

# Исследование потенциала препаратов на основе экстрактов лекарственных растений в отношении подавления репликации SARS-CoV-2: пилотное исследование\*

Микела Луиза Де Пеллегрин<sup>1</sup>, Анетт Рорхофер<sup>2</sup>, Филипп Шустер<sup>1</sup>, Барбара Шмидт<sup>1,2</sup>, Филипп Петербург<sup>✉3</sup>, Андре Гесснер<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга, Регенсбург, Германия;

<sup>2</sup>Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга, Регенсбург, Германия;

<sup>3</sup>«Бионорика SE», Ноймаркт, Германия

## Аннотация

**Актуальность.** Лекарственные средства растительного происхождения давно и успешно применяются в лечении самых разных заболеваний, в том числе и вирусной этиологии. Тем не менее до настоящего времени не изучалось их влияние на репликацию коронавируса тяжело острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2).

**Цель.** Оценить потенциал препаратов на основе валидированных растительных экстрактов – РЭ (Бронхипрет, Бронхипрет ТП, Тонзилгон Н, Синупрет экстракт, Тонзипрет) в отношении их способности к подавлению репликации SARS-CoV-2 in vitro.

**Материалы и методы.** Клетки Веро (Vero), инкубированные с РЭ различной концентрации, были инфицированы вирусом SARS-CoV-2. Через 48 ч репликация вируса (количество копий вирусной РНК в супернатанте клеточной культуры) определялась методом количественной полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Количество копий РНК SARS-CoV-2 под действием нецитотоксических концентраций препарата Бронхипрет ТП снизилось в 1 тыс. раз, а в результате воздействия препаратов Тонзилгон Н и Тонзипрет – в 10 раз.

**Заключение.** Некоторые из исследуемых РЭ in vitro продемонстрировали многообещающую противовирусную активность. Целесообразно проведение дальнейших, в том числе клинических, исследований их активности в отношении SARS-CoV-2 при лечении коронавирусной инфекции (COroNaVirus Disease 2019 – COVID-19).

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, репликация вируса, растительные препараты, Бронхипрет, Бронхипрет ТП, Тонзилгон Н, Синупрет экстракт, Тонзипрет

**Для цитирования:** Де Пеллегрин М.Л., Рорхофер А., Шустер Ф., Шмидт Б., Петербург Ф., Гесснер А. Исследование потенциала препаратов на основе экстрактов лекарственных растений в отношении подавления репликации SARS-CoV-2: пилотное исследование. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 445–450. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200989

ORIGINAL ARTICLE

## A study of the potential of medicinal plant extracts in suppression of SARS-CoV-2 replication: a pilot study\*

Michela Luisa De Pellegrin<sup>1</sup>, Anette Rohrhofer<sup>2</sup>, Philipp Schuster<sup>1</sup>, Barbara Schmidt<sup>1,2</sup>, Philipp Peterburs<sup>✉3</sup>, Andre Gessner<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany;

<sup>2</sup>Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg, Regensburg, Germany;

<sup>3</sup>Bionorica SE, Kerscheneinsteinerstraße 11–15, 92318 Neumarkt, Germany

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Петербург Филипп** – «Бионорика SE».  
E-mail: Philipp.Peterburs@bionorica.de

**Де Пеллегрин Микела Луиза** – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга

**Рорхофер Анетт** – Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга

**Шустер Филипп** – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга

**Шмидт Барбара** – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга; Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга

**Гесснер Андре** – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга; Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга

✉ **Philipp Peterburs** – Bionorica SE.  
E-mail: Philipp.Peterburs@bionorica.de

**Michela Luisa De Pellegrin** – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg

**Anette Rohrhofer** – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg

**Philipp Schuster** – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg

**Barbara Schmidt** – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg; Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg

**Andre Gessner** – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg; Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg

\*Статья публикуется на основании лицензии в соответствии с правилами Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

## Abstract

**Relevance.** Medicinal products of plant origin have long been successfully used in the treatment of various diseases, including those of viral etiology. Nevertheless, their effect on the replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has not been studied so far.

**Objective.** To evaluate the potential of drugs based on validated plant extracts – RE (Bronchipret, Bronchipret TP, Tonsilgon N, Sinupret extract, Tonsipret) with respect to their ability to suppress SARS-CoV-2 replication in vitro.

**Materials and methods.** Vero cells (Vero) of different concentrations were infected with SARS-CoV-2 virus. After 48 h the virus replication (the number of viral RNA copies in cell culture supernatant) was determined by quantitative polymerase chain reaction.

**Results.** SARS-CoV-2 RNA copy number under the action of non-cytotoxic concentrations of Bronchipret TP decreased by 1000 times and by 10 times under the action of drugs Tonsilgon N and Tonsipret.

**Conclusion.** Some of the studied REs in vitro demonstrated promising antiviral activity. It is advisable to conduct further, including clinical, studies of their activity against SARS-CoV-2 in the treatment of coronavirus infection (CoronaVirus Disease 2019 – COVID-19).

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, virus replication, herbal medicines, Bronchipret, Bronchipret TP, Tonsilgon, Sinupret extract, Tonsipret

**For citation:** De Pellegrin ML, Rohrhofer A, Schuster P, Schmidt B, Peterburs P, Gessner A. A study of the potential of medicinal plant extracts in suppression of SARS-CoV-2 replication: a pilot study. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 445–450. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200989

## Введение

Масштабность распространения и тяжесть клинических проявлений инфекции, инициированной SARS-CoV-2, стали причинами пандемии и чрезвычайной ситуации международного значения в общественном здравоохранении. По имеющимся данным, уже 10 февраля 2020 г. во всем мире зарегистрировано более 107 млн подтвержденных случаев инфекции и более 2,34 млн летальных исходов [1]. Известно, что COVID-19 поражает главным образом респираторную систему, что может проявляться тяжелым или крайне тяжелым поражением легких, развитием дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома. Вместе с тем частыми клиническими проявлениями инфекционного процесса признаны и легкие/умеренно выраженные гриппоподобные симптомы – лихорадка, кашель, миалгия, боль в горле, нарушение обоняния и осязания [2, 3].

Многочисленные научные, экспериментальные и клинические исследования, проводимые учеными во всем мире, сосредоточены в настоящее время не только на создании безопасных и эффективных вакцин [4], но и на разработке методов лекарственной терапии [5], способных как оказывать специфическое воздействие на вирусные или клеточные структуры-мишени, так и обеспечивать неспецифическое влияние – облегчать тяжесть/выраженность клинической симптоматики, ассоциированной с SARS-CoV-2, обладая при этом благоприятным профилем безопасности.

В этой связи невозможно не отметить значимость лекарственных средств растительного происхождения с подтвержденной эффективностью и безопасностью, широко использующихся в комплексной терапии заболеваний, в том числе инфекционного генеза. Одно из доказательств признания ценности препаратов растительного происхождения – присуждение Нобелевской премии по медицине и физиологии за открытие артемизинина – препарата, обладающего эффективным действием в отношении возбудителя тропической малярии, полученного из полыни однолетней [6].

В работах, посвященных исследованию терапевтического потенциала лекарственных растений, встречаются и данные об их многообещающей противовирусной активности [7], способностях влиять на различные стадии репликации вируса и/или стимулировать процессы регенерации, модулировать иммунный ответ организма-хозяина. Кроме того, содержащиеся в растениях биологически активные вещества – флавоноиды, терпеноиды, полисахариды и гликозилированные продукты метаболизма, определяющие разносторонний характер действия лекарственных растений, – широко применяются в современной медицине, в том числе при заболеваниях респираторного тракта, благодаря наличию у них противовоспалительного или противовирусного действия. В растительных экстрактах (РЭ), состоящих из множества молекулярных компонентов, механизмы противовирусного действия могут сочетаться, оказывая дополнительный или даже синергический эффект [8].

Активные составляющие хорошо известных и давно присутствующих на фармацевтическом рынке растительных лекарственных препаратов обладают противовирусной

активностью или стимулируют механизмы противовирусной защиты [9–11]. Так, в рандомизированном клиническом исследовании показана безопасность и хорошая переносимость препарата Тонзилгон® Н у детей с острым вирусным тонзиллитом [8, 12], в других работах продемонстрированы преимущества этого фитопрепарата как в отношении облегчения симптомов у пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр [12], так и в подавлении репликации респираторно-синцитиального вируса в культуре клеток и у лабораторных животных [13]. Применение препарата Синупрет® экстракт (BNO-1016) эффективно в качестве средства симптоматической терапии острого риносинусита. Препарат способствует значительному уменьшению выраженности симптомов, характеризуясь при этом сравнимой с плацебо частотой нежелательных явлений [14–18]. В исследовании in vitro продемонстрирована его противовирусная активность в отношении ряда респираторных вирусов человека, включая вирус гриппа А и респираторно-синцитиальный вирус [19].

Исследуемые в настоящей экспериментальной работе безрецептурные лекарственные препараты хорошо изучены и производятся из растительного сырья с помощью инновационных технологических методов. Эти препараты содержат предельно точные композиции действующих веществ, имеют благоприятный профиль безопасности и предназначены для лечения заболеваний дыхательных путей. Тем не менее ни один из этих растительных препаратов не изучался на предмет их потенциальной активности в отношении SARS-CoV-2 – наиболее актуального в настоящее время респираторного патогена. Авторами публикации представлены данные пилотных экспериментов, в которых in vitro оценивался потенциал различных РЭ в отношении подавления репликации вируса SARS-CoV-2.

## Материалы и методы

### Экстракты

Исследованы следующие препараты (производитель «Бионорика СЕ», Ноймаркт-ин-дер-Оберпфальц, Германия): **Бронхипрет®** (БРО). Активные вещества: трава тимьяна (*Thymus vulgaris* L. или *Thymus zygis* L.) и плюща вьющегося (*Hedera helix* L.).

Смесь жидких экстрактов травы тимьяна [экстракционный растворитель (ЭР): раствор аммиака 10% (m/m)/глицерин 85% (m/m)/этанол 90% (v/v)/вода (1:20:70:109); коэффициент экстракции (КЭ): 1:2–2,5] и листьев плюща вьющегося [ЭР этанол 70% (v/v); КЭ: 1:1] аналогично сиропу Бронхипрет®, с соотношением жидких экстрактов тимьяна и плюща – 10:1. С целью минимизации содержания этанола в тест-системе смесь экстрактов dealкоголизировали ротационным выпариванием до конечного содержания этанола 1% (v/v). Для контроля потери летучих компонентов с концентратом проведены специальные испытания на подлинность.

**Бронхипрет® ТП** (БРО ТП). Активные вещества: трава тимьяна (*Thymus vulgaris* L. или *Thymus zygis* L.) и корень примулы [*Primula veris* L. или *Primula elatior* (L.) Hill].

Смесь натуральных сухих экстрактов травы тимьяна [ЭР: этанол 70% (v/v); КЭ: 6–10:1] и корня примулы [ЭР: этанол 47% (v/v); КЭ: 6–7:1], аналогичных содержащимся в препарате Бронхипрет® ТП, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, без вспомогательных веществ, с конечным соотношением сухих экстрактов тимьяна/примулы – 2,67:1.

**Тонзилгон® Н (ТОН).** Активные вещества: корень алтея лекарственного (*Althaea officinalis* L.), цветки ромашки (*Matricaria recutita* L.), трава хвоща (*Equisetum avense* L.), листья грецкого ореха (*Juglans regia* L.), трава тысячелистника (*Achillea millefolium* L.), кора дуба (*Quercus robur* L.), трава одуванчика (*Taraxacum officinale* F.H. Wiggers).

В 100 г капель для приема внутрь содержится 29 г водно-спиртового экстракта (ЭР с объемной долей этанола 59%, смесь лекарственного растительного сырья: корень алтея лекарственного 0,4 г, цветки ромашки 0,3 г, трава хвоща 0,5 г, листья грецкого ореха 0,4 г, трава тысячелистника 0,4 г, кора дуба 0,2 г, трава одуванчика 0,4 г. Общее содержание этанола – 19%. С целью минимизации его содержания в тест-системе смесь РЭ деалкоголизировали [ $>0,5\%$ , (v/v)] ротационным выпариванием. Качество деалкоголизированного испытуемого образца по показателю «Количественное определение» соответствовало требованиям для препарата Тонзилгон® Н в форме капель для приема внутрь, что подтверждено результатами испытаний на подлинность и количественным анализом.

**Синупрет® экстракт (СИНэ).** Активные вещества: корень горечавки (*Gentiana lutea* L.), цветки примулы (*Primula veris* L.), трава щавеля (*Rumex crispus* L.), цветки бузины (*Sambucus nigra* L.), трава вербены (*Verbena officinalis* L.).

Комбинированный натуральный сухой экстракт (BNO 1011) корня горечавки, цветков примулы, травы щавеля, цветков бузины, травы вербены в соотношении 1:3:3:3:3 [ЭР: этанол 51% (v/v); КЭ: 3–6:1], аналогично препарату Синупрет® экстракт, таблетки, покрытые оболочкой, без вспомогательных веществ.

**Тонзипрет® (ТОП).** Активные вещества: экстракт перца кайенского (*Capsicum annuum* L), экстракт гваякового дерева (*Guaiacum officinale* L./*Guaiacum sanctum* L.) настойка лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.).

Гомеопатический препарат для лечения боли в горле, в форме таблеток для рассасывания, содержащий экстракты перца кайенского 37,5% в разведении D3, гваякового дерева 37,5% в разведении D3, матричную настойку лаконоса американского 25,0%. С целью минимизации содержания этанола в тест-системе смесь деалкоголизирована [ $>0,5\%$  (v/v)] ротационным выпариванием, при этом качество деалкоголизированного испытуемого образца соответствовало требованиям для производства растительного лекарственного препарата Тонзипрет®, что подтверждено результатами испытаний на подлинность.

Концентрация этанола в экстрактах БРО, ТОН и ТОП была доведена до 0,37%. Концентрация экстрактов, входящих в состав БРО ТП и СИНэ, – до 100 мг/мл.

РЭ центрифугированы со скоростью 3000 об/мин в течение 10 мин и стерилизованы путем фильтрации (диаметр пор фильтра – 0,22 мкм). С целью получения исходного раствора для экспериментов концентрация этанола доведена до 0,37% с помощью фосфатно-солевого буферного

раствора (Ф-СБР). Для экспериментов были подготовлены двукратные серийные разведения соответствующего исходного раствора в разведении 1:10 до получения разведения 1:2560 в среде Игла в модификации Дульбекко (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium* – DMEM); для контроля в качестве растворителя использовали этанол той же концентрации, что и в испытуемых образцах.

### Клетки и вирусы

В качестве клеток-хозяев для выращивания вируса использовались клетки Веро [20], в соответствии со стандартными процедурами культивируемые в среде DMEM, в атмосфере с содержанием 5% CO<sub>2</sub>, при температуре 37°C. Клетки засеивались в 96-луночные планшеты и инфицировались изолятом SARS-CoV-2 при множественности заражения 0,05 в течение 24 ч в присутствии одного из РЭ (в серийных двукратных разведениях) или растворителя, используемого для контроля. Перед сбором супернатантов клеточных культур и определением вирусной РНК (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией в реальном времени [21], с использованием системы StepOnePlus™ – Thermo Fisher Scientific – с фаговыми частицами MS2 для экзогенного внутреннего контроля) клетки инкубировали в течение 24 ч в присутствии РЭ. Токсичность экстрактов оценивалась в течение 48 ч с помощью колориметрического теста [22]. Полумаксимальную ингибирующую (Inhibition Concentration – IC<sub>50</sub>) и полумаксимальную цитотоксическую концентрации (Cytotoxic Concentration – CC<sub>50</sub>) определяли с помощью GraphPadPrism (версия 8.4.2). Значимой считалась токсичность  $\geq 50\%$ .

Для оценки инактивации вируса вне клеток исходное разведение вируса SARS-CoV-2 (100 мкл), содержащее 4 тыс. бляшкообразующих единиц, инкубировали при комнатной температуре с выбранными РЭ (100 мкл) в течение 15 или 60 мин (инкубация в течение 60 мин выступала в качестве контроля). Инкубирование прекращали добавлением 800 мкл DMEM с последующим титрованием на клетках Веро. Лунки промывали через 120 мин после заражения и вновь инкубировали в отсутствие РЭ на протяжении 48 ч. Титры измерялись количественно, путем определения инфицирующей дозы в культуре ткани (Median Tissue Culture Infectious Dose – TCID<sub>50</sub>) [23].

### Статистика

Статистические расчеты выполнялись с использованием логарифмически трансформированных данных вирусной нагрузки в супернатантах клеточных культур, сравниваемых с разведением 1:2560. Проводился однофакторный дисперсионный анализ с повторным измерением и множественным сравнением Даннета. Значимым считали уровень  $p > 0,05$ .

### Результаты

В ходе эксперимента установлено, что высокие концентрации РЭ оказывали дозозависимое токсическое воздействие (табл. 1). Оценка противовирусной активности РЭ при нецитотоксических концентрациях (рис. 1) показала, что БРО и СИНэ не оказывали существенного влияния на снижение количества копий вирусной РНК. В то же время ее

Рис. 1. Снижение количества копий РНК SARS-CoV-2 под действием РЭ.

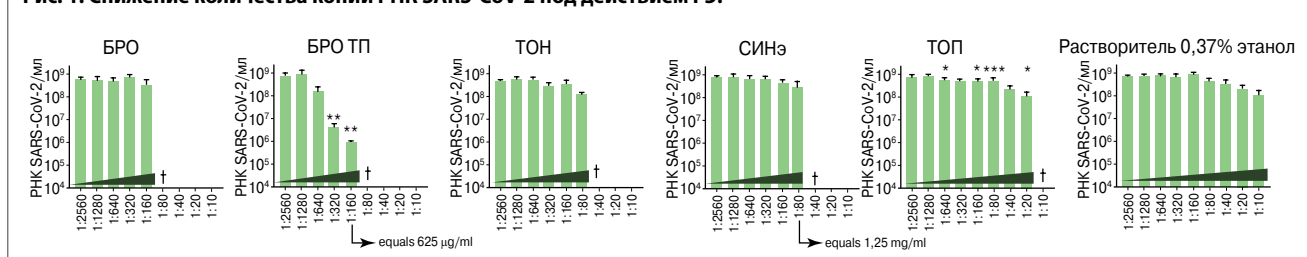


Таблица 1. Цитотоксичность РЭ в клетках Веро.  $CC_{50}$  определенная с помощью колориметрического теста

Препарат	Неинфицированные клетки	Инфицированные клетки
БРО	1:174	1:153
БРО ТП	1:153,5 (651 мкг/мл)	1:156,7 (638 мкг/мл)
ТОН	1:94,6	1:73,8
СИНэ	1:58,9 (1698 мкг/мл)	1:52,6 (1901 мкг/мл)
ТОП	1:17	1:6,75
Растворитель этанол	1:6,3	1:1,73

снижение примерно на один порядок (в 10 раз) наблюдалось под действием ТОП и ТОН в максимальной нецитотоксической концентрации ( $<CC_{50}$ ). Воздействие и ТОП, и ТОН приводило к угнетению репликации вирусной РНК до 87%, что сходно со снижением вирусной нагрузки, наблюдаемой при действии ЭР (этанол) в самом низком его разведении.

Применение БРО ТП способствовало снижению количества копий вирусной РНК SARS-CoV-2 в 1 тыс. раз в зависимости от концентрации в нецитотоксическом диапазоне, что свидетельствует о наличии у него существенной противовирусной активности (см. рис. 1). Для выяснения того, обусловлена ли данная активность БРО ТП прямой инактивацией вируса (в сравнении с ТОН и ТОП), SARS-CoV-2 инкубировали с этими РЭ в течение 60 мин. Полученные данные свидетельствовали о снижении титров вируса (в зависимости от времени): до 38% при контакте с БРО ТП, до 59% – с ТОН и до 65% при воздействии ТОП в сравнении с инкубацией в Ф-СБР в течение 60 мин (табл. 2), что указывает на потенциальную вирулицидную активность РЭ, но не объясняет мощной противовирусной активности БРО ТП при культивировании с инфицированными клетками Веро.

Представлены средние значения трех независимых экспериментов  $\pm$  стандартная ошибка среднего (Standart Error of Mean – SEM). Символ † – концентрации экстрактов  $\geq CC_{50}$ . БРО ТП и СИНэ: концентрация исходного раствора – 100 мг/мл, концентрация в ходе анализа – 10 мг/мл (разведение 1:10), 5 мг/мл (1:20), 2,5 мг/мл (1:40), 1,25 мг/мл (1:80), 625 мкг/мл (1:160), 312,5 мкг/мл (1:320), 156,25 мкг/мл (1:640), 78 мкг/мл (1:1280) и 39 мкг/мл (1:2560) соответственно.

## Обсуждение

Потенциал активности лекарственных средств растительного происхождения в отношении SARS-CoV-2 и купирования клинических проявлений COVID-19 очень мало изучен. В первых клинических рекомендациях, разработанных в Китайской Народной Республике и посвященных как лечению больных, так и мероприятиям по сдерживанию новой пандемии, позиционировалось использование традиционных лекарственных средств, включая препараты растительного происхождения [24].

Один из примеров растительного компонента, обладающего несомненной активностью в отношении вируса, – микро-РНК, экстрагированная из жимолости и способная угнетать репликацию SARS-CoV-2 [25]. Другие исследования метаболитов растений ограничивались главным образом экспериментами *in silico* – компьютерное моделирование эксперимента с использованием метода молекулярного моделирования (молекулярный докинг) для оценки потенциальной ингибирующей активности хорошо изученных молекул растительного происхождения в отношении вирусных факторов [26–28]. К сожалению, в настоящее время экспериментальные подтверждения противовирусной активности таких метаболитов растительного происхождения практически отсутствуют.

Представленные результаты пилотных экспериментов свидетельствуют о том, что валидированные экстракты ле-

Таблица 2. Инактивация вне клеток по титрам SARS-CoV-2. Титры SARS-CoV-2 после инкубации с РЭ в течение указанного времени. Значения выражены в процентах от титра после обработки Ф-СБР в течение 1 ч (=100%)

Препарат	15 мин	1 ч
БРО ТП, %	88	62
ТОН, %	60	41
ТОП, %	70	35

карственных растений, в частности БРО ТП и, в меньшей степени, ТОН и ТОП, способны препятствовать репликации SARS-CoV-2 в клетках Веро. Другие исследованные РЭ – БРО и СИНэ – не продемонстрировали заметного влияния на число копий вирусной РНК. Таким образом, все РЭ различались по своей потенциальной противовирусной активности в культуре клеток, что позволяет предположить наличие у них избирательной специфичности эффектов.

Воздействие ЭР приводило к умеренному снижению количества копий вирусной РНК в максимальной исследованной концентрации (разведение исходного раствора 1:10, что соответствует 0,037% этанола). То, что эта концентрация значительно превышала  $CC_{50}$  каждого из исследуемых РЭ, с высокой вероятностью исключает допустимость того, что противовирусное действие обусловлено растворителем. Факт того, что прямая инактивация вируса РЭ была неполной после инкубации в течение 60 мин, свидетельствует в пользу того, что противовирусный эффект БРО ТП в основном обусловлен влиянием на репликацию вируса и/или на клеточный механизм репликации.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что отдельные препараты РЭ обладают определенным потенциалом в отношении угнетения репликации SARS-CoV-2 *in vitro*. Принимая во внимание то, что препараты растительного происхождения широко применяются в клинической практике для симптоматической терапии различных поражений респираторного тракта (ринит, риносинусит, тонзиллит, тонзиллофарингит, острый бронхит) [14, 16, 29, 30–37] и к тому же обладают противовоспалительным действием, можно предполагать, что их клинические эффекты, безусловно, востребованы при лечении респираторных симптомов, инициируемых SARS-CoV-2 [17, 30–36, 38].

По мнению авторов, в ближайшей перспективе идентификация молекул растительного происхождения может помочь в выявлении новых механизмов действия и терапевтических целей в лечении инфекционных поражений, ассоциированных с SARS-CoV-2. Пример тому – активные компоненты корня примулы, представляющие особый интерес для последующего более детального и пристального изучения [31–33]. Кроме того, независимые клинические исследования эффективности БРО и БРО ТП продемонстрировали их сопоставимую эффективность в лечении острого бронхита [31, 38].

Препараты, исследованные в рамках описанных экспериментов, различаются по составу и содержат ряд потенциально активных органических веществ – флавоноидов, терпеноидов и полисахаридов. С учетом того, что до настоящего времени непосредственные молекулярные механизмы угнетения репликации SARS-CoV-2 не определены, противовирусная активность растительных компонентов может быть объяснена связыванием некоторых из них с вирусными белками, что препятствует проникновению вируса в клетку или его репликации. Кроме того, нельзя исключить и наличие потенциала прямого вирулицидного действия (в особенности у ТОП и ТОН).

Важно отметить, что метаболиты (лютеолин, кверцитин или апигенин), содержащиеся в исследованных РЭ [39], способны связываться с ангиотензинпревращающим ферментом-2 – местом прикрепления коронавируса к поверхности

клетки – или с вирусными белками, например главной протеазой, и тем самым препятствовать проникновению вируса в клетку или угнетать его репликацию [26–28].

Поскольку исследованные растительные лекарственные препараты содержат множество активных метаболитов, велика вероятность того, что их компоненты нацелены на разные стадии репликации вируса и могут действовать синергически. Кроме того, противовирусная активность может быть обусловлена и благоприятной модуляцией иммунного ответа, способствующей уменьшению выраженности клинической симптоматики. Безусловно, подобные иммуномодулирующие эффекты чрезвычайно сложно оценить, используя лишь модели клеточных культур.

### Заключение

Невозможность переноса результатов, полученных на культуре клеток, в реальные клинические условия – значимое ограничение проведенных пилотных экспериментов, поэтому авторы полагают, что необходимо продолжение исследовательской работы для детального выяснения потенциала растительных лекарственных средств в отношении SARS-CoV-2, ведь умеренный противовирусный эффект в культуре клеток *in vitro* *in vivo* может проявляться более выраженно.

Тем не менее полученные результаты – несомненно первые доказательства того, что РЭ обладают потенциалом в отношении угнетения активности SARS-CoV-2 и, вполне вероятно, способны облегчать клинические проявления COVID-19 и предотвращать развитие осложнений.

**Конфликт интересов.** A.G., A.R., M.D.P., P.S. и B.S. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** A.G., A.R., M.D.P., P.S., and B.S. declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Компания «Бионорика СЕ» принимала участие в разработке исследования и подготовке рукописи, но не в сборе, анализе и интерпретации данных.

**Funding.** Bionorica SE was involved in the study design and manuscript preparation, but not in the data collection, analysis, and interpretation.

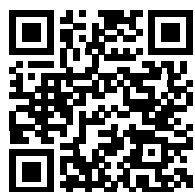
### Литература/References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Numbers at a glance. 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 01.06.2021.
2. Tay MZP, Rénia CM. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74.
3. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020;371:m3862.
4. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.
5. Sahebnaasagh A, Avan R, Saghaei F, et al. Pharmacological treatments of COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2020;72(6):1446-78. DOI:10.1007/s43440-020-00152-9
6. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med.* 2011;17(10):1217-20.
7. Akram M, Tahir IM, Shah SMA, et al. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. *Phytother Res.* 2018;32(5):811-22.
8. Popovych V, Koshel I, Malofichuk A, et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(2):265-73.
9. Kim Y, Narayanan S, Chang KO. Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. *Antiviral Res.* 2010;88(2):227-35.
10. Kashiwada Y, Aoshima A, Ikeshiro Y, et al. Anti-HIV benzyloisoquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera*, and structure-activity correlations with related alkaloids. *Bioorg Med Chem.* 2005;13(2):443-8.
11. Karimi A, Moradi MT, Saeedi M, et al. Antiviral activity of *Quercus persica* L.: High efficacy and low toxicity. *Adv Biomed Res.* 2013;2:36.

12. Popovich VI, Koshel IV. Dysbiosis of the nasopharynx in chronic adenoiditis associated with Epstein-Barr virus infection. The possibilities of its correction to determine the indications for adenotomy. *Rynolohyya*. 2015;2015(1):20-9.
13. Wosikowski K, Seifert S, Melnykov O, Haunschild J. Imupret® inhibits respiratory syncytial virus replication and displays in vitro and in vivo immunomodulatory properties. *Planta Med*. 2013;79:PB48.
14. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417-26.
15. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2015;157(157 Suppl. 4):6-11.
16. Jund R, Mondigler M, Stammer H, et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):42-50.
17. Seibel J, Pergola C, Werz O, et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine*. 2015;22(13):1172-7.
18. Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78-87.
19. Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1-7.
20. Jureka AS, Silvas JA, Basler CF. Propagation, inactivation, and safety testing of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(6):622.
21. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045.
22. Cory AH, Owen TC, Barltrop JA, Cory JG. Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture. *Cancer Commun*. 1991;3(7):207-12.
23. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am J Epidemiol*. 1938;27(3):493-7.
24. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res*. 2020;7(1):4.
25. Zhou LK, Zhou Z, Jiang XM, et al. Absorbed plant MIR2911 in honeysuckle decoction inhibits SARS-CoV-2 replication and accelerates the negative conversion of infected patients. *Cell Discov*. 2020;6:54.
26. Khare P, Sahu U, Pandey SC, Samant M. Current approaches for target-specific drug discovery using natural compounds against SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020;290:198169.
27. Mani JS, Johnson JB, Steel JC, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res*. 2020;284:197989.
28. Sharma A, Vora J, Patel D, et al. Identification of natural inhibitors against prime targets of SARS-CoV-2 using molecular docking, molecular dynamics simulation and MM-PBSA approaches. *J Biomol Struct Dynamics*. 2020:1-16. DOI:10.1080/07391102.2020.1846624
29. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789.
30. Müller M, Sewald K, Braun A, et al. Anti-inflammatory efficacy of the herbal medicinal product Bronchipret® tablets in murine respiratory syncytial virus lung infection. *Keystone Symposia*. Keystone, 2014.
31. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607-15.
32. Seibel J, Kryshen K, Pongrácz JE, Lehner MD. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;51:10-7.
33. Seibel J, Wonnemann M, Werz O, Lehner MD. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. *Clin Phytosci*. 2018;4(1):4.
34. Cho DY, Skinner D, Mackey C, et al. Herbal dry extract BNO 1011 improves clinical and mucociliary parameters in a rabbit model of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(6):629-37.
35. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715-20.
36. Kreindler JL, Chen B, Kreitman Y, et al. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(6):439-43.
37. Zupanets IA, Shebeko SK, Popovych VI, Zimin SM. Study of the anti-inflammatory effect of the combined extract BNO 1016 in a leukotriene-dependent in vivo inflammation model. *Clin Phytosci*. 2020;6(1):7.
38. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652-60.
39. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum. 7 July 2015. EMA/HMPC/55837/2011 2015 [3 Dec 2020]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum_en.pdf). Accessed: 01.06.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU