

**Jadwiga Mielcarek*

Fitozwiązki i substancje naturalne wspomagające leczenie COVID-19

Phytochemicals and natural substances supporting the treatment of COVID-19

Wydział Studiów Edukacyjnych, Wyższa Szkoła Edukacji i Terapii im. prof. Kazimiery Milanowskiej w Poznaniu
Rektor Uczelni: prof. dr hab. n. med. Wanda Stryła

SUMMARY

The new coronavirus SARS-CoV-2 causing COVID-19 a severe acute respiratory syndrome, causes the global mortality and burden of the blockade. The COVID-19 disease, said to be of zoonotic origin, has quickly become the pandemic responsible for the current global health crisis. COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. Over the past year, there has been a continued increase in the number of published articles on COVID-19, including reports of infected cases, deaths, disease severity, and disease susceptibility. The goal of many recently published articles is to draw the attention of physicians and pharmacists to the importance of natural products and nutraceuticals in the treatment of COVID-19. It is emphasized that, in the absence of specific drugs for COVID-19, there is an urgent need to find alternative approaches to strengthen the resilience of the general population and pave the way for the development of drugs that can be used to treat COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, herbs, nutraceuticals

STRESZCZENIE

Nowy koronawirus SARS-CoV-2, wywołujący COVID-19, ciężki ostry zespół oddechowy, jest przyczyną globalnej śmiertelności i obciążeń związanych z blokadą. Choroba COVID-19, o której mówi się, że jest pochodzenia odzwierzęcego, szybko wywołała pandemię odpowiedzialną za obecny światowy kryzys zdrowotny. W ciągu ostatniego roku obserwowano i nadal obserwuje się wzrost liczby opublikowanych artykułów na temat COVID-19, w tym doniesień o zakażonych przypadkach, zgonach, ciężkości choroby i podatności na chorobę. Celem wielu ostatnio publikowanych artykułów jest zwrócenie uwagi lekarzy i farmaceutów na znaczenie produktów naturalnych i nutraceutyków w leczeniu COVID-19. Podkreśla się, że wobec braku konkretnych leków na COVID-19 istnieje pilna potrzeba poszukiwania alternatywnych metod, aby wzmocnić ogólną odporność populacji i uutorować drogę do opracowania leków, które mogą być stosowane w terapii pacjentów z COVID-19.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, zioła, nutraceutyki

Wstęp

Pandemia spowodowana przez koronawirusa SARS-CoV-2, wywołującego chorobę zakaźną dróg oddechowych, określaną jako ciężki ostry zespół oddechowy (COVID-19), doprowadziła do niszczycielskich skutków dla zdrowia i gospodarki na całym świecie (1).

Wiek i choroby współistniejące, takie jak otyłość, cukrzyca, choroby układu krążenia, nadciśnienie i choroby płuc, wpływają na przebieg zakażenia (2). Ponad 80% przypadków jest łagodnych, podczas gdy pozostałe wiążą się z ciężką niewydolnością płucną, wstrząsem, uszkodzeniem mięśnia sercowego, niewydolnością

serca, zaburzeniami krzepnięcia i niewydolnością nerek (3). Ciężki przebieg choroby jest wynikiem nadmiernej reakcji układu odpornościowego, prowadzącej do uwolnienia wielu cytokin i chemokin, zwanych również burzą cytokin (4, 5). Huang i wsp. podali, że u pacjentów z COVID-19 rozwija się zespół ostrej niewydolności oddechowej, po którym następują anemia, ostre urazy serca i wtórne infekcje (3, 6).

Dopiero w ostatnim czasie udało się kilku firmom farmaceutycznym wdrożyć do praktycznego zastosowania szczepionki, trwają dalsze prace nad ich udoskonalaniem, a także poszukuje się innych środków

farmakologicznych zapobiegających infekcjom wirusowym i je leczących. Od sierpnia 2020 roku (oprócz szczepionek) nie zgłoszono jednak żadnej skutecznej procedury leczenia COVID-19 i nie wskazano konkretnego leku zalecanego w terapii. Dostępne są tylko leczenie objawowe i działania zapobiegawcze w celu zmniejszenia rozprzestrzeniania się i nasilenia zakażenia (dystans społeczny, częste mycie rąk, konsekwentne i prawidłowe zasłanianie twarzy w miejscach publicznych), ważna jest też wczesna diagnoza (7, 8). W warunkach klinicznych stosuje się leki przeciw grypie i kortykosteroidy. Do tej pory podejmowano próby terapii antybiotykami (cefalosporyny, azytromycyna, wankomycyna, chinolony, tygocyklina), lekami przeciwwirusowymi (lopinawir, rytonawir, remdesiwir i oseltamiwir) oraz kortykosteroidami (deksametazon i karbapenemy) (9, 10). Kliniczna skuteczność wszystkich tych metod leczenia wymaga jednak dalszego potwierdzenia. Inne strategie terapeutyczne obejmują stosowanie surowicy pobranej od osób po rekonwalescencji, interferonu, terapii przeciwzapalnych i wspomaganie respiratorowego.

Z tego względu ostatnio coraz częściej powraca się do wyników wcześniejszych badań dotyczących znaczenia immunomodulacyjnego i działania przeciwwirusowego ziół i składników żywności w odniesieniu do wirusa grypy i koronawirusów (11, 12). Ponieważ nie zostały jeszcze opracowane skuteczne leki na zahamowanie obecnej pandemii, uzasadnione jest promowanie stosowania odpowiedniej diety i preparatów ziołowych jako terapii profilaktycznej przeciwko COVID-19 (13-16). Liczba istniejących doniesień literaturowych niepodważalnie dowodzi, że żywność i zioła mają potencjalne właściwości przeciwwirusowe przeciwko SARS-CoV-2 i mogą zapobiegać COVID-19. Zakłada się, że zioła mogą być stosowane w terapii uzupełniającej w celu zapobiegania infekcjom i wzmacniania odporności oraz jako środki przeciwwirusowe do masek i dezynfekujące do ograniczania przenoszenia aerozoli lub odkażające do dezynfekcji powierzchni (17-19).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) z zadowoleniem przyjmuje wprowadzane na całym świecie innowacje, w tym zmianę przeznaczenia leków tradycyjnych i opracowywanie nowych terapii w poszukiwaniu potencjalnych metod leczenia COVID-19.

Fitozwiązki i produkty naturalne w walce z COVID-19

WHO uznaje, że medycyna tradycyjna, komplementarna i alternatywna, wykorzystująca fitozwiązki i produkty naturalne, ma wiele zalet (20).

Przed odkryciem antybiotyków ekstrakty ziołowe odgrywały ważną rolę w leczeniu chorób. Aktualnie oczyszczone produkty naturalne i ekstrakty ziołowe zapewniają bogatą pulę związków do opracowywania nowych leków przeciwwirusowych (21). Lin i wsp. (22) podsumowali działanie przeciwwirusowe różnych produktów naturalnych i leków ziołowych przeciwko niektórym patogenom wirusowym, takim jak: RSV, wirus odry, wirus dengi, wirus grypy, ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), HSV, HCV, wirus zapalenia wątroby typu B, enterowirus 71, wirus Cocksackie i koronawirus. Z kolei Cheng i wsp. zbadali aktywność przeciw koronawirusom naturalnych glikozydów triterpenowych (saikosaponiny A, B, C i D), ekstrahowanych z roślin leczniczych (*Bupleurum* spp., *Scrophularia scorodonia* i *Heteromorpha* spp). Okazało się, że badane fitozwiązki znacząco hamowały wczesny etap zakażenia ludzkim koronawirusem 229E poprzez zakłócanie replikacji, wchłaniania i penetracji wirusa (5, 23). W 2008 roku Lau i wsp. (24) wykazali, że wodny ekstrakt z *Houttuynia cordata* przeciwdziała zakażeniu SARS-CoV u myszy, zarówno poprzez poprawę odpowiedzi immunologicznej, jak i bezpośrednie działanie przeciwwirusowe. Ekstrakt ten stymulował odporność komórkową, jak również osłabiał replikację wirusa poprzez hamowanie kluczowych enzymów wirusowych (polimerazy RNA zależnej od RNA i proteazy 3CL), zaangażowanych w proces replikacji. Wyciąg z korzeni *Pelargonium sidoides* został przetestowany klinicznie w leczeniu ludzkiego koronawirusa, wirusa grypy A (H1N1 i H3N2), RSV, wirusa Cocksackie, wirusa paragrypy, kaszlu, URTIs i wywołującego choroby żołądkowo-jelitowe (25-28). Udowodniono, że ekstrakt lukrecjowy z korzenia *Glycyrrhiza glabra* wykazuje *in vitro* aktywność przeciwko wirusowi pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej, wirusowi krowianki, SARS-CoV, RSV i HIV-1 (29, 30). Nasiona czarnuszki (*Nigella sativa*), oprócz aktywności przeciwcukrzycowej, przeciwutleniającej, przeciwnowotworowej, przeciwzapalnej, immunomodulującej, działa też rozszerzająco na oskrzela i chroni płuca (31, 32). W 2005 roku Li i wsp. przebadali ponad 200 chińskich ziół pod kątem aktywności przeciw SARS-CoV i stwierdzili, że ekstrakty z czterech roślin leczniczych, a mianowicie *Lindera aggregata*, *Pyrrhosia lingua*, *Lycoris radiata* i *Artemisia annua*, wykazują działanie przeciwwirusowe. Dalsze frakcjonowanie i oczyszczanie ekstraktu z *L. radiata* umożliwiło zidentyfikowanie likoriny jako potencjalnego kandydata do opracowania nowych leków przeciw SARS-CoV (12). Nawet jeśli terapie wywodzą się z tradycyjnej praktyki i są naturalne,

to kluczowe znaczenie ma ustalenie ich skuteczności i bezpieczeństwa na drodze rygorystycznych badań klinicznych.

Ang i wsp. (17) przeanalizowali potencjał tradycyjnych preparatów ziołowych, które zawierały łącznie 56 ziół, w leczeniu pacjentów z COVID-19. W innym badaniu przeprowadzonym przez Islam i wsp. wykazano, że szeroka gama związków roślinnych, w tym tyloforyna, likoryna, ouabaina, silvestrol, homoharringtonina i 7-metoksykryptopleuryna, znacząco tłumia różne koronawirusy, z wartościami IC_{50} wahającymi się od 12 do 143 nM (18). Natomiast Yu i wsp. wykazali, że flawonoidy pochodzenia roślinnego, mirycetyna i skutellareina, są inhibitorami helikazy SARS-CoV (33). Powyższe badania sugerują więc, że naturalne produkty i suplementy diety mogą pomóc w walce z pandemią, a wymienione rośliny lecznicze są rozważane jako możliwe sposoby leczenia COVID-19 i powinny być testowane pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa.

Chociaż w literaturze pojawiły się już wiarygodne dowody na potencjał tych związków w walce z trwającą pandemią COVID-19, systematycznie publikowane są nowe fakty (34). Przedstawione dane kliniczne są jednak nadal niejednoznaczne, a także brakuje spójności w informacjach, ponieważ niektóre badania kliniczne nie przyniosły oczekiwanych efektów. Niezgodności te mają związek z wieloma czynnikami, w tym stosowaną dawką, niejednorodnością populacji docelowej, stężeniem leku w osoczu, początkiem i czasem trwania leczenia oraz drogą podania (35). Biorąc pod uwagę te czynniki, w celu rozwiązania kontrowersji i wyjaśnienia kwestii uwarunkowanych stosowaniem wymienionych związków, konieczne są badania z randomizacją i grupą kontrolną. U niektórych pacjentów, którzy wyleczyli się z COVID-19, ponownie analiza daje wynik pozytywny (36). Dlatego, aby przeciwdziałać ciąglemu wzrostowi liczby ciężkich przypadków COVID-19, sugeruje się jak najszybsze przeprowadzenie oceny *in vitro* i *in vivo* oraz walidacji klinicznej proponowanych do leczenia związków naturalnych.

Potencjalni kandydaci do walki z COVID-19

Wobec braku konkretnych leków na COVID-19 istnieje pilna potrzeba poszukiwania metod alternatywnych. Wyniki dotychczasowych badań eksperymentalnych i klinicznych sugerują, że oprócz fitozwiązków – w walce z infekcją koronawirusem – może pomóc terapia polegająca na suplementacji witamin oraz niektórych mikro- i makroelementów. Dlatego zwraca się uwagę na rolę mikroelementów

i substancji bioaktywnych jako potencjalnych strategii w walce z COVID-19, ze względu na ich właściwości immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwwirusowe. Witaminy (A, C, D, E i z grupy B), minerały (selen) oraz substancje bioaktywne z kurkumy, jeżówki, propolisu, czosnku, soi, zielonej herbaty i inne polifenole zostały uznane za rokujące w oddziaływaniu z glikoproteinami kolców wirusa (37).

Pomimo braku szerszych danych klinicznych, przekonujące dowody zamieszczone w literaturze sugerują, że niektóre nutraceutyki (kwasy tłuszczowe omega-3, β -glukany, aminokwasy, probiotyki, witaminy i minerały) oraz związki pochodzenia roślinnego, otrzymywane z ekstraktów ziołowych, mogą być potencjalnie stosowane w leczeniu COVID-19 (38-42). Ponadto coraz częściej podkreśla się korzyści płynące ze stosowania takich naturalnych produktów w leczeniu różnych powikłań oddechowych i wstępnie zasugerowano, że można je odnieść do COVID-19.

Niedawne doniesienia wskazują, że suplementacja witaminą D_3 może zmniejszyć ryzyko zakażenia. Sugerowano, że jej stężenia w surowicy powyżej 40-60 $\mu\text{g/ml}$ (100-150 nmol/l) są wymagane, aby zapobiec infekcji, a wyższe dawki są wskazane do leczenia pacjentów już zakażonych (43). Na przykład, ostatnio zalecono codzienne spożycie 20-50 μg witaminy D_3 osobom otyłym, pracownikom służby zdrowia i palaczom w celu zwiększenia ich odporności na zakażenie COVID-19 (23). Yalaki i wsp. (44) podali, że suplementacja witaminą D_3 u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzelików zwiększa odporność i normalizuje czynność płuc. Inne badania również wiązały podawanie witaminy D_3 ze zmniejszonym prawdopodobieństwem rozwoju infekcji dróg oddechowych (45-47). Uważa się także, że podawanie dużej dawki witaminy C (1000-6000 mg) skraca u pacjentów okres stanu krytycznego na wentylacji mechanicznej o 25% oraz czas ich pobytu na oddziale intensywnej terapii (48-50).

Zhang i wsp. (51) zasugerowali, że melatonina, która ma właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne (przy dobrym profilu bezpieczeństwa), także potencjalnie moduluje układ odpornościowy, poprawia jakość snu, zmniejsza przepuszczalność naczyń, niepokój oraz konieczność stosowania środków uspokajających, co może prowadzić do poprawy wyników klinicznych u pacjentów z COVID-19. Naturalne związki mogą nie tylko modulować odporność, ale być również substancjami modelowymi i utorować drogę do opracowania leków skutecznych w leczeniu COVID-19 (9, 52, 53). Na obecnym etapie wiedzy na temat COVID-19 zwraca się uwagę na konieczność

dalszych badań klinicznych i eksperymentalnych, aby potwierdzić skuteczność związków naturalnych.

SARS, SARS-CoV-2 i MERS są znane jako wirusy otoczkowe, a kilka bioaktywnych lipidów, w tym kwasy tłuszczowe omega-3, takie jak kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA), wykazują zdolność dezaktywacji wirusów otoczkowych i zmniejszania ich proliferacji (54, 55). Niektóre metabolity EPA i kwasu arachidonowego, takie jak tromboksany, leukotrieny i prostaglandyny, wywołują stan zapalny, podczas gdy inne metabolity EPA i DHA, m.in. maresiny, protektyny, resolwiny i lipoksyny, hamują stan zapalny, modulują odpowiedź limfocytów T, zmniejszają obciążenie drobnoustrojami, zwiększają fagocytozę i przyspieszają procesy gojenia ran (56, 57). Te ostatnie bioaktywne lipidy można stosować w leczeniu zapalenia dróg oddechowych i powszechnych chorób płuc u ludzi, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) i astma (58). Niedawne badanie wykazało, że zarówno EPA, jak i DHA, pochodzące z oleju rybnego, poprawiały oddychanie u pacjentów z astmą (59). Dlatego doustne lub dożylnie podawanie EPA lub DHA może potencjalnie sprzyjać wyzdrowieniu pacjentów z COVID-19 (60).

W piśmiennictwie naukowym spośród minerałów podkreśla się znaczenie cynku i selenu dla optymalnego funkcjonowania układu odpornościowego. Selen zapewnia odporność na infekcje wirusowe poprzez homeostazę redoks i właściwości przeciwutleniające (61, 62).

Niedobór selenu wiąże się z upośledzeniem funkcji odpornościowej, prawdopodobnie z powodu zwiększonego stresu oksydacyjnego (63). Może to prowadzić do zmian w genomie wirusa i wpływać na zwiększenie jego zjadliwości i patogeniczności (64). Wykazano, że selen w diecie poprawia odporność na śmiertelną infekcję wirusem grypy H1N1 i potencjalnie może być stosowany w obecnej walce z COVID-19 (65-67). Dodatkowo, ze względu na właściwości przeciwwirusowe i immunomodulujące, w profilaktyce lub leczeniu COVID-19 można także rozważyć suplementację cynkiem (68-70).

Podsumowanie

Pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 poważnie zagraża zdrowiu publicznemu i wywołuje ogromny kryzys gospodarczy na całym świecie. Szybki wybuch choroby wykazał potrzebę opracowania nowych szczepionek i leków do walki z koronawirusem. Obecnie nie jest dostępna żadna terapia przeciwwirusowa, a leczenie jest głównie ukierunkowane na złagodzenie objawów i wzmocnienie odporności, ponieważ wiadomo, że upośledzony układ odpornościowy jest znanym czynnikiem ryzyka wszystkich infekcji wirusowych. Wobec braku konkretnych leków na COVID-19 istnieje pilna potrzeba poszukiwania metod alternatywnych. Z tego względu w ostatnim czasie podkreśla się potencjał różnych fitozwiązków, nutraceutyków i substancji bioaktywnych jako potencjalnych alternatywnych metod w walce z COVID-19.

Piśmiennictwo

- Holly JP, Biernacka K, Maskell N i wsp. Obesity, diabetes and COVID-19: An infectious disease spreading from the east collides with the consequences of an unhealthy western lifestyle. *Front Endocrinol* 2020; 1:582870.
- Contini C, Di Nuzzo M, Barp N i wsp. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. *J Infect Dev Ctries* 2020; 14(1):254-64.
- Zhu N, Zhang D, Wang W i wsp. A novel coronavirus from patients with *pneumonia* in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-33.
- Overview of the COVID-19 pandemic. The latest on the Covid-19 global situation & How the pandemic spread. www.who.int/coronaviruse/risk-comms-updates (data dostępu: listopad 2020).
- Dai Y, Qiang W, Gui Y i wsp. A large-scale transcriptional study reveals inhibition of COVID-19 related cytokine storm by traditional chinese medicines. *Sci Bull* 2021; Jan 12.
- Huang C, Wang Y, Li X i wsp. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497-506.
- Prada V, Benedetti L, Cocito D i wsp. High-dose immunoglobulin pulse therapy and risk of COVID-19 infection. *J Neurol* 2020; 1-3.
- Gupta MS, Kumar TP. The potential of ODDs as carriers for drugs/vaccines against COVID-19. *Drug Dev Ind Pharm* 2020; 18:1-10.
- Ahmed SS. The coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *J Adv Med Med Res* 2020; 32:1-9.
- Brendler T, Al-Harrasi A, Bauer R i wsp. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytother Res* 2020; 1-19.
- Yin L, Gao Y, Li Z i wsp. Analysis of Chinese herbal formulae recommended for COVID-19 in different schemes in China: A data mining approach. *Comb Chem High Throughput Screen* 2020; 10:1.
- Li SY, Chen C, Zhang HQ i wsp. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Res* 2005; 67 (1):18-23.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL i wsp. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12(4):988.
- Shahrajabian MH, Sun W, Soleymani A i wsp. Traditional herbal medicines to overcome stress, anxiety and improve mental health in outbreaks of human coronaviruses. *Phytother Res* 2020; 10:22.

15. Adhikari B, Marasini BP, Rayamajhee B i wsp. Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review. *Phytother Res* 2020; 10:9.
16. Alam MA, Gani MA, Shama G i wsp. Possible role of Unani pharmacology in COVID. *Rev Environ Health* 2020; 11:5.
17. Ang L, Lee HW, Kim A i wsp. Herbal medicine for treatment of children diagnosed with COVID-19: A review of guidelines. *Complement Ther Clin Pract* 2020; 39:101174.
18. Islam MT, Sarkar C, El-Kersh DM i wsp. Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. *Phytother Res* 2020; 34(10):4.
19. Michaelis M, Doerr HW, 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. *Phytomed* 2011; 18(5):384-6.
20. Singh S, Sharma B, Kanwar SS i wsp. Lead phytochemicals for anticancer drug development. *Front Plant Sci* 2016; 7:1667.
21. Altemimi A, Lakhssassi N, Baharlouei A i wsp. Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants* 2017; 6(4):42.
22. Lin LT, Hsu WC, Lin CC. Antiviral natural products and herbal medicines. *J Tradit Complement Med* 2014; 4:24-35.
23. Cheng PW, Ng LT, Chiang LC i wsp. Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E *in vitro*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(7):612-6.
24. Lau KM, Lee KM, Koon CM i wsp. Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *J Ethnopharmacol* 2008; 118(1):79-85.
25. Oliveira AF, Teixeira RR, Oliveira ASD i wsp. Potential Antivirals: Natural products targeting replication enzymes of dengue and chikungunya viruses. *Molecul* 2017; 22(4):505.
26. Maree JE, Viljoen AM. Phytochemical distinction between *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme* – A quality control perspective. *S Afr J Bot* 2012; 82:83-91.
27. 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; 11:91-8.
28. Baars EW, Zoen EBV, Breikreuz T i wsp. The contribution of complementary and alternative medicine to reduce antibiotic use: A narrative review of health concepts, prevention, and treatment strategies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 3:5365608.
29. Fiore C, Eisenhut M, Krause R i wsp. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytother Res* 2008; 22(2):141-8.
30. Feng Yeh C, Wang KC, Chiang LC i wsp. Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol* 2013; 148:466-73.
31. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M i wsp. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3(5):337-42.
32. Dajani EZ, Shahwan TG, Dajani NE. Overview of the pre-clinical pharmacological properties of *Nigella sativa* (black seeds): A complementary drug with historical and clinical significance. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67(6):801-17.
33. Yu MS, Lee J, Lee JM i wsp. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 2(12):4049-54.
34. Umesh Kundu D, Selvaraj C, Singh SK i wsp. Identification of new anti-nCoV drug chemical compounds from Indian spices exploiting SARS-CoV-2 main protease as target. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 2:1-9.
35. Boone HA, Medunjanin D, Sijerčić A. Review on potential of phytotherapeutics in fight against COVID-19. *Int J Innov Sci Res Technol* 2020; 5:481-91.
36. Xing Y, Mo P, Xiao Y i wsp. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(10):1-4.
37. Pae M, Wu D. Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. *Nutr Res* 2017; 41:14-35.
38. West NP, Horn PL, Pyne DB i wsp. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr* 2014; 33:581-7.
39. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L i wsp. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1):55-61.
40. Ozen M, Kocabas Sandal G, Dinleyici EC. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: A systematic review. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15:9-20.
41. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 132:41-8.
42. Hor YY, Lew LC, Lau ASY i wsp. Probiotic *Lactobacillus casei* Zhang (LCZ) alleviates respiratory, gastrointestinal & RBC abnormality via immuno-modulatory, anti-inflammatory & anti-oxidative actions. *J Funct Foods* 2018; 44:235-45.
43. Loeb M, Dang AD, Thiem VD i wsp. Effect of vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses* 2019; 13(2):176-83.
44. Yalaki Z, Taşar MA, Oney H i wsp. Comparison of viral agents and vitamin D levels in children with acute bronchiolitis infection. *J Pediatr Inf* 2019; 13(1):e14-e20.
45. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of vitamin D status for enhanced immuno-protection against Covid-19. *Ir Med J* 2020; 113(4):58.
46. Larkin A, Lassetter J. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: Identification and treatment. *J Pediatr Health Care* 2014; 28(6):572-82.
47. Da Boit M, Gabriel BM, Gray P i wsp. The effect of fish oil, vitamin D and protein on URTI incidence in young active people. *Int J Sports Med* 2015; 36(5):426-30.
48. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: A meta-regression analysis. *J Intensive Care* 2020; 8:15.
49. Hemilä H. Vitamin C and common cold-induced asthma: A systematic review and statistical analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9(1):46.
50. Jeong YJ, Kim JH, Kang JS i wsp. Mega-dose vitamin C attenuated lung inflammation in mouse asthma model. *Anat Cell Biol* 2010; 43:294-302.
51. Zhang R, Wang X, Ni L i wsp. COVID-19. Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250:117583.
52. Zhang JL, Li WX, Li Y i wsp. Therapeutic options of TCM for organ injuries associated with COVID-19 and the underlying mechanism. *Phytomed* 2020:153297.
53. Murphy EJ, Masterson C, Rezoagli E i wsp. β -Glucan extracts from the same edible shiitake mushroom *Lentinus edodes* produce differential *in-vitro* immunomodulatory and pulmonary cytoprotective effects – Implications for coronavirus disease (COVID-19) immunotherapies. *Sci Total Environ* 2020; 732:139330.

54. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM i wsp. Insights into the recent 2019 novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* 2020; 9(3):186.
55. Chandrasekharan JA, Marginean A, Sharma-Walia N. An insight into the role of arachidonic acid derived lipid mediators in virus associated pathogenesis and malignancies. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2016; 126:46-54.
56. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J i wsp. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med* 2016; 8:353.
57. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2016, 785:144-55.
58. Ramsden CE. Breathing easier with fish oil – a new approach to preventing asthma? *N Engl J Med* 2016; 375:2596-8.
59. Miyata J, Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol Int* 2015; 64(1):27-34.
60. Das UN. Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res* 2020; 51(3):282-6.
61. Wiesner-Reinhold M, Schreiner M, Baldermann S i wsp. Mechanisms of selenium enrichment and measurement in brassicaceous vegetables, and their application to human health. *Front Plant Sci* 2017; 8:1365.
62. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T i wsp. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients* 2019; 1(9):2101.
63. Xu J, Gong Y, Sun Y i wsp. Impact of selenium deficiency on inflammation, oxidative stress, and phagocytosis in mouse macrophages. *Biol Trace Elem Res* 2020; 194(1):237-43.
64. Harthill M. Review: Micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143(3):1325-36.
65. Yu L, Sun L, Nan Y i wsp. Protection from H1N1 influenza virus infections in mice by supplementation with selenium: A comparison with selenium-deficient mice. *Biol Trace Elem Res* 2011; 14(1-3):254-61.
66. Li Y, Lin Z, Guo M i wsp. Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by functionalized selenium nanoparticles with amantadine through ROS-mediated AKT signaling pathways. *Int J Nanomedicine* 2018; 13:2005-16.
67. Li Y, Lin Z, Gong G i wsp. Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by selenium nanoparticles functionalized with arbidol through ROS-mediated signaling pathways. *J Mater Chem B* 2019; 7:4252-62.
68. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143:109878.
69. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* 2017; 9(13):1286.
70. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: A new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev* 2010; 68(1):30-7.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 16.02.2021

zaakceptowano/accepted: 02.03.2021

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Jadwiga Mielcarek
Wyższa Szkoła Edukacji i Terapii
im. prof. Kazimiery Milanowskiej
ul. Grabowa 22, 61-473 Poznań
e-mail: jmielcar@ump.edu.pl