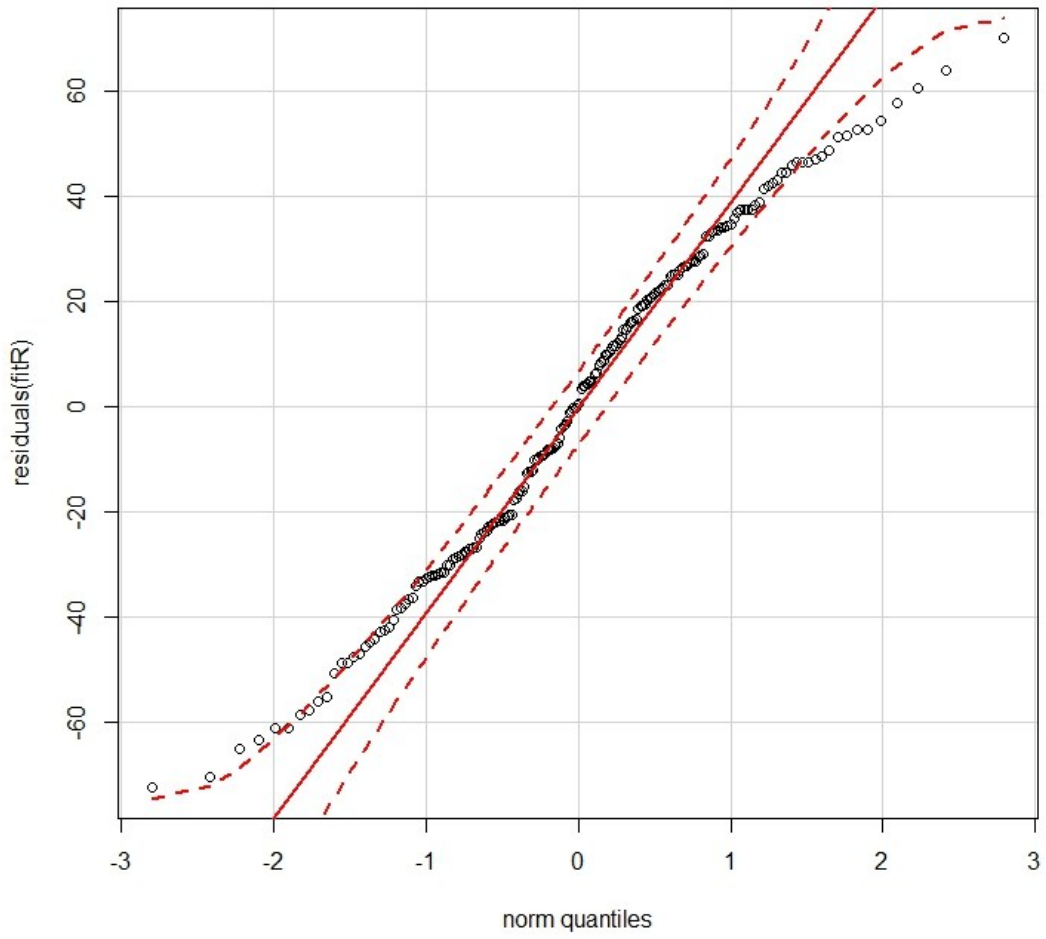

Рисунок 19.4.8.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).**

Вывод: первая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (среднее подходит лучше для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.9. Нормальные формы

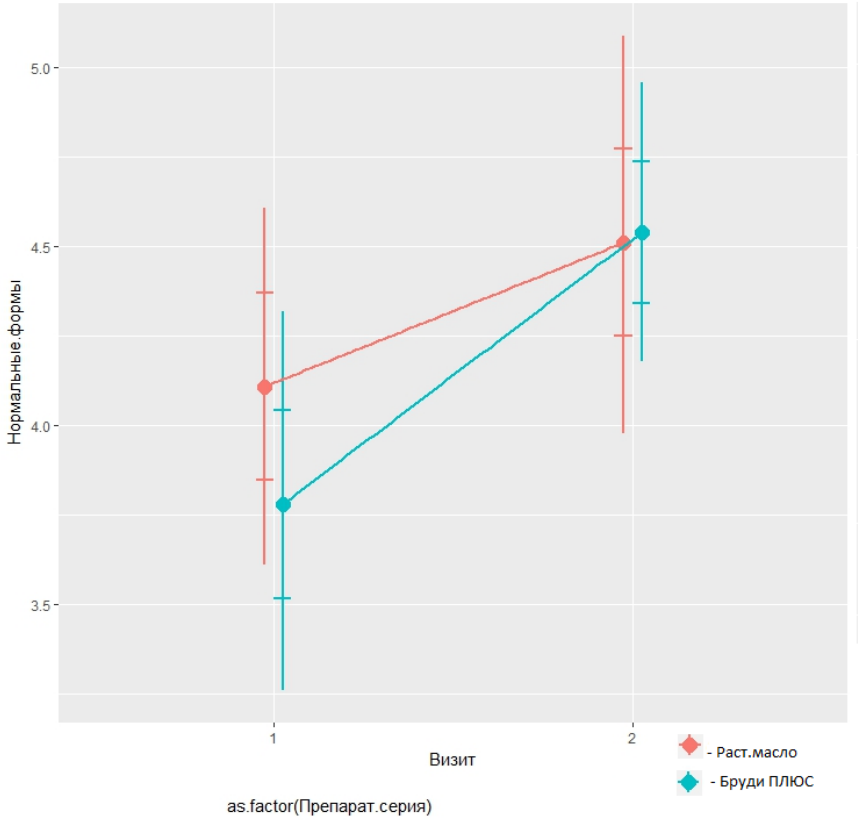

Рисунок 19.4.9.-1. **Нормальные формы (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

Группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	4.1±1.77	4.5±1.75	4 (3;5)	4 (3; 6)
Бруди ПЛЮС (N=56)	3.8±1.9	4.5±1.4	4 (2; 5)	4 (4; 5)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	7.4	1	0.0066
Группа	0.31	1	0.57
Визит*Группа	0.68	1	0.41

qqPlot

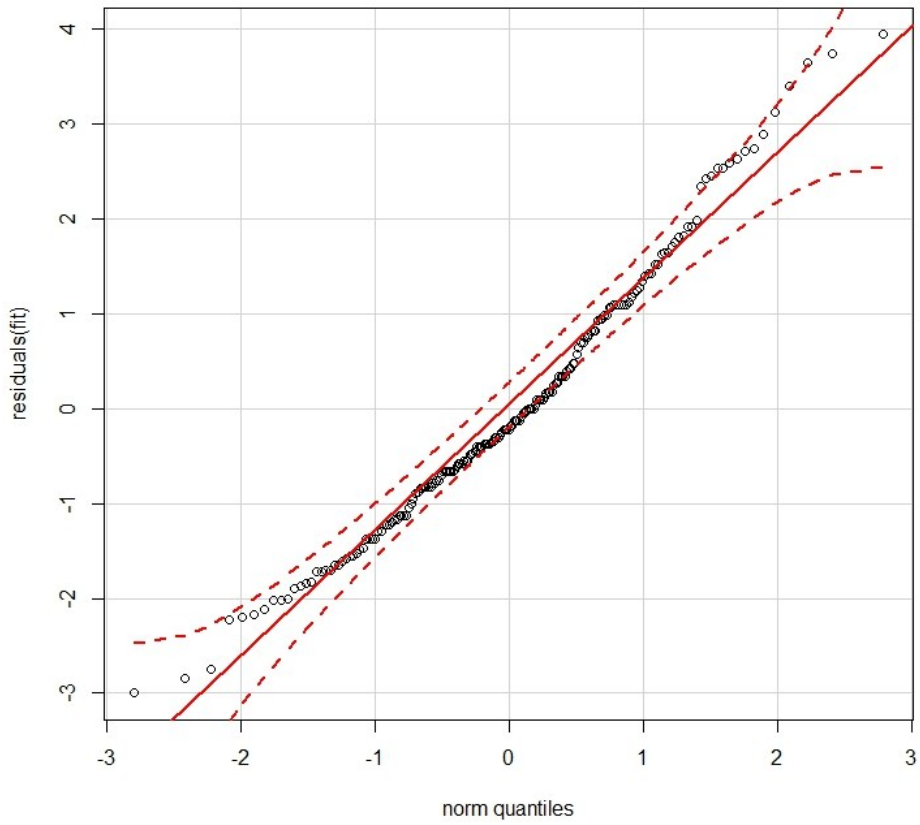

Рисунок 19.4.9.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	7.6	1	0.006
Группа	0.34	1	0.56
Визит*Группа	0.36	1	0.54

qqPlot

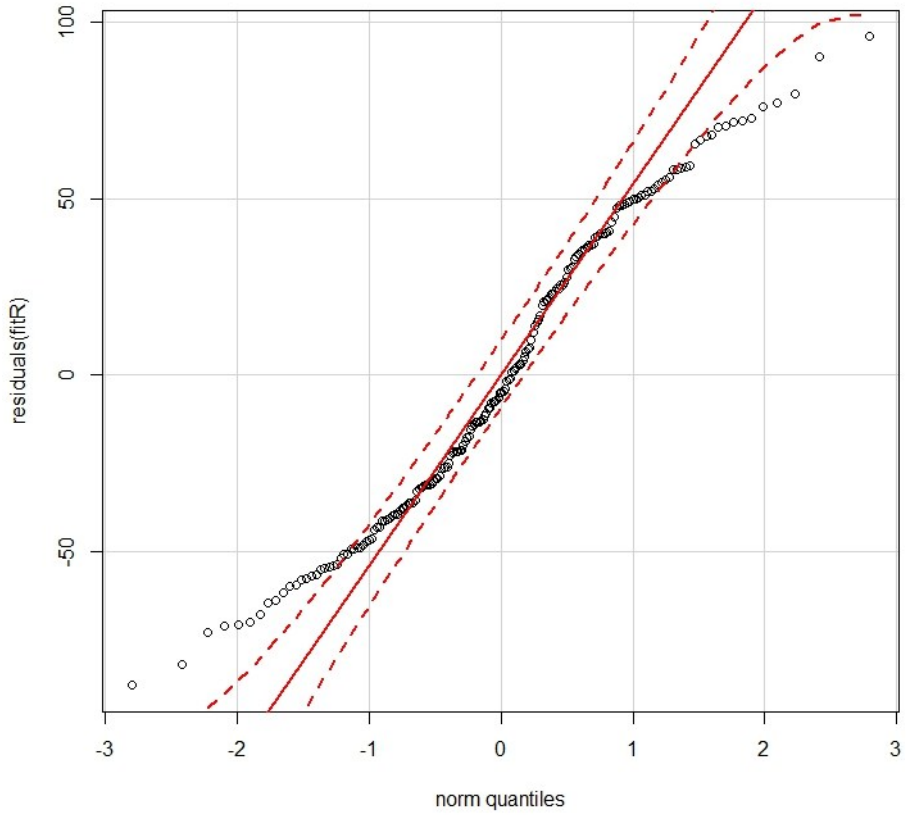

Рисунок 19.4.9.-3. Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).

Вывод: первая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (среднее подходит лучше для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.10. Патологические формы

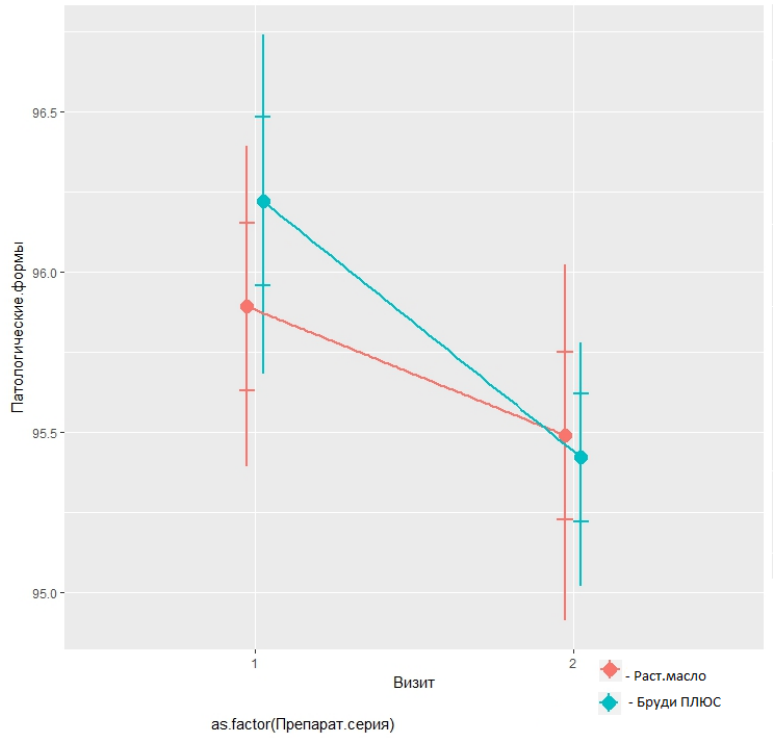

Рисунок 19.4.10.-1. **Патологические формы (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

Группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	95.9±1.77	95.5±1.75	96 (95;97)	96 (94; 97)
Бруди ПЛЮС (N=56)	96.2±1.9	95.4±1.4	96 (95; 98)	96 (95; 96)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	8	1	0.004
Группа	0.23	1	0.63
Визит*Группа	0.85	1	0.36

qqPlot

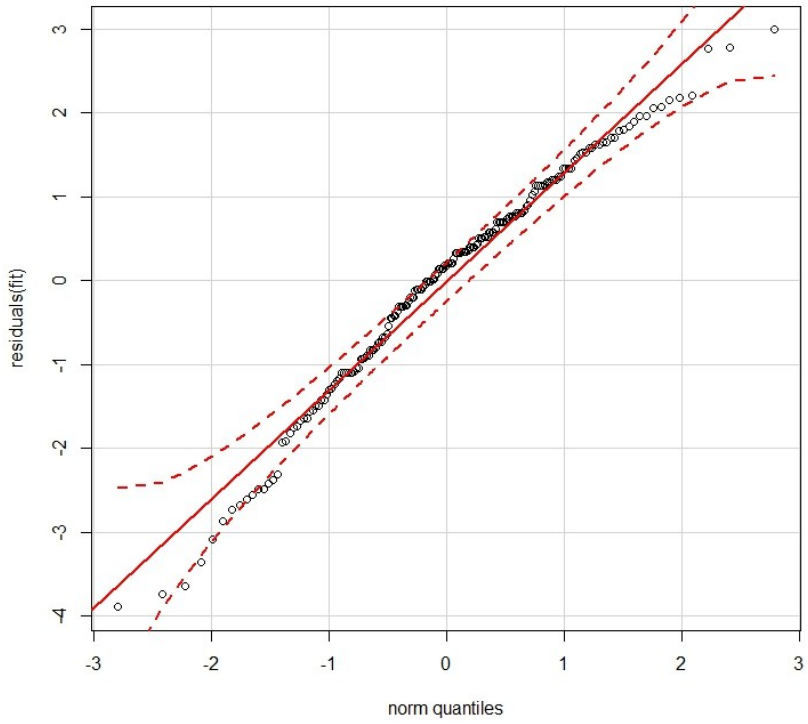

Рисунок 19.4.10.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	5.29	1	0.02
Группа	0.01	1	0.9
Визит*Группа	1.13	1	0.29

qqPlot

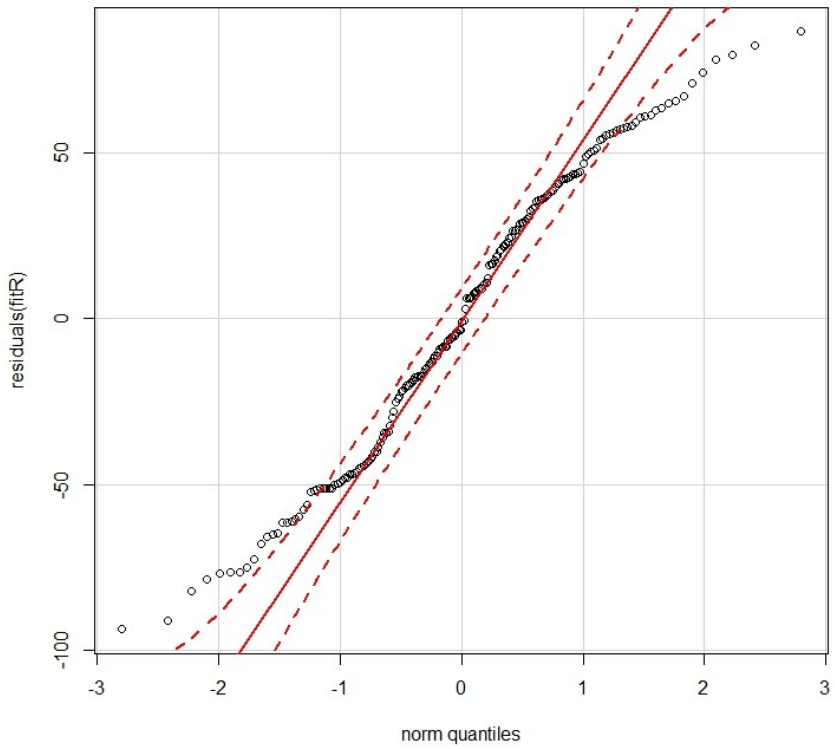

Рисунок 19.4.10.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).**

Вывод: первая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (среднее подходит лучше для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.11. Незрелые клетки

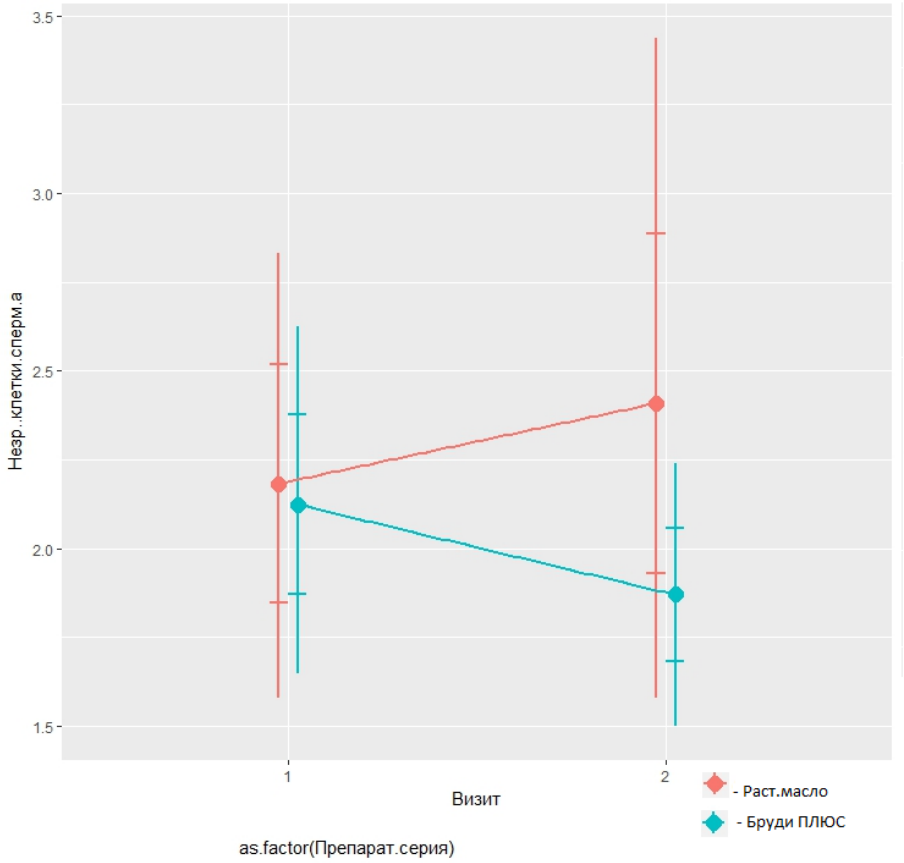

Рисунок 19.4.11.-1. **Незрелые клетки (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

Анализ динамики:

Группа	Визит 1 (M, sd)	Визит 2 (M,sd)	Визит 1 (Med, IQR)	Визит 2 (Med, IQR)
Плацебо (N=49)	2.18± 2.27	2.4±3.25	1 (1;3)	1 (1; 2.75)
Бруди ПЛЮС (N=56)	2.12± 1.79	1.87±1.32	1.5 (1;3)	1 (1; 3)

АНОВА (сырые значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.007	1	0.93
Группа	0.71	1	0.4
Визит*Группа	0.71	1	0.4

qqPlot

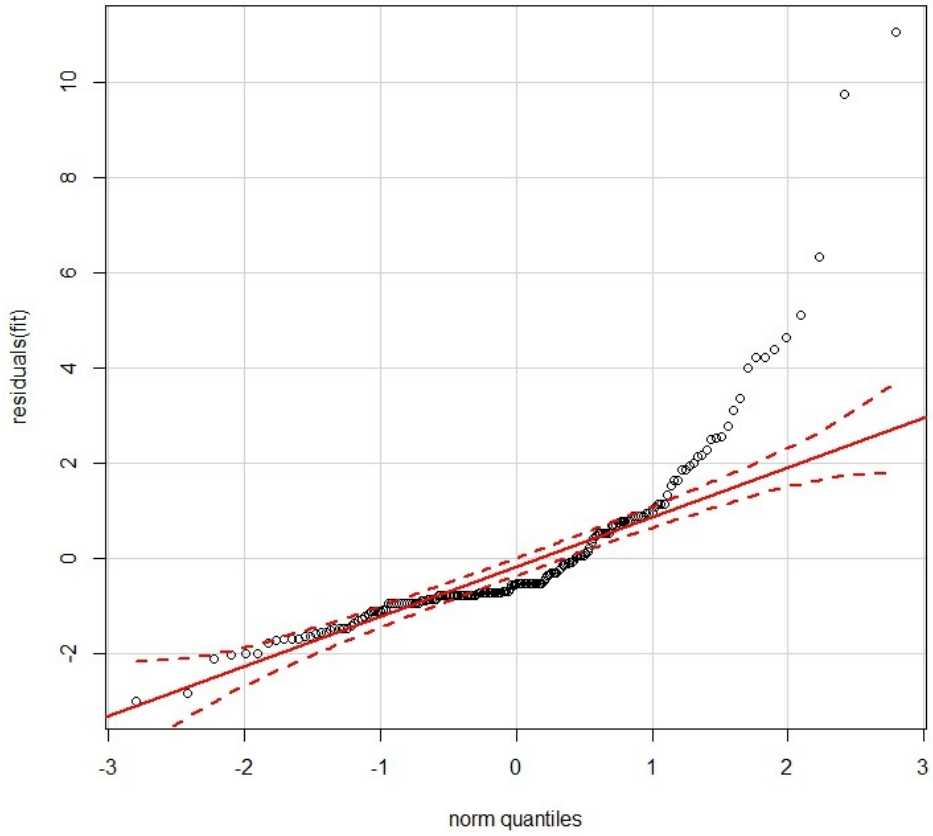

Рисунок 19.4.11.-2. **Квантиль-квантиль график остатков модели (сырые данные).**

АНОВА (ранжированные значения)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	0.09	1	0.76
Группа	0.3	1	0.58
Визит*Группа	0.16	1	0.68

qqPlot

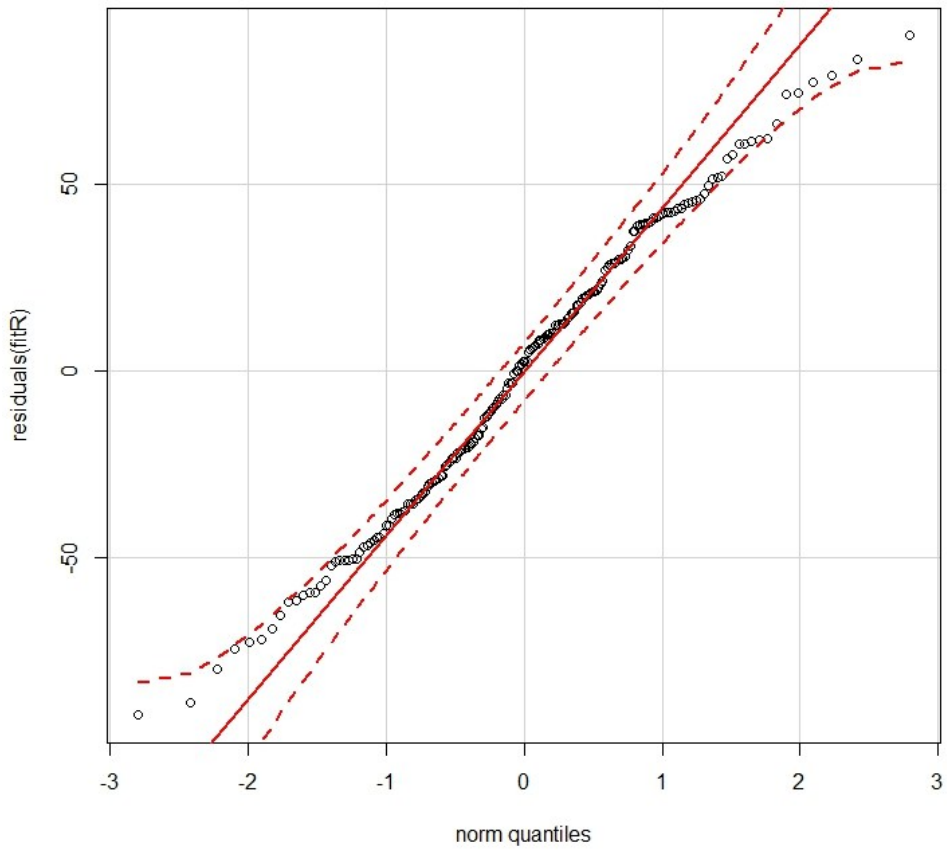

Рисунок 19.4.11.-3. **Квантиль-квантиль график остатков модели (ранжированные данные).**

Вывод: вторая модель лучше удовлетворяет условиям применимости (медиана подходит лучше для описания процесса). Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, как для среднего, так и для медианы.

19.4.12. Агглютинация (отсутствие=0, +=1, ++=2,+++=3)

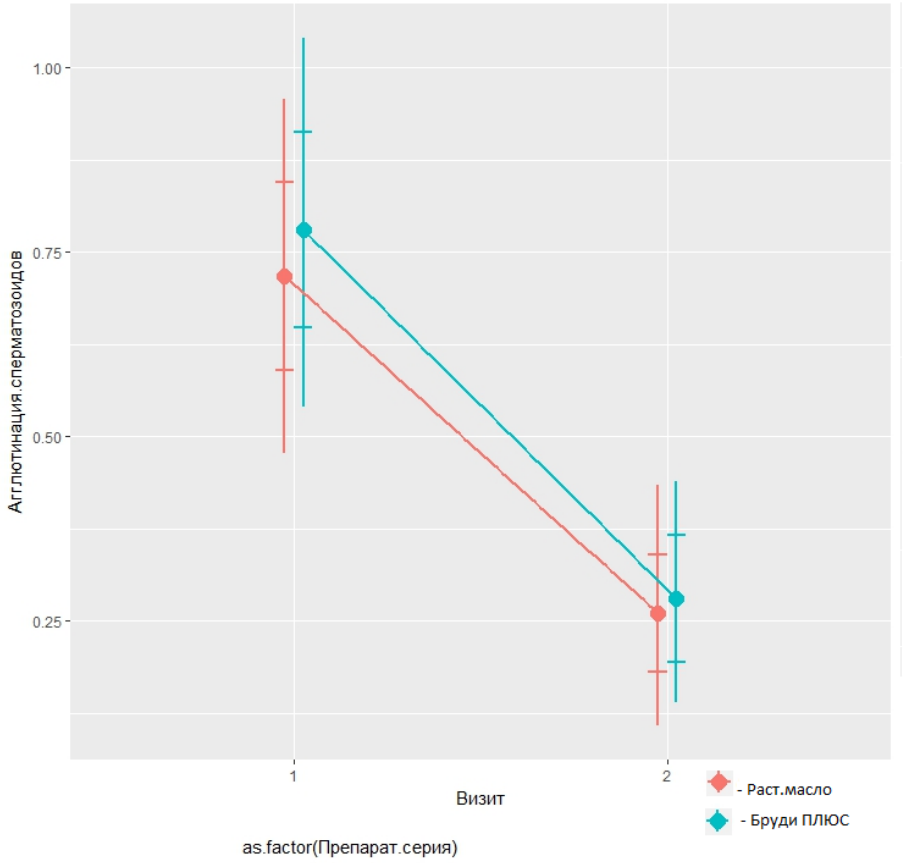

Рисунок 19.4.12. **Агглютинация сперматозоидов (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

	Визит 1		Визит 2	
Значение	**Группа 4**	**Группа 5**	**Группа 4**	**Группа 5**
0	**24**	**24**	**36**	**39**
1	**12**	**17**	**8**	**9**
2	**9**	**5**	**2**	**1**
3	**1**	**4**	**0**	**1**

ANOVA (polr)

Фактор	X^2	df	p-value
Визит	18	1	<0.0001
Группа	0.049	1	0.82
Визит*Группа	0.01	1	0.89

Вывод: Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, для среднего.

19.4.13. Аггрегация (отсутствие=0, +=1, ++=2,+++=3)

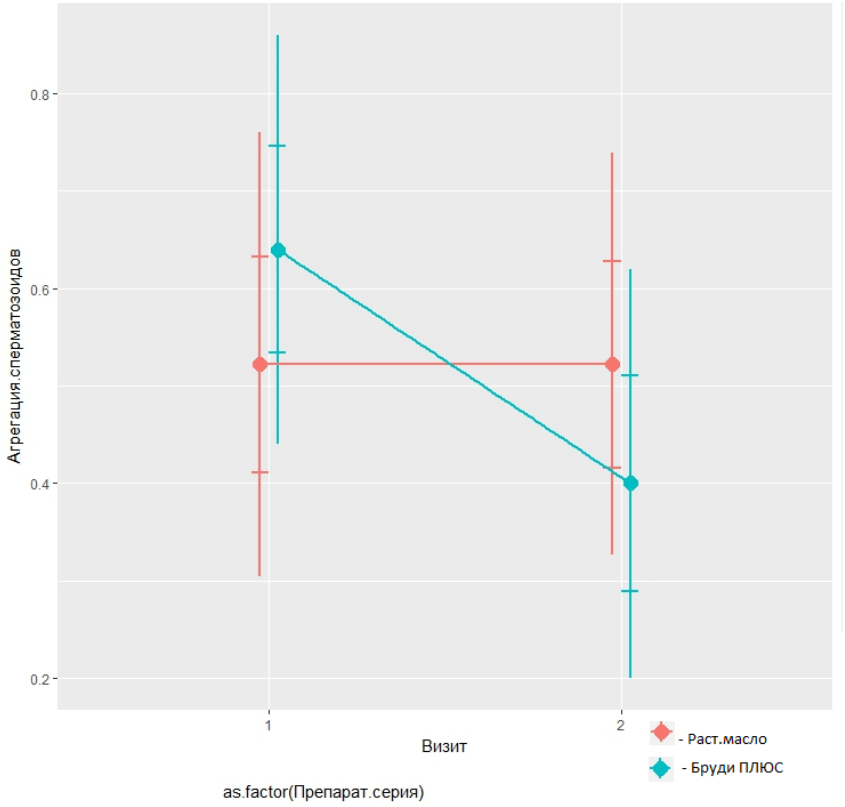

Рисунок 19.4.13. **Аггрегация сперматозоидов (спермограмма). Поля ошибки: стандартная ошибка среднего (SE) и границы 95% доверительного интервала (bootstrap CI).**

	Визит 1		Визит 2	
Значение	**Группа 4**	**Группа 5**	**Группа 4**	**Группа 5**
0	**29**	**25**	**28**	**37**
1	**10**	**19**	**12**	**8**
2	**7**	**5**	**6**	**3**
3	**0**	**1**	**0**	**2**

ANOVA (polr)

Фактор	X^2	df	p-value

Визит	2.2	1	0.14
Группа	0.03	1	0.87
Визит*Группа	2.53	1	0.11

Вывод: Значимого взаимодействия между факторами нет, следовательно, нельзя отвергнуть нулевую гипотезу о различном изменении от первого визита ко второму, для среднего.