

Клинико-микробиологическое обоснование использования растительного препарата у детей с ринофарингитом

О.Е. Челпаченко¹, Е.И. Данилова^{2✉}, danilowa@list.ru, И.Н. Чайникова^{1,2}, А.В. Бекпергенова¹, Т.А. Бондаренко¹, В.В. Суменко²

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

² Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Резюме

Введение. Работа включает результаты клинико-микробиологических исследований, определяющих целесообразность использования растительного препарата EPS® 7630 для лечения ринофарингита (РФ) у детей. Во введении представлен краткий обзор литературных данных о роли микробного фактора и важном вкладе дисбиотических нарушений микрофлоры верхних дыхательных путей в развитие РФ. Обозначена роль персистентных свойств условно-патогенных микроорганизмов (УПМ): способность к биопленкообразованию (БПО) и инаktivация лизоцима (антилизозимная активность – АЛА) в качестве дисбиотических маркеров РФ, которые создают условия для рецидивов и хронизации заболевания, снижают эффективность антимикробной терапии.

Цель работы – доказать клинико-микробиологическое обоснование эффективности использования EPS® 7630 в лечении РФ у детей.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 79 детей в возрасте от 3 до 15 лет: 1-я группа – 43 ребенка, которым проводилось лечение, включающее, наряду с традиционным лечением, препарат EPS® 7630, 2-я группа (сравнения) – 36 детей, не получавших тестируемый препарат. Микробиологическое исследование проводилось путем взятия мазков из зева и носа до и после лечения; БПО и АЛА определяли по методикам О.В. Бухарина и др. (1999).

Результаты. Проведенные клинические исследования установили сокращение сроков купирования основных симптомов РФ (кашель, ринит, боли в горле, лихорадка) у детей, получавших лечение EPS® 7630 относительно группы сравнения. Микробиологические исследования микроорганизмов, выделенных из носоглотки детей с РФ, выявили способность EPS® 7630 подавлять факторы персистенции бактерий (БПО и АЛА) на 60% и более от исходного уровня.

Выводы. Полученные данные раскрывают один из механизмов антимикробного действия EPS® 7630, заключающийся в подавлении персистентного потенциала УПМ и регулирующем влиянии препарата на микробиоценоз верхних дыхательных путей. Доказана клиническая и микробиологическая эффективность использования EPS® 7630 при лечении РФ у детей.

Ключевые слова: EPS® 7630, микробиоценоз верхних дыхательных путей, факторы персистенции, ринофарингит, лечение, дети

Для цитирования: Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Бекпергенова А.В., Бондаренко Т.А., Суменко В.В. Клинико-микробиологическое обоснование использования растительного препарата у детей с ринофарингитом. *Медицинский совет.* 2022;16(1):65–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-65-75>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and microbiological rationale for the use of a herbal preparation in children with rhinopharyngitis

Olga E. Chelpachenko¹, Elena I. Danilova^{2✉}, danilowa@list.ru, Irina N. Chaynikova^{1,2}, Anastasia V. Bekpergenova¹, Taisia A. Bondarenko¹, Vladimir V. Sumenko²

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Abstract

Introduction. The work includes the results of clinical and microbiological studies that determine the feasibility of using the herbal preparation EPS® 7630 for the treatment of rhinopharyngitis (RF) in children. The introduction provides a brief review of the literature data on the role of the microbial factor and the important contribution of dysbiotic disorders of the URT microflora in the development of the Russian Federation. The purpose of persistent properties of opportunistic microorganisms (UPM) is outlined: the ability to biofilm formation – BPO and inactivation of lysozyme – ALA as dysbiotic markers of RF, which create conditions for relapses and chronicity of the disease, reduce the effectiveness of antimicrobial therapy.

Goal. The aim of the work was the clinical and microbiological substantiation of the effectiveness of using EPS® 7630 in the treatment of RF in children.

Materials and methods. The study involved 79 children aged 3 to 15 years. 1st group – 43 children who received treatment, including, along with traditional treatment, the drug Umckalor EPS® 7630, 2nd group (comparison) – 36 children who did not

receive the tested drug. Microbiological examination was carried out by taking swabs from the pharynx and nose before and after treatment; BPO and ALA were determined according to the methods of Bukharin O.V. et al. (1999).

Results. Conducted clinical studies have established a reduction in the timing of relief of the main symptoms of RF (cough, rhinitis, sore throat, fever) in children treated with EPS® 7630 compared to the comparison group. Microbiological studies of microorganisms isolated from the nasopharynx of children with RF revealed the ability of EPS® 7630 to suppress bacterial persistence factors (BPO and ALA) by 60% or more from the initial level.

Conclusions. The data obtained reveal one of the mechanisms of the antimicrobial action of EPS® 7630, which consists in suppressing the persistent potential of UPM and regulating the effect of the drug on the microbiocenosis of the URT. The clinical and microbiological efficacy of using EPS® 7630 in the treatment of RF in children has been proven.

Keywords: EPS® 7630, URT microbiocenosis, persistence factors, rhinopharyngitis, treatment, children

For citation: Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chaynikova I.N., Bekpergenova A.V., Bondarenko T.A., Sumenko V.V. Clinical and microbiological rationale for the use of a herbal preparation in children with rhinopharyngitis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):65–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-65-75>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ринофарингит (РФ) является одним из обязательных компонентов респираторного синдрома, сопровождающего острые респираторные заболевания (ОРИ), и является отдельной нозологической формой в структуре острых и хронических заболеваний лор-органов. Среди ОРИ острый РФ у детей составляет около 70% всех заболеваний и представляет собой острое воспаление слизистой оболочки носовых ходов, глотки и лимфоидных элементов задней стенки глотки [1]. Хронический РФ занимает ведущее место (более 70% обращений) в амбулаторной практике врачей – оториноларингологов [2]. Ведущим этиологическим фактором РФ являются вирусы, на долю которых приходится до 90% всех заболеваний у детей, причем до 40% всех вирусных заболеваний респираторного тракта вызывается риновирусами, реже – вирусами парагриппа 1, 2 и 3-го типа, вирусами гриппа А и В, коронавирусами, риносинтициальным вирусом, еще реже – энтеровирусами, аденовирусами, пикорнавирусами и реовирусами. Бактерии в качестве этиологического фактора определяются приблизительно в 10% случаев при острых формах РФ (преимущественно хламидии и микоплазмы), многократно возрастая при хронических вариантах заболевания (наиболее часто встречаются анаэробные бактерии: бактероиды, пептострептококки, фузобактерии и коринобактерии) [1].

Высокая частота инфекционно-воспалительных процессов носоглоточной области во многом обусловлена анатомо-физиологическими особенностями данной экологической ниши. Полость носа и глотки выстлана многорядным цилиндрическим мерцательным эпителием с вкраплениями бокаловидных клеток, секретирующих слизь, и трубчато-альвеолярных разветвленных желез, продуцирующих серозный или серозно-слизистый секрет, который через выводные протоки выходит на поверхность слизистой оболочки полости носа. Нормальное состояние защиты слизистой оболочки носа и глотки обеспечивается взаимодействием ресничек клеток мерцательного эпителия, осуществляющих транспортную функцию, вязкостью слизи (слой гель), продуцируемой

бокаловидными клетками, и серозной жидкостью (слой золь), вырабатываемой железами слизистой оболочки респираторного тракта. В условиях нормально функционирующего мукоцилиарного транспорта микроорганизмы не имеют возможности для достаточно длительного контакта с клетками эпителия. Вирусы являются одним из основных агентов, повреждающих слизистую оболочку респираторного тракта. При проникновении вирусов через слой слизи в эпителиоциты начинается их интенсивное размножение, приводящее к гибели клетки, что способствует нарушению функции мерцательного эпителия. Нарушение дренажной функции эпителия слизистой верхних дыхательных путей (ВДП) ведет к инфекционно-воспалительным осложнениям со стороны нижних дыхательных путей (НДП) за счет присоединения бактериальной флоры [3].

В настоящее время доказанным является положение о роли микробиома ВДП в респираторном здоровье. Существует концепция единства дыхательных путей (United Airways Disease), согласно которой ВДП и НДП считаются единой морфологической и функциональной единицей [4]. Анатомические особенности строения дыхательных путей (короткое расстояние от ноздрей до альвеол – 0,5 м, отсутствие каких-либо физических барьеров при открытой гортани) обеспечивают быструю микробную иммиграцию из ВДП в НДП [5].

Наряду с дренажной функцией респираторного тракта важная роль в сохранении респираторного здоровья принадлежит колонизационной резистентности, обеспечиваемой нормальной микробиотой слизистых оболочек дыхательных путей [6].

Микробиота носоглотки рассматривается как детерминанта для распространения инфекции на НДП. Сравнительные исследования метагенома носоглотки здоровых детей выявили отличия от взрослых индивидуумов по распределению удельных весов основных бактериальных типов: *Proteobacteria* (64%), *Firmicutes* (21%), *Bacteroidetes* (11%), *Actinobacteria* (3%), *Fusobacteria* (1,4%) [7]. Авторы считают, что микробиом ВДП изменяется с возрастом, в т. ч. и за счет увеличения видового разнообразия микроорганизмов. В верхних

отделах респираторного тракта детей выявлено доминирование следующих представителей: *Prevotella*, *Veillonella* и *Streptococcus* [7]. Кроме того, у здоровых детей могут обнаруживаться микроорганизмы рода *Chlamydia*. На глоточных миндалинах детей часто выявляется персистенция бактерий рода *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Moraxella*, *Prevotella*, реже *Pseudomonas* и др. [8]. Изучение микробиома носоглотки у детей первого года жизни выявило наличие колонизации слизистой ВДП бактериями рода *Staphylococcus* или *Corynebacterium*, после года – стабильная колонизация *Alloicoccus* или *Moraxella*. Установлено, что вирусы инициируют преходящие вторжения *Streptococcus*, *Moraxella* или *Haemophilus*. Микробиота ВДП у детей по количественным характеристикам и составу приближается к параметрам взрослых в возрасте 5–8 лет [5]. Необходимо отметить, что при всех заболеваниях ВДП, включая РФ, характер микробиоты существенно изменяется [9].

Несомненно, важным фактором, способствующим более частому развитию острого и хронического РФ в детском возрасте, являются незрелость иммунной системы в целом и в частности местного иммунитета, снижение способности организма к выработке интерферонов, снижение содержания *slgA*, лизоцима [10]. В то же время доказана важная роль нормальной микробиоты ВДП в формировании и поддержании мукозального иммунитета респираторного тракта. За последние годы получено множество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих иммуномодулирующее действие представителей нормальной микробиоты: регуляция развития центральных и периферических органов иммунной системы; стимуляция фагоцитарной активности макрофагов, выработки интерферонов, иммуноглобулинов, лизоцима; регуляция синтеза цитокинов, функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. Таким образом, очевидно, что при уменьшении количества нормальной микробиоты и изменении ее состава на слизистых оболочках снижается ее иммунорегулирующая функция, что ведет к развитию иммунного дисбаланса на слизистых оболочках, а вместе с тем и невозможности формирования адекватного иммунного ответа. Поэтому обеспечение колонизационной резистентности является одной из важнейших функций нормобиоты слизистых оболочек ВДП [6].

В настоящее время доказано, что дисбиоз слизистой ВДП сопровождается изменением ряда биологических свойств условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), в т. ч. их персистентного потенциала, обеспечивающего длительное выживание представителей микрофлоры в организме хозяина. К факторам персистенции относятся: способность УПМ к биопленкообразованию (БПО), способность инактивировать лизоцим (антилизозимная активность – АЛА), антииммуноглобулиновая активность, способность инактивировать лактоферрин и т. д. [11]. Как известно, около 80% хронических и рецидивирующих микробных инфекций у человека вызываются микроорганизмами с высокой способностью к образованию биопленок, особенно из группы УПМ [12, 13]. Биопленки – это высокоструктурированные ассоциации микроорга-

низмов, которые позволяют УПМ выживать в присутствии высоких концентраций антибиотиков [14], а также обеспечивают их высокую устойчивость к факторам иммунной защиты хозяина и механизмам клиренса, что создает условия, препятствующие элиминации биопленочных микроорганизмов [15, 16]. Одним из базовых универсальных свойств УПМ является их способность инактивировать лизоцим – один из наиболее распространенных защитных субстратов хозяина. АЛА встречается у большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также дрожжеподобных грибов. Она рассматривается в качестве диагностически значимого маркера персистенции [11]. Многочисленные клинко-микробиологические исследования показали возможность использования персистентных свойств микроорганизмов (способность к БПО, АЛА) в качестве биомаркера для отбора эффективных лекарственных препаратов, направленных на снижение персистентных свойств микроорганизмов. Доказано, что изменение персистентного потенциала микробов в сторону снижения уровня выраженности признаков способствует элиминации патогенов из биотопа ВДП. Напротив, их увеличение ведет к формированию хронических форм заболевания. В связи с этим целесообразно проведение поиска лекарственных препаратов, способных регулировать персистенцию микроорганизмов [11].

Для лечения РФ традиционно используются антимикробные препараты, которые, с одной стороны, не всегда достаточно эффективны ввиду наличия феномена антибиотикорезистентности, с другой – обладают рядом нежелательных побочных эффектов от их применения.

В этой связи перспективным представляется альтернативное использование препаратов растительного происхождения, которые получают исключительно из растительного сырья, трав, целого растения или экстракта из него с сохранением всего комплекса активных веществ, а не выделения одного. Фитотерапия отличается своей безопасностью, удобством в применении, фармакологической активностью [17]. Одним из современных представителей фитопрепаратов является препарат Умкалор (Доктор Вильмар Швабе ГмбХ & Ко. КГ, Германия). Основа этого препарата – жидкий экстракт из корней пеларгонии сидовидной EPS® 7630 – вид южноафриканского рода *Pelargonium* семейства гераниевых (синоним – *Umckaloabo*®), предназначенный для лечения инфекций дыхательных путей и лор-органов. Общее название *umckaloabo* представляет собой зулусское слово, описывающее сильный кашель. Экстракты *Pelargonium sidoides* успешно применяются в современной фитотерапии для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, в т. ч. и у детей: острый бронхит, астма, синусит, тонзиллофарингит и др. [18–20]. Использование Умкалора в клинической практике обуславливают следующие доказанные эффекты препарата: антимикробный (антивирусный, антибактериальный, антимикотический и антипротозойный) [21–25], иммуномодулирующий [21, 26, 27], противовоспалительный [28], улучшение дренажной функции ВДП (муколитический, секретомоторный) [27].

EPS® 7630 содержит несколько активных веществ, включая высокоокисленные производные кумарина (например, умкалин) и олигомерные проантоцианидины (полифенолы, proanthocyanidins – PACN), которые составляют около 40% от общей сухой массы [29, 30]. Результаты исследований *in vitro* показывают, что биоактивные фитохимические компоненты пеларгонии могут не обладать прямым противомикробным действием. Возможный способ действия биоактивных компонентов пеларгонии заключается в модуляции взаимодействия бактерии-хозяина и фагоцитоза, а также в специфическом воздействии на факторы адгезии бактерий и вирусов, препятствующем связыванию микроорганизмов с рецепторами клеток-хозяев [26, 31–33], ингибируя ключевые ферменты патогенов и оказывая стимулирующий эффект на выработку клетками хозяина молекул-эффекторов с противомикробными свойствами, таких как оксид азота и интерфероны, тем самым нейтрализуя патогенные микроорганизмы [34]. Механизмы противомикробной защиты, опосредованные EPS® 7630, включают и мукокинетические эффекты [35]. Кроме того, *in vitro* показано, что EPS® 7630 способен контролировать инфекцию, вызванную *Candida albicans*, за счет увеличения окислительного взрыва в фагоцитах человека и оказывать фунгицидное действие в отношении *Cryptococcus neoformans* [36]. Более того, EPS® 7630 усиливал выработку оксида азота и экспрессию воспалительных цитокинов в макрофагах, инфицированных лейшманией [37, 38].

Антибактериальная активность *Pelargonium sidoides* в основном объясняется преимущественным воздействием PACN, которые также обладают антиоксидантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами [39–41]. PACN представляют собой конденсированные дубильные вещества, образованные из флаван-3-ольных единиц [42]. Эти соединения обладают целым рядом биологических свойств, включая противовоспалительную и антибактериальную активность [43]. Способность PACN подавлять воспаление связана как с сильными антиоксидантными, так и с ингибирующими свойствами в отношении металлопротеиназ [44, 45]. Антибактериальная эффективность достигается за счет предотвращения бактериальной адгезии и БПО [46]. Деструкция биопленки под влиянием PACN связана с их воздействием на N-ацилгомосерин лактон-опосредованное чувство кворума бактерий [47, 48]. Антиадгезивные свойства PACN реализуются через влияние на рецепторный аппарат клеточной поверхности [49] и через связывание липополисахаридов (ЛПС) [47]. Связывание ЛПС может привести к дестабилизации внешней мембраны бактерий, что сопровождается повышением проницаемости мембраны патогенов при участии лактоферрина, относящегося к защитным белкам врожденного иммунитета [50].

PACN обладают и противовирусным действием, взаимодействуя с вирусными белками и изменяя или ингибируя их структуру и функции [51]. В частности они оказывают противовирусное действие, ингибируя вирусные

белки, участвующие в их адгезии или высвобождении вируса [52–54], а также участвуют в ингибировании индуцированной вирусом аутофагии [55] и внутриклеточных сигнальных путей в клетках хозяина [56].

Нынешняя пандемия COVID-19 повысила интерес специалистов к лечению инфекций, вызванных коронавирусами человека (HCoV). В настоящее время зарегистрированы такие разновидности HCoVs, как HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E [57]. Новые бета-коронавирусы (β -CoVs), включающие коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и SARS-CoV-2, вызывают наиболее тяжелые респираторные синдромы. Вместе с тем сообщается о развитии опасных для жизни осложнений, таких как пневмонии, и в отношении других коронавирусов [58, 59]. Поскольку входными воротами для этой группы вирусов является эпителий ВДП, отмечается сходство в клинической картине инфекций, вызванных SARS-CoV-2 и другими HCoVs [60]. Установлена активность EPS® 7630 в отношении таких респираторных вирусов, как HCoV (HCoV-229E), вирус гриппа А (H1N1, H3N2), респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус парагриппа [32, 61]. В экспериментах на культуре клеток фитопрепарат EPS® 7630 ингибировал адгезию ВИЧ-1 к иммунным клеткам человека с последующим проникновением вируса в клетки [33]. Противовирусная активность EPS® 7630, обеспечиваемая преимущественно компонентами PACN, проявлялась и в подавлении репликации вируса гриппа А путем ингибирования активности гемагглютинаина и нейраминидазы [32]. Кроме того, в эпителиальных клетках бронхов человека EPS® 7630 снижал репликацию риновируса-16 за счет снижения экспрессии индуцибельной костимулирующей молекулы (Inducible T-cell costimulator – ICOS) и ее лиганда (ICOS ligand – ICOSL), а также поверхностного рецептора кальретикулина, в то время как уровни белков, обеспечивающих защиту хозяина (дефенсинов), были повышены [62]. В целом установлено, что EPS® 7630 значительно снижал адгезию различных вирусов к клеткам-хозяевам и предотвращал высвобождение вирусов из инфицированных клеток.

Как известно, помимо прямого антиоксидантного эффекта, проявляющегося предотвращением молекулярного повреждения тканей, вызванного свободными радикалами, антиоксидантные эффекты PACN проявляются и в индукции сигнальных каскадов, участвующих в механизмах врожденного иммунитета, предотвращении канцерогенеза и аутоиммунных расстройств [63].

Важной особенностью защитного эффекта PACN, входящего в состав *Pelargonium sidoides*, является то, что они не оказывают токсического действия на клетки хозяина. Например, исследование *in vivo*, проведенное на крысах, показало, что PACN нетоксичны для клеток слизистой оболочки желудка [64].

В недавнем экспериментальном исследовании установлен новый механизм защитного эффекта EPS® 7630 против бактериальной суперинфекции респираторного тракта путем индукции выработки эпителиальными

клетками ВДП антимикробных протеинов и секреции интерлейкина-22 (IL-22) и IL-17 Т-лимфоцитами [65].

Следовательно, доказано, что PACN в экстракте EPS® 7630 является активным ингредиентом в фармацевтических препаратах из корней *Pelargonium sidoides* с выраженным иммуномодулирующим, а также противовирусным эффектом [66–69].

В настоящее время EPS® 7630 является активным действующим веществом препарата Умкалор в жидкой форме и используется у детей в возрасте от одного года, подростков и взрослых для лечения инфекций дыхательных путей в различных странах.

В целом за последние годы проведено большое количество клинических испытаний фитопрепарата EPS® 7630 (Умкалора) для лечения острых инфекций дыхательных путей [67], доказана его высокая эффективность с обоснованием механизмов формирования установленных клинических эффектов. В систематических обзорах и метаанализах предоставлены убедительные доказательства того, что EPS® 7630 эффективен и хорошо переносится взрослыми, детьми и подростками с заболеваниями ВДП [20, 70–72].

Вместе с тем остаются малоизученными механизмы возможного воздействия компонентов экстракта *Pelargonium sidoides* на количественные и качественные свойства условно-патогенных микроорганизмов ВДП, включая персистентные свойства представителей микробиоты.

Учитывая вышеизложенное, **цель** нашего исследования – установить клинко-микробиологическую эффективность растительного препарата Умкалор EPS® 7630 путем определения его влияния на динамику клинических симптомов острого РФ у детей, а также на уровень персистентных свойств выделенных из носоглотки условно-патогенных микроорганизмов и возможность их регуляции данным фитопрепаратом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе детской поликлиники Детской городской клинической больницы (Оренбург) и лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН. Перед исследованием законные представители пациентов были ознакомлены и расписались в документе об информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство в соответствии с гл. 4 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В исследовании участвовали 79 детей (37 мальчиков и 42 девочки) в возрасте от 3 до 15 лет. Критерии включения в исследование: дети с диагнозами «острый РФ» и «обострение хронического РФ», подтвержденные результатами клинического и бактериологического обследований; возраст от 3 до 15 лет; подписанное информированное согласие родителей. Критерии исключения: возраст детей до 3 лет и старше 15 лет; любое хроническое соматическое заболевание. В зави-

симости от варианта лечения пациенты были разделены на две репрезентативные группы. 1-я группа (основная) – 43 ребенка, которым проводилось лечение, включающее, наряду с традиционными противовирусными и (или) антибактериальными препаратами, фитотерапевтическое средство Умкалор EPS® 7630, курс лечения составлял 10 дней. Детям старше 12 лет назначали по 20–30 капель 3 раза в сутки, детям от 6 до 12 лет – по 10–20 капель 3 раза в сутки, от 3 до 6 лет – по 5–10 капель 3 раза в сутки. 2-я группа (группа сравнения) состояла из 36 детей, получавших традиционное лечение, но без использования тестируемого препарата.

Всем детям проводилось клинко-лабораторное обследование: сбор анамнеза; клинический осмотр; лабораторные методы, включающие клинический и биохимический анализы крови; рентгенографию и компьютерную томографию легких по показаниям. Диагностику РФ проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) (2019). Бактериологическое исследование проводилось путем взятия мазков из зева и носа на исходном уровне и в конце лечения. Первичный посев проб клинического материала осуществляли количественными и качественными методами на питательные среды: 5%-й кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Сабуро, агар Эндо, тиогликолевую среду (HiMedia, Индия), соответствующие современным требованиям. Идентификация выделенных чистых культур проводилась в соответствии с общепринятыми методами с использованием современных тест-систем фирмы Lachema (Чехия) и пластин биохимических, дифференцирующих энтеробактерии (ПБДЭ) и стафилококки (ПБДС) (Нижний Новгород). Для каждого микроорганизма, выделяемого в чистой культуре, определяли значение показателя микробной обсемененности (ПМО). Способность микроорганизмов к БПО определяли на микропланшетном ридере ELx 808 (BioTek, США) при длине волны 630 нм [73], оценивали в условных единицах (у. е.). Уровень АЛА микроорганизмов измеряли фотометрическим методом О.В. Бухарина и др. (1999) и выражали в мкг/мл оптической плотности (ОП) [74].

Критериями эффективности лечения служила динамика:

- клинических симптомов заболевания на фоне лечения: наличие проявлений синдрома интоксикации (лихорадка, головная боль, снижение аппетита, слабость, вялость) и катарального синдрома (затрудненное носовое дыхание, насморк, кашель, боль в горле);
- микробиологических параметров: снижение уровня персистентных свойств: показателей БПО и АЛА микроорганизмов, выделенных из носоглотки, более чем на 20% от исходного уровня.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 10. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с представлением средней арифметиче-

● **Таблица.** Сравнительная характеристика продолжительности клинических симптомов ринофарингита у детей исследуемых групп

● **Table.** Comparative analysis of the duration of clinical symptoms of rhinopharyngitis in children of the study groups

Клинические симптомы	Продолжительность симптомов (дни)		Достоверность различий (p)
	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 36)	
Кашель	5,5 ± 0,5	≥ 8,3 ± 0,6	< 0,05
Ринит	7,2 ± 0,3	≥ 10,2 ± 1,3	< 0,05
Боли в горле	3,4 ± 0,6	5,9 ± 0,5	< 0,05
Лихорадка	2,2 ± 0,4	2,4 ± 0,6	> 0,05

Примечание. n – количество детей в исследуемых группах; продолжительность клинических симптомов отмечается в днях от начала заболевания; достоверность различий при $p < 0,05$.

ской (М), стандартной ошибки среднего (m). Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона. Величина ошибки первого рода (α) была установлена при $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты обеих групп обращались за медицинской помощью на 1–2-е сутки от начала заболевания с жалобами на выделения из носа слизистого характера, затруднение носового дыхания, кашель, боль в горле, температуру фебрильного или субфебрильного характера. Ежедневное клиническое обследование детей исследуемых групп в процессе лечения позволило оценить длительность течения основных симптомов заболевания, представленных в *табл.*

Приведенные в *табл.* данные свидетельствуют о положительных результатах на фоне применения препарата Умкалор у всех пациентов основной группы. Продолжительность таких симптомов, как кашель, ринит и боли в горле, достоверно сокращалась у детей, получавших наряду с традиционным лечением тестируемый препарат.

Результаты проведенных исследований микрофлоры слизистых оболочек носа и зева показали, что у большинства детей с РФ имело место выделение микроорганизмов: в количестве от 2 до 4 видов – у 72 из 79 пациентов ($91,1 \pm 3,2\%$), в моноварианте (один вид микроорганизмов) – у 7 детей ($8,9 \pm 3,2\%$). Частота встречаемости выделенной микрофлоры представлена следующими группами УПМ, являющихся как представителями нормобиоты ВДП, так и этиологически значимыми для развития РФ. Лидирующее место занимали *Staphylococcus aureus*, выделенные у 27 детей ($34,2 \pm 5,3\%$), и *Staphylococcus epidermidis* – у 11 ($13,9 \pm 3,9\%$); *Streptococcus pneumoniae* – у 17 ($21,5 \pm 4,6\%$), *Streptococcus viridans* – у 26 ($32,9 \pm 5,3\%$); *Haemophilus influenzae* – у 21 ($26,6 \pm 5,0\%$); дрожжеподобные грибы рода *Candida* высевались у 19 детей ($24,1 \pm 4,8\%$). Нередко у пациентов с РФ высевались и представители грамотрицательных энтеробактерий

(*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) – у 15 детей ($19,0 \pm 4,4\%$). Типичные представители нормальной микробиоты ВДП у детей с РФ высевались реже: *Moraxella catarrhalis* – у 14 детей ($17,7 \pm 4,3\%$); микроорганизмы рода *Neisseria spp.* выделялись у 18 больных ($22,8 \pm 4,7\%$). Превалирование частоты высеваемости УПМ над представителями нормобиоты свидетельствует о наличии дисбиоза ВДП как одного из этиопатогенетических факторов в развитии РФ.

Важным этапом работы явилось определение персистентных свойств (БПО и АЛА) ряда микроорганизмов, выделенных из носоглотки детей с РФ, до и после лечения препаратом Умкалор в сравнительном аспекте с аналогичными показателями у детей группы сравнения (2-й). Результаты определения уровня БПО микроорганизмов, выделенных со слизистой носоглотки у детей с РФ до и после лечения препаратом Умкалор, представлены на *рис. 1*.

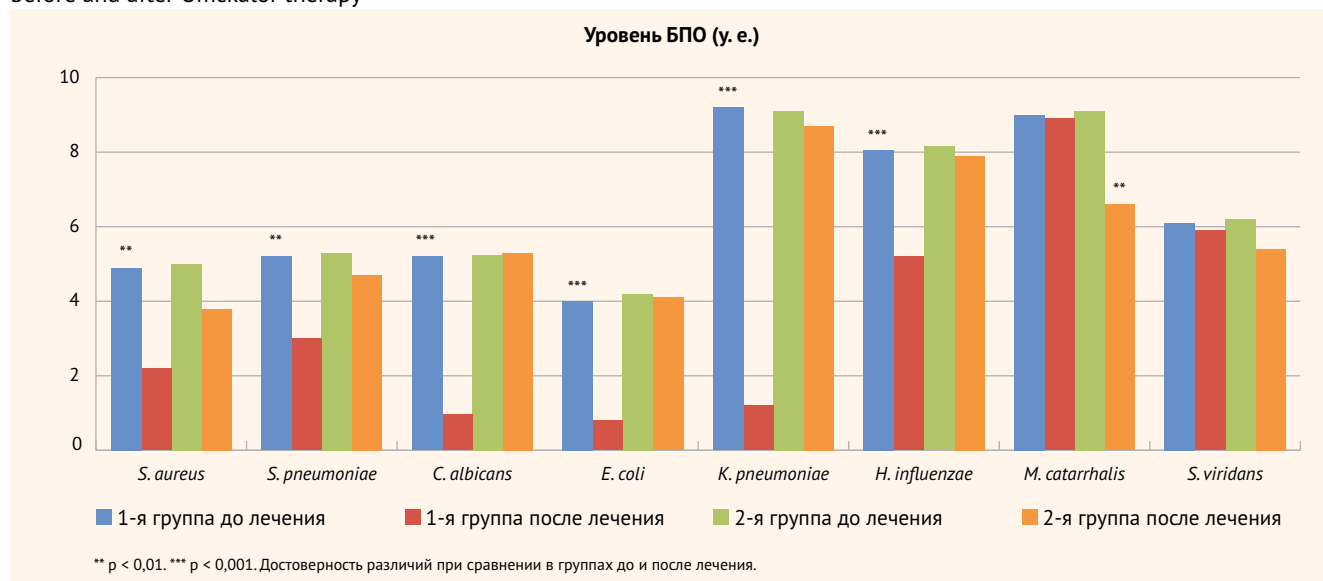
Полученные данные демонстрируют достоверное снижение уровня БПО УПМ (*S. aureus*, *S. pneumoniae* ($p < 0,01$); *C. albicans*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ($p < 0,001$)), выделенных у детей основной (1-й) группы после лечения, включающего Умкалор ($p < 0,05$). При этом у *M. catarrhalis*, относящейся к нормобиоте, изменений в уровне БПО не отмечалось. У детей группы сравнения (2-й) определялась тенденция к снижению уровня показателей БПО у представителей УПМ и нормофлоры, однако выявленные различия недостоверны в сравнении с исходным уровнем, за исключением уровня БПО у штаммов *M. catarrhalis*, который достоверно снизился ($p < 0,01$).

Результаты влияния препарата Умкалор на уровень АЛА микроорганизмов, выделенных у детей с РФ до и после лечения, представлены на *рис. 2*.

Представленные данные свидетельствуют о достоверном снижении уровня АЛА у представителей УПМ: у *S. aureus* ($p < 0,01$), *C. albicans* и *E. coli* ($p < 0,001$) по отношению к исходному уровню (до лечения) и у *H. parainfluenzae* ($p < 0,001$). В то же время отмечается достоверное повышение данного показателя у представителя нормобиоты – *M. catarrhalis* ($p < 0,01$) у детей основной (1-й) группы. В группе сравнения (у детей, не получавших препарат Умкалор) после лечения также отмечалась тенденция к снижению АЛА, наиболее выраженная у штаммов грибов рода *Candida* ($p < 0,001$).

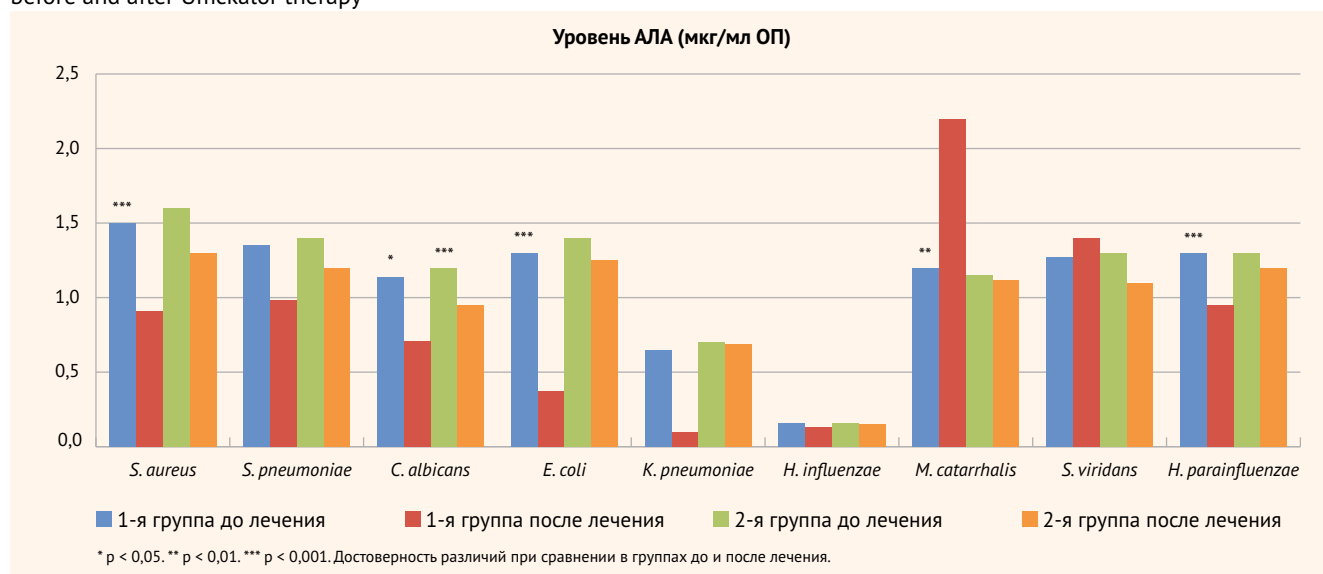
● **Рисунок 1.** Динамика уровня биопленкообразования микроорганизмов, выделенных из носоглотки у детей с РФ до и после лечения препаратом Умкалор

● **Figure 1.** Changes in the level of biofilm formation by microorganisms isolated from the nasopharynx in children with RF before and after Umckalor therapy



● **Рисунок 2.** Динамика уровня инактивации лизоцима микроорганизмов, выделенных из носоглотки у детей с РФ до и после лечения препаратом Умкалор

● **Figure 2.** Changes in the level of lysozyme inactivation by microorganisms isolated from the nasopharynx in children with RF before and after Umckalor therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клиническая эффективность Умкалора подтверждается данными, указывающими на сокращение сроков купирования основных клинических симптомов РФ. Совокупность результатов клинко-микробиологических исследований свидетельствует о наличии у препарата Умкалор антибактериальной активности и раскрывает один из механизмов, обеспечивающих данный эффект, а именно способность Умкалора ингибировать (подавлять) такие персистентные свойства УПМ, как БПО и АЛА. Учитывая, что у подавляющего большинства УПМ

Умкалор снижает уровень факторов персистенции и одновременно не изменяет или даже повышает уровень данных показателей у микроорганизмов, составляющих нормобиоту, можно предположить наличие регулирующей способности препарата Умкалор влиять на микробиоценоз ВДП, нарушения которого имеют место при воспалительных заболеваниях носоглотки.

Лекарственные средства растительного происхождения на протяжении многих лет успешно используются при лечении острых инфекций ВДП. В результате исследования, проведенного D. Silveira et al. (2020), была проанализирована доказательная база эффективности

39 лекарственных средств растительного происхождения в качестве адъювантной симптоматической терапии у пациентов с симптомами гриппа или COVID-19 [69]. В работе показано, что EPS® 7630 может быть эффективен в качестве симптоматического средства лечения респираторных симптомов. Относительно большое количество клинических исследований и серия метаанализов, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что Умкалор эффективен в лечении (уменьшении симптомов и продолжительности) простуды. При оценке преимуществ/рисков у взрослых пациентов, страдающих ранними/легкими симптомами гриппа или COVID-19, показано, что эффективность использования корней *Pelargonium sidoides* у лиц с простудой имеет доказательную базу на основе данных фармаконадзора; при бронхите и кашле – на основе данных, полученных из рецензируемых медицинских журналов и монографий. По рекомендациям из отчетов экспертной комиссии отрицательные эффекты при применении препарата EPS® 7630 практически не встречаются, в то время как уровень безопасности и преимущества достаточно высокие [69]. Согласно используемому авторами методу, оценка преимуществ/рисков лекарственных средств растительного происхождения была признана положительной в 5 случаях (*Althaea officinalis*, *Commiphora molmol*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hedera helix* и *Sambucus nigra*), перспективной для 12 лекарственных средств, в которые вошла и *Pelargonium sidoides* (*Allium sativum*, *Andrographis paniculata*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Eucalyptus globulus* essential oil, *Justicia pectoralis*, *Magnolia officinalis*, *Mikania glomerata*, *Pelargonium sidoides*, *Pimpinella anisum*, *Salix sp.*, *Zingiber officinale*). Вторая группа из 12 лекарственных средств растительного происхождения, по мнению авторов указанного исследования, должна рассматриваться в качестве перспективных кандидатов ввиду их адекватных пределов безопасности и новых доказательств эффективности. Авторы рекомендуют научному сообществу уделять приоритетное внимание этим растениям в направлении их полной интеграции для клинического применения. Эти две группы не менее эффективны в сравнении с классической терапией ОРИ, которая в настоящее время используется в клинической практике для лечения симптомов. Эти растительные лекарственные средства являются оптимальными на ранних стадиях заболевания благодаря их противовоспалительным, иммуномодулирующим и противокашлевым свойствам.

В клиническом исследовании, проведенном Т. Kesk et al. (2021), установлено, что у больных с ОРИ и коронавирусной инфекцией (HCoV) имела место положительная динамика симптомов ОРИ уже после 5 дней лечения [75]. Использование шкалы удовлетворенности пациентов интегративной медициной (Impulsive Sensation Seeking – ImpSS) показало более высокую удовлетворенность лечением в когорте больных с HCoV. Результаты исследования данных авторов позволяют рассматривать EPS® 7630 как перспективный препарат для ранней терапии или курсов лечения при нетяжелом течении инфекции SARS-CoV-2. Тем не менее необходимы дальнейшие экс-

периментальные исследования и клинические испытания для более детального изучения терапевтического воздействия растительных лекарственных препаратов, богатых PACN, таких как EPS® 7630, при инфекциях HCoV. Так, в недавней работе G. Seifert et al. (2019) с использованием метаанализа в плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет, которые страдали острым нестрептококковым тонзиллофарингитом или острым бронхитом, оценивалось влияние EPS® 7630 на длительность симптомов заболевания, самочувствие, время до выздоровления и на применяемые дозы парацетамола. Авторы отметили, что применяемая доза парацетамола при лечении EPS® 7630 была значительно ниже, чем при лечении плацебо. Кроме значительного снижения средней кумулятивной дозы парацетамола у детей обеих групп (с тонзиллофарингитом и острым бронхитом), применение EPS® 7630 способствовало значительно более быстрому выздоровлению и возможности посещать школу через 6–7 дней (около 70% детей в группе с применением EPS® 7630 по сравнению с 26% при использовании плацебо). В целом, по мнению авторов, благодаря своему благоприятному влиянию на течение инфекций респираторного тракта применение EPS® 7630 является адекватным и высокоэффективным видом лечения, обеспечивающим хороший контроль клинических симптомов, улучшение самочувствия детей и значительное сокращение сроков выздоровления [72].

Учитывая приведенные в нашей работе литературные данные о высокой клинической эффективности фитопрепарата EPS® 7630 в лечении острых инфекционных заболеваний дыхательных путей различной этиологии, результаты настоящего исследования по оценке эффективности препарата с учетом возможного влияния на микробиоту и персистентные свойства штаммов, колонизирующих слизистую ВДП у детей с острым РФ, позволили сделать следующие выводы:

1. Проведенные нами клиничко-микробиологические исследования расширили доказательную базу наличия у препарата EPS® 7630 антимикробной активности.
 2. Одним из механизмов антибактериального и антимикотического действия данного препарата, очевидно, является его способность подавлять персистентный потенциал условно-патогенных микроорганизмов (бактерий и дрожжеподобных грибов).
 3. Препарат EPS® 7630 может оказывать корректирующее действие на состояние микробиоценоза ВДП (путем подавления персистентных свойств УПМ и повышения у представителей нормобиоты).
 4. Клиническая эффективность EPS® 7630 подтверждается сокращением сроков купирования симптомов острого РФ.
- Учитывая вышеизложенное, препарат EPS® 7630 (Умкалор) целесообразно использовать для лечения и профилактики как острого, так и обострения хронического РФ у детей.



Поступила / Received 25.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2022
Принята в печать / Accepted 14.01.2022

Список литературы / References

- Самсыгина Г.А. Острый ринофарингит у детей, его лечение и профилактика. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2013;(3):43–47. Режим доступа: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/c5e/c5e2a5a6d91e33089541b7b8f1d181c4.pdf>. Samsygina G.A. Acute nasopharyngitis in children, its treatment and prevention. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2013;(3):43–47. (In Russ.) Available at: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/c5e/c5e2a5a6d91e33089541b7b8f1d181c4.pdf>.
- Гострый В.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А., Снимщикова И.А., Осипов Г.А., Агафонов Б.В. и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):32–43. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>. Gostroy V.V., Simonova A.V., Mikhailova N.A., Snimshchikova I.A., Osipov G.A., Agafonov B.V. et al. Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. new approaches to the estimation of etiopathogenesis. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2019;9(1):32–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>.
- Белов В.А., Белова О.И. Рациональная антибактериальная терапия острого риносинусита у детей. *Медицинский совет*. 2015;(1):28–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-1-28-31>. Belov V.A., Belova O.I. Rational antibiotic therapy of acute rhinosinusitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(1):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-1-28-31>.
- Giavina-Bianchi P, Aun M.V., Takejima P, Kalil J., Agondi R.C. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81541>.
- Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Скучаева Л.В., Михайлова И.Э. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач*. 2019;(4):12–15. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437250>. Astafyeva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N., Skuchaeva L.V., Mikhailova I.E. The role of the respiratory tract microbiome in respiratory health. *Lechaschi Vrach*. 2019;(4):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437250>.
- Медведева Е.А., Мескина Е.Р. Метаболическая активность микрофлоры ротоглотки у детей с бронхитом и внебольничной пневмонией. *Альманах клинической медицины*. 2015;(42):72–78. Режим доступа: <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/38>. Medvedeva E.A., Meskina E.R. The metabolic activity of the microflora of the oropharynx in children with bronchitis and community-acquired pneumonia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(42):72–78. (In Russ.) Available at: <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/38>.
- Stearns J.C., Davidson C.J., McKeon S., Whelan F.J., Fontes M.E., Schryvers A.B. et al. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME J*. 2015;9(5):1246–1259. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.250>.
- Sakwinska O., Bastic Schmid V., Berger B., Bruttin A., Keitel K., Lepage M. et al. Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1590–1594. <https://doi.org/10.1128/JCM.03280-13>.
- Chalermwatanachai T., Velásquez L.C., Bachert C. The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40413-014-0048-6>.
- Караулов А.В. Дисфункция иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(2):260–264. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>. Karaulov A.V. Immunity dysfunction in respiratory diseases: do frequently ill children need immunomodulators? *Current Pediatrics*. 2015;14(2):260–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>.
- Бухарин О.В., Перунова Н.Б. *Микросимбиозноз*. Екатеринбург: УрО РАН; 2014. 260 с. Bukharin O.V., Perunova N.B. *Microsimbiocenosis*. Yekaterinburg: Ural Branch of RAS; 2014. 260 p. (In Russ.).
- Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M.A. et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(1):7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>.
- Gloag E.S., Fabbri S., Wozniak D.J., Stoodley P. Biofilm mechanics: Implications in infection and survival. *Biofilm*. 2019;2:100017. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2019.100017>.
- Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(3):510–543. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>.
- Hanke M.L., Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:62. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>.
- Kernien J.F., Snarr B.D., Sheppard D.C., Nett J.E. The Interface between Fungal Biofilms and Innate Immunity. *Front Immunol*. 2018;8:1968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01968>.
- Морозова С.В., Топоркова Л.А. Практическая эффективность фитотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2017;(8):80–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-80-82>. Morozova S.V., Toporkova L.A. The practical effectiveness of herbal therapy of infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):80–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-80-82>.
- Moyo M., Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol*. 2014;152(2):243–255. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.009>.
- Careddu D., Pettenazzo A. *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med*. 2018;11:91–98. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S154198>.
- Schapowal A., Dobos G., Cramer H., Ong K.C., Adler M., Zimmermann A. et al. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a meta-analysis. *Heliyon*. 2019;5(11):e02904. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02904>.
- Jekabsone A., Sile I., Cochis A., Makrecka-Kuka M., Laucaityte G., Makarova E. et al. Investigation of Antibacterial and Antiinflammatory Activities of Proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* DC Root Extract. *Nutrients*. 2019;11(11):2829. <https://doi.org/10.3390/nu11112829>.
- Savickiene N., Jekabsone A., Raudone L., Abdelgelil A.S., Cochis A., Rimondini L. et al. Efficacy of Proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* Root Extract in Reducing *P. gingivalis* Viability While Preserving Oral Commensal *S. salivarius*. *Materials (Basel)*. 2018;11(9):1499. <https://doi.org/10.3390/ma11091499>.
- Kardan-Yamchi J., Mahboubi M., Kazemian H., Hamzelou G., Feizabadi M.M. The Chemical Composition and Anti-mycobacterial Activities of *Trachyspermum coticum* and *Pelargonium graveolens* Essential Oils. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2020;15(1):68–74. <https://doi.org/10.2174/1574891X14666191028113321>.
- Terlizzi M., Colarusso C., Di Maio U., Pinto A., Sorrentino R. The combination of N-Acetyl-L-Cysteine, *Pelargonium sidoides* and *Justicia adhatoda* (NAXX) exerts bacteriostatic activity against *S. aureus* and *E. coli*. *Nat Prod Res*. 2021;35(23):5360–5363. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1761359>.
- Huang S.Y., Yao N., He J.K., Pan M., Hou Z.F., Fan Y.M. et al. *In vitro* Anti-parasitic Activity of *Pelargonium X. asperum* Essential Oil Against *Toxoplasma gondii*. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:616340. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.616340>.
- Beil W., Kilian P. EPs 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl):5–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.024>.
- Papies J., Emanuel J., Heinemann N., Kulic Z., Schroeder S., Tenner B. et al. Antiviral and Immunomodulatory Effects of *Pelargonium sidoides* DC. Root Extract EPs® 7630 in SARS-CoV-2-Infected Human Lung Cells. *Front Pharmacol*. 2021;12:757666. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.757666>.
- Cumaoglu A., Karatoprak G.S., Yerer M.B., Kozar M. Anti-inflammatory Effects of *Pelargonium endlicherianum* Fenzl. Extracts in Lipopolysaccharide-stimulated Macrophages. *Turk J Pharm Sci*. 2018;15(1):107–115. <https://doi.org/10.4274/tjps.86580>.
- Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytochemical sources of the herbal medicine Umckaloabo. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl):9–17. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.021>.
- Schoetz K., Erdelmeier C., Germer S., Hauer H. A detailed view on the constituents of EPs 7630. *Planta Med*. 2008;74(6):667–674. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1074515>.
- Wittschier N., Faller G., Hensel A. An extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits in situ adhesion of *Helicobacter pylori* to human stomach. *Phytomedicine*. 2007;14(4):285–288. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.008>.
- Theisen L.L., Müller C.P. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2012;94(2):147–156. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.006>.
- Helfer M., Koppensteiner H., Schneider M., Rebensburg S., Forcisi S., Müller C. et al. The root extract of the medicinal plant *Pelargonium sidoides* is a potent HIV-1 attachment inhibitor. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087487>.
- Conrad A., Frank U. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) displays anti-infective properties by enhanced phagocytosis and differential modulation of host-bacteria interactions. *Planta Med*. 2008;74(6):682–685. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1034287>.
- Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefert O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine*. 2005;12(1–2):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.11.005>.

36. Samie S., Trollope K.M., Joubert L.M., Makunga N.P., Volschenk H. The anti-fungal and *Cryptococcus neoformans* virulence attenuating activity of Pelargonium sidoides extracts. *J Ethnopharmacol.* 2019;235:122–132. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.008>.
37. Thäle C., Kiderlen A.F., Kolodziej H. Anti-infective activities of Pelargonium sidoides (EPS® 7630): effects of induced NO production on *Leishmania major* in infected macrophages and antiviral effects as assessed in a fibroblast-virus protection assay. *Planta Med.* 2011;77(7):718–725. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250567>.
38. Trun W., Kiderlen A.F., Kolodziej H. Nitric oxide synthase and cytokines gene expression analyses in *Leishmania*-infected RAW 264.7 cells treated with an extract of Pelargonium sidoides (Eps 7630). *Phytomedicine.* 2006;13(8):570–575. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.07.004>.
39. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(5):270–278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>.
40. Yadav M., Jain S., Bhargava A., Nagpal R., Puniya M., Tomar R. et al. Biological and medicinal properties of grapes and their bioactive constituents: an update. *J Med Food.* 2009;12(3):473–484. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0096>.
41. Palaska I., Papathanasiou E., Theoharides T.C. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2013;720(1–3):77–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.047>.
42. Santos-Buelga C., Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Sci Food Agric.* 2000;80:1094–1117. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(20000515\)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1).
43. Aron P.M., Kennedy J.A. Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(1):79–104. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700137>.
44. Balalaie A., Rezvani M.B., Mohammadi Basir M. Dual function of proanthocyanidins as both MMP inhibitor and crosslinker in dentin biomodification: A literature review. *Dent Mater J.* 2018;37(2):173–182. <https://doi.org/10.4012/dmj.2017-062>.
45. Raudone L., Vilkickyte G., Pitkauskaitė L., Raudonis R., Vainoriene R., Motiekaityte V. Antioxidant Activities of *Vaccinium vitis-idaea* L. Leaves within Cultivars and Their Phenolic Compounds. *Molecules.* 2019;24(5):844. <https://doi.org/10.3390/molecules24050844>.
46. Shahzad M., Millhouse E., Culshaw S., Edwards C.A., Ramage G., Combet E. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. *Food Funct.* 2015;6(3):719–729. <https://doi.org/10.1039/c4fo01087f>.
47. Ulrey R.K., Barksdale S.M., Zhou W., van Hoek M.L. Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:499. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-499>.
48. Maisuria V.B., Los Santos Y.L., Tufenkji N., Déziel E. Cranberry-derived proanthocyanidins impair virulence and inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2016;6:30169. <https://doi.org/10.1038/srep30169>.
49. Krachler A.M., Orth K. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence.* 2013;4(4):284–294. <https://doi.org/10.4161/viru.24606>.
50. Terlizzi M., Colarusso C., Di Maio U., Bagnulo A., Pinto A., Sorrentino R. Antioxidant and antimicrobial properties of Pelargonium sidoides DC and lactoferrin combination. *Biosci Rep.* 2020;40(11):BSR20203284. <https://doi.org/10.1042/BSR20203284>.
51. Hensel A., Bauer R., Heinrich M., Spiegler V., Kayser O., Hempel G., Kraft K. Challenges at the Time of COVID-19: Opportunities and Innovations in Antivirals from Nature. *Planta Med.* 2020;86(10):659–664. <https://doi.org/10.1055/a-1177-4396>.
52. Derksen A., Hensel A., Hafezi W., Herrmann F., Schmidt T.J., Ehrhardt C. et al. 3-O-galloylated procyanidins from *Rumex acetosa* L. inhibit the attachment of influenza A virus. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e110089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110089>.
53. Quosdorf S., Schuetz A., Kolodziej H. Different Inhibitory Potencies of Oseltamivir Carboxylate, Zanamivir, and Several Tannins on Bacterial and Viral Neuraminidases as Assessed in a Cell-Free Fluorescence-Based Enzyme Inhibition Assay. *Molecules.* 2017;22(11):1989. <https://doi.org/10.3390/molecules22111989>.
54. Tsukuda S., Watashi K., Hojima T., Isogawa M., Iwamoto M., Omagari K. et al. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. *Hepatology.* 2017;65(4):1104–1116. <https://doi.org/10.1002/hep.28952>.
55. Dai J., Wang G., Li W., Zhang L., Yang J., Zhao X. et al. High-throughput screening for anti-influenza A virus drugs and study of the mechanism of procyanidin on influenza A virus-induced autophagy. *J Biomol Screen.* 2012;17(5):605–617. <https://doi.org/10.1177/1087057111435236>.
56. Lee J.W., Kim Y.I., Im C.N., Kim S.W., Kim S.J., Min S. et al. Grape Seed Proanthocyanidin Inhibits Mucin Synthesis and Viral Replication by Suppression of AP-1 and NF- κ B via p38 MAPKs/JNK Signaling Pathways in Respiratory Syncytial Virus-Infected A549 Cells. *J Agric Food Chem.* 2017;65(22):4472–4483. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b00923>.
57. Liu D.X., Liang J.Q., Fung T.S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (*Coronaviridae*). In: Bamford D.H., Zuckerman M. (eds.). *Encyclopedia of Virology.* 4th ed. Vol. 2. Academic Press; 2021, pp. 428–440. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X>.
58. Schildgen O. The Human Coronaviruses. In: Tang Y.W., Stratton C. (eds.). *Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology.* Springer, Cham; 2018, pp. 269–280. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95111-9_11.
59. Pillaiyar T., Meenakshisundaram S., Manickam M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discov Today.* 2020;25(4):668–688. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.015>.
60. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
61. 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 a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* 2011;18(5):384–386. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.008>.
62. Roth M., Fang L., Stolz D., Tamm M. Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS ONE.* 2019;14(2):e0210702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210702>.
63. Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., Gothai S., Fakurazi S., Norhaizan M.E., Kumar S.S. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;5276130. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>.
64. Yamakoshi J., Saito M., Kataoka S., Kikuchi M. Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(5):599–607. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00006-6).
65. Witte K., Koch E., Volk H.D., Wolk K., Sabat R. The herbal extract EPs® 7630 increases the antimicrobial airway defense through monocyte-dependent induction of IL-22 in T cells. *J Mol Med (Berl).* 2020;98(10):1493–1503. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01970-3>.
66. Antonelli M., Donelli D., Maggini V., Firenzuoli F. Phytotherapeutic compounds against coronaviruses: Possible streams for future research. *Phytother Res.* 2020;34(7):1469–1470. <https://doi.org/10.1002/ptr.6712>.
67. Brendler T., Al-Harrasi A., Bauer R., Gafner S., Hardy M.L., Heinrich M. et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytother Res.* 2021;35(6):3013–3031. <https://doi.org/10.1002/ptr.7008>.
68. Mani J.S., Johnson J.B., Steel J.C., Broszczak D.A., Neilsen P.M., Walsh K.B., Naiker M. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res.* 2020;284:197989. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197989>.
69. Silveira D., Prieto-Garcia J.M., Boylan F., Estrada O., Fonseca-Bazzo Y.M., Jamal C.M. et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol.* 2020;11:581840. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>.
70. Seifert G., Brandes-Schramm J., Zimmermann A., Lehmacher W., Kamin W. Faster recovery and reduced paracetamol use – a meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1473-z>.
71. Wopker P.M., Schwermer M., Sommer S., Längler A., Fetz K., Ostermann T., Zuzak T.J. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: A systematic review. *Complement Ther Med.* 2020;49:102217. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102217>.
72. Seifert G., Funk P., Reineke T., Lehmacher W. Influence of EPs 7630 on Antipyretic Comedication and Recovery from Acute Tonsillopharyngitis in Children: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trials. *J Pediatr Infect Dis.* 2021;16(03):122–128. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722205>.
73. O'Toole G.A., Kolter R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. *Mol Microbiol.* 1998;28(3):449–461. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00797.x>.
74. Бухарин О.В. *Персистенция патогенных бактерий.* М.: Медицина; 1999. 365 с.
Bukharin O.V. *Persistence of pathogenic bacteria.* Moscow: Meditsina; 1999. 365 p. (In Russ.).
75. Keck T., Strobl A., Weinhaeusel A., Funk P., Michaelis M. Pelargonium Extract EPs 7630 in the Treatment of Human Corona Virus-Associated Acute Respiratory Tract Infections – A Secondary Subgroup-Analysis of an Open-Label, Uncontrolled Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:666546. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666546>.

Информация об авторах:

Челпаченко Ольга Ефимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>; oech57@gmail.com

Данилова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последиplomного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>; danilowa@list.ru

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; профессор кафедры нормальной физиологии, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>; inchainicova@yandex.ru

Бекпергенова Анастасия Владимировна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-5020-2493>; nsavasteeva@gmail.com

Бондаренко Таисия Александровна, научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-5186-6865>; semenovih88@gmail.com

Суменко Владимир Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последиplomного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>; sumenkovv@mail.ru

Information about the authors:

Olga E. Chelpachenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Biomonitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>; oech57@gmail.com

Elena I. Danilova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>; danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory for Biological Monitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Professor of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>; inchainicova@yandex.ru

Anastasia V. Bekpergenova, Cand. Sci. (Biol.), Laboratory for Biological Monitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5020-2493>; nsavasteeva@gmail.com

Taisia A. Bondarenko, Researcher, Laboratory for Biological Monitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5186-6865>; semenovih88@gmail.com

Vladimir V. Sumenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>; sumenkovv@mail.ru