

Противовирусное действие растительного препарата на продукцию вируса гриппа в культуре фибробластов легких эмбриона человека

С.С. Григорян¹, ORCID: 0000-0002-2178-0451, e-mail: grig-seda@yandex.ru

Т.И. Гаращенко^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

¹ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

² Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Число осложнений при гриппе и острой респираторной вирусной инфекции, особенно в период эпидемий, достигает 20–30%. Основные причины осложнений – нарушения иммунной защиты, приводящие к резкому снижению антибактериальной резистентности организма. Особую значимость имеет профилактика и лечение гриппа в группах риска, прежде всего у детей раннего возраста, лиц пожилого возраста.

Цель исследования. Экспериментальное изучение возможного противогриппозного действия противовирусного препарата растительного происхождения (EPs 7630) на модели вируса гриппа А, адаптированного к культуре фибробластов легких эмбриона человека, в условиях, максимально приближенных к поражению легочной ткани при гриппозной инфекции.

Материалы и методы. Препарат (EPs 7630) в виде 11%-ного раствора в этаноле разводили стерильной питательной средой для внесения в культуральную среду в соответствующей концентрации. Использована перевиваемая диплоидная культура фибробластов легкого эмбриона человека. Перед проведением исследований произведено 10 пассажей культуры с использованием ростовой среды Minimum Essential Medium с 10%-ной эмбриональной телячьей сывороткой. Также использован вирус гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), предварительно адаптированный к размножению в культуре клеток фибробластов легких эмбриона человека. Исследовалась цитотоксичность препарата и его противовирусная активность в отношении вируса гриппа.

Результаты. Присутствие препарата в культуре фибробластов легкого эмбриона человека в трех испытанных концентрациях оказывало дозозависимое противовирусное действие на продукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), зависящее также от множественности инфицирования и схемы применения препарата.

Заключение. Полученные данные указывают, что при низкой множественности заражения препарат оказывает как профилактическое, так и лечебное противовирусное действие на репродукцию вируса гриппа. Совокупность антивирусного и иммуномодулирующего действия обуславливает бифункциональность препарата, которая способствует как подавлению и элиминации вируса гриппа из органа-мишени и организма в целом, так и повышению его неспецифической врожденной резистентности, что позволяет считать растительный препарат (EPs 7630) предпочтительным средством в профилактике и комплексной терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых.

Ключевые слова: вирус гриппа, растительный препарат, культура фибробластов легкого, эмбрион, терапия

Для цитирования: Григорян С.С., Гаращенко Т.И. Противовирусное действие растительного препарата на продукцию вируса гриппа в культуре фибробластов легких эмбриона человека. *Медицинский совет.* 2020;(18):65–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-65-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiviral effect of plant-based drug on flu virus production in human fetal lung fibroblasts culture

Seda S. Grigoryan¹, ORCID: 0000-0002-2178-0451, e-mail: grig-seda@yandex.ru

Tatyana I. Garashchenko^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

¹ Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

² Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The number of complications in flu and acute respiratory viral infection, especially during epidemics, reaches 20–30%. The main causes of complications are immune protection disorders, leading to a sharp decrease in the antibacterial

resistance of the body. Of particular importance is the prevention and treatment of flu in risk groups, especially in young children and elderly people.

Aim of the study. Experimental study of possible antiinfluenza action of plant-based antiviral drug (EPs 7630) on the model of influenza A virus adapted to the human fetal lung fibroblast culture in conditions as close as possible to the lung tissue lesion in influenza infection.

Materials and methods. The drug (EPs 7630) in the form of 11% solution in ethanol was diluted with sterile nutrient medium for application in the culture medium in the appropriate concentration. Transformed diploid culture of human fetal lung fibroblasts was used. Before the research 10 passages of the culture were made using growth medium with 10% embryonic bovine serum. Influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2) was also used, which was preliminarily adapted to the reproduction of human fetal lung fibroblasts in the cell culture. The cytotoxicity of the drug and its antiviral activity regarding the influenza virus were studied.

Results. The presence of the drug in the human fetal lung fibroblasts culture in 3 tested concentrations had dose-dependent antiviral effect on the production of influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2), which also depends on the multiplicity of infection and the scheme of the drug use.

Conclusion. The obtained data indicate that in case of low multiplicity of infection, the preparation has both preventive and therapeutic antiviral effect on the reproduction of influenza virus. The combination of antiviral and immunomodulatory action determines the bifunctionality of the drug, which contributes both to the suppression and elimination of influenza virus from the organ – the target and the body as a whole, and increase its non-specific congenital resistance, which makes it possible to consider the plant-based drug (EPs 7630) as the preferred tool in the prevention and comprehensive treatment of influenza and other respiratory viral infections in children and adults.

Keywords: influenza virus, plant-based drug, lung fibroblast culture, fetus, therapy

For citation: Grigorian S.S., Garashchenko T.I. Antiviral effect of plant-based drug on flu virus production in human fetal lung fibroblasts culture. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):65–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-65-70.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются малоконтролируемыми инфекциями не только в связи с полиэтиологичностью этих заболеваний, но и, в случае с гриппом, с уникальной изменчивостью вирусов гриппа и глобальным характером эпидемий, которые они вызывают. Показатели заболеваемости официально регистрируемых случаев гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в РФ в зависимости от эпидемического сезона составляют 645,7–5 220,3 и 15 950,3–29 632,1 на 100 тыс. населения соответственно. Доказана роль гриппозной инфекции в обострении хронических соматических заболеваний и развитии осложнений, нередко приводящих к летальному исходу. Число осложнений при гриппе и ОРВИ, особенно в период эпидемий, достигает 20–30%. Основные причины осложнений – нарушения иммунной защиты, приводящие к резкому снижению антибактериальной резистентности организма. По данным ВОЗ, смертность от гриппа в период эпидемий в разных возрастных группах колеблется от десятков до сотен случаев, а в период пандемии показатель может достигать 1000 случаев на 100 тыс. населения¹.

Эпидемии гриппа наносят огромный ущерб как отдельным лицам, так и обществу в целом. Особую значимость имеет профилактика и лечение гриппа в группах риска, прежде всего у детей раннего возраста, лиц пожилого возраста, особенно с отягощенным анамнезом, а также беременных. По данным Минздрава РФ,

экономические потери от гриппа и ОРВИ составляют 86% от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями.

Вакцинация против вирусов гриппа обеспечивает защитный иммунитет узкой направленности и требует ежегодного обновления штаммов, входящих в состав вакцины. В этой связи возникает настоятельная необходимость в разработке и изучении новых средств лечения и профилактики гриппа.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Особое внимание стоит уделить противовирусному препарату растительного происхождения Умкалор – жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs 7630 (Dr. Willmar Schwabe, GmbH & Co.KG, Германия), механизм действия препарата опосредован содержанием различных полифенолов [1].

Противовирусная активность препарата в условиях *in vitro* ранее была установлена на модели различных штаммов вируса гриппа и других респираторных вирусных инфекций в культуре клеток MDCK, Vero и A549, L929, а также *in vivo* и в рандомизированных клинических испытаниях у детей и взрослых при острых респираторных инфекциях [2–10]. Умкалор вызывает индукцию интерферонов альфа/бета, гамма, ФНО альфа/бета, ИЛ-1, -2, -12, т. е. обладает также иммуномодулирующим и стимулирующим действием [3, 4]. Органом-мишенью при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях является слизистая дыхательных путей и легкие. Однако исследования противовирусного действия препарата в культуре клеток легочной ткани человека ранее не проводились.

¹ WHO. Health statistics and health information system 2018. Available at: <https://www.who.int/topics/influenza/ru/>.

Цель исследования: экспериментальное изучение возможного противогриппозного действия препарата Умкалор на модели вируса гриппа А, адаптированного к культуре фибробластов легких эмбриона человека (ФЛЭЧ), в условиях, максимально приближенных к поражению легочной ткани при гриппозной инфекции, что может быть дополнительным убедительным научным обоснованием его применения в профилактике и/или лечении гриппа у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препарат Умкалор (EPs 7630) (немецкая Dr. Willmar Schwabe, GmbH & Co.KG) в виде 11%-ного раствора в этаноле разводили стерильной питательной средой для внесения в культуральную среду в соответствующей концентрации.

Оценка противовирусной активности препарата Умкалор проводилась в соответствии с требованиями Фармакологического государственного комитета РФ (2005).

Культура клеток. В работе использована перевиваемая диплоидная культура фибробластов легкого эмбриона человека (ФЛЭЧ), полученная из Государственной коллекции клеточных культур ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Перед проведением исследований произведено 10 пассажей культуры ФЛЭЧ с использованием ростовой среды Minimum Essential Medium (MEM) с 10%-ной эмбриональной телячьей сывороткой. Концентрация клеток культуры ФЛЭЧ в исследованиях составляла 2×10^5 кл/мл – по 100 мкл в каждую лунку одноразовых стерильных 96 луночных панелей Costar.

Вирус. Для проведения исследований использован вирус гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), полученный из государственной коллекции вирусов Института вирусологии им. И.Д. Ивановского, предварительно адаптированный к размножению в культуре клеток ФЛЭЧ.

Вирус инокулировали на монослой клеток ФЛЭЧ в питательной среде MEM, содержащей 5 мкг/мл трипсина. Определение инфекционного титра вируса проводили путем внесения десятикратных разведений вируса на подготовленный монослой клеток. После адсорбции вируса в течение часа при температуре 37 °C добавляли питательную среду MEM с содержанием 2%-ной эмбриональной телячьей сыворотки и 5 мкг/мл трипсина. Инфицированные клетки инкубировали при 37 °C в течение 24 ч. Инфекционную активность вируса определяли в надосадочной жидкости клеточной культуры по методу Рида и Менча. Титр вируса выражали обратным значением разведения вируса, вызывающего 50%-ную цитодеструкцию – $TCID_{50}$ (tissue culture infectious dose). В работе использовали низкую и высокую множественность заражения ФЛЭЧ вирусом гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) – 0,01 и 0,1 $TCID_{50}$ /кл соответственно. В ходе экспериментов проводили типирование вируса с моноспецифической сывороткой для исключения возможной контаминации другими вирусными агентами.

Определение цитотоксического действия препарата

Цитотоксичность препарата Умкалор исследовалась в трех повторах при внесении его двукратно возрастающих от 10 до 500 мкг/мл концентраций на монослой клеток культуры ФЛЭЧ, предварительно выращенных в 96-луночных панелях Costar в среде MEM с добавлением 10%-ной фетальной сыворотки телят (Gibco), 10 мМ глутамина и антибиотиков в течение 72 ч при 37 °C. Затем клетки два раза промывали питательной средой, не содержащей сыворотки, окрашивали добавлением раствора нейтральнороты в концентрации 33 мг/мл. После инкубирования в течение 3 ч при 37 °C раствор удаляли и нейтральнорот экстрагировали из живых окрашенных клеток 50%-ным спиртовым раствором Na_2PO_4 . Количество жизнеспособных клеток определяли сравнением интенсивности окрашивания раствора в контрольных и опытных лунках в течение 72 ч при 37 °C на автоматическом спектрофотометре при длине волны 450 нм. Концентрацию препарата, ингибирующую значение оптической плотности на 50% по сравнению с клеточным контролем, принимали за 50%-ную цитотоксическую дозу ($ЦТД_{50}$).

Расчет параметров токсичности проводили, используя установленные в эксперименте значения максимальной переносимой концентрации (МПК), т. е. максимальной концентрации, которая вызывает 50% видимых цитодеструктивных изменений в тканевой культуре.

Определение противовирусной активности препарата Умкалор in vitro

Противовирусную активность препарата в культуре клеток ФЛЭЧ в отношении вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) определяли по снижению титра вируса в культуральной жидкости ($lg TCID_{50}$). Культуру клеток ФЛЭЧ выращивали в 96-луночных планшетах до полного монослоя, перед добавлением препарата два раза промывали средой MEM с двойным набором аминокислот без сыворотки для снижения возможной неспецифической реакции. Препарат добавляли к клеткам в объеме в 100 мкл среды MEM в необходимой конечной концентрации – 25, 50 и 100 мкг/мл. Для каждого разведения использовали 6 параллелей.

Схемы введения препарата. Исследование эффективности противовирусного действия различных концентраций препарата Умкалор проводили по следующим схемам: 1) профилактическая – за 1 ч до инфицирования вирусом гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), 2) лечебно-профилактическая – одновременно с инфицированием, 3) лечебная – через 2 ч, 4) 4 ч, 5) 6 ч, 6) 8 ч после инфицирования вирусом гриппа.

Противовирусный эффект препарата in vitro оценивали по количественному снижению уровня накопления вируса в питательной среде под воздействием его изучаемых концентраций в Δ (дельта) $lg TCID_{50}$. Снижение уровня накопления вируса определяли по формуле $\Delta lg TCID_{50}$:

$$A = A_k - A_o, \text{ где}$$

$$A - \Delta lg TCID_{50},$$

A_k – уровень накопления вируса ($\lg \text{TCID}_{50}$) при культивировании в течение 24 ч без внесения в питательную среду изучаемого препарата,

A_o – уровень накопления вируса ($\lg \text{TCID}_{50}$) при культивировании в течение 24 ч с внесением в питательную среду изучаемой концентрации препарата.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проведен с применением ПО Microsoft Excel. Использовались непараметрический критерий Фишера, параметрический t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительные исследования цитотоксичности показали, что МПК препарата Умкалор, вызывающая 50%-ную деструкцию монослоя клеток ФЛЭЧ в течение 72 ч инкубации, составляет 500 мкг/мл. Более низкие концентрации препарата (10–200 мкг/мл) в течение аналогичного срока не вызывали изменений жизнеспособности клеток ФЛЭЧ.

Исходя из этих данных, для изучения противовирусной активности препарата Умкалор в культуре клеток ФЛЭЧ были отобраны 3 концентрации препарата: 25, 50 и 100 мкг/мл.

Присутствие препарата Умкалор в культуре ФЛЭЧ в трех испытанных концентрациях оказывало дозозависимое противовирусное действие на продукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2), зависящее также от множественности инфицирования и схемы применения препарата. При множественности заражения 0,01 TCID_{50} наибольшее снижение инфекционных титров вируса гриппа по сравнению с контролем на $3,63 \pm 0,4 \lg \text{TCID}_{50}$ определялось при введении в культуральную среду препарата Умкалор в дозе 100 мкг/мл за 1 ч до, одновременно и через 2 ч после инфицирования (рис. 1А). Десятикратное увеличение множественности заражения вирусом гриппа

A/Aichi/1/68 (H3N2) до 0,1 TCID_{50} в этих же условиях уменьшало эффективность противовирусного действия препарата, но сохранялось на достаточном уровне. Репродукция вируса гриппа при несении препарата за 1 ч до заражения снижалась по сравнению с контролем на $1,88 \pm 0,5 \lg \text{TCID}_{50}$ (рис. 1Б).

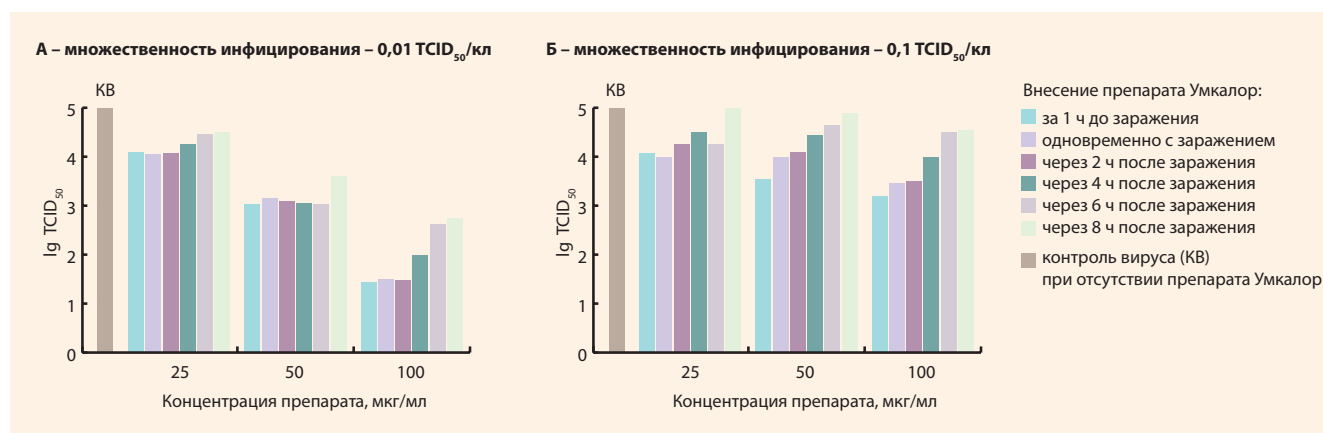
В целом при низкой множественности заражения выраженная противовирусная активность препарата Умкалор определялась в дозах 50 и 100 мкг/мл практически во всех исследованных нами сроках его введения (–1 ч – +8 ч) и присутствия в течение 24 ч в питательной среде инфицированной культуры ФЛЭЧ. Титры вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в присутствии препарата в дозе 50 мкг/мл в зависимости от сроков его введения снижались на $2,03 \pm 0,62$ – $1,48 \pm 0,3 \lg \text{TCID}_{50}$. Степень подавления репродукции вируса гриппа в культуре ФЛЭЧ препаратом Умкалор в дозе 100 мкг/мл в указанные сроки повышается и составляет от $3,63 \pm 0,4$ до $2,33 \pm 0,3 \lg \text{TCID}_{50}$. Наличие препарата в питательной среде в дозе 25 мкг/мл оказывает слабое противовирусное действие, снижая титры вируса гриппа в среднем на $1,0$ – $0,58 \pm 0,6 \lg \text{TCID}_{50}$ (рис. 1А).

Наиболее значимое снижение интенсивности репродукции вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ при высокой множественности заражения – 0,1 TCID_{50} тестировалось в присутствии препарата Умкалор в дозе 100 мкг/мл при его введении в питательную среду за 1 ч до, одновременно или через 2 ч после инфицирования (рис. 1Б). Максимальная степень подавления накопления вируса на $1,88 \pm 0,5 \lg \text{TCID}_{50}$ определялась при введении препарата за 1 ч до заражения вирусом гриппа. При одновременном или через 2 ч после заражения вирусом гриппа введении препарата эффект ингибирующего действия препарата практически сохранялся на том же уровне и составлял $1,62$ – $1,58 \pm 0,1 \lg \text{TCID}_{50}$.

Суммарные результаты проведенных исследований показали, что при низкой множественности инфициро-

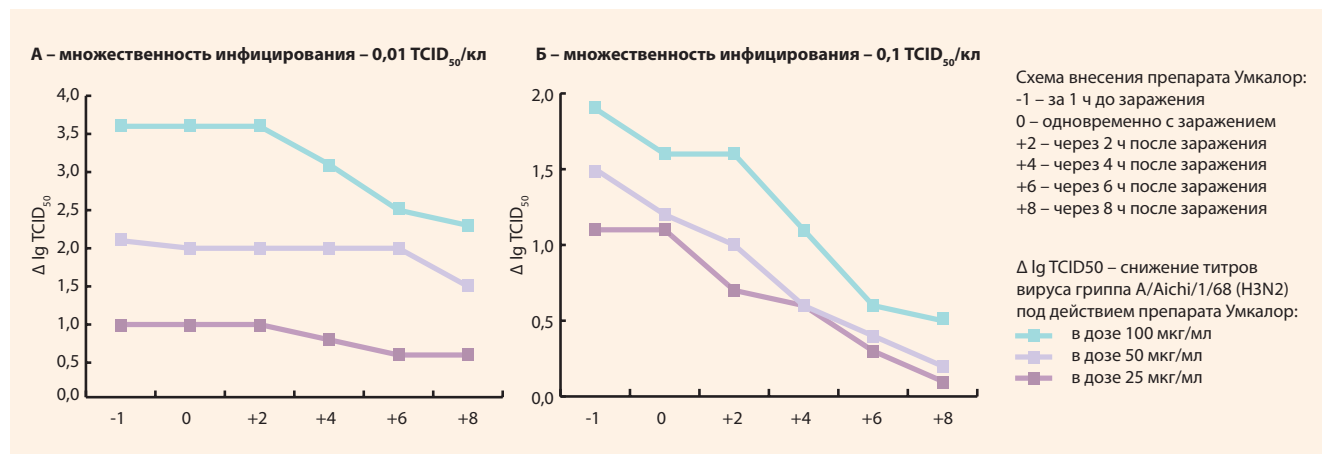
● **Рисунок 1.** Титры вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ под действием препарата Умкалор через 24 ч после заражения

● **Figure 1.** Titers of influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2) in HFLF culture as a result of Umkalor drug application 24 hours after infection



● **Рисунок 2.** Подавление продукции вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ препаратом Умкалор при различных схемах введения в культуральную среду

● **Figure 2.** Antiviral effect of the Umkalor drug on the reproduction of the influenza virus A/Aichi/1/68 (H3N2) ($\Delta \lg \text{TCID}_{50}$) in HFLF culture



вания вирусом гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) (0,01 TCID₅₀) препарат Умкалор в дозах 50 и 100 мкг/мл оказывает эффективное противовирусное действие ($\Delta \geq 2,0 \lg \text{TCID}_{50}$) как на проникновение и внутриклеточную репродукцию вируса гриппа, так и на выход зрелых вирионов из инфицированных клеток ФЛЭЧ. В этих условиях препарат Умкалор в дозе 100 мкг/мл, введенный в культуральную среду инфицированных клеток ФЛЭЧ после одного цикла репродукции вируса гриппа (через 8 ч после заражения), подавляет его продукцию и накопление в культуральной среде в течение 24 ч после заражения (3 цикла репродукции) на $2,33 \pm 0,3 \lg \text{TCID}_{50}$. В дозе 50 мкг/мл подобный эффект определяется при его добавлении в питательную среду через 6 ч после заражения (рис. 2А)

При высокой множественности заражения (0,1 TCID₅₀) сопоставимый противовирусный эффект препарата Умкалор проявляется только в дозе 100 мкг/мл при его введении в питательную среду инфицированных ФЛЭЧ в более ранние сроки до или после заражения (-1 ч – +2 ч) (рис. 2Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают, что при низкой множественности заражения препарат Умкалор в дозах 50–100 мкг/мл оказывает как профилактическое, так и лечебное противовирусное действие на репродукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре ФЛЭЧ. При высокой степени инфицирования тестируется слабовыраженное профилактическое и лечебное действие. Полученные результаты согласу-

ются с результатами ранее проведенных исследований *in vitro* в других культурах [1, 4] и являются убедительным дополнительным критерием для положительной оценки эффективности противогриппозного действия препарата.

Совокупность антивирусного и иммуномодулирующего действия [3, 5] обуславливает бифункциональность препарата Умкалор, которая способствует как подавлению и элиминации вируса гриппа из органа-мишени и организма в целом, так и повышению его неспецифической врожденной резистентности.

Указанные особенности действия и результаты проведенных исследований, а также положительный опыт многочисленных зарубежных и отечественных клинических испытаний препарата при различных острых респираторных заболеваниях [3–11] позволяют считать, что растительный препарат Умкалор EPs 7630 является предпочтительным средством в профилактике и комплексной терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых.

Более того, метаанализ, проведенный в 2019 г. группой авторитетных исследователей, показал 95%-ную эффективность применения препарата Умкалор в пяти рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 833 пациентов при простуде – одной из самых распространенных острых респираторных вирусных инфекций [11], особенно актуальной среди часто болеющих детей в детских садах и начальной школе.



Поступила / Received 08.10.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020
 Принята в печать / Accepted 22.10.2020

Список литературы / References

1. Theisen L.L., Muller C.P. EPs 7630 (Umckaloado), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012;94(2):147–156. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.03.006.
2. Brendler T., van Wyk B.E. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.* 2008;119(3):420–433. doi: 10.1016/j.jep.2008.07.037.
3. Kolodziej H., Kiderlen A.F. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine.* 2007;14(S6):18–26. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.020.
4. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. Investigation of the influence of EPs 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* 2011;18(5):384–386. doi: 10.1016/j.phymed.2010.09.008.
5. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory activity studies of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in context of health promotion. *Pharmaceuticals (Basel).* 2011;4(10):1295–1314. doi: 10.3390/ph4101295.
6. Matthys H., Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr Res Opin.* 2007;23(2):323–331. doi: 10.1185/030079906X167318.
7. Bachert C., Schapowal A., Funk P., Keiser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2009;47(1):51–58. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382496>.
8. Kamin W., Maydannik V., Malek F.A., Keiser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents bronchitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(3):184–191. doi: 10.5414/cpp48184.
9. Чучалин А.Г., Берман Б., Лемахер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*; EPs 7630): рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование. *Пульмонология.* 2007;(6):49–55. doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55.
10. Chuchalin A.G., Berman B., Lemakher V. Treatment of acute bronchitis in adults with extract of *Pelargonium Sidoides*: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2007;(6):49–55. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55.
11. Roth M., Fang M., Stolz D., Tamm M. *Pelargonium radix* extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *Plos One.* 2019;14(2): e0210702. doi: 10.1371/journal.pone.0210702.
12. Schapowal A., Dobos G., Cramer H., Ong K.C., Adler M., Zimmermann A. et al. Results of Meta-Analysis 2019. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a meta-analysis. *Heliyon.* 2019;5(11):e02904. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02904.

Информация об авторах:

Григорян Седя Суменовна, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, вирусолог-иммунолог, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: grig-seda@yandex.ru

Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н. профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Information about the authors:

Seda S. Grigoryan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Winner of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology, virologist-immunologist, leading researcher, Federal State Budgetary Institution "Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; e-mail: grig-seda@yandex.ru

Tatyana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary of Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru