

# Эффективность и безопасность препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование

Х. С. Ибишев<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2954-842X, [ibishev22@mail.ru](mailto:ibishev22@mail.ru)

М. И. Коган<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1710-0169, [dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)

В. В. Дубенский<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2674-1096, [info@profiklinik.ru](mailto:info@profiklinik.ru)

Вл. В. Дубенский<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5583-928X, [info@profiklinik.ru](mailto:info@profiklinik.ru)

И. С. Шорманов<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-2062-0421, [i-s-shormanov@yandex.ru](mailto:i-s-shormanov@yandex.ru)

А. С. Соловьев<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-5612-3227, [a-s-soloviev89@yandex.ru](mailto:a-s-soloviev89@yandex.ru)

И. В. Баженов<sup>4, 5</sup>, ORCID: 0000-0003-1745-700X, [biv@okb1.ru](mailto:biv@okb1.ru)

Д. В. Романенко<sup>5</sup>, [ro.den@mail.ru](mailto:ro.den@mail.ru)

Е. Н. Выжлова<sup>6</sup>, ORCID: 0000-0003-3054-8694, [evizhlova@yandex.ru](mailto:evizhlova@yandex.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, Революционная ул., 5

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>5</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

**Резюме.** Хронический бактериальный простатит снижает репродуктивную функцию мужчин и ухудшает качество жизни. Нарушение иммунной системы при хроническом бактериальном простатите требует иммунокоррекции и обуславливает применение дополнительной иммуномодулирующей терапии. Целью настоящего многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования было доказать эффективность и безопасность препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b и высокоактивных антиоксидантов (витамины Е и С) в комплексной терапии хронического бактериального простатита. Мужчин в возрасте от 18 до 50 лет с диагнозом «хронический бактериальный простатит» категории II или IIIA (n = 140) рандомизировали в две группы. Пациенты основной группы (n = 70) получали интерферон альфа-2b, суппозитории ректальные, 1 000 000 МЕ (2 раза в сутки, 20 дней), группы сравнения (n = 70) — плацебо в том же режиме применения. Одновременно в качестве антибактериальной терапии пациенты в обеих группах получали левофлоксацин (500 мг/сут, 28 дней). Эффективность лечения оценивали по клиническим опросникам, бактериологическому и микроскопическому анализам, частоте рецидивов хронического бактериального простатита в течение 6 мес с начала лечения, ультразвуковому исследованию, урофлоуметрии. Оценку эффек-

тивности проводили после окончания дополнительной терапии, завершения антибактериальной терапии и через полгода после начала лечения. Клиническая симптоматика хронического бактериального простатита снижалась в обеих группах терапии уже в течение 20 дней после начала лечения. При этом дополнительная терапия препаратом интерферона альфа-2b с антиоксидантами способствовала снижению среднего числа лейкоцитов в секрете предстательной железы/третьей порции мочи в 2,6 раза (95% ДИ 1,6–4,4) после окончания интерферонотерапии, в 4,2 раза (95% ДИ 2,4–7,2) — после завершения антибактериальной терапии и в 5,4 раза (95% ДИ 3,4–8,3) — к концу наблюдения по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с микрофлорой, обнаруженной в секрете предстательной железы, по завершении интерферонотерапии была на 20% ниже, чем в группе плацебо ( $p = 0,013$ ). Таким образом, дополнительная иммунотерапия препаратом интерферона альфа-2b облегчала течение хронического бактериального простатита за счет ускорения элиминации бактериальной микрофлоры и снижения воспалительно-пролиферативных процессов в простате. Препарат интерферона альфа-2b не вызывал опасений по безопасности и хорошо переносился пациентами. **Ключевые слова:** интерферон альфа-2b, антиоксиданты, хронический бактериальный простатит, рандомизированное клиническое исследование, цитокины, иммунотерапия.

**Для цитирования:** Ибишев Х. С., Коган М. И., Дубенский В. В., Дубенский Вл. В., Шорманов И. С., Соловьев А. С., Баженов И. В., Романенко Д. В., Выжлова Е. Н. Эффективность и безопасность препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование // *Лечащий Врач*. 2023; 3 (26): 35–42. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.006

## Efficacy and safety of interferon alfa-2b in the complex therapy of patients with chronic bacterial prostatitis: a multicenter randomized clinical trial

Khalid S. Ibishev<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2954-842X, ibishev22@mail.ru

Mikhail I. Kogan<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1710-0169, dept\_kogan@mail.ru

Valeriy V. Dubenskiy<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2674-1096, info@profiklinik.ru

Vladislav V. Dubenskiy<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5583-928X, info@profiklinik.ru

Igor S. Shormanov<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-2062-0421, i-s-shormanov@yandex.ru

Andrey S. Soloviev<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0001-5612-3227, a-s-soloviev89@yandex.ru

Igor V. Bazhenov<sup>4, 5</sup>, ORCID: 0000-0003-1745-700X, biv@okb1.ru

Denis V. Romanenko<sup>5</sup>, ro.den@mail.ru

Eugenia N. Vyzhlova<sup>6</sup>, ORCID: 0000-0003-3054-8694, evizhlova@yandex.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119 Suvorova str., Rostov-on-Don, 344022, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revoliutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia

<sup>5</sup> State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia

<sup>6</sup> Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamalei of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

**Abstract.** Chronic bacterial prostatitis reduces the reproductive function of men and worsens the quality of life. Impairment of the immune system in chronic bacterial prostatitis requires immunocorrection and use of additional immunomodulatory therapy. The objective of this multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial was to prove the efficacy and safety of the recombinant interferon alpha-2b preparation and highly active antioxidants (vitamins E and C) in complex therapy in patients with chronic bacterial prostatitis. Men aged 18 to 50 years with a diagnosis of chronic bacterial prostatitis of category II or IIIA ( $N = 140$ ) were randomized into two groups. Patients in the main group ( $N = 70$ ) received interferon alpha-2b, rectal suppositories 1,000,000 IU (20 days bid), and patients in the comparison group ( $N = 70$ ) received placebo as described above. All patients received levofloxacin (500 mg/day, 28 days) as antibiotic therapy. The efficacy of treatment was assessed by clinical questionnaires, bacteriological and microscopic analyses, frequency of chronic bacterial prostatitis relapses within 6 months from the start of treatment, and by ultrasound and urodynamic testing. The efficacy was evaluated at the end of additional therapy, at the end of antibiotic therapy and six months after the start of treatment. Clinical symptoms of chronic bacterial prostatitis decreased in both groups within 20 days after the start of treatment. However, interferon alpha-2b therapy reduced the average number of leukocytes in the prostate secretion/third urine specimen by 2.6 (95% CI: 1.6–4.4) times by the end of interferon therapy, by 4.2 (95% CI: 2.4–7.2) times by the end of antibiotic therapy and by 5.4 (95% CI: 3.4–8.3) times by the end of follow-up period compared to placebo ( $p < 0.001$ ). The proportion of patients with prostate secretion microbiota was 20% lower in interferon alpha-2b compared to Placebo group ( $p = 0.013$ ). Thus, complex interferon alpha-2b therapy improved chronic bacterial prostatitis resolution by accelerating the elimination of bacteria and reducing inflammatory and proliferative processes in the prostate. Interferon alpha-2b had no safety concerns and was well tolerated by patients.

**Keywords:** interferon alpha-2, antioxidants, chronic bacterial prostatitis, randomized controlled trial, cytokines, immunotherapy.

**For citation:** Ibishev Kh. S., Kogan M. I., Dubenskiy V. V., Dubenskiy Vl. V., Shormanov I. S., Soloviev A. S., Bazhenov I. V., Romanenko D. V., Vyzhlova E. N. Efficacy and safety of interferon alfa-2b in the complex therapy of patients with chronic bacterial prostatitis: a multicenter randomized clinical trial // *Lechaschi Vrach*. 2023; 3 (26): 35–42. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.006

**Х**ронический бактериальный простатит (ХБП) — актуальная проблема современной урологии, поскольку он существенно влияет на сексуальное и репродуктивное здоровье мужчин. ХБП составляет до 35% всех заболеваний урологического тракта мужчин от 20 до 50 лет. С возрастом частота встречаемости ХБП увеличивается и может достигать 73% [1]. Наиболее частой причиной ХБП являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, попадающие из желудочно-кишечного тракта [2]. Однако для развития ХБП необходимо не только присутствие определенного инфекционного агента в секрете предстательной железы (СПЖ), но и наличие других факторов, которые определяют характер клинических проявлений, тяжесть течения и частоту рецидивирования заболевания [3, 4]. Одним из таких факторов является иммунопатология. Нарушение фагоцитоза и опсонизации микроорганизмов, дисбаланс цитокинового звена в СПЖ приводят к неадекватной реакции со стороны защитных иммунологических звеньев простаты [5].

В настоящее время стандартом лечения ХБП является антибактериальная терапия (АБТ). По некоторым данным через 6 месяцев после начала лечения клиническая эффективность пероральных антибактериальных лекарственных препаратов (АБП) составляет от 70% до 90% [6]. Одна из причин отсутствия эффекта АБТ и рецидива заболевания кроется именно в дисфункции иммунной системы [7].

Ключевую роль в работе иммунной системы играют интерфероны (ИФН). Они стимулируют активность натуральных киллеров, макрофагов, простагландиновой и кортикостероидной систем, подавляют активность В-лимфоцитов. Под действием ИФН усиливаются фагоцитарные и цитотоксические реакции в зоне воспаления, что ведет к эффективной элиминации инфекционного агента [8]. В этой связи представляет интерес совместное применение ИФН и АБП для лечения ХБП.

### Цель и задачи исследования

Целью исследования было доказать эффективность и безопасность препарата Виферон®, суппозитории ректальные рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С, в комплексной терапии ХБП. Задачи исследования включали оценку терапевтической эффективности, безопас-

ности и переносимости дополнительной терапии препаратом Виферон® по сравнению с плацебо.

### Материалы и методы исследования

*Дизайн исследования и пациенты.* Настоящее многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование проводилось в период с июня 2015 по июль 2021 г. в четырех исследовательских центрах РФ. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, правилами надлежащей клинической практики и нормативно-правовыми актами РФ (разрешение Минздрава России № 212 от 28.04.2015 г. на проведение клинического исследования № 01-2015). Протокол исследования и поправки к нему рассмотрены и одобрены локальными этическими комитетами в каждом исследовательском центре (выписка № 10/15 от 28.05.2015 г. из протокола заседания ЛНЭК ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, выписка б/н от 09.06.2015 г. из протокола заседания ЭК ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, выписка № 03 от 22.05.2015 г. из протокола заседания Этического комитета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, выписка № 117 от 15.10.2015 г. из протокола заседания КЭНИ ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» — «СОКБ № 1»). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включались мужчины в возрасте от 18 до 50 лет с диагнозом ХБП категории II или IIIA в стадии обострения (жалобы на болевой синдром и синдром расстройства мочеиспускания), без признаков гиперплазии предстательной железы (ПЖ), у которых в течение 6 месяцев до включения в исследование было не менее одного рецидива заболевания (или два за 12 месяцев). В исследование не включались пациенты, соответствующие на скрининге хотя бы одному из критериев: уретрит; положительный результат полимеразной цепной реакции на наличие *Neisseria gonorrhoeae*; стриктуры уретры; острый простатит, в т. ч. абсцесс ПЖ; острый орхит, эпидидимит, эпидидимоорхит, фуникулит; наличие сопутствующей хирургической патологии (грыжа передней брюшной стенки, кровоточащий геморрой, острый геморрой и обострение хронического геморроя, хроническая аналь-

ная трещина, синдром Лериша и любая острая хирургическая патология); осложненная гиперплазия ПЖ, в т. ч. с цистостомой, перинеостомой; камни мочеоточника, мочевого пузыря, уретры; аномалии развития нижних мочевых путей (гипоспадия или эписпадия наружного отверстия уретры, дивертикулы уретры); реакции гиперчувствительности, аллергические реакции в анамнезе к препарату исследования или его компонентам или к препарату Таваник®, наличие сопутствующего заболевания, необходимость лечения которого могла бы повлиять на оценку результатов исследования; онкозаболевания или подозрение на их наличие; применение иммуносупрессивной или лучевой терапии; наличие ВИЧ, сифилиса, гепатитов В или С в анамнезе и/или по данным результатов исследования на скрининге; одновременное участие в другом клиническом исследовании или участие в нем в течение 30 дней до включения в исследование; терапия препаратами группы цитокинов, индукторов цитокинов или другими иммуномодуляторами в течение 14 дней до начала исследования; нежелание строго соблюдать назначения врача; психические заболевания в анамнезе, требующие лечения антидепрессантами; отказ от использования барьерной контрацепции в течение исследования.

*Рандомизация и ослепление.* Пациентов распределяли в группы «Виферон» или «Плацебо» (1:1) методом простой рандомизации. Рандомизационная последовательность была получена с помощью генератора случайных чисел. Скрытие рандомизационной последовательности проводили методом конвертов. Исследуемый препарат и плацебо имели одинаковый внешний вид и были упакованы в идентичную первичную и вторичную упаковку. Ни исследователь, ни пациент не знали о том, какой препарат им назначается.

*Терапия.* В группе «Виферон» (n = 70) пациенты получали препарат Виферон® (суппозитории ректальные; 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 20 дней), в группе плацебо (n = 70) — плацебо в том же режиме применения. В качестве АБТ пациенты в обеих группах получали Таваник® (левофлоксацин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/сут в течение 28 дней). При необходимости назначали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС; диклофенак, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг/сут), спазмолитики,



$\alpha$ 1-адреноблокаторы (тамсулозин, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 0,4 мг/сут). Допускалось применение симптоматических средств, не влияющих на исследуемые клинические проявления ХБП.

**Процедуры.** Эффективность терапии оценивали по результатам сравнения клинических симптомов ХБП и динамики лабораторных и инструментальных исследований. Оценку эффективности проводили через  $20 \pm 3$  дня (визит 3),  $21-28 \pm 3$  дня (визит 4) и 6 мес  $\pm 7$  дней (визит 5) после начала терапии. Клинические симптомы оценивали по шкале оценки частоты симптомов, описанной J. C. Nickel, R. Sorensen [9], с модификациями и по международной шкале оценки простатических симптомов IPSS [10]. Опросники заполнял врач на каждом визите по результатам опроса пациентов. Из лабораторных исследований проводили микроскопию СПЖ или третьей порции мочи (визиты 3, 4, 5), измерение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови (визит 3), общий клинический и биохимический анализ крови и общий анализ мочи (визиты 3, 4, 5), бактериологический анализ СПЖ с оценкой антибиотикорезистентности микрофлоры (визиты 3, 4). Инструментальные исследования включали трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) простаты (визиты 3, 5) и урофлоуметрию (визит 5). Кроме того, на каждом визите проводили физикальный осмотр пациентов и измерение жизненно важных показателей.

**Конечные точки.** Первичной конечной точкой было уменьшение среднего числа лейкоцитов в СПЖ или третьей порции мочи в два и более раза в группе «Виферон» по сравнению с «Плацебо». Вторичными конечными точками были: частота рецидивов в течение периода лечения и последующего наблюдения; время наступления улучшения клинических симптомов ХБП; динамика содержания в СПЖ амилоидных телец, лецитиновых зерен, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8); динамика ПСА; динамика объема ПЖ, средней и максимальной скорости мочеиспускания, объема выделенной мочи.

**Статистический анализ.** Размер выборки рассчитывали в Statistica (ver. 7.0) (Statsoft Inc, США) по данным G. Xu и соавт. [11]. С учетом выбывания 10% пациентов для выявления двукратного снижения среднего числа лейкоцитов

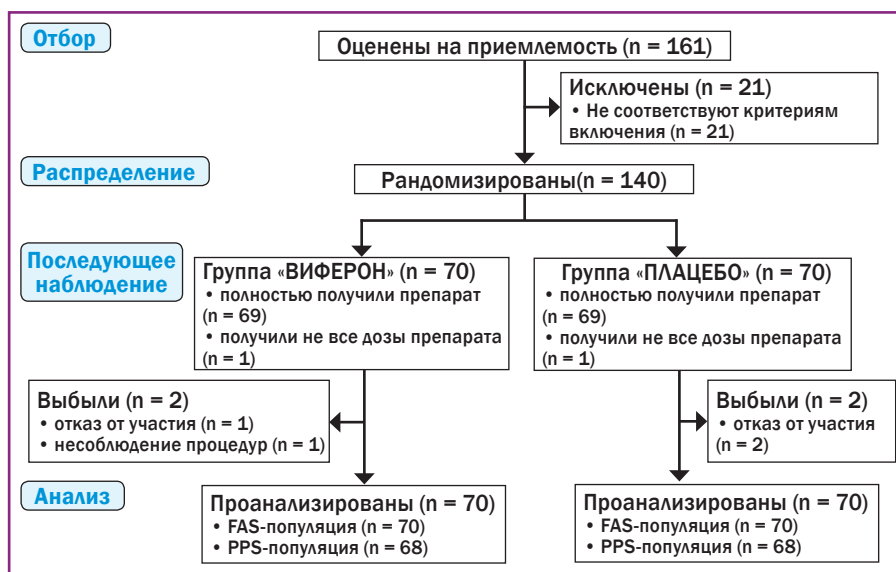


Рис. 1. Поток пациентов. FAS — полная анализируемая совокупность, PPS — совокупность по протоколу [составлено авторами] / Flowchart. FAS — Full Analysis Set, PPS — Per Protocol Set [compiled by the authors]

с мощностью 80% при уровне значимости 5% и соотношении участников в группах 1:1 был запланирован набор 140 пациентов, по 70 человек в каждой группе. Обработку и статистический анализ данных проводили в R (ver. 4.2.2). Тип распределения переменных проверяли графическим способом и с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для непрерывных переменных вычисляли медиану (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, выборочное среднее (M), стандартное отклонение (SD), размах (минимум — максимум). Для категориальных переменных вычисляли частоты и процентные доли. 95% доверительный интервал (ДИ) для отношения средних вычисляли с помощью пакета pairwiseCI [12]. Сравнения проводены при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Независимые категориальные переменные сравнивали с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Независимые непрерывные переменные с нормальным распределением и равными дисперсиями сравнивали с помощью Т-критерия Стьюдента, с распределением, отличным от нормального, — с помощью U-критерия Манна — Уитни.

## Результаты исследования

### Характеристики популяции

Из 161 скринированного пациента в исследование были рандомизированы 140 человек, по 70 человек в каждой группе. В ходе исследования выбыли 4 пациента, остальные завершили исследование «по протоколу» (рис. 1).

Обе группы пациентов не отличались по антропометрическим характеристикам (табл. 1).

У большинства пациентов в каждой группе до начала лечения в СПЖ была выявлена бактериальная флора — 84,3% (59/70) пациентов в группе «Виферон» и 82,9% (58/70) пациентов в группе «Плацебо». Тяжесть клинических симптомов ХБП, содержание лейкоцитов,

Таблица 1  
Антропометрические характеристики пациентов [таблица составлена авторами] / Anthropometric measurements of patients [table compiled by the authors]

Характеристика	Виферон, n = 70	Плацебо, n = 70
Возраст, полных лет		
Me [Q1; Q3]	33 [28; 42]	33 [25; 42]
M (SD)	35 (8)	34 (9)
Размах	22–50	20–49
Рост, см		
Me [Q1; Q3]	178,0 [175,0; 178,0]	180,0 [172,0; 181,8]
M (SD)	177,3 (6,7)	177,3 (6,7)
Размах	142,0–192,0	163,0–196,0
Вес, кг		
Me [Q1; Q3]	82 [75; 91]	81 [76; 88]
M (SD)	84 (12)	83 (12)
Размах	62–130	56–126
Индекс массы тела		
Me [Q1; Q3]	25,8 [24,5; 28,6]	26,2 [23,7; 28,7]
M (SD)	26,6 (3,8)	26,4 (3,6)
Размах	20,2–42,1	19,0–37,9



амилоидных телец и лецитиновых зерен в СПЖ или третьей порции мочи, уродинамические показатели, уровень ПСА, иммуноглобулинов и интерлейкинов, показатели общего и биохимического анализа крови, параметры ПЖ по данным ТРУЗИ существенно не отличались между группами. При сравнении жизненно важных показателей (систолическое и диастолическое давление, частота дыхательных движений и сердечных сокращений, температура тела) в группах также не выявлено значимых различий. Таким образом, на начало терапии обе группы были сопоставимы.

#### Оценка эффективности

##### Среднее число лейкоцитов в СПЖ или третьей порции мочи

Исследовательская гипотеза заключалась в том, что среднее число лейкоцитов в СПЖ или третьей порции мочи у пациентов, получавших Виферон®, будет не менее чем вдвое ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. По результатам сравнения среднее число лейкоцитов в группе «Виферон» после начала лечения было статистически значимо ниже, чем в группе «Плацебо», на каждом сроке измерения ( $p < 0,001$ ; U-критерий Манна – Уитни) (табл. 2).

##### Оценка выраженности клинических симптомов заболевания

Клинические симптомы ХБП оценивали по модифицированному опроснику Nickel и Sorensen [9] и по шкале IPSS [10]. Модифицированная шкала Nickel и Sorensen включала семь вопросов о частоте проявления болевого синдрома и три вопроса о частоте проявлений нарушения мочеиспускания. Каждый ответ оценивали в диапазоне от 0 до 5 баллов (максимально возможная оценка – 50 баллов). Международная шкала оценки простатических симптомов IPSS состоит из семи вопросов о частоте проявлений нарушения мочеиспускания и одного вопроса о каче-

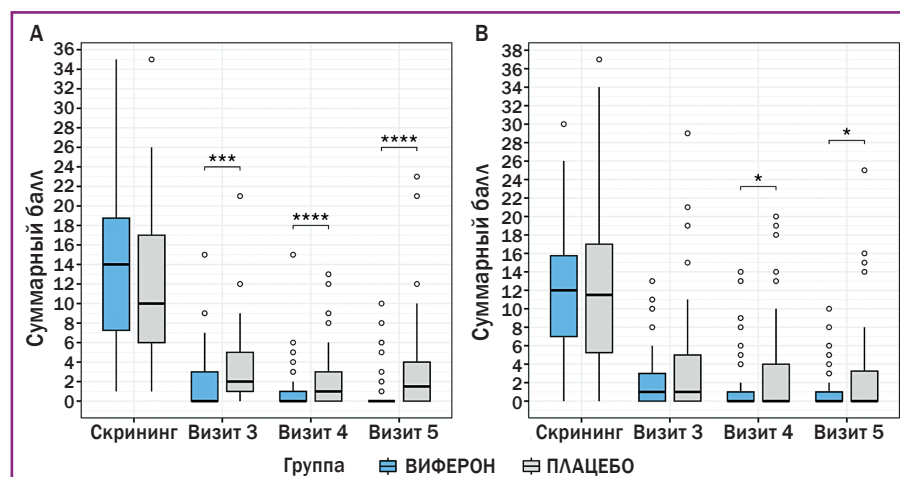


Рис. 2. Результаты оценки выраженности клинических симптомов ХБП. А – оценка по модифицированной шкале [9]. В – оценка по шкале IPSS. Обозначения: прямоугольник – межквартильный диапазон, горизонтальная черта – медиана, отрезок – диапазон без выбросов, кружки – выбросы, \* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\*\*\* –  $p < 0,0001$  (U-критерий Манна – Уитни) [составлено авторами] / Assessment of clinical symptoms of CBP. A – Assessment by modified scale, developed in [9]. B – Assessment by IPSS scale. Обозначения: box – interquartile range, horizontal line – median, whisker – non-outlier range, circles – outliers, \* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\*\*\* –  $p < 0,0001$  (Mann – Whitney U-test) [compiled by the authors]

стве жизни пациента. Урологические симптомы оцениваются в пределах от 0 до 5 баллов, качество жизни – от 0 до 6, максимально возможная оценка равна 41 баллу. При скрининге в обеих группах медианное значение суммарного балла симптомов по каждой из шкал было в пределах 10–14 баллов и статистически значимо не отличалось между группами. К концу периода терапии тяжесть клинических симптомов заболевания снижалась в обеих группах и оставалась на том же уровне вплоть до конца всего периода наблюдения. У пациентов, получавших Виферон®, снижение показателя суммарного балла было более значимым. Сравнение величины показателя между группами на каждом из сроков наблюдения показало, что после начала терапии среднее значение суммарного балла в группе «Виферон» было статистически значимо ниже, чем

в группе «Плацебо», на каждом из визитов, в том числе спустя 6 месяцев после лечения (рис. 2).

##### Частота рецидивов заболевания

Частота рецидивов ХБП в течение 6 месяцев с начала лечения в группе пациентов, получавших Виферон®, составила 1,4% (1/70), а в группе плацебо – 8,6% (6/70). Различия между группами были статистически незначимы ( $p = 0,058$ ; точный критерий Фишера).

##### Результаты лабораторных исследований

Доли пациентов с единичными амилоидными тельцами в СПЖ или третьей порции мочи к концу каждого из периодов терапии и периода последующего наблюдения в обеих группах были ниже, чем на скрининговом визите. Относительное содержание лецитиновых зерен несущественно увеличивалось к концу терапии в каждой группе.

Динамика числа лейкоцитов в СПЖ или третьей порции мочи [таблица составлена авторами] / Dynamics of WBC in an expressed prostatic secretion or third urine specimen [table compiled by the authors]

Характеристика	Скрининг		Визит 3		Визит 4		Визит 5	
	Виферон n = 70	Плацебо n = 70	Виферон n = 69	Плацебо n = 69	Виферон n = 69	Плацебо n = 69	Виферон n = 68	Плацебо n = 68
Число лейкоцитов, шт в поле зрения Me [Q1; Q3] M (SD)	60 [20; 150] 99 (106)	78 [18; 148] 112 (125)	12 [5; 25] 22 (33)	30 [9; 60] 58 (83)	6 [3; 10] 12 (18)	20 [4; 55] 51 (83)	4 [3; 10] 8 (9)	25 [5; 50] 43 (59)
$M_{\text{ПЛАЦЕБО}}/M_{\text{ВИФЕРОН}}$ (95% ДИ)	1,1 (0,8-1,7)		2,6 (1,6-4,4)		4,2 (2,4-7,2)		5,4 (3,4-8,3)	
p	0,334		$8,5 \times 10^{-4}$		$1,1 \times 10^{-4}$		$1,1 \times 10^{-6}$	

Таблица 3

**Динамика числа амилоидных телец и лецитиновых зерен в СПЖ или третьей порции мочи [таблица составлена авторами] / Dynamics of amyloid and lecithin bodies in an expressed prostatic secretion or third urine specimen [table compiled by the authors]**

Характеристика	Скрининг			Визит 3			Визит 4			Визит 5		
	Виферон n = 70	Плацебо n = 70	p	Виферон n = 69	Плацебо n = 69	p	Виферон n = 69	Плацебо n = 69	p	Виферон n = 68	Плацебо n = 68	p
Амилоидные тельца, шт. в поле зрения												
• единичные	17 (24%)	16 (23%)	0,8	7 (10%)	12 (17%)	0,2	6 (9%)	9 (13%)	0,4	6 (9%)	8 (12%)	0,6
• не обнаружено	53 (76%)	54 (77%)		62 (90%)	57 (83%)		63 (91%)	60 (87%)		62 (91%)	60 (88%)	
Лецитиновые зерна, шт. в поле зрения												
• большое количество	37 (53%)	37 (53%)	0,9	41 (59%)	39 (57%)	0,3	42 (61%)	47 (68%)	0,7	40 (59%)	40 (59%)	0,5
• не обнаружено	4 (6%)	3 (4%)		2 (3%)	7 (10%)		4 (6%)	3 (4%)		2 (3%)	0 (0%)	
• умеренно	29 (41%)	30 (43%)		26 (38%)	23 (33%)		23 (33%)	19 (28%)		26 (38%)	28 (41%)	

В обоих случаях статистически значимые отличия между группами пациентов, получавших разную терапию, не выявлены (табл. 3).

Уровень иммуноглобулинов у пациентов в каждой группе практически не изменился по сравнению со значениями до начала лечения. В группе «Виферон» к концу периода комбинированной терапии медианное значение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, общего и свободного ПСА было существенно ниже, чем до начала лечения, и ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо, хотя указанная тенденция была справедлива и в отношении группы «Плацебо», а межгрупповые отличия были статистически незначимы (данные не представлены). По результатам бактериологического анализа после окончания курса дополнительной терапии эрадикация микрофлоры в СПЖ была достигнута у 82,6% (57/69) пациентов в группе «Виферон» и лишь у 62,3% (43/69) пациентов в группе «Плацебо» ( $p = 0,013$ ; критерий  $\chi^2$  Пирсона).

*Результаты инструментальных исследований*

По данным ТРУЗИ объем простаты снижался в обеих группах пациентов. На фоне комбинированной терапии препаратом Виферон® уменьшение было более заметным. Через полгода после начала лечения медианный объем ПЖ у пациентов в группе «Виферон» был

на 2 см<sup>3</sup> меньше, чем в группе «Плацебо» ( $p = 0,008$ ; U-критерий Манна – Уитни; табл. 4).

Уродинамические показатели в конце периода наблюдения также улучшились по сравнению со значениями на скрининге в обеих группах пациентов. При этом объем выводимой мочи и скорость мочеиспускания в группе «Виферон» были статистически незначимо выше, чем в группе «Плацебо» (данные не представлены).

#### Оценка безопасности

Серьезные нежелательные явления (НЯ) в ходе клинического исследования не зарегистрированы. Всего за время проведения исследования выявлено 4 НЯ у 3 пациентов: одно (1,4%) — в группе «Виферон» и три (4,3%) — в группе «Плацебо». Ни одно НЯ не было связано с исследуемым препаратом. Степень выраженности НЯ была не выше средней, все они благополучно разрешились. Существенные отклонения жизненно важных показателей, показателей общего анализа мочи и общего клинического и биохимического анализов крови, за исключением указанных выше НЯ, отсутствовали в обеих группах.

#### Обсуждение

ХБП — это патологическое состояние, существенно ухудшающее качество жизни пациентов. АБТ, рекомендованная в качестве терапии первой линии,

эффективна далеко не у всех пациентов [13]. Нормализация функций иммунной системы с помощью иммуномодулирующих лекарственных препаратов может повысить действенность стандартной терапии. Целью нашей работы было показать эффективность и безопасность комбинированной терапии ХБП препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С по сравнению с плацебо.

Микроскопическое исследование СПЖ — один из основных лабораторных методов диагностики ХБП. В норме количество лейкоцитов в исследуемом образце не должно превышать 10 в поле зрения. Большее число указывает на течение инфекционно-воспалительного процесса. Таким образом, выбранная нами первичная конечная точка оценки эффективности терапии, снижение количества лейкоцитов в СПЖ или третьей порции мочи минимум в два раза по сравнению с плацебо являются маркером уменьшения воспаления в простате. По результатам микроскопии, проведенной после завершения дополнительной терапии, в конце АБТ и через 6 месяцев после начала лечения, у пациентов, принимавших Виферон®, количество лейкоцитов снизилось на порядок и вернулось в диапазон референтных значений, что согласуется с данными, полученными нами ранее [14, 15]. В группе «Плацебо» через

Таблица 4

**Динамика объема простаты [таблица составлена авторами] / Dynamics of prostate volume [table compiled by the authors]**

Характеристика	Скрининг			Визит 3			Визит 5		
	Виферон, n = 70	Плацебо, n = 70	p	Виферон, n = 69	Плацебо, n = 69	p	Виферон, n = 68	Плацебо, n = 68	p
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>									
Me [Q1; Q3]	26 [22; 32]	28 [23; 33]	0,4	21 [16; 25]	21 [17; 27]	0,2	17 [12; 21]	19 [15; 25]	0,008
M (SD)	27 (7)	28 (9)		20 (7)	22 (7)		16 (6)	20 (7)	

3 недели после начала терапии среднее число лейкоцитов снизилось примерно вдвое по сравнению со значениями на скрининге и оставалось на том же уровне до конца периода наблюдения. При сравнении групп между собой искоемое отношение средних значений (95% ДИ) количества лейкоцитов между группами составило от 2,6 (1,6–4,4) до 5,4 (3,4–8,3), что свидетельствует о более эффективном подавлении воспаления в случае терапии препаратом Виферон®. Результаты бактериологического анализа и ТРУЗИ подтверждают это наблюдение. Применение препарата Виферон® снизило долю пациентов с микрофлорой в СПЖ с 84,3% на скрининге до 17,4% через 20 дней после начала терапии, в то время как в группе «Плацебо» снижение было значительно меньше — с 82,9% до 37,7%.

Клинически течение ХБП сопровождается болевым, дизурическим, сексуальным и репродуктивным синдромами и как следствие — снижением качества жизни. Мы оценили изменение субъективного восприятия пациентами тяжести заболевания в зависимости от дополнительной терапии. Наибольший эффект в обеих группах был достигнут к концу курса дополнительной терапии, что выражалось в снижении медианного суммарного балла на 8–14 единиц для разных оценочных шкал. При этом с момента завершения приема препарата Виферон® или плацебо до конца периода наблюдения оценка выраженности клинических симптомов существенно не менялась, хотя средний суммарный балл в группе «Виферон» был ниже, чем в группе «Плацебо», аналогично опубликованным ранее данным [14]. Примечательно, что при оценке по модифицированной шкале Nickel и Sorensen отличия между группами терапии были больше, чем по шкале IPSS. Вероятно, это связано с тем, что модифицированная шкала характеризует главным образом болевой домен симптомов, а IPSS — дизурический. Для проверки этого предположения нужно в одинаковых условиях сравнить модифицированную шкалу с валидированной шкалой оценки симптомов хронического простатита Национального института здоровья США NIH-CPSI [16].

## Выводы

Результаты исследования позволяют сделать заключение о превосходящей эффективности комплексной терапии ХБП с применением препарата

Виферон®, суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ, над комплексной терапией с применением плацебо. Совместное применение АБТ и интерферона альфа-2b ускоряет элиминацию бактериального агента и эффективно снижает воспалительно-пролиферативные процессы в простате, что облегчает течение ХБП. Препарат Виферон® не вызывал клинически значимых НЯ и хорошо переносился пациентами. ■

**БЛАГОДАРНОСТИ.** Авторы выражают признательность к.б.н. М. С. Бартову за помощь в подготовке рукописи к публикации.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Luzzi G. The prostatitis syndromes // International journal of STD & AIDS. 1996; 7 (7): 471–478.
2. Мазо Е. Б., Попов С. В., Карабак В. И. Антимикробная терапия хронического бактериального простатита // Уральский медицинский журнал. 2006; (8): 34–37. [Mazo E. B., Popov S. V., Karabak V. I. Antibacterial Therapy of Chronic Bacterial Prostatitis // Ural'skij medicinskij zhurnal. 2006; (8): 34–37.]
3. Мазо Е. Б., Попов С. В. Хронический бактериальный простатит // Врачебное сословие. 2004; (1): 18–28. [Mazo E. B., Popov S. V. Chronic Bacterial Prostatitis // Vrachebnoe soslovie. 2004; (1): 18–28.]
4. Ибишев Х. С., Коган М. И., Магомедов Р. Г., Крайний П. А. Современный взгляд на патогенетические основы хронического рецидивирующего бактериального простатита // Эффективная Фармакотерапия. 2017; (42). [Ibishev H. S., Kogan M. I., Magomedov R. G., Krajnij P. A. Modern View on Pathogenesis of the Chronic Recurrent Bacterial Prostatitis // Effektivnaya Farmakoterapiya. 2017; (42).]
5. Крайний П. А., Ибишев Х. С. Оценка электронной микроскопией иммунологических нарушений в секрете предстательной железы пациентов с хроническим рецидивирующим бактериальным простатитом // Урология. 2021; (4): 68–72. [Krajnij P. A., Ibishev H. S. Electron Microscopy Evaluation of Immunologic Deficiencies in the Prostatic Secretion of Patients with Chronic Recurrent Bacterial Prostatitis // Urologiya. 2021; (4): 68–72.]
6. Bowen D. K., Dielubanza E., Schaeffer A. J. Chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome // BMJ clinical evidence. 2015; 08: 1802.
7. Шангичев А. В., Набока Ю. Л., Ибишев Х. С., Коган М. И. Микробный спектр и антибиотико-
- чувствительность микроорганизмов секрета простаты при хроническом бактериальном простатите // Кубанский научный медицинский вестник. 2010; 3–4 (117–118): 207–211. [Shangichev A. V., Naboka Yu. L., Ibishev H. S., Kogan M. I. Microbiome in Prostatic Secretion of Patients with Chronic Recurrent Bacterial Prostatitis and its Susceptibility to Antibiotics // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2010; 3–4 (117–118): 207–211.]
8. Камалов А. А., Ефремов Е. А., Дорофеев С. Д. и др. Клинико-иммунологические аспекты хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии // Эффективная фармакотерапия. 2007; (19): 10–17. [Kamalov A. A., Efremov E. A., Dorofeev S. D., et al. Clinical and Immunological Characteristics of Chronic Bacterial Prostatitis during Immunotherapy // Effektivnaya farmakoterapiya. 2007; (19): 10–17.]
9. Nickel J. C., Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires // The Journal of urology. 1996; 155 (6): 1950–1955.
10. De la Rosette J. J. M. C. H., van der Schoot D. K. E., Debruyne F. M. J. Recent developments in guidelines on benign prostatic hyperplasia // Current opinion in urology. 2002; 12 (1): 3–6.
11. Xu G., Zhang Y.-F., Ding Q. Efficacy of Prostant on chronic prostatitis in 119 patients // Acta pharmacologica Sinica. 2003; 24 (6): 615–618.
12. Schaarschmidt F., Gerhard D. Pairwisc: Confidence Intervals for Two Sample Comparisons. 2019. [Electronic resource]. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/pairwiseCI/index.html>.
13. Ибишев Х. С., Черный А. А., Коган М. И. Клинические особенности течения хронического бактериального простатита на фоне дефицита тестостерона // Вестник урологии. 2013; (1): 39–45. [Ibishev H. S., Chernyj A. A., Kogan M. I. Clinical Features of a Chronic Bacterial Prostatitis Against Deficiency of Testosterone // Vestnik urologii. 2013; (1): 39–45.]
14. Ибишев Х. С., Набока Ю. Л., Крайний П. А. и др. Эффективность рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом, перенесших COVID-19 // Вестник урологии. 2022; 10 (4): 32–42. [Ibishev H. S., Naboka Yu. L., Krajnij P. A., et al. Treatment of post-COVID-19 Patients with Chronic Recurrent Prostatitis: Efficacy of Recombinant Interferon  $\alpha$ -2b Medications // Vestnik urologii. 2022; 10 (4): 32–42.]
15. Ибишев Х. С., Манцов А. А., Крайний П. А. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении хронического реци-



диверсифицирующего бактериального простатита // Урология. 2020; (4): 21-26.  
[Ibishev H. S., Mancov A. A., Krajnj P. A. Efficacy of Recombinant Human Interferon Alpha-2b in the Treatment of Chronic Recurrent Prostatitis // Urologiya. 2020; (4): 21-26.]

16. Litwin M. S., McNaughton-Collins M., Fowler F. J. J. и др. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network // The Journal of urology. 1999; 162 (2): 369-375.

#### Сведения об авторах:

**Халид Сулейманович Ибишев**, д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; [ibishev22@mail.ru](mailto:ibishev22@mail.ru)

**Михаил Иосифович Коган**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; [dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)

**Валерий Викторович Дубенский**, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4; [info@profiklinik.ru](mailto:info@profiklinik.ru)

**Владислав Валерьевич Дубенский**, к.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4; [info@profiklinik.ru](mailto:info@profiklinik.ru)

**Игорь Сергеевич Шорманов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославский государственный

медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, Революционная ул., 5; [i-s-shormanov@yandex.ru](mailto:i-s-shormanov@yandex.ru)

**Андрей Сергеевич Соловьев**, к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, Революционная ул., 5; [a-s-soloviev89@yandex.ru](mailto:a-s-soloviev89@yandex.ru)

**Игорь Владимирович Баженов**, д.м.н., профессор кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, заведующий 3-м урологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; [biv@okb1.ru](mailto:biv@okb1.ru)

**Денис Викторович Романенко**, врач высшей категории — уролог-андролог 1-го урологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; [ro.den@mail.ru](mailto:ro.den@mail.ru)

**Евгения Николаевна Выжлова**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; [evizhlova@yandex.ru](mailto:evizhlova@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Khalid S. Ibishev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119 Suvorova str., Rostov-on-Don, 344022, Russia; [ibishev22@mail.ru](mailto:ibishev22@mail.ru)

**Mikhail I. Kogan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with a Pediatric Urology-Andrology Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119 Suvorova str., Rostov-on-Don, 344022, Russia; [dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)

**Valeriy V. Dubenskiy**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Dermatovenereology with a Cosmetology Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russia; [info@profiklinik.ru](mailto:info@profiklinik.ru)  
**Vladislav V. Dubenskiy**, MD, Professor of the Department of Dermatovenereology with a Cosmetology Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russia; [info@profiklinik.ru](mailto:info@profiklinik.ru)

**Igor S. Shormanov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia; [i-s-shormanov@yandex.ru](mailto:i-s-shormanov@yandex.ru)

**Andrey S. Soloviev**, MD, Assistant of the Department of Urology with Nephrology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia; [a-s-soloviev89@yandex.ru](mailto:a-s-soloviev89@yandex.ru)

**Igor V. Bazhenov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620014, Russia; Head of the 3rd Urological Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia; [biv@okb1.ru](mailto:biv@okb1.ru)

**Denis V. Romanenko**, doctor of the highest category — urologist-andrologist of the 1st urological department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia; [ro.den@mail.ru](mailto:ro.den@mail.ru)  
**Eugenia N. Vyzhlova**, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamalei of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; [evizhlova@yandex.ru](mailto:evizhlova@yandex.ru)

Поступила/Received 28.02.2023  
Принята в печать/Accepted 02.03.2023